

## 1歳未満の気管支喘息に対するオノンドライシロップ10%（プラシルカスト水和物）製造販売後調査結果

—レトロスペクティブ調査—

東京家政大学家政学部 児童学科 小児医学研究室 教授 いわた つとむ 岩田 力

### 要 旨

1歳未満の気管支喘息患児に対して、オノンドライシロップ10%（プラシルカスト水和物）の安全性および有効性を検討するため、使用実態下における調査を実施した。

調査方法はレトロスペクティブな連続調査とし、全国の医療機関72施設より237例を収集した。

安全性解析対象症例219例中、5例（副作用発現率2.28%）の副作用が認められた。副作用内容は「熱性けいれん」2例（0.91%）、「けいれん」1例（0.46%）、「肝機能異常」1例（0.46%）および「下痢」1例（0.46%）であり、重篤な副作用は「熱性けいれん」の2例であった。すべての症例は「回復」または「軽快」していた。

有効性解析対象症例207例中、改善症例は178例（改善率86.0%）であった。背景要因別での検討結果からは、特に問題を認めなかった。

投与期間が1年（365日）以上の長期投与例は44例（20.1%）であり、副作用発現は「熱性けいれん」の1例（2.27%：1/44）であった。また、改善率は81.8%（36/44）であり、長期投与における安全性の懸念や有効性の減弱はないと考えられた。

以上、本剤は1歳未満の気管支喘息に対して安全性および有効性に優れた薬剤であることが確認された。

[小児科臨床 62：987,2009]



### KEY WORDS

オノンドライシロップ10%、プラシルカスト水和物、気管支喘息、乳児、1歳未満、製造販売後調査

### はじめに

オノンドライシロップ10%（以下、本剤）はロイコトリエン（LT）C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>およびE<sub>4</sub>に対する選択的受容体拮抗薬であり、2000年に発売開始され、気管支喘息の治療に広く使用されている。本剤の小児に対する安全性および有効性については、製造販売後調査（使用成績調査<sup>1)</sup>および長期

使用に関する特定使用成績調査<sup>2)</sup>により確認されているが、これらの調査での1歳未満の乳児症例は24例（調査症例中の1.7%）の収集にとどまっている。また臨床研究においても、1歳未満を対象とした木俣による報告<sup>3)</sup>、1歳未満を対象に含む報告としては、5歳未満の乳幼児に対する長期投与での検討<sup>4)</sup>および0～12歳の小児に対する重症度の変化の検討<sup>5)</sup>等、限られたものである。

添付文書の「小児等への投与」の項には「1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。」と記載されている。これは使用禁忌を意味するものではないが、1歳未満の気管支喘息患児に対する本剤の適正使用情報は必ずしも十分とはいえない。一方いわゆる乳児喘息を代表とする喘鳴性疾患を数多く経験することから、医療現場においてはリスク・ベネフィットを勘案の上、1歳未満の乳児に対しても本剤が投与されている現状がある。このような状況を踏まえ、1歳未満の気管支喘息症例について、使用実態下での安全性および有効性を明らかにするため、レトロスペクティブな調査を実施したので、その結果を報告する。

## I. 調査方法

### 1. 調査対象、調査方法および調査期間

調査対象は1歳未満の気管支喘息症例とし、調査方法は、レトロスペクティブな連続調査方式を採用した。すなわち、症例の選択にあたり、調査対象期間とした2年間(2005年1月~2006年12月)に本剤が投与開始された症例を、投与開始日が新しい順より遡って調査対象とした。調査期間は2007年2月~11月とし、調査施設は小児科、アレルギー科を中心とし、全国の医療機関を対象とした。

### 2. 調査項目

主な調査項目は以下の内容とした。

#### (1) 患者背景

生年月日、性別、本剤の投与理由(原疾患)、入院・外来(入院日、退院日)<sup>#</sup>、病型(アトピー・非アトピー)、アトピー素因、合併症、重症度(発作型)分類(間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型1、重症持続型2)<sup>##</sup>、体重<sup>#</sup>〔#:本剤投与開始前以外に投与中または投与終了時の情報も併せて収集した項目、\*:「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2005)」<sup>6)</sup>に準拠〕。

#### (2) 本剤の投与状況

投与方法(1回投与量、1日投与回数)、投与期間(投与開始日、投与終了日)、服薬状況、投

与中止理由

#### (3) 併用薬剤

薬剤名、投与経路、投与方法(連用・頓用)、投与期間、投与理由

#### (4) 臨床検査

実施されていた臨床検査から、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好酸球、血小板数、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、総IgE(血清)、IgE抗体、尿蛋白、尿糖、潜血を調査項目とした。また、これら以外の項目についても投与開始後異常値を示した場合、同様に記載することとした。

#### (5) 有害事象

有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)を認めた場合、有害事象名、発現日、重篤度、発現後の有害事象に対する治療の有無、本剤との因果関係、転帰等を記載した。本剤との因果関係が否定されない有害事象は、副作用情報として評価した。重篤度については、死亡、障害(日常生活に支障をきたす程度の機能不全)、死亡のおそれ、障害のおそれ、入院または入院期間の延長、あるいはこれらに準じる場合を重篤とした。

#### (6) 改善度

観察期間中の本症例に対する改善度を、担当医が「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価した。

### 3. 評価および解析方法

副作用発現率、副作用発現状況(種類、重篤度、発現後の経過、本剤との因果関係等)について評価した。月齢、体重、1日平均投与量については要約統計量(平均および標準偏差)を算出した。特に体重に関しては前後差のWilcoxon符号付順位検定を行うとともに、増加・不変・減少の分布を示した。さらに、厚生労働省発行の「平成12年乳幼児身体発育調査報告書」<sup>7)</sup>における乳幼児の体重データを用い、報告書における出生児から4歳未満の下限(3パーセントイル)と上限(97パーセントイル)および本調査における各症例の日齢ごとの体重データとの比較検討を行った。有効性は、「改善率」により評価し、背景要

