

〔結果〕回答は31名から得られたので結果を図1～6に示した。回答は比較的経験年数の長いベテラン病院勤務医からのものが多く、後発医薬品使用に対して必ずしも積極的ではない姿勢が窺われた。その理由としては医療費の節減や患者負担の軽減は認めるものの、品質や効果・安全性に対する不安、情報の乏しさなどがあげられた。後発医薬品の問題を実感しているものは6割程度でツロブテロール貼付薬における粘着力の低下、皮膚かぶれの増加、吸収速度の問題（副作用増加、作用持続時間短縮）、プランルカストドライシロップによる効果減弱、徐放性テオフィリン製剤による徐放性の問題などが挙げられた。一方、後発品使用促進の最も大きなメリットとして期待されている医療費節減については約半数の医師が実感しており、医療機関の収益増大や患者負担の軽減を経験していた。また、後発品のほうが使用しやすくなった（点眼薬の刺激が少ない、味がよくなったり量が減ったので服用しやすくなった、など）との意見も少数ながらみられた。

医師の後発医薬品に対する関心度は必ずしも高いとはいえず、積極的な後発品導入の意欲は乏しい。一部の薬剤で先発品に比べ効果の低下や副作用発現などの問題が指摘されており後発品全体への不信感を増大している側面が推察される。後発医薬品の適切な普及には品質や有効性・安全性などに関する情報がより整備され処方する医師に対し安心を与える必要がある。また、問題のある薬品については早急な警告や注意喚起を行い、差別化を計れるようにすべきであろう。

#### ⑦適応外医療機器について

これまで本学会は吸入療法に不可欠であるネブライザー吸入器ならびに吸入補助器具としてのスパーサーについて検討を続けてきた。日本アレルギー学会は日本小児アレルギー学会、日本呼吸器学会とともにスパーサーを用いた吸入ステロイド療法の普及を臨床現場における最優先課題と判断し、乳幼児吸入ステロイド療法管理指導致料の新規保険導入を要望することとしている。しかし、スパーサー使用は単に吸入ステロイド療法に限定されるものではなく吸入療法全般の問題であり、医療機器として保険適応

されることが望ましいと考える。また、ネブライザー吸入は発作時の使用等も含め喘息患者にとってQOL向上に有用であるばかりでなく、救急受診が減じるなどの全般的医療費節減に役立つことが期待される。

在宅医療の推進に伴い、在宅酸素療法や在宅人工呼吸療法を受ける患者数が増加している。しかし、

図1 医師経験年数

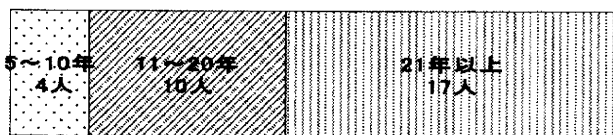


図2 回答者の勤務形態

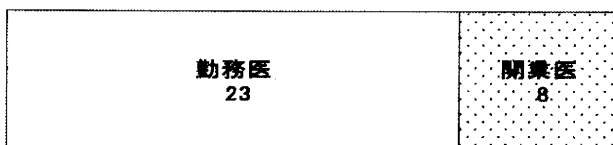


図3 後発品使用について

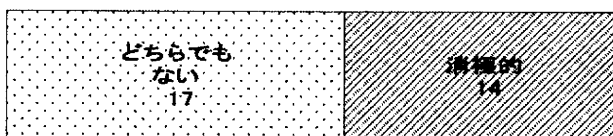


図4 後発品の品質等に問題

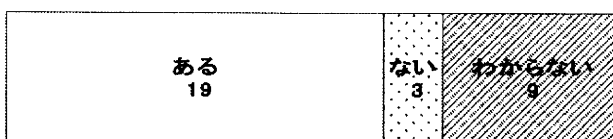
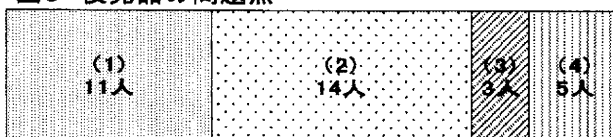
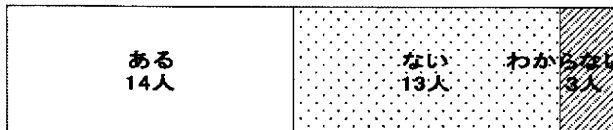


図5 後発品の問題点



- (1) 先発品と同等の効果があるとはいえない品目がある
- (2) 先発品と溶出性や血中濃度等が異なると思われる品目がある
- (3) 先発品には見られない副作用を経験した事例がある
- (4) 後発品に変更したことで症状が悪化したと思われる事例がある
- (5) その他

図6 後発品のメリット



その実態を把握するための調査は近年全く行われていない。安全な在宅医療を保証し患者の QOL 向上を図るために様々な努力が払われているが、周辺医療機器や消耗品などは一括して管理料としての請求が許容されているに過ぎず、患者負担や医療機関の負担増が問題となっている。そこで本年度より当学会では在宅酸素療法については日本医療ガス工業会の協力の下に施設対象アンケートの実施、在宅人工呼吸療法については医療機器工業会の協力を得て実施予定の日本呼吸療法学会の調査結果を参考に解析を進めるために関係機関との意見調整を行い、次年度以降の実態把握ならびに保険適応外医療機器の問題を明らかとするための準備を開始した。

### C. 研究発表

1. 肥沼悟郎. 小児特発性間質性肺炎の現状と課題.  
日児誌 114 : 937-945、2010.

「小児栄養消化器肝臓領域におけるガイドラインなどにおける使用薬剤についての小児適応の推進」

研究分担者 日本小児栄養消化器肝臓学会 河島 尚志 東京医科大学 小児科

**研究要旨**

小児栄養消化器肝臓領域における使用薬剤の適応拡大を目標に前年度からの継続的な活動を行った。ガイドライン作成から、ガイドラインに使用される薬剤の小児領域でのエビデンスの収集、ガイドラインに記載されている薬品の薬品会社との交渉を行った。その結果、小児栄養消化器肝臓学会の助力を受けながら一定の成果が認められた。ガイドライン作成では、潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B型・C型肝炎ガイドライン、便秘ガイドラインの作成ならびに改定および使用薬剤の小児適応について調査し、適応拡大にむけて活動を行った。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応が認可され、現在は市販後の調査として身長や内分泌系への影響の調査を行っている。また、胃食道逆流症ならびに胃潰瘍の薬剤（H2 ブロッカー）で小児適応の薬品はないため、適応に向けて剤形の変更ならびにPD、PK テストを行い、小児適応申請を行い2011年1月に認可された。また、生物学的製剤に関しても、小児の適応と安全性を確保することを目標に、小児領域での治験を行うこととなり準備中である。

**共同研究者**

乾 あやの 済生会横浜市東部病院 小児科  
虻川 大樹 宮城県立こども病院 総合診療科  
今野武津子 札幌厚生病院 小児科  
(日本小児栄養消化器肝臓学会薬事委員)

- ③ H2 ブロッカーの小児での薬剤効果と安全性の確認
- ④ ガイドライン記載薬剤について個別に薬品会社と交渉（ウルソデオキシコール酸、レミケード、イムラン）

**A. 研究目的**

小児栄養消化器肝臓領域における使用薬剤の小児薬用量の設定と小児適応拡大を推進する。

**B. 研究方法**

- ① 小児薬用量の設定ならびに本邦での安全性調査を行い、メサラジン（薬品名ペンタサ）が製薬会社より小児での適応拡大について申請を行い受理されたが、小児領域に長期にわたり使用する薬剤であるため、内分泌系への影響（身長・2次性徴）を調査する（継続活動）。
- ② 小児栄養消化器肝臓領域のガイドライン作成の依頼ならびに作成されているガイドラインの使用されている薬剤の小児適応の確認

