

らないといった実施上の体制に関する課題が明確になった。こういった情報提供を行うことは、以後の治験を行う上で助けとなると考えられる。

②臨床試験実施のインフラ整備と人材育成

小児を対象とした臨床研究を推進するには必須かつ喫緊の課題であり、早急に解決しなければならない問題でもある。CRCだけでなく臨床研究に精通した医師の育成は治験支援企業、学会に課せられた使命でもある。また、稀少疾病や収益性のない領域の医薬品開発については、行政の支援のあり方や学会（医師）の取り組みも考えていかねばならない課題である。感染症や軽度のアレルギー疾患など高度な専門医療機関でなくクリニックで日常診療される疾患についても医薬品開発の推進策を考えていかねばならない。そのためには、CRC支援や医師の教育などの場が広く設けられていく必要があるし、同時に被験者登録を進めていくための患者（国民）教育を推進していく必要がある。

3) 企業との連携

製薬企業（の連合体）として小児用医薬品開発にあたり、どういった課題を抱えており、それがなぜ解決に向かわないのか、学会や行政に要求すべきことは何かを具体化していくことが必要と考えられる。その中で、現存の製薬企業（の連合体）組織体制にはどういった機能があり、さらには今後どういった機能が備えられる必要があるかを論じておくべきと思われる。

E. 結論

小児用医薬品開発を法制化することは本邦においても不可欠な状況にきている。小児の

診療に必要な医薬品を検討するための枠組み作りを厚生労働省やPMDAを中心に構築し、開発の要請、企画から製造販売後の情報収集までを一貫して管理できる組織づくりも必要となる。また、小児用医薬品開発のための臨床試験を義務化することに伴い、企業にとって真のインセンティブといえる開発費用の回収ができることも条件となる。

忘れてならないのは臨床試験を実施する体制整備と人員育成であり、これは学会やアカデミアへの課題となる。同時に学会やアカデミアには、対照疾患の患者数を把握するための情報収集の方策を講じることが要求される。すなわち、産学官による体制整備と国民の協力を得て初めてなしうるもので、まさしくオールジャパンで臨むべき課題と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 中川雅生：臨床研究と倫理委員会と個人情報保護、日本小児循環器学会雑誌、30:415-422、2014
2. 中川雅生：医薬品の適正使用について - 未承認薬・適応外薬の使用にあたって -、日本小児循環器学会雑誌、30:498 - 502、2014
3. 中川雅生：小児の禁忌薬について、小児科、56:37-45、2015
4. 中川雅生：高血圧・心不全への降圧薬、末梢血管拡張薬、日本医事新報、No. 4738, 18-26, 2015.
5. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M, et al: A survey of the 3-decade outcome for patients

with giant aneurysms caused by Kawasaki disease, American Heart Journal 167:249-258, 2014

6. 浮網聖実、宗村純平、狭川浩規、古川央樹、中川雅生、上羽智子、野々村和男、竹内義博：川崎病巨大冠動脈瘤治療中に消化管出血をきたした Helicobacter pylori 感染の 1 例、日児誌、118:1085-1090、2014
7. 三浦大、賀藤均、土井庄三郎、朴仁三、中川雅生、藤原優子、住友直方、深澤隆治、水上愛弓、松裏裕行、安河内聡、清澤伸幸：日本小児循環器学会所属施設における心臓カテーテル検査・インターベンションの深鎮静に関する全国調査、日本小児循環器学会雑誌、30：580-587、2014

2) 学会発表等

特別講演

1. 中川雅生：医薬品の適正使用について - 未承認薬・適応外薬の使用にあたって -、第 50 回日本小児循環器学会学術集会総会、2014. 7. 3-5、(岡山市)

シンポジウム

2. 中川雅生：薬物の適正使用に向けた日本小児科学会薬事委員会の活動と今後の課題、第 117 回日本小児科学会学術集会、シンポジウム 6「医薬品の適正使用に向けた学会の役割」、2014, 4, 11-13(名古屋市)
3. 中川雅生：小児用医薬品開発の現状と今後の推進に向けて、第 35 回日本臨床薬理学会学術集会、シンポジウム 17「小児臨床試験に関する最新のトピック - 医薬品評価委推進のために -」、2014, 12, 4-6、(松山市)

一般

4. 狭川浩規、宗村純平、古川央樹、中川雅生、

他 5 名：外ステント術、心内修復術を同時に施行した気管軟化症、心室中隔欠損症の一例、第 117 回日本小児科学会学術集会、2014, 4, 11-13(名古屋市)

5. 植田絵美、宗村純平、中川雅生、他 3 名、酸素投与と内服加療が奏功した家族性肺動脈性肺高血圧症の 1 例、第 71 回日本小児科学会滋賀地方会、2014, 5, 18、(大津市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

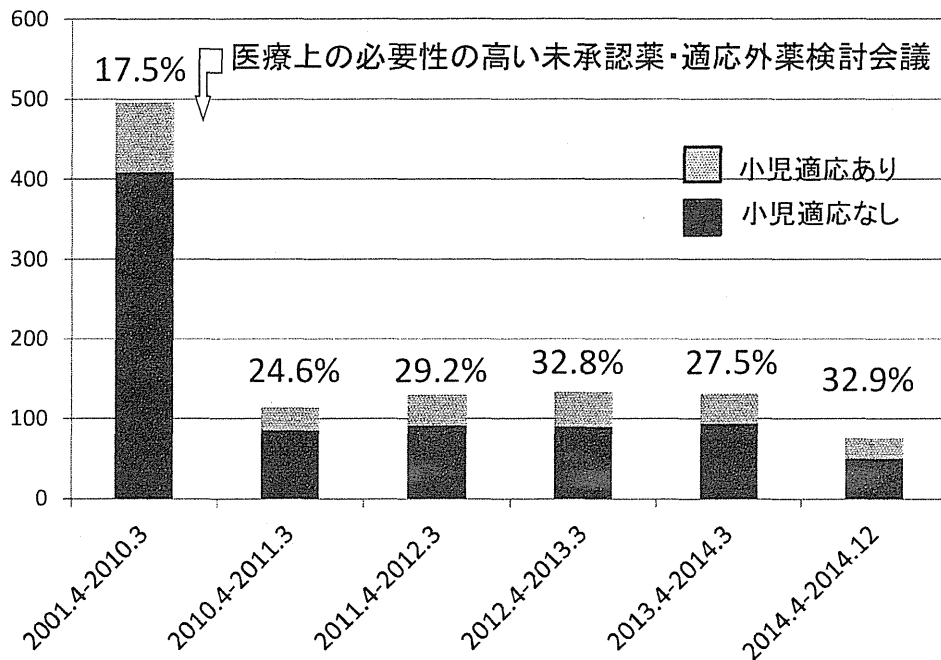


図 1. 小児用医薬品開発の現状

小児用医薬品開発に向けた方法論

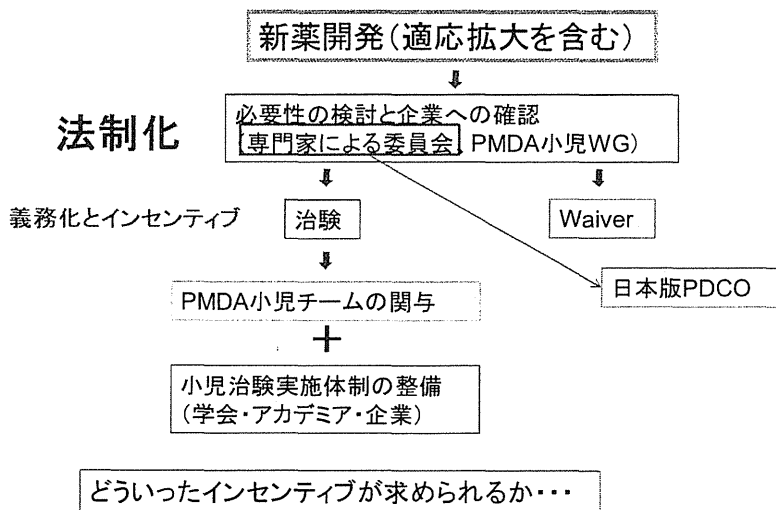
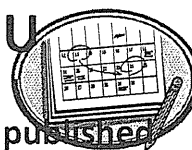


