

68	Lidocaine/prilocaine (EMLA)	リドカイン/プリロカイン	Topical agent: 0.5-2 g under occlusive dressing 1hr prior to procedure (1 g = 1 mL)	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apply 2 g = 2 mL for term infants and 0.5 g = 0.5 mL for preterm infants</li> <li>Appears safe in preterm infants when applied in small amounts once daily</li> </ul>	小児等に対する安全性は確立していない	
69	Linezolid (Zyvox)	リネゾリド	10 mg/kg/dose IV q8hour over 1 hour	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMC Criteria:</li> <li>Required ID specialist approval AND:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>Documented VRE (faecium or faecalis) infection</li> <li>Documented infection with Vancomycin-resistant Staph aureus or Vancomycin-resistant coagulase-negative staph</li> <li>Oral therapy for infections caused by gram-positive pathogens resistant to clindamycin and Bactrim or documented patient intolerance to clindamycin or Bactrim.</li> </ol> </li> </ul>	小児等に対する安全性は確立していない	現在国内の使用実態調査中
70	Lorazepam (Ativan)	ロラゼパム	Status epilepticus 0.05 mg/kg i.v. over 2-5 min, may repeat in 10-15 min 0.05-0.1 mg/kg/dose i.v.p. q4-8hr	静注剤は未承認薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preparation contains benzyl alcohol, and therefore use with caution, especially in preterm infants, due to neurotoxicity</li> <li>myoclonus and gasping syndrome</li> <li>Dilute with sterile water prior to infusion 1:1</li> <li>Should be infused in a dedicated line (drug-compatibility issues)</li> <li>Incompatible with TPN</li> <li>Slow i.v.p. over 2 min for intermittent dosing</li> <li>Do not refrigerate</li> </ul>	小児等に対する安全性は確立していない	
71	Metronidazole (Flagyl)	メトロニダゾール	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;7 d, &lt;2 kg: 7.5 mg/kg i.v. q24hr</li> <li>&lt;7 d, &gt;2 kg: 7.5 mg/kg i.v. q12hr</li> <li>&gt;7 d, &gt;2 kg: 15 mg/kg i.v. q12hr</li> </ul>	X		小児用法・用量の記載なし	
72	Midazolam (Versed)	ミダゾラム	0.05-0.15 mg/kg slow i.v.p. q2-4hr Continuous infusion: 0.01-0.06 mg/kg/hr	X 0.1~0.5mg/kg/時で持続点滴	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedative/hypnotic</li> <li>NO analgesic properties</li> <li>See standard drip concentration table (Table for standard strengths)</li> </ul>	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない	痙攣重積に
73	Milrinone (Primacor)	ミルリノン	LD 50mcg/kg IV over 5 min MD 0.5mcg/kg/min	X カテコラミンなど他の薬剤の効果が不十分な心不全: 50 μg/kgを15分かけて静注、引き続き0.25~0.75 μg/kg/分で持続点滴	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibits PDE III which increase cAMP</li> <li>Short term treatment of acute decompensated heart failure.</li> <li>Incompatible with Furosemide.</li> <li>See Standard Drip Concentration Table.</li> </ul>	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない	
74	Morphine Sulfate	モルヒネ硫酸塩	0.05-0.2 mg i.v.p./s.c./i.m. q2-4hr p.r.n.	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor for respiratory depression, O<sub>2</sub></li> </ul>	新生児、乳児では呼吸抑制	

			0.15-0.6 mg/kg p.o. q2-4hr p.r.n. Continuous infusion: 0.01-0.03 mg/kg/hr titrate		saturation, urinary retention, decreased bowel sounds •Continuous infusion for >5 d will likely develop withdrawal with an abrupt discontinuation slow taper will be required. •See standard drip concentration table (Table A1.8) for standard strengths	の感受性が高いため、低用量から開始する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない](徐放カプセル)
75	Multivitamin (Poly-Vi-Sol,ADEK)	マルチビタミン	Term infant: 1 mL/d Preterm infant: 1 mL/d div q6-12hr	X 高カロリー輸液用時のビタミン補給: 高カロリー輸液100mLに0.2~0.5mLを添加 低出生体重児のビタミン補給: 0.5~1g/日 1日1回経口	•ADEK multivitamin drops differ from Poly-Vi-Sol in terms of a higher concentration of vitamins E, B6, B12, and C; ADEK also contains 0.1 mg vitamin K, 15 μg biotin, 5 mg zinc, and 1 mg beta-carotene	【高カロリー輸液用複合ビタミン剤】 M.V.I.、ネオミラン・マルチV 【レチノール・カルシフェロール製剤】 調剤用パンビタン末
76	Nafcillin	ナフシリン	0-4 wk, <1,200 g: 25-50 mg/kg/dose q8-12hr	未承認薬	•Use for Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus	記載なし
77	Naloxone	ナロキシン	0.01 mg/kg i.v./i.m./s.c., repeat every 2-3 min as needed	X	•Management of neonatal opioid-induced depression	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない
78	Omeprazole (Prilosec)	オメプラゾール	1 mg/kg/d once or twice daily p.o.	X	•Proton pump inhibitor, which decreases the acid produced in the stomach •Used in neonates for severe reflux	小児に対する安全性は確立していない
79	Opium tincture, diluted (Laudanum)	アヘンチンキ	0.08-0.2 mg/dose p.o. q3-4hr p.r.n DO NOT CONFUSE WITH CAMPHORATED TINCTURE OF OPIUM (PAREGORIC)	X	•Treatment of neonatal narcotic abstinence •Compounded syringes contain 0.2 mg/0.4 mL •Initiate dose at 0.4 mL for term infants every 3 hr ATC; may be titrated up to 0.7 mL total; slowly wean as tolerated •Monitor respiratory and cardiac status, abdominal distension and loss of bowel sounds, decreased urine output	新生児、乳児では低用量から開始する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与する(呼吸抑制の感受性が高い)
80	Pancuronium (Pavulon)	パンクロニウム	•0.04-0.1 mg/kg i.v.p. q1hr •0.1 mg/kg/hr continuous i.v.	X 筋弛緩: 初回投与量:0.1mg/kg 静注 追加投与量:初回投与量の約半分を静注	•Monitor BP; infant must be intubated and sedated •Adjust in renal impairment •See standard drip concentration table (Table A1.8) for standard strengths	小児用法・用量の記載なし
81	Penicilline G, aqueous	ベンジルペニシリン	50,000 U/kg/dose i.v./i.m. q12hr	X	•Compatible with TPN and lipid	小児用法・用量の記載なし

