

- 9) 近藤達郎、バンビの会編. ダウン症者・家族が幸せに暮らすために. 晃洋書房、京都、2011年7月30日.
- 10) Kinoshita F, Kondoh T, Komori K, Matsui T, Harada N, Yanai A, Fukuda M, Morifuji K, Matsumoto T. Miller syndrome with novel dihydroorotate dehydrogenase gene mutations. *Pediatr Int.* 53(4): 587-91, 2011.
- 11) 近藤達郎:染色体検査結果の評価. A. 染色体異常の種類. 遺伝子分析科学. 日本臨床検査同学院、遺伝子分析科学認定士制度委員会編集. 宇宙堂八木書店、東京、2011年10月10日、pp188-197.
- 12) 近藤達郎:ダウン症候群. 今日の小児治療指針 第15版. 大関武彦、古川 漸、横田俊一郎、水口 雅 編集. 医学書院、東京、2012年2月15日、pp179.
- 13) 近藤達郎、森淳子、谷川仁美、深町亮、青木繁、松本正、福田雅文:みさかえの園むつみの家総合発達医療福祉センターの現状. 長崎県小児科医会会報 28, 40-44, 2012.
- 14) 近藤達郎:ダウン症者へのアリセプト療法についての最近の動向. 長崎県小児科医会会報 28, 45-47, 2012.
- 15) 近藤達郎:ダウン症児への生活支援. 小児歯科臨床 8, 8-14, 2012.
- 16) 大坪善数、後田洋子、近藤達郎、森内浩幸:塩酸ドネペジル療法により日常生活能力と成長率の改善がみられた Down 症候群の1例. 日本小児科学会雑誌 116(8), 1239-1243, 2012.
- 17) 土居美智子、近藤達郎、森藤香奈子、本村秀樹、増崎英明、松本正、森内浩幸:染色体異常児家族への告知に関しての家族・医師へのアンケート調査から見えてくるものーより良い告知の目指してー. 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(4), 897-904, 2013.

表 1. 急激退行症状についてのアンケート内容

1. あなたのお子様（又は関わりのある方）は急激退行の範疇に入りますか？該当するものに○を付けて下さい。

下記が 1-2 年で非常に心配な状況になった。

1. 動作緩慢 2. 乏しい表情 3. 会話、発語の減少 4. 対人関係において、反応が乏しい 5. 興味喪失 6. 閉じこもり 7. 睡眠障害 8. 食欲不振 9. 体重減少
9 項目中（ ）項目が該当した。

0-1 項目の方は、3. に進んで下さい。2 項目以上の方は、2. 3. に進んで下さい。

- 2-1. 上記で該当する項目については、ほぼ同時に起こりましたでしょうか？

（はい、いいえ）

- 2-2. 「いいえ」とお答えになった方はおおよそどのような順番でしたでしょうか？印象で結構ですのでお答え下さい。上の 1-9 の番号で該当する番号のみお答え下さい。同じ時期は、同じところを書いて下さい。

早い：（ ） - （ ）ヶ月後 - （ ） - （ ）ヶ月後 - （ ）
- （ ）ヶ月後 - （ ） （ ）ヶ月後 - （ ） - （ ）ヶ月後
- （ ） - （ ）ヶ月後 - （ ） - （ ）ヶ月後 - （ ）
- （ ）ヶ月後 - （ ） ：遅い

全てが出そろうのに（ ）ヶ月程度かかった

- 2-3. 症状が起こってから、厳しい状況になるのにどれくらいの期間がかかりましたでしょうか？ （ ）ヶ月

- 2-4. これは、精神的な不安定性などによる一過性のものではなく、継続していると心配になられたのは、症状がおこってからどれくらい経ってでしょうか？ （ ）ヶ月

- 2-5. アリセプトを始めたのは、症状が起こり始めてどれくらい経ってでしょうか？

約（ ）ヶ月、 約（ ）年

- 2-6. アリセプトの始めて効果はありましたでしょうか？

(1) 非常に良かった、(2) まずまず良かった、(3) 何とも言えない、(4) 変わらず

- 2-7. 2-6 で (1), (2) とお答えになった方で、一番始めにもしかしたら良くなってきたと感じたのは服用後何ヶ月経ってですか？また、その内容は？

服用（ ）ヶ月後に（ ）
（ ）ということ気づいた。

- 2-8. もし、急激退行でなく、俗にいう老化のように穏やかに QOL が低下していたら、アリセプトの使用を考えますか？ （はい、いいえ）

「小児精神神経学領域における薬物療法、治験、処方箋記載に関するアンケート調査」

研究分担者 日本小児精神神経学会 宮地 泰士 名古屋市立大学 小児科学教室
宮島 祐 東京医科大学 小児科学教室

研究要旨

平成 22 年から 24 年度における主な研究として以下の 3 つを行った。

[研究 1]わが国での注意欠陥多動性障害（ADHD）児に対する薬物療法の実態調査を行った。日本小児精神神経学会医師会員 667 名に質問紙を郵送し、回収された回答は 171 名（25.6%）だった。そのうち、最近 1 年間に ADHD 児の診療経験がある 139 名（20.8%）の回答を検討の対象とした。今回の調査では、両薬剤の効果判定の結果や実際の薬剤選択の状況からも、わが国ではメチルフェニデート OROS 錠(MPH-OROS)を第一選択薬、アトモキセチンを第二選択薬とし、特に不安障害やてんかん、睡眠障害などの併存が認められる例や、夕方から夜間帯の問題が多い例など、MPH-OROS の効果が届きづらい例や副作用が懸念される例についてはアトモキセチンを第一選択にすることで大方の意見は一致しているように思われた。今後はこのような薬剤選択の科学的なエビデンスについても検討しながら、わが国における ADHD 児に対する薬物療法のガイドラインをより明確なものにしていくことが望まれた。また、現場の医師からは MPH-OROS とアトモキセチンそれぞれに対する要望がいくつか挙げられており、さらには心理社会的支援体制の充実や診療保険制度上の改善点など幅広い視野で支援体制の充実を求める声が寄せられた。今回の調査では ADHD 以外の発達障害児診療における適応承認希望薬剤についても尋ね、リスペリドンやアリピプラゾールなどの薬剤が挙げられた。

[研究 2] 本邦における小児適応薬剤が少ない問題の背景には、小児に対する向精神薬治験を実施するうえでの様々な問題があることが指摘されている。そこで、小児における向精神薬治験に対する臨床現場の意見を調査した。日本小児精神神経学会の医師会員 667 名に質問紙を郵送し、96 名(回収率 14.3%) の回答をもとに検討した。25%が治験参加意思有りと回答し、治験の必要性や治験実施の意義を支持する意見が多い反面、現実には実施困難であることを述べる意見が多く、実施する際の障壁としては、治験手続きをはじめ採血や頻回の検査など、患者と医師双方の負担を上げる声が多かった。また、プラセボ薬の使用に抵抗感を示す意見も少なくなく、実際に実施可能な治験方法について尋ねたところ、二重盲検法が 12 名（12.5%）、安全性・効果判定が 40 名（41.6%）、安全性のみの判定が 36 名（37.5%）に見られた。今後小児に対する向精神薬治験を推進していくためには、治験手続きの簡略化、治験方法の効率化、治験期間の短縮化、治験補助体制など患者や医師の負担を極力軽減するような工夫とともに、社会全体に対する治験の意義や必要性についての啓蒙活動が大切であると思われた。

[研究 3]平成 22 年 1 月に厚生労働省によってまとめられた処方箋の記載方法の標準化案についての通知文書を学会ホームページおよび学会雑誌に掲載し、さらに日本小児精神神経学会医師会員

698 名を対象に、処方箋記載方法の標準化についての通知文書とそれについての意見を収集するための調査用紙を郵送し、意見を求めた。回収された回答は 286 名（回収率 41.0%）だった。処方箋記載方法の標準化そのものについては、61.6%の医師が肯定的な考えを持つ一方、今回厚生労働省から提案された標準化方法については、「大いに賛成。」や「概ね賛成。」が 40.9%、「あまり賛成ではない。」や「反対。」が 34.9%と、意見が二分した。成人と比較して液剤や散剤など処方する薬剤の剤形種類が多く、きめ細やかな投与量の調整を要求される小児医療の特殊性を考慮した標準化方法をさらに検討することが必要であると思われる。また、回答者の処方箋記載方法の標準化についての情報源としては、今回郵送した通知文書のみという回答が 51.5%と最も多く、処方箋記載方法の標準化についての周知徹底が不十分である実態が判明し、臨床現場の医師達への情報発信をより一層行っていくことが必要であると思われる。また、今後の大切な情報の周知および共有という観点からは、学会ホームページや学会誌への掲載だけでなく、できるだけ 1 人 1 人に情報を伝えることの大切さを再認識させる結果となった。

