小児薬用量等についての各国 薬局方の調査成績

分担研究者 中山 健太郎

研究協力者 小林登、埴嘉之、堀誠、鈴木義之

河野三郎、青木継稔

研究目的

小児は、成長成熟への途上にあり、薬物代謝に関する肝・腎機能、水分代謝、体組成などにおいて、成人との間に成長段階に応じ大きな差異がある。したがって、小児の薬物療法には、年齢、体重、体表面積、性別、個人差、人種差等を考慮し、更に小児の疾患と重症度により薬物の投与方法に十分な配慮が必要である。また、他薬剤との併用による影響、副作用の予防や成長に対する影響に注意しなければならない。また、胎生期における薬剤の経胎盤性と胎芽・胎児への影響、あるいは、母乳中への分泌による乳児への影響など重要な問題がある。一般に、小児の薬物療法を行なう際には、臨床的に十分な効果が得られ、しかも、副作用がないかあるいは少なく、安全であることが必要である。しかし、小児において薬用量を決めることは容易なことではない。

わが国における小児用薬剤の薬用量については、第Ⅹ日本薬局方あるいは公定書には記載がなされておらず、また、小児への禁忌、警告、一般的注意、小児に対する安全性(胎児を含む)あるいは副作用等についての記載もない。

諸外国の薬局方では、小児薬用量の記載のあるものは、国際薬局方第1版、ソ聯薬局方、USP第19版、British National Formulary(BNF)、スイス薬局方などがある。

本研究は、昭和51年度に公布された第Ⅹ日本薬局方を主として、小児に使用される頻度の高い薬剤あるいは、biomedically potent な薬剤を抽出し、The United State Pharmacopeia(USP, 1975)およびBritish Pharmacopeia(BP, 1973)と比較した。主たる比較項目は、小児薬用量、小児に対する安全性に関する事項(胎児を含む)、母乳中への分泌あるいは副作用などである。また、比較検討した薬剤については、小児用薬剤一覧表を作成した。

研究成績

1. 小児用薬剤の国際比較

1) 小児用薬剤の抽出と薬効別分類

第Ⅸ日本薬局方より、小児に繁用される薬剤および biomedical に強力な作用のある薬剤を抽出し、さらに、第Ⅸ日本薬局方に収載されていないが必要と考えられる薬剤を研究協力者が選び出したもの合計薬品名数 164 品目である。

品目のうち各薬局方における記載の有無による分類は、表 1 のごとくである。表中○は記載のあるもの、(－)は記載のないことを示す。

表 1. 調査した薬品 164 品目の薬局方における記載

日本薬局方	U S P	B P	品目数
○	○	○	77
○	○	－	9
○	－	○	14
－	○	○	15
○	－	－	15
－	○	－	16
－	－	○	7
－	－	－	11

これらの薬剤は、日本医師会による薬物治効別分類に従がい分類した。薬物薬効別に分類した小児用薬剤名および薬品数については、以下の如くである。

表 1. 薬物薬効別分類

1. 中枢神経薬

1.1 催眠・鎮静剤 (2)

塩酸クロルプロマジン、ブロムワレリル尿素

1.2 抗痙れん剤 (12)

カルバマゼピン、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム、トリメタジオン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、抱水クロラル、エトサクシミド、エトトイン、スルチアム、ニトラゼパム