図 2. 小児用医薬品開発に向けた方法論 (案)

資料 1

Important Dates in the EU



- 12 December 2006: paediatric regulation published
- 26 January 2007: entry into force
- 4 July 2007: first meeting of Paediatric Committee (PDCO)
- 26 July 2008: Art. 7 enters into force (*for Marketing Authorisation applications of new products*)
- 26 January 2009: Art. 8 enters into force (*for new indications, routes, forms, of existing, patented products*)
- June 2012: 50th meeting of the PDCO
- September 2012: EMA 5-year report published

EU Paediatric Regulation: a system of obligations versus incentive



| Type of product | Obligation | Incentive | Comments |
|--|---|---|--|
| New# Medicinal product | Paediatric Investigation Plan or Waiver | 6 months extension of SPC (patent) * | Necessary for validation of application |
| On Patent and authorized Medicine | Paediatric Investigation Plan or Waiver | 6 months extension of SPC (patent)* | When new indication or new route or new pharmaceutical form: necessary for validation |
| Orphan Medicine | Paediatric Investigation Plan or Waiver | 2 additional years of market exclusivity* | In addition to 10 years |
| Off patent Medicine | None (voluntary PIP possible for PUMA) | 10 years of data protection | Research funds Paed. Use MA (PUMA) |

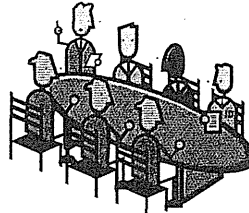
*if compliance with PIP, information, approval EU-wide

*according to GMA concept

(Presented by: Paolo Tomasi, MD)

- PDCO (Paediatric Committee, EMA)

- EMA Committee; members are not EMA staff but national experts nominated by EU Member states
- 3 working groups: Formulation Working Group, Non-clinical working group, Extrapolation working group



- Paediatric Medicines Section, EMA

- EMA staff (11 assistants, 17 Scientific Administrators):
- manages PDCO meetings, attendance, minutes, press release, nominations...; regulatory and legal aspects.
- Acts as Scientific Secretariat: drafts Summary Reports, requests for modification, Opinions, Decisions...



(Presented by: Paolo Tomasi, MD)

PDCO opinions on new applications

1. Positive opinions: 70% paediatric plans, 30% "total" waivers
2. 75% of opinions are for new products, 25% for existing (authorised) products
3. Estimated failure rate: 16% (4% negative opinions + 12% late withdrawals)

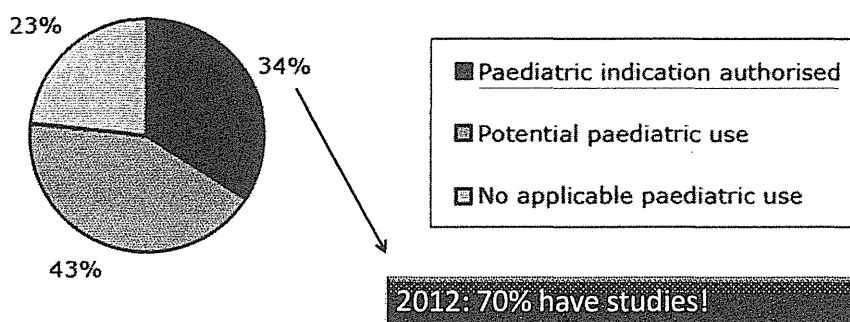


6

(Presented by: Paolo Tomasi, MD)

PDCO is requiring studies in 70% of medicines, vs. 34% of authorised paediatric indications in pre-regulation era

Centrally authorised medicines (December 2006, N=317)



(Presented by: Paolo Tomasi, MD)

Addressing unmet needs: Neonates

The PDCO routinely requests applicants to include neonates in clinical trials, almost doubling the number of plans that include neonates

Table 2: Comparison of proposals versus PDCO requirements in respect of neonates.

| Applications and PDCO opinions | Number | Proportion |
|--|--------|------------|
| • Applications proposing to study neonates | 60 | 15% |
| • Applications proposing to waive neonates, but PDCO opinion requiring to study neonates | 50 | 13% |
| All PDCO opinions requiring to study neonates | 110 | 28% |
| Total PDCO opinions agreeing a PIP | 395** | 100% |

Source: EMA applications and opinions. ** Excluding allergen products as these are not relevant for neonates.

(Presented by: Paolo Tomasi, MD)

8

医薬品の適正使用について—未承認薬・適応外薬の使用にあたって—

中川 雅生

医療法人啓信会京都きづ川病院

Keywords :

off-label drug, contraindication, discretion, ethics committee, informed consent

Appropriate Drug Use for Children: What a Medical Doctor Must Know When Using an Unapproved or Off-label Drug

Masao Nakagawa

Department of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Hospital, Kyoto, Japan

Information is provided that a medical doctor must know when using an unapproved or off-label drug.

News of the death of an infant sedated with propofol, a contraindicated drug for patients under mechanical ventilation in the intensive care unit, has developed into a serious social problem. Although, as a general rule, unapproved or off-label and contraindicated drugs should not be used, they are indispensably used at the discretion of medical doctors, especially when no other treatment has been established. However, this discretion does not legally protect doctors from medical law suits if such unapproved or off-label drugs have harmful effects, even if they obtained the approval of the ethical committee and informed consent from the patients. This is because discretion is considered a legal concept that guides the decision to violate a medical standard, and a serious harmful effect caused by an unapproved or off-label drug would suggest that the violation was a deviation from the discretion of a medical doctor. The drug information sheet is the only official document provided by the Pharmaceutical Affairs Law, and therefore, the standard of medical treatment depends on it. It goes without saying that we must avoid using drugs in contraindicated ways, since previous evidence has demonstrated them unsafe and risky.

Medical doctors should read the drug information sheet before using medicines for the first time.