**C. 結果**

- ① メサラジン（薬品名ペンタサ）が小児での適応拡大が認められ、小児領域に長期にわたり使用する薬剤であるため、内分泌系への影響（身長・2次性徴）を調査開始、後方視的ならびに前方視的に調査（計10年）が継続調査中である（潰瘍性大腸炎約110名、クローン病60数名）。結論は現在では得られていない。
- ② H2 ブロッカーの小児での薬剤効果と安全性の確認  
アルタット（H2 ブロッカー）の小児の用法・用量追加ならび小児剤形の準備のため、PK テスト、PD テストを成育センターならびにこども病院、薬事委員の施設で行った。小児申請を行い、

いくつかの追加の検討を行い、小児の適応を申請受理された。また同時に、小児用剤形（細粒）の開発に協力。

- ③ 小児便秘治療ガイドラインの使用されている薬剤の小児適応の確認。
- ④ インフリキシマブの小児 IBD 疾患の使用と適応について治験を行うこととなった（今年度より開始）。
- ⑤ ヘリコバクター・ピロリ除菌ガイドライン使用薬剤の小児適応の拡大に関して薬品会社と交渉ならびに免疫抑制剤に関して小児適応（炎症性腸疾患ならびに自己免疫性肝炎）に関して薬品会社と交渉を行った。

#### D. 考案

前年度と同様に、小児領域での適応拡大にはワーキンググループの立ち上げにより速やかに症例の集積ならびにエビデンスを得られた。また、適応認可後の内分泌系への調査が開始したが、現在のところ継続調査中であり、結論がでるには相当な年月を要することが予想された。

また、薬剤自体の小児適応だけでなく、小児では薬剤の剤形の問題がある。これらの剤形の問題に関しては速やかでより簡便な審査を期待したい。

#### E. 結論

ワーキンググループによるガイドライン作成と薬品会社の協力が最も小児の適応拡大に有用であるが、安全性への情報収集と安全性の担保は将来にわたり必要であることが再確認されたと同時に、薬剤の小児使用に関しては、小児では薬剤の剤形の問題がある。

#### F. 参考論文

1. 河島尚志, 西亦繁雄, 柏木保代, 呉宗憲. 【フローチャートでみる私の処方】 肝・消化器疾患の処方 ウイルス性胃腸炎 小児科臨床 63 (4) 653-660, 2010.
2. 今野武津子. 【必携 小児の薬の使い方】 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 消化器疾患

クローン病小児内科 42 巻増刊 488-491, 2010.

3. 余田篤, 友政剛, 小林昭夫, 虻川大樹, 牛島高介, 鍵本聖一, 今野武津子, 清水俊明, 田尻仁, 永田智, 藤澤卓爾, 内田恵一, 根津理一郎, 井上詠, 杉田昭, 鈴木康夫, 上野文昭. 日本 IBD 研究会炎症性腸疾患(IBD) 治療の進歩と QOL 潰瘍性大腸炎の内科治療 小児のエビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 23 (2) 102-106, 2010.
4. 今野武津子. 【小児炎症性腸疾患に対する治療の話題】 小児 Crohn 病の治療指針 小児科 51 (1) 19-25, 2010.
5. 十河剛, 日衛嶋栄太郎, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 【小児の治療指針】 消化器 B 型肝炎 小児科診療 73 巻増刊 585-588, 2010.
6. 乾あやの, 小松陽樹, 日衛嶋栄太郎, 十河剛, 藤澤知雄. 【フローチャートでみる私の処方】 肝・消化器疾患の処方 ウイルス性肝炎 小児科臨床 63 (4) 641-6, 2010.
7. 虻川大樹. 【小児の治療指針】 消化器 新生児肝炎 小児科診療 73 巻増刊 580-582, 2010.
8. 今野武津子. ここまでわかっている自己抗体と自己免疫疾患 炎症性腸疾患 小児科診療 12 : 2187-2192, 2010.
9. 今野武津子. Helicobacter pylori 感染症 小児科臨床 63 : 674-9, 2010.
10. 今野武津子. 小児の Helicobacter pylori 感染症 小児科学会誌 114 : 1487-96, 2010.
11. 今野武津子, 横田伸一, 藤田暢彦. Helicobacter pylori の主要な感染経路は母子感染である. 日本ヘリコバクター学会誌 11 : 59-65, 2010.
12. 今野武津子. 小児の H. pylori 除菌治療成績—クラリスロマイシン耐性をいかに克服するか—日本ヘリコバクター学会誌 12 : 30-32, 2011.

#### G. 研究発表

なし

「小児発達障害患者に対する薬物療法と適応外使用問題に関する  
医師以外の専門職の意識に関する調査」

研究分担者 日本小児心身医学会 石崎 優子 関西医科大学 小児科

### 研究要旨

医師以外の専門職における発達障害への薬物療法と薬物の適応外使用問題に関する意識について調べた。教職員を対象とした意識調査では、薬物療法を行っている発達障害児を担当した経験のある者は半数以上であり、その全員が薬物療法の効果ありと回答した。しかし、発達障害児に用いる薬剤の中に適応外使用があることを知らなかった者が72.3%であり、適応外使用が何故問題なのかを知らなかった者は62.8%であった。また作業療法士においても、発達障害児への薬物療法の効果が認識されていると考えられた。今後、発達障害児への適正な薬物治療を進めるために、医師以外の専門職に対しても、薬物の適応外使用問題と適正使用に関する知識を普及させることが重要である。

### 共同研究者

宮島 祐 東京医科大学 小児科

大塚 頌子 岡山大学 小児神経科

### 研究協力者

深井 善光 東京都立小児総合医療センター  
心療小児科

永井 章 国立成育医療研究センター  
総合診療部

丹葉 寛之 藍野大学 医療保健学部

を安全に子どもたちに供給する上で大きな進歩といえる。その一方で、連携のパートナーとなる医師以外の専門職において正しい薬物療法や適応外使用問題についての知識が普及しているのかどうかは不明である。

今回、医師以外の専門職における発達障害への薬物療法と薬物の適応外使用問題に関する意識について描画的に探った。

### B. 研究方法

研究1は発達障害に関する講演会参加者、研究2は発達障害児の作業療法に携わる作業療法士への質問紙調査である。

### C. 結果

#### 1. 教員における薬物適応外使用に関する知識

対象者は平成22年11月24日に開催された大阪府立刀根山支援学校主催 第4回滝井セミナー—子どもを理解するために—、講演「発達障害の子どものかかわり—医療と教育の連携—」に参加した大阪府下の教職員94名である。対象者の勤務先は小学校42名(44.7%)、中学校29名(30.9%)、支援学

### A. 研究目的

発達障害者支援法の成立と施行、特別支援教育の開始により、小児の発達障害への対応は医療分野のみならず教育、福祉の分野でも今日的課題となっている。発達障害は生涯を通じてその発達特性が続くため、その支援には医療、教育、福祉等地域の関連機関の連携が必要である。

発達障害の薬物治療について、本邦では2007年以降、小児の注意欠陥多動性障害(ADHD)に対して徐放性メチルフェニデート(コンサータ)とアトモキセチン(ストラテラ)の2薬剤が承認された。このことは小児のADHD治療において必要な薬物

校 10 名 (10.6%) 等であった。勤務先での職務・分掌は、学級担任 7 名 (7.4%)、支援学級担任 51 名 (54.3%)、養護教員 15 名 (17.0%) 等であった。

講演で発達障害に対する薬物療法について取り上げ、適応外使用薬が用いられていること、適応外使用には問題があることについて解説し、講演終了後、質問紙への記入を求めた。

集計の結果、「薬物治療を行っている発達障害児を担当した経験はある」と回答した者は 51 名 (54.5%)、「ない」者は 28 名 (30.0%) であった。

薬物の適応外問題に関しては、「発達障害児に用いられる薬剤のうち、適応外使用があることを知っていた」と回答した者は 13 名 (13.8%)、「知らなかった」者は 68 名 (72.3%) であった。また「適応外使用が何故問題なのか知っていた」と回答した者は 21 名 (22.3%)、「知らなかった」者は 59 名 (62.8%) であった。

薬物療法の効果については、「薬物治療を行っている発達障害児を担当した経験はある」と回答した者全員が「薬物治療は多くの場合有効である／薬物治療は時に有効な場合がある」と回答し、「薬物治療は無効である」と回答した者はなかった。

