

日本小児臨床薬理学会雑誌

第14巻 第2号

平成13年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 14 No. 2

2001

巻頭言	大西 鐘壽	
特別講演		
情動ストレスと脳	田中 正敏	1
薬物代謝酵素の遺伝的多型：テーラーメイド医療を目指して	鎌滝 哲也	6
招待講演		
母乳栄養中の薬剤使用	伊藤 真也	9
Integration of Translational Science into Pediatric Clinical Pharmacology : Experience of the NICHD PPRU at Children's Mercy Hospital and Clinics in Kansas City, MO.	J. Steven Leeder	12
教育講演		
米国臨床薬理学会および国際臨床薬理学会からの報告	中村 秀文	13
エピジェネティクスとヒト疾患	中尾 光善	14
シンポジウム I		
ポピュレーションファーマコキネティクスの小児臨床試験への適用	湯川 榮二	17
製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点	桑原 雅明	25
医薬品開発における臨床試験と ICH E11	松田 一郎	29
小児臨床試験における課題・方法論について	佐藤 淳子	32
シンポジウム II		
小児科外来患者への薬剤情報の提供	森田 桂子	36
小児用製剤の工夫とその標準化	中野 眞汎	42
肝代謝型薬剤の PK/PD 情報に基づく小児薬用量の設定 —抗凝固薬ワルファリンを例として—	高橋 晴美・越前 宏俊	44
日本における臨床薬剤師トレーニングの今後の方向性	山元 俊憲	52
医師と薬剤師による小児薬理学部門の活動	中村 秀文	57
シンポジウム III		
薬理遺伝学 (pharmacogenetics) に基づくテーラーメイド (tailor-made) 治療概念 : プロトンポンプ阻害薬研究からの提言	石崎 高志	58
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics : Tools for Uncovering the Sources of Variability in Drug Response in Children	J. Steven Leeder	59
21 世紀の臨床ゲノム研究：テーラーメイド医療に向けて	辻本 豪三	60
ゲノム創薬科学と薬理ゲノミクス/インフォマティクス	田中 利男・他	65

(表紙裏へ続く)

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

シンポジウムⅣ：小児の薬を見なおす	座長 福重淳一郎・阪井 裕一	74
正胎生期動脈管の薬理学：基礎から臨床へ	門間 和夫	75
向精神薬「注意欠陥多動性障害診療におけるメチルフェニデート投与を考える」	山下裕史朗・他	81
小児の消化器疾患領域での薬を見直す	山城雄一郎	85
小児の薬の見直し：アレルギー・気管支喘息薬	浜崎 雄平・在津 正文	88
小児の薬をみなおす：抗菌薬	阪田 保隆	95
救急蘇生薬を見なおす	阪井 裕一	96
第29回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		98
会 則		100
投稿規定		102
編集後記		104
第27回日本小児臨床薬理学会講演記録ビデオのご案内		105

巻 頭 言

現下の日本では、未来に生きる我々の子々孫々への配慮が乏しく、経済活性化が至上命令であるかのように、大量生産・大量消費と際限のないゴミの排出により資源の枯渇と地球環境破壊に向けて、盲進しているように見受けられる。かような物質的豊かさの中で、小児に日常的に汎用されている多くの医療用医薬品が適応外使用で、優れた医薬品が未承認のまま個人輸入の状況に置かれている。しかし、この事実は国民に殆ど知らされていない。一方、米国は常に国益を最優先にし「小児医療の改善」を国策の柱として掲げ、その一環として therapeutic orphan からの脱却に向けて国の総力を結集して取り組んでいる。その結果、米国製薬工業協会の2000年末の資料によれば、極めて短期間の内に、217種類の小児の医療用医薬品とワクチンについて開発中で、25医薬品はFDAで既に承認され、52医薬品が治験に入る予定であると報じ、最近の Hot News では製薬企業93社が194種類にのぼる小児用医薬品を開発中であるという。2000年12月14日付で日・米・EUの三極による小児治験ガイダンスの日本語訳が公にされ2001年4月より実施に移されている。かくして国際間の障壁は取り除かれ、正に国際的に通用する小児用医薬品の開発が求められる所となった。

国の将来を担い国の礎である子供の心身の健全な発育を支え社会性を育むことを使命とする「小児科学・小児医療」は「子供の教育」と同様に投資の対象として取り組むべきであることは自明の理である。それにも拘わらず、本邦の大学附属病院や総合病院などでは小児科は病院の片隅に追いやられ、不採算部門として従来お荷物扱いをされてきた。それは見識の乏しい大人本位の誤った医療体系の中で生じた人為的な原因によるものである。その結果、医学生からも背を向けられ、小児医療体制は崩壊の危機に瀕している。新生児医療連絡協議会によれば、英国では王立小児科小児保健学会 (David Hall 理事長) は詳細な資料を基に小児医療体制の窮状を具体的に記述し、このまま推移すれば、最終的には病気の子供とその家族に非常な不利益をもたらすとして「小児科医憲章」を公にし広く世に問うている。

小児医療は成人疾患の殆ど総てを包含しその上、新生児の子宮外への適応障害に代表される小児に特異的なおびただしい種類の疾患を対象としている。少なくとも、成人疾患と同じ小児疾患は本来的に成人と同じ医療用医薬品の適応を有するべきであるが適応外の状態に置かれている。また、小児疾患に対する効能・効果や用法・用量の承認に漕ぎ着けても、それに見合う薬価設定が行われずその開発に水を差す事態が起こっている。

本邦の医薬品の許認可の基本姿勢は製薬企業の善意に委ねた「申請主義」であり、また薬事法に則った「医薬品承認の原則禁止」である。その結果として起こった「適応外使用医薬品の理不尽な査定」に代表される諸々の不利益のみならず、副作用の発生状況などの実態を系統的に把握する体制からも外されたままである。幾つかの重要な施策や通知が発せられ、更に平成14年度から「効果的医療技術の確立推進臨床研究 (小児疾患)」が開始され、平成15年度に「大規模治験システム」等の施策が予定されている。急激にしかも止処なく進行し、人類が未だ嘗て経験したことのない極端な少子高齢化社会において「親が誇りと意欲をもって子供を生み育てる環境」を整えるべく厚生労働行政全体の基本姿勢が転換されるよう切に要望したい。

日本小児臨床薬理学会運営委員長
大 西 鐘 壽

特 別 講 演

情 動 ス ト レ ス と 脳

田中 正敏

久留米大学医学部薬理学教室

Emotional stress and the brain

Masatoshi Tanaka

Department of Pharmacology, Kurume University School of Medicine

1. はじめに

“ストレス”という言葉は、もともと工学領域で用いられていた言葉で、本来物体の歪みを意味していた。

“ストレス”を最初に医学の領域に応用したのは、アメリカの生理学者であった W. P. Cannon で、1920年代のことであった。

その後、ストレス学者として高名な H. Selye は、“ストレス”を医学の領域に定着させただけでなく、広く一般にも知られるまでに広めた。

現在では、ストレスは医学領域の問題であるだけでなく、心理学、社会学、産業などを包含する学際的な分野として発展してきた。

筆者らは、ラットを対象として種々のストレス状況下における脳の変化の特性^{3,4,6,9)}を報告するとともに、これらの反応に及ぼす抗不安薬の作用などから、情動のひとつである不安発現の神経化学的メカニズム及び抗不安薬の生化学的作用機序などについて報告してきた^{1,2,4,5,7,8,10)}。

ここではそれらの結果をもとにどんなストレスが私たちの健康に悪いか、それに対する抗不安薬の効果などについて述べる。

2. ストレス反応

ストレス状態のときに、ストレスラーの種類をとわず非特異的生じる生体反応として、Selyeによって報告されたのは、胃・十二指腸潰瘍、胸腺・リンパ節の萎縮、副腎皮質の肥大の三徴候であった。

