

第 II 部

新生児・未熟児に用いられる薬物の薬剤学的調査成績

堀	岡	正	義
福	室	憲	治
菅	山	修	二
伊	藤	和	敏
石	坂	哲	夫

研究目的

小児ことに幼若乳幼児に対する治療薬物の使用については、基準とされるものが無く、成人への薬物使用状況から、小児の年齢・体重その他を考慮して、推定によって使用されているのが現状である。

したがって適正に小児に使用されていない薬物もあるのではないと思われる。中でも注射薬については近年、筋肉内注射が忌避され、これに代って主に静脈内投与が行かれるようになった。その際、真に適正に使用されているかどうか疑問の持たれることもある。

殊に、筋注用に製造されているものを、やむを得ず静注したい場合とか、また新生児・未熟児への使用について安全性が確立されていなくとも、臨床上使用を迫られるときなどに問題がある。

注射薬は、単に主薬を水に溶かしただけの液ではなく、多くの場合、種々の添加剤が加えられて溶解化、安定化されている。これらの添加剤は筋注用の製剤と静注用の製剤とを製造する場合に別々に考えられていることがあり、したがって筋注用のものを静注することは、安全なこともあるが、危険な場合もあり得ると思われる。それゆえ筋注が忌避されるからといって直ちに筋注用のものを静注しようとするときには、事前に十分な吟味を必要とする。

また、現在添付文書に新生児・未熟児への使用に関して、使用可能と書かれていない薬物でも実際に使用できるものもあろうし、あるいは絶対に使用すべきでないものもあろうが、これも十分に吟味が必要である。

以上の2点について、本研究班では重要な薬物を選んで調査した。

研究方法

臨床上、新生児・未熟児に実際に使用されている比較的重要と思われる41品目28成分について内外の文献等により種々の角度から検討を加えた。その結果、公開されている資料だけからは判断できにくいことが多くあることがわかった。そこでそれらの注射等の製薬企業に対して次のような項目内容の調査を依頼した。

製品名、添加剤（特殊な溶媒、溶解補助剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤など）、適用部位（新生

児・未熟児に限らず)、添付文書記載の適用部位、静注適用記載のない場合に静注適用ができるかどうか、新生児・未熟児に関する添付文書の用法用量、新生児・未熟児に関する添付文書の使用上の注意、新生児・未熟児に使用してもさしつかえないかどうか、外国の公定書や医薬品集あるいは添付文書等に記載されている新生児・未熟児に関するデータ、新生児・未熟児への使用に関する報告論文などである。

調査を依頼した41品目のうち回答を得られたのは39品目であった。

1. メチシリンナトリウム(注射用スタフシリン「万有」)
2. アンピシリンナトリウム(注射用ソルシリン「武田」、注射用ピクシリン「明治」、注射用ペントレックス「万有」、注射用ペンブリチン「藤沢」、注射用シレラール「 Bristol」)
3. カルベニシリンナトリウム(グリベニン注射用「藤沢」、ゼオベン注射用「ファイザー」)
4. スルベニシリンナトリウム(リラシリン注射用「武田」、リラシリン筋注用「武田」)
5. セファロチンナトリウム(ケフリン「シオノギ」、トリセロシン「鳥居」)
6. セファロジン(ケフロジン「シオノギ」、セボラン注「鳥居」)
7. セファゾリンナトリウム(セファメジン注射用「藤沢」、セファメジン筋注用「藤沢」)
8. 硫酸ゲンタマイシン(ゲンタシン注「シオノギ」)
9. 生理食塩液(生理食塩液「大塚」)
10. 7%炭酸水素ナトリウム(メイロン「大塚」)
11. グルコン酸カルシウム(カルチコール注射液「大日本」)
12. エルゴカルシフェロール(チョコラD注「エーザイ」)
13. ビタミンK₁(カチーフN注射液「武田」、ケーワン2mg注「エーザイ」、ケーワン注「エーザイ」)
14. ビタミンK₂(ケイツー2mg注「エーザイ」、ケイツー注「エーザイ」)
15. ジゴキシン(ジゴシン注射液「中外」)
16. デスラノシド(セジランド注射液「三共」)
17. エピネフリン(ボスミン注射液「第一」)
18. アミノフィリン(ネオフィリン注「エーザイ」)
19. 塩酸プロプラノロール(インデラル注射液2mg「住友」)
20. L・塩酸イソプロテレノール(プロタノールL注「日研」)
21. フロセミド(ラシック注「ヘキスト」)
22. フェノバルビタール(フェノバル「藤永」)
23. フェノバルビタールナトリウム(リナーセン注射用「第一」)
24. ジアゼパム(セルシン注射液「武田」、ホリゾン注射液「山之内」)