			Meningitis: 100,000 U/kg/dose i.v./i.m.	出生体重1,200g未満: 日齢0~4週 25,000~50,000単位/kg/12時間毎 静注 1,200~2,000g: 日齢0~7 25,000~50,000単位/kg/12時間毎 静注 日齢7~ 25,000~75,000単位/kg/8時間毎 静注 2,000g以上: 日齢0~7 25,000~50,000単位/kg/6時間毎 静注			
82	Penicilline G benzathine	ベンジルペニシリンベンザチン	50,000 U/kg × 1 dose i.m.	未承認薬	* × 1 dose i.m. only for asymptomatic congenital syphilis	小児用法・用量の記載なし	
83	Penicilline G procaine	ベンジルペニシリンプロカイン	50,000 U/kg/d i.m. q24hr × 10 d	未承認薬	*i.m. only *Use with caution in neonates due to procaine toxicity and sterile abscesses	記載なし	
84	Phenobarbital	フェノバルビタール	Loading dose: 20 mg/kg i.v./p.o.  Maintenance dose: 5 mg/kg/d i.v./p.o. div q12hr	○	*Therapeutic level: 15-40 μg/mL  *T1/2 in neonates 45-200 hr  *Obtain trough level just before next dose *May give additional 5-mg/kg boluses q15min until seizure controlled. Max 40 mg/kg *Therapeutic level: 15-45 μg/mL	新生児痙攣  初回投与: 20mg/Kgを静注。痙攣がコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し追加  維持投与: 2.5~5mg/Kg, 1日1回静注  本剤の主要代謝系は生後10~20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児および新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい	
85	Phentolamine (Regetine)	フェントラミン	Dilute 5-mg vial with 10 mL of normal saline,  preservative free	X	*Use for extravasations of with alpha-adrenergic drugs  *infiltrate area with 1 mL with multiple small injections	褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整  褐色細胞腫の診断	小児1mg、静注または筋注(適宜増減)  小児1mg静注、または3mg筋注
86	Phenytoin (Dilantin)	フェニトイン	Loading dose: 15-20 mg/kg i.v./p.o. Maintenance dose: 4-7 mg/kg/d div q12hr	X	*Infusion rate maximum 0.5 mg/kg/min *Initiate maintenance dose 12 hr after loading *Therapeutic range: 8-15 μg/mL *Therapeutic free (unbound) range: 1.5-2.5 μg/mL (up to 20% free) *Oral loading doses should be divided in 2-3 doses q2hr to ensure complete oral absorption	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない	初回投与量: 10~20mg/kg 静注 維持量: 8~12mg/kg/日 分2 静注・経口

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor free and total serum concentrations in patients with hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia renal dysfunction, uremia</li> <li>• Neonates have increased free fraction due to decreased protein binding</li> <li>• Follows dose-dependent Michaelis-Menten pharmacokinetics</li> <li>• Draw trough level just before next dose</li> <li>• Post load/peak: 1 hr after end of infusion</li> <li>• Give oral dose 2 hr before feeds if possible</li> <li>• Drug interactions: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phenytoin can decrease serum concentrations of theophylline dopamine</li> <li>• Phenytoin serum concentrations can be decreased by zidovudine, continuous nasogastric feeds</li> </ul> </li> </ul>		
87	Phosphate, Na/K	リン酸 ナトリウム / カリウム	<p>Low dose: 0.08 mmol/kg</p> <p>Intermediate dose: 0.16–0.24 mmol/kg; for serum level</p> <p>0.5–1 mg/dL</p> <p>High dose: 0.36 mmol/kg; for serum level</p> <p>&lt;0.5 mg/dL</p>	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuse slowly over 1–2 hr (max: 0.06 mmol/kg/hr)</li> <li>• Peripheral line max concentration: 0.05 mmol/mL</li> <li>• Central line max concentration: 0.12 mmol/mL</li> <li>• Injection can be given orally</li> </ul>	<p>電解質補液の電解質補正          新生児(低出生体重児を含む)への          投与の目安量は、通常、1          日に体重1kg          あたりリン20～40mg(本剤          1.3～2.6mL)          とし、血清リン濃度の管理          の目安は4mg          /dL以上、7mg/dL未満とす          ること。異常          な経過を認めた場合には、          間歇投与(投          与の中断・再開)とするなど          適切な処置          をすること</p>	リン酸Na補正液0.5mmol/mL
88	Phytonadione  (Vitamin K)	フィトナジオン	<p>Hemorrhagic disease of newborn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.5 mg s.c./i.m., birth weight &lt;1,500 g</li> <li>• 1 mg s.c./i.m., birth weight &gt;1,500 g</li> </ul>	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subcutaneous is the preferred route</li> <li>• Use filter needle to draw up dose from glass ampoule</li> <li>• Vitamin K deficiency due to malabsorption, decreased synthesis of vitamin K, and drug interactions</li> </ul>	<p>新生児出血の予防, ビタミン          K欠乏が推定される出血            (ビタミンK2シロップ)          新生児・乳児ビタミンK欠乏性          の予防に関しては、公知申請</p>	<p>生後ただちに1日0.5～2mgを皮下          注または筋注(適宜増減)</p> <p>大量投与によりときに新生児等に          過ビリルビン血症、核黄疸が現れ          ることがあるので、大量投与を避け          る。</p>
89	Piperacillin	ピペラシリン	200 mg/kg/d div q6hr	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synergy with aminoglycosides</li> <li>• Adjust with renal dysfunction</li> </ul>	敗血症、急性気管支炎等	小児1日50～125/mg/Kg, 2～4回 に分けて静注。難治性または重症 感染症には症状に応じて、1日 200mg/Kgまで増量して静注

90	Piperacillin/tazobactam  (Zosyn)	ピペラシリン/タゾバクタム	150-300 mg/kg/d of piperacillin component  i.v. div q6-8hr	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adjust dose for renal dysfunction</li> <li>•Tazobactam prevents degradation of piperacillin by binding to beta-lactamases</li> <li>•Tazobactam component dose not provide any additional coverage for Pseudomonas aeruginosa</li> </ul>	敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎  低体重児、新生児に対する安全性は確立していない[使用経験が]	小児1回112.5/mg/Kgを1日3回点滴静注するが静注もできる(小児は適宜減量)。  乳・幼児(2歳未満)については下痢・軟便が発現しやすい
91	Plasmaprotein fraction  (Plasmanate)	加熱人血漿たん白	10-15 mL/kg i.v. over 30-60 min	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Albumin containing solutions are no longer the fluid of choice for initial volume expansion</li> </ul>	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない	
92	Potassium	カリウム	<ul style="list-style-type: none"> <li>•0.5-1 mEq/kg/dose slow i.v. (max 1 mEq/kg/hr)</li> <li>•Hypokalemia secondary to diuretics: 1-2 mEq/kg/d p.o. div 1-2 times/d</li> </ul>	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Infuse 0.3-0.5 mEq/kg/hr (max rate: 1 mEq/kg/hr)</li> <li>•MUST be diluted prior to i.v. administration</li> <li>•Peripheral line concentration: 0.08 mEq/mL</li> <li>•Central line concentration 0.15 mEq/mL</li> <li>•p.o. formulation should also be diluted</li> <li>•Normal daily requirement 2-6 mEq/kg/d</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし	
93	Propranolol  (Inderal)	プロプラノロール	<ul style="list-style-type: none"> <li>•0.25 mg/kg/dose p.o. q6-8hr up to maximum of 5 mg/kg/d</li> <li>•0.01 mg/kg slow i.v.p. over 10 min; repeat every 6-8 hr up to maximum of 0.15 mg/kg/dose i.v. q6-8hr</li> </ul>	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Do not abruptly discontinue therapy; taper over 2 wk</li> </ul>	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない	
94	Prostaglandin E1  (Alprostadiol, Prostin VR)	プロスタグランジンE1	0.05-0.1 $\mu$ g/kg/min (up to 0.4 $\mu$ g/kg/min has been reported)	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Maximum 0.4 <math>\mu</math>g/kg/min</li> <li>•Monitor for apnea, hypocalcemia, hypoglycemia, hypokalemia</li> <li>•See standard drip concentration table (Table A1.8) for standard strengths</li> <li>•Infuse through UVC at ductal opening</li> <li>•Therapeutic response indicated with increase in pH and increase with systemic blood pressure; once stable, the rate may be decreased by 1/2</li> <li>•Long-term use of prostaglandin E1 can lead to gastric outlet obstructions, cortical hyperostosis</li> <li>•Observe closely for extravasations secondary to high osmolarity</li> </ul>	動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	輸液に混和し、開始時5ng/kg/分として持続注射、どの後は症状に応じて適宜増減し、有効最小量とする(リプル注) アルプロスタジルとして50~100 ng/kg/分で静注を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続維持(静注用プロスタンディン)