しかし、それ以外にもストレス状態ではさまざまな身体の変化が生じる。つまり、ストレス状態では、自律神経系、内分泌系、免疫系といった生体調節系が大きく変化だけでなく、不安や恐怖や怒りなどの情動反応が生じるし、覚醒水準は上昇し、記憶や学習とも大いに関係する。

したがって、ストレス状態のときに脳がどう変化するかを検討することは重要である。

3. 脳の働き—信号を伝える

最も基本的な脳の構成は2個の神経細胞からなると考えてもよい。そして脳の機能を最も単純化するというなら、それぞれの神経細胞の中を信号を伝え、さらにそれを次の神経細胞に伝えることである。その際神経細胞の中を信号を伝えるのが伝導で、神経細胞と神経細胞との間であるシナプスを信号が伝えるのが伝達である。伝達には神経終末から神経伝達物質が放出され、それが受容体に結合することで行われる。

神経伝達物質として作用していると考えられているものは、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニン、ヒスタミンなどのモノアミン、ガンマーアミノ酪酸やグルタミン酸やアスパラギン酸などのアミノ酸、アセチルコリン、多くのペプチドなどがある。その他にもコルチコトロピン放出ホルモンのように従来はホルモンと考えられていたものも神経伝達物質として作用していると考えられている。

筆者らが従来から注目してきた神経伝達物質はセロトニンやノルアドレナリンであるが、特にノルアドレナリン神経系の変化について検討してきた。

4. ストレスのとき脳のノルアドレナリン神経系はどう変化するか

さて、ストレス状態で脳のノルアドレナリン神経系の活動性がどう変化するかを、脳各部位についてノルアドレナリンとその主要代謝産物である3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol sulfate (MHPG-SO₄) 含量とを同時測定した場合とマイクロダイアリーシスを使用した場合でみる。

1) 拘束ストレス

ラットに拘束ストレスを1時間負荷すると、視床下部、扁桃核、青斑核を含む検討した脳部位すべてで、ノルアドレナリンの代謝産物含量が有意に増加し、ノルアドレナリン含量が、ほとんどの脳部位で有意に減少した。こ

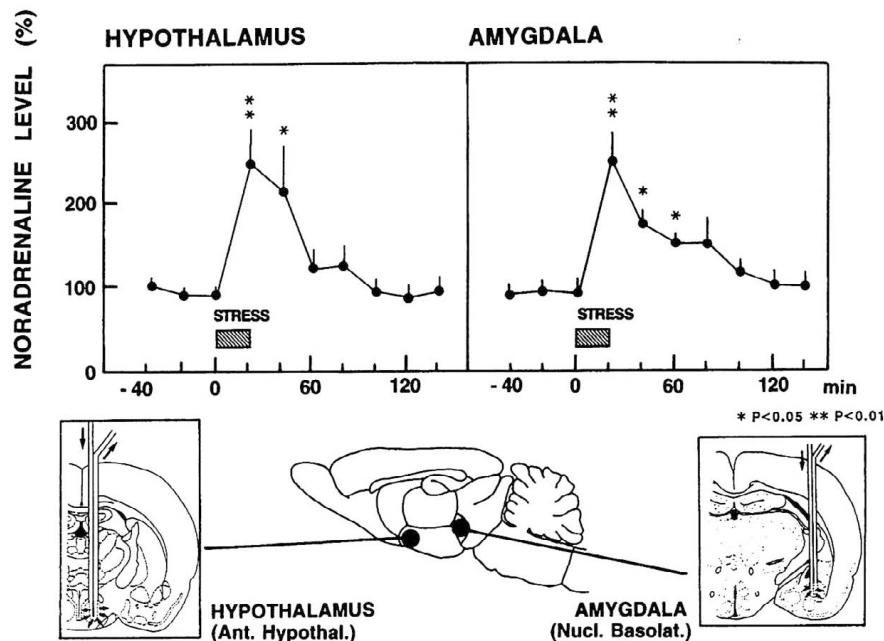


図1 拘束ストレスによるラット視床下部（左）と扁桃核（右）のノルアドレナリン放出の亢進

これらの結果から、拘束ストレスにより広範な脳部位でノルアドレナリンの放出が亢進することが考えられる。

このことをマイクロダイアリース法で確かめたのが図1である。マイクロダイアリース用のプローブは前部視床下部もしくは扁桃核の基底外側核に植え込まれている。図は20分間毎に集められた試料中のノルアドレナリン含量の変化を示している。安定した基礎放出量が得られた後に、20分間の拘束ストレスを同じように負荷すると灌流液中のノルアドレナリン含量は有意に増加し、拘束ストレスによりノルアドレナリンの放出が亢進することが示された⁴⁾。

一般的に拘束ストレスや電撃ストレスなどの身体的ストレスでは、広範な脳部位でノルアドレナリン放出の亢進が生じる。

しかし、自分自身には電撃を受けないが、隣で電撃を受けているラットが示す情動反応にさらされる心理的ストレスや、一度電撃を受けたケージに再び入れられるが、その際には電撃は受けない恐怖条件づけといった主として情動要因のみが関与するようなストレス状況では、不安や恐怖などの発現と関係していると考えられている脳部位である視床下部、扁桃核、青斑核で、選択的にノルアドレナリン放出亢進が生じる^{3,6,9)}。

上記した通り、電撃ストレスのような身体的ストレス、いかに身体にとって侵襲的なストレス状況と心理的ストレスや恐怖条件づけといった、主として情動要因が大きく関与するストレス状況とを比較すると、前述したように身体的ストレスでは、広範な脳部位でノルアド

レナリンの放出が亢進し、しかもその程度も著しい。

しかし、心理的ストレスや恐怖条件づけでみられるストレス状況では、脳のノルアドレナリン放出の変化は、視床下部や扁桃核や青斑核といった情動と関係した部位でみられ、しかも亢進の程度も拘束ストレスや電撃ストレスにくらべるとはるかに小さい。このように急性のストレスで比較する限り、心理的ストレスより身体的ストレスのほうが脳への影響が大きいように考えられる^{3,6,9)}。

しかし、これらのストレスが反復されると状況は一変する。つまり、1日1回1時間の電撃ストレスもしくは心理的ストレスを連続して5日間にわたり負荷すると、5日目のノルアドレナリンの放出の亢進はいずれの脳部位でも急激に減弱するのに対して、心理的ストレスの場合ストレスが繰り返されても減弱することはない有意差はみられないが、むしろ増強される方向の変化を示した。

このように同じストレスであっても、それが急性に一過性に負荷されただけなのか、繰り返されて負荷されたのかによって生体の反応性は大きく変化する、主として情動要因のみからなるストレスのほうが、身体的要因が大きく関与するストレスより反復されたときに慣れにくいようである^{3,6,9)}。

2) ストレッサーのコントロール可能性

ストレッサーに対して自らコントロールする手段を要するか否かも、脳のノルアドレナリン放出亢進に大きな違いを生じさせる。

コントロールする手段がないラットに比べて、電撃に対してコントロールできるラットでは胃粘膜損傷の程度

が有意に小さくなる。視床下部や扁桃核のノルアドレナリン放出の程度は、最初のコントロールする手段を学習するまでは、コントロールできるラットのほうで有意に大きい。コントロールする手段をほぼ学習した後は、コントロールできるラットのノルアドレナリン放出亢進は、コントロールできないラットより有意に小さくなる。

このようにストレッサーに対してコントロールする手段を有しているかどうか大きな要因であり、ストレッサーに対してコントロールする手段を有していたほうが、はるかによいが、その方法を獲得するまではかなりストレスである^{3,6,9)}。

