

小児薬用量の調査・研究

第1小委員会 委員長 ○町島 啓

(委員) 磯崎貞夫, 菅原和信, 田端宏次, 原洋三郎, 福田 保, 安達秀夫

はじめに

本件は昨年、本協議会に提案し採択され、調査・研究を行うこととなったものである。

小児は成人と異なった薬剤に対する反応性を示し、同一薬剤、薬用量などでも固体差等による差は著しく、処方・調剤の際は薬剤の使い方を慎重にするなどの注意が必要である。最近では食生活の変化、環境悪化による公害などにより、子供の健康が種々な形でむしばまれており、身体異常や従来子供にはみられなかった疾患が増加している。全国保険医団体連合会での会員医師約3,000人に対する、小中学生の心と身体異常についてのアンケート調査結果によると、医師への調査では、子供に何らかの異常を感じているかの問いに85.6%が異常を感じると答えている。ぜん息については、医師1人当たりが平均8人以上の患者を診ている。また37.5%の医師が小児成人病を日常の診療の中で診ており、その内訳は高脂血症63%、消化性潰瘍36.2%、高血圧症22.1%、糖尿病21.4%などである。さらに専門科別では外科、整形外科で骨折、ねんざを50%以上、耳鼻科でアレルギー性鼻炎を20%以上の医師が診療している。また眼科では視力低下に注目しており、皮膚科では小学一年生のアトピー性皮膚炎が受診患者の20%にものぼっているなど注目すべき報告がなされている。

これらの小児疾患に対する治療、対症療法には、成人用の薬剤を使用することが多くなる。国立小児病院ではこのため主として成人用薬剤として用いられる錠剤、カプセル剤約50種を粉碎、脱カプセルし倍散として予製し使用している。〔横山康孝ら；月刊薬事，Vol.31, No.13 (1989)〕これらの医薬品の多くは小児への安全性、適用、薬用量は確立されておらず、その使用にあたって

は、必要性から経験的に用いられていることが多い。したがってその実態を把握し、小児に用いられる医薬品の種類や資料の収集と検討を行い小児の適正な薬物療法を行えるよう、薬用量などの調査・研究が必要である。

1. これまでの実態調査の経緯と結果

本協議会において、これまで小児薬用量等の実態調査が数回行われている。古くは昭和28年に野上らによる調査、昭和33年の上嶋らによる補足調査がある。昭和40年(1965)に宮崎らによって、大規模な小児薬用量の実態調査が行われた。〔宮崎順一ら；小児薬用量の実態調査(第3報), 薬剤学, 25(1), 別冊付録2(1965)〕この報告は当時常用されていた医薬品181品目の使用量の実態が一覧表にまとめられ、小児薬用量の資料として、処方チェックなどに広く活用された。

病院薬局業務等に活用される資料の、調査研究はこの頃よりその必要性がたかまり、昭和48年(1973)本協議会で岩崎らによって「定期的におこなう調査の検討」として、病院薬局の実態調査など6項目の調査を継続して行うべきとしている。小児薬用量の検討については、5年ごとに実態調査を行うよう提案されている(表1)。この5

表1. 定期的に調査を行う研究事項
(薬剤学別冊 Vol.33, No.1)

調査研究事項	調査間隔		
	5年	3年	1年
1 病院薬局の実態調査	○		
2 病院薬局の施設(構造)	○		
3 病院薬局の設備基準	○		
4 病院薬局に備えるべき図書 の基準	○		
5 小児薬用量調査	○		
6 剤形分布調査			○

年ごとの調査の必要性は、新しく開発された医薬品で小児に用いられるものについての使用実態を把握し、小児調剤の資料とすることにある。

その後、昭和54年(1979)、55年(1980)の二度にわたり、堀岡らによって昭和40年以降発売された医薬品を中心に、膨大な補足調査が行われた。54年には170施設(大学病院66, 小児病院4, その他の病院100)の協力を得て、医薬品97品目について、また55年には74品目の追加調査が行われた。〔堀岡正義ら; 小児薬用量の実態調査, 薬剤学, 39(2), 別冊付録2, (1979) および40(2), 別冊付録(1980)〕これは繁用される医薬品の小児薬用量の実態調査結果について、使用し易いように表示方法を、常用薬用量とその処方件数および常用薬用量の範囲の処方件数など3項目の表示とし、一覧表を作成しており(表2), 処方・調剤上極めて利用価値の高いものであった。