共同研究者

石崎 優子 関西医科大学
深井 善光 東京都立小児総合医療センター
永井 章 国立成育医療研究センター
(日本小児心身医学会薬事委員会)
大塚 頌子 岡山大学
林 北見 東京女子医科大学
八千代医療センター
石崎 朝世 発達協会王子クリニック
田中 肇 北海道立旭川肢体不自由児
総合療育センター
(日本小児神経学会薬事委員会)

検討を深め、科学的なエビデンスと臨床現場のコンセンサスが得られる明確なガイドラインの開発が求められている。以前我々は、日本における ADHD 児に対する MPH-OROS および ATX の使用状況、それぞれの効果や有害事象などについて調査を行い、特に MPH-OROS についての使用実態とその効果について明らかにしてきたが、ATX が使用開始になって半年程度という時期での調査であったため、両薬剤の比較や使い分けなどについて十分なデータを得られなかった。そこで今回、改めて両薬剤に対する臨床現場の医師の意見を調査した。

B. 対象・方法

調査対象は日本小児精神神経学会の医師会員 667 名で、質問紙を郵送し、回収された回答は 171 名（25.6%）だった。また、回答 171 名中に、教員など最近 1 年間に ADHD 児に対する診療経験がない方が 32 名いたため、診療状況に関する検討の対象は 139 名（20.8%）であった。

C. 結果

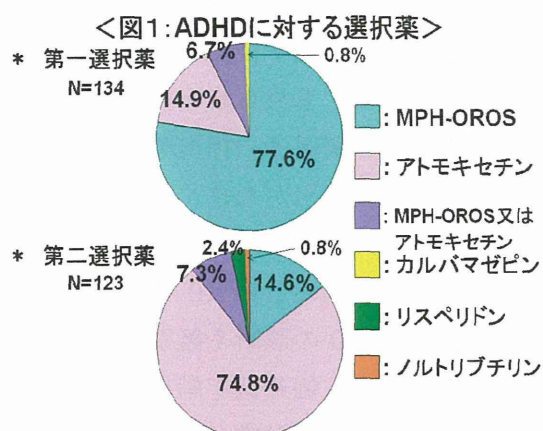
(1) ADHD 児に対する選択薬

薬物療法の第一選択薬としては、104 名（77.6%）が MPH-OROS を、20 名（14.9%）が ATX を、9 名（6.7%）が OROS-MPH または ATX のど

A. 研究目的

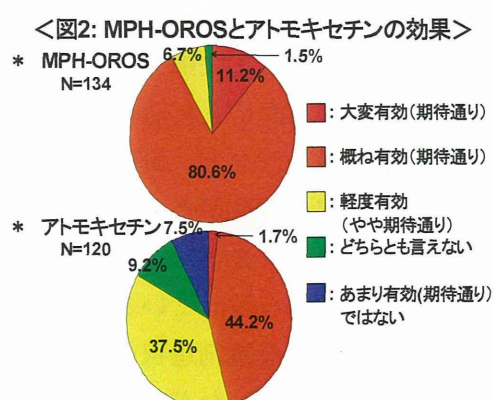
以前より、日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会・日本小児神経学会による 3 医学会合同研究として、本学会は主に小児の注意欠陥多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD）の治療薬について調査研究を継続している。現在日本では、ADHD 児に対する適応薬剤としてメチルフェニデート OROS 錠（MPH-OROS）およびアトモキセチン（ATX）の 2 剤が登場し 2 年以上が経過した。しかし、現在日本では、MPH-OROS と ATX の使い分けについての指針は具体的になっていない。そのため今後、両薬剤の効果や使い分けについての

ちらかと回答していた(有効回答数 134)。また、第二選択薬としては、18 名(14.6%)が MPH-OROS を、92 名(74.8%)が ATX を、9 名(7.3%)が MPH-OROS または ATX のどちらかと回答しており(有効回答数 123)、わが国での ADHD に対する薬物療法の中心は MPH-OROS か ATX である状況が確認された(図 1)。



(2) MPH-OROS および ATX の有効性評価

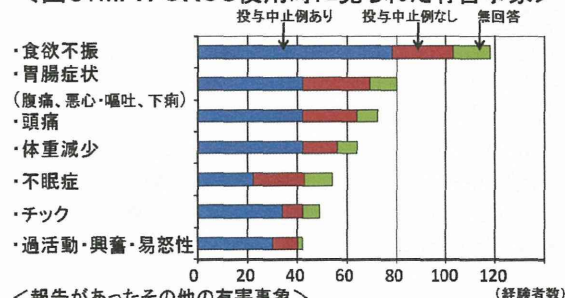
また、MPH-OROS および ATX の効果の印象を、「大変有効(期待どおり)」、「概ね有効(期待通り)」、「軽度有効(期待通り)」、「どちらとも言えない」、「あまり有効(期待通り)ではない」の5択にて尋ねたところ、MPH-OROS は軽度有効以上の有効性を支持する意見が 132 名(98.5%)に見られ、「あまり有効(期待どおり)ではない」の回答は 0 だった(有効回答数 134)(図 2)。一方、ATX については、軽度有効以上の有効性を支持する意見が 100 名(83.4%)に見られたが、「あまり有効(期待どおり)ではない」という回答が 9 名(7.5%)見られた(有効回答数 120)(図 2)。



(3) MPH-OROS および ATX の有害事象

MPH-OROS の有害事象の報告としては、食欲不振が 118 名(うち投与中止経験は 78 名)、腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの胃腸症状が 80 名(うち投与中止経験は 42 名)、頭痛が 72 名(うち投与中止経験は 42 名)が上位を占め、その他、体重減少、不眠症、チック、過活動・興奮・易怒性、被害的な認知や気分の落ち込み、過鎮静、不整脈などが挙げられた(図 3)。

<図3: MPH-OROS使用時に見られた有害事象>

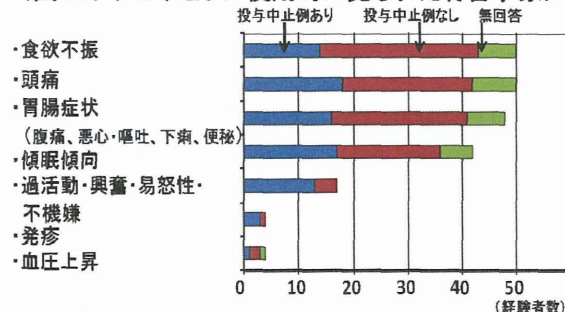


<報告があったその他の有害事象>

- ・気分の落ち込み、被害的な認知
- ・泣けてくる
- ・過鎮静
- ・急性ジスキネジア
- ・動悸、頻脈、不整脈
- ・痙攣
- ・胸痛
- ・リバンド

一方、ATX の有害事象の報告としては、食欲不振が 50 名(うち投与中止経験は 14 名)、頭痛が 50 名(うち投与中止経験は 18 名)、腹痛、悪心、嘔吐、下痢、便秘などの胃腸症状が 48 名(うち投与中止経験は 16 名)が上位を占め、その他、傾眠傾向、過活動・興奮・易怒性、発疹、血圧上昇、不整脈などが挙げられた(図 4)。

<図4: アトモキセチン使用時に見られた有害事象>



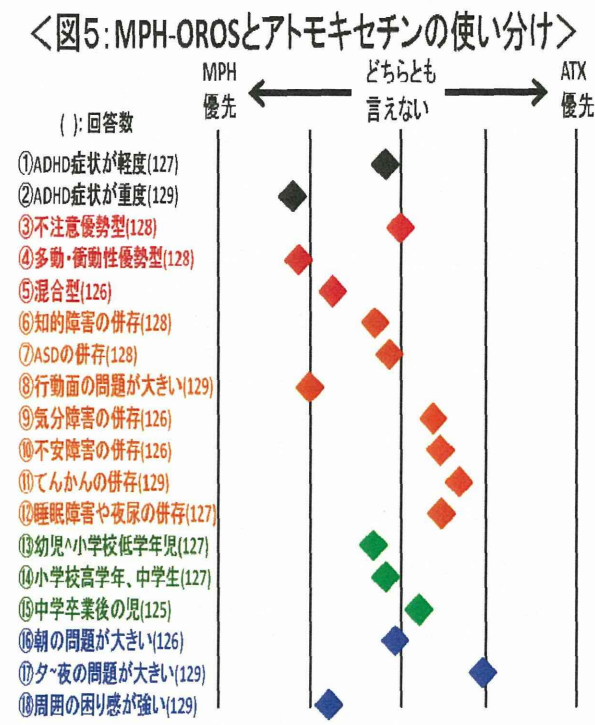
<報告があったその他の有害事象>

- ・動悸、頻脈、不整脈
- ・痙攣
- ・胸痛
- ・幻覚
- ・ふらつき

(4) MPH-OROS と ATX の使い分け

MPH-OROS および ATX の使い分けの目安については、行動上の問題が大きい例では MPH-OROS

を優先的に選択し、不安障害やてんかん、睡眠障害などの併存や、夕方から夜間帯の問題が多い例などについてはアトモセチンを選択する傾向が見られた（図5）。



なお、MPH-OROS と ATX の併用については、「併用は大変有効である」と回答したのは1名(0.8%)、「ある程度有効である」と回答したのは54名(43.9%)であったが、「どちらともいえない」が54名(43.9%)、「併用はそれほど有効ではない」が2名(1.6%)と意見は分かれ、「併用は行わない方がよい」も12名(9.8%)に見られた(有効回答数123)。