3) ストレッサーの予測性

ストレッサーを予測できるかどうかひとつの要因であるが、ストレッサーを予測できるラットのほうが、できないラットより胃粘膜損傷の程度が有意に軽く、視床下部や扁桃核のノルアドレナリン放出亢進の程度も有意に小さい。これらの事実は、同じようにストレスにさらされるとするなら、それを予測できたほうがよいことを示している^{3,6,9)}。

4) ストレスの発散

発散する手段の有無についても検討した。2匹のラットをペアにして、仰臥位にして拘束ストレスを負荷し、一方のラットは目の前の箸に噛みつくことで発散ができるが、もう一方のラットはそれができないようにする。このような状況に10分間おいた後にストレスから解放し、50分後に脳のノルアドレナリンの放出の程度について検討した。その結果、怒りを発散できたラットではストレスから解放後、ノルアドレナリン放出の亢進はほぼ同じ程度で続くが、少し減弱する方向の変化を示すのに対して、発散できなかったラットでは、むしろ解放後にノルアドレナリン放出の亢進が著明に増強され、怒りを表出できたラットとの間に有意な差がみられた^{3,6,9)}。

5) 加齢とストレス

高齢ラットとしては12月齢のラットを、若年ラットとしては2月齢のラットを対象とした。負荷するストレスとしては、拘束ストレスを選んだ。

2月齢の若年ラットでも12月齢の高齢ラットでも、拘束ストレスにより視床下部と扁桃核のMHPG-SO₄含量が有意に増加し、これらの部位でノルアドレナリンの放出が亢進することが示された。

若年ラットのノルアドレナリン放出亢進はストレスから解放されるとすぐに回復し、視床下部でも扁桃核でも解放6時間後ではストレス負荷前の値まで戻った。

これに対して、高齢ラットの場合、視床下部ではストレス解放後6時間、24時間で増加したMHPG-SO₄含量は回復してくるもの、ストレス負荷前に比べるとなお有意に増加していた。

扁桃核についても同じ結果が得られたが、この部位のほうが高齢ラットの回復の遅れはもっと顕著であった。

さらに、ストレスによる血漿コルチコステロン含量の増加からの回復も、高齢ラットでは若年ラットに比べて

著しく遅れていた^{3,6,9)}。

これらの結果のなかで、高齢ラットでは扁桃核の回復が最も遅れており、同部位が不安や抑うつなどの情動と深い関係をもった部位であること、初老期になって急激にうつ病の発症頻度が上昇してくることなどから考えると興味ある所見である。

いずれにしても、これらの実験結果から、高齢者のストレスでは、若年者と比べてそれだけ長い休養が必要であることが示唆される。

6) 身体や脳の変化を大きくするストレス要因

以上のような検討から、私たちの身体や脳の変化を大きくするストレス要因は、心理的ストレス、自らコントロールできないストレス、予測できないストレス、発散できないストレス、年をとってからのストレスといったものになる^{3,4,6,9)}。

5. ストレスによる脳のノルアドレナリン放出亢進と抗不安薬

ストレスを負荷したときの脳各部位のノルアドレナリン放出の亢進、それに及ぼす抗不安薬の効果などから、脳の視床下部、扁桃核、青斑核などのノルアドレナリン放出亢進が不安の惹起と一部関連しており、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、ベンゾジアゼピン受容体/GABA_A受容体/クロールイオンチャネル複合体を介して、これらの亢進した放出を減弱することで作用している可能性を示唆した(図2, 3)^{1,2,4,5,7,8,10)}。

6. 与薬のタイミング

またこれらの抗不安薬の効果発現には薬物の投与時期が大きく影響し、ストレス負荷直前の投与が最も効果が大きく、いったんストレスが負荷されてからでは、ストレスに対する減弱作用は出現しないことが明らかになった。つまり、抗不安薬はストレス負荷前の服用が重要であること、つまりこれらの薬物の服用は多分に日常的な不安体験をその前に服用しておくことで減弱して作用している可能性があると考えられる。

7. 幼若期のストレスの特色

自然発症高血圧ラット(SHR)にストレスを2週間負荷して血圧の変化を検討した。成ラットにストレスを負荷した場合、ストレスを負荷しないSHRに比べて、ストレス負荷群で血圧は有意に上昇した。

それに対して、幼若期にストレスを負荷すると、ストレスの負荷の有無と関係なく成ラットになるにしたがい、血圧が上昇していったが、最終的な血圧はストレスを負荷されたほうで有意に高かった。

このように幼若期のストレスはその後の成長や発達に大きく影響する点で大人のストレスと異なった一面をもっていると考えられる。

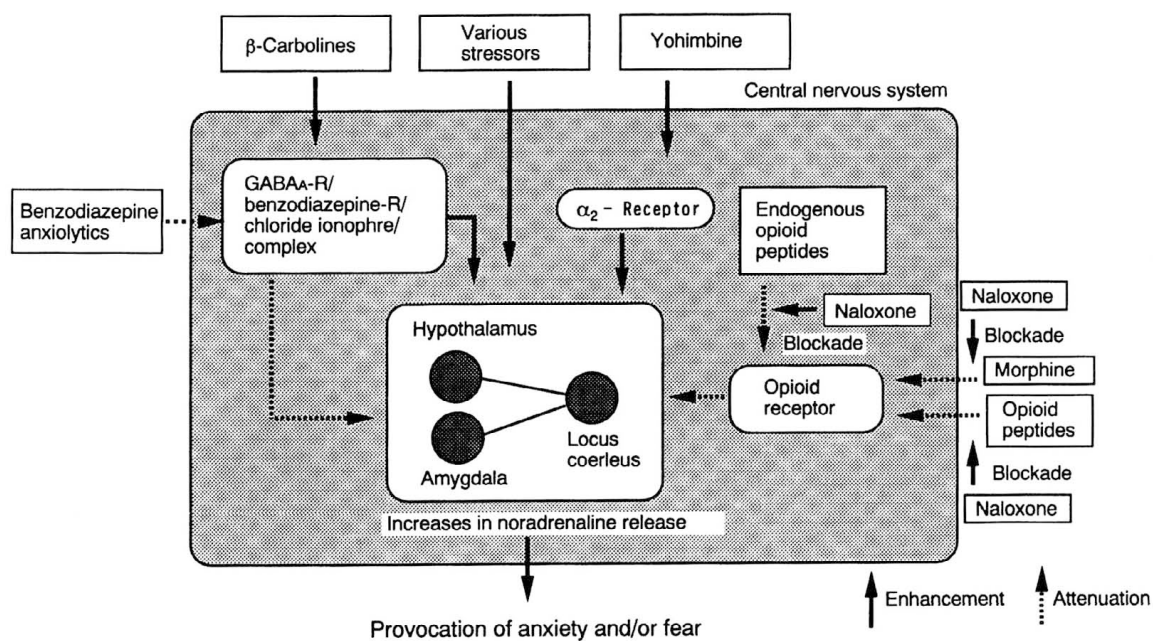


図2 ノルアドレナリンと神経系と不安の発現および薬物によるその緩和
(文献10より引用)

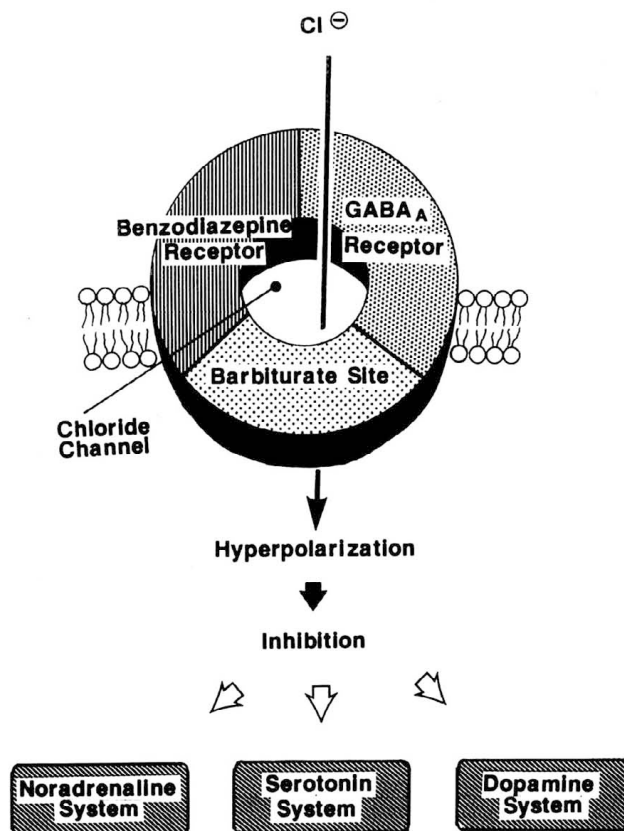


図3 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の作用機序
(文献4, 7より引用)