- 1.3 向精神剤 (2)
 - レボドパ、塩酸メチルフェニデート
- 1.4 全身麻酔剤 (1)
 - チオベンタールナトリウム
- 1.5 解熱鎮痛剤 (3)
 - アスピリン、スルピリン、フェナセチン
- 2. 末梢神経薬
- 2.3 自律神経剤 (3)
 - 臭化プロパンテリン、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン
- 3. 循環器薬
- 3.1 強心剤 (7)
 - アミノフィリン、安息香酸ナトリウムカフェイン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ジゴキシン、ジギトキシン、ラナサイドC
- 3.2 不整脈剤 (2)
 - 塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール
- 3.3 降圧剤 (2)
 - 塩酸ヒドラジン、レセルピン
- 3.4 利尿剤 (5)
 - アセタゾラミド、スピロラクトン、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、フロセミド
- 4. 呼吸器薬
- 4.1 呼吸促進剤 (1)
 - ジモルホラミン注射液
- 4.2 鎮咳去痰剤 (5)
 - D L-塩酸メチルエフェドリン、塩酸エフェドリン、ノスカピン、臭化水素酸デキストロメトル、塩酸プロムヘキシシ
- 4.3 気管支拡張剤 (3)
 - 塩酸イソプロテレノール、クロモグリク酸ナトリウム、硫酸サルブタモール
- 5. 消化器薬
- 5.3 鎮痙剤 (2)
 - 臭化水素酸スコボラミン、硫酸アトロピン注射液

- 5.6 鎮吐剤 (2)
 - ロートエキス、塩酸メトロフロパマイド
- 5.7 下剤 (1)
 - 硫酸マグネシウム
- 5.1.1 利胆剤 (1)
 - ウルソデスオキシコール酸
- 6. 代謝薬
 - 6.1 糖尿病治療剤 (4)
 - インスリン注射液 (レギュラーインスリン)、レンテインスリン、NPHインスリン、結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液
 - 6.2 痛風治療剤 (1)
 - アロプリノール
 - 6.3 低血糖治療剤 (1)
 - グルカゴン
- 8. 血液薬
 - 8.1 貧血治療剤 (2)
 - フマル酸鉄、デキストラン鉄
 - 8.4 血液凝固阻止剤 (5)
 - ヘパリンナトリウム、硫酸プロタミン、ワルファリン、アミノカプロン酸、ジクマロール
- 9. 抗悪性腫瘍、抗白血病剤 (10)
 - アクチノマイシンD、アザチオプリン、シクロホスファミド、サイトシンアラビノシド、ブスルファン、フルオロウラシル、メソトレキセート、メルカプトプリン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン
- 10. ホルモン剤
 - 10.2 甲状腺ホルモンおよび抑制剤 (7)
 - 乾燥甲状腺、リオチロニンナトリウム、チロキシニンナトリウム、メチルチオウラシル、チアマゾール (メチアマゾール)、プロピルチオウラシル、パラソルモン注
 - 10.4 副腎ホルモン (8)
 - 酢酸コルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン (ベタメサゾン)、リン酸ベタメサゾンナトリウム、デキサメタゾン (テキサメサゾン)、トリアムシノロン

1 0.5 男性ホルモン (4)

エナント酸テストステロン、メチルテストステロン、プロビオン酸テストステロン、フルオキシメステロン

1 0.7 脳下垂体前葉ホルモン (1)

注射用コルチコトロピン

11. アレルギー薬

1 1.1 抗ヒスタミン剤 (6)

ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、トリプロリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、マレイン酸クロルフェニラミン

13. 抗 生 剤

1 3.1 一般細菌用剤 (36)

フェノキシメチルペニシリン(PC-V)、ベンジルペニシリン(PC-G)、アンピシリン(AB-PC)、アモキシシリン(AM-PC)、シクラシリン(AC-PC) クロキサシリン(MCI-PC)、ジクロキサシリン(MDI-PC)、カベニシリン(CB-PC)、スルベニシリン(SB-PC)、メチシリン(DMP-PC)、オキサシリン、フェノキシプロピルペニシリン(プロピシリン)、ヘタシリン、フルクロキサシリン(MFI-PC)、フェネチシリン、セファロリジン(CBR)、セファレキシリン(CEX)、セファロゲン(CET)、セファログリシム、テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ジョサマイシン、ミノサイクリン、クリンダマイシン、リンコマイシン、キタサマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、ベカナマイシン、硫酸ポリミキシンB、硫酸フラジオマイシン、バチトラシン

1 3.2 抗真菌剤 (2)

アムホテリシンB、ナイスタチン

14. 化学療法剤

1 4.1 サルファ剤 (3)

スルフィソキサゾール、アセチルスルフィソメゾール、スルファメチゾール

1 4.2 抗結核剤 (9)