要 旨

禁忌とされる医薬品が使用され社会問題にまで発展したことを受け、医薬品の適正使用と医師の裁量に基づく未承認薬や適応外薬の使用に対する考え方について述べた。

医療の場において、他に治療法がない場合には医師は裁量により薬事法や保険診療上認められていない医療行為であっても行うことがある。未承認や適応外の医薬品等の使用もその一つである。この場合、倫理委員会の承認とともに患者の同意や承諾を得たとしても、医療水準を基準にして事後的に注意義務違反が存在し、それに伴い患者の生命・身体に重大な損害が生じれば、医師の裁量権の逸脱として違法行為となると考えられる。医薬品の添付文書は薬事法で定められた唯一法的根拠に基づいた公的文書であり、医療の基準となっている。添付文書に禁忌とされた医薬品の使用法は健康被害のリスクが高いため避けられねばならない。医師は医薬品の使用にあたって、必ず添付文書に目を通しておくべきである。

特別寄稿：第50回日本小児循環器学会学術集会総会教育セミナー緊急特別講演より

2014年8月1日受付 別刷請求先：〒610-0101 京都府城陽市平川西六反26-1

2014年8月15日受理 医療法人啓信会京都きづ川病院 中川 雅生

はじめに

最近、小児に対し禁忌とされる医薬品の使用法により死亡例が報告され、社会的に注目される問題となった。禁忌とは「してはいけないこと」を意味しており、医療においては「人体に悪影響を及ぼす危険がある薬剤の配合や治療法を避けて行わないようにすること」とされている。医薬品の添付文書の冒頭に赤字で記載されている禁忌とは「投与すべきでない」とされる患者」があげられたものであり、ここに記載された患者に当該医薬品を使用することは避けなければならない。

一方、実際の医療の場においては薬事法や保険診療において認められていない医療行為であっても、他に治療法がない場合やその状況において最善の策と考えられる場合には医師の裁量によりやむを得ず行われる場合がある。例えば、未承認や適応外の医薬品等の使用である。当然ながら、未承認や適応外の医薬品は薬事法上の承認を受けた医薬品でないため、使用にあたってはリスクが伴うことを認識しておかねばならない。

本稿では、医薬品の適正使用とは何か、また、医師の裁量により未承認薬や適応外薬を使用するうえでどういったことを心得ておくべきかについて述べる。

プロポフォールについて

この稿で医薬品の適正使用を取り上げることになったのは、プロポフォールが禁忌とされる小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)に対して使用され、死亡例が報告されたことを受けてである。新聞等で報じられているように、日本集中治療医学会の調査では、調査対象となった307施設のうち、回答があった106施設中20施設(18.9%)でプロポフォールが禁忌にあたる患者に対して使用されていたとのことであった。プロポフォールの添付文書には、「効能・効果」として、「1. 全身麻酔の導入及び維持」、「2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静」の2つが記載されているが、【禁忌】の3.として、「小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)」と記載されている。また、同じ添付文書の「使用上の注意」の(小児等への投与)には、「1. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しない[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている]」と記載され、その詳細については同薬のインタビューフォームに詳

しく述べられている¹⁾。しかし、小児でも全身麻酔の導入および維持については禁忌となっていない(と解釈できる)ので、小児の全身麻酔にはこれまでも使用されてきた可能性があり、このことが禁忌とされる患者にも使用されてきた背景としてあったのではないかと推測される。

医師の裁量

医師の「裁量」、「裁量権」といった言葉は、医療過誤の争点の中で、医療水準を基準にして事後的に医療行為の注意義務違反の有無を判定し、法的責任を問えるか問えないかを仕分けする法的な概念である²⁾。すなわち、診断や治療法を含めた医療行為が医師の裁量権の範囲とみなすことは、医療水準に基づいて注意義務違反がなかったことを意味する。逆に、患者の同意や承諾を得た医療行為であっても、医療水準を基準にして注意義務違反が存在し、患者の生命・身体に重大な損害が生じれば医師の裁量権の逸脱として違法行為となると考えられる³⁾。したがって医師は、医療水準を基準にした注意義務の範囲内で裁量権を持っていることになる。

以前の医療過誤事件の判例を解説した報告⁴⁾をみると、最高裁判所における判決事例(1996年1月23日最高裁三小判決『判例時報』1571号57ページ)からこのことがはっきりみてとれる。1974年9月、7歳の男児がペルカミンSを使用した腰痛麻酔下に虫垂切除術を受けた。この事件においては執刀開始5、6分後に異常が起り、緊急措置が施行されたにもかかわらず脳機能低下症に陥ったが、原審判決はその原因を迷走神経反射ショックと認定した。原審では、医療慣行では血圧測定が5分おきであり、仮に2分おきに血圧を測定したとしても事故は防げなかったとして医師の責任を否定したのに対し、この最高裁三小判決は、ネオペルカミンSの添付文書(能書)には麻酔注入後10ないし15分までは2分おきに血圧を測定すべしと書いてあるのに、医師が5分おきの血圧測定を看護婦に指示したのは能書違反であり過失が推定されるとしたうえで、患者は執刀開始直後頃から血圧低下の傾向にあったので2分おきに血圧を測定しておれば事故を防げた可能性がある、として原判決を破棄し、原審に差し戻した。

この判例が示すことは、「多くの医師がやっている平均的なものが医療水準ではなく、医療慣行に従っていれば責任は問われないというものではない。専門家としての相応の能力を備えた医師が研鑽義務を尽くし、到達できる水準が医療水準である」ということである。

したがって、医薬品の使用にあたって、医師は必ず一度は医療の基準となる添付文書に目を通しておくことが要求される。

医療用医薬品における添付文書の位置づけと、添付文書における禁忌については次の項で詳述する。

医療用医薬品の添付文書と禁忌

医療用医薬品の添付文書は薬事法で定められた、すなわち唯一法的根拠に基づいた公的文書であり、先述のように医療の基準となっている。薬事法第52条、または第63条の2において、医薬品または医療機器には添付文書を作成し、添付することが義務付けられている⁵⁾。医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医療用医薬品の添付文書情報によると、禁忌とは当該医薬品を使用してはいけない患者を記載しており、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、併用薬剤、医薬品を使用する人の体質などから考えて、医薬品を使用することで病状の悪化、副作用の発現、薬効の減弱などの可能性が高くなるので使用しないこととされている⁶⁾。また、添付文書には原則禁忌という表現もある。原則禁忌とは、当該医薬品を使用しないことを原則とするが、他に治療法がないなどの理由から特別に必要とする場合には慎重な使い方をすべき患者を記載している⁶⁾。このたび問題となったプロポフォールは小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)に対し禁忌とされており、決して原則禁忌とはなっていない。したがって、添付文書で禁忌とされている医薬品の使用を行い、因果関係は明確ではないにせよ死亡という事例が生じたことは医師の裁量を逸脱していると判断されても仕方がないと考えられる。

医薬品の適正使用

1) 薬事法上の承認と保険適用

医薬品の適正使用とは、薬事法に基づいて添付文書に記載された通りに使用することが原則である。しかし、PMDAの医薬品副作用被害救済制度に関するQ&A⁷⁾によると、医薬品の適正使用とは、「原則的には医薬品の容器あるいは添付文書に記載されている用法・用量及び使用上の注意に従って使用されることが基本となるが、個別の事例については、現在の医学・薬学の学問水準に照らして総合的な見地から判断される」と記載されている。これは医薬品の薬事法上の適応と健康保険適用とに少し違いがある現状を鑑み、薬事法上の適応がなくても健康保険で償還対象とされて