因別改善率について解析し、背景要因別検討については Pearson の  $\chi^2$  検定 ( $2 \times 2$ ) の場合は Yates の連続修正) を行い、各背景要因の検定において要因が「不明」、「未記載」の症例群を対象から除いた。重症度に関しては、時点ごとに分布を示した。

なお、検定の有意水準は両側 5% とした。

## II. 調査成績

### 1. 調査参加施設、収集症例数、症例構成および患者背景

表 1 に調査参加施設の一覧を示した。本調査は全国の医療機関 72 施設により実施された。図 1 に収集した 237 例の症例構成を示した。本剤投与開始時に満 1 歳以上であった症例、対象期間外に投与開始された症例等の計 18 例を除外した 219 例を安全性解析対象症例とした。さらに、この 219 例から適応外使用症例および改善度が判定不能であった計 12 例を除外した 207 例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例での患者背景を表 2 a および表 2 b に示した。男女比率は男児 71.7% (157 例)、女児 28.3% (62 例) であった。月齢は  $7.8 \pm 2.5$  カ月であり、最小は 1 カ月、最大は 11.9 カ月であった。体重は  $8.26 \pm 1.43$  kg であり、最小が 4.18 kg、最大が 12.00 kg であった。投与前重症度は「間欠型」20.5%、「軽症持続型」35.6%、「中等症持続型」31.5%、「重症持続型 I」8.7%、「重症持続型 II」の症例比率が 0.5% であり、軽症および中等症の症例比率が高かった。

1 日平均投与量は  $7.53 \text{ mg/kg} \pm 1.70 \text{ mg/kg}$  (最小  $0.61 \text{ mg/kg}$ 、最大  $14.29 \text{ mg/kg}$ ) であり、本剤の定められた用法・用量である  $7 \text{ mg/kg}$  とほぼ同様であった。

### 2. 安全性

#### (1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 219 例中、5 例 (副作用発現率 2.28%) の副作用が認められた (表 3)。発現した副作用内容は「熱性けいれん」2 例 (0.91%)、「けいれん」1 例 (0.46%)、「肝機能異常」1 例 (0.46%) および「下痢」1 例 (0.46%) で

あり、重篤な副作用は入院に至った「熱性けいれん」の 2 例であった。転帰は「回復」が 3 例、「軽快」が 2 例であり、未回復等の事象はなかった。副作用発現時月齢は 10 カ月が 3 例、1 歳以上が 2 例 (370 日、711 日) であった。

熱性けいれんの 1 例は、投与開始 366 日後に発熱に伴うけいれんを発症して入院したが、無熱時にはけいれんを発症していない。発現 3 日後よりバルプロ酸ナトリウムが投与された。その 6 日後、再度の発熱に伴いけいれんが発現したが速やかに回復し、脳波に異常が認められないため熱性けいれんと診断し、発現 19 日後に退院した。本剤の投与開始 1 年後以降での発現であり投与継続中に回復していること、本剤投与前より熱性けいれんを合併している症例であることから、本剤との関連性は低いと考えられた。

熱性けいれんのもう 1 例は、投与開始 2 日後に発熱に伴うけいれんを発症して入院した。本症例はけいれんの重積に対してジアゼパム、フェニトイン、ミタゾラムを処方し、発現 9 日後に退院した。脳波および CT に異常は認められず、本剤の投与継続中に回復しており、関連性は低いと考えられた。

けいれんの 1 例は、投与開始 97 日後の就眠中にけいれんが 3 度起こったが、発熱はなかった。脳波検査で異常は認められず、本剤の投与が継続されたが、以降けいれんはなく、本剤との関連性は低いと考えられた。

#### (2) 臨床検査値の変動

臨床検査値の異常変動と判断された副作用は「肝機能異常」の 1 例 (発現時月齢：10 カ月) であり、本剤投与開始前の AST (GOT)  $105 \text{ IU/L}$ 、ALT (GPT)  $83 \text{ IU/L}$  であったが、投与開始 37 日後にそれぞれ  $280 \text{ IU/L}$ 、 $268 \text{ IU/L}$  まで上昇した。特に処置は行われず本剤の投与が継続され、発現 83 日後には AST (GOT)  $35 \text{ IU/L}$ 、ALT (GPT)  $17 \text{ IU/L}$  と軽快している。本剤投与中に特に処置なく軽快しており、大きな問題はないと考えられた。その他、特に問題となる変動は認められなかった。