参考文献

- 1) Tanaka M, Tsuda A, Yokoo H, Yoshida M, Ida Y and Nishimura H. Involvement of the brain noradrenaline system in emotional changes caused by stress in rats. *Ann NY Acad Sci*, 1990;597:159-174.
- 2) 田中正敏. ストレスの神経精神薬理. *神経精神薬理*. 1991;13:178-182.
- 3) 田中正敏. ストレスと脳—実験的アプローチ—. *作業療法*, 1991;10:110-118.
- 4) 田中正敏. ストレスと不安の神経化学—特に脳内 noradrenaline の動態—. *自律神経*, 1992;29:199-216.
- 5) 田中正敏, 吉田眞美, 横尾秀康, 津田 彰, 西村浩. 不安と脳内ノルアドレナリン神経系. *臨床精神医学*, 1992;21:585-603.
- 6) 田中正敏. ストレス—そのとき脳は?—. *心身医療*, 1993;5:778-786.
- 7) 田中正敏. 精神科治療薬の奏功機序. ベンゾジアゼピン系抗不安薬. *精神医学*, 1994;36:43-48.
- 8) 田中正敏. 不安と脳内ノルアドレナリン神経系. *心身医学*, 1997;37:231-239.
- 9) Tanaka M. Emotional stress and characteristics of brain noradrenaline release in the rat. *Ind Health* 1999;37:143-156.
- 10) Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur J Pharmacol* 2000;405:397-406.

薬物代謝酵素の遺伝的多型：テーラーメイド医療を目指して

鎌滝 哲也
北海道大学大学院薬学研究科

Studies on the genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes to realize tailor-made medication

Tetsuya Kamataki
Laboratory of Drug Metabolism Graduate School of Pharmaceutical Sciences Hokkaido University

はじめに

薬物治療に大きな変革が起ころうとしている。従来の考え方の延長ではない基本的な考え方の変化であり、ある程度の理解を持たないと、「知ることを拒んでいる」とか「時代錯誤」と言われかねない変化である。一言で言えば、一人一人の疾患の原因となる遺伝子を調べて、その原因に対して医薬品を選択する。また、投与量に関しても一人一人の患者の解毒能力を調べて投与量を設定しなくてはならなくなってくるかも知れない。薬の処方個別化という意味で、漢方薬の処方と共通点がある。

既に、欧米の製薬企業が大型合併を繰り返し、ますます巨大企業になってきている。この合併にはこのような医薬品の開発の考え方の大変革が背景にあると言われている。

一体どんな考え方の違いなのだろうか。その辺も考えながら将来のテーラーメイド医療への道筋を想像してみたい。

ここではゲノム創薬とゲノム薬理について概説する。この考え方を表1にまとめた。

Pharmacogenomics (ゲノム創薬) の考え方と将来の可能性

ヒトには33億対の塩基配列があり、それが我々の全ての遺伝情報を担っている。髪の毛の色、鼻の形、病気の罹りやすさ、などなどいわゆる体質と言われている全ての遺伝情報がこの33億対の塩基によって支配されていると考えられている。感染症など外来性の因子によるものでも、同じ感染症に罹らない強い体質や弱い体質がある。これも遺伝的な因子によると考えられる。

父親譲りとか、母親譲りとか言われている疾患のほとんど全部は遺伝子による体質に由来する。代々がんに罹った先祖がいないという家系もあれば、父親も母親もがんで死んだというヒトもいる。疾患の原因には環境因子も重要だが、最近ではむしろ疾患に罹りやすさを決める中心的な因子として遺伝的な因子の関与が注目されてきている。おおざっぱに遺伝的因子と環境因子のどちらがどれくらい疾患の原因となっているかを専門家に聞いたら、少なくとも50%以上、中には80%が遺伝的因子が関与しているのではないかと答えたという。遺伝的因子の関与が疾患の原因としてしだいに支配的な考え方になりつつあると言える。

3代に渡って高血圧で悩んでいる家系もある。高血圧

表1 ゲノム創薬とゲノム薬理のインパクトと将来展望

ゲノム創薬 (Pharmacogenomics)	● 疾患原因遺伝子の候補の検索 ● 疾患原因遺伝子の検証 ● 疾患遺伝子を標的にした新薬の開発 (医薬品数の大幅な増加) ● 疾患遺伝子を標的にした医薬品の、遺伝子診断に基づく使用と医薬品の選択 (薬物療法の個別化) ● 処方ミスによる医療裁判での敗訴
ゲノム薬理 (Pharmacogenetics)	● 薬物動態を変化させる薬物代謝酵素・トランスポータの遺伝子の変異の特定 ● 上記の遺伝子変異の遺伝子診断の開発 ● 遺伝子診断に基づく薬物の選択と薬物投与量の決定 (薬物療法の個別化) ● 処方や投与量の間違いによって起こった医療事件における敗訴 ● 医学・薬学教育の変化

の発症には多数の因子が関わる。コレステロールが介在するもの、利尿ホルモンの介在、リセプターの関与など様々である。このような様々な因子の中でも、どの患者がどの因子の異常によって高血圧が発症したかを遺伝子レベルで突き止め、その原因遺伝子を標的にした治療薬を開発して患者の治療に用いるというのが、ゲノム創薬の考え方である。直接遺伝子を標的にしたものでなくとも、遺伝子の異常によって派生する二次的あるいは場合によっては三次的な変化を押さえたり高進させる方法も考えられる。高血圧の原因遺伝子はいくつあるのか分からないが、それぞれに対して治療薬が開発されたとすれば、膨大な種類の薬が開発されることになる。また、従来は適当に「高血圧」という「表現型」を標的にした治療薬が処方され、その効き目が患者の30%以下の患者にしか見られなくても見逃されてきたが、将来は「効かない薬の投与」は経済効率の面からだけでなく、意味のない投薬と見なされ犯罪視されるかも知れない。エイズの治療薬を投与すべきところを睡眠薬を投薬したのと同じ程度の間違いと考えられるからである。

Pharmacogenetics (ゲノム薬理または遺伝薬理) の考え方

アルコールに弱い家系と強い家系があるように、ある種の薬を服用すると強烈な副作用を示す患者がいる。これも遺伝子の仕業であり、薬の受容体をコードする遺伝子の変異や薬を解毒化する酵素の変異によることが明確になってきた。中でも薬を解毒化する酵素の欠損や一塩基置換 (SNPs) などの変異によって酵素の活性が大きく変動する例が多数報告されている。抗がん薬5-フルオロウラシル (5FU) の解毒酵素ジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) はソリブジンによって失活し、そのため投与された5FUの解毒が起こらなくなり、5FUの体内蓄積によって16名もの患者の命が失われた、いわゆる「ソリブジン事件」は記憶に新しい。5FUの解毒に関わるDPD

の酵素活性を遺伝的に欠失しているヒトがいることが分かり、遺伝的に欠損している患者に5FUを投与したときにソリブジンを投与したときに見られたような激しい副作用が認められたとの報告がある。別の報告によれば、恐らくDPDを遺伝的に欠損している患者が多数死亡しているのではないかとも言われている。