95	Ranitidine (Zantac)	ラニチジン	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg/kg i.v. div q6-8hr</li> <li>• 6 mg/kg p.o. div q8-12hr</li> </ul>	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatible with TPN and lipids</li> <li>• Use concomitantly when dexamethasone therapy initiated or bloody aspirate noted</li> </ul>	小児等に対する安全性は確立していない	
96	Rifampin	リファンピシン	10-20 mg/kg/d p.o./i.v. q12-24hr	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes red/orange discoloration of body secretions</li> <li>• Used with vancomycin for synergy for staphylococcal infections</li> <li>• Slow i.v. over 30 min</li> <li>• May need to increase dose of theophylline, ...</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし	
97	Sodium	炭酸水素ナトリウム	$HCO_3$ needed (mEq) = base deficit (mEq/L)  $0.3 \times \text{weight (kg)}$	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximum concentration 0.5 mEq/mL in neonates</li> <li>• Not compatible with TPN</li> <li>• Administer slowly at max rate 10 mEq/min or 1 mEq/kg/hr</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし  (必要量mEq = 不足塩基量 (mEq/L) × 0.2 × 体重 (Kg))	新生児に高濃度液を投与すると、頭蓋内出血をおこすとの報告があるので、必要最少量を注射用水で2%以下の濃度に希釈して、できるだけ緩徐(1mEq/分以下)に投与することが望ましい
98	Sodium chloride	塩化ナトリウム	Correction of hyponatremia: mEq Na [desired Na (mEq/L) - actual Na (mEq/L)] $0.6 \times \text{Wt (kg)}$	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenance requirements: Preterm: 2-8 mEq/kg/d Term: 1-4 mEq/kg/d</li> <li>• Serum/plasma levels: Preterm: 132-140 mEq/L Term: 133-142 mEq/L &gt;2 mo: 135-145 mEq/L</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし	
99	Sodium polystyrene sulfonate (Kayexelate)	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	1 g/kg/d p.o./p.r. q6hr	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 g of resin binds approximately 1 mEq of potassium</li> <li>• Use with caution in neonates, especially in preterm neonates with rectal route secondary to reported perforations</li> <li>• Dose NOT rapidly reverse hyperkalemia</li> <li>• Sodium content approximately 100 mg/g</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし	
100	Spirolactone (Aldactone)	スピロラクトン	1-3 mg/kg/dose p.o. q12-24hr	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor electrolytes, BUN, SCr</li> <li>• Compounded 5-mg/mL suspension</li> <li>• Suspension is stable 60 d refrigerated</li> </ul>	小児等に対する安全性は確立していない	
101	Surfactant	界面活性剤	4 mL/kg/dose intratracheally div into 2-4	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria: F.O. &gt;30° p map &gt;6</li> </ul>	呼吸窮迫症候群	生理食塩液で懸濁し、

	(Survanta)		aliquots; q6hr × 4 doses		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lung compliance may change rapidly following administration</li> <li>• Monitor response and adjust vent settings</li> </ul>		120mg/4ml/Kgを気管内に注入。
102	Theophylline	テオフィリン	See aminophylline	○		内服液(アブネカット): 早産・	テオフィリンとして初回投与量4~6mg/Kg, 維持投与量2~6mg/Kg/日, 1日2~3回。  臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減
103	Ticarcillin	チカルシリン	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;7 d:</li> <li>&lt;2 kg, 75 mg/kg/dose i.v. q12hr</li> <li>&gt;2 kg, 75 mg/kg/dose i.v. q8hr</li> <li>• &gt;7 d:</li> <li>&lt;1.2 kg, 75 mg/kg/dose i.v. q12hr</li> <li>1.2-2kg, 75 mg/kg/dose i.v. q8hr</li> <li>&lt;2 kg, 75 mg/kg/dose i.v. q6hr</li> </ul>	未承認薬		記載なし	
104	Tobramycin	トブラマイシン	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preterm, &lt;1,000 g, 3.5 mg/kg/dose q24hr</li> <li>• 0-4 wk, &lt;1,200 g, 2.5 mg/kg/dose q18hr</li> <li>• &gt;7 d, &lt;2 kg, 2.5mg/kg/dose q8-12hr</li> <li>• &gt;7 d, &gt;2 kg, 2.5mg/kg/dose q8hr</li> </ul>	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutic levels:</li> <li>• Peak 4-12 μg/mL</li> <li>• Trough 0.5-1 μg/mL</li> <li>• Reserved for gentamicin-resistant gram-negative pathogens</li> <li>• Concentration dependent killing</li> <li>• Peak level desired is 8 times the MIC</li> </ul>	敗血症、深在性皮膚感染症など	小児1日3mg/Kgを2~3回に分割して筋注または点滴静注(適宜増減)。点滴静注においては30分~2時間かけて注入する  低出生体重児、新生児では腎が発達段階にあるため、血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、投与間隔を延長する等慎重に投与する。
105	Topiramate (Topamax)	トピラマート	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 mg/kg/dose p.o. q.d. (max 25 mg)</li> <li>• Increase to 1-3 mg/kg/dose p.o. b.i.d. weekly</li> <li>• Maintenance dose: 5-9 mg/kg/d p.o. div b.i.d.</li> </ul>	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Commercially available as capsule/tablet</li> <li>• Cytochrome P-450 inhibitor</li> <li>• Topiramate may increase phenytoin levels, and phenytoin and carbamazepine may decrease topiramate</li> </ul>	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児等に対する安全性は確立していない	
106	Trace metals		Product that is used in TPN: 0.2 mL/kg/d of PTE-5 Contents per mL of PTE-5: Cr, 1 μg; Cu, 0.1 mg; Mn, 25 μg; Se, 15 μg; Zn, 1 mg	未承認薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trace metals may accumulate in conditions of renal failure or biliary obstruction</li> <li>• Must be diluted prior to use</li> <li>• Additional zinc replacement is required in the neonate</li> <li>• Remove copper and manganese for biliary obstruction with marked increase in liver enzymes</li> </ul>	記載なし	