(5) MPH-OROS および ATX への要望、意見

MPH-OROS についての今後の課題や要望を尋ねたところ、低用量剤の開発を望む声が多く、処方期間の延長や使用に関する規制緩和を望む声や、夕方から夜にかけての時間帯にも効果を期待する声、(新規)成人例や6歳以下の低年齢児への適応拡大を望む声などが寄せられた。一方、ATX については、飲みやすい形状の開発を望む声が多く、薬価の引き下げや低用量剤の開発を期待する声、薬効の発現の遅さ

や効果判定のしづらさについての対応策や改善を求める声などが寄せられた。

(6) ADHD 児の診療に関する課題や要望

ADHD 児の診療に関する課題や要望としては、地域における療育機関や専門機関が少なく支援体制が不十分であることを挙げる意見が最も多く(11名)、学校や教育関係者の理解促進を願う声(10名)や親や社会への啓発の必要性を訴える声(6名)も見られた。診療に関しては、本人をはじめ関係者の指導やコーディネートをはじめ医師の負担が大きく(5名)、そのような心理社会的支援や薬剤指導に関する保険点数加算の見直しを求める声(9名)も寄せられた。その他、ADHD の診断や鑑別における客観的指標の開発や成人例や低年齢児例への対応手段の発展などを望む声が寄せられた。

(7) 今後適応承認を希望する薬剤

今回の調査において、ADHD に限らず発達障害児診療において、適応承認を希望する薬剤についても意見を求めたところ、リスペリドンが最も多く(36名)、次いでアリピプラゾール(14名)、抗てんかん薬(8名：バルプロ酸 Na5名、カルバマゼピン5名)、SSRI(7名)などが挙げられた。

D. 考案

今回の調査では、両薬剤の効果判定の結果や実際の薬剤選択の状況からも、わが国では MPH-OROS を第一選択薬、アトモセチンを第二選択薬とし、特に不安障害やてんかん、睡眠障害などの併存が認められる例や、夕方から夜間帯の問題が多い例など、MPH-OROS の効果が届きづらい例や副作用が懸念される例についてはアトモセチンを第一選択にするということの方の意見は一致しているように思われた。今後はこのような薬剤選択の科学的なエビデンスについても検討しながら、わが国におけ

る ADHD 児に対する薬物療法のガイドラインをより明確なものにしていくことが望まれた。

また、臨床現場からは MPH-OROS とアトモキセチンそれぞれに対する要望がいくつか挙げられており、それぞれの企業の努力と協力も得ながら、より一層日本における ADHD 児支援の充実を目指すことが大切であると思われた。

また、薬物療法以外にも、ADHD 児支援のためには心理社会的支援体制や専門機関の充実を求める声が多く寄せられた。そしてその中には、現在の日本における ADHD 児支援では診断と薬物療法のみならず、本人や各関係者の理解促進と指導や連携体制の確立などを医師が一手に引き受けている実情があり、そのような負担の軽減や、それに見合う保険点数の見直しなどを求める声が少なくなく、制度上の改革など幅広い視野で支援体制の充実を検討する必要性が示唆された。

最後に、現在わが国の発達障害児臨床における適応薬剤は非常に限られており、今回の調査でも ADHD に対する薬剤だけでなく、様々な適応承認希望薬剤の名前が寄せられた。これらの薬剤の中には海外では既に認められ、実際に多くの発達障害児を救う有効な薬剤も多く、今後も様々な調査研究や科学的なエビデンスを集積し、日本での承認を目指していきたいと考えている。

E. 結論

日本における ADHD 児に対する MPH-OROS および ATX の使用状況、それぞれの効果や有害事象などについて調べるため、学会員に質問紙調査を行った。その結果、わが国では MPH-OROS を第一選択薬、ATX を第二選択薬とし、特に不安障害やてんかん、睡眠障害などの併存が認められる例や、夕方から夜間帯の問題が多い例など、MPH-OROS の効果が届きづらい例や副作用が懸念される例については ATX を第一選択にするということで大方の意見は一致しているように思われた。今後はこのような薬剤選択の科

学的なエビデンスについても検討しながら、わが国における ADHD 児に対する薬物療法のガイドラインをより明確なものにしていくことが望まれた。また、現場の医師からは MPH-OROS と ATX それぞれに対する要望がいくつか挙げられており、さらには心理社会的支援体制の充実や診療保険制度上の改善点など幅広い視野で支援体制の充実を求める声が寄せられた。

なお、今回の調査では ADHD 以外の発達障害児診療における適応承認希望薬剤についても尋ね、リスペリドンやアリピプラゾールなどの薬剤が挙げられた。

F. 参考論文

宮地泰士, 宮島祐, 石崎優子, 他. 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

[研究 2]

A. 研究目的

本邦における小児適応薬剤が少ない問題は、徐々に改善の傾向を見せてきており、小児精神神経領域においても ADHD に対する 2 薬剤が承認されたが、それ以外では小児自閉症に対するピモジド以外皆無である。その背景には小児に対する向精神薬治験を実施するうえでの様々な問題があることは知られているが解決に至っていない。そこで、小児における向精神薬治験に対する臨床現場の意見を調査した。

B. 対象・方法

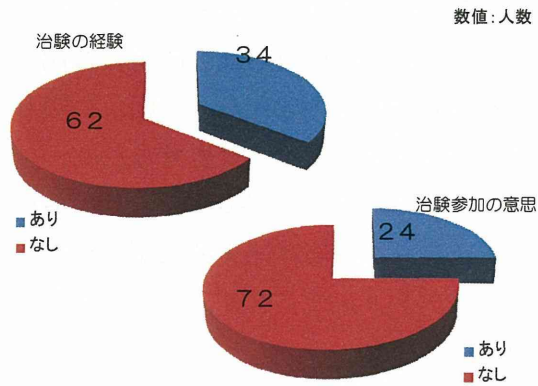
日本小児精神神経学会の医師会員 667 名に質問紙を郵送し、96 名（小児科医 67 名、精神科医 27 名、その他 2 名：回収率 14.3%）の回答をもとに検討した。

C. 結果

(1) 治験の経験と参加意思の有無

検討の対象となった 96 名中、治験経験ありの回答が 34 名（35.4%）、治験参加意思ありの回答が 24 名（25%）に見られた（図 6）。

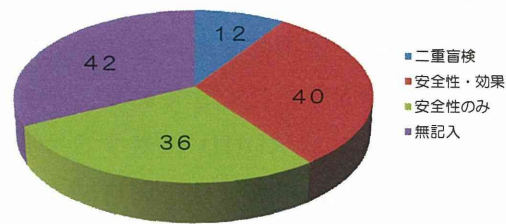
＜図6: 治験の経験と参加意思の有無＞



(2) 実施可能な治験方法

実際に実施可能な治験方法について尋ねたところ、二重盲検法が 12 名（12.5%）、安全性・効果判定が 40 名（41.6%）、安全性のみの判定が 36 名（37.5%）に見られた（図 7）。

＜図7: 実施可能な治験方法＞



(3) 実施する際の障壁・実施困難なこと

実施する際の障壁としては、治験手続きをはじめ採血や頻回の検査、治験期間の長さなど、患者と医師双方の負担を上げる声が多かった。また、プラセボ薬の使用に抵抗感を示す意見も少なくなかった。その他、治験実施によって患者との関係が悪化することを懸念する声や、同意を得ることが困難であることを指摘する意見、対象患者が少ないことや、小児精神医療の経験を持つ医師が少ないことを挙げる意見も見受けられた。

(4) 小児に対する向精神薬治験に関する意見

治験そのものについては、「治験は必要なこと」、「治験が行われることで安心して使用できる」など実施の意義を認める意見が多い一方で、「治験に慣れていないため困難」、「自施設では不可能」など、現実には実施困難であることを述べる意見が多かった。