薬物を代謝する酵素の中でも、チトクロームP450 (以下P450またはCYP) は中心的な酵素と言える。この酵素には多数の種類があり、ほとんど全てと言って良いほど多くの薬物を解毒的に代謝する。P450の一種、CYP2D6は大量に存在するわけではないが、何故か臨床的に重要な数多くの薬を代謝する。その一部を表2に示した。表2には全てを示したわけではないが、現在までに判明しているだけでも70-80種類の薬がCYP2D6によって主に代謝されることが知られている。この酵素の活性を持つヒトと持たないヒト、中途半端に持つヒトと様々なヒトが居ることが分かっている。この酵素の活性を持たないヒトに上述の薬を投与すると、代謝が遅れて血中半減期が長く、AUC (血中濃度を縦軸に、時間を横軸にとったときに描ける曲線の下面積) は大幅に増大する。つまり、血中濃度が高くなり、しかも高い血中濃度が持続する。この変化の大きさは、時として10倍-100倍にもなると言われている。言い換えれば、普通のヒトと同じ3錠の薬を服用したときに、30錠-300錠もの薬を服用したときと同じ事になってしまうことになる。直感的に分かるように重大な副作用が出ることは想像に難くない。事実、CYP2D6によって代謝される代表的な薬をCYP2D6の活性を欠損しているヒトに投与すると、これらの薬を大量に投与したときと同じ副作用が現れたと報告されている。

表2 CYP2D6によって主に代謝される薬物の例

アルプレノロール	メトキシアンフェタミン
アミフラミン	メトキシフェナミン
アミトリプチリン	メトプロロール
ブフラロール	ノルトリプチリン
クロミプラミン	N-プロピルアジュマリン
コデイン	パーヘキシリン
デシプラミン	ペルフェナミン
デキストロメトルファン	フェンフォルミン
エンカイニド	プロパフェノン
フレカイニド	プロプラノロール
グアノキサシン	チモロール
インドラミン	トキセチン
イミプラミン	抗ヒスタミン薬 (プロメタジンなど)

Pharmacogenetics の研究はどのような方向に行くか

薬物代謝に関わる酵素の活性を持つヒトと持たないヒトがいると言うことは、これらのヒトでは酵素蛋白質の量または質が正常のヒトと異なることを意味している。すなわち、これらの酵素の発現を支配している遺伝子が異常であることを意味している。したがって、薬の体内動態が異常なヒトの遺伝子を解析すれば、まず間違いなく異常が発見できる。逆に遺伝子の異常が見いだされ、代謝が異常な他のヒトでも同じような遺伝子の異常が見いだされれば、この遺伝子の異常が薬の体内動態を変化させる原因であることになる。こうして見いだされた遺伝子の異常は薬の体内動態と薬効・毒性を変化させる遺伝子診断法として、今後活用できることになる。このような背景を考えると、個別化医療は遺伝子診断をベースとして、医薬品の選択と投与量の加減とを導く事になるだろう。既に pharmacogenomics や pharmacogenetics の概念は医療関係者に広く浸透しつつあり、近い将来には医学教育、薬学教育にも影響を与えることになるだろう。また、今後新しく開発された医薬品の処方箋は遺伝子診断に基づくことになるだろう。処方ミスから患者が死亡したというような医療事件が起ると遺伝子診断という証拠が残っている以上、医療従事者に逃げ場のない医療裁判になってしまう可能性がある。

参考文献

- 鎌滝哲也. 薬物代謝の遺伝的多型性と DNA 診断. TDM 研究, 1992; 10: 2-7.
- 鎌滝哲也, 横井毅. 個体差と遺伝的背景. 小児科, 1993; 34: 13-19.
- 鎌滝哲也, 横井毅. ヒトの薬物代謝の遺伝的多型性: 毒性学的視点から. 中毒学研究, 1994; 7: 11-17.
- 鎌滝哲也. 変異原物質の代謝的活性化に関与するチトクローム P-450 の基礎的・応用的研究, *Env. Mut. Res. Commun.*, 1994; 16: 31-36.
- 横井毅, 小坂康之, 千田道洋, 他. 日本人における CYP2D6 の新しい変異とその遺伝子診断, 薬物動態, 1995; 11: 403-406.
- 鎌滝哲也, 横井毅. 薬の効き過ぎを予知する診断法. 学術月報, 1995; 48: 92.
- 鎌滝哲也, 横井毅. 薬物動態を決定する因子: P450 の遺伝的多型, 医学のあゆみ, 1996; 178: 854-856.
- 横井毅, 鎌滝哲也. ヒトチトクローム P-450 の遺伝的多型, 生化学, 1997; 69: 1196-1199.
- Tsuyoshi Yokoi, Tetsuya Kamataki. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes: New mutations in CYP2D6 and CYP2A6 genes in Japanese, *Pharmaceut. Res.* 1998; 15: 517-524.
- 鎌滝哲也. チトクローム P450 の遺伝的多型—薬の効き過ぎと発がんリスク—. 安科研ニュース 1998; 2: 6-7.
- 中村克徳, 千田道洋, 平形征, 横井毅, 有吉範高, 鎌滝哲也. 抗ヒスタミン薬プロメタジンの代謝と CYP2D6 の遺伝的多型, 臨床薬理, 98年3月号, 1998
- 横井毅, 鎌滝哲也. 薬物代謝酵素の遺伝的多型: CYP2D6 と CYP2A6 の新規遺伝子変異の日本人における解析を中心として, 日薬理誌 1998; 112: 5-14.
- 鎌滝哲也. 遺伝子多型とその将来—臨床薬理学的意義をめぐって—遺伝子多型の解析とその意義. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 31: 513-514.
- 鎌滝哲也. 薬物代謝酵素の遺伝的多型・薬物療法における意義, 薬の知識 2000; 51: 260.
- 鎌滝哲也. 遺伝子多型の解析とその意義, 臨床医薬, 2000; 16: 29-35.
- 鎌滝哲也. 遺伝子多型の解析とその意義, 臨床薬理, 2000; 31: 513-514.
- 鎌滝哲也. 薬物代謝酵素の遺伝的多型とその臨床的意義: その問題点と将来展望, 臨床医薬, 2001; 17: 270-284.
- 鎌滝哲也. オーダーメイド創薬の課題: 遺伝的個性差による薬の効き目とリスク, 東京テクノ・レポート 2001.
- 鎌滝哲也. 薬物代謝酵素の遺伝子多型とその臨床的意義: その問題点と将来展望, 臨床薬理, 2001; 32: 435-436.
- 鎌滝哲也. P450 の薬理と臨床: 遺伝的多型と薬物治療, *Molecular Medicine*, 2001; 38: 1140-1145.
- 鎌滝哲也. 個の医療: テーラーメイド医療の幕開け, 現代化学, 2001; 368: 41-44.
- 鎌滝哲也. チトクローム P 450 の遺伝子多型とその臨床的意義, 細胞 2001; 33: 2-3.

