



Title	大人用の薬を子供用に実用化する方法
Author(s)	
Citation	令和6（2024）年度学部学生による自主研究奨励事業 研究成果報告書．2025
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101286">https://hdl.handle.net/11094/101286</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 令和6年度大阪大学未来基金「学部学生による自主研究奨励事業」研究成果報告書

ふりがな氏名	フジオカ リカ 藤岡 里歌	学部 学科	薬学部 薬学科	学年	1年
ふりがな 共同 研究者氏名	ハギハラ ダイチ 萩原 大地	学部 学科	薬学部 薬学科	学年	1年
	シバタ ワカ 柴田 わか		薬学部 薬学科		1年
	タランオール マナ タランオール 茉那		薬学部 薬学科		1年
	アラキ ハヤト 荒木 迅士		薬学部 薬学科		1年
アドバイザー教員 氏名	深田 宗一郎、近藤 昌夫	所属	薬学研究科		
研究課題名	大人用の薬を子供用に実用化する方法				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。(先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。)				

## ◆研究に至った経緯

薬局で薬を買うとき、添付文書に「対象年齢15歳以上」と書いてある薬がいくつもあり、また書いていない薬も多くみられたため、その差について疑問を抱き、小児用医薬品について興味を持ち、使うことができないような薬も小児に対しても使うことができればよいのではないかと考えた。小児用医薬品は、成人と小児の代謝機能の発達などの違いにより、使用することのできる薬が制限されるが、成人用の薬のほうが小児用の薬と比べ薬効が高いと考えたため、成人用の薬を小児にも使えるようにすればよいのではないかと考えた。

## ◆当初計画からの変更点

## (変更点)

当初の計画：文献、書籍、専門家の方々（国立研究開発法人 国立育成医療研究センター 妊娠と薬情報センターを予定）へのインタビュー等を通じて小児薬が制限される理由を調査する。その調査結果をもとに副作用の発現リスクのある薬剤と、その副作用を抑えられる可能性のある別の物質の候補を挙げ、マウスを用いて効果を調べる。

## 変更後の計画：

研究対象とする薬の決定のために、厚生労働省の資料などを用いて、現代の日本における小児医薬品の扱いについて調査を進める。また書籍を用いて、小児への投与が禁忌とされている薬をリストアップ、またインターネット上でも小児への薬が禁忌とされている薬をリストアップする。

その後、それらの薬について、先述した書籍やインターネット上のサイトの情報が数年前の情報をもとにしている可能性があるため、PMDAが公開している最新の添付文書を調査し、今、その薬が禁忌となっているか否かについて調査する。

また、これらの薬について、共通点や周辺情報について、インターネット上で調査、考察を行う。

## (変更の理由)

当初計画における対象とする薬の候補を上げる段階で複数の候補が上がり、どの医薬品を対象とするかを決める際に、専門家へのインタビューを参考にする予定だったが、専門家に伺う機会を設定することができず、実験の中で対象とする薬を決めるのに時間を要してしまい、時間的に実験に進めることができなかったため、研究計画を変更した。

## (変更に伴う予算執行の変更点)

当初の予算：旅費、書籍費、マウス購入費、試薬購入費、機器使用料

本部からの予算：136,150 円

変更後の予算案：書籍費（計 6,831 円）

加藤元博・石川洋一「新 小児薬用量 改訂第 10 版」株式会社診断と治療社

甲斐純夫・加賀谷肇・佐藤透・田中文子「実践 小児薬用量ガイド 第 4 版」株式会社じほう

#### ◆研究方法・研究計画

主に厚生労働省が公開している制度部会のスライドや議事録などを用いて、現状、小児用医薬品がどのように扱われているのか、日本が抱える問題について調査を行った。また、欧米や英国と比較した小児用医薬品の承認数の差をインターネット上で論文を調査した。

「新小児薬用量（改訂第 10 版）」<sup>(1)</sup>を用いて、小児に対しての処方が禁忌とされている薬をリストアップして抽出した。また、旭川薬剤師会医療安全通信を参考にし、そのサイトで挙げられていた小児に対数処方が禁忌となっている薬を同様に抽出して、リストに追加した。また、そこから、それらの薬に対して、PMDA が公開している医薬品の添付文書をインターネット上で調査し、最新の添付文書において禁忌となっているかどうかなどについて調査した。その中で、臨床試験や症例の有無や、副作用について調査を行い、必要に応じて、副作用の作用機序などの周辺情報についてもインターネットで調査を行った。