107	Tromethamine (THAM)	トロメタミン	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dose = wt (kg) × base deficit (mEq/L)</li> <li>•Maximum 500 mg/kg/dose = 13.9 mL/kg/dose of a 0.3 M solution</li> </ul>	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Infuse slowly over 1 hr</li> <li>•Do not infuse through a UAC line</li> <li>•Indicated in severe metabolic acidosis in patients where sodium or CO2 elimination is restricted and received max dose of sodium bicarbonate (8-10 mEq/kg/24 hr)</li> </ul>	<p>新生児の投与で、血管性肝臓病が報告されている</p>	<p>サムセット</p> <p>投与量 (mEq) = BE (mEq/L) × 0.3 × 体重 (kg)</p> <p>投与量 (mL) = BE (mEq/L) × 体重 (kg)</p>
108	Ursodiol (Actigall, UDCA)	ウルソジオール	10-15 mg/kg/d div b.i.d./t.i.d. p.o.	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Treatment of cholestasis associated with TPN, biliary atresia, and cystic fibrosis</li> <li>•Monitor direct bili levels</li> <li>•Hydrophobic bile acid that decreases both secretion of cholesterol from liver and its intestinal</li> </ul>	小児の用法・用量の記載なし	ウルソデオキシコール酸
109	Valproic acid (Depakene, Depakote)	バルプロ酸	<ul style="list-style-type: none"> <li>•i.v.: 10-15 mg/kg/d div q6hr; increase by 5-10 mg/kg/d weekly until therapeutic level obtained</li> <li>•p.o.: 10-15 mg/kg/d div q.d.-t.i.d.; increase by 5-10 mg/kg/d weekly until therapeutic level obtained</li> <li>•Rectal: Loading dose: 17-20 mg/kg Maintenanse dose: 10-15 mg/kg/dose q8hr</li> </ul>	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Monitor trough concentrations closely</li> <li>•Therapeutic range (increased free fraction in neonates): •Total: 40-80 μg/mL •Free : &lt;15 μg/mL</li> <li>•Neonates will have an increased free fraction due to decreased protein binding</li> <li>•Monitor liver enzymes, bilirubin, CBC, platelets, serum ammonia</li> <li>•Monitor above closely secondary to reports of hepatic failure, pancreatitis, hyperammonemic encephalopathy</li> <li>•Valproic acid is a cytochrome P-450 2D6 isozyme inhibitor: will increase levels of phenobarbital, can displace phenytoin from protein-binding sites</li> <li>•Reserved agent as recommended by neurology for refractory uncontrolled seizures in neonates not responding to more standard treatment modalities</li> </ul>	低体重児、新生児に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない]	
110	Vancomycin	バンコマイシン	<ul style="list-style-type: none"> <li>•&lt;7 d, &lt;1,200 g: 15 mg/kg i.v. q24hr</li> <li>•1,200-2,000 g: 10-15 mg/kg i.v. q12-18hr</li> </ul>	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Therapeutic levels: •Peak: 25-40 μg/mL</li> </ul>	敗血症、感染性心内膜炎、骨髄炎、関節炎など	<p>小児、乳児には1日40mg/Kgを2~4回に分割して、新生児には1回投与量を10~15mg/Kgとし、生後1週間までの新生児には12時間ごと、生後1か月までの新生児には8時間ごと、それぞれ60分以上かけて</p>



			<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;2,000 g: 10-15 mg/kg i.v. q8-12hr</li> <li>&gt;7 d, &lt;2,000 g: 10 mg/kg i.v. q8-12hr</li> <li>&gt;7 d, &gt;2,000 g: 15-20 mg/kg i.v. q8hr</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trough 5-10 <math>\mu</math>g/mL</li> <li>•Desired trough level should be <math>4 \times</math> MIC</li> <li>•Obtain levels if course &gt;3 d and every 7 days as therapy continues</li> <li>•Monitor BUN, SCr 2-3 times/wk</li> <li>•Incompatible with heparin &gt;1:1</li> <li>•Time-dependent killing</li> </ul>	(適応菌種:バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌)	腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、血中濃度をモニタリングする等慎重に投与する。
111	Vitamin A (Aquasol A)	ビタミンA	5,000 IU i.m. international units every Monday, Wednesday, Friday	X ビタミンA欠乏症、慢性肺疾患、未熟児網膜症:1000~ 1300単位/日 経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>•12 dose total or up to postnatal age of 28 d</li> <li>•Protect from light</li> <li>•Studies have shown a decrease in chronic lung disease among ELBW infants, decrease in sepsis, and increased overall survival</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし	
112	Vitamin D (Ergocalciferol)	ビタミンD	400-1,200 IU p.o. once a day	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Monitor alkaline phosphatase levels</li> </ul>	未熟児	アルファロール内服液 0.008~0.1 $\mu$ g/kg(適宜増減)
113	Vitamin E	ビタミンE	25-50 IU p.o. once a day	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Routine administration for ROP or BPD secondary to <math>o_2</math> therapy is not recommended by AAP</li> </ul>	小児用法・用量の記載なし	
114	Vitamin K (Phytonadione)	ビタミンK	0.5-1 mg I.m. prophylaxis $\times$ 1 dose	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Given after birth to all neonates for hemorrhagic disease of newborn; may repeat if necessary in 6-8 hr</li> </ul>	新生児出血の予防 (ビタミンK2シロップ) 新生児・乳児ビタミンK欠乏性の予防に関して、公知申請核 用法・用量に関しては、小児改訂ガイドライン参照	生後ただちに1日0.5~2mgを皮下注または筋注(適宜増減) 大量投与によりときに新生児等に過ビリルビン血症、核黄疸が現れることがあるので、大量投与を避ける。
115	Zidovudine (Retrovir)	ジドブジン	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1.5 mg/kg/dose i.v. q6hr over 1 hr</li> <li>•2 mg/kg/dose p.o. q6hr</li> <li>•Premature neonates: 1.5 mg/kg/dose p.o. q12hr from birth to 2 wk, then increase to 2 mg/kg/dose p.o. q8hr</li> </ul>	X 2mg/kg/回を6時間毎、経口、生後8~12時間後から開始 し、6週間	<ul style="list-style-type: none"> <li>•For 6 wk</li> <li>•Monitor CBC</li> <li>•Formerly Known as AZT</li> </ul>	小児等における安全性および有効性は確立されていないので治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する	

資料17. 新生児のための医薬品集 (Neonatal and Pediatric Pharmacology. Third ed. Edited by SJ Yaffe & JV Aranda 2005)

表4. 医薬品の治療域と血中濃度モニタリング時期

番号	Drug		Infusion time	Therapeutic range	日本での保険適応	When to draw levels	comments
1	amikacin (Amikacin®)	アミカシン	0.5 hr	Peak: 20-30 mcg/ml Trough: <4 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(入院患者 470点)	Trough: 1/2 hr prior to dose Peak: 1/2 hr after end of infusion	- reserved for Tobramycin resistant Gram-negative bacteria - dose 7.5 mg/kg/dose IV × 1 in renal failure patients - draw random level in 24 hours and redose when level is <4 mcg/ml
2	Caffeine (Cafcit®)	カフェイン	0.5 hr	5-25 mcg/ml	日本で未承認、現在治験中	- draw trough level just prior to next dose	- reserved for Tobramycin - draw trough level at steady state after day 5 of therapy
3	Carbamazepine (Tegretol®)	カルバマゼピン	N/A	4-12 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(てんかん患者 単一薬剤 470点、複合薬剤 940点)	- just prior to next dose	- ORAL form only - Carbamazepine may be administered rectally if required: Give same total daily dose but give in small diluted multiple (dilute with water).
4	Digoxin (Lanoxin®)	ジゴキシン	Slowly over 5-10 minutes	0.8-2 ng/ml	特定薬剤治療管理料(心疾患 470点)	- draw trough level just prior to next dose or at least 6 hours after dose given	- give 1/2 TDD as initial dose then 1/4 TDD in 6 hours after dose apart - half-life: Preterm 61-70 Term 35-45
5	Enoxaparin (Lovenox®)	エノキサパリン	N/A	Anti-factor Xa level: 0.5-1 Unit/ml is therapeutic	小児等に対する安全性は確立していない	- 4 hours post dose	- Initiate dose at 1.5 mcg/kg/dose SC and titrate per aXa levels - Monitor for signs of bleeding - Repeat level if extremely low or high prior to dose change
6	Flucytosine (Ancoban®)	フルシトシン	N/A	25-100 mcg/ml	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安産製は確立していない	2 hours post dose after at least 4 days of therapy	- ORAL from only - good CNS penetration - not to be used as monotherapy - level is a send out and will take several days to be