## 2. 発達障害患者への薬物療法が作業療法に与える影響についての作業療法士の意識調査

平成 20、21 年度厚生労働科学研究費補助金「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」班の分担研究として行った小児科医の意識集約調査では、薬物療法を行う理由として①基本的には環境調整、心理療法を行い、薬物療法は非薬物療法で効果が十分ではない場合に用いる、②薬物療法により落ち着いて課題に取り組み、作業療法やソーシャルスキルトレーニング (SST) が入りやすくなり、効果が上がるという 2 点があげられた。しかしこの回答は医師によるものであり、②に挙げられたような効果が上がるのかどうかについては、担当する作業療法士の意識を集約する必要がある。そこで今回は予備的に、発達障害児に対して実際に作業療法や SST を行っている作業療法士 7 名に個別に質問紙への回答を依頼した。

回答者が担当している発達障害児数は平均 18.6 名、うち薬物療法を行っている患者数は 2.5 名であった。

「薬物療法により作業療法の効果があがるか」については、5 名が「はい」、2 名が「わからない」と回答し、「いいえ」は 0 名であった。

「どのような効果があるか」については、「落ち着いて取り組める」5 名、「集中力が持続する」4 名、「指示が入りやすい」6 名等が挙げられた。小児の発達障害への薬物療法と作業療法について自由記述では、「保護者が薬物の管理をできていない場合があり、投薬に際しては家庭環境や管理体制の吟味が必要」、「集団療法で指示が入りやすいことがある」、「衝動的な反応により作業療法の効果が出にくいときには医師に投薬の検討を提案する」、「関係のとりやすさや課題の受け入れのよさには変化を感じるケースがある」といった意見があった。

## D. 考案

### 1. 教員における薬物適応外使用に関する知識

教職員を対象とした小児発達障害患者への薬物療法と適応外使用問題に関する意識調査では、薬物療法を行っている発達障害児を担当した経験のある者は半数以上であり、全員が薬物療法の効果ありと回答した。しかしながら、発達障害児に用いられる薬剤のうち、適応外使用があることを知らなかった者が 72.3%であり、また適応外使用が何故問題なのかを知らなかった者は 62.8%であった。

今回の対象である教員では、担当する発達障害児への薬物療法は効果があると回答しながらも、適応外使用やその問題に関して知識を持つものは少なかった。このことから発達障害児への薬物療法の知識では、薬物の安全性や制度上の問題より先に効果だけが先行して教育現場に普及していることが示唆された。小児の発達障害への薬物の適正使用を進める上で、連携する教員に向けて正しい知識を普及させる必要があると考えられた。

### 2. 発達障害患者への薬物療法が作業療法に与える影響についての作業療法士の意識調査

発達障害児への薬物療法により作業療法の効果が

あがると回答した者が多く、具体的には「落ち着いて取り組める」「集中力が持続する」「指示が入りやすい」があげられた。作業療法士も薬物療法の効果を認識しているが、未だその客観的評価に到らないことから、今後、作業療法士を含めた療育スタッフと医師との間で、薬物の適応外使用問題も含めた薬物情報の交換を行う必要があると考えられた。

#### E. 結論

発達障害児の薬物療法の効果に関する知識が広がっているが、薬物の適応外使用の問題については未だ十分に知られていない。医師以外の専門職に対しても、薬物の適正使用に関する知識を普及させることが重要である。

#### F. 参考論文

1. 石崎優子、宮島 祐、大塚頌子、深井善光、永井章. 日本小児心身医学会員の 18 歳以上の発達障害患者に対する薬物治療の意識と実態に関する調査. 日本小児臨床薬理学会雑誌 23(1) : 126-129,2010.
2. 宮地泰士、宮島 祐、石崎優子、深井善光、永井章、石崎朝世、田中 輩. わが国における注意欠陥多動性障害 (AD/HD) 児に対する薬物療法実態調査. 小児の精神と神経 50(4) : 419-427,2010.

#### G. 研究発表

1. 石崎優子、田中英高. 小児心因性疾患として紹介された起立性調節障害と頭痛との合併した 5 例. 第 63 回日本自律神経学会. H22 年 10 月 23 日, 横浜.

## 「ダウン症児・者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法の研究」

研究分担者 日本小児遺伝学会 永井 敏郎 獨協医科大学越谷病院 小児科

### 研究要旨

中学卒業以降の 551 名のダウン症者の自然歴アンケート調査を行った。また、これまでに塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者家族に、心身機能チェックリストを用いての効果、排尿・排便機能、および退行現象についてアンケート調査を行った。自然歴としては、15 歳から 19 歳が身体的にも知的にもピークであったと答えた方が最も多く、その時と現状でかなり日常生活能力が低下した（している）方が少なからず存在した。塩酸ドネペジル投与ダウン症者では、日常生活能力にある程度効果をみられた方が多く、この評価法として心身機能チェックリストは有用であった。排尿、排便機能も改善を認めた患者が過半数を超えていた。更に、急激退行についても診断基準の案ができた。ダウン症者の日常生活能力改善には、塩酸ドネペジル療法は 1 つの方法となり得ると考えられ、今後の更なる検討が期待される。

### 共同研究者

近藤 達郎 みさかえの園むつみの家 診療部長

### A. 研究目的

長崎大学を中心としてダウン症(DS)者の QOL 改善のための塩酸ドネペジル療法を平成 14 年から開始し、日本小児遺伝学会としても一貫してこの試みを支援している。DS 者の退行の現状調査とこの療法に対して更なる検討を進めることを目的とする。

### B. 研究方法

#### (1) 小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析

中学校卒業後の DS 者がどのような人生を送っているのかを明確にするため、2009 年から 2010 年にかけて長崎県を中心にアンケート調査を行った。長崎大学倫理審査委員会承認のもと、16 歳以上（一部 15 歳）の DS 者を対象に自然歴アンケート調査を行った。

#### (2) 塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としてのアンケート調査

平成 15 年より定期的にドネペジル服用 DS 者

家族間の情報交換を行っていた。平成 22 年に正式に家族会として発足し、現在 40 家族が加入している。この方々を対象に平成 22 年 7 月にアンケート調査を行った。

a. 心身機能チェックリストについての検討：東京学芸大学で作成された心身機能チェックリストは、全体的精神機能 18 項目、個別的精神機能 20 項目、音声と発話の機能 6 項目、摂食機能 7 項目、尿路機能 3 項目、運動機能 9 項目の 6 領域計 63 項目からなり、症状が軽くなったが 5 点、重くなったが 1 点と五段階評価になっている。これでダウン症者 35 名におけるドネペジル療法の効果を検討した。

b. 排便機能と排尿機能について：26 名のドネペジル服用ダウン症者で、排便機能障害と排尿機能障害がどれくらい存在するのか、塩酸ドネペジルにて改善できるのかを検討した。

c. 急激退行について：これまでの経験から 1. 動作緩慢, 2. 乏しい表情, 3. 会話、発語の減少, 4. 前かがみ・小刻み歩行, 5. 対人関係において、乏しい反応が乏しい, 6. 対人関係において、過緊張, 7. 興味喪失, 8. 閉じこもり, 9. がんこ、



固執の増悪, 10. 興奮、パニック, 11. 睡眠障害, 12. 過睡眠, 13. 食欲不振, 14. 体重減少の 14 項目が急激退行の症状として考えられる。急激退行と思われる DS 患者 6 名と異なる DS 患者 13 名で上記のどの項目が該当するかの検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

アンケート調査については、長崎大学医学部倫理審査委員会の承認を受けている。

### C. 研究結果

#### (1) 小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析

回答数は 551 通で、最年長は女性 65 歳、男性 63 歳であった。一番能力が高い時期は 15-19 歳と答えた方が最も多く、その後、日常生活能力が低下し、介護者の対応が必要になった方は 23.6%、そのうち介護者が対応しても厳しい方は 6.5%であった。