#### ◆研究目標

最終的な目標として、小児用医薬品を社会に増やすことを掲げているが、その途中目標として、本研究の目標は「有効な薬の組み合わせや、実用化に向けた工夫や加工の提案」としている。

#### ◆調査結果

##### 〈小児用医薬品に対する国の動き〉

日本では小児医薬品の開発が欧米に比べて遅れていると指摘されている。2016 年から 2020 年の間にアメリカで承認された 72 の小児用医薬品のうち、日本で小児適応が得られたものは 44%（32 製品）であるのに対して、英国では 83%（約 60 製品）が承認されている。そのため日本は欧米国に比べ、小児のドラッグロスの問題がより深刻であると考えられる。

また、このドラッグロスの原因となっているのは、小児特有の問題による開発の遅れと考えられる。小児は患者数が少なく、市場が小さいため、製薬会社が小児用医薬品の開発にあまり積極的に取り組もうとしないことや、小児の年齢が幅広く（7 歳以上 15 歳未満）、対象とする患者の代謝の差が大きいこと、また治験における同意取得の問題などが存在するために小児用医薬品の開発が進みにくいのではないかといえる。

## 〈医薬品の調査〉

①新小児薬用量（改訂第10版）、添付文書において禁忌であるか

②主な薬効、副作用

③その他情報

## レボフロキサシン

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(2)</sup>

②ニューキノロン系の抗生物質で、細菌の DNA 合成を阻害することにより、殺菌的な抗菌作用を示し、広い範囲の感染症の治療に用いられる。主な副作用として、吐き気、めまい、不眠、下痢、発疹などが報告される。<sup>(3)</sup>

③アメリカでは第二選択薬だが、日本では推奨されていない。他の薬で現状不満が少ないため研究の必要性は低いとされている。多発性関節炎の副作用が国内で1例報告されている。

血液脳関門の発達が不十分で、かつ GABA 抑制神経系が十分に発達しておらず、ヒスタミン 1 抑制神経系の関与が高いなど中枢神経機能も成人と異なり、特に、新生児・乳児では、中枢神経症状に対する懸念がある。要望効能である肺炎では高熱を呈する患児も多く、治療上、NSAIDs の使用が必要となると推測されるが、両剤の併用によって痙攣を誘発する可能性も高まると考えられる。致死的な疾患に限り使用。<sup>(4)</sup>

## ビカルタミド

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(5)</sup>

②前立腺腫瘍組織のアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。主な副作用として、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、白血球減少、血小板減少、間質性肺炎、心不全、心筋梗塞が報告される。<sup>(5)</sup>

③外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。<sup>(5)</sup>

## マジンドール

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(6)</sup>

②視床下部にある食欲中枢に作用し、摂食行動を抑制する。主な副作用として、依存性、肺高血圧症、口の渇き、吐き気、便秘、不眠、頭痛、動悸 が報告される。<sup>(6)</sup>

③2005 年にダイエット用健康食品による健康被害が岡山、富山、広島で報告、シブトラミン、マジンドールが検出される事件があった。<sup>(7)</sup>

## エチドロン酸二ナトリウム

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(8)</sup>

②破骨細胞による骨吸収を抑制することにより、骨粗鬆症における骨量の減少を抑制する。また、骨吸収抑制作用に基づき、海綿骨骨梁の連続性を維持し、骨の質を保つことにより、骨強度を維持していると考えられる。主な副作用として消化性潰瘍、肝機能障害、黄疸、汎血球減少、無顆粒球症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、外耳道骨壊死、大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型

骨折が報告される。<sup>(8)</sup>

#### ピペミド酸水和物

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(9)</sup>

②抗菌性化学療法剤。承認までの臨床試験 2188 例及び使用成績調査 20079 例の合計 22267 例中 1008 例に副作用がみられた。その主なものとして、胃部不快感、悪心、食欲不振、胃痛等の消化器症状、発疹等の過敏症状が報告された。<sup>(9)</sup>