7	Gentamicin	ゲンタマイシン	0.5 hr	Peak: 3-10 mcg/ml Trough: <1 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(入院患者 470点)	Trough: 1/2 hr prior to dose Peak: 1/2 hr after end of infusion	- Gent levels for synergy: Peak 3-4 mcg/ml Trough <1 mcg/ml Levels not routinely done - Dosing in renal failure patients 2 mg/kg/dose IV × 1 - Draw random in 24 hours and redose when level is level is ≤ 1 mcg/ml
8	Heparin	ヘパリン	Continuous infusion	APTT 60-85 sec	低体重児、新生児では安全性が確立していない(キット)	Obtain APTT 4 hours after initiation of continuous and every 4 hours after infusion rate change	LD 75 Units/kg then MD 28 Units/kg/hr
9	Phenobarbital	フェノバルビタール	Slow IVP over 20 min Max infusion rate 1mg/kg/min	15-40 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(てんかん患者 単一薬剤 470点、複合薬剤 940点)	- draw trough level just prior to next dose Post load/peak: 1 hour after end of infusion	- initiate MD 12 hours after LD
10	Phenytoin (Dilantin®)	フェニトイン	Slow IVP over 20 min Max infusion rate 1mg/kg/min	Total: 8-15 mg/ml Free: 1.5-2.5 mg/ml	特定薬剤治療管理料(てんかん患者 単一薬剤 470点、複合薬剤 940点)	- draw trough level just prior to next dose Post load/peak: 1 hour after end of infusion	- initiate MD 12 hours after LD - oral loading dose should be administered in 2-3 doses q2hr to ensure complete oral absorption
11	Theophylline (Aminophylline is IV product)	テオフィリン	Aminophylline 0.5 hr	AOP: 7-12 mg/ml BPD: 10-15 mg/ml	特定薬剤治療管理料(未熟児無呼吸発作 470点)	- draw trough level just prior to next dose Post load/peak: 1 hour after end of infusion Peak: 1 hr post dose Cont inf: 16-24hr after initiation of infusion	Apnea 7-12 mcg/ml BPD 10-15 mcg/ml t1/2 variable by age: Premature 20-30 hr Term 10-25 hr < 6 mo 14 hr > 6 mo 5 hr - Draw level 3 days after therapy initiated or changed. - Adjust frequency and dosing in anticipation of change of half-life.
12	Tobramycin	トブラマイシン	0.5 hr	Peak: 3-10 mcg/ml Trough: <1 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(入院患者 470点)	Trough: 1/2 hr prior to dose Peak: 1/2 hr after end of infusion	- Reserve for documented Pseudomonas Aeruginosa or other gram-negative pathogen resistant to gentamicin

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosing in renal failure patients 2 mg/kg/dose</li> <li>IV × 1 - Draw random in 24 hours and redose when level is ≤ 1 mcg/ml</li> </ul>
13	Valproic Acid (Depacon®)	バルプロ酸	1 hr	Total: 40-80 mcg/ml Free: <15 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(てんかん患者 単一薬剤 470点、複合薬剤 940点)	- draw trough level just before next	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Increase in free fraction in neonates</li> <li>- Consult neurology prior to initiation</li> <li>- Side effects: Hyperammonemic encephalopathy, pancreatitis, thrombocytopenia, ↑ liver enzymes, liver failure</li> </ul>
14	Vancomycin	バンコマイシン	1 hr	<b>Peak:</b> 25-40 mcg/ml <b>rough:</b> 5-10 mcg/ml	特定薬剤治療管理料(入院患者 470点)	Trough: 1/2 hr prior to dose Peak: 1 hr after infusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- no need for levels for empiric 3 day rule outs</li> <li>- Desired levels if course of therapy</li> <li>- Pbtain levels if course of therapy &gt;3 days and every 7 days as therapy continues.</li> </ul>

## 「小児における降圧剤使用の実態調査」

研究分担者 日本小児循環器学会 賀藤 均 国立成育医療研究センター 器官病態系内科

### 研究要旨

本研究は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討され、実態調査が指示されたエナラプリルマレイン酸塩とアムロジピンベシル酸塩、リシノプリル水和物、バルサルタンの4種類を対象に、日本小児循環器学会、日本小児腎臓病学会が共同して、日本国内の小児使用における安全性、投与量などの実態を明らかにすることを目的とした。調査対象薬品はエナラプリルマレイン酸塩（レニベース錠®とその後発薬品）、アムロジピンベシル酸塩（アムロジン錠®/OD錠、ノルバスク錠®/OD錠とその後発薬品）、リシノプリル水和物（ゼストリル®錠、ロンゲス錠とその後発薬品、バルサルタン（ディオパン®錠）である。調査協力者は日本小児循環器学会関係の登録病院36病院で登録医師数が118名であった。登録症例数は、エナラプリルマレイン酸塩1,144(104)例、リシノプリル水和物68(247)例、バルサルタン28(177)例、アムロジピンベシル酸塩8(92)例だった。( )内は日本小児腎臓病学会関係施設の集計数である。このように小児循環器関係ではエナラプリルマレイン酸塩の使用が圧倒的であった。エナラプリルマレイン酸塩を投与した基礎疾患は、先天性心疾患手術後939例、先天性心疾患手術前84例、慢性糸球体腎炎66例等であった。投与理由（調査期間中）は、術後心不全639例、慢性心不全533例、蛋白尿71例等であった。投与開始時の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $1.16 \pm 1.22$ mg/日であり、体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.09 \pm 0.07$ mg/kg/日であった。投与開始時の1日投与回数は、1日2回が937例(75.1%)と最も多かった。調査期間中の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.27 \pm 1.64$ mg/日であり、体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.13 \pm 0.08$ mg/kg/日であった。調査期間中の1日投与回数は、1日2回が986例(79.0%)と最も多かった。1248例中、有害事象は18例(1.4%)に21件発現し、副作用は17例(1.4%)に19件発現した。なお、死亡が1例報告されたが、「BTシャント閉塞」によるものであり、薬剤との因果関係は否定された。今後、これらの薬剤は小児高血圧への適応拡大が検討されるが、エナラプリルマレイン酸塩は小児心不全への適応を目指さなければならない。