表1 調査参加施設一覧

施設名	診療科名	責任医師名
砂川市立病院	小児科	竹内 亮
北海道社会保険病院	小児科	中山 承代
KKR札幌医療センター	小児科	高橋 豊
医療法人社団豊岡小児クリニック	小児科	金 竜一
青森県立中央病院	小児科	安保 亘
NTT東日本東北病院	小児科	花水 啓
大館市立総合病院	小児科	高橋 義博
みうら小児科医院	小児科	三浦 義孝
あかねヶ丘あきば小児科医院	小児科	秋場 伴晴
医療法人いちかわクリニック	小児科	市川 陽子
東京通信病院	小児科	鈴木 淳子
順天堂大学医学部附属練馬病院	小児科	新島 新一
東京慈恵会医科大学附属病院	小児科	勝沼 俊雄
社会福祉法人同愛記念病院財団同愛記念病院	小児科	向山 徳子
昭和大学病院	小児科	北林 耐
町田市民病院	小児科	佐藤 裕
日本医科大学多摩永山病院	小児科	飛田 正俊
柳澤小児医院	小児科	山崎 薫
医療法人社団横内医院	小児科	石川 尉子
天正堂クリニック	小児科	村杉 寛子
川口市立医療センター	小児科	目澤 憲一
独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院	小児科	土橋 浩
千葉県こども病院	アレルギー科	星岡 明
神奈川県立こども医療センター	アレルギー科	栗原 和幸
小田原市立病院	小児科	徳弘 悦郎
昭和大学藤が丘病院	小児科	保崎 一郎
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	小児科	滝 正志
茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院取手協同病院	小児科	太田 正康
日本赤十字社栃木県支部大田原赤十字病院	小児科	仲島 大輔
医療法人慈風会乾小児科内科医院	小児科	乾 宏行
財団法人山梨厚生会山梨厚生病院	小児科	池田 久剛
財団法人長野市保健医療公社長野市民病院	小児科	池野 一秀
医療法人社団いからし小児科アレルギークリニック	小児科	五十嵐 隆夫
岐阜県立多治見病院	小児科	小久保 義一
大垣市民病院	小児科	中嶋 義記
焼津市立総合病院	小児科	堀尾 恵三
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	小児科	宇理須 厚雄
あいち小児保健医療総合センター	アレルギー科	伊藤 浩明
独立行政法人国立病院機構三重病院	小児科	藤澤 隆夫
公立甲賀病院組合公立甲賀病院	小児科	吉田 大輔
京都第一赤十字病院	小児科	木崎 善郎
医療法人福井愛育病院	小児科	石原 靖紀
大阪赤十字病院	小児科	住本 真一
公立大学法人奈良県立医科大学附属病院	小児科	櫻井 嘉彦
独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター	小児科	土生川 千珠
林田クリニック	小児科	林田 道昭

表1 調査参加施設一覧（続き）

施設名	診療科名	責任医師名
片村クリニック	小児科	片村 憲司
医療法人 健生会土庫こども診療所	小児科	西原 信
にのみや小児科	小児科	二宮 道人
あいはら子どもクリニック	小児科	相原 浩輝
医療法人さの小児科クリニック	小児科	佐野 公彦
医療法人くろさか小児科アレルギー科	小児科	黒坂 文武
杉原小児科内科医院	小児科	杉原 加寿子
国立大学法人香川大学医学部附属病院	小児科	伊藤 進
医療法人社団壱保小児科医院	小児科	平場 一美
医療法人社団ハピネスこどもクリニック	小児科	齋藤 慎一
独立行政法人国立病院機構米子医療センター	小児科	林原 博
独立行政法人国立病院機構福山医療センター	小児科	池田 政憲
広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院	小児科	中島 千恵子
独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター	小児科	水内 秀次
医療法人たにむら小児科	小児科	谷村 聡
独立行政法人国立病院機構南九州病院	小児科	重森 雅彦
医療法人荒木小児科医院	小児科	荒木 速雄
医療法人松本小児科医院	小児科	松本 一郎
医療法人よしだ小児科医院	小児科	吉田 ゆかり
医療法人アガベこどもクリニックもりた	小児科	森田 潤
医療法人はやし小児科	小児科	林 克敏
医療法人社団坂田会さかた耳鼻咽喉科	耳鼻咽喉科	坂田 淳一
医療法人社団仁愛会みずもとこどもクリニック	小児科	水元 裕二
医療法人社団佐藤小児科	小児科	佐藤 雄一
又吉小児科	小児科	又吉 康博

他、計72施設（施設名および診療科名は調査実施当時）

総収集症例	237例		
		完全除外症例	18例
		本剤使用開始時満1歳以上	3例
		調査依頼期間外での投与開始	14例
		服薬状況が不明	1例
安全性解析対象例	219例		
		有効性解析対象除外症例	12例
		適応外使用	7例
		改善度が判定不能	5例
有効性解析対象例	207例		

図1 症例構成

本調査で収集した237例の症例構成（解析対象区分の図示）

表2a 患者背景（症例固有の要因）

要因	区分*	症例数	症例比率 (%)		
	全例	219	100.0		
性別	男	157	71.7		
	女	62	28.3		
月齢 (カ月) (30日を1カ月換算)	(1)～3未満	10	4.6		
	3～6未満	40	18.3		
	6～9未満	89	40.6		
	9～(日齢358日)	80	36.5		
投与理由 (原疾患)	気管支喘息	210	95.9		
	気管支喘息+気管支喘息以外	2	0.9		
	喘息様(性)気管支炎	6	2.7		
	副鼻腔炎	1	0.5		
重症度 (発作型)分類	間欠型	45	20.5		
	軽症持続型	78	35.6		
	中等症持続型	69	31.5		
	重症持続型1	19	8.7		
	重症持続型2	1	0.5		
	不明	7	3.2		
体重 (kg)	(4.18)～7未満	33	15.1		
	7～10未満	150	68.5		
	10～(12.00)	25	11.4		
	不明	11	5.0		
病型	アトピー型	92	42.0		
	非アトピー型	75	34.2		
	不明	52	23.7		
アトピー素因	無	72	32.9		
	有	74	33.8		
	「有」の内訳	IgE 高値	22	10.0	
		食物性	45	20.5	
		主な内容	卵	41	18.7
			牛乳	16	7.3
			大豆	6	2.7
			小麦	7	3.2
	ピーナッツ	2	0.9		
	その他	28	12.8		
	主な内容	HD	13	5.9	
		ダニ	14	6.4	
スギ花粉		1	0.5		
不明	73	33.3			
合併症	無	88	40.2		
	有	131	59.8		
	主な部位等	肝臓	2	0.9	
		腎臓	0	0.0	
		心臓	2	0.9	
		呼吸器	80	36.5	
		アレルギー系	44	20.1	
入院・外来	外来	170	77.6		
	入院	47	21.5		
	不明	2	0.9		

\* : ( ) は最大, 最小.