その後小児薬用量全般についての調査は行われていない。また小児調剤についても新薬の増加, 薬物療法の推移等からも一部検討を加える必要性もあり, 新発売医薬品を中心に医薬品の小児薬用量調査, 調剤の実態の検討を行うことが必要となっている。

2. 調査方法および予備調査

小児薬用量の調査・研究は、昭和54年に行われた実態調査を参考とし、以下の項目および内容で実態調査を行いたいと考え、今回は予備調査を実施した。

1) 調査事項

小児(12歳以下)に処方された医薬品の年齢別薬用量と処方件数

2) 調査期間

28日(4週間)又は30日

3) 調査対象品目

全品目または繁用指定品目

ただし、全品目とは小児処方に記載された品目のことである。

4) 調査対象施設

大学病院, 小児専門病院および小児科を有する一部臨床指定病院

これらの調査は従来手作業で調査から集計まで行われていたが、大変な作業量である。今回は昨年の協議会で第3小委員会「病院薬局の現状の調査・研究」の報告にあった、処方オーダーリングシステム採用病院(40施設)に対して、電算機か

表2. 小児薬用量の表示方法

(薬剤学別冊, Vol.39, No.2)

薬効分類No. 品名 (商品名) 単位	1カ月 (生後1カ月~ 2カ月未満)	3カ月 (生後3カ月~ 4カ月未満)	6カ月 (生後6カ月~ 7カ月未満)	1年 (1年0カ月~ 1年11カ月)	2年 (2年0カ月~ 2年11カ月)	3年 (3年0カ月~ 3年11カ月)
222 ヒベンズ酸チベジン (アスペリン) mg	5-10-15.6 86 (32)	7-10, 15-20 152 (47, 49)	10-15-20.8 240 (90)	15-20-40 1348 (411)	17-30-40 946 (344)	20-30-40 935 (343)

常用薬用量の範囲

常用薬用量の範囲内の処方件数

最頻常用薬用量の処方件数

最頻常用薬用量

4年 (4年0カ月~ 4年11カ月)	6年 (6年0カ月~ 6年11カ月)	8年 (8年0カ月~ 8年11カ月)	10年 (10年0カ月~ 10年11カ月)	12年 (12年0カ月~ 12年11カ月)
24-30, 40-50 845(276, 297)	26-40-60 492 (147)	30-50-52-70 197 (61)	30-50-70-80 124 (73)	40-50-70-100 59 (30)

最頻常用薬用量の範囲内の処方件数

最頻常用薬用量の範囲

〔別紙〕

アンケート
貴施設名
調査期間など；一月分または28日分 年齢は調査期間内における満年齢とする。ご協力いただける場合はなるべく MS-DOS で。
1) 小児薬用量について。
小児年齢別に使用薬品とその分量
○ 電算機より取り出し協力は可能。
● フロッピーで
○ MS-DOS ファイルとして
○ その他
● プリントにして
● その他
○ 協力は不可能
○ 別な方法であれば協力が可能 (ご記入ください)
2) 小児の処方・調剤上などの問題で検討すべき事項がありましたらお聞かせください。

ら小児薬用量調査のための資料の取り出しに協力が得られるか予備調査を行うとともに、小児調剤についての問題点、検討すべき事項等についての意見を別紙アンケートにより調査した。

3. 予備調査の結果

調査結果は、電算機より資料の取り出しについては、病院電算機室(係)、事務部などとの関係もあり協力は各施設とも大変難かしいようで、MS-DOSファイルで協力可能施設は1病院のみであった。プリントして資料を出せる施設は9病院、従来の調査のように手作業で協力するとの回答が8病院であった。(表3)

現在、処方オーダーリングシステム採用施設以外でも、医事会計業務などで多くの病院で電算機への処方の入力が行われており、小児薬用量のデータをプリントにして協力が得られる施設も多いと思われる。また手作業による協力も得られるようであり、更に調査する医薬品の種類、方法および