サイクロセリン、リファンピシン、パラアミノサリチル酸カルシウム、ピラジナミド、カブレオマイシン、イソニアジド、硫酸バイオマイシン、プロチオナミド、エチオナミド

14.6 その他 (2)

ナリジクス酸、ベルベリン

15. 駆虫剤 (3)

アジピン酸ピペラジン、ビルビニウムバモエート、ベンタメジン

18. その他

18.1 解毒剤 (3)

ロイコボリン、ペニシラミン、ジメルカプロール

麻薬類

塩酸ベチジン、アヘンチンキ、オピアト注

2) 小児薬用量の記載の有無

小児薬用量についての記載は、第Ⅸ日本薬局方には全くなく、BP110品目中2品目、USP114品目中93品目に小児薬用量の記載がなされていた。その他の国の公定書や薬局方には、WHO国際薬局方、British National Formulary (BNF)、ソビエト薬局方X (1968)には小児薬用量の記載がある。

第2. 小児薬用量の記載の頻度

	各国調査した薬品数	小児薬用量記載のある薬品数
第Ⅸ日本薬局方	117	0
U S P	114	93 (81.5%)
B P	110	2 (1.8%)

3) 小児に対する安全性 (胎児を含む) の記載

小児に対する安全性に関する事項の記載は少ない。第Ⅸ日本薬局方には全く記載がない。

BP、USPには、稀に記載があるのみである。

4) 母乳中への分泌に関する記載

母乳を通じ乳児に薬物が移行し、乳児に不都合な薬害を生ずる薬剤があることが知られているが、この項目の記載は、第Ⅸ日本薬局方、BPおよびUSPのいずれにおいても記載がなされていない。

5) その他小児に関する事項の記載

適用および用法、禁忌、警告、一般注意あるいは副作用については、各薬品別に記載されていると考えられたが、実際には、第Ⅸ日本薬局方には、全く記載されていない。BPにおける記載も少なく、USPには比較的良好に記載されている。

しかし、いずれにおいても、成人に対するものであり、小児に対する適用や用法、あるいは小児に対する副作用などの小児に関する記載はほとんどなかった。

第3 小児用薬剤の各記載項目の頻度

	調薬 査品 した数	禁 忌	警一 告般 的注 意	小 児安 全性 対 す 性	母分 乳へ の泌	副 作 用
第Ⅸ日本薬局方	117	0	0	0	0	0
U S P	114	8	46	2	0	9
B P	110	0	2	0	0	0
第Ⅸ日本薬局方解説書	117	25	73	12	2	108

2. 小児用薬剤一覧表の作成

今回の調査対象とした小児用各薬剤について調査票を作製した。記載項目は、薬名、用量および投与法、小児用量、適用および用法、禁忌、警告、一般的注意、小児に対する安全性（胎児をふくむ）、母乳中への分泌、副作用、その他の項目に分類した。記載内容は、公定書として、第Ⅸ日本薬局方、BPおよびUSP、その他第Ⅸ日本薬局方解説書あるいは文献や小児用成書に記載されている事項より抜萃した。

- (1) 第Ⅸ日本薬局方に記載されている場合は、(同) とし、USPのものは(USP)とし、BPは、(BP)とし、第Ⅸ日本薬局方解説書のものは(局注)、その他の成書や文献より引用したものは、(他)とし、それぞれの記載出所を明らかにした。
- (2) 薬物名：一般和名は、主として(同)に収載されている名称を用い、一般洋名も同様に(同)に記載されたラテン名にて記載した。(同)にはないものの一般名は、一般に繁用される名称を使用した。USPおよびBP名は、そのまま記載されている名称を用い、記載されていないものは、記載なしとした。商品名は、代表的な製品名に限って記載した。
- (3) 小児用量：体表面積(/ m^2)、体重(/ kg)、体重区間別、年齢区間別あるいは特定年齢別など薬剤により用量の記載が異なっていたが、出所に従い記載した。ただし、(同)、BPおよびUSP、または(局注)に記載のないものは記載なしとした。
- (4) 適用および用法、(5)禁忌、(6)警告、(7)一般的注意、(8)小児に対する安全性、(9)母乳中への分泌、(10)副作用、(11)その他：これらの項目については、()内に記載出所を付したが、それぞれの項目に記載した内容については、必ずしも各公定書や(局注)に同じ項目があるわけではなく、研究協力者が各書の記載してある意味によりあらためて分類しなおしたものである。