招 待 講 演

母乳栄養中の薬剤使用

伊藤 真也
トロント大学小児科臨床薬理

Drug safety during breastfeeding : From molecular mechanisms
of drug transfer to clinical risk assessment

Shinya Ito

Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

母乳は新生児・乳児にとって最善の栄養源である。1950年代に50-60%となった母乳栄養率も最近では80-90%を推移している(先進国でのデータ)¹⁾。しかし大半の母親が周産期あるいは授乳期に薬剤投与をうけることからすると²⁾、その母乳栄養児への安全性が問題となる。人工栄養へと切り替えることは簡単であるがそれによって母乳栄養に附随する様々な利点が失われる事を考えると小児臨床薬理に携わる我々の専門家としての責務は重大である。

I 母乳の利点³⁾

母乳栄養の利点は多岐にわたるが、大まかに言って次の3点に要約される：(1) 抗感染効果；(2) 免疫修飾効果；そして(3) 神経発達促進効果。

(1) 抗感染効果

発展途上国では母乳栄養児の死亡率は人工栄養児に比べて1/3から1/10と言われている。これは主に人工栄養に伴う感染症増加によるもので、消毒のゆき届かない器具や水が原因であろう。しかし先進国でも母乳栄養児の感染症罹患率が下がることはよく知られている。これは消化器に限らず、呼吸器から神経系にまで及ぶ。研究結果を要約すると、先進国では母乳栄養によつては感染症の頻度が1/2から1/3に減少すると考えられる。

(2) 免疫修飾効果

母乳栄養児はインスリン依存性糖尿病、炎症性腸疾患、自己免疫疾患などの発症率が低いことが報告されている。

(3) 神経発達促進効果

未熟児で母乳を与えられた群と人工栄養の群とで7~8才での知能指数を比較すると母乳栄養児の方が平均8点ほど高いことが知られている⁴⁾。その他にも母乳の優位性を示さす研究結果があり、母乳中の脂肪酸や未確認の成分がこの効果の背景にあることが推測されている。

表1 母乳栄養の利点

抗感染効果
免疫修飾効果
神経発達促進効果
その他

表2 母乳中の抗感染因子

液性因子
免疫グロブリンA (分泌性 Ig A)
ラクトフェリン
ライソザイム
サイトカイン (TNF α , IF- γ , IL-6, etc)
ディフェンシン (β - defensin-1)
細胞性因子
リンパ球, 好中球, マクロファージ

II 薬剤の母乳移行

薬剤の母体側から乳汁中への移行には多くの因子がかかわっている。実際には表3に示したものの他に複数の因子が関与して薬剤の母乳・母体血中の濃度比が決定される。この濃度比はMilk/plasma ratio (MP ratio) と呼ばれ薬剤の母乳移行度の目安としてよく使われている。MP ratioの側定に際しては母乳と血中濃度のAUC(濃度曲線下面積)の比をとるのが正しい方法であるが、実際には単独あるいは複数の側定点の平均から算出されることが多い。

MP ratioが1を越えるということは、総濃度からみるとその薬剤は母乳中へ濃縮されるということになる。MP ratioが1を大きく上回る薬を表4に示した。この表からわかる様に母乳中に濃縮される薬の多くは塩基性である。これは血液に比しpHの若干低い母乳中で薬剤が荷電し細胞膜を通しての拡散が阻害され、結果的に母乳中に捕

表3 薬剤の母乳移行を促進する因子

低蛋白結合
塩基性薬剤
高脂肪親和性
低分子量

表4 Milk-to-plasma比が2を超える薬剤

	MP比
ラニチジン	7
ナドロール	6
ソタロール	4
アテノロール	4
メトプロロール	3
モルフィン	2

注：表は限られた薬のみを示している。

獲されるイオンtrappingが起きる事が主要原因と考えられている。この基盤にあるのは「母乳中への薬剤移行は受動拡散による」という従来からの学説である。しかし近年、陽イオンの母乳への濃縮は単純な酸塩基平衡からは説明できないことが判明し担体の介在する輸送機構の存在が推定されていた。

ヒトの乳腺上皮に発現する薬剤輸送蛋白質として我々が最初に確認したのはhOCT1である⁵⁾。これは塩基性物質の輸送蛋白質として腎、肝などに発現している多基質のpH依存性、ナトリウム非依存性の膜蛋白である。さらに最近、hOCTN1およびhOCTN2がクローンされその存在が腎や肝で確認された。我々の研究結果からもそれらの発現がヒト乳腺上皮で明らかとなり、塩基性薬物の乳汁移行に何らかの役割を果たしている事が推測されている。

hOCT2は高親和性のカルニチン輸送蛋白である。母乳は新生児にとって唯一のカルニチン供給源である。生体の脂肪酸エネルギー代謝にとって不可欠のカルニチンを乳汁中へ分泌する為に乳腺がhOCTN2を発現していることは生物学的に目的にかなっていると言えよう。しかし、母親が飲んだ薬剤がこの輸送蛋白を介してカルニチンと相互作用をおこすことも理論的に可能であり、今後の研究結果が注目される。

III Exposure Index⁶⁾

新生児・乳児の母乳を介する薬物暴露を定式化する指標として我々の提唱したExposure Indexが有用である。これは母乳を介する薬剤摂取がその児への治療用量の何%にあたるかを示すもので概念を整理するうえで便利である。

$$\text{Exposure Index (\%)} = \frac{10 \times \text{MP ratio}}{\text{Clearance}}$$

表5 Exposure Indexが10%を超える薬

フェノバルビタール	100 %
エトサキシミド	50 %
アテノロール	25 %
リチウム	2-30 %
メトロニダゾール	3-20 %

注：この表には限られた薬を示した。

ここでClearanceはml/kg/minで示され、係数の10は平均母乳摂取量(150ml/kg/day)を単位変換してさらに%としてあらわすために100を乗じたものである。この式からわかるとおり、MP ratioが5としても、もし児の薬剤クリアランスが十分に高ければExposure Indexは10%以下となり得る。この指標が10%以下であれば用量依存性効果に関しては臨床薬理的に無視し得ると思われる。反対にMP ratioが1以下であっても、Clearanceが例えば0.1ml/kg/min (e. g. フェノバルビタール)であればこの指標が10%を大幅に越えることになる。現在のところ新生児・乳児の薬剤クリアランスは成人の約半分としてこの指標を推定しているが、薬物代謝・排泄の年齢依存性発達に関するデータが集積するにつれて、より信頼性のおける指標を推定することが可能になると思われる。表5にはExposure Indexが10%を超える代表的な薬を示した。ただし、母乳栄養が禁忌となるか否かは、さらに臨床的な判断が必要となる。

IV 注意すべき薬¹⁾

(1) 解熱・鎮痛薬

MeperidineとOxycodoneをのぞいてはほぼ問題なく使用できる。この2つの薬をさける理由は前者を投与された母親によって母乳栄養をうけた新生児がMorphine使用群に比べて神経学的に抑制されていたとの報告による⁷⁾。Oxycodoneの場合は、前述のExposure Indexが10%をこえるためである。いずれの薬も他に代替薬として有効なものがある(例えば、非ステロイド系抗炎症剤やMorphineなど)。

解熱薬として特に禁忌なものはないが、慢性関節リウマチの治療に使うような場合は注意して児の経過観察をすべきである。実際に母乳中へ分泌される量は比較的小さい。

(2) 抗リウマチ薬

副作用の報告はないものの、金製剤の使用は避けたほうが無難である。これは長期にわたる金の母乳への排泄が、少なくとも理論的にかなりの暴露となるからである。金の経口吸収率はよく知られていないが、安全性のデータの集積がのぞまれる。

抗リウマチ剤としてのメトトレキセート少量療法はおそらく安全と考えられるが、現在のところ確固とした安全データに欠ける。

(3) 抗凝固剤

現在使用されているビタミンK拮抗剤のワーファリンは安全に投与できる。ヘパリンも low molecular weight ヘパリンも問題がない。

(4) 抗うつ剤

フルオキセチン, ドキセピン, とリチウムの使用には注意する。米国小児科学会はリチウムを授乳婦に禁忌としているが, トロント小児病院の我々の外来では, リチウムの母乳中濃度を測定することによって指導を個別化している。これはリチウムの排泄に非常な個人差があるためである。

フルオキセチンは乳児の体重増加を遅らせるとの報告⁸⁾があるが, 追加研究がまたれる。ドキセピンは乳児に過度の鎮静効果がみられたとの症例報告があり, できれば他の抗うつ剤を使用した方が良いであろう。