表3. アンケート集計結果

(アンケート 発送数 40
回収数 39)

回答内容

○電算機より取り出すことについて	
協力可能	10施設
(MS-DOS ファイル プリントとして)	1施設 9施設
協力不可能	21施設
○別な方法(手作業など)であれば協力は可能	8施設

集計の仕方などを検討していきたい。

4. 小児薬用量の換算式(表)の問題点

小児薬用量の換算式(表)は、現在よく利用されている Von Harnack の換算表などがあるが、これらは古いものが多く(表4)、換算量には差があり、年齢が小さくなるほどその差が大きい。アクロマイシンを例にとり各換算式での計算量と臨床データなどと比較すると(表5)、極めてバラツキがある。また年齢によるものは体位の向上、体重によるものは同年齢の小児の体重の標準偏差値が大きいことから使用には無理が生じているのが現状といえよう。

日本大学の大国教授は、小児に薬剤を処方する場合、単に体重当たりで処方すると薬効が十分に得られないことが少なくない。これは薬物代謝量は体重よりも体表面積の方によく比例すると考えられることによる。小児には成人に比べて比較的体表面積が大きいので、体重当たりで計算した薬用量では薬効が不十分になることが多い。薬用量の計算には、体表面積より算出された Augsberger の式を用いるのが便利であるとしている。

〔大国真彦：日本薬剤師会雑誌, 42(7), 21(1990)〕したがって体重換算量にも問題があるようで、前述のアクロマイシンの各換算式(表)による量は、これを裏付けているといえよう。

これらのことから小児薬用量は実態調査を行った場合その結果と、体表面積法に近似した Augsberger 式と、繁用されている Von Harnack 表の換算量と対比するとともに、推計学解析を用いて薬用量を求めるなどの考慮も必要で、調査結果

表4. 成人薬用量と小児薬用量の換算式

法 則	発表年	方 式	成人量に対する% (年齢)						備 考
			1/4	1/2	1	3	7	12	
Gaubius	1738				8	15	30	50	
Young	1813	$\frac{\text{年齢}}{\text{年齢}+12} \times \text{成人量}$	(2.1)	(4)	8	20	37	50	2歳以上の小児
Clark	1937	$\frac{\text{体重(ポンド)}}{150} \times \text{成人量}$	(9.5)	(12.5)	(17)	23	41	64	2歳以上の小児
Crawford	1937	$\frac{\text{患児の体表面積}}{\text{成人の体表面積}} \times \text{成人量}$	16	20	24	31	50	70	
Fried	1945	$\frac{\text{月齢}}{150} \times \text{成人量}$	2	4	8	(24)	(56)	(98)	1歳未満の乳児
Augsberger	1952	$\frac{\text{年齢} \times 4 + 20}{100} \times \text{成人量}$	(21)	(22)	24	32	48	68	満1歳以上
Lenart	1959	$\frac{\text{年齢} \times 2 + \text{体重(kg)} + 12}{100} \times \text{成人量}$	18	20.5	25	31.5	50.5	74	

Von Harnack の年齢別計算表

年 齢	1/4	1/2	1	3	7½	12	成 人
小 児 薬 用 量 (成人量に対する比)	1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

表5. アクロマイシンの小児投与量の各法算出による薬用量の比較 (単位 mg)

(薬剤学別冊, Vol.24, No.1)

算 出 法	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	1 年	2 年	4 年	6 年	8 年	10 年	12 年
Field 法	6.67	20.00	40.00	80.00	160.00	320.00	480.00	640.00	800.00	960.00
Young 法	6.89	20.41	40.00	76.92	142.86	250.00	333.33	400.00	454.55	500.00
Cowling 法	45.14	52.08	62.50	83.33	125.00	208.33	291.67	375.00	458.33	541.67
Augsberger 法	203.33	210.00	240.00	240.00	280.00	360.00	440.00	520.00	600.00	680.00
Gaubius 法	66.67~ 100.00	66.67~ 100.00	66.67~ 100.00	83.33	125.00	208.33	291.67	375.00	458.33	541.67
臨床データより	250.00~300.00			300.00~500.00		400.00~600.00		500.00~1000.00		
厚生省申請許可量	50.00~ 80.00	74.63~ 119.40	95.88~ 152.40	114.63~ 183.40	137.75~ 220.40	178.38~ 285.40	213.13~ 341.00	258.33~ 413.00	310.00~ 496.00	370.63~ 593.00