#### オザグレル塩酸塩水和物

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(10)</sup>

②トロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサン A2 の産生を抑制することにより、気管支喘息の基本的病態である気道過敏性を抑制し、また、気道収縮も抑制する。主な副作用として、発疹、そう痒、嘔気、胃・腹部不快感、嘔吐、腹痛、食欲不振、便秘、AST・ALT の上昇等、心悸亢進、出血傾向、頭痛、眠気、しびれ感、浮腫、発熱、倦怠感等が報告される。<sup>(10)</sup>

③小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、副作用として関節痛が報告されている。<sup>(10)</sup>

#### アバタセプト

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌ではない<sup>(11)</sup>

②抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナルを阻害し、関節リウマチの発症に関与する T 細胞の活性化およびサイトカイン産生を抑制、既存治療で効果不十分な関節リウマチの治療に用いられる。・主な副作用として、頭痛、血圧上昇、血圧低下、高血圧、上気道感染（鼻咽頭炎を含む）、上気道の炎症、吐き気、口内炎、発疹（湿疹、痒疹、紅斑を含む）、口腔咽頭痛などが報告されている。<sup>(12)</sup>

③国内での小児に対する臨床試験は行われていないが、6～17 歳の若年性突発性関節炎の患者には投与されている。海外で実施された小児及び若年者の活動性多関節型若年性突発性関節炎患者を対象とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 IM101-033 の結果、「体重 75kg 未満の患者には 10mg/kg、75kg 以上の患者には 成人の体重別用量を 1 回の投与量とし、点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。（1 回投与量は 1000mg を 上限とすること）」にて欧米で承認されている。<sup>(11)</sup>

#### インドメタシン

①禁忌ではない<sup>(1)</sup>、禁忌ではない<sup>(13)</sup>

②他剤が無効又は使用できない関節リウマチの場合にのみ投与。小児において経口投与時の大量投与により感染症の不顕性化や肝炎などの重篤な副作用が報告される<sup>(14)</sup>。

③小児では一部の感染症に対して NSAIDs を使用すると、脳症など重篤な病気の誘因になる可能性があると考えられているため、小児科では基本的に使用しない<sup>(15)</sup>。

#### トリアムシノロンアセトニド

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌ではない<sup>(16)</sup>

②外用副腎皮質ホルモン製剤の口腔用軟膏。皮膚の感染症や皮膚炎などの副作用がある<sup>(16)</sup>。

③長期・大量使用又は密封法（ODT）により発育障害をきたすおそれがある。糖質代謝作用、抗炎症、

抗アレルギー作用が強いが、鉍質代謝作用は弱い<sup>(17)</sup>。

#### オーラノフィン

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(18)</sup>

②関節リウマチ（RA）寛解導入剤。間質性肺炎、再生不良性貧血、急性腎不全などの副作用がみられる<sup>(18)</sup>。

③経口金剤（オーラノフィン®）は小児では消化器症状が著しく継続使用が困難であり、有効性も乏しい。遅効性であり、効果は1～3ヵ月後以降に発現するので、少なくとも3ヵ月以上継続投与。6ヵ月以降に効果がみられる例もある<sup>(19)</sup>。

#### 塩酸ロメフロキサシン

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(20)</sup>（経口投与のみ禁忌）<sup>(21)</sup>

②ニューキノロン系経口抗菌薬。外耳炎、中耳炎に効果あり。過敏症や白血球、血小板等の減少、下痢やめまいなどの副作用がある<sup>(20)</sup>。

③塩酸ロメフロキサシン（眼科）耳科用液では禁忌ではないが、低出生体重児または新生児を対象とした臨床試験は行われていない<sup>(21)</sup>。

#### オフロキサシン

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌（経口投与のみ禁忌）<sup>(22)</sup>

②ニューキノロン系抗菌耳科用製剤。外耳炎、中耳炎などに効果あり。副作用として耳痛、掻痒感などがあるが、小児（承認前110例、承認後869例）においては報告されていない<sup>(22)</sup>。

③幼若犬、幼若ラットで関節異常が報告されているが、点耳、耳浴による局所投与の場合は小児を対象とする臨床試験において安全性が認められているので使用可能<sup>(22)</sup>。