(5) 抗てんかん薬

Exposure Index が10%を越えるのはフェノバルビタール, エソサクシミド, とプリミドンである。代替薬がない場合は, 注意して使用し, 定期的に児の血中濃度をチェックするのがのぞましい。母乳栄養を継続させる可否かは他の社会的要因も考慮して決定する。

(6) 抗感染症薬

副作用の頻度はきわめて低いと考えられるものの, 種々の代替薬が使えるためクロラムフェニコールとテトラサイクリンの使用はさける。

(7) 精神安定剤

ジアゼパムとアルプラゾラムの長期間の使用には注意が必要である。それぞれ副作用の報告があり, 児のクリアランスの程度によってはこれら薬剤の蓄積が問題となり得る。

(8) 免疫抑制剤

米国小児科学会のリストにはサイクロスポリンが禁忌として掲載されている⁹⁾。我々の経験では児のサイクロスポリン血中濃度モニタリングが必要であると考えている。血中濃度の cut-off 値は確立していないが, 我々は一応治療域の50%を目安として母乳継続の是非を決定している。

(9) 放射性薬剤

母乳への分泌量, また生物学的半減期の違いによって, どの程度の期間母乳栄養を停止するかが決定される。すべてが絶対禁忌ではなく, なかには母乳栄養を中断する必要のないものもある。

謝 辞

本校は第27回日本小児臨床薬理学会(久留米市)において講演したものに加筆した。講演の機会を与えていただいた学会の運営委員の方々, 吉田一郎会長そして学会員の皆様に深く感謝いたします。

文献

- 1) Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343: 118-126.
- 2) Matheson I. Drugs taken by mothers in the puerperium. Br Med J 1985; 290: 1588-1589.
- 3) American Academy of Pediatrics. Breast Feeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100: 1035-1037.
- 4) Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet 1992; 339: 261-264.
- 5) Dhillon U, Shenton J, Cook V, Harper P, Watson-Macdonell J, Ito S. The expression of the human organic anion transporter hOCT1 in mammary gland. Clin Pharmacol Ther 1999; 65: 205A.
- 6) Ito S, Koren G. A novel index for expressing exposure of the infant to drugs in breast milk. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 99-102.
- 7) Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior, a preliminary study. Anesthesiology 1990; 73: 864-869.
- 8) Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. Pediatrics 1999; 104: 1120.
- 9) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93: 137-150.

Integration of Translational Science into Pediatric Clinical Pharmacology : Experience of the NICHD PPRU at Children's Mercy Hospital and Clinics in Kansas City, MO.

J. Steven Leeder, Pharm. D., Ph. D.

Section of Developmental Pharmacology and Experimental Therapeutics, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Children's Mercy Hospital Clinics, Kansas City, MO, USA.

In 1994, the United States Food and Drug Administration (FDA) promulgated new pediatric labeling regulations that provided an avenue for manufacturers to insert information pertaining to the clinical pharmacology and therapeutic use of drugs in pediatric patients into approved product labeling. In essence, these regulations obviated the need to conduct pediatric efficacy studies provided that sufficient similarity in disease pathogenesis, course or response to treatment between adult and pediatric patients could be demonstrated. This provision allowed extrapolation of adult efficacy data to pediatric patients and thus, focused on the need for pharmacokinetic "bridging studies" to define age-associated differences in drug disposition and their potential to translate into specific pediatric dosing recommendations. Despite the provisions of the 1994 FDA Pediatric Rule, evidence-based pediatric drug development in the U. S. continued to fall short of the societal need for pediatric labeling. Consequently, the U. S. Congress enacted legislation that spawned the development of pediatric-specific FDA regulations: the FDA Modernization Act (FDAMA) of 1997, and the FDA Final Rule of 1998 (effective April 1999). FDAMA provides an incentive for the pharmaceutical industry for completion of pediatric studies of marketed drug products with patent life remaining while the Final Rule mandates pharmaceutical companies to perform pediatric studies prior to filing of a NDA on new drugs that could benefit pediatric patients and/or will be used in a substantial number (i.e., > 50,000) of pediatric patients.

One response to this need for appropriate drug therapy for pediatric patients was an initiative from the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) to establish a network of Pediatric Pharmacology Research Units (PPRUs). The mission of the PPRU network is to facilitate and promote pediatric labeling of new drugs or drugs already on the market by 1. Conducting studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in children ; 2.

Providing a locus for pre-and post-marketing clinical trial in children conducted by pediatric clinical pharmacologists in collaboration with the pharmaceutical industry ; and 3. Serving as an advisory body to the pharmaceutical industry, regulatory agencies, health professionals and the public on the appropriate use of drugs in children. In 1999, the PPRU network was expanded from seven to 13 sites.

The PPRU site in Kansas City, MO is housed within the 27-member Division of Clinical Pharmacology and Toxicology at Children's Mercy Hospital and Clinics (CMH). Of particular interest are investigations that address developmental differences in drug disposition, action and/or adverse effects necessary for pediatric labeling. A unique feature of the PPRU at CMH is the emphasis on translational research incorporating basic research in the areas of pharmacogenetics and developmental drug biotransformation into Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations. This comprehensive approach to pediatric clinical pharmacology is facilitated by integration of a 3,500 sq ft Pediatric Clinical Research Unit (3,500 sq ft) with a 3,000 sq ft Division of Clinical Pharmacology and Toxicology office complex and a 3,500 sq ft basic research laboratory facility equipped with staff and instrumentation experienced in a variety of lab techniques related to drug and metabolite analyses, cell culture, genotyping, and gene structure and analysis. Examples of translational research related to the ontogeny of cytochromes P450 2D6 and 3A4 as well as integration of pharmacogenetics into pharmacokinetic investigations (tramadol and CYP2D6; omeprazole and CYP2C19) will be presented.

教 育 講 演

米国臨床薬理学会および国際臨床薬理学会からの報告

中村 秀文

久留米大学小児科

現在：国立成育医療センター治験管理室長

Report from the 2000 Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics,
and the 7th World conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics.

Hidefumi Nakamura

Department of Pediatrics, Kurume University

Currently a Director of the Center for Clinical Pharmacology and Research,
National center for Child Health and Development

会長であり私の上司でもある吉田教授のサポートで、2000年3月のアメリカ臨床薬理学会および2000年7月の国際臨床薬理学会に参加させていただくことができた。本講演では各学会の様子について、また欧米の小児臨床薬理学者の活動の様子についてご紹介したい。

サンフランシスコで行われたアメリカ臨床薬理学会では、数ある分科会のひとつとして、小児臨床薬理学会が存在した。小児臨床薬理学会関係の発表は一部は口演であるが、ほとんどはポスターによる発表であった。また小児薬理関係の参加者が集まる会合の中で、一部のポスターについては、各演者がスライドを用いて数分で発表を行い、それについての議論が行われた。この会合の参加者は数年前には50名程度であったが、ここ数年の小児治験の進展に伴う小児薬理学会の発展のせい、ヨーロッパからの参加者を含めて100名を超え、会場には立ち見の参加者が出るほどであった。また、アメリカとカナダで共通の小児臨床薬理トレーニングのガイドラインを作ろうという会合も持たれ、ヨーロッパからも数名、また日本の参加者からは私が参加し、各国のトレーニングの現状について、またガイドライン作成についてのアイデアが交換された。

国際臨床薬理学会は、ヨーロッパ臨床薬理学会と同時に開催という形で、イタリアのフィレンツェで行われた。この学会では、小児薬理学会関係の発表はほとんどポスターで、Stephen P. Spielberg 先生を司会として、ポスターを前に活発な議論が行われた。イギリス、アメリカといったいわゆる臨床薬理先進国からの参加者にまじって、ポーランド、ロシア、ボスニア・ヘルツェゴビナなどからの参加者も発表していた。アメリカ臨床薬理学会における発表に比べると、やや質の落ちるものも多いように感じたが、これはアメリカが世界の小児臨床薬理学会のリーダーシップをとっていることの現れであるだろうし、また11月にイエルサレムで開催される、ヨーロッパ小児臨床薬理学会に参加するために、この学会に参加していない研究者もいるせいであろうと推測された。