いる医薬品の使用で健康被害が生じた場合にも救済の対象となるよう配慮されたものと思われる。医薬品の保険適用は原則として薬事法上の承認が得られ薬価収載されたものが対象となるが、医薬品の薬理作用に基づく適応外使用の取扱いについて示された「保険診療における医薬品の取扱いについて」(保発第51号、厚生省保険局長、昭和55年9月3日付)⁸⁾に則り、薬事法上の適応がなくても診療報酬請求において査定の対象とされない医薬品がある。すなわち、添付文書の効能・効果、用法・用量に記載されている使用法ではなくても、医薬品の薬理的な作用から、ある疾患に対し当該医薬品を使用することが医学・薬学上妥当であると判断された場合には社会保険診療報酬支払基金により健康保険償還対象とされる。小児循環器領域で使用される医薬品で、薬事法上小児に対する用法・用量が確立されていないにもかかわらず、この5年間に健康保険で償還対象となったものをTable 1に示す。

それ以前では、2007年にエナラプリルマレイン酸塩が、2009年にはスピロラクソンとアドレナリンが、おのおの現行の適応症について小児に使用した場合に健康保険償還対象とされている。

2) 薬事法上の小児適応と用法・用量

薬事法上、小児に適応がある医薬品とは、医薬品の承認審査において有効性及び安全性が確認され、小児に対する効能・効果、及び(または)用法・用量が承認されたもので、添付文書に対象となる疾患に医薬品を使用する場合の小児に対する用法・用量が明記されているものをいう。添付文書の使用上の注意に、「新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立されていない」、あるいは「新生児、乳児、幼児、小児の使用経験はない」等の注意喚起の記載がないものである。一般に添付文書に記載された効能・効果以外の目的で医薬品を使用すれば適応外使用となる。小児に必要な効能・効果が記載されていない医薬品を使用する場合がこれに該当する。一方、小児に必要な効能・効果が記載されていれば、小児の用法・用量が記載されていない場合でも、「通常成人には…」あるいは「適宜増減」等の指示に従い、医師の裁量で細心の注意を払いながら慎重に小児に使用することは可能と考えられる。実際には、用法・用量について成人に対しては薬事法上の承認があっても、小児に対する承認のないものが極めて多いのが現状である。診療ガイドラインをみても、筆者の調べたところでは、2002年に出された小児心不全薬物治療ガイドライン⁹⁾に記載された31の医薬品のうち小児の用法・用量が明記されたものは7品目、2010年に出され

Table 1 社会保険診療報酬支払基金により保険給付が認められた適応外薬の事例(小児循環器領域)

| 医薬品 | 適応疾患(使用例) |
|--------------|--|
| 2011年9月28日承認 | |
| リドカイン | 頻脈性不整脈および現行の適応症〔①期外収縮(心室性, 上質性), 発作性頻拍(心室性, 上質性), ②急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防〕について小児に処方した場合 |
| レイソプレナリン | 現行の適応症〔①アダムス・ストークス症候群(徐脈型)の発作時(高度の徐脈, 心停止を含む), あるいは発作反復時, ②心筋梗塞や細菌内毒素等による急性心不全, ③手術時の低心拍出量症候群, ④気管支喘息の重症発作時〕について小児に処方した場合 |
| ドバミン塩酸塩 | 現行の適応症〔急性循環不全(心原性ショック, 出血性ショック), 下記のような急性循環不全状態に使用する. ①無尿, 乏尿や利尿剤で利尿が得られない状態, ②脈拍数の増加した状態, ③他の強心・昇圧剤により副作用が認められたり, 好ましい反応が得られない状態〕について小児に処方した場合 |
| カンレノ酸カリウム | 現行の適応症〔①経口抗アルドステロン薬の服用困難な下記症状(高アルドステロン症によると考えられる)の改善, ②原発性アルドステロン症, 心性浮腫(うっ血性心不全), 肝性浮腫, 開心術および開腹術時における水分・電解質代謝異常〕について小児に処方した場合 |
| カプトプリル | 本態性高血圧症, 腎性高血圧症, 腎血管性高血圧症, 悪性高血圧について小児に処方した場合 |
| ジピリダモール | 川崎病冠動脈後遺症合併症の管理に対して処方した場合 |
| ニフェジピン | 小児の高血圧に対し処方した場合 |
| 2012年9月25日承認 | |
| オルプリノン塩酸塩 | 現行の適応症(下記の状態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合, 急性心不全)について小児に処方した場合 |
| デノバミン | 慢性心不全について1~1.5(最大3)mg/kg/日を1日3回に分けて(成人量を超えない)小児に処方した場合 |
| ミルリノン | 現行の適応症(下記の状態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合, 急性心不全)について小児に処方した場合 |
| アテノロール | 「小児の頻脈性不整脈(洞性頻脈, 期外収縮)」に対して「0.5~2 mg/kgを1日1回」処方した場合及び「20歳未満で体重が成人と同等の者の頻脈性不整脈(洞性頻脈, 期外収縮)」に対して「25~100 mgを1日1回」処方した場合 |
| ピルシカイニド塩酸塩 | 現行の適応症(下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか, または無効の場合, 頻脈性不整脈)について小児に2 mg/kg/日を1日3回に分けて経口投与した場合, 小児に1~1.5 mg/kgを10分かけて静脈内に投与した場合 |
| メキシレチン塩酸塩 | 「小児の頻脈性不整脈(心室性)」に対して「5~10 mg/kg/日を1日3回に分けて投与した場合 |
| ランジオロール塩酸塩 | 現行の適応症(①手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置: 心房細動, 心房粗動, 洞性頻脈, ②手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置: 心房細動, 心房粗動, 洞性頻脈)について小児に2.5 µg/kg/分で開始し, 数分ごとに倍々にして最大80 µg/kg/分で投与した場合 |
| カルベジロール | 変換酵素阻害薬, 利尿薬, ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている小児の虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全に対して0.05 mg/kg/日(最大6.25 mg/日)を1日2回に分けて処方開始し, 2週間ごとに徐々に増量し, 0.35~0.4 mg/kg/日を1日2回に分けて維持. 本剤に対する反応性により維持量を増減 |

た小児不整脈薬物治療のガイドライン¹⁰⁾に記載された27医薬品のうち小児の用法・用量が明記されているのは5品目のみである。そこで2012年に出された小児期心疾患における薬物療法ガイドライン¹¹⁾では、小児に対する薬事法上の承認(用法・用量の記載)の有無と保険償還対象となっている場合にはその旨が記載されることになった。このように、診療ガイドラインに記載された医薬品を効能・効果に記載された通りに使用した場合、心不全治療薬の77.4%, 不整脈治療薬では

81.5%が小児には用法・用量が確立していないこととなる。日常の診療では、小児に対し確立していない用法・用量で使用することは避けられない状況にあると考えられるが、それを無意識に医師の裁量として行うか、確立していない用法・用量であることを意識してできるだけの対策を講じながら使用するかには大きな違いがある。

次の項で適応外の医薬品を使用するうえで講じておくべき対策について述べる。

3) 未承認薬・適応外薬の使用にあたって

適応外薬とは必要とする効能・効果が添付文書に記載されていない医薬品を指すことは上述したとおりである。未承認薬とは、狭義には国内に無い医薬品のことを指し、広義には適応外薬を含むことがある。これらの医薬品のうち保険償還となっているものを除き、日常診療で使用すると保険診療上は査定の対象となる。一般に適応外の医薬品を使用する際には、添付文書に記載された効能・効果に該当する疾患名(いわゆる保険病名)を付して診療報酬請求を行っているケースが見受けられるが、監査が入れば返戻・指導を受けることにもなりかねない。したがって、これらの医薬品を使用するのは、あくまで研究(的診療)としての位置付けとなる。小児に対し適応がない医薬品や保険償還の対象となっていない医薬品についても例外ではない。臨床研究として使用するにあたっては、倫理委員会の承認を得たうえで、患者(あるいは親権者)から同意を得なければならない。そのうえで医師の裁量として行うので、健康被害等の問題が生じた場合にはすべての責任を負うことになる。繰り返しになるが診療報酬請求も行えないので、診療費は医師の自己負担となる。未承認薬や適応外薬の臨床研究を合法的に行うには、評価療養制度を利用した医師主導治験や先進医療として実施する方法がある¹²⁾。実施にあたっては、前者はPMDA、後者は厚生労働省の承認を得なければならない。今後、小児医療において医薬品の使用を適正に行うには、医師主導治験や先進医療を活性化し、小児適応の取得を目指していく必要がある。