#### (2) 塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としてのアンケート調査

a. 心身機能チェックリストのについての検討：6 領域の平均改善率は、全体的精神機能 42.3 %、個別的精神機能 34.6 %、音声と発話の機能 24.9 %、摂食機能 21.7 %、尿路機能 39.1 %、運動機能 17.4 %であった。

b. 排便機能と排尿機能について：26 名のダウン症者で、ドネペジル療法前に排便機能障害を示した者は 14 名 (53.8%)、排尿機能障害を示した者は 17 名 (65.4%) であった。ドネペジル療法で便の状態に変化があったのは 21 例中 13 名 (61.9%) でほとんどが便秘の改善であった。排尿機能で変化があったのは、20 名中 15 名 (75.0%) であり、ほとんどが排尿障害の改善であった。

c. 急激退行について：14 項目のうち、急激退行を示している症例全員が 7 項目以上該当したのに対し、示していないものは全員が 5 項目以下であった。急激退行群で 14 項目のうち 80% 以上該当した項目は、1. 動作緩慢, 5. 対人関係において、乏しい反応が乏しい, 7. 興味喪失, 8. 閉

じこもり, 11. 睡眠障害の 5 項目であった。

### D. 考察

急激退行について、14 項目のうち 6 項目でカットオフとすると臨床症状的に急激退行を判定できそうな結果であった。この項目から更に絞り込む方が良いか、除外項目をどうするかなど、対象数を広げて検討する必要がある。これまでに 60 名のダウン症者に最長 8 年 6 ヶ月余りドネペジル療法を継続している。重篤な身体的な副作用は皆無であった。その中で心身機能チェックリストを用いて、施設入所者ダウン症者のダブルブラインド検討では有為差をもってドネペジルの効果を認めた。排便、排尿障害にも何らかの効果がありそうだが、急激退行との関連性について今後検討を重ねる必要がある。以上より、評価法の選定などにまだ課題はあるものの、本薬剤がダウン症者の QOL 向上および排尿機能改善に何らかの効果がある事は確認できた。今後これらのメカニズムについて今後検討していく必要がある。

### E. 結論

塩酸ドネペジル療法は意義があるものと思われ、保険適応の拡大など今後の発展が期待される。

### F. 健康危険情報

現在 60 数名のダウン症者に塩酸ドネペジルを投与しているが、わが国での通常使用量 (5mg/日) より少ない量 (3mg/日) を主体としており、しかも血中濃度 (トラフ値) を服用 4 週間後に測定しているせいか、腹部症状などの臨床症状を呈したり、血液検査で悪化を示した症例はない。しかし、服用途中でパニックになるなどの外向的な問題を呈する者も少なからず認め、その場合には減量などの対処が必要であった者も出現した。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

(1) 近藤達郎、森内浩幸：ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法. 日本小児科学会雑誌 114,

15-22, 2010.

- (2) T.Kondoh, A.Kanno, H.Itoh, M.Nakashima, R.Honda, M.Kojima, M.Noguchi, H.Nakane, H.Nozaki, H.Sasaki, T.Nagai, R.Kosaki, N.Kakee, T.Okuyama, M.Fukuda, M.Ikeda, Y.Shibata, H.Moriuchi: Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiat in Med* 41, 71-89, 2011 (in press).
- (3) 近藤達郎. QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント 岡本伸彦、巽 純子監修 かがわ出版 京都 pp179-187. 2010年7月15日
- (4) 近藤達郎. ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*, in press.

## 2. 学会発表

- (1) 近藤達郎: ダウン症候群の温故知新: トータルケアを考える上での諸問題. 第 33 回日本小児遺伝学会 教育講演. 盛岡. 2010年4月22日.
- (2) 近藤達郎: シンポジウム 4: リハ促進的薬物治療の新たな展開「ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法」 第 47 回日本リハビリテーション医学会. 鹿児島. 2010年5月21日
- (3) T.Kondoh, K.Morifuji, T.Matsumoto, H.Nakane, E.Tsukada, M.Fukuda, M.Do, H.Motomura, S.Honda, H.Moriuchi. Natural history of Down syndrome patients in Japan: A questionnaire investigation. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Washington DC, Nov 2-6, 2010.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

「小児の発達障害治療薬の検討  
特に小児における注意欠陥／多動性障害の治療薬について」

研究分担者 日本小児精神神経学会 宮島 祐 東京医科大学 小児科学教室

**研究要旨**

小児精神神経領域関連薬剤の小児適応拡大に関しては、従来日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会・日本小児神経学会による3医学会合同研究として、本学会は主に小児の注意欠陥／多動性障害に関する治療薬について調査研究を行ってきた。平成22年度も継続研究として（1）平成21年度に本学会医師会員を対象に実施した、注意欠陥／多動性障害治療薬の実態調査結果について考察を加え、その内容を学会で発表、学会誌に投稿し、関係者への啓発を行い、今後の研究方向を検討した。（2）注意欠陥／多動性障害治療薬について、承認された2薬剤の問題点と、その他薬剤の適応拡大の必要性、医師主導治験への取り組みなどについて本学会医師役員を対象に意向調査を行った。

今後の課題や要望として18歳以上への適応拡大を期待する声が多く、全体としてキャリアオーバー例への対応に関心を持つ医師が多いことが判明した。またリタリン®の小児ADHD治療薬適応拡大の申請については、リタリン®騒動の総括と適切な対処方法について3医学会が中心となり、児童精神関連学会も交え、議論・提示し、社会的不安などに対する解決策を確立した上で、可能ならば申請をする、という手順を示すことが不可欠と考えられた。

**共同研究者**

宮地 泰士 名古屋市あけぼの学園  
（日本小児精神神経学会）  
石崎 優子 関西医科大学 小児科  
深井 善光 東京都立小児総合医療センター  
心療小児科  
永井 章 国立成育医療センター  
総合心療部  
（日本小児心身医学会）  
大塚 頌子 岡山大学 小児神経科  
石崎 朝世 発達協会王子クリニック 小児科  
林 北見 東京女子医科大学八千代  
医療センター 発達小児科  
田中 肇 北海道立旭川肢体不自由児  
総合療育センター 小児科  
（日本小児神経学会）

**A. 研究目的**

日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会・日本小児神経学会による3医学会合同研究として、本学会は主に小児の注意欠陥／多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD）の治療薬について調査研究を継続しており、平成22年度は（1）平成21年度に本学会医師会員を対象に実施したADHD治療薬の実態調査結果について、考察を加え関係者への啓発を行い、かつ今後の研究方向を設定する。（2）現在までに小児ADHD治療薬として承認された2薬剤の問題点と、それ以外の治療薬について、適応拡大の必要性、医師主導治験への取り組みの可否などについて本学会医師役員を対象に意向調査を実施する。

以上を計画し実施した。

**B. 研究方法**

（1）ADHD治療薬の平成21年度実態調査結果の報

## 告と啓蒙

平成 21 年度の研究において、日本小児精神神経学会医師会員 653 名を対象に質問紙調査を行い、日本における注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 児への薬物療法の実態把握と今後の展望について意見を集めた。回答は 267 名 (回収率 40.9%) だったが、教員など最近 1 年間に ADHD 児に対する投薬経験のない者が 55 名いたため、212 名 (32.5%) を有効回答とした。有効回答 212 名中、小児科医は 151 名 (71.2%)、精神科医は 61 名 (28.8%) の集計結果では、大多数の医師が薬物療法の必要性を支持し、具体的な使用薬剤については塩酸メチルフェニデート徐放薬 (コンサータ®; MTX 徐放剤) とアトモキセチン (ストラテラ®; ATX) を第一あるいは第二選択薬とする意見が大多数を占め、両薬剤を中心とした薬物療法が展開されている現状が把握できた。各々の薬には一長一短があり、両薬剤へのさらなる改良要望や両薬剤の使い分けについてのガイドラインを求める声が多くあがった。一方、周囲の理解促進や心理教育学的支援等とのバランスを重視する意見が多く寄せられた。

今後も定期的にわが国での ADHD 児に対する医学的支援の実態把握を行い、国内の動向や現場の意見を探ることが大変重要であると考えられ、平成 22 年度は薬事委員会として今回得られた調査結果を学会で発表し、学会誌へ論文として掲載することとした。