表2b 患者背景（本剤投与に関わる要因および医療処置に関わる要因）

要因	区分*	症例数	症例比率 (%)	
併用薬剤	無	4	1.8	
	有	215	98.2	
	(頻度の高かった薬剤)	ツロブテロール	142	64.8
		カルボシステイン	124	56.6
		クロモグリク酸ナトリウム	85	38.8
		ヒベンズ酸チペピジン	84	38.4
		塩酸プロカテロール	83	37.9
		塩酸アンプロキシソール	74	33.8
		硫酸サルブタモール	61	27.9
		テオフィリン	56	25.6
塩酸シプロヘプタジン		53	24.2	
プロピオン酸フルチカゾン	41	18.7		
投与期間 (週)	(3日)～4未満	42	19.2	
	4～12未満	44	20.1	
	12～24未満	35	16.0	
	24～36未満	25	11.4	
	36～48未満	24	11.0	
	48～(108.3)	49	22.4	
投与期間 (365日以上/未満)	365日未満	175	79.9	
	365日以上	44	20.1	
1日平均 投与量 (mg/kg)	5.6未満	8	3.7	
	5.6～8.3	152	69.4	
	8.3超	48	21.9	
	不明	11	5.0	

\*：( ) は最大, 最小。

表3 副作用発現状況一覧表

副作用名	発現時期 (週)						合計
	4未満	4～12 未満	12～24 未満	24～36 未満	36～48 未満	48以上	
胃腸障害		1					1 ( 0.46 )
下痢		1					1 ( 0.46 )
肝胆道系障害		1					1 ( 0.46 )
肝機能異常		1					1 ( 0.46 )
神経系障害	1		1			1	3 ( 1.37 )
熱性けいれん*	1					1	2 ( 0.91 )
けいれん			1				1 ( 0.46 )

\*：重篤症例

### (3) 体重

調査期間中の体重の推移(測定値)を表4に、増減の分布を図2に示した。本剤投与開始前8.26kg±1.43kgから4週後8.74kg±1.30kg、24週後9.86kg±1.32kg、365日後10.59kg±1.68kgと増加し、4週後以降で有意差が認められた。本剤投与

後の体重減少例は、投与5日後に40g減少(8.24kg→8.20kg)していた1例であった。なお、この症例は本剤が37日間投与されており、有害事象の発現は認められなかった。

さらに、「乳幼児身体発育調査報告書」における乳幼児の体重データおよび本調査における各症

表4 体重の推移 (測定値)

測定時期	症例数	測定値	前後差 (後-前)	Wilcoxon 符号付順位検定
		平均±標準偏差	差の平均±標準偏差	
投与前	208	8.26±1.43		
4週後	22	8.74±1.30	0.19±0.27	*** (p=0.0005)
8週後	12	8.88±1.43	0.59±0.47	** (p=0.0020)
12週後	15	8.73±1.60	0.85±0.95	*** (p=0.0005)
24週後	18	9.86±1.32	1.67±0.94	*** (p=0.0000)
36週後	24	10.51±1.33	1.95±0.88	*** (p=0.0000)
365日後	25	10.59±1.68	2.69±1.10	*** (p=0.0000)
365日超	29	12.28±1.65	3.91±1.42	*** (p=0.0000)

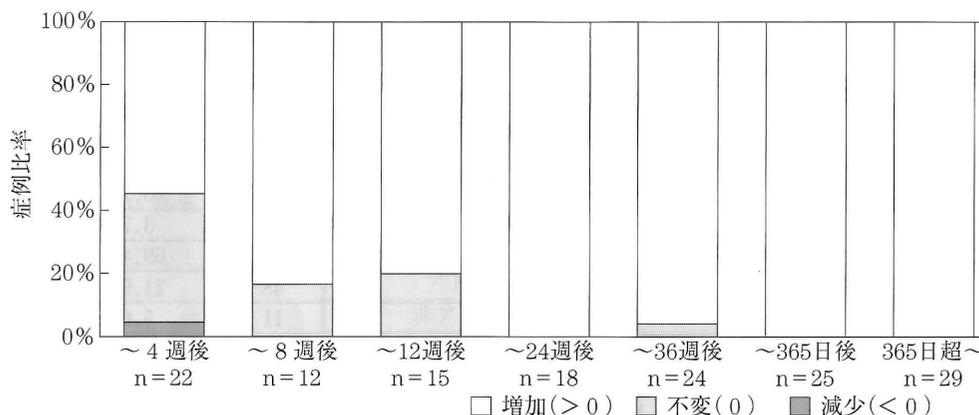


図2 体重の推移  
体重の投与前に対する投与後の増減の分布

例の日齢ごとのプロットを男児，女児の別に図3 a および図3 b に示した。投与後の体重が下限以下であった症例は4例（いずれも男児）であったが，これらはいずれも投与前より下限以下の値であった。