おわりに

禁忌とされる医薬品が使用され社会問題にまで発展したことを受け、医薬品の適正使用、未承認薬や適応外薬使用にあたっての医師の裁量に対する法的な判断。さらにこれらの医薬品を臨床で使用するうえで心得ておくべき点について述べた。医療において新しい診断技術や治療法の開発を進めることは永遠の課題であるが、それらを単に医師の裁量として行うのではなく、できるだけ社会の理解を得ながら進めていかねば

ならない。今回の件を医薬品使用における注意義務について考える機会ととらえ、できるだけ適正な医薬品の使用を心がけていきたいものである。

本稿の要旨は、第50回日本小児循環器学会学術集会総会において、緊急特別講演として口演した。

【参考文献】

- 1) アストラゼネカホームページ(MediChannel): ディブリン製薬情報より, <http://med.astrazeneca.co.jp/product/DIP.html>, 2014年8月5日閲覧
- 2) 内山雄一: 「医師の裁量」と「患者の自己決定」. 杉田勇・平山正実編: インフォームド・コンセント—共感から合意へ. 北樹出版, 1994, pp40-58
- 3) 村岡 潔: 医師の裁量権と患者の自己決定権 - (1)両者は医療過誤にどう関わっているのか? 佛教大学保健医療技術学部論集 2013: 7: 13-25
- 4) 上杉晴一郎: 「判例特報」と医療過誤事件. 金沢経済大学論集, 1993: 32: 1-7, <http://homepage1.nifty.com/uesugisei/hanreijihou.htm>, 2014年8月5日閲覧
- 5) 法令データ提供システム: 薬事法, <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>, 2014年8月5日閲覧
- 6) 医薬品医療機器総合機構: 医療用医薬品の添付文書情報(禁忌), http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_kinki.html, 2014年8月5日閲覧
- 7) 医薬品医療機器総合機構: 医薬品副作用被害救済制度に関するQ&A, <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/qanda.html>, 2014年8月5日閲覧
- 8) 保険診療における医薬品の取り扱いについて(昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局長通知), <http://www.sypis.jp/goui.pdf>, 2014年8月5日閲覧
- 9) 日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン作成班: 小児心不全薬物治療ガイドライン. 小児科臨床 2002; 55: 1090-1100
- 10) 日本小児循環器学会小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会: 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器会誌 2010; Suppl
- 11) 日本循環器学会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010-2011年度合同研究班報告). 2012, pp89-301
- 12) 厚生労働省: 先進医療の概要について. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryohoken/sensiniryu/index, 2014年8月5日閲覧

綜 説

小児の禁忌薬について

なかがわ まさ お
中川 雅生*

要旨

医薬品の添付文書における禁忌とは、当該医薬品を使用することにより病状の悪化、副作用の発現、薬効の減弱などの可能性が高くなるため使用してはいけない患者を記載したものである。禁忌は成人と小児の両方に適応されることが多いが、小児、ときには新生児や乳児に対してのみ禁忌とされる医薬品がある。小児の一部や特定の患者群に対し禁忌とされている医薬品や併用禁忌とされている医薬品の組み合わせについては、その都度添付文書等で確認するなど細心の注意が必要である。禁忌とされる医薬品の使用により重大な健康被害が生じることは絶対に避けねばならず、医薬品を処方する医師や調剤する薬剤師の責任として常に意識しておかねばならない。

はじめに

医薬品の添付文書は使用者や医師、薬剤師に製品情報を提供する書面であり、薬事法第52条、または第63条の2において、「医薬品または医療機器には添付文書を作成し、添付すること」が義務付けられている¹⁾。添付文書の冒頭に赤枠で記載されている項目に「警告」と「禁忌」があり、いずれも医薬品の使用にあたりきわめて重要な事項となっている。「警告」は薬の処方にあたっての最大級の注意喚起事項を示したもので、使用法を誤れば重大な事態を招きかねないため、医師や薬剤師はこれを遵守しなければならない。それに対し「禁忌」は、その医薬品を「投与すべきでない」とされる患者が記載されている。

今般、小児に対し禁忌とされる医薬品の使用により死亡例が報告されたことは社会的に大きな問題となった。小児に使用した場合の安全性が検証された医薬品や小児に対する用法・用量が添付文書に明記されている医薬品は成人にく

らべ少なく、医療の現場においては医師の裁量によりやむを得ず適応外使用されていたり、先人の経験に基づいた用法・用量で投与されている現状がある。しかし、投与すべきでないとされる患者への医薬品の使用は避けるべきである。

本稿では、医薬品の禁忌について理解を深めていただくため、実際の事例を挙げながら述べる。

I 禁忌とは

1. 添付文書における禁忌と警告、慎重投与

a. 禁忌

医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医療用医薬品の添付文書情報²⁾によると、禁忌とは当該医薬品を使用することにより、以下のような点から考えて、病状の悪化、副作用の発現、薬効の減弱などの可能性が高くなるので使用してはいけない患者を記載している。すなわち

- ① 現在の病気(原疾患)
- ② ある病気が原因となって起こる別の病気(合併症)

* 医療法人啓信会京都きづ川病院
〒610-0101 京都府城陽市平川西六反26-1

- ③ これまでにかかった病気（既往歴）
- ④ 家族の方の病気（家族歴）
- ⑤ 現在使われている他の薬（併用薬剤）
- ⑥ 医薬品を使用する方の体質

などが禁忌の根拠とされている。たとえば、ほとんどの医薬品において、⑥に基づき禁忌として「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」という記載がなされているし、 β 遮断薬は③や⑥に鑑み、気管支喘息や低血圧の患者には禁忌とされている。

また、添付文書には原則禁忌という記載もある。原則禁忌とは、当該医薬品を使用しないことを原則とするが、特別に必要とする場合には慎重な使い方をするべき患者を記載している²⁾。本来は当該医薬品の使用を禁忌とするような場合であっても、他に治療法がないなどの理由から特別に使用しなければならない状況などが該当する。その際は患者の身体の様子をみながら慎重な使い方をする必要があるとされる。

個々の医薬品の禁忌については、PMDAの医療用医薬品の添付文書情報²⁾から検索できるので、初めて使用する前に一度は確認しておくべき事項である。

b. 警告

医薬品の使用にあたり警告も禁忌と同様に医師が細心の注意を払わねばならない項目である。PMDAの医療用医薬品の添付文書情報³⁾によると、警告とは当該医薬品を使用する際に「死にいたる、または重篤な後遺障害が生じるような可能性がある場合」、または「生じた副作用によりきわめて重大な事故につながる可能性がある場合」などで、とくに注意を喚起し現場に適切な対応を求める必要があるものに設定される。たとえば、インフルエンザ治療薬のオセルタミビルリン酸塩の添付文書には、警告として10歳以上の未成年患者に対する使用について以下の記載があることはよく知られている。すなわち、「10歳以上の未成年の患者においては、