## (2) ADHD 治療薬の MPH 徐放薬と ATX およびその他の薬剤について適応拡大申請を含め学会医師役員の意向調査

平成 23 年 1 月 21 日の班会議における討議において、この領域の薬剤の適応拡大申請に学会としての意思統一がなされていないとの指摘があったため、日本小児精神神経学会役員 66 名中、医師役員 52 名を対象に意向調査を緊急実施することとした。① 平成 19 年に承認された MPH 徐放薬は 18mg、27mg の 2 剤形しかない現状について、諸外国と同様の種類が必要か。コンサータ流通管理委員会を継続すべきか不要か。その他学会として対応すべき問題点。② 平成

21 年に承認された ATX の問題点。③ MPH 速放薬 (リタリン®) について、小児 ADHD 治療薬として医師主導型治験実施を含め適応拡大申請に動くべきか。リタリン事件の問題 (乱用や悪用) が未解決の現状では申請すべきでないか。学会として適応拡大を望む場合すべきことは。④ そのほかの薬剤で小児 ADHD 治療薬として適応拡大申請すべき薬剤を抽出。

以上の質問項目について、学会メーリングリストを用いて 5 日間の短期間緊急調査を行った。

## C. 結果

### (1) ADHD 治療薬の実態調査結果の報告と啓蒙

1. 学会発表：平成 22 年 11 月 20・21 日に徳島で開催された第 104 回日本小児精神神経学会で実態調査結果を発表し、参加会員との質疑応答が行われた。その二次抄録と質疑応答の内容は、日本小児精神神経学会誌「小児の精神と神経」51 巻 1 号に掲載予定で編集中である。
2. 日本小児精神神経学会誌「小児の精神と神経」50 巻 4 号 p419~427、(平成 22 年 12 月発行) に論文「わが国における注意欠陥／多動性障害児に対する薬物療法実態調査」(宮地泰士、宮島祐ほか 3 医学会薬事委員会共著) を掲載した。

### (2) ADHD 治療薬として MPH 徐放薬と ATX 以外の薬剤について適応拡大を申請すべきか否か学会医師役員の意向調査

平成 23 年 1 月 29 日に日本小児精神神経学会役員 66 名中、医師役員 52 名を対象に意向調査を緊急実施するため、役員メーリングリストで発送し、2 月 2 日までに 20 名 (38%) から回収した。

① 平成 19 年に承認された MPH 徐放薬は 18mg、27mg の 2 剤形しかない現状について、

1. 4.5mg あるいは 9mg など可能な限り小さい錠剤について、16 名 (80%) が必要とし、うち 4 名は 9mg のみが必要とした。一方、不要としたのは 4 名 (25%) であった。

2. 36、45、54 mg および 72mg など高用量の錠剤については、4 名 (25%) が必要としたのに対して、不要が 16 名 (80%) を占めていた。

この結果は昨年度調査した際に判明した本邦での最頻使用量が米国に比較して少量であることと合致していると考えられる。

② コンサータ流通管理委員会を継続すべきか不要か。

「不要・撤廃すべき」が 8 名 (40%)

意見として「コンサータは剤形からも乱用の危惧はほとんどないものであり不要」「制約があるためにコンサータを処方できない地方など偏在がある」など流通管理委員会および処方資格の制約などによる患者サイドに対する不利益の改善が要望されており、今後、学会として要望を挙げていくべき考えられた。一方「継続すべき」が 12 名 (60%) であり、「成人（小児にも）にコンサータを大量に処方している医師は地域審査でチェックが必要」との意見もあり、現時点では流通管理委員会を継続すべきとの意見が有意であった。これは自由記述にて「リタリン事件再発防止のためにも必要」との意見に集約されると考えられる。

③ MPH 徐放薬の問題点としては、「食欲低下・睡眠障害」が挙げられ、特に「食欲低下」は 7 名 (35%) が問題としており、「微調整ができない」対策として「低用量」の剤形が必要、「リタリンのように調整できることが望ましい」などの意見が見られた。また「本邦における身長や体重への影響」「慣れの現象の有無」などの調査実施希望が挙げられた。さらに「(MPH 徐放薬に対する問題の背景には) MPH に対する偏見と無知が存在するため」との指摘もあった。

④ 平成 21 年に承認された ATX の問題点。

「効果発現まで時間がかかる」は 4 名の記述があり、その対策としても「自宅で漸増する方法」「カプセルではなく細粒」「一日 2 回ではなく諸外国のように一日 1 回可能を明記」「MPH 徐放薬との併用方法」など実務的な治療方法の提案も認められた。

副作用については「頭痛、腹痛、眠気、食欲不振など認めるが MPH 徐放薬と比較して副作用発現が少ない」、その一方で「興奮や攻撃性、軽躁的になる、

などの副作用は海外のデータより多い印象があり、その場合に睡眠障害を伴うことが少なくない」など実際の使用により問題点が明確になってきており、今秋実施する調査において副作用の実態調査は重要と考えられる。

「流通制限がないのはメリットであるが、一般小児科医・精神科医による安易な処方が増える危惧」との指摘は、MPH 徐放薬の適正流通管理委員会の存在意義と併せ慎重な検討が必要と考えられる。

「高薬価」「3 種類の剤形を組み合わせで漸増すると高額となる、子どもの QOL 向上をうたうのなら家族の経済的負担軽減に配慮が必要」との指摘は重要であるが、一方、小児適応のための治験および申請を行う企業にとってのインセンティブの面からは微妙な問題を残している。経済的負担軽減のためには、15 歳まで医療費無料の公費負担が実施されている東京都 23 区内など地域格差も重要な問題であり、学会としても公的援助で補助していく体制を要望するなど、視点を変え行動していく必要性が考えられる。

⑤ MPH 速放薬 (リタリン®) について

1. 小児 ADHD 治療薬として医師主導治験実施を含め適応拡大申請に動くべきか。については「申請すべき」が 9 名 (45%)、「リタリン事件の問題 (乱用や悪用) が未解決の現状では申請すべきでない」が 7 名 (35%) と分かれ、この問題の難しさが浮かび上がった。

2. 背景に潜むリタリン事件に関して

「リタリンがあるほうが便利だが医師主導治験が見合うか否か問題」「MPH 徐放薬に準じた監視組織を設置し不適切使用に対して厳正に対処できるシステムが必要」「治験実施など他学会との協力体制」「学会認定医など登録医制度を構築することが必要」など挙げられた。これらを集約した意見として「単純に申請する、しない、ではなくリタリン騒動の総括と適切な対処方法を議論・提示し、その後に申請をするという手順を示すことが必要」との意見が複数上がっており、これは医学会に課せられた重要な命題と考えられる。

⑥ そのほかの薬剤で小児 ADHD 治療薬として適応

拡大申請すべき薬剤を抽出。

「MPH 中間型薬」[リスベリドン・および液剤]が挙げられたが、その一方で「小児 ADHD にこれ以上適応拡大の必要はない。安易な薬物療法が危惧される症例が出ている。環境調整にもっと力点を置くべき」など現時点での薬物治療に対する警鐘も挙げられている。

#### D. 考察

前掲の論文（宮地泰士ほか）において提示した考察は、現時点での ADHD 治療において重要であり、今回緊急実施した日本小児精神神経学会医師役員の意向調査結果とも合致することから、今後の課題を明示しており、以下に抜粋し総括とした。

① 平成 21 年 12 月の調査は ATX が適応承認後、半年程度という時期であり ATX については十分な情報とはいえない結果であったが、日本における ADHD 児への薬物療法の現状と今後の展望について多数の意見を収集できたと考えられる。

② わが国の小児科医や児童精神科医による ADHD 診断・治療ガイドラインにおいて薬物療法は、本人へのアドバイスや行動療法、環境調整や周囲の関係者達の障害特性理解促進や対応の工夫、ペアレント・トレーニングといった心理社会的治療を補完するための補助的手段として位置づけられているものの、今回の調査において薬物療法の必要性を大多数の医師が支持しており、ADHD 児支援において薬物療法の果たす役割は大変大きいものであると考えられた。