25. フェニトインナトリウム（注射用アレビアチンナトリウム「大日本」）
26. ヒドロコルチゾンナトリウムサクシネート（ソル・コーテフ「アップジョン」）
27. コハク酸プレドニソロン（水溶性プレドニン「シオノギ」）
28. 臭化パンクロニウム（ミオブロック注射液「三共」）

調査結果

I 添加剤および適用部位に関する記載と新生児・未熟児に対する使用実態

- (1) 注射剤41品目の添加剤をアンケートにより調査した結果、添加剤を含むものは25品目であった。これらの添加剤を含有することが添付文書に記載されているものは10品目である。
- (2) 適用部位についての調査で、添付文書の記載は、筋注、静注、点滴の記載のあるもの12品目、筋注、静注の記載のあるもの12品目、筋注8品目であった。

静注適用の記載のないものを静注に用いることの可否をアンケートにより調査した結果、硫酸ゲンタマイシンは米国医薬品集のPDRに記載ありとして静注適用することがあるとしている。また筋注用セファゾリンナトリウムは添付されている溶解液（塩酸リドカイン含有）を用いなければ静注適用することありとしている。静注適用不可としているものは、リラシリン筋注用、チョコラD注、ケーワン2mg注、ケイツー2mg注、フェノバル注、リナーセン注射用の6品目であった。

- (3) 適用部位に関する以上の調査結果を、新生児・未熟児に対する使用実態と照合した。筋注を適用部位とする硫酸ゲンタマイシンは、回答を得た8施設中全てにおいて静注適用されている。またフェノバルビタールおよびフェノバルビタールナトリウムは皮下筋注適用であるが静注されている。臭化パンクロニウムについては、本来静注適用のところ筋注適用されている。
- (4) 添付文書記載の適用法と異なる適用法を行なっている製剤について、製剤中の添加剤の有無を調査した。硫酸ゲンタマイシンにはベンジルアルコール、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムを含有している。またフェノバルビタールナトリウムは無添加であるが、フェノバルビタールには添加剤が含まれており、静注適用すべきところ筋注に用いられている臭化パンクロニウムに有機酸および有機酸塩が含まれている。

以上の結果は表1にまとめて示した。

II 新生児・未熟児に関する添付文書の記載

- (1) 新生児・未熟児への使用に関し、添付文書の用法用量、使用上の注意の項などに明確に記載されていたものは、注射用ソルシリン、リラシリン注射用、ケフリン、ケフロジン、ゲンタミン注、カチーフN注射液、ケーワン2mg注、ケーワン注、ケイツー2mg注、ケイツー注、ジゴシン注射液、セジラニド注射液、ボスミン注射液、プロタノールL注、リナーセン注射用、セルシン注射液、水溶性プレドニンの17品目であった。カチーフNは用法用量、使用上の注意の両項目に記

載がある。

(2) 上の記載のうち、用法用量の項に記されているもの8品目の具体的な記載は次に掲げるとおりである。

1. リラシリン注射用

特に緑膿菌・プロテウスによる重症・難治性感染症には症状に応じ(略)、新生児を含む小児ではスルベニシリンナトリウムとして1日400 mg(カ価)/Kgまで増量して静脈内に注射する。