### 共同研究者

中西 敏雄	東京女子医科大学循環器	小児科
佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院	小児科
中川 雅生	滋賀医科大学医学部附属病院	治験管理センター
藤原 優子	東京慈恵会医科大学	小児科
水上 愛弓	榊原祈念病院	小児科

### A. 研究目的

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下検討会議）は、日常診療でよく使用され不可欠な医薬品ながら必要とする効能・効果が認められていない、あるいは稀少疾病のため国内での開発を手がける企業がないため診療に支障をきたす可能性のある医薬品の開発を目指す目的で厚生労働省が新たに組織した

事業である。この検討会議での検討品目として日本小児循環器学会から抗凝固薬のワルファリンカリウム、降圧薬のエナラプリルマレイン酸塩とアムロジピンベシル酸塩、抗不整脈薬のベラパミル塩酸塩とプロプラノロール塩酸塩の5品目を選択し、要望書を提出した。このうち、エナラプリルマレイン酸塩とアムロジピンベシル酸塩と、小児腎臓病学会から要望されたりシノプリル水和物、バルサルタンの4種類の、日本における小児における安全性、投与量などの実態を明らかにすることである。

## B. 研究方法

### 対象と方法

調査対象薬品はエナラプリルマレイン酸塩（レニベース錠®とその後発薬品）、アムロジピンベシル酸塩（アムロジン錠®/OD錠、ノルバスク錠®/OD錠とその後発薬品）、リシノプリル水和物（ゼストリル®錠、ロンゲス錠とその後発薬品、バルサルタン（ディオパン®錠）である。これらの4品目は治療薬として頻用されながら国内では小児適応がなく、検討会議での検討条件である①国内に医薬品が存在する、②わが国と同等の医薬品の承認審査に係る薬事規制を有する欧米4カ国（米・英・独・仏）のいずれかで必要とする小児適応を取得している、に合致するものである。

全体の調査期間は2010年12月1日～2011年6月30日である。

調査実施施設は、日本小児循環器学会および日本小児腎臓病学会の評議員が所属する小児科施設とした。

対象患者は各調査実施施設の調査担当医師によって、調査期間中に調査対象薬品を処方された15歳未満の全患者とする。

調査方法は、本調査の代表施設の倫理委員会に本調査を申請し、承認後に、2010年12月から日本小児循環器学会または小児腎臓病学会の評議員が所属する小児科施設のうち、本調査を

実施可能と判断した施設に対し、日本小児循環器学会、小児腎臓病学会が文書で調査を依頼する。調査実施施設は、倫理審査委員会での承認を得た後に、本調査の調査事務局兼データセンターに対して、その承認記録の写し及びWebでのデータ入力のための利用申請書を送付する。調査担当医師は、Webデータ入力が可能となった後にデータを入力する。

インフォームドコンセントについては、本調査は、「疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）第3インフォームド・コンセント等（2）観察研究を行う場合2 人体から採取された試料を用いない場合ア 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合」に基づき、患児又はその代諾者への文書同意については必要としないが、当該調査の実施についての情報（調査対象医薬品の小児に対する用法・用量は未承認であること、目的、対象患者、調査期間、守秘義務の遵守等）をポスターや趣意書等により公開し、調査対象者となる患児又はその代諾者が調査対象者となることを拒否できる機会を設ける。また、登録後に患者あるいは代諾者から情報提供に関する不同意の申し出があった場合は提供された情報を抹消する。

調査項目は、ID番号、性別、基礎疾患、投与開始時年齢が1歳未満の場合の在胎期間、投与開始時の年齢（もしくは、生年月（可能な限り、日まで）と投与開始日）\*、投与開始時の体重\*、調査期間中の処方時年齢（もしくは、生年月（可能な限り、日まで）と調査期間中の処方日）、調査期間中の身長・体重、調査期間中の血清クレアチニン値、調査期間中の併用降圧薬（調査対象医薬品以外）、調査期間中の調査対象医薬品の使用の有無、投与理由、調査期間中の投与方法、投与状況（投与開始時の1日投与量（投与開始時に実際に処方した投与量が不明な場合は、通常目安としている投与開始時の体重当たりの投与量、1日投与回数）、有害事象（投与開始時点から調査期間終了までに発生した調査対象医薬

品の投与に支障をきたした程度の有害事象(投与中止、投与中断、投与量減量等)に関する、有害事象名、調査対象医薬品との因果関係、重篤度(重篤の場合はその理由)、処置等を施した場合は具体的な処置内容、転帰)である。

### C. 結果

1. 調査対象医薬品毎の登録症例数、集計対象例数、集計対象除外例数を図に示した。

日本小児循環器学会関係の登録病院 36 病院で登録医師数が 118 名。登録症例数は、エナラプリルマレイン酸塩 1,144(104)例、リシノプリル水和物 68(247)例、バルサルタン 28(177)例、アムロジピンベシル酸塩 8 (92)例だった。( )内は日本小児腎臓病学会関係施設の集計数である。

2. アムロジピンベシル酸塩に関する調査結果

基礎疾患は、ネフローゼ症候群 27 例、慢性腎不全 25 例、慢性糸球体腎炎 15 例等であった。投与理由(調査期間中)は、高血圧症 95 例、腎保護作用 10 例、蛋白尿 3 例等であった。投与開始時の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.38 \pm 1.39$ mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.11 \pm 0.07$ mg/kg/日であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 67 例(67.0%)と最も多かった。調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $3.97 \pm 2.62$ mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.17 \pm 0.13$ mg/kg/日であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 55 例(55.0%)と最も多かった。安全性は、100 例中、有害事象は 2 例(2.0%)に 3 件発現し、副作用は 1 例(1.0%)に 2 件発現した。重大な副作用はなかった。

3. エナラプリルマレイン酸塩に関する調査結果

基礎疾患は、先天性心疾患手術後 939 例、先天性心疾患手術前 84 例、慢性糸球体腎炎 66 例等であった。投与理由(調査期間中)は、術後心不全 639 例、慢性心不全 533 例、蛋白尿 71 例等であった。投与開始時の 1 日投与量の平均

値及び標準偏差は、 $1.16 \pm 1.22$ mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.09 \pm 0.07$ mg/kg/日であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 2 回が 937 例(75.1%)と最も多かった。調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.27 \pm 1.64$ mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.13 \pm 0.08$ mg/kg/日であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 2 回が 986 例(79.0%)と最も多かった。1248 例中、有害事象は 18 例(1.4%)に 21 件発現し、副作用は 17 例(1.4%)に 19 件発現した。なお、死亡が 1 例報告されたが、「BT シヤント閉塞」によるものであり、薬剤との因果関係は否定された。

4. バルサルタンに関する調査結果

基礎疾患は、慢性糸球体腎炎 93 例、ネフローゼ症候群 32 例、先天性腎尿路奇形 30 例等であった。投与理由(調査期間中)は、腎保護作用 100 例、蛋白尿 82 例、高血圧症 48 例等であった。投与開始時の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $19.25 \pm 13.74$ mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.75 \pm 0.43$ mg/kg/日であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 183 例(89.3%)と最も多かった。調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $26.98 \pm 17.9$ mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.89 \pm 0.55$ mg/kg/日であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 183 例(89.3%)と最も多かった。安全性だが、205 例中、有害事象は 6 例(2.9%)に 6 件発現し、副作用は 6 例(2.9%)に 6 件発現した。重大な副作用はなかった。