### 3. 有効性

有効性解析対象症例207例について，有効性に関わる検討を行った。

#### (1) 改善度

有効性解析対象症例207例のうち，「改善」178例 (86.0%)，「不変」26例 (12.6%)，「悪化」3例 (1.44%) であった (表5)。

#### (2) 背景要因別検討結果

有効性解析対象症例における背景要因 (症例固有の要因，本剤投与に関わる要因および医療処置に関わる要因) 別の検討結果を表6 a および表6 b

に示した。症例固有の要因での検討結果では統計学的に有意差を認めた要因はなかった。

#### (3) 中止理由と改善度の関係

中止理由と改善度の関係を表7 に示した。有効性解析対象症例207例のうち，調査対象期間の終了時点で本剤の投与が継続されていた症例の比率は60.9% (126例) であった。また，中止・終了された症例の比率は38.2% (79例) であった。改善率は，継続投与症例および中止・終了症例のそれぞれで82.5% (104/126) および91.1% (72/79) であった。中止・終了の最も多い理由は，「治療・軽快したため」が72.2% (57/79) であり，続いて「再診以降来院せず」が22.8% (18/79) であったが，これらの症例における改善率はそれぞれ100.0% (57/57)，83.3% (15/18) であったことにより，改善したため来院しなくなった症例

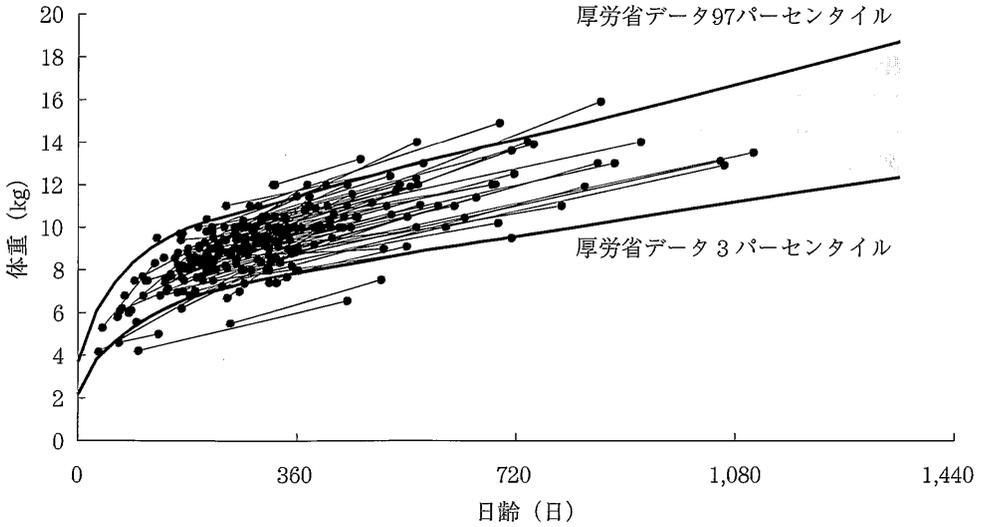


図3a 体重の推移(日齢): 男児

厚労省データ(平成12年乳幼児身体発育調査報告書)<sup>7)</sup>における乳幼児の体重データおよび本調査における各症例の日齢ごとのプロット

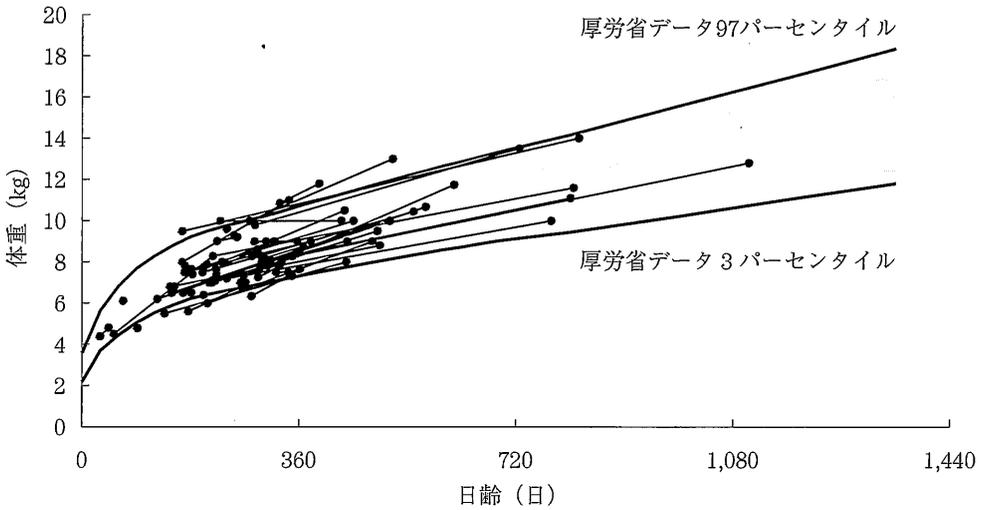


図3b 体重の推移(日齢): 女児

厚労省データ(平成12年乳幼児身体発育調査報告書)<sup>7)</sup>における乳幼児の体重データおよび本調査における各症例の日齢ごとのプロット

表5 改善度

改善	不変	悪化	合計
178 (86.0%)	26 (12.6%)	3 (1.4%)	207

が多く存在するものと思われた。

(4) 重症度

調査期間中の重症度の推移を図4に示した。投与前では「間欠型」で20.1%、「軽症持続型」で37.3%、「中等症持続型」で33.3%、「重症持続型1」で8.8%、「重症持続型2」で0.5%であったが、調査終了時は「間欠型」53.3%、「軽症持続型」35.2%と軽症化していた。時点ごとの解析に

表 6a 背景要因別検討結果 (症例固有の要因と有効性)