2. カチーフN注射液

新生児出血の予防には生後直ちに1日0.5~2 mgを皮下または筋肉内注射する。

3. ケーワン2 mg注、ケーワン注

新生児出血の予防には生後直ちに1日0.5~2 mgを皮下または筋肉内注射する。

4. ケイツー2 mg注、ケイツー注

新生児の低プロトロンビン症には、生後直ちに1回メナテトレノンとして2 mgを筋注する。新生児出血症にも、通常メナテトレノンとして2 mgを用いる。

5. ジゴシン注

急速飽和療法、下記1日量を3~4回に分けて静脈内または筋肉内注射する。新生児・未熟児0.03~0.05 mg/Kg。

6. セジラニド注射液

急速飽和療法、新生児・未熟児：1日0.03~0.05 mg/Kgを3~4回に分割して静脈内(または筋肉内)注射する。

また使用上の注意の項に記されているもの10品目の具体的な記載は次に掲げるとおりである。

7. 注射用ソルシリン

筋肉内注射は、やむをえない場合のみ、必要最小限に行なうこと。なお、特に同一部位への反復注射は行なわないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

8. ケフリン

筋肉内注射はやむをえない場合のみ必要最小限に行なうこと。なお、同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

9. ケフロジン

適用上の注意の項：筋肉内注射にあたっては組織・神経などへの影響をさけるため下記の点に注意すること。ア. 同一部位への反復注射はなるべく行なわないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

毒性の項：生後1カ月以内の新生児についての確実な安全性は、まだ確立されていない。

ゲンタシン注

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響をさけるため下記の点に注意すること。同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

10. カチーフN注射液

妊娠末期の婦人、新生児、未熟児への投与の項：大量投与により、ときに新生児等に過ビリルビン血症、核黄疸があらわれることがある。

適用上の注意の項：筋肉内注射は、やむをえない場合にのみ必要最小限に行なうこと。なお、特に同一部位への反復注射は行なわないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

11. ボスミン注射液

筋肉注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど同一部位を避けること。なお、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

12. プロタノール注

筋肉注射にあたっては、組織・神経などへの影響をさけるため、下記の点に注意すること。同一部位への反復注射は行なわないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

13. リナーセン注射用

皮下・筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど同一部位を避けること。なお、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。

14. セルシン注射液

次の患者には筋肉内投与しないこと。

新生児・未熟児・乳児・幼児・小児。

15. 水溶性プレドニン

筋肉内投与はやむをえない場合にのみ、必要最小限に行なうこと。なお、特に同一部位への反復注射は行なわないこと。また、新生児・未熟児・乳児・小児には特に注意すること。

(3) 新生児、未熟児に対する記載はないが、小児、幼小児の表現で用量に関し記載されているものは次の12品目である。

グリペニン注射用、ゼオペン注射用、リラシリン筋注用、ケフリン、トリセロシン、ケフロジン、セファメジン注射用、同筋注用、ゲンタシン注、カルチコール注射液、ネオフィリン筋、注射用

アレビアチンナトリウム。

(4) また使用上の注意に小児、幼小児の表現で注意が記されているものは次の8品である。

リラシリン筋注用、チョコラD注、ジゴシン注、セジラニド注射液、ネオフィリン注、ラシックス注、フェノパール、ホリゾン注射液。

Ⅲ 新生児・未熟児への使用の可否

新生児・未熟児への使用に対して具体的に用量まで記載されていたものはわずか8品目にすぎないが、実際にはそれら以外のものも使用されていることが使用実態調査で明らかとなっている。これら8品目を除いた他の薬剤の新生児・未熟児への使用の可否についてアンケート調査による製薬企業例の見解、および文献調査による使用症例報告の有無を調査した結果は表2に示した如くである。

表2からもわかるように、添付文書に記載がないものでも、製薬企業例の見解として使用を可としているものは、その裏づけに使用症例報告があるためと思われる。また使用症例報告があることから、使用できないというデータはないとするもの、臨床家の判断に任せるとするもの、学会の提唱によるものなどがある。