③ 使用薬剤は MPH 徐放剤と ATX を第一あるいは第二選択薬とする意見が大多数を占め、これら両薬剤を中心に据えた薬物療法が展開されていた。

④ MPH 徐放剤については非常に使用頻度が高く、多くの医師がその効果について好印象を持ち、投薬を開始して早い時期に効果判定がしやすいなど、有効性と認容性が高く、使いやすい薬と認識されることが把握できた。一方、米国では最頻投与量が 36mg/日であったのに比べると、今回の調査で得られた最頻投与量は 18mg/日と比較的少量投与が多い傾向が認められた。また休薬日についての見解も、海

外や製薬会社が休薬日を設けず使用することを推奨しているのとは異なり、休薬日を設けることを支持する医師が多い傾向が見受けられた。これらの傾向は日本の ADHD 診療の特徴を示しているのではないかと思われた。日本では一般的に向精神薬への抵抗感が比較的強い文化的背景があるのに加え、先述のように日本の ADHD 診断・治療ガイドラインでも、まず選択すべき治療として心理社会的治療を挙げ、必要に応じて薬物療法を組み込んでいく方針であるのに対して、特に米国では薬物療法を基本的な治療法としたうえで心理社会的な治療を薬物療法の補完策として位置づけているところに特徴があり、この治療戦略構造の差が投薬量や休薬日の設定に影響している可能性が考えられる。実際の ADHD 支援においては本人や周囲の関係者の特性理解促進やそれを基盤とした生活支援やライフプラン設計は大変重要で、そのような心理社会的治療は本人の将来予後のみならず家族や周囲の関係者をも含めた包括的な ADHD 支援を展開していくには不可欠であるだけでなく、薬の乱用や副作用の危険性から ADHD 児を守ることもなると考えられる。しかし実際の臨床現場においては、親や教育関係者が薬に対して過剰な期待を抱き、投薬ばかりが注目されてしまい対応に困っているという意見も複数寄せられ、薬物療法と心理社会的治療のバランスをとることが重要な課題となっていると思われた。

MPH 徐放剤の副作用についてはこれまでも頻度の高いものとして食欲不振、不眠、体重減少、頭痛などが取り上げられているが、その程度は軽度であることが多くそれぞれの副作用に応じた対応策についても様々な工夫が考案されている。今回の調査でも報告された副作用の内容は従来の報告とほぼ同じであったが、程度（重症度）の確認がなかったため次回調査時には追加して検討すべきと考えられた。

⑤ 一部 MPH 速放薬の使用の復活を願う声も寄せられたが、これは短時間作用薬であるがゆえに投与量をきめ細やかに調整し、実際の生活リズムに合わせた内服時間の調整のしやすさなどのメリットを臨床現場に復活させたいという思いによる意見だと考えられた。MPH 速放薬の使用自体は無理であって

も、MPH 徐放剤について現在存在する剤形よりもさらに少量の剤形の開発や薬効の作用時間の工夫などを要望する声は多く、こうした現場の医師の意見を反映した薬剤開発が進み、今後もよりきめ細やかで効果的な ADHD 支援を行うことが可能となっていくことを期待したい。

⑥ ATX については多くの医師がその存在価値を認めていたが、今回の調査時点では MPH 徐放薬ほど ATX の有効性への評価は高くなかった。今後国内で同薬剤の使用経験数が増えていくことが予想されるため、ある程度期間をあけた後に改めて実態把握調査を行い、その使用実績を検討する必要性を感じさせた。

これは ATX の普及が途上段階であり有効性を検討するには使用経験数が不十分であることと、調査時に ATX 使用症例は MPH 徐放薬からの変更症例も含まれているため、MPH 徐放薬使用時の印象がバイアスとなってしまっている可能性も考えられる。また比較的薬効を認めるまでの時間が短い MPH 徐放薬に比べ、ATX では十分な薬効を認めるまでに数週間から数カ月ほど時間のかかるため、両薬剤を比較検討する時にはこのような効果発現の差などを念頭に入れ慎重に行うべきであると思われる。今後 ATX の使用経験が増えることでこの薬剤についての効果や副作用、使用するうえでの留意点などの正しい知見が蓄積されていくと考えられる。今回の調査でもアトモキセチンの効果発現までの時間を短縮させる工夫や散剤などの飲みやすい剤形を求める声が多く、今後実際の使用における問題点が様々な工夫により克服されてくることを期待したい。

⑦ ADHD 治療ガイドラインにおける MPH 徐放薬と ATX の位置づけについて、日本では、最新のガイドラインにおいて第一選択薬として MPH 徐放薬か ATX のどちらかを使用し、第二選択薬には先に使用しなかった方を採用するとしており、両薬剤の位置づけについてはまだ明確な見解を示していない。実際には両薬剤はお互いにそれぞれ特有のメリットを有しており、優劣の順位をつけることよりもそれぞれの長所が最大限活かされるような使い方の指標が必要となるのではないかとと思われる。今後わが国

における知見が深まっていくことで、日本における ADHD の薬物療法が ADHD 児者やその家族にとって、より有意義なものになるように発展していくことを願ってやまない。

⑧ 今後の課題や要望として 18 歳以上への適応拡大を期待する声が両薬剤に共通して多く、全体としてキャリアオーバー例への対応に関心を持つ医師が多いことが判明した。（\*ATX については本調査後の 2010 年 6 月に、小児期からの継続例に限り 18 歳以上への処方認められるようになった）

⑨ 社会問題となったリタリン®の乱用、依存、中毒の問題への対策を講じつつ ADHD 児者が生涯にわたって安心して生活できるような支援の構築が重要である。このためにも、単純にリタリン®の小児 ADHD 治療薬適応拡大の申請をするのではなく、リタリン騒動の総括と適切な対処方法について 3 医学会が中心となり、児童精神関連学会も交え、議論・提示し、社会的不安などに対する解決策を確立した上で、可能ならば申請をする、という手順を示すことが不可欠と考えられる。

## E. 結論

ADHD 治療薬 2 種類が適応となってほぼ 2 年を経過し、平成 21 年秋に実態調査を行った当時より格段に浸透してきた事実を踏まえ、平成 23 年度には ADHD 治療薬の第 2 回実態調査を実施し、2 薬剤の特徴、用量、副作用の発現頻度などを医学会の立場で検証する。さらには学会員がリタリン問題をどのように捉え、今後医師主導治療を実施することが可能か否かも視野に入れた討議を 3 医学会が協力して行っていく必要があると考える。

近年の ADHD 児に対する薬物療法の進歩とともにわが国での ADHD 支援は歴史的に大きな意味を持つ新たな第一歩を踏み出したと言える。ADHD に対する医学的支援の実態調査や、現場における様々な意見を調査し知見を積み重ね、それを支援者が共有していくことは大変重要なことであり、今後もこのような大規模な調査を行って日本の ADHD 支援の発展に貢献したいと考える。

## F. 参考論文

〔小児の精神と神経〕50 巻 4 号 419-427、(平成 22 年 12 月発行)に掲載した「わが国における注意欠陥／多動性障害児に対する薬物療法実態調査」宮地泰士ほか共著論文の参考論文)

- ・後藤太郎, 堤康行, 高橋道宏(2009): 併存障害を有する注意欠陥多動性障害患者に対する atomoxetine の有効性および安全性. 臨床精神薬理 12(10): 2183-2193.
- ・星野仁彦 (2008): トピックス: 成人期の注意欠陥/多動性障害. 精神科治療学 23 増刊号: 216-217.
- ・岩坂英巳 (2004): 成人 ADHD の疫学・予後. 精神治療学 19(5): 563-569.
- ・James M. Swanson, 伊豫雅臣 (2008): ADHD 治療と methylphenidate の依存リスク. 臨床精神薬理 11(1): 185-198.
- ・松本英夫 (2008): 海外データから考察する Osmotic Controlled-Release Oral System Methylphenidate のプロフィール. 臨床精神薬理 11(1): 165-183.
- ・宮島祐, 星加明德, 宮本信也 (2002): 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究-日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会会員への平成 12 年度アンケート調査結果から-. 小児の精神と神経 42(2): 75-81.
- ・宮島祐 (2009): AD/HD 治療とメチルフェニデート徐放錠-小児科医向け AD/HD 診断・治療ガイドラインに基づいた AD/HD 診療-. 小児科臨床 62(2): 341-350.
- ・岡田俊(2009): Methylphenidate 徐放錠の投与初期にみられる副作用. 臨床精神薬理 12(1): 123-132.
- ・斎藤万比古, 渡部京太編著(2009): 第三版 注意欠陥多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京.
- ・高橋道宏, 丹治由佳(2009): 国内外における atomoxetine の臨床試験. 臨床精神薬理 12(9): 1957-1964.
- ・山下裕史朗, 藤本千津, 吉田一郎, 他(2001): 注意欠陥多動性障害診療におけるメチルフェニデート

投与を考える. 日本小児臨床薬理学会雑誌 14: 81-84.