要因	区分*	症例数	症例比率 (%)	改善以上	改善率 (%)	$\chi^2$ 検定 (p 値)			
	全例	207	100.0	178	86.0				
性別	男	149	72.0	126	84.6	NS 0.4685			
	女	58	28.0	52	89.7				
月齢 (ヵ月) (30日を1ヵ月換算)	(1)~3未満	8	3.9	7	87.5	NS 0.5850			
	3~6未満	36	17.4	33	91.7				
	6~9未満	84	40.6	73	86.9				
	9~(日齢357日)	79	38.2	65	82.3				
重症度 (発作型) 分類	間欠型	41	19.8	36	87.8	NS 0.6304			
	軽症持続型	76	36.7	68	89.5				
	中等症持続型	68	32.9	55	80.9				
	重症持続型 1	18	8.7	15	83.3				
	重症持続型 2	1	0.5	1	100.0				
	不明	3	1.4	3	100.0				
体重 (kg)	(4.18)~7未満	30	14.5	28	93.3	NS 0.1596			
	7~10未満	141	68.1	123	87.2				
	10~(12.00)	25	12.1	19	76.0				
	不明	11	5.3	8	72.7				
病型	アトピー型	89	43.0	74	83.1	NS 0.8962			
	非アトピー型	74	35.7	63	85.1				
	不明	44	21.3	41	93.2				
アトピー素因	無	71	34.3	59	83.1	NS 0.7623			
	有	73	35.3	63	86.3				
	「有」の内訳	IgE 高値	食物性	IgE 高値	21	10.1	18	85.7	
				食物性	45	21.7	37	82.2	
				主な内容	卵	41	19.8	35	85.4
					牛乳	16	7.7	12	75.0
					大豆	6	2.9	6	100.0
					小麦	7	3.4	7	100.0
		ピーナッツ	2	1.0	2	100.0			
		その他	28	13.5	27	96.4			
		主な内容	HD	13	6.3	12	92.3		
			ダニ	14	6.8	13	92.9		
	スギ花粉		1	0.5	1	100.0			
	不明	63	30.4	56	88.9				
合併症	無	82	39.6	73	89.0	NS 0.4157			
	有	125	60.4	105	84.0				
	主な部位等	肝臓	2	1.0	2	100.0			
		腎臓	0	0.0	-	-			
		心臓	2	1.0	2	100.0			
		呼吸器	76	36.7	68	89.5			
		アレルギー系	44	21.3	36	81.8			
入院・外来	外来	161	77.8	142	88.2	NS 0.1098			
	入院	44	21.3	34	77.3				
	不明	2	1.0	2	100.0				

NS : Not Significant

\* : ( ) は最大, 最小.

表 6b 背景要因別検討結果（本剤投与に関わる要因および医療処置に関わる要因と有効性）

要因	区分*	症例数	症例比率 (%)	改善以上	改善率 (%)	
併用薬剤	無	4	1.9	4	100.0	
	有	203	98.1	174	85.7	
	(頻度の高かった薬剤)	ツロプテロール	137	66.2	117	85.4
		カルボシステイン	116	56.0	96	82.8
		クロモグリク酸ナトリウム	83	40.1	68	81.9
		ヒベンズ酸チペピジン	81	39.1	71	87.7
		塩酸プロカテロール	74	35.7	59	79.7
		塩酸アンブロキシソール	72	34.8	58	80.6
		硫酸サルブタモール	61	29.5	50	82.0
		テオフィリン	55	26.6	42	76.4
		塩酸シプロヘプタジン	49	23.7	44	89.8
プロピオン酸フルチカゾン		40	19.3	29	72.5	
投与期間 (週)	(3日)~4未満	34	16.4	33	97.1	
	4~12未満	42	20.3	34	81.0	
	12~24未満	35	16.9	30	85.7	
	24~36未満	24	11.6	24	100.0	
	36~48未満	23	11.1	17	73.9	
	48~(108.3)	49	23.7	40	81.6	
投与期間 (365日以上/未満)	365日未満	163	78.7	142	87.1	
	365日以上	44	21.3	36	81.8	
1日平均投与量 (mg/kg)	5.6未満	8	3.9	8	100.0	
	5.6~8.3	141	68.1	121	85.8	
	8.3超	47	22.7	41	87.2	
	不明	11	5.3	8	72.7	

\*：( ) は最大, 最小。

表 7 中止理由と改善度

観察終了時点での中止/継続	症例数	症例比率 (%)	改善以上	改善率 (%)	
全例	207	100.0	178	86.0	
継続	126	60.9	104	82.5	
中止	79	38.2	72	91.1	
不明	2	1.0	2	100.0	
*中止理由	治癒・軽快	57	72.2	57	100.0
	転科・転院	2	2.5	2	100.0
	再診以降来院せず	18	22.8	15	83.3
	服用中止の申し出	1	1.3	1	100.0
	効果を期待できず	3	3.8	0	0.0
	合併症悪化	1	1.3	1	100.0
	副作用発現	1	1.3	0	0.0