因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除き、原則として本剤の使用を差し控える。また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現の恐れがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行う」とされ、やむを得ず使用する場合には異常行動に対し最大限の注意喚起と防止策を講じるべきであることを示している。この点が禁忌と警告の違いと理解できる。個々の医薬品の警告についてもPMDAの医療用医薬品の添付文書情報³⁾から検索できる。

c. 慎重投与

医薬品の添付文書における注意書きに慎重投与がある。慎重投与は禁忌や警告と違って使用上の注意として記載されていることからわかるように、投与することは可能で、そのうえで慎重に投与する必要があることを注意喚起している。慎重に投与すべき理由は禁忌と同じで、先述した①～⑥の点から考えて医薬品の効果や副作用の発現等の危険性があるため、これを予測し、投与の可否、用法・用量の決定、そして投与後の患者の状態や臨床検査値を含め十分な観察を行うことが必要とされる。慎重投与については個々の医薬品の添付文書で確認しなければならない。

もう一つ、添付文書の使用上の注意に記載される「小児等への投与」について述べておく。小児等とは、低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児を含み、この項目にはこれらの患者群に投与する際に必要な情報が提供されている。たとえば、医薬品の効能・効果からみて小児等にも投与されることが予想されるが、小児

等に対する臨床データが十分でなく、用法・用量が明記されていない場合に、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）」と記載される。こういった医薬品は大変多く、小児医療の場においては、小児に対する安全性が確立されていない医薬品の使用が日常茶飯事に行われているのが現状である。

禁忌、警告だけでなく、慎重投与とされているものや小児に対する安全性が確立されていない医薬品の使用にあたり、患者に対し慎重かつ十分な検討を行うのは医師の責務である。

Ⅰ. 医師の裁量と禁忌

医師の「裁量」、「裁量権」といった言葉は、医療過誤の争点の中で、医療水準を基準にして事後的に医療行為の注意義務違反の有無を判定し、法的責任を問えるか問えないかを判断するうえでの法的な概念を表すものである⁴⁾。すなわち、診断や治療を含めた医療行為が医師の裁量権の範囲とみなすことは、医療水準に基づいて注意義務違反がなかったことを意味する。逆に、患者の同意や承諾を得た医療行為であっても、医療水準を基準にして注意義務違反が存在し、患者の生命・身体に重大な損害が生じれば医師の裁量権の逸脱として違法行為となると考えられる⁵⁾。したがって医師は、医療水準を基準にした注意義務の範囲内で裁量権をもっていることになる。すなわち、当該医薬品を投与すべきでないと言われた患者に投与し、その結果として健康被害が発生した場合、裁量権の逸脱と判断されても仕方がないので、繰り返しになるが禁忌とされた医薬品の使用は行うべきではない。

Ⅱ 注意すべき処方

Ⅰ. 併用禁忌

複数の医薬品を同時に処方することは日常診療ではよく行われるが、それらの薬品が薬理学

的に作用しあい、副作用の発現、効果の増強や減弱をきたすことがある。この場合、添付文書に併用禁忌・併用注意として情報提供がなされている。ここでは代表的な併用禁忌とされる医薬品の組み合わせについて述べる。

a. 副作用の発現

副作用の観点から重要であるのは、主として肝チトクローム P450 (CYP) 3A4 で代謝される医薬品と CYP3A4 の活性を抑制する医薬品の併用による QT 延長である。前者にはテルフェナジンやシサプリドに代表される抗アレルギー薬等があり、後者にはエリスロマイシン、クラリスロマイシンに代表されるマクロライド系抗菌薬やイトラコナゾールに代表される抗真菌薬等がある。その他にも CYP3A4 により代謝される医薬品や活性に関与する医薬品は多く、降圧薬、HIV 治療薬などの使用にあたっては、併用する医薬品に注意を払う必要がある。

ニューキノロン系の抗菌薬で小児用の製剤があるノルフロキサシンとフルビプロフェンやフェンブフェンに代表されるフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID) の併用時に、前者による GABA 受容体結合阻害作用が後者により増強され、けいれんをきたす可能性があるため併用禁忌とされている。

塩酸エフェドリン、ツロブテロールや塩酸プロカテロールに代表される β 刺激薬 (気管支拡張薬) とエピネフリンやイソプロテレノール等のカテコラミンの併用により、相互の交感神経刺激作用が増強され、不整脈が生じやすくなる。

これらの併用は小児でも行われうる可能性があるため十分注意しておく必要がある。また小児特有のものとして、タクロリムスやプログラフ等の免疫抑制薬投与中に生ワクチンを投与した場合、ワクチンにより疾患が発症することがあるため併用禁忌とされている。

b. 作用の増強

併用する医薬品の両方の作用増強が生じるこ

とから併用禁忌とされているものには、塩酸セリプロロール等の β 遮断薬とCa拮抗薬（注射薬）、マレイン酸フルボキサミン/選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）とモノアミン酸化酵素阻害薬や塩酸セレギリンの併用がある。

一方の作用が増強されるものとして、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ製剤と血液凝固阻止薬の併用があり、この併用により後者の作用が増強される。また、ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬とイトラコナゾールやフルコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害薬との併用により、前者の血中濃度の上昇、作用の増強、作用時間の延長が引き起こされる。さらに、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩等の抗不整脈薬とリトナビルを併用した場合、チトクロームP450に対する競合的阻害作用により前者の血中濃度が著しく上昇し、その結果として不整脈や血液障害、けいれん等の重篤な副作用が生じることがある。肺高血圧症治療薬として小児にも使用されるシルデナフィルクエン酸塩とニトログリセリン、イソソルビド硝酸塩やニトロプルシドナトリウム等の硝酸剤・NO供与剤との併用により、前者はcGMPの分解を抑制することから、後者のNO産生が促進され降圧作用が増強する。

c. 作用の減弱

一方の作用が減弱するため併用禁忌とされているのは、緩下剤のダイオウ末・酸化マグネシウムとテトラサイクリン系抗菌薬、抗結核薬のリファンピシンとHIV治療薬のインジナビルやサキナビル等の組み合わせがある。最初の方は前者のキレート作用による後者の吸収障害が生じ、2つ目は前者のCYP3A4誘導作用により、いずれも後者の作用が減弱する。