(注) 1) 成人経口投与量を1日1gを基準として算出した。

2) 厚生省申請許可量は1日量体重kg当り12.5~20.0mgを基準として算出した。

3) 体重は栗山・吉永氏による本邦小児発育標準値の男子の値を基準として算出した。

の集計, 作表には十分な検討が必要である。

5. 小児調剤の検討

小児調剤上の問題点として, 薬用量の他にアンケートに寄せられた事項には下記のものがあった。

- 1) 内用液剤の安定性 (投与日数の上限, 調剤方法, 賦形剤とその量)
- 2) 内用散剤の賦形 (年齢と剤形, 賦形剤とその量)

の量)

この他に, 入院患者と外来患者では薬の使い方に差があること, 小児薬用量の低用量の実態の調査, 小児薬用量のチェックがほとんど年齢によることの問題および小児に対する医薬品の適用, 薬用量の情報が早く得られるようにしてほしいなどがあげられていた。

散剤の賦形剤と賦形量については, 施設によって極めてまちまちである。賦形剤は乳糖, デンプ

表6. 賦形剤と賦形量の使用状況

賦形剤		賦形量	
	施設数		施設数
1) 乳糖	71	1) 1日3回の場合	
2) バレイショ澱粉	2	a) 総量調整	
3) トウモロコシ澱粉	3	• 0.6 g 未満の場合0.6 g に賦形	17
4) その他		• 0.5 g " 0.5 g "	15
• アビセル：乳糖=1:1	1	• 0.9 g " 0.9 g "	10
• デンプン：乳糖=1:1	3	• 1.0 g " 1.0 g "	6
• デンプン：乳糖=3:7	4	• 1.5 g " 1.5 g "	4
• デンプン：乳糖=7:3	2	b) 一定量の賦形	
• 結晶乳糖：粉末乳糖=1:1	1	• 0.5 g 未満の場合0.5 g を加える	20
• 結晶乳糖：粉末乳糖=3:7	1	• 0.9 g " 0.6 g "	4
• 白砂糖25 g, デンプン25 g, 香料を加え乳糖で 100 g とする	1	• 1.0 g " 0.5 g "	4
• 2歳以下はデンプン, 2歳以上は乳糖	1	• 0.3 g " 0.3 g "	3
• 1%サッカリン加乳糖	1	• 0.6 g " 0.6 g "	3
5) 2種類を採用		2) 1日1回の場合	
• 1)と2)を併用	9	a) 総量調整	
• 1)と3)を併用	8	• 0.2 g 未満の場合0.2 g に賦形	22
• 1)と4)を併用	5	• 0.3 g " 0.3 g "	21
• 2)と3)を併用	1	• 0.5 g " 0.5 g "	12
		• 0.1 g " 0.1 g "	3
		b) 一定量の賦形	
		• 0.5 g 未満の場合0.5 g を加える	8
		• 0.2 g " 0.2 g "	6
		• 0.3 g " 0.3 g "	6
		• 0.2 g " 0.3 g "	4
		• 0.3 g " 0.2 g "	4

ン単味または各種混合剤が使用されており、賦形量の調整には総量調整と一定量賦形とがあり、その量にも差がある(表6)。1日量で見ると総量調整の場合最少0.6g、最高1.5g、一定量賦形では最少約0.5g、最高1.2gといずれも施設によって2倍以上の差がみられる。〔本間精一ら; 薬事新報, No.1529, (1989)〕内容液剤の調剤等とともに、小児調剤の標準化の検討を行う必要がある。

現在、医薬品の多くは成人を対象に開発、製剤

されており、薬用量も剤形も成人適用のものである。近時小児の疾患が成人のそれと同じような傾向にあり、成人用医薬品が小児に多く使用されているため、小児に対する安全性、適用の情報および薬用量についての実態調査が是非必要である。

これらのことから今年度は小児薬用量および小児調剤の実態について、予備調査をもとに調査方法を更に検討し、小児調剤全般の改善に資するため調査、検討を行いたい。