\*：症例の重複あり, 中止症例を分母として症例比率を算出

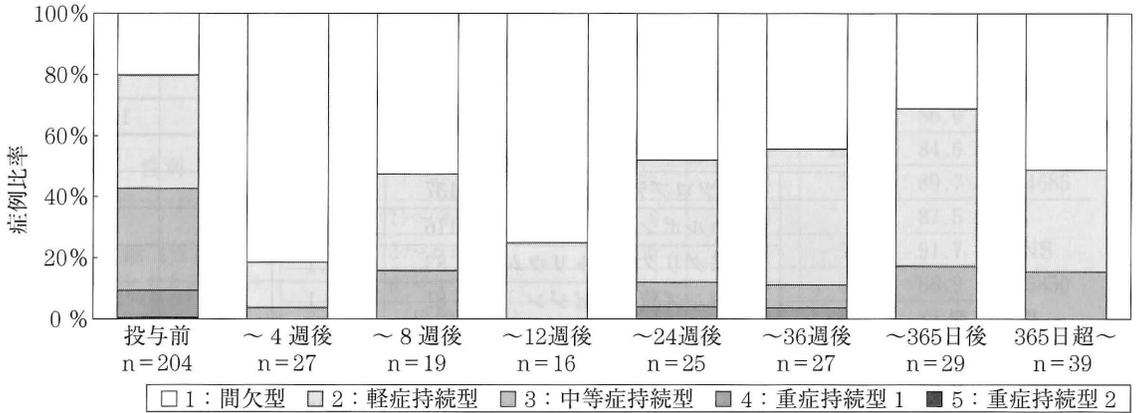


図4 調査期間中の重症度の分布

においても投与前より軽症化していた。

#### 4. 特別な背景を有する症例に関する事項

(1) アレルギー系合併症およびアトピー素因  
安全性解析対象症例219例のうち、アレルギー系合併症を有する症例は44例 (20.1%) であった。内訳は、「アトピー性皮膚炎」が31例、「アレルギー性鼻炎」が10例、「食物アレルギー」が7例、「アレルギー性結膜炎」が1例であった (内訳は重複あり)。アトピー素因は、「有」が74例 (33.8%) であり、「有」の内訳は「IgE 高値」が22例、「食物性」が45例、「その他 (HD, ダニ, 花粉等)」が28例であった (内訳は重複あり)。

副作用はアレルギー系合併症およびアトピー素因の両方を有する1例で発現し、副作用発現率はアレルギー系合併症を有する症例で2.27% (1/44)、アトピー素因を有する症例で1.35% (1/74) であり、全体での副作用発現率2.28% (5/219) と差はなかった。本症例はアトピー素因「食物性 (卵)」, 合併症に「アトピー性皮膚炎」を有しており、「けいれん」 (非重篤) が発現した症例であった (副作用内容については2-(1) 副作用発現状況を参照)。

アレルギー系合併症「有」症例での改善率は81.8% (36/44) であり、有効性解析対象症例での86.0% (178/207) と差はなかった。アトピー素因の有無および内容別の検討では、「IgE 高値」, 「食物性」, 「その他」のいずれにおいても80%以上の改善率であり、全体での改善率と差はな

かった。

#### (2) 1年以上の長期投与

安全性解析対象症例219例において、本剤投与期間が1年 (365日) 以上の長期投与症例は44例 (20.1%) であり、最長は758日であった。副作用発現は1例 (2.27% : 1/44) であり、投与開始366日後に発現した「熱性けいれん」であった。

改善率は81.8% (36/44) であり、有効性解析対象症例での86.0% (178/207) と差はなかった。長期投与において特に有効性の減弱はないと考えられた。

#### (3) 新生児

本調査は1歳未満の乳児を対象とした調査であったが、生後28日未満の新生児の症例はなく、最年少児は1カ月 (30日) 齢であった。本症例は重症度が「間欠型」, 合併症として「細気管支炎」を有する症例で、投与期間は29日間 (1日平均投与量9.1mg/kg) であり、症状が治癒・軽快したため中止された。副作用の発現はなかった。

#### 5. 本剤投与量

本調査での1日平均投与量の最大値は100mgであり、カプセル剤での1日投与量の標準値450mgを超える症例はなかった。

本剤の「用法及び用量」では12kg以上から45kg未満の症例に対する標準投与量が明示されており、ここから計算される体重あたりの1日投与量幅は5.6mg/kg~8.3mg/kgとなるため、この幅を体重あたりの1日投与量の区分として安全性および有効性の解析を行った (表8)。

表 8 体重あたりの1日平均使用量と安全性および有効性との関係

体重あたり 1日平均使用量 (mg/kg)	安全性				有効性			
	症例数	症例比率 (%)	副作用発現		症例数	症例比率 (%)	改善率	
			症例数	症例比率 (%)			改善 以上	改善率 (%)
5.6未満	8	3.7	0	0.00	8	3.9	8	100.0
5.6~8.3	152	69.4	4	2.63	141	68.1	121	85.8
8.3超	48	21.9	1	2.08	47	22.7	41	87.2
不明	11	5.0	0	0.00	11	5.3	8	72.7

安全性に関して、体重あたりの用量が8.3mgを超える症例とそれ以下の症例で副作用発現率に特に差は認められなかった。8.3mgを超える症例で副作用が発現した症例は1例であり、「下痢」(非重篤)であった。有効性に関しては、どの区分においても80%以上の改善率であり、特に問題ないと考えられた。

### III. 考察

「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2005)」<sup>6)</sup>では、「年少児の喘息の病態、薬物動態、治療を考える場合は乳児(1歳未満)および幼児期(満1歳以上5歳まで)の前半を含めて論じる方が適切」との見解により、乳児喘息を2歳未満の小児における喘息と定義している。今回の調査では、本剤の添付文書の「小児等への投与」の項に「1歳未満の小児での投与経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。」となっているものの、小児アレルギー学会が実施したアンケート調査<sup>9)</sup>において対象医師の8割以上が本剤の1歳未満への投与経験があったとした報告もあるように、医療現場においてはリスク・ベネフィットを勘案の上で1歳未満の乳児に対しても本剤が投与されている状況にある。しかし、現時点では、1歳未満の気管支喘息患児に対する本剤の安全性および有効性データが必ずしも十分ではない。これらの状況を踏まえ、使用実態下における製造販売後調査を実施した。