使用不可とするものに、リラシリン筋注用があり、裏づけとなる文献もない。またインデラル注射液はデータがなく使用の是非については明白でないとして不可としている。

Ⅳ 新生児、未熟児への使用に関する外国の公定書、医薬品集の記載

外国公定書、医薬品集の新生児、未熟児への使用に関する記載を調査した結果は以下に記すとおりである。調査した公定書、医薬品集は下記のものを用いた。

1. USP 19版 1975

2. Shirkey, H. C. ; Pediatric Drug Handbook, W.B.Saunders Co., 1977

A USPの記載

usual pediatric dose の記載のあるものは13品目

(Gentamycin Sulfate Injection, Oxacillin Sodium Inj., Sterile Ampicillin Sod., Sterile Carbenicillin Sod., Sterile cephalotin Sod., Calcium Gluconate Inj., Furosemide Inj., Digoxin Inj., Diazepam Inj., Hydrocortison Sod. Succ. for Inj., Prednisolone Sod., Succ. for Injection. Epi-neph rin Inj.

それの中で、新生児用量記載のあるものは2品目。 Oxacillin Sod. Inj., Cephalotin Sod., Gentamycin Sulfate Inj., Digoxin Inj.,

未熟児および新生児の用量の記載あるものは1品目。 Digoxin Inj.

新生児および乳児 (infant) の用量の記載あるものは2品目。 Gentamycin Sulfate Inj.,

Digoxin Inj.

その他の上記の10品目は、per Kgの用量の記載のあるものは2品目。S. Carbenicillin Sod., S. Ampicillin sod.

per square meter body surfaceの用量の記載あるものは1品目。Epinephrine Inj., per Kgおよびper square meter body surface(以下per M²)、の用量の記載あるものは6品目。Oxacillin Sod. Inj., Cephalotin Sod., Cal. Gluconate Inj., Diazepam Inj., Hydrocortison Sod. Succ. for Inj., Prednisolone Sod. for Inj.

Dosageが確立されていないと記載あるもの1品目。Furosemide Inj.

また、Gentamycin Sulfate Inj および Digoxin Inj.には、筋注および静注(いずれもper Kg)の用量がそれぞれ記載されている。

B ShirkeyのPediatric Drug Handbook(1977)の記載

Infants および premature or full time neonate (under 1 week of age) の用量の記載のあるものは5品目。Gentamycin Sulfate(per Kg), Digoxin(per Kgおよびper M²), Deslanoside(per kg および per M²), Digitoxin (per kg および per M²)

Neonate & children の用量の記載のあるものは1品。Carbenicillin disodium (per kg) infants and children の用量の記載のあるものは2品目。Methicillin Sod.(per kg), Furosemide(per kg および per M²)

Children の用量記載のあるものは4品目。Cephalothin Sod. (per kg), Diazepam (per kg および per M), Cephaloridine (per kg および per M²), Isoproterenol HCl(30μg/2hr/children)。

Under 40 kg の用量の記載のあるものは1品目。Ampicillin (per kg)。

一般にper kg および per M²の用量の記載のあるもの6品目。Epinephrine Aminophylline, Phenobarbital, Phenobarbital Sod., Phenytoin, Phenytoin Sod.

また、「premature および full term infant under 1 mo of age への使用はすすめられない」との記載のあるもの1品。Cephaloridine.

「Dose は成人だけに確立されている」の記載のあるもの1品目。Propranolol HCl.

考 察

注射剤を製造する際に、主薬の化学的性質により、溶解補助剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤などを添加することが行われているが、これら添加剤の含有により適用部位が限定されることもある。添付文書にはこれら添加剤の記載が義務づけられていないため、41品目を調査した結果、添加剤を含むものが25品目あり、そのうち10品目のみに添加剤の記載があった。添付文書記載の適用

法と異なる適用法を行ない、添加剤を含有している硫酸ゲンタマイシン、フェノバルビタール、臭化ベンクロニウムについてはそれらの適用についての安全性には十分留意すべきである。

新生児、未熟児への使用に関する記載は41品目中、用法用量の記載あるものが8品目、使用上の注意に記載あるもの10品目とその使用に関する記載は少ない。しかし使用実態調査結果では実際に用いられていることが明らかであり、それは製薬企業においても新生児、未熟児に対する使用を可としているものが多く、またその使用症例報告文献もあるところから、それらを裏づけとして用いられるものと思われる。この事実に基き、これら医薬品の新生児、未熟児への使用を確立すべきであるとともに、添付文書の記載は十分になされるべきと思われる。