D. 考案

今回の調査では、25%が治験参加意思有りと回答し、治験の必要性や治験実施の意義を支持する意見が多い反面、現実には実施困難であることを述べる意見が多く、実施する際の障壁としては、治験手続きをはじめ採血や頻回の検査、治験期間の長さなど、患者と医師双方の負担を上げる声が多かった。また、プラセボ薬の使用に抵抗感を示す意見も少なくなく、実際に実施可能な治験方法について尋ねた際にも、二重盲検法は 12 名（12.5%）と、実施の実現性が低い現状が明らかとなった。その他、治験を行うことで患者との関係が悪化することを心配する声や、同意取得が困難であることを挙げる意見もあり、このことは、社会全般において治験の意義や必要性に対する認識が不十分であるため、医療者側だけでなく、患者側における意識を改革していくことの必要性を示しているのではないと思われる。

今後小児に対する向精神薬治験を推進していくためには、治験手続きの簡略化、治験方法の効率化、治験期間の短縮化、治験補助体制など患者や医師の負担を極力軽減するような工夫とともに、社会全体に対する治験の意義についての啓蒙活動が大切であると思われる。

E. 結論

小児における向精神薬治験に対する臨床現場の意見を調査した。25%が治験参加意思有りと回答し、治験の必要性や治験実施の意義を支持する意見が多い反面、現実には実施困難である

ことを述べる意見が多く、実施する際の障壁としては、患者と医師双方の負担を挙げる声が多かった。また、プラセボ薬の使用に抵抗感を示す意見も少なくなかった。今後小児に対する向精神薬治験を推進していくためには、治験手続きの簡略化、治験方法の効率化、治験期間の短縮化、治験補助体制など患者や医師の負担を極力軽減するような工夫とともに、社会全体に対する治験の意義や必要性についての啓蒙活動が大切であると思われた。

F. 参考論文

特になし。

[研究 3]

A. 研究目的

処方箋の記載方法が統一されていないことに起因した記載ミス、医師と薬剤師間での情報伝達エラーなどを防止する観点、厚生労働省は「内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会」を発足し、検討を重ねた結果、平成 22 年 1 月に処方箋の記載方法の標準化案がまとめられた。しかし、その案で述べられている方法が実際の臨床現場において本当に妥当なものであるかどうかについて、今後さらに検討を行っていく必要がある。特に錠剤だけでなく液剤や散剤など処方する薬剤の剤形種類が多く、きめ細やかな投与量の調整を要求される小児医療の臨床現場にいる医師にとっては、処方箋の記載方法の変更は大変重要な情報である。そこで今回我々は、このことについて学会医師会員に広く周知させるとともに、それについての意見を求めた。

B. 対象・方法

処方箋記載方法の標準化についての通知文書を学会ホームページおよび学会雑誌に掲載し、さらに 3 カ月以上経過した後に、処方箋記載方法の標準化についての通知文書とそれについて

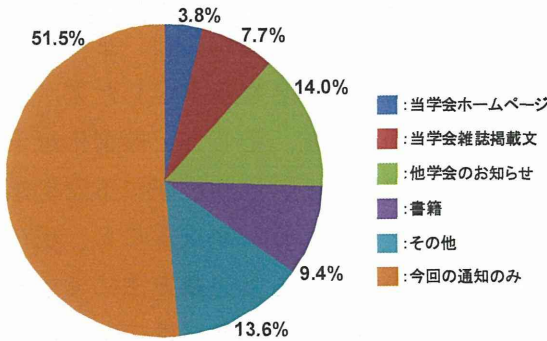
の意見を収集するための調査用紙を郵送した。

調査対象は日本小児精神神経学会医師会員 698 名で、回収された回答は 286 名（回収率 41.0%）だった。

C. 結果

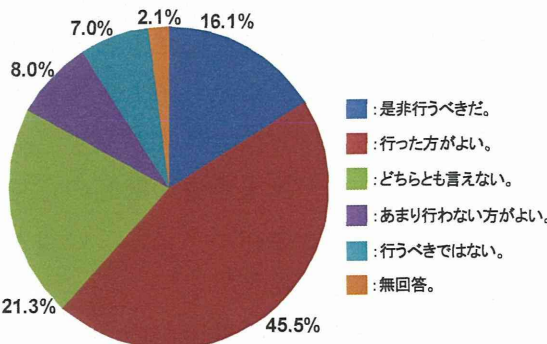
(1) 回答者の処方箋記載方法の標準化についての情報源としては、図 8 に示すように、今回郵送した通知文書のみという回答が 51.5%と最も多く、学会ホームページおよび学会雑誌への掲載文については合計して 11.5%であった。「その他」の具体的な内容は、各病院内での連絡会、薬剤師からの連絡などであった。

＜図8: 処方箋の記載方法の標準化についての情報源＞



(2) 処方箋記載方法の標準化を行うことそのものについての意見としては、図 9 に示すように、「是非行うべきだ。」や「行った方がよい。」という肯定的な意見が 61.6%に見られた。

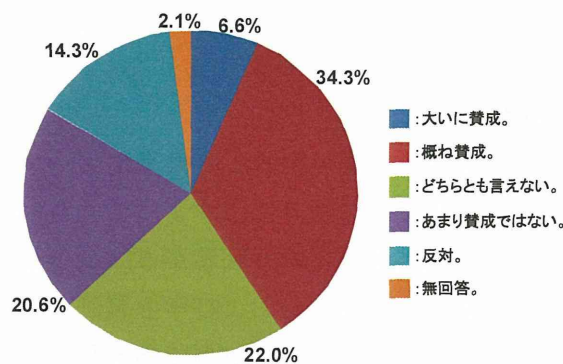
＜図9: 処方箋記載方法の標準化そのものについて＞



(3) 今回厚生労働省から提案された標準化方法についての意見としては、図 10 に示すように、「大いに賛成。」や「概ね賛成。」という肯定的な意見が 40.9%に認められたが、34.9%が「あまり

賛成ではない。」や「反対。」と否定的な意見であった。

＜図10: 今回の処方箋記載方法の標準化案について＞



(4) 自由記述による意見としては、表 1 に示すように、小児医療では散剤や液剤の処方をすることも多く、投薬量を mg/kg/日で算出することが多いため、記載は 1 日量、原薬量を基本とした方がよいという意見が多かった。また、記載は製剤名ではなく薬品名を基本とした方がよいという意見も見られた。そして、標準化を実施する際には、関係各所の周知徹底に不安を感じる意見が多く、そのような観点からも、現在最もよく行われている処方箋記載方法にできるだけ準じた（変更事項ができるだけ少ない）標準化が望ましいことを述べる意見も少なくなかった。その他、手書き処方箋を使用している病院では記載する内容が増えることを懸念する意見もあり、そのような煩雑さを避けるために、記載内容の簡略化（標準化された略語など）についても検討するべきだとの意見もあった。なお、今回提案された標準化案は医師にとっての負担と責任が増大することになり、そもそも標準化に関する説明があまり知られておらず、その内容についてももっと臨床現場の医師の意見を収集するなど、議論と検討が不足していると不満をもらす意見も見られた。

なお、処方箋記載方法の標準化の必要性を支持する意見も複数認められ、特に服用回数や服用のタイミングについて情報伝達エラーを惹起する可能性のある表現を排除し、日本語で明確に記載することについては賛成するなど、今回

提案された標準化方法を部分的には支持するという意見も散見された。

＜表1: もし実施した場合に困ることなど(自由記述)＞

1 今回提案された標準化方法に修正を求める意見

- (1)記載は1日量を基本とした方がよい。・・・49名
- (2)記載は原薬量を基本とした方がよい。・・・39名
- (3)記載は薬品名を基本とした方がよい。・・・7名

2 実際に実施する際の懸念事項を述べる意見

- (1)実施(変更)の際の周知徹底が可能か心配。・・・25名
- (2)手書き処方箋の場合、負担が増える。・・・20名
- (3)手間がかかり煩雑になる。・・・13名
- (4)投与量の微調整や端数の扱いが難しくなる。・・・10名
- (5)オーダーリングシステムの変更が大変。・・・7名

3 その他の意見

- (1)もっと説明や議論をして欲しい(すべきだ)。・・・7名
- (2)医師の負担と責任が増大することに反対。・・・6名
- (3)その他。・・・4名

D. 考案

今回の調査にて、比較的多くの医師が、処方箋記載方法の標準化そのものについては肯定的な考えを持つ一方、今回厚生労働省から提案された標準化方法については賛成意見と反対意見が二分していた。特に今回提案された標準化方法は、これまで現場の医師が行ってきた（教育されてきた）投薬量の算出や処方箋の記載方法（1 日量計算、原薬量記載）から、さらに 1 回量や製剤量を換算する手間が加わることになり、そのことに対する反発や懸念を訴える意見が多く集まった。また、成人と比較して、液剤や散剤など処方する薬剤の剤形種類が多く、きめ細やかな投与量の調整を要求される小児医療の臨床現場ならではの問題を指摘する意見も多く、そのような小児医療の特殊性も考慮した標準化方法をさらに検討していくことが必要であると思われた。さらに、実際に標準化を実施する際には、病院や薬局など関係各所の周知徹底はもちろん、医師が投薬量を決める際に参考にする参考書や添付文書、各治療ガイドラインなどの記載方法も標準化に準じた記載にしていくなど、標準化実施が円滑に行われるための対策を講じることも必要となっていくと思われた。また、調査対象医師の約半数が、今回の通知によって