## G. 研究発表

- 1) 宮島 祐. 注意欠陥／多動性障害の診断と治療. 小児神経学の進歩第 39 集, pp91-104, 2010, 診断と治療社
- 2) 宮島 祐. 4 章: 現代のトピック; 病弱特別支援学校の新たな対象 4. 発達障害. 病弱・虚弱児の医療・療育・教育; 改訂 2 版, pp121-130, 2010, 金芳堂
- 3) 宮島 祐. 14. 精神: 注意欠陥多動性障害の薬物療法. 小児の治療指針 pp802-805, 2010 診断と治療社
- 4) 宮島 祐. フローチャートでみる私の処方 VII. 精神・神経疾患の処方 3. 注意欠陥／多動性障害. 小児科臨床 63 巻 4 号 776-784
- 5) 宮島 祐. 特集: 小児の発達の診かた; 注意欠陥多動性障害の早期発見と鑑別診断. 小児内科 42 巻 3 号 435-439
- 6) 田中 肇, 宮島 祐. ADHD 治療薬の実践と問題点. 脳と発達 42 巻 3 号 213-216
- 7) 宮島 祐. 特集: 発達障害の疑問に答える 2: 診断・治療編 Q & A どんな場合に薬物療法を行うのでしょうか? 教育と医学 2010 年 9 月号 No.687, 30-35
- 8) 宮島 祐, 石田 悠. 特集; 小児の精神疾患; ADHD を中心に ADHD の薬物療法. Pharma Med 28 巻 11 号 29-32, 2010
- 9) 宮地泰士, 宮島 祐, 石崎優子ほか. わが国における注意欠陥／多動性障害児に対する薬物療法実態調査. 小児の精神と神経 50 巻 4 号 419-427, 2010



## 「アセトアミノフェン静脈注射薬に関する調査研究」

研究分担者 日本外来小児科学会 関口 進一郎 慶應義塾大学医学部 小児科

### 研究要旨

アセトアミノフェン静脈注射薬はヨーロッパを中心に使用されてきた。効能・効果は疼痛や発熱を緊急に治療する必要がありアセトアミノフェンの静脈内投与が臨床的に妥当な場合や、ほかの投与経路を用いることのできない疼痛や発熱に対する短期的な治療である。英・米・独・仏4カ国では新生児から成人まで幅広い年齢層に対して用法・用量が設定されている。十分な鎮痛効果を得るために高用量を投与する必要があるが、その場合には肝障害のリスクが高まることに注意する必要がある。おもにヨーロッパではいくつかのランダム化比較試験によって、小児の発熱や術後疼痛に対するアセトアミノフェン静脈注射薬の有効性や安全性が証明されている。

わが国においてはまだアセトアミノフェンの静脈注射用製剤が海外には存在することすら知られていない段階である。小児医療におけるアセトアミノフェン静脈注射薬のニーズを臨床の現場から上げていくことが重要である。

### 共同研究者

伊藤 雄平 久留米大学医療センター 小児科  
田原 卓浩 たはらクリニック  
橋本剛太郎 はしもと小児科クリニック  
藤田 位 藤田小児科医院  
横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科  
発生成育小児医療学

### 研究協力者

三輪 雅之 慶應義塾大学医学部 小児科  
木実谷貴久 慶應義塾大学医学部 小児科

### A. 研究目的

アセトアミノフェン（N-acetyl-p-aminophenol、ヨーロッパではparacetamolという呼称が用いられる）は、小児においてもっともよく使用される解熱鎮痛薬である。アセトアミノフェン製剤として、わが国では末、細粒、シロップ、錠を経口投与、または坐剤を経直腸投与として使用することができる。一方、欧米諸国ではアセトアミノフェンの点滴静注用製剤があり、手術後の疼痛管理や、他の投与経路で薬剤が投与できない場

合の鎮痛や解熱を目的として使用されている。

本研究の目的は、英・米・独・仏の4カ国におけるアセトアミノフェン静注用製剤の承認状況と、小児におけるアセトアミノフェン静注用製剤の有効性と安全性を調査することである。

### B. 研究方法

フランスの添付文書情報は Le Dictionnaire Vidal 2010 の“PERFALGAN® 10 mg/ml sol p perf”の項、ドイツの添付文書情報は Rote Liste 2010 の“Perfalgan® 10 mg/ml Infusionslösung”の項を参照した。英国の添付文書情報についてはUKで承認されている薬剤のデータベースである The electronic Medicines Compendium (eMC)で検索し、“PERFALGAN 10 mg/ml, solution for infusion”  
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14288> に掲載されている情報を参照した。米国の添付文書情報は Cadence Pharmaceuticals, Inc. 社のウェブサイトから OFIRMEV™ Prescribing Information

<http://www.ofirmev.com/pdf/OFIRMEVPrescribingInformation.pdf> を参照した。

アセトアミノフェン静注用製剤の小児における有効性及び安全性の根拠となる情報については、U.S. National Library of Medicine のデータベース PubMed を用い、検索用語として “acetaminophen [Title/Abstract] or paracetamol [Title/Abstract] intravenous” を入力、Limits として “Randomized controlled trials, human, all child 0-18 years” を加えて検索したところ 61 件の文献が見つかった。これらを 1 件ずつ読み、アセトアミノフェン静脈注射剤が用いられていないものを除外した。

### C. 結果

#### 1. フランスの添付文書情報<sup>1)</sup>

- 1) 商品名：Perfalgan<sup>®</sup> 100mL、乳児・小児用 50mL
- 2) 組成：1mL 中に paracétamol (アセトアミノフェン) を 10 mg 含有。
- 3) 承認年月：2001 年 6 月
- 4) 効能・効果：疼痛または高熱を緊急に治療する必要があるため静脈内投与が臨床的に妥当な場合や、他の投与経路を用いることができない場合における、中等度の疼痛（とくに術後の疼痛）および発熱の短期的治療。

- 5) 用法・用量：  
(100mL ボトル)

#### 【体重 50 kg 以上の成人および青年】

パラセタモールとして 1 回量 1 g (点滴静注液 100 mL) を 15 分かけて静脈内投与。投与間隔は 4 時間以上あける。1 日 4 回まで、1 日最大投与量は 4 g までとする。

#### 【体重 33 kg (およそ 11 歳) 以上の小児、体重 50 kg 未満の青年および成人】

パラセタモールとして 1 回量 15 mg/kg (点滴静注液 1.5 mL/kg) を 15 分かけて静脈内投与。投与間隔は 4 時間以上あける。1 日 4 回まで、1 日最大投与量は 60 mg/kg までとする (1 日量 3 g を超えない)。

(50mL ボトル)

【体重 10 kg (およそ 1 歳) 以上 33 kg 未満の小児】  
パラセタモールとして 1 回量 15 mg/kg (点滴静注液 1.5 mL/kg) を 15 分かけて静脈内投与。投与間隔は 4 時間以上あける。1 日 4 回まで。1 日最大投与量は 60 mg/kg までとする (1 日量 2 g を超えない)。

#### 【正期産児、乳児、体重 10 kg 未満の幼児】

パラセタモールとして 1 回量 7.5 mg/kg (点滴静注液 0.75 mL/kg) を 15 分かけて静脈内投与。投与間隔は 4 時間以上あける。1 日 4 回まで。1 日最大投与量は 30 mg/kg までとする。