表1 添加剤および適用部位に関する記載

商 品 名	一 般 名	製薬企業に 対するア ンケー ト調 査	添 付 文 書 の 記 載				
			添 加 剤	適 用 部 位			
				添 加 剤	皮 下 注	筋 注	静 注
注射用スタフシリン	メチシリンナトリウム	—	—		○	○	
注射用ソルシリン	アンピシリンナトリウム	—	—		○	○	○
注射用ピクシリン	#	—	—		○	○	○
注射用ペントレックス	#	—	—		○	○	○
注射用ベンブリチン	#	—	—		○	○	
注射用シレラール	#	—	—		○	○	○
グリベニン注射用	カルベニシリンナトリウム	—	—		○	○	○
ゼオベン注射用	#	—	—		○	○	○
リランシリン注射用	スルベニシリンナトリウム	—	—				○
リランシリン筋注用	#	溶解液にあり	注1 一部記載		○		
ケ フ ロ ジ ン	セファロチンナトリウム	—	—		○	○	○
トリセロシン	#	—	—		○	○	○
ケ フ ロ ジ ン	セファロリジン	—	—		○	○	
セボラン注	#	—	—		○	○	
セファメジン注射用	セファゾリンナトリウム	—	—		○	○	○
セファメジン筋注用	#	溶解液にあり	記載		○		
ゲンタシン注	硫酸ゲンタマイシン	あり	記載		○		
生 理 食 塩 液	0.9% NaCl	アンケート未回収					
メ イ ロ ン	7% NaHCO ₃	アンケート未回収					
カルチコール注射液	グルコン酸カルシウム	あり	記載			○	
チョコラD注	V.D ₂	あり	—		○		
カチーフN注射液	V.K ₁	あり	—		○	○	
ケーワン2 ^回 注	#	あり	—	○	○	○	
ケーワン注	#	あり	—	○	○	○	
ケイツー2 ^回 注	V.K ₂	あり	—		○		
ケイツー注	#	あり	—		○	○	
ジゴシン注射液	ジゴキシン	あり	—		○	○	
セジラニド注射液	デスラノシド	あり	—		○	○	
ボスミン注射液	エビネフリン	あり	記載	○	○	○	
ネオフィリン注	アミノフィリン	注2あり	—			○	○
インデラル注射液2 ^回	塩酸プロプラノロール	あり	—			○	
プロタノールL注	L-塩酸イソプロテレノール	あり	—	○	○	○	○
ラジックス注	フロセמיד	あり	—		○	○	
フェノバール	フェノバルビタール	あり	一部記載	○	○		
リナーセン注射液	フェトバリウム	注2あり	記載	○	○		
セルシン注射液	ジアゼパム	あり	—		○	○	
ホリゾン注射液	#	あり	—		○	○	
注射用アレビアチンナトリウム	フェニトインナトリウム	溶解液にあり	記載			○	
ソルコーテフ	ヒドロコルチゾンナトリウム	あり	一部記載			○	○
水溶性ブレドニン	コハク酸ブレドニゾン	あり	一部記載		○	○	○
ミオブロック注射液	臭化バンクロニウム	あり	—			○	

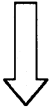
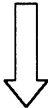
注1 「一部記載」とは、注射剤に含まれる添加剤の一部のみが添付文書に記載されているという意味である。