5. リシノプリル水和物に関する調査結果

基礎疾患は、慢性糸球体腎炎 145 例、先天性心疾患手術後 59 例、ネフローゼ症候群 47 例等であった。

投与理由(調査期間中)は、蛋白尿 170 例、腎保護作用 152 例、高血圧症 53 例等であった。投与開始時の 1 日投与量の平均値及び標準偏

差は、 $3.77 \pm 2.98 \text{mg/日}$ であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.15 \pm 0.08 \text{mg/kg/日}$ であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 250 例(79.6%)と最も多かった。

調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $6.48 \pm 4.59 \text{mg/日}$ であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.2 \pm 0.11 \text{mg/kg/日}$ であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 255 例(81.2%)と最も多かった。安全性だが、314 例中、有害事象は 14 例(4.5%)に 16 件発現し、副作用は 14 例(4.5%)に 15 件発現した。重大な副作用はなかった。

#### D. 考察

最も顕著だったのは、調査した 4 種類の降圧剤の内、エナラプリルマレイン酸塩が圧倒的に多く、多くは小児循環器疾患で使用されていたことである。しかし、angiotensin 変換酵素阻害剤の心不全に対する効果はエビデンスで証明されたとはいえない(1、2、3)。しかし、症例によっては明らかに効果がでることもある。 $0.13 \pm 0.08 \text{mg/kg/日}$ での投与量では特に問題ないことが判明したことは、非常に意義深い。現場の臨床医にとって、有用な情報を得る事ができた。他の薬剤も、今回の使用量の範囲内であれば、特に重大な副作用はなかったことから、今後、使用例数が増えることが予想される。ただ、小児の心不全にはいろいろな循環異常形態があり、すべての型に有効かどうかは、別に大規模前方視的検討が必要であろう。

#### E. 結論

エナラプリルマレイン酸塩 1,144(104)例、リシノプリル水和物 68(247)例、バルサルタン 28(177)例、アムロジピンベシル酸塩 8(92)例の集計数となり、4 種類の薬剤の中で、日本小児循環器学会関係ではエナラプリルマレイン酸塩が圧倒的に多かった。基礎疾患は、先天性心疾患手術後 939 例、先天性心疾患手術前 84 例と

圧倒的に先天性心疾患術後に使用されていた。投与開始時の 1 日投与量体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.09 \pm 0.07 \text{mg/kg/日}$ であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 2 回が 937 例(75.1%)と最も多く。調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.27 \pm 1.64 \text{mg/日}$ であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.13 \pm 0.08 \text{mg/kg/日}$ であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 2 回が 986 例(79.0%)と最も多かった。エナラプリルマレイン酸塩は、小児では降圧剤というより、後負荷軽減、心筋保護作用などを期待して、先天性心疾患術後や小児心不全に使用されているのが実態である。また、この投与量で重大な副作用はなく、安全性が高い。

#### F. 参考論文

1. Lee KJ, Yoo SJ, Holtby H, Grant B, Mroczek D, Wong D, Grosse-Wortmann L, Benson LN, Chaturvedi RR. Acute effects of the ACE inhibitor enalaprilat on the pulmonary, cerebral and systemic blood flow and resistance after the bidirectional cavopulmonary connection. *Heart* 2011; 97:1343-1348.
2. Mital S, Chung WK, Colan SD, Sleeper LA, Manlhiot C, Arrington CB, Cnota JF, Graham EM, Mitchell ME, Goldmuntz E, Li JS, Levine JC, Lee TM, Margossian R, Hsu DT. Renin-angiotensin-aldosterone genotype influences ventricular remodeling in infants with single ventricle. *Circulation* 2011; 123:2353-2362.
3. Monma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Paediatr Drugs* 2006; 8:55-69

#### G. 研究発表

なし



図  
登録症例の内  
訳

登録症例	1821
アムロジピンベシル酸塩	100
エナラプリルマレイン酸塩	1250
バルサルタン	205
リシノプリル水和物	315
不明	1

集計対象例	1817
アムロジピンベシル酸塩	100
エナラプリルマレイン酸塩	1248
バルサルタン	205
リシノプリル水和物	314

集計対象除外例	4
アムロジピンベシル酸塩	0
エナラプリルマレイン酸塩	2
バルサルタン	0
リシノプリル水和物	1
不明	1

## 「小児神経疾患治療薬の使用ガイドライン作成に関する検討」

研究分担者 日本小児神経学会 大塚 頌子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学

### 研究要旨

てんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療に関し、静注用のフェノバルビタールに次いで、ホスフェニトインが承認された。さらにミダゾラムの治験が行われている。これらの動きをふまえててんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療ガイドラインのさらなる整備を進める予定である。新規抗てんかん薬に関してはここ数年で4剤の新薬が承認されたが、小児適応は2剤で既に承認され、残りの2剤も治験中である。その他2つの難治てんかんに対してオーファンドラッグの治験も進捗している。単剤治療の治験が開始された薬もある。AD/HD に対する治療薬については、メチルフェニデート製剤とアトモキセチン塩酸塩を中心とした AD/HD 薬物治療のガイドラインの整備を進めている。両薬剤とも18歳以降の処方継続が認められた。AD/HD や広汎性発達障害関連の薬物に関しては、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して活動する。小児脳梗塞の治療薬としてのエダラボンの小児適応に関して、添付文書の記載が変更され使用しやすくなった。

### 共同研究者

大澤真木子	東京女子医科大学 小児科
根津 敦夫	横浜療育医療センター 小児神経内科
林 北見	東京女子医科大学八千代医療センター 小児総合医療センター
林 雅晴	財団法人東京都医学研究機構 東京都神経科学研究所 臨床神経病理研究部門
山本 仁	聖マリアンナ医科大学 小児科
宮島 祐	東京医科大学 小児科
石崎 優子	関西医科大学 小児科

### A. 研究目的

小児神経疾患治療薬の使用方法に関するガイドライン作成の優先順位を検討した上で、優先順位の高い薬からエビデンスに基づいた使用法のガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

日本小児神経学会の薬事委員会では、抗てんかん薬などの新薬の承認や治験が進行している現状をふまえて、特に小児治験の推進に取り組んだ。さらに、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して、AD/HD 治療薬などについて取り組んだ。

### C. 結果

#### 1) 小児の痙縮に対するボツリヌス毒素療法

2歳以上の小児に対する下肢の痙性麻痺を含めた適応拡大が2009年2月に正式に承認された。その後、上肢・下肢ともに、疾患の如何を問わず、小児の痙縮に対するボツリヌス療法が可能になるように、適応拡大と適応追加を厚生労働省に、開発を製薬企業に対し要望してきた。2010年10月末には成人に対し「上肢痙縮」と「下肢痙縮」の効能・効果の追加が承認された。しかし、未だ小児では「2歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足」にしか適応症は認められていない。