相互の作用が減弱するため併用禁忌とされている組み合わせに、タンニン酸アルブミンと経口鉄剤がある。

以上のように、小児領域でも併用されうる医薬品で併用禁忌が多く存在するので、医師や薬

剤師は十分認識しておかねばならない。

2. 小児に対する禁忌

禁忌は成人と小児の両方に適応されることが多いが、小児に対してのみ禁忌とされる医薬品がある。これらはPMDAの医療用医薬品の添付文書情報²⁾で検索することが可能であり、筆者が検索条件指定を禁忌とし、小児を対象として検索したところ231件検出することができた。これらの中には小児に対し禁忌とされているものだけでなく、新生児や乳児に限定し禁忌とされているものもある。以下に、これらの代表的な医薬品について述べる（表）。

a. 小児等への禁忌

今般問題となったプロポフォールは、小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）に対し、因果関係は不明ながら外国で死亡例が報告されている⁶⁾ことから禁忌とされている。しかし、もう一つの効能・効果である「全身麻酔の導入および維持」に関しては禁忌でないとして解釈できるので、医師の裁量により小児にも使用されてきたと推測される。医薬品によってはこういった紛らわしいものが存在するので、使用にあたっては十分注意が必要である。ニューキノロン系抗菌薬の中にはオフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシンなどのように小児等に対し禁忌とされているものが多くあるが、レボフロキサシンやシタフロキサシンなどには、「小児の炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与する」というただし書きがあるので、疾患や状況によっては使用が可能な場合がある。タクロリムス水和物軟膏はアトピー性皮膚炎に対する効能・効果を有するが、0.1%製剤は小児等に対し禁忌とされている。また、オザグレル塩酸塩水和物は気管支喘息を効能・効果とするが、小児等には禁忌である。抗菌薬の注射用セフォチアム塩酸塩は、静注用製剤の添付文書には小児の用法・用量が記載されているが、筋注用は、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、

表 小児に対し禁忌とされる代表的な医薬品

| 医薬品名 | 効能・効果または薬効 | 投与方法または剤形 | 対象 |
|---------------------|--|------------------|-----------------------|
| プロポフォール | ・全身麻酔の導入および維持 ・集中治療における人工呼吸中の鎮静 | 静注 | 小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静） |
| ドロペリドール | ・麻酔前投薬 ・フェンタニルとの併用による全身麻酔や局所麻酔の補助 | 注射液 | 2歳以下の乳児、小児 |
| ジアゼパム | 熱性けいれんおよびてんかんのけいれん発作の改善 | 坐薬 | 低出生体重児、新生児 |
| オフロキサシン | 広範囲経口抗菌薬 | 錠剤 | 小児等 |
| ノルフロキサシン | 広範囲経口抗菌薬 | 錠剤（小児用錠） | 乳児等 |
| レボフロキサシン | 広範囲経口抗菌薬 | 錠剤、細粒、内用液 | 小児等 |
| | ニューキノロン系注射用抗菌薬 | 点滴静注 | 小児等 |
| シタフロキサシン | 広範囲経口抗菌薬 | 錠剤、細粒 | 小児等 |
| シプロフロキサシン | 広範囲経口抗菌薬 | 錠剤 | 小児等 |
| | ニューキノロン系注射用抗菌薬 | 点滴静注 | 小児等 |
| バズフロキサシンメシル酸塩 | ニューキノロン系注射用抗菌薬 | 点滴静注 | 小児等 |
| ブルリフロキサシン | 広範囲経口抗菌薬 | 錠剤 | 小児等 |
| 塩酸ロメフロキサシン | ニューキノロン系経口抗菌薬 | 錠剤、カプセル | 小児 |
| メシル酸ガレノキサシン水和物 | ニューキノロン系経口抗菌薬 | 錠剤 | 小児等 |
| ピベミド酸水和物 | 抗菌性化学療法薬 | 錠剤 | 小児 |
| スルファメトキサゾール/トリメトプリム | 一般感染症 1) 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染 2) 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎 3) 感染性腸炎、腸チフス、パラチフス | 配合錠、配合顆粒 | 低出生体重児、新生児 |
| | ニューモシスチス肺炎の治療および発症抑制 | 配合錠、配合顆粒 点滴静注 | 低出生体重児、新生児 |
| セフォチアム塩酸塩 | セフェム系抗菌薬 | 筋注用 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児 |
| セフメノキシム塩酸塩 | セフェム系抗菌薬 | 筋注用 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児 |
| セフトリアキソンナトリウム水和物 | セフェム系抗菌薬 | 静注 | 高ビリルビン血症の未熟児、新生児 |
| メフロキン塩酸塩 | 抗マラリア薬 | 錠剤 | 低出生体重児、新生児、乳児 |
| ダルナビル エタノール付加物 | HIV感染症 | 錠剤 | 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児 |

表 つづき

| 医薬品名 | 効能・効果または薬剤 | 投与方法/剤形 | 対象 |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|--|
| ペグインターフェロンアルファー2a | ペグインターフェロン α -2a製剤 | 注射薬（皮下注） | 低出生体重児，新生児，3歳未満の乳幼児 |
| 黄熱ワクチン | ウイルスワクチン類 | 注射（皮下注） | 9カ月齢未満の乳児 |
| オザグレル塩酸塩水和物 | 気管支喘息 | 錠剤 | 小児等 |
| シプロヘプタジン塩酸塩 | アレルギー性疾患治療薬 | 錠剤，散剤，シロップ剤 | 低出生体重児，新生児 |
| d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 | 抗ヒスタミン薬 | 錠剤，散剤，徐放剤，シロップ剤，ドライシロップ，注射液 | 低出生体重児，新生児 |
| プロメタジン塩酸塩 | ・アレルギー性鼻炎 ・総合感冒薬 | 錠剤，細粒，配合顆粒 | 2歳未満の乳幼児 |
| 塩酸テトラヒドロゾリン・ブレンソロン液 | 諸種疾患による鼻充血・うっ血 | 点鼻液 | 2歳未満の乳幼児 |
| タクロリムス水和物 | アトピー性皮膚炎 | 0.1%軟膏 | 小児等 |
| | | 0.03%軟膏 | 低出生体重児，新生児，2歳未満の乳幼児 |
| ロペラミド塩酸塩 | 下痢症 | カプセル，細粒，錠剤，小児 | 成人，小児等「出血性大腸炎の患者，抗菌薬の投与に伴う偽膜性大腸炎の患者」 低出生体重児，新生児，6カ月未満の乳児 |
| アスピリン | 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む） | 粉末，腸溶錠 | 消化性潰瘍のある患者，出血傾向のある患者，アスピリン喘息またはその既往のある患者，出産予定日12週以内の妊婦 |
| | | 腸溶錠のみ | 低出生体重児，新生児，乳児 |
| インドメタシン静注用 | 未熟児の動脈管開存症 | 静注 | 動脈管依存性の先天性心疾患（肺動脈閉鎖，Fallot四徴症，大動脈縮窄症等）のある患児，重篤な腎機能障害のある患児，高度の黄疸のある患児，消化管出血のある患児，頭蓋内出血のある患児，血小板減少症の患児，血液凝固障害のある患児，壊死性腸炎またはその疑いのある患児 |
| インドメタシン坐薬 | 関節リウマチ | 坐薬 | （原則禁忌）小児〔他剤が無効または使用できない関節リウマチに対して投与する場合には慎重に投与する〕 |
| サラゾスルファピリジン | 潰瘍性大腸炎，限局性腸炎，非特異性大腸炎 | 錠剤，坐薬 | 低出生体重児，新生児 |

表 つづき

| 医薬品名 | 効能・効果または薬効 | 投与方法または剤形 | 対象 |
|--------------|---|-----------|------------------------------|
| ペニシラミン | 関節リウマチ | カプセル | 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者 |
| | ウィルソン病 | カプセル | (原則禁忌) 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者 |
| オーラノフィン | 関節リウマチ | 錠剤 | 小児 |
| ドキサプラム塩酸塩水和物 | 1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延 麻酔時、中枢神経系抑制薬による中毒時 2. 遷延性無呼吸の鑑別診断 3. 急性ハイパーカブニアを伴う慢性肺疾患 | 静注 | 新生児、未熟児 |
| マーキュロクロム | 外皮用殺菌消毒薬 | 外用液 | 臍帯ヘルニアの小児 |
| アミノ安息香酸エチル | (内用) 次の疾患に伴う疼痛・嘔吐 胃炎、胃潰瘍 | 粉末 | 乳幼児 |
| | (外用) 痔疾・肛門部疾患治療薬 | 坐薬 | 乳幼児 |