#### 【未熟児への投与】

未熟児における、入手可能な有効性データ及び忍容性データは存在しない。

- 6) 使用上の注意：経口投与が可能になりしだい、経口による適切な鎮痛治療を実施することが望ましい。過量投与のリスクを避けるため、併用中の他の薬剤の組成にパラセタモールが含まれていないことを確認する。推奨用量を超えた投与は非常に重症な肝障害のリスクにつながる。肝障害の症状および臨床徴候は一般的に薬剤投与から 2 日後に認められ、通常 4~6 日後にピークとなる。解毒剤による治療を可能な限り迅速に開始する。

#### 2. イギリスの添付文書情報<sup>2)</sup>

- 1) 商品名：Perfalgan<sup>®</sup> 10mg/ml Solution for Infusion
- 2) 組成：1mL 中に paracetamol (アセトアミノフェン) を 10mg 含有。
- 3) 承認年月：2002 年 11 月
- 4) 効能・効果：疼痛または高熱を緊急に治療する必要があるため静脈内投与が臨床的に妥当な場合や、他の投与経路を用いることができない場合における、中等度の疼痛（とくに術後の疼痛）および発熱の短期的治療。

- 5) 用法・用量：

#### 【体重 50 kg 以上の成人および青年】

パラセタモールとして 1 回量 1 g (100 mL) を

15分かけて静脈内点滴投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は4gまでとする。

【体重 33 kg (およそ 11 歳) 以上の小児, 体重 50 kg 未満の青年および成人】

パラセタモールとして1回量 15 mg/kg (1.5 mL/kg) を15分かけて静脈内点滴投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は60 mg/kg までとする (1日量 3 g を超えない)。

【体重 10 kg (およそ 1 歳) 以上 33 kg 未満の小児】

パラセタモールとして1回量 15 mg/kg (1.5 mL/kg) を15分かけて静脈内点滴投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は60 mg/kg までとする (1日量 2 g を超えない)。

【正期産児, 乳児, 体重 10 kg 未満の幼児】

パラセタモールとして1回量 7.5 mg/kg (0.75 mL/kg) を15分かけて静脈内点滴投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は30 mg/kg までとする。

【未熟児への投与】

効果と安全性は確立していない。

6) 使用上の注意: 薬剤の経口投与が可能になった場合には速やかに経口投与へ切り替えることが望ましい。過量投与を避けるため、ほかの薬剤に paracetamol や proparacetamol が含まれていないことを確認する。推奨される用量を超えて投与すると重篤な肝障害が現れることがある。肝障害の徴候は投与開始後早くても2日後に現れ、4~6日後にピークを迎える。

### 3. ドイツの添付文書情報<sup>3)</sup>

1) 商品名: Perfalgan® 10mg/ml Solution for Infusion

2) 組成: 1mL 中に paracetamol (アセトアミノフェン) を 10mg 含有。

3) 承認年月: 2002年3月

4) 効能・効果: 緊急のため静脈内投与を要する中等度の疼痛 (特に術後) および発熱の短期治

療。臨床的に妥当であり、他の投与経路での投与が不可能である場合の疼痛および発熱の治療。

5) 用法・用量:

【体重 50 kg 以上の成人および青年】

パラセタモールとして1回量 1 g (点滴静注液 100 mL) を15分かけて静脈内投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は4 g までとする。

【体重 33 kg (およそ 11 歳) 以上の小児, 体重 50 kg 未満の青年および成人】

パラセタモールとして1回量 15 mg/kg (点滴静注液 1.5 mL/kg) を15分かけて静脈内投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は60 mg/kg までとする (1日量 3 g を超えない)。

【体重 10 kg (およそ 1 歳) 以上 33 kg 未満の小児】

パラセタモールとして1回量 15 mg/kg (点滴静注液 1.5 mL/kg) を15分かけて静脈内投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は60 mg/kg までとする (1日量 2 g を超えない)。

【正期産児, 乳児, 体重 10 kg 未満の幼児】

パラセタモールとして1回量 7.5 mg/kg (点滴静注液 0.75 mL/kg) を15分かけて静脈内投与。投与間隔は4時間以上あける。1日4回まで。1日最大投与量は30 mg/kg までとする。

【重度の腎機能不全】

重度の腎機能不全患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下) に投与する場合は、投与間隔を6時間以上空けることが望ましい。

【肝細胞機能不全, 慢性アルコール症, 慢性栄養障害 (肝臓のグルタチオン貯蔵低下), 脱水を有する成人】

1日最大投与量が3 g を超えないこと。

### 4. アメリカ合衆国の添付文書情報<sup>4)</sup>

1) 商品名: OFIRMEV® (acetaminophen) Injection

2) 組成: 1 mL 中にアセトアミノフェン 10 mg 含有。

3) 承認年月：2010年11月

4) 効能・効果：

- ・ 軽度から中等度の疼痛の管理
- ・ オピオイドとの併用による中等度から重度の疼痛の管理
- ・ 解熱

5) 用法・用量

- ・ OFIRMEVは単回投与または反復投与することができる。
- ・ OFIRMEVは15分かけて点滴静注としてのみ使用する。

【体重50 kg以上の成人および青年】

アセトアミノフェンとして1回量1000 mgを6時間ごとに、または1回量650 mgを4時間ごとに投与する。1日最大投与量は4000 mgとする。投与間隔は4時間以上とする。

【体重50 kg未満の成人および青年】

アセトアミノフェンとして1回量15 mg/kgを6時間ごとに、または1回量12.5 mg/kgを4時間ごとに投与する。1日最大投与量は75 mg/kgとする。投与間隔は4時間以上とする。

【2歳以上12歳以下の小児】

アセトアミノフェンとして1回量15 mg/kgを6時間ごとに、または1回量12.5 mg/kgを4時間ごとに投与する。1日最大投与量は75 mg/kgとする。投与間隔は4時間以上とする。

6) 使用上の注意：推奨される用量を超える量を投与した場合には肝障害を生じ、重篤な肝毒性を示し死亡するリスクが生じうる。推奨される用量を超えて使用しないこと。

5. アセトアミノフェン静注剤が開発された背景  
ヨーロッパでは、主に手術後の疼痛管理に対して非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) やアセトアミノフェンが単独で、あるいはオピオイド薬との併用で用いられてきた<sup>5)</sup>。NSAIDsの使用により有効な鎮痛が得られる一方で、出血や腎障害などの深刻な有害事象が生じうる。その後、比較的安全性の高いアセトアミノフェンを十分な用量で投与すれば術後の鎮痛にも有効で

あることが示された。経口投与ができない場合や術後速やかに鎮痛をはかる際には経静脈投与できる薬剤が望まれていた。

アセトアミノフェンが承認されるまでヨーロッパでは、そのプロドラッグであるproparacetamolの静注剤が用いられていた。Proparacetamol 1 gは投与されると血漿中のエステラーゼにより分解され0.5 gのアセトアミノフェンを遊離する。成人を対象とした研究では、Proparacetamol 2 gの効果は、経口アセトアミノフェン1 gより優れるとされた。その理由として、経静脈投与ではfirst pass effectを受けないことが考えられていた。血中に遊離したアセトアミノフェンは脳血液関門を通過し、中枢性の鎮痛作用を発揮するが、その最大効果は投与後2時間に生じる特徴があるとされた。有害事象としては、Proparacetamol 静注剤は投与部位の痛みをともなうことが多かった。このproparacetamol 静注剤は投与直前に看護師が粉末と溶解液とを混和する作業が必要だった。

6. アセトアミノフェン静注剤の有効性と安全性に関する研究結果

アセトアミノフェン静注剤はproparacetamol 製剤の欠点を改善することを目的に開発された薬剤である。水溶液として安定しており、すぐに投与できる利点がある。また投与局所の副反応も少ない。抜歯後の中等度から重度の疼痛に対するアセトアミノフェン静注剤の効果を調べたランダム化比較試験では、proparacetamol 製剤が対照薬とされた<sup>6)</sup>。Proparacetamol と比較して同等の鎮痛効果が得られた一方で、局所の副反応がほとんどないことが示された。Muratらは小児の鼠径ヘルニア手術後の疼痛に対する鎮痛効果をアセトアミノフェン静注剤1回15 mg/kg投与群とproparacetamol 静注剤1回30 mg/kg投与群とで比較し、同様の結果を報告した<sup>7)</sup>。すなわち、アセトアミノフェン静注剤はproparacetamol