調査方法としては、1歳未満症例のデータ収集の困難さを考慮し、調査開始日より過去2年間の

本剤投与症例を遡るレトロスペクティブ調査とした。1歳未満の気管支喘息に対する疫学データは少ないが、本調査での安全性解析対象症例219例における男児71.7%、女児28.3%の症例比率は、同ガイドラインに示された1歳未満の疫学データによる男女比2.8:1(男児73.7%、女児26.3%)と類似しており、本調査で得られた解析対象集団は特に偏りなく収集されたものと考えられた。

同ガイドラインでは、2歳未満の乳児喘息に対する長期薬物療法プランの中でステップ1(間欠型)の追加治療およびステップ2(軽症持続型)の基本治療として抗アレルギー薬の投与が考慮されており、ステップ3(中等症持続型)の追加治療およびステップ4(重症持続型)の基本治療としてLT拮抗薬が挙げられている。なお、改訂された「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2008)」では、基本治療に用いる抗アレルギー薬は、LT拮抗薬と明示された。また、医療機関への抗アレルギー薬の選択に関するアンケート結果<sup>9)</sup>では、2歳未満の乳児喘息に対してプランルカストを第1選択薬と回答した医師が最も多かったとの報告もあり、本剤は乳児喘息に対する長期管理薬として重要な位置付けであると考えられる。事実、本調査では、6カ月(24週)以上投与された症例の比率が44.7%、1年(365日)以上投与された症例の比率が20.1%であり、本剤が1歳未満の喘息患児に対する長期管理のために投与されている実態がうかがえた。

副作用発現率は2.28%(5/219)であり、使用成績調査<sup>1)</sup>における副作用発現率1.92%(19/

991) と大きな差は認められなかった。重篤な副作用は2例であったが、重篤性の判断理由は入院に至ったことであり、その経過から、本剤との関連性は低いと考えられた。死亡や障害の残存といった重篤な転帰をたどった症例はなかった。なお、5例の副作用はすべて回復または軽快していた。

1年(365日)以上投与された長期投与症例44例中、1例(2.27%)に副作用が認められた。これに対して、1年未満の投与症例175例では、4例(2.29%)の副作用であり、長期投与と1年未満投与において発現率に差は認められなかった。また、長期使用に関する特定使用成績調査<sup>2)</sup>での1年以上投与症例における副作用発現率3.24%(9/278)とも差は認められなかった。本調査結果から、1歳未満の乳児での長期投与において、特に長期投与によるとみられる有意な発現頻度の増加や遅延性の副作用の発現は認められず、安全性に問題ないと考えられた。

改善率は86.0%(178/207)であり、本剤の使用成績調査<sup>1)</sup>での改善率87.8%(834/950)とほぼ同様であり、1歳未満の乳児に対しても本剤の有効性が明らかに示された。また背景要因別の検討では、統計学的に有意差が認められた要因はなかった。

1年(365日)以上投与された症例での改善率は81.8%(36/44)であった。これに対し1年未満の投与症例での改善率87.1%(142/163)であり、長期投与においても特に有効性の減弱は認められなかった。また、長期使用に関する特定使用成績調査<sup>2)</sup>での1年以上投与症例における改善率82.3%(218/265)とも差は認められなかった。

このように、1歳未満の乳児に対してもしばしば用いられている本剤の安全性と有効性が今回の調査で明らかになったと考える。添付文書上「1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。」と記載されていることは使用禁忌を意味するものではないが、医療現場では処方の際にあら

る程度の縛りを受けていることは事実である。今回の調査では、使用の実態を明らかにするとともに、特に安全性を証明することが主要な目的であった。

本剤の安全性と有効性をさらに明らかにするため、1歳未満の乳児に対する使用実態下での調査としてプロスペクティブ調査も実施中であり、この結果も改めて報告する予定である。

稿を終えるにあたり、今回の製造販売後調査にご協力いただいた各施設の先生方および小児アレルギー学会薬務委員会(委員長 河野陽一)の先生方に厚く御礼申し上げます。また、調査の実施をご担当いただいた小野薬品工業株式会社および解析をご担当いただいた同社 医薬情報部 調査室に深謝します。

## 文 献

- 1) 上安功明, 斎藤 武, 吉田行男他: 小児気管支喘息に対するオノンドライシロップ(ブランルカスト水和物)の市販後調査-使用成績調査一. 小児科臨床 57:2359~2376, 2004
- 2) 上安功明, 斎藤 武, 吉田行男他: 小児気管支喘息に対するオノンドライシロップ(ブランルカスト水和物)の長期使用の安全性と有効性. 小児科臨床 60:525~544, 2007
- 3) 木俣 肇: 乳児気管支喘息におけるオノンドライシロップの効果. 新薬と臨床 52:650~655, 2003
- 4) 林田道昭: 5歳未満の乳幼児喘息に対するブランルカストドライシロップの長期投与(3~20カ月)の有効性と安全性の検討. 小児科臨床 56:313~319, 2003
- 5) 井上美紀, 佐藤俊哉: 小児喘息133名のLT-R拮抗薬の効果. 臨床小児医学 49:109~111, 2001
- 6) 日本小児アレルギー学会: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン, 2005
- 7) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局: 平成12年乳幼児身体発育調査報告書, 2001
- 8) 日本小児アレルギー学会・薬務委員会: 「小児に適応はあるが、乳幼児に対する使用、あるいは使用法に制限のある医薬品」などの使用状況に関する報告. 日本小児アレルギー学会誌 19:775~779, 2005
- 9) 清益功浩, 大塚 農, 河原信吾他: 奈良県下医療機関における小児気管支喘息治療での抗アレルギー薬の選択. 小児科臨床 61:1123~1128, 2008