小児に対する安全性が確立されていないので禁忌とされており注意すべきである。

b. 低出生体重児、新生児、乳児等に限定された禁忌

古くから小児に使用されている抗アレルギー薬(抗ヒスタミン薬)のシプロヘプタジン塩酸塩は、気管支喘息の急性発作時には喘息を悪化させる可能性があり禁忌とされており、さらに低出生体重児、新生児に対しては無呼吸、チアノーゼ、呼吸困難を引き起こすことがあるので禁忌とされている。同じく抗ヒスタミン薬のd-クロルフェニラミンマレイン酸塩も低出生体重児、新生児に対し禁忌とされている。下痢症を効能・効果とするロペラミド塩酸塩は出血性大腸炎や抗菌薬の投与に伴う偽膜性大腸炎の患者に対し禁忌とされている。しかし、それ以外に低出生体重児、新生児、6カ月未満の乳児において、外国で過量投与により呼吸抑制、全身性けいれん、昏睡等の重篤な副作用の報告があることから禁忌とされているし、6カ月以上

2歳未満の乳幼児においても原則禁忌とされている。麻酔前投薬あるいはフェンタニルとの併用で全身麻酔や局所麻酔の補助を効能・効果とするドロペリドール注射液は2歳以下の乳児、小児に対する安全性が確立されていないので禁忌とされている。

アスピリンは川崎病急性期や心血管後遺症に対し使用され、川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版)⁷⁾にもアスピリンはすべての症例で承認されていると記載されている。しかし、添付文書には禁忌として、9. [川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)に使用する場合] 出血傾向のある患者 [血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長する恐れがある] と記載されている。また、バイアスピリンは低出生体重児、新生児、乳児には禁忌とされている。このあたりは同じ成分の医薬品でもかなり複雑になっているので細心の注意と理解が必要となる。熱性けいれんやてんかんのけいれん発作の改善を効能・効果として小児

に用いられるジアゼパム坐薬は低出生体重児、新生児に対する安全性は確立されていないということで禁忌とされている。呼吸抑制や覚醒遅延、急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患の治療薬であるドキサプラム塩酸塩水和物は、新生児無呼吸発作、未熟児無呼吸発作への使用により消化管穿孔、消化管出血等の報告がなされていることから、現時点では新生児、未熟児に対しては禁忌である。

ニューキノロン系抗菌薬にはノルフロキサシンのように乳児等に限定し禁忌とされているものがある。スルファメトキサゾール/トリメトプリムは尿路感染症やニューモシスチスカリニ肺炎の治療・発症抑制目的で小児にも投与されるが、低出生体重児、新生児は禁忌とされている。諸種疾患による鼻充血・鼻うっ血を効能・効果とし、鼻閉に対し使用される塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン液は2歳未満の乳幼児に対し禁忌とされている。アレルギー性鼻炎や上気道炎に伴う症状に対し用いられるプロメタジン塩酸塩は外国で致死呼吸抑制の報告があるので2歳未満には禁忌とされている。タクロリムス水和物軟膏0.1%製剤は小児等に対し禁忌とされていることは先述したが、0.03%製剤では低出生体重児、新生児、乳児または2歳未満の乳幼児に対し禁忌となっている。

c. 小児特有の疾患あるいは特定の小児に限定した禁忌

小児特有の疾患に対し禁忌とされているものもある。インドメタシン静注用は動脈管依存性の先天性心疾患のある患児、重篤な腎機能障害のある患児、高度黄疸のある患児、消化管出血のある患児、頭蓋内出血のある患児、血小板減少症の患児、血液凝固障害のある患児、壊死性腸炎のあるまたはその疑いのある患児に対し禁忌とされている。同じインドメタシンでも坐薬は小児には原則禁忌とされており、他剤が無効または使用できない関節リウマチに対して投与するときには慎重に投与することとされてい

る。未熟児や新生児に対する用法・用量が明記されているセフトリアキソンナトリウム水和物は、他のセファロsporin系薬剤と同様に血清アルブミンと結合しているアルブミンを遊離させることが報告されており、血液脳関門が未熟な未熟児、新生児では遊離ビリルビンが脳内に移行し核黄疸を起こすおそれがあるため禁忌となっている。また、ペニシラミンは、関節リウマチとウィルソン病の治療薬であるが、結合組織の代謝障害のある患者の場合、関節リウマチにおいては禁忌、ウィルソン病においては原則禁忌とされているので注意しておく必要がある。外用薬ではマーキュロクロム液が臍帯ヘルニアの小児に対し禁忌となっている。

以上のように、小児や新生児、あるいは小児特有の疾患に対し禁忌とされているものについてはとくに注意を払っておかないといけないが、ときには適応拡大に伴い禁忌から外れるケースがある。たとえば、Ca拮抗薬のベラパミルは、以前は新生児に対し禁忌とされていたが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」⁸⁾で検討の結果、2011年に小児における頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）に対する適応拡大が認められ、それに伴い現在は禁忌から慎重投与とされている。

●に

医薬品の禁忌について具体例を提示しながら述べた。ここに挙げた例は医薬品の禁忌とされるものの一部にすぎない。単独で使用するにあたり禁忌とされているものは比較的認知されているが、小児の一部や特定の患者群に対し禁忌とされている場合、あるいは併用禁忌とされている医薬品の組み合わせについてはその都度確認するしかなく、細心の注意が必要である。調剤にあたる薬剤師の役割はきわめて重要で、処方した医師への確認と注意喚起は健康被害を未然に防ぐために不可欠であろう。

禁忌とされる医薬品の使用により重大な健康

被害が生じることは絶対に避けねばならず、医薬品を処方する医師や調剤する薬剤師の責任として常に意識していただくことを切に願う次第である。

なお、本稿は日本小児循環器学会雑誌に掲載したものの⁹⁾をもとに、一部加筆・修正したものである。

文献

- 1) 法令データ提供システム, 薬事法
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>
- 2) 医薬品医療機器総合機構, 医療用医薬品の添付文書情報【禁忌】
http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_kinki.html
- 3) 医薬品医療機器総合機構, 医療用医薬品の添付文書情報【警告】
http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_keikoku.html
- 4) 内山雄一:「医師の裁量」と「患者の自己決定」. 杉田 勇, 平山正美(編);インフォームド・コンセント—共感から合意へ, 北樹出版, 1994:40-58
- 5) 村岡 潔:医師の裁量権と患者の自己決定権—(1)両者は医療過誤にどう関わっているのか?. 佛敎大学保健医療技術学部論集 2013:7:13-25
- 6) Parke TJ et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. Br Med J 1992; 305: 613-616
- 7) 日本小児循環器学会学術委員会川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会:川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版). 日本小児循環器学会誌 2012; 28 (Suppl 3)
- 8) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」検討事項
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9c.pdf>
- 9) 中川雅生: 医薬品の適正使用について—未承認薬・適応外薬の使用にあたって—. 日本小児循環器学会誌 2014; 30: 10-14