3. 小児薬用量に関する問題

小児薬用量に関する算定には、多くの薬剤で体表面積比による換算が用いられるが、欧米諸国における小児の身長・体重とわが国との間には大きな差異があり、欧米の小児薬用量のデータをそのまま日本人にあてはめることができないこともある。

昭和55年における日本人の体位の推計基準値による体表面積は以下のごとくである。したがって体表面積によく一致するといわれる von Harnack の方式と比較すると、6才～成人までの間が相異なることとなる。

第4 昭和55年における日本人の体位の推計基準値による体表面積

年 月 令	M ²		男女概算値	成人量を1としたとき
	男	女		
3- 4月	0.32	0.31	0.3	1/6
6- 7月	0.37	0.37	0.37	1/5
11-12月	0.42	0.43	0.42	1/4
3 年	0.63	0.61	0.63	1/3
6 年	0.82	0.80	0.84	1/2
7 年	0.89	0.88	0.91	
10 年	1.11	1.13	1.12	2/3
11 年	1.21	1.25	1.19	3/4
12 年	1.32	1.35	1.26	4/5
20 年	1.70	1.50	1.6	1
25 年	1.70	1.49	1.6	1

体表面積の算定式として、Catzel(1974) は、次式を提案している。(1～16才に対し)

$$\frac{(\text{年令} + 6) \times 7}{100} = \text{体表面積 } m^2$$

日本人においては、Catzel の提案した式が最も日本人の体位の現状に近似した体表面積を与える。

大部分の薬剤では、体表面積比が妥当するといわれるが、若干の薬剤には、これが適当でなく、しかもこの中には生物学的に強力な作用のあるものがふくまれている。体表面積比の適用されない薬物として、von Harnack はつぎのような薬物をあげている。

モルヒネ、抱水クロラル、フェノバルピタール（抗痙れん、鎮静）、ロベリン、アダリン、ニケタミド、アトロピン、ネオスチグミン、エビネフリン、ラセフェドリン

このほか、新生児や未熟児、幼若乳児に対する適用には注意を要するものがあり、また妊産婦における使用で胎児や乳汁を通じ哺乳児へ移行するものがあり、問題が少なくない。

ま と め

今回調査した小児用薬剤について、小児薬用量、小児に対する特殊な適用、小児に対する安全性、母乳中への分泌あるいは副作用などの記載が少ないことが痛感された。

今後においては、薬局方や薬品の能書において、小児への適用に関し、下表の項目が含まれるべきで、早急の対策が要望される。

第 5 小児用薬剤に記載が必要な項目

-
1. 用量および投与方法
 2. 小児用量（ $/m^2$ 、 $/Kg$ 、体重区間別、年齢区間別あるいは特定年齢別）
 3. 適用および用法
 4. 禁 忌
 5. 警 告
 6. 一般的注意
 7. 副 作 用
 8. 小児に対する特殊な適用および用法
 9. 小児に対する安全性
 10. 母乳中への分泌
 11. 胎児への影響
-

↓ **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究目的

小児は、成長成熟への途上にあり、薬物代謝に関する肝・腎機能、水分代謝、体組成などにおいて、成人との間に成長段階に応じ大きな差異がある。したがって、小児の薬物療法には、年令、体重、体表面積、性別、個人差、人種差等を考慮し、更に小児の疾患と重症度により薬物の投与方法に十分な配慮が必要である。また、他薬剤との併用による影響、副作用の予防や成長に対する影響に注意しなければならない。また、胎生期における薬剤の経胎盤性と胎芽・胎児への影響、あるいは、母乳中への分泌による乳児への影響など重要な問題がある。