はじめて処方箋記載方法標準化について知ったと回答していることから、もっと現場の医師達への情報発信および意見収集が必要であり、臨床現場にとって本当に有意義で実用的な処方箋記載方法の標準化が求められた。

E. 結論

平成 22 年に厚生労働省から提案された処方箋記載方法の標準化について、複数の方法を用いて学会医師会員に通知し、それについての意見を収集した。比較的多くの医師が、処方箋記載方法の標準化そのものについては肯定的な考えを持つ一方、今回厚生労働省から提案された標準化方法については賛成意見と反対意見が二分した。今後さらに現場の医師達への情報発信および意見収集が必要であり、小児医療の特殊性も考慮した標準化方法をさらに検討していくことが必要であると思われた。

F. 参考論文

木津純子. 厚生労働省の「内服薬処方せん記載方法の標準化」とは何ですか. 小児内科 43 増刊号: 362-365. 2011

G. 研究発表

(1) 著書

- 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: 91-104. 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: 121-130. 2010. 金芳堂
- 3) 宮島 祐. 1 4. 精神: 注意欠陥多動性障害の薬物療法. 小児の治療指針: 802-805. 2010. 診断と治療社
- 4) 宮島 祐. ADHD の理解と援助: 「薬物治療」. ミネルヴァ別冊「発達」 31: 148-156. 2011. ミネルヴァ書房
- 5) 宮島 祐, 星加明德. 広汎性発達障害. ストレス科学辞典: 300. 2011. 実務教育出版
- 6) 宮島 祐. 発達障害児・者支援・教育・療法ハンドブック「ADHD の薬物療法」. 2011. 金子書房
- 7) 宮島 祐. 精神疾患. ナースの小児科学 17: 469-482. 2011. 中外医学社
- 8) 宮地泰士. アトモキセチンの服用により衝動的な行動が軽減した 1 例. ADHD の新しい治療戦略ーアトモキセチンを中心としてー: 92-93. 2011. 市川宏伸, 大澤真木子監修. メディカルレビュー社
- 9) 宮地泰士, 中島俊思, 田中尚樹, 他著. 自閉症スペクトラムの理解と支援のためのファースト・ステップ. 2011. 辻井正次監修. アスペ・エルデの会発行
- 10) 宮島祐, 石田悠. よくみられる疾患・見逃せない疾患の診療: 注意欠陥多動性障害. 日本医師会雑誌 2012; 第 141 巻特別号「小児・思春期診療最新マニュアル」: 252-254.
- 11) 宮島祐 (責任編集). 発達障害・精神疾患. 今日の小児治療指針第 15 版 2012; 660-685. 総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅.
- 12) 宮島祐. 発達障害・精神疾患発達障害の初期対応. 今日の小児治療指針第 15 版 2012; 660-661.
- 13) 宮島祐. 医学領域Ⅱ治療法; ADHD 治療薬 (メチルフェニデート徐放剤・アトモキセチン). 発達障害支援ハンドブック 2012; 44-45. 監修: 日本発達障害学会

(2) 論文

- 1) 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(4): 776-784. 2010
- 2) 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(3): 435-439. 2010
- 3) 田中 肇, 宮島 祐. ADHD治療薬の実践と問題点. 脳と発達 42(3): 213-216. 2010
 - 4) 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 687: 30-35. 2010
 - 5) 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(11): 29-32, 2010
 - 6) 宮地泰士, 宮島 祐, 石崎優子, 他. 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(4): 419-427. 2010
 - 7) 石田悠, 宮島祐, 森地振一郎, 他. 小児注意欠陥/多動性障害に対するメチルフェニデート徐放剤の効果. 東京医科大学雑誌 69(3): 374-381. 2011
 - 8) 宮地泰士. 高機能広汎性発達障害の早期徴候に関する予備的研究. 脳と発達 43(3): 239-240. 2011
 - 9) 宮地泰士, 神谷美里, 野村香代, 他. 高機能広汎性発達障害児本人への診断説明(告知)に関する親の意識と実態調査. 精神科治療学 26(11): 1465-1472. 2011
 - 10) 宮地泰士. 発達障害児の家族(親)への診断告知～高機能広汎性発達障害児の親への診断告知状況調査を踏まえて～. 発達障害医学の進歩 24: 52-59. 2012
 - 11) 宮地泰士. 発達障害に対する薬物療法の適応について. 子育て支援情報誌 5: 6-10. 2012
 - 12) 鷺見聡, 宮地泰士. 「言葉遅れ」を主訴に受診した幼児の診断分類—自閉症スペクトラムを中心に—. 小児科臨床 65: 157-162. 2012
 - 13) 大西将史, 大西彩子, 谷伊織, 松岡弥玲, 中島俊思, 望月直人, 藤田知加子, 宮地泰士, 吉橋由香, 神谷美里, 野村香代, 辻井正次. 教師評定による中学生用学校適応尺度の開発. 小児の精神と神経 52(3): 223-234. 2012
- (3) 学会発表、講演等
- 1) 宮地泰士, 鷺見聡, 辻井正次. 親への質問紙による高機能広汎性発達障害の早期徴候に関する調査結果. 第1回愛知児童青年精神医学会 2010年3月7日 名古屋
 - 2) 宮地泰士, 宮島祐, 石崎優子, 深井善光, 永井章, 大塚頌子, 林北見, 石崎朝世, 田中肇. 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. 第104回日本小児精神神経学会 2010年11月13, 14日 徳島
 - 3) 宮地泰士. 発達障害について. 平成22年度看護保健職研修会 2010年11月25日 名古屋
 - 4) 石田悠, 宮島祐, 森地振一郎, 他. 症例診断検討「ADHD児に生じた諸問題」症例診断検討「ADHD児に生じた諸問題」. 第2回日本ADHD学会 2011年3月6日 東京
 - 5) 宮地泰士. 子どもの発達の健診と早期支援の今後の展望～広汎性発達障害研究の知見を中心に～. 第13回日本小児科医学会「子どもの心」研修会 2011年5月15日 名古屋
 - 6) 宮地泰士. 高機能広汎性発達障害児を持つ親の診断時期に対する評価と障害受容状況調査. 第53回日本小児神経学会 2011年5月26-28日 横浜
 - 7) 宮島 祐. 発達障がい診断と治療. 順天堂大学講演会 2011年6月9日 東京
 - 8) 宮島 祐. 小児科医が診ることのできる発達障がい. 愛媛県小児科医会講演会

2011 年 6 月 30 日 松山

- 9) 宮島 祐. 小児医療における発達障がい
の診断と治療; 家庭・教育・医療の連携
を踏まえて. 中野区三師会研修会 2011
年 7 月 17 日 東京
- 10) 宮地泰士, 石川道子, 井口敏之, 今枝正
行, 永井幸代. アトモキシチンによる注
意欠陥多動性障害 (ADHD) 児治療の検
討. 第 35 回日本小児神経学会東海地方会
2011 年 7 月 30 日 名古屋
- 11) 宮地泰士, 井口敏之, 今枝正行, 永井幸
代, 浅井朋子, 石川道子. 注意欠陥多動
性障害 (ADHD) 児へのアトモキシチン
の有効性について. 第 72 回名古屋市立
大学小児科臨床集談会 2011 年 9 月 17 日
名古屋
- 12) 宮島 祐. 保育園での発達障がい児の気
づきと対応. 第 3 回園医・看護職・保育
士のための研修会; 日本小児科学会主催
2011 年 10 月 7 日 東京
- 13) 宮島 祐. 発達障がい児の見立てと対
応: 小児科医ができること・すべきこと.
第 36 回東日本小児科学会教育講演 2011
年 11 月 23 日 筑波
- 14) 宮地泰士, 辻井正次. 高機能広汎性発達
障害児の親への診断説明状況調査. 第
106 回日本小児精神神経学会 2011 年
11 月 26-27 日 浜松
- 15) 石田悠, 山中岳, 宮島祐, 星加明德. 小児
注意欠陥/多動性障害に対するメチルフ
ェニデート徐放剤の臨床効果. 第 106 回
日本小児精神神経学会 2011 年 11 月 27
日 浜松
- 16) 宮地泰士. 発達障害児への理解と支援展
開 ~小児期の広汎性発達障害児を中心
に~. 玉名郡市医師会学術講演会 2011
年 12 月 8 日 熊本
- 17) 宮島祐. ADHD の診断と治療. 23 年度埼
玉小児保健セミナー. 2012 年 1 月 14 日