#### シプロフロキサシン（内服）

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(23)(24)</sup>

②ニューキノロン系経口抗菌剤<sup>(23)</sup>。幼若犬、幼若ラットにおいて関節毒性（関節軟骨のびらん等）が認められているため禁忌<sup>(23)</sup>だが、炭疽<sup>(25)</sup>に対しては小児にも投与可<sup>(23)</sup>。副作用にはアナフィラキシー、大腸炎、低血糖、間質性肺炎などがある<sup>(23)</sup>。

③抗菌スペクトルがとても広いのが特徴。経口投与すると、消化管から素早く吸収される<sup>(26)</sup>。

#### デュタステリド

①無記載<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(27)</sup>

②5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬、前立腺肥大症治療薬。重大な副作用は肝機能障害（1.5%）、黄疸（頻度不明）。<sup>(27)</sup>

③小児等に対する適応はなく、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。<sup>(27)</sup>

#### メチルプレドニゾロン酢酸エステル

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌ではない<sup>(28)</sup>

②炎症作用のあるステロイド外用剤で、皮膚の炎症を抑え、発赤、はれ、かゆみなどをやわらげます。通常、湿疹・皮膚炎群、乾癬、痒疹群、虫さされなどの治療に用いられる。主な副作用は、浮腫、月経異常、クッシング様症状、肺炎、下痢、悪心、嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇。<sup>(29)</sup>

③・通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日30mg/kg（最大1000mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。等、量を減らして処方されている。小児に投与する際は、発育抑制があらわれることがある観察を十分に行う。また、長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。<sup>(28)</sup>

#### ニトログリセリン

①注射薬のみ禁忌ではない<sup>(1)</sup>、禁忌ではない<sup>(30)(31)</sup>

②心臓の冠動脈を拡張し血流量を増やし、心臓への酸素などの補給を行ったり、全身の血管抵抗を減らすことで心臓の負担を軽くする薬。主な副作用は、急激な血圧低下、心拍出量低下、心拍数増加、遷延性血圧低下、血圧リバウンド現象、頻脈、不整脈、PaO<sub>2</sub>低下、動脈血酸素分圧低下、頭痛がある。<sup>(30)(31)</sup>

③新生児及び乳幼児はメトヘモグロビン還元酵素活性が低いので、メトヘモグロビン血症を起こしやすい。ニトログリセリン静注は新生児、幼児には慎重に投与すること。<sup>(30)(31)</sup>

#### セフメノキシム塩酸塩（筋注）

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌<sup>(32)</sup>

②細菌の細胞壁合成を阻害し細菌を殺すことで抗菌作用をあらわす薬。主な副作用として下痢、発疹、Al-P上昇、蕁麻疹、過敏症、紅斑、血小板減少、LDH上昇、γ-GTP上昇、食欲不振、菌交代症がある。<sup>(32)</sup>

③小児までへの臨床試験は実施されていないため禁忌だが、幼若ラットに皮下投与した時精巣萎縮、精子形成抑制作用が発現した例がある。筋注でなく耳鼻科用なら小児において計2000例以上の症例があり、副作用発現率は成人層を上回ることにはなかった。<sup>(33)</sup>

#### コデインリン酸塩水和物

①禁忌（12歳未満）<sup>(1)</sup>、禁忌（12歳未満）<sup>(34)</sup>

②コデインによる咳中枢への作用などにより咳を抑え呼吸症状などを改善する薬。鎮咳目的の他、疼痛緩和や激しい下痢症状緩和目的で使用する薬剤もある。主な副作用は、不整脈、血圧変動、顔面潮紅、眠気、めまい、視調節障害、便秘、過敏症、発疹、そう痒感、排尿障害があげられる。また、依存性があり呼吸不全などの重大な副作用も報告される。<sup>(34)</sup>

③2017年4月にアメリカで副作用に呼吸抑制などの危険性があるとして12歳未満禁忌に。日本も2017年7月以降対応を始め、2019年から禁忌に（以前は『用法要領に関連する注意』が『医師の診察を受けさせることを優先すること』となっていた）。「本剤による死亡例の国内報告はなく、日本での呼吸抑制のリスクは欧米と比較して遺伝学的に低いと推定されること等から、国内で直ちに使用を制限する必要性は考えにくい」ので猶予期間あり。<sup>(35)</sup>