注2 ネオフィリン注とリナーセン注射用の溶解液は注射用蒸留水のみであるが、これも添加剤として記した。

表2 新生児・未熟児への使用

商品名	一般名	新生児の 未熟児の 文書に 記載も 付録 除く 新生児 に 適用 あり	製薬企業の新生児、未熟児 の使用に関する意見	使用症例 報告の有無
注射用スタフシリン	メチシリンナトリウム	—	使用可能	有
注射用ソルシリン	アンピシリンナトリウム	—	使用文献があるので臨床家の判断 によると考える。	有
注射用ピクシリン	アンピシリンナトリウム	—	—	—
注射用ペントレックス	アンピシリンナトリウム	—	使用可能	有
注射用ベンブリチン	アンピシリンナトリウム	—	(学会報告記載)	有
注射用シラール	アンピシリンナトリウム	—	差支えない。	有
グリベニン注射用	カルベシリンナトリウム	小児	(学会報告記載)	有
ゼオベン注射用	カルベシリンナトリウム	小児	特に問題はないと考えられる。	有
リランリン筋注用	スルベシリンナトリウム	小児	使用できない。	無
ケフリン	セファロチンナトリウム	幼小児	使用できないというデータはあり ません。	有
トリセロシン	セファロチンナトリウム	幼小児	差支えない。	有
ケフロジン	セファロリジン	小児	相当数の臨床文献や臨床レポート があります。	有
セボラン注	セファロリジン	—	差支えない。	有
セファメジン注射用	セファゾリンナトリウム	小児	(学会報告記載)	有
セファメジン筋注用	セファゾリンナトリウム	小児	(静注として可)	有
ゲンタシン注	硫酸ゲンタマイシン	小児	使用できないというデータはあり ません。	有
カルチコール注射液	グルコン酸カルシウム	小児	使用可、但し慎重投与が望ましい。	有
チヨコラD注	V D ₂	—	使用可	有
ボスミン注射液	エビネフリン	—	—	無
ネオフィリン注	アミノフィリン	小児	使用可	有
インデラル注射液2mg	塩酸イソプロテレノール	—	現在のところ新生児、未熟児への 使用に関するデータがないので使 用の是非については明白でない。	無
プロタノールL注	塩酸イソプロテレノール	—	数例の使用例が報告されて居りま す。	有
ラシックス注	フロセミド	—	(症例報告を記載)	有
フェノパール	フェノバルビタール	—	有機溶媒を用いており溶血性も高 いので、緊急に本剤を必要とする 場合以外は御使用にならないこと が望ましい。	有
リナーセン注射用	フェノバルビタールナトリウム	—	PDRには小児への使用は勧めら れない旨記載があるがやむを得な い場合、報告論文にあるような使 用がされている。	有
セルシン注射液	ジアゼパム	—	筋注はできないが静注では使用文 献があるが臨床家の判断によると 考える。	有
ホリゾン注射液	ジアゼパム	—	新生児、未熟児に対しては投与を 差し控えていただきたい。	有
注射用アレピアテン ナトリウム	フェニトインナトリウム	小児	新生児、未熟児での臨床報告は見 当らない。新生児、未熟児に対す る用法、用量、安全性は確立され ていないと考えられる。	無
ソル・コーテフ	ヒドロコルチゾンナトリウム サクシネート	—	副腎皮質ホルモン剤の適用が可な る症例には差支えない。	有
水溶性プレドニン	コハク酸プレドニゾン	—	差支えない。(但し副腎皮質ホル モン剤は効果も大きい反面副作 用も大きいので安易に用いるべき ではない。十分な上にも十分な検 討を加え使用すべきである。)	有
ミオブロック注射液	臭化バンクロニウム	—	新生児に本剤を投与し十分な筋 弛緩効果と拮抗剤によるすみやか なreverseが得られたとの報告 があります。	有

(注) 「—」は記載のないことを示す。

 **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

小児ことに幼若乳幼児に対する治療薬物の使用については、基準とされるものが無く、成人への薬物使用状況から、小児の年齢・体重その他を考慮して、推定によって使用されているのが現状である。

したがって適正に小児に使用されていない薬物もあるのではないかとと思われる。中でも注射薬については近年、筋肉内注射が忌避され、これに代って主に静脈内投与が行かれるようになった。その際、真に適正に使用されているかどうか疑問の持たれることもある。

殊に、筋注用に製造されているものを、やむを得ず静注したい場合とか、また新生児・未熟児への使用について安全性が確立されていなくとも、臨床上使用を迫られるときなどに問題がある。