さいたま市

- 18) 宮地泰士. 発達障害について ~発達障
害児保育現場で看護保健職の果たすべき
役割~. 第 23 回全国保育園保健研究大会
2012 年 1 月 21 日 名古屋
- 19) 宮地泰士, 石川道子, 井口敏之, 今枝正
行, 永井幸代, 浅井朋子. 投与一年後
における注意欠陥多動性障害児へのアト
モキシチンの有効性について. 第 36 回日本
小児神経学会東海地方会 2012 年 1 月 28
日 名古屋
- 20) 宮地泰士. 施設における発達障害児の理
解と対応. 愛知県施設職員研修 2012 年
2 月 15 日 名古屋
- 21) 宮島祐. 発達障がいの診立てと対応:
ADHD および関連疾患. ヤンセンファーマ
社内研修会. 2012 年 2 月 20 日 東京
- 22) 宮島祐. 知的遅れのない発達障がい児と
家族支援. 23 年度杉並区立子ども発達セ
ンター講演会. 2012 年 3 月 1 日 東京
- 23) 宮地泰士, 辻井正次. 高機能広汎性発達
障害の診断告知に関する親の意識調査.
第三回愛知児童青年精神医学会. 2012 年
3 月 4 日 名古屋
- 24) 宮島祐. プライマリーケアで診る発達障
がいの診かた. 第 115 回日本小児科学会
学術集会モーニング実践講座. 2012 年 4
月 22 日 福岡
- 25) 宮島祐. 一般外来で出来る発達障害の診
立てと対応. イーライリリー Web 講演会.
2012 年 4 月 25 日 東京
- 26) 宮地泰士, 宮島祐, 石崎優子, 深井善光,
大塚頌子, 林北見, 永井章, 石崎朝世, 田
中肇. わが国における注意欠陥多動性障
害 (ADHD) 児への薬物療法の状況調査
(日本小児精神神経学会・心身医学会・
神経学会 3 医学会合同研究報告). 第 107
回日本小児精神神経学会. 2012 年 6 月 16
-17 日 東京

- 27) 宮地泰士. 発達障害児の理解と支援. 平成 24 年度地域サポーター養成事業 専門研修会. 2012 年 6 月 23 日 静岡市
- 28) 宮地泰士. 発達障害児の現代的理解とこれからの支援. 平成 24 年度武庫川女子大学教育研究所学術講演会. 2012 年 6 月 30 日 神戸
- 29) 宮地泰士. 保育現場における発達障害児支援について. 平成 24 年度保育士専門研修会. 2012 年 7 月 4 日 名古屋
- 30) 宮島祐. 落ち着きのない子どもたちへの対応. 第 7 階神奈川こども健康フォーラム. 2012 年 7 月 14 日 伊勢原
- 31) 宮島祐. 発達障がいの子どもとチック. 発達協会実践セミナー: 2-B 発達障害の医学と保育・教育. 2012 年 7 月 25 日
- 32) 宮島祐. ADHD の診立てと対応. イーライ・リリー社学術講演会. 2012 年 7 月 28 日 東京
- 33) 宮島祐. シンポジウム: ADHD の診立てと小児適応の薬物療法. 第 22 回日本外来小児科学会年次集会セッション. 2012 年 8 月 25 日 横浜
- 34) 宮地泰士. 情緒障害児の特性と関わり方. 平成 24 年度通級指導担当者スキルアップ研修. 2012 年 8 月 29 日 愛知
- 35) 宮地泰士. 各ライフステージにおける発達障害児者の支援ポイント 学齢期の支援ポイント. 第 30 回日本小児心身医学会学術集会 専門職のための発達障害セミナー. 2012 年 9 月 9 日 名古屋
- 36) 宮地泰士. 気になる子どもの早期支援～就学前の診断と支援の方法～. 第一回小児発達臨床研究会. 2012 年 9 月 22 日 名古屋
- 37) 宮島祐. 日常診療でわかる発達障がい. 平成 24 年度東京医科大学大学院特別講座. 2012 年 10 月 2 日 東京
- 38) 宮地泰士. 発達障害を学ぶ: 医学的理解から教育/療育へ ADHD の見極め: 自閉症など他の原因との違い(10 月 2 日), 発達検査の解釈とその応用(10 月 9 日), ほめて育てる: 実践/実習編(10 月 16 日). 名古屋市立大学医療・保健学び直し講座. 10 月 2 日, 9 日, 16 日 名古屋
- 39) 宮地泰士, 宮島祐, 石崎優子, 大塚頌子. 注意欠陥多動性障害児に対するメチルフェニデート OROS 錠とアトモキセチンの効果と有害事象、使い分けについての全国調査. 第 39 回日本小児臨床薬理学会. 2012 年 10 月 5-6 日 東京
- 40) 宮島祐, 宮地泰士, 石崎優子, 大塚頌子. 小児における向精神薬治療に対するアンケート調査結果. 第 39 回日本小児臨床薬理学会. 2012 年 10 月 5 日-6 日 東京
- 41) 宮島祐. てんかんと発達障がい. 第 46 回日本てんかん学会教育セミナー 3. 2012 年 10 月 11 日-12 日
- 42) 宮島祐. 多動な子どもを正しく理解するために. 福島県小児保健協会講演会. 2012 年 10 月 27 日 福島市
- 43) 宮地泰士. 障害のある児童・生徒の心理・生理・病理. 平成 24 年度通愛知県教育センター特別支援学校初任者研修. 2012 年 11 月 13 日 愛知

H. 知的所有権の取得状況

なし

「小児に頻用されるアセトアミノフェンやかぜ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

日本外来小児科学会薬事委員会では、小児科のクリニックや病院小児科の外来で頻用される薬剤、あるいは子どもたちがもっともよく服用する医薬品の適正使用について検討してきた。一般的な小児の医療でもっともよく使われている医薬品の代表は、解熱鎮痛薬とかぜ薬である。小児の解熱鎮痛薬の代表はアセトアミノフェンである。現在は内服薬（錠、細粒、末、シロップ）と坐剤が使用されているが、静注用製剤も開発されつつある。アセトアミノフェンの安全性については、最近妊産婦への投与と胎児動脈管早期閉鎖との関連が報告され、添付文書の「使用上の注意」が改訂された。一方、かぜ薬としてよく用いられる医薬品は OTC 薬の小児用かぜ薬であり、また処方薬では抗ヒスタミン薬である。OTC 小児用かぜ薬や抗ヒスタミン薬の適正使用についても調査、検討を行った。

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

日本外来小児科学会は、小児の総合医療や外来診療に関する研究や教育を進めて、小児医療の向上をはかることを目指して活動している。この学会の特性から、本研究班の分担研究においては、一般的な小児科診療や外来診療、診療所での小児科診療で頻用される医薬品の適正使用について検討を行うことがおもな目的である。

B. 研究方法

平成 22 年度はわが国では未承認のアセトアミノフェン

ン静注薬について、その安全性や有効性を検討するために、添付文書情報の整理と文献的な調査を行った。平成 23 年度はわが国で発売されている OTC 医薬品の子ども用かぜ薬の種類を、日本医薬品集（一般薬）をもとに分類、検討した。平成 24 年度は妊産婦へのアセトアミノフェンと胎児動脈管早期閉鎖との関連を調べるため、国内外の報告例を検討した。

C. 結果

＜平成 22 年度研究報告の概要＞

アセトアミノフェン静注薬は国内では未承認の薬剤であるため、海外のフランス、英国、ドイツ、米国を中心に小児への投与に関する情報を収集した。

ヨーロッパでは、主に手術後の疼痛管理を目的と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。NSAIDs の使用により有効な鎮痛が得られるが、出血や腎障害などの深刻な有害事象が生じうる。一方で、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アセトアミノフェンが有効であることが示された。そこで、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アセトアミノフェン静注薬が望まれ、開発されるに至ったのである。

アセトアミノフェン静注薬は、フランス、英国、ドイツ、米国ですでに承認され、実際に小児の患者や一部新生児にも用いられている。ただし、添付文書を見ると、適応となる年齢の範囲や、アセトアミノフェン静注薬の用法・用量の表記は国によっていくらかの違いがある。

フランス、英国、ドイツでは、1歳以上の小児には1回量 15mg/kg、4時間以上あけて1日4回まで、1日最大用量は 60mg/kg である。新生児、乳児に対する用法・用量の記載もある。これに対して米国では、2歳以上の小児で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 である。2歳未満の小児、乳児、新生児への用量・用法については記載がない。