#### ベリムマブ

①禁忌<sup>(1)</sup>、禁忌ではない<sup>(36)</sup>



②可溶性 B リンパ球刺激因子に選択的に結合し、その活性を阻害する完全ヒト型抗 BlyS モノクローナル抗体製剤。主な副作用は、アナフィラキシー、蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛および顔面浮腫等。<sup>(36)</sup>

③小児 SLE に対する治療には、成人と同様、主にステロイドや免疫抑制剤が使用されるものの、小児患者における疾患活動性は成人と比べて高く、高用量のステロイドや高頻度の免疫抑制剤が使用される。このような治療は、慢性臓器障害の増加の一因となり、重大な副作用を引き起こす可能性があるため、標準治療で効果が不十分な小児 SLE 患者では、他の治療選択肢が限られる。<sup>(37)(38)(39)</sup>

#### ◆調査結果から分かったこと、追加で調査したこと

上記に挙げた医薬品の中で、小児に投与することができない医薬品として、ニューキノロン系の医薬品が副作用を引き起こすために小児への使用が禁忌となっているものが見つかった。特に、キノロン系抗菌薬オフロキサシンを投与したマウスにおいて、関節異常が起こっている部位で特定の遺伝子発現が増加していることから、関節異常の原因の一つとして、医薬品投与による遺伝子の過剰発現が副作用の原因となっている可能性を示す先行研究も見つかった。<sup>(40)</sup>

また、コデインリン酸塩水和物は体内で酵素によってモルヒネおよびジドロモルヒネに代謝され、その代謝産物により薬効があらわれるが、コデインリン酸塩水和物によって引き起こされる副作用のアメリカと日本の違いについて、その要因が、コデインリン酸塩水和物の薬物代謝に関わる酵素である CYP2D6 であるという先行研究も見ついている。その論文の中では、人間には CYP2D6 の活性を抑制する遺伝子が存在し、アメリカ人と比べ日本人の約 7 割が CYP2D6 の活性を抑える遺伝子を持っていることにより副作用が起こりづらくなっている、と報告されていた。<sup>(41)</sup>

#### ◆考察

医薬品の調査の初期段階で、「新小児薬用量（改訂第 10 版）」において禁忌となっていたのにも関わらず、PMDA が公開している医薬品の添付文書においてでは小児への医薬品の使用が禁忌ではなかった薬に関して、なぜその変更があったのかについて、また、その一方で書籍と添付文書のどちらにおいても小児への使用が禁忌であった薬との違いは何があるだろうかという問いを立てて考察を行った。

その結果として、ある特定の医薬品の小児への使用において、その薬の代わりになるような代替薬がない薬が、かつては禁忌であったが、その薬の必要性が高いために試験を行い、禁忌ではなくさせたのではないかと考察ができた。また、その一方で、書籍と添付文書のどちらにおいても禁忌である薬に関しては、その薬効と副作用のバランスを考えたときに副作用のリスクが大きすぎる場合に加え、その薬の変わるような代替薬が存在するためにその薬の小児への必要性がそれほど多くないために試験を行う必要がないために小児への使用が禁忌のままになっているのではないかと考えることもできた。その理由として、これらの中の一部の医薬品が禁忌である理由について、毒性を示すような論文が見つからず、また添付文書において禁忌である理由に試験を行っていないためという記述

がみられたことが挙げられる。

◆今後の方針

コデインリン酸塩水和物、ニューキノロン系の医薬品に対象とする医薬品を絞り、調査、研究を進める。

特に、コデインリン酸塩水和物と CYP2D6 の関係を調査し、代謝機序や、その酵素活性を抑えてい遺伝子の作用機序などについて調査を進める

◆参考文献

(1)加藤元博・石川洋一 (2024)『新 小児薬用量 改訂第 10 版』株式会社診断と治療社

(2) サンド株式会社 (2024)「レボフロキサシン錠」

<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00063594.pdf>

(3) 一般社団法人くすりの適正使用協議会 (2022)「くすりのしおり」 <https://www.rad-ar.or.jp/siori/search/result?n=50338>

(4)厚生労働省(2012)「未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解」

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/kigyoudenkai-261.pdf>

(5)ニプロ株式会社(2023)「ビカルタミド錠 80mg「NP」 ビカルタミド OD 錠 80mg「ニプロ」」

<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00067199.pdf>

(6)富士フイルム富山化学株式会社 (2024)「食欲抑制剤 マジンドール錠サノレックス錠 0.5mg」

<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00007131.pdf>

(7)厚生労働省(2005)「マジンドール等を含有する無承認無許可医薬品によると疑われる健康被害について」 <https://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/05/h0524-3.html>