今後小児への投与の安全性、投与量について検討を進める。小児神経学会薬事委員会主催のボツリヌス療法に関するイブニングセミナーを、2011年も総会時に開催した。

## 2) 小児脳梗塞に対する薬物療法<sup>1)</sup>

エダラボンの再審査が終了し、PMDAから報告書が出された。その中で小児適応に関する変更が指示され、「使用上の注意」について「小児等への投与」の項の「使用経験がない」を「使用経験が少ない」に変更することになり、添付文書の記載を「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」に変更した。またPMDAの指示に従い、エダラボンの販売後使用調査結果（小児科臨床2008）<sup>2)</sup>による1.0～1.2mg/kg/dayの用量の情報が臨床現場に周知されることになった。

## 3) 小児のけいれん重積状態の治療ガイドライン

「小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班」（大澤班）<sup>3)</sup>により、小児のけいれん重積状態の治療ガイドラインが提案されている。これはジアゼパムを第一選択薬とし、その後ミダゾラムの静注ないし点滴静注を行うことを骨子とした案であるが、この案に含まれるミダゾラム<sup>4, 5, 6)</sup>をはじめとする薬にはけいれん重積状態に対する適応がない。2010年からミダゾラムのてんかん重積状態への使用に関しては保険償還が認められた。その後2010年秋からミダゾラムのけいれん重積状態への開発治験が開始されている。また、ガイドライン（案）には静注用のフェノバルビタールは入っていなかったが、新生児けいれんを対象とした医師主導治験により2008年12月に承認され、それに伴っててんかん重積状態については、いわゆる「公知申請」を行い、治験を経ずに承認を得た。てんかん重積状態に対する国内での治験を行っていないため、用法・用量は諸外国のデータを参考に決定された。今後我が国でのエビデンスを集積し、より適切な使用法を確立する必要がある。そこで、日本小児神経学会の薬事委員会が中心になり静注用フェノバルビタールによるてんかん重積状態の治療法の確立に

向けて共同研究を実施している。

また、フェニトインのプロドラッグであり、副作用のより少ない静注薬であるホスフェニトインが承認され、平成24年1月に発売された（資料1-1、1-2）。承認に当たり、開発企業を通じてPMDAから用法・用量の記載について関連学会の意向調査が要請され、日本小児神経学会（薬事委員会）と日本てんかん学会の両学会では、学会評議員を対象に調査を実施したが、両学会の意向は用法・用量の添付文書への記載には残念ながら反映されなかった。

今後これらの薬を含めた小児のてんかん重積状態の治療ガイドラインの見直しを薬事委員会のワーキンググループを中心に検討中である。

## 4) 新規抗てんかん薬とケトン食療法（ケトンフォーミュラ）

抗てんかん薬に関しては、ガバペンチンの小児の部分発作に対する小児適応が2011年夏に承認された。オクスカルバゼピンの小児治験（二重盲検比較試験）が2009年に開始され難航していたが、何とか目処がつきそうな状況である。レベチラセタムの小児治験（オープン試験）、トピラマートの小児治験（オープン試験）も2010年に開始され、ともに2011年にエントリーを終了した。

さらにレベチラセタムの強直間代発作を対象とする成人治験（日中国際共同治験）が開始され、同じ発作型を対象とする小児のオープン試験も2010年秋に開始され進行中である。

また、上記の新薬はすべて従来薬への追加投与であるが、ラモトリギンの定型欠神発作（小児治験）と成人の部分発作と強直間代発作の単剤投与の治験（ともに日韓共同治験）が2011年に開始された。

2010年にDravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）を対象とするスチリペントールの治験（オーファンドラッグ）とLennox-Gastaut症候群に対するルフィナミドの治験（オーファンドラッグ）が開始され、前者は2011年12月27日に承認申請された（資料2）。後者も順調に進捗している。

さらに日本小児神経学会、日本てんかん学会から強く開発を要望してきたビガバトリンについては、「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」で審議され、點頭てんかんを対象に治験の準備中である<sup>7,8)</sup>。

てんかんの薬物治療ガイドラインは日本神経学会監修（協学会：日本てんかん学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会）、編集「てんかん治療ガイドライン」作成委員会（委員長：辻貞俊）により、2010年10月1日に発刊された<sup>9)</sup>。

點頭てんかんを初めとする乳幼児期の難治てんかんにはケトン食が著効する症例があり、難治てんかんの治療には不可欠である。ケトン食療法はグルコーストランスポーター1欠損症、ミトコンドリア脳筋症などを基礎疾患とする難治てんかんでは代謝異常のためにエネルギー源としてのグルコースの利用が阻害されるために必須であるし、それ以外の原因の難治てんかんにも有効性を発揮する。乳幼児の場合にはケトンフォーミュラを使用することが多い。これは登録外の特殊ミルクである。特殊ミルクの問題は日本小児神経学会では2010年から問題になり、厚生労働省に要望書を提出した。一方、ひるがえって特殊ミルク全体を考えると、登録外の特殊ミルクはケトンフォーミュラ以外に腎疾患の特殊ミルクなど多くの種類が存在する。個別の疾患や個別の特殊ミルクだけに焦点をあてるのではなく、特殊ミルク全体の問題として包括的に取り組むべきであると考えられる。日本小児科学会薬事委員会でも討議され、小児科学会全体としても取り組まれている。

#### 5) 小児科におけるAD/HD診断治療ガイドライン

日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本心身医学会の合同による厚生労働班会議（宮島班）によるガイドラインが出されている<sup>10)</sup>。第一選択薬としてメチルフェニデートがあげられているが、我が国で初めて2007年12月に即効性と徐放性を併せ持ったメチルフェニデートであるコンサータ錠が承認され、保険適応のもとに使用可能になった。また、ノルアドレナリン再取り込み阻

害薬であるアトモキセチン塩酸塩も2009年春に承認された。今後これら2つの薬をどのように選択していくのかなどAD/HDの薬物治療ガイドラインの整備が必要である。また、AD/HD患者が年長になるにしたがい、患者によってはこれらの治療薬を18歳以後も継続する必要がある。そこで、小児期からAD/HD患者を診療している立場から、厚生労働省に対し、小児期から治療している患者について、成人以降の処方継続に関する要望書を日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会の3学会共同で提出した。アトモキセチンについては、2010年に添付文書の改訂により18歳以降の継続投与が可能になった。コンサータ錠に関しても2011年8月に同様の継続投与が可能になった。

#### 6) メラトニンとラメルテオンに関する取り組み

小児の睡眠障害に対し、メラトニンは諸外国でサプリメントとして販売されているものを購入する、または試薬が使用されている。

2010年商品名ロゼレム（一般名ラメルテオン）が発売された（20歳未満の適応はなし）。小児神経学会薬事委員会の協力のもと、「小児メラトニンコンソーシアム」が結成され、薬事委員の有志を中心に、日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会3学会合同で、現在メラトニンとラメルテオンの使用実態調査を行っている。ラメルテオンの小児睡眠障害への適応拡大を目指したい（資料3）。

#### D. 考察

小児のてんかん重積状態（けいれん重積状態）では、発作を一刻も早く頓挫させることが生命予後や後遺症の発生に決定的な要因となりうる。このように治療の迅速性が求められるが、我が国では静注用の薬のなかで保険適応があり入手可能な薬はジアゼパム、フェニトインのみで、最終的にはバルビツール剤による全身麻酔を行うしかなかった。一方、適応外使用として、ミダゾラム<sup>4,5,6)</sup>、リドカイン<sup>11)</sup>、さらに静注用のバルビツール剤の