術後の疼痛など中等度以上の疼痛に対してアセトアミノフェンを用いる場合には、一般の発熱や疼痛に対して標準的に用いられる1回量 10～15mg/kg では十分な鎮痛効果が現れないことが指摘されている。海外では痛みをともなう処置や手術の直後には、初回は loading dose として高用量 (40 mg/kg) が投与されることもある。術後の疼痛に対してアセトアミノフェンを使用する場合の用法・用量については、国内外の代表的な小児麻酔、小児外科、疼痛管理に関する教科書の記載はさまざまであった。1日最大用量は最高で 90mg/kg とする記述もあった。このように、鎮痛効果を最大限に期待できる十分な用量を投与したい一方で、用量が高くなるとアセトアミノフェンによる肝障害が生じるリスクが高くなることには十分な注意を払わなければならない。

わが国の小児医療で、アセトアミノフェン静注用製剤が承認された場合には、次のような場合に使用されることが想定される。

1) 臨床的に鎮痛や解熱が必要と判断され、かつ他の投与経路からアセトアミノフェンが投与できない場合：悪心、嘔吐や下痢の認められる患者、イレウスや急性腹症、慢性的な消化器疾患など経口投与や経

直腸投与ができない場合、抗がん化学療法中や放射線療法中の患者、外傷・熱傷等の患者など。

2) オピオイドとの併用で、がん性疼痛の管理に用いる。

3) 処置や手術時、術後の疼痛管理。

<平成23年度>

OTC 医薬品の小児用かぜ薬は、2～10 種類の薬剤が配合されており、製品によって薬剤の組み合わせが異なり、多彩である。一方で、すべてのかぜ薬に解熱鎮痛薬が含まれている。このかぜ薬を用いると、発熱や疼痛の有無にかかわらず、アセトアミノフェンが投与される。しかも感冒用症状のある期間、反復投与されることになる。アセトアミノフェンは安全性の高い薬剤であるとはいえ、発熱も痛みもない小児に対して漫然と投与することは避けなければならない。

一部の製品にはサリチル酸系薬のエテンザミドやアスピリン、イソプロピルアンチピリンが含まれている。サリチル酸系薬とライ症候群発症との関連があることから、サリチル酸系薬は小児の解熱鎮痛薬として使用すべきではない。

小児用かぜ薬の成分としてアセトアミノフェンとともに含まれることの多い薬剤は抗ヒスタミン薬である。クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩などはいずれも第一世代の鎮静性抗ヒスタミン薬である。脳内移行性の高い第一世代の抗ヒスタミン薬は、小児では痙攣を誘発するおそれがあることが指摘されている。処方薬として用いられる第一世代の抗ヒスタミン薬 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (ポラミン®)、ジフェンヒドラミン塩酸塩 (レスタミン®コーワ錠 10mg)、クレマスチンフマル酸塩 (テルギンG®ドライシロップ、タベジール®散) などの添付文書情報のなかには、薬剤によって表記の内容に多少の相違があるものの、次のような記載がある。

1) 低出生体重児、新生児には投与しないこと。(中枢神経系興奮等の抗コリン作用に対する感受性が高く、痙攣等の重篤な反応があらわれるおそれがある。)

- 2) 低出生体重児・新生児には中枢神経系の副作用（興奮、痙攣等）が起こる危険性が高いので、投与しないことが望ましい
- 3) 乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分にを行い慎重に投与すること。（痙攣、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある。）

このように、小児とくに乳児、幼児に対して抗ヒスタミン薬は慎重に投与すべきであることから、抗ヒスタミン薬を有効成分に含む小児用かぜ薬についても慎重な使用が求められる。

鎮咳薬としてジヒドロコデインリン酸塩を含むかぜ薬があることにも注意が必要である。ジヒドロコデインリン酸塩は、気管支喘息発作の患者には禁忌である。また乳児では呼吸抑制を起こしやすい。乳幼児ではウイルス感染を契機として喘鳴を生じることが多いため、慎重な投与が必要である。

リゾチーム塩酸塩は、卵白由来の蛋白質であり、卵白アレルギーの患者には禁忌である。使用上の注意に、鶏卵アレルギーによる症状を起こしたことのあつた人は服用しないでくださいとの記載はあるものの、過って服用させてアナフィラキシー症状をひき起こしてしまうおそれがある。

小児用かぜ薬の半数以上に漢方薬の成分が含まれていた。製品によって配合されている薬剤が異なる。小児科医のなかでふだんから漢方薬を処方している医師は多くない。まして漢方医学に精通している者は少ない。しかしながら市販の小児用かぜ薬の多くには漢方薬の成分が含まれており、患者・家族はそれを購入して実際に服用しているのである。

このように、市販の小児用かぜ薬には多くの薬剤が配合されていることを、小児の診療に携わる医師は認識しなければならない。OTC かぜ薬の服用に際しても有害事象が現れるリスクがある。かぜ症候群の患者の診療において、処方薬だけでなく OTC 医薬品の使用に関しても家族にたずねる必要がある。患者が OTC かぜ薬を使用している場合には、その成分を調べ、処方薬との作用の重複がないか、相互作用はないか、有害事象のおそれはないか、などを確認し、慎重に薬物療法を行わなければならない。また患

者・家族には、OTC かぜ薬の賢明な選びかたとその使いかたを伝える必要がある。

医療機関でもかぜ症候群に対する薬剤の一部として、くしゃみや鼻汁を抑えることを目的として抗ヒスタミン薬が処方されることが多い。第一世代の抗ヒスタミン薬は、中枢に移行して眠気や興奮、けいれんなどの副作用が生じることがある。一方、第二世代の抗ヒスタミン薬は中枢への移行が少なく、副作用の少ない抗ヒスタミン薬として頻用されつつある。

かぜ症候群の鼻粘膜では、炎症性の化学伝達物質としてヒスタミンの関与は少ないことがわかっている。抗ヒスタミン薬が鼻汁抑制の効果を示すのは、その薬剤が併せもつ抗コリン作用によるところが大きい。抗コリン作用のない第二世代の抗ヒスタミン薬は、かぜ症候群の鼻汁に対しては効果がないことが、成人を対象とする臨床研究でも明らかになっている。

したがって、かぜ症候群に対して第二世代抗ヒスタミン薬を処方しても効果がえられないということになる。鼻汁を有効に抑えようとするならば、第一世代の抗ヒスタミン薬を選択すべきであるが、実際には、薬剤により眠気や興奮、けいれんなどの副作用が生じうるリスクと、かぜ症候群という自然治癒しうる疾患ではあつても症状を軽減させる必要性とを勘案したうえで治療を選択することが望ましい。

<平成24年度>

アセトアミノフェンの服用歴のある妊婦に生じた胎児動脈管早期閉鎖に関する国内外の症例報告から4症例を検討した。

【症例1】男児 出生時体重 2,430g.

母親の年齢については記載がない。妊娠 12 週ごろにアセトアミノフェンの内服歴がある。妊娠 29 週に切迫早産、前置胎盤のため入院。妊娠 35 週 1 日に選択的帝王切開で出生した。出生時に啼泣がなく、気管挿管された。超音波検査で右房の拡大、高度の三尖弁逆流、動脈管の閉鎖が認められ、新生児遷延性肺高血圧と診断された。

【症例2】女児 出生時体重 2,798g.

母親の年齢については記載がない。妊娠 23 週でア

セトアミノフェンの内服歴がある。妊娠 35 週に超音波検査で軽度の右房拡大が認められた。その後、右房拡大に加え、右室肥大、三尖弁逆流が認められ、動脈管の血流が認められないことから、妊娠 36 週 3 日に緊急帝王切開で出生した。

【症例3】 男児 出生時体重 3,456g.

母親は 33 歳の経産婦。妊娠 38 週 4 日に陥入爪の治療のためにセファクロルとアセトアミノフェンを 1 回内服した。妊娠 40 週 6 日に陣痛が発来して入院。翌日、胎児機能不全のために緊急帝王切開となった。出生後、チアノーゼと低酸素血症が認められ、心臓超音波検査で右室肥大と三尖弁の逆流が認められた。

【症例4】 男児、出生時体重 3,920g.