(8)住友ファーマ株式会社 (2024)「骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロン酸二ナトリウム錠ダイドロネル錠 200」 <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00014127.pdf>

(9) 日医工株式会社 (2019)「抗菌性化学療法剤 mg 2 5 0 ドルコール」 [https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-](https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/530169_6241002F1107_2_06.pdf?fsi=ARqT1epy)

[medicine/prescriptionpdf/530169\\_6241002F1107\\_2\\_06.pdf? fsi=ARqT1epy](https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/530169_6241002F1107_2_06.pdf?fsi=ARqT1epy)

(10) キッセイ薬品工業株式会社 (2022)「トロンボキサン合成酵素阻害剤 気管支喘息治療剤 オザグレル塩酸塩水和物錠」 <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00005903.pdf>

(11) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (2023)「T細胞選択的共刺激調節剤アバタセプト (遺伝子組換え) 製剤オレンシア点滴静注用 250mg」

<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00058784.pdf>

(12) 一般社団法人くすりの適正使用協議会 (2018)「くすりのしおり」 <https://www.rad-ar.or.jp/siori/search/result?n=45028>

(13)ニプロ株式会社 (2024)「鎮痛・抗炎症剤 日本薬局方 インドメタシン坐剤 劇薬、処方箋医薬品 インドメタシン坐剤 25『NP』 インドメタシン坐剤 50『NP』 Indometacin Suppositories」GenomeNet. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00060761.pdf>,

(14) ( 2016 ) 「薬物療法」 SHARE PreS. <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/Jp/info/pdf/15/%E8%96%AC%E7%89%A9%E7%99%82%E6%B3%95%E2%80%8B>,

(15)河田興 (2022)「新生児領域で用いられる薬の適応外使用解決への歩み」J-STAGE,

- [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsptsuppl/43/0/43\\_2-C-S26-2/pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsptsuppl/43/0/43_2-C-S26-2/pdf/-char/ja),
- (16)株式会社陽進堂(2023)「外用副腎皮質ホルモン製剤 トリアムシノロンアセトニド軟膏 ノギロン®軟膏 0.1%」 GenomeNet. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00065452.pdf>,
- (17) (n.d.)「トリアムシノロンアセトニド口腔用軟膏のリスク区分について」厚生労働省.  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001le8l-att/2r9852000001leh6.pdf>,
- (18)沢井製薬株式会社(2015)「RA 寛解導入剤 劇薬・処方箋医薬品※ 日本薬局方 オーラノフィン錠 オーラノフィン錠 3 mg 『サワイ』」 GenomeNet. [https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/300119\\_4420001F1082\\_1\\_01.pdf?fsi=4zo71sAD%E2%80%8B](https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/300119_4420001F1082_1_01.pdf?fsi=4zo71sAD%E2%80%8B),
- (19) (2007)「若年性突発性関節炎 初期診療の手引き」厚生労働省.  
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0613-4c.pdf>,
- (20)ヴィアトリス製薬合同会社(2024)「ニューキノロン系経口抗菌製剤 塩酸ロメフロキサシンカプセル バレオン®カプセル 100 mg 塩酸ロメフロキサシン錠 バレオン®錠 200 mg」 GenomeNet.  
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00002656.pdf>,
- (21)セオリアファーマ株式会社(2020)「ニューキノロン系抗菌耳科用剤 塩酸ロメフロキサシン耳科用液 処方箋医薬品 ロメフロロン® 耳科用液 0.3 %」 GenomeNet.  
[https://www.ceolia.co.jp/sites/default/files/pdf/lomeflon/lomeflon\\_sol03.pdf](https://www.ceolia.co.jp/sites/default/files/pdf/lomeflon/lomeflon_sol03.pdf),
- (22)沢井製薬株式会社(2023)「ニューキノロン系経口抗菌製剤 オフロキサシン錠 オフロキサシン錠 100 mg 『サワイ』」 Gnomenet. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00051854.pdf>,
- (23)東和薬品株式会社(2023)「広範囲経口抗菌剤 処方箋医薬品 シプロフロキサシン塩酸塩錠 シプロフロキサシン錠 100 mg 『トーワ』 シプロフロキサシン錠 200 mg 『トーワ』」 GenomeNet.  
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062328.pdf>,
- (24)バイエル薬品株式会社(2022)「ニューキノロン系経口抗菌剤 シプロフロキサシン塩酸塩錠 処方箋医薬品 シプロキサ®錠 100 mg シプロキサ®錠 200 mg」 GenomeNet.  
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00049279.pdf>,
- (25)牧野壮一(2001)「炭疽」日医雑誌第126巻第11号.  
[https://www.med.or.jp/kansen/guide/anthrax\\_r.pdf](https://www.med.or.jp/kansen/guide/anthrax_r.pdf),
- (26)三大寺 紀子・八鍬 奈穂(2017)「妊婦とくすりの基礎知識 抗菌薬」日経 DI2017年2月号.  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/di/digital/201702/550011.html>,
- (27)日医工株式会社(2023)「5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬 前立腺肥大症治療薬 劇薬、処方箋医薬品注) デュタステリドカプセル 0.5mgAV 『日医工』」 GenomeNet.  
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00068536.pdf>
- (28) ファイザー株式会社(2024)「合成副腎皮質ホルモン剤 メチルプレドニゾロン錠メドロール錠 2mg メドロール錠4mg」 GenomeNet.  
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00053639.pdf>
- (29) 日経メディカル(2024)「メドロール錠 4mg の基本情報」  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/drugdic/prd/24/2456003F2030.html>
- (30) トーアエイヨー株式会社(2024)「ニトログリセリンシリンジ製剤」 GenomeNet.  
[https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic\\_med?japic\\_code=00066175#par-10](https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066175#par-10)
- (31) トーアエイヨー株式会社(2024)「ニトログリセリン注射液」 GenomeNet.