イタリアの症例で、母親は 28 歳の経産婦。妊娠 37 週に歯痛のため OTC 医薬品を使用した。選択的 COX-2 阻害薬の nimesulide 400mg を 1 回内服、続いてアセトアミノフェン 1 回 500mg を 1 日 2 回、3 日間内服した。内服を始めて 4 日後に胎動を感じないことに母親自身が気づき、受診。超音波検査で動脈管早期閉鎖による肺高血圧と診断され、帝王切開で男児を出生した。

国内からの症例報告については、学会誌に掲載された抄録をもとにした情報に限定されていることから情報不足であることは否定できない。抄録を読むかぎりにおいて、これらの発表の趣旨は胎児動脈管早期閉鎖症例そのものの経過を示すことであり、妊婦が服用していたアセトアミノフェンと胎児動脈管早期閉鎖との関連を強く示唆するものではない。

症例1と症例2では、アセトアミノフェンの服用時期がそれぞれ妊娠 12 週と 23 週であり、胎児の異常に気付かれた妊娠 35 週ごろとの間には数か月間以上の時間がある。アセトアミノフェンの用量、服用回数が不明なので、はっきりとしたことは言いえないが、アセトアミノフェンの薬理作用が数か月間以上にわたって残存し、妊娠 35 週ごろになって動脈管の閉鎖を起こしたとは考えにくい。

症例3では、アセトアミノフェンの内服時期と胎児の異常に気付かれた時期との間が、症例1、2に比べ

ば短いとはいえ、約2週間ある。1 回だけ内服したアセトアミノフェンが、2 週間後に胎児の動脈管閉鎖を起こしたとは考えにくい。

イタリアからの症例報告である症例4では、アセトアミノフェンの内服中に胎児の異常が生じている。しかし、妊婦はアセトアミノフェン内服前に選択的 COX-2 阻害薬 nimesulide を内服している。この nimesulide はわが国では承認されていないが、わが国で使用されている COX-2 阻害薬のエトドラクやセレコキシブは妊娠末期の女性への投与は禁忌となっている。症例4では、nimesulide が単独で、あるいは nimesulide とアセトアミノフェンとの併用で、胎児動脈管早期閉鎖の発症と関連した可能性がある。

妊婦のアセトアミノフェン服用と、その後の胎児の動脈管早期閉鎖との間に関連がないとは言い切れないが、今回検討した4つの症例報告からは少なくとも明確な因果関係があるとは考えられない。国内外の文献においても、アセトアミノフェンは妊産婦の解熱鎮痛薬として第一選択薬とされている。

D. 考案

アセトアミノフェン静注製剤については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討候補の医薬品リストに上がっていた。当初は、成人領域のみが対象とされていたが、本研究班活動の一環としてアセトアミノフェン静注製剤の小児用医薬品としての開発要望を厚生労働省に挙げていったところ、検討会議では成人領域と小児領域とを合わせて検討されることとなった。

平成22年に検討会議の見解を受けた厚生労働省が、企業へ開発要請を行い、その要請を受けた企業から平成24年に、アセトアミノフェン静注製剤の製造販売承認申請が出された。平成 25 年 3 月現在、医薬品医療機器総合機構における審査中である。

アセトアミノフェンを鎮痛目的で使用する場合の用量については、添付文書どおりの「1 回 10～15mg/kg、4～6 時間あけて、1 日量 60mg/kg を超えない」の用量では不十分ではないかとの意見もある。アセトアミノフェン坐剤の経直腸投与では、薬剤の吸

収が一定しない、あるいは血中濃度が治療域に達するのに時間がかかると理由から、小児麻酔や疼痛管理の教科書では、経直腸投与の場合に高用量が必要であると記載されている。ただし、用法・用量の書きぶりはさまざまである。

- ☆ 1 回量 10～40mg/kg、1 日総量は 100mg/kg を超えない
- ☆ 1 回量 30～40mg/kg、1 日総量は 90mg/kg を超えない
- ☆ 初回 20～40mg/kg、2 回目以降半量とする
- ☆ 初回 20～30mg/kg、2 回目以降 15～20mg/kg

アセトアミノフェンを鎮痛目的で使用する場合は用法・用量については、今後の検討が必要である。また、静注製剤については米国と欧州とで添付文書上の用法・用量(とくに1回量や投与間隔、1日総量)の記述に相違がある。今後国内で承認されるであろうアセトアミノフェン静注製剤の添付文書に、用法・用量がどのように記載されるか注目したい。

アセトアミノフェンの安全性についての最近の話題としては、妊婦のアセトアミノフェン内服と胎児動脈管早期閉鎖との関連、停留精巣との関連、妊娠中や生後のアセトアミノフェン服用と、のちの喘息発症との関連が示唆される症例報告や研究報告がある。

これらのうち、胎児動脈管早期閉鎖との関連については、少なくとも国内からの 3 症例では、アセトアミノフェンの服用時期と、胎児の異常に気付かれた時期との間には長い時間があり、アセトアミノフェンが直接的に関係しているとは考えにくい。

停留精巣に関しては、デンマークの男児 47、400 人を対象として、妊娠中の鎮痛薬内服歴を電話調査した研究報告がある。妊娠の第一三半期、第二三半期にアセトアミノフェンを内服していた場合には、ハザード比が 1.33(1.00-1.77)、妊娠 8～14 週に 4 週間以上続けて内服した場合には、ハザード比が 1.38(1.05-1.83)だった。これに対して、イブプロフェン、アスピリンの内服では関連を認めなかったという。

妊娠中のアセトアミノフェン服用や、生後のアセトアミノフェン服用が、のちの喘息発症と関連があると

する疫学的な報告も散見される。ただし、こうした疫学研究のエンドポイントが喘鳴エピソードとなっており、真の喘息発症を見ていない可能性もある。

近年になって、アセトアミノフェンの安全性に疑問を投げかけるような研究報告が出てきてはいるものの、今なお多くの書籍や文献において、アセトアミノフェンは妊産婦や小児にの解熱鎮痛薬として第一選択薬であるとするスタンスに変わりはない。

OTC 薬の小児用かぜ薬には、多種類の薬剤が配合されていることが多い。小児医療に携わる医療者はかならずしも OTC 薬の配合成分に詳しいとはかぎらない。OTC 薬を使用しているかどうか、患者や家族にたずねることすら忘れていることもある。OTC 薬は手に入りやすくなった今日では、患者や家族が OTC 薬を使っている可能性があることを医療者は十分に認識する必要があり、OTC 薬と処方薬との併用による過量投与や相互作用、併用禁忌などにも注意深く対応する必要がある。

抗ヒスタミン薬は、これまでかぜ薬としてもっともよく処方されてきた薬剤のひとつである。第一世代の抗ヒスタミン薬は、「かぜ薬」としてくしゃみや鼻汁を抑えるのには効果的であるが、一方で眠気や興奮、けいれんなどの中枢性の副作用が生じるおそれがあることに注意が必要である。また、鼻症状の抑制効果は、抗ヒスタミン薬のもつ抗ヒスタミン作用によるものではなく、抗コリン作用によるものであることも認識しておくべきである。したがって、抗コリン作用を有さない第二世代の抗ヒスタミン薬は、かぜの鼻症状には効果がない。

このような抗ヒスタミン薬の特性をよく認識したうえで、かぜの小児に対する抗ヒスタミン薬の使用範囲を限定していくことが望ましい。

E. 結論

アセトアミノフェンは、小児に対して有効かつ安全性の高い解熱鎮痛薬である。ただし、鎮痛を目的として使用する場合は用法・用量については、添付文書どおりの量では不十分であり、今後の検討を要する。アセトアミノフェン静注用製剤が近く承認される見込

みであり、小児医療での有用性が期待される。

小児医療に携わる医療者は、OTC 薬のかぜ薬についても注意を向けるべきである。かぜ薬として汎用される抗ヒスタミン薬については、その特性を理解したうえで、使用機会を制限すべきであり、無用な処方もなくすよう努めなければならない。

F. 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリ－サイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」
（研究代表者 香川大学小児科学講座 伊藤 進）平成 22 年度研究報告書.
- 2) 厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリ－サイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」
（研究代表者 香川大学小児科学講座 伊藤 進）平成 23 年度研究報告書.

G. 研究発表

- 1) 木実谷貴久、関口進一郎:注意すべき薬剤相互作用. 小児科診療 2010;73 増:912-921
- 2) 三輪雅之:混ぜてはいけない薬剤の組み合わせ. 小児科診療 2010;73 増:922-923
- 3) 木実谷貴久、関口進一郎:医薬品副作用被害救済制度、生物由来製品感染等被害救済制度、予防接種健康被害救済制度. 小児科診療 2010;73 増:924-5
- 4) 関口進一郎、木実谷貴久:感染症治療薬一覧. 岡部信彦編:小児感染症学、第 2 版. 診断と治療社、東京、2011
- 5) 関口進一郎:エキスパートが教える研修医のための薬の使いかた. 解熱薬. 小児科診療 2011:74:765-770

- 6) 木実谷貴久、関口進一郎:薬物相互作用一覧. 寺田喜平、他編:診療に役立つ学べる 感染症－カラーイラストレイティッド－. 診断と治療社、2012:303-307.
- 7) 関口進一郎:急性上気道炎の症状軽減に抗ヒスタミン薬が寄与するための条件. 第 38 回日本小児臨床薬理学会、滋賀、2011 年 11 月 3 日
- 8) 関口進一郎:小児・妊産婦に対する解熱鎮痛薬の安全性と適正使用. 第 39 回日本小児臨床薬理学会、東京、2012 年 10 月 5 日
- 9) 関口進一郎:急性上気道炎の症状軽減に抗ヒスタミン薬が寄与する条件. 日本小児臨床薬理学会雑誌 25:64-66、2012