[https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic\\_med?japic\\_code=00067800](https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00067800)

(32) 武田薬品工業株式会社(2023)「セフェム系抗生物質製剤 注射用セフメノキシム塩酸塩ベストコ  
ール筋注用 0.5g」 GenomeNet. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00005838.pdf>

(33) CEOLIA(2022)「セフェム系抗生物質製剤」

[https://www.ceolia.co.jp/sites/default/files/pdf/bestron/bestron\\_int.pdf](https://www.ceolia.co.jp/sites/default/files/pdf/bestron/bestron_int.pdf)

(34)第一三共株式会社(2022)「コデイン系製剤 劇薬、麻薬、処方箋医薬品注) 日本薬局方 コデ  
インリン酸塩水和物コデインリン酸塩 水和物「第一三共」原末」 GenomeNet.

<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00057085.pdf>

(35)厚生労働省(2017)「コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含む医薬品の「使  
用 上 の 注 意 」 改 訂 の 周 知 に つ い て ( 依 頼 ) 」

[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc2795&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc2795&dataType=1&pageNo=1)

(36) グラクソ・スミスクライン株式会社(2024)「完全ヒト型抗 BLYS モノクローナル抗体製剤 ベリ  
ムマブ(遺伝子組換え)製剤」 GenomeNet.

<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00067164.pdf>

(37) 一般社団法人日本小児リウマチ学会(2019)「ベリムマブの小児用量追 加および製  
造販売承認取得の報告」 <http://www.praj.jp/topics/detail.php?no=1568997176>

(38) グラクソ・スミスクライン株式会社(2019)「ベンリスタ点滴静注用 120mg ベンリスタ点滴静注  
用 400mg 小児用量追加承認取得のお知らせ」

<http://www.praj.jp/pdf/190905Belimumab.pdf>

(39) グラクソ・スミスクライン株式会社(2024)「GSK、ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクタ  
ー、小児の用法・用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得」 <https://jp.gsk.com/ja-jp/news/press-releases/20240624-benlysta/>

(40) キノロン系抗菌薬オフロキサシンの幼若ラットにおける関節毒性発症機序に関する研究

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/toxpt/40.1/0/40.1\\_6002/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/toxpt/40.1/0/40.1_6002/_pdf/-char/ja)

(41) 日本人における CYP2D6 の新しい変異とその遺伝子解析 (1995)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmpk1986/10/3/10\\_3\\_403/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmpk1986/10/3/10_3_403/_pdf)