両学会で発表された演題の一部についても紹介する予定である。いずれの学会にも日本からの発表はなく、今後我々も積極的に日本国内での研究の成果を、このような国際的な学会で発表し、日本の小児臨床薬理学会の質が向上していることを世界にアピールすべきであると感じた。

エピジェネティクスとヒト疾患

中尾 光善

熊本大学医学部腫瘍医学講座

Epigenetics and human diseases

Mitsuyoshi Nakao

Department of Tumor Genetics and Biology, Kumamoto University School of Medicine

はじめに

ひとつの受精卵から発生分化した一個体内の細胞群は基本的に同一ゲノムを有しているのに、それぞれが固有の形態や細胞機能を果たしている。これは、ゲノム上の遺伝子の活用方法、すなわちエピジェネティクスが異なっている所以に他ならない。「エピジェネティクス (epigenetics)」とは遺伝子機能が選択的に活性化または不活性化される機構であり、DNAの塩基配列そのものではない高次の遺伝情報を提供している¹⁾。最近、DNAメチル化酵素、メチル化 CpG 結合タンパク質、ヒストン修飾酵素、クロマチン再構築因子等の新しい分子群が相次いで発見された。転写、複製、染色体、ゲノムの安定性、変異と修復、発生分化、発がん、免疫システムなど多様な基本生命活動に関わるとともに、ヒトの疾患や病態に広く関連することが明らかになった。そのため、21世紀の薬剤開発の格好の標的であると重要視されている。本稿では、エピジェネティクスの基本的な概念および小児医学・薬理学との接点について述べる。

1. DNA メチル化のシステム

1) DNA のメチル化

哺乳類動物のゲノムでは、5'-CpG-3'の2塩基配列のシトシンの5位炭素原子がメチル基修飾を受けている。この場合、塩基対をなす3'-GpC-5'のシトシンも同様に対称的にメチル化されている。ゲノム上の全ての CpG 配列の60~90%がメチル化されており、非メチル化 CpG は遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランド (CpG island) に主に認められる。通常、コアのプロモーター部分と転写開始点は CpG アイランドの中に位置しており、この領域がメチル化されると遺伝子発現は強く抑制される。

以下のように、DNAのメチル化はゲノム機能を可逆的に調節している。発生過程でDNAメチル化が動的に変化して細胞の分化能が決定されている。分化後の組織特異的な遺伝子発現にもメチル化は重要な働きをしている。ゲノムインプリンティングやX染色体不活性化はエピジェネティックな現象であり、メチル化の重要性が確実視されている。多くの腫瘍でメチル化の異常はがん抑制

遺伝子を不活性化したり、ゲノムの不安定性を助長する。また、ゲノムのメチル化シトシンは脱アミノ化反応でチミンに変化しやすいので、この結果生じた T-G ミスマッチが修復されないと遺伝病やがんの遺伝子変異の主要原因になっている。遺伝子治療・研究・産業用の外来遺伝子が宿主細胞内でメチル化を受けて不活性化される。

2) DNA メチル化酵素

DNAメチル化酵素には、維持型メチル化酵素 (DNA methyltransferase:DNMT1) と新規型メチル化酵素 (de novo methylase) がある²⁾。維持型メチル化酵素は、2本鎖DNAの片方鎖のみがメチル化状態にあるヘミメチル化DNAを基質とする活性が高いので、DNA複製において新規に合成された娘鎖に親鎖と同じパターンでのメチル化修飾を行う。一方、最近同定された新規型メチル化酵素 (DNMT3a, DNMT3b) は、本来メチル化されていない CpG 塩基対にメチル基を付加する活性を持っており、新たなメチル化 CpG を創造することになる。これは、細胞の発生や分化、腫瘍化の過程でのDNAメチル化の獲得に関与していると考えられる。しかも、DNMT3bが免疫不全、染色体のセントロメアの低メチル化と不安定性、顔貌異常で特徴づけられる ICF 症候群 (Immunodeficiency in association with centromere instability of chromosomes 1,9, and 16 and facial anomalies) の原因遺伝子であることが報告された。

3) メチル化 CpG 結合

タンパク質DNAメチル化は、複製における鋳型鎖やゲノムインプリンティングにおける親由来を識別する印になったり、多くのメチル化感受性転写因子のDNA結合を直接的に阻害することが知られている。一方、Sp1などのメチル化非感受性転写因子による転写を阻害するためには、遺伝子プロモーターのメチル化に加えてメチル化 CpG 結合タンパク質 (methyl-CpG binding protein) が必要である。メチル化 CpG 結合タンパク質にはDNAメチル化のパターンというエピジェネティックな遺伝情報を解読する役割があり、DNAメチル化とヒストン修飾・クロマチンの相互作用を仲介している。現在、メチル化

DNA結合ドメイン (methylated-DNA binding domain: MBD) をもつ5種類のメンバーが知られており、T-G ミスマッチに対するグリコシラーゼ活性でDNA修復に関与するMBD4を除いては、MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3は転写抑制に働くと考えられている²⁾。ヒト疾患との関連性として、X染色体上に位置するMeCP2遺伝子の変異がRett症候群の患者で見出された。本症候群は、女性の神経発達障害で最も頻度の高い疾患であり、出生後6-18ヵ月から言語の喪失、自閉症、失調、手揉み動作、発達遅滞が認められる。また、マイクロサテライト不安定性をもつ腫瘍でMBD4遺伝子に変異していることも判明した。

2. クロマチンの変換システム

細胞核内のDNAはタンパク質との複合体の形に折り畳まれており、クロマチン (chromatin) と総称している。クロマチンの基本ユニットがヌクレオソーム (nucleosome) であり、複数のヒストンとともに構成されている。ヒストンのN末端領域の修飾 (アセチル化、リン酸化、メチル化、ユビキチン化、ADPリボース化) の組合せが遺伝子発現、DNA複製、細胞分裂などのプロセスに影響を与えているという“ヒストン・コード (histone code)”という概念が提案されている³⁾。他に注目されることは、白血病の原因タンパク質PMLが中核となったPML核内ボディと呼ばれるユニークな構造体がヒストンの修飾酵素や転写因子群に広く影響していることである。ここでは、クロマチンの変換システムとしてヒストン修飾酵素

とクロマチン再構築複合体を取り上げる。

1) ヒストン修飾酵素

ヒストン (とりわけ、H3/H4) の高アセチル化はクロマチンをゆるく伸展して、遺伝子発現を活性化する方向に働いている。CBP/p300やPCAFなどの転写コアクティベーターがヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase: HAT) 活性をもっている。一方、ヒストンの低アセチル化はクロマチンを凝縮して転写を不活性化する。転写コリプレッサー複合体の中で、ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) が働いている。現在までに、HDAC1/HDAC2を構成分子とする複合体には、SIN3複合体とMi2-NuRD (nucleosome-remodelling histone deacetylase) 複合体の2つが知られている。SIN3複合体は、特定の塩基配列を標的にする転写因子やメチル化CpG結合タンパク質 (MeCP2およびMBD2) を介してクロマチンに作用している。一方、Mi2-NuRD複合体では、構成要素のひとつであるMBD3がMBD2と相互作用することで、その複合体をメチル化DNAにリクルートすることが示唆されている。SIN3複合体が長期の転写抑制に、Mi2-NuRD複合体が短期の転写抑制に働くと言われているが、両者がどのように機能を分担しているのかは興味深い点である。現在、ヒトのヒストン脱アセチル化酵素は、クラスI (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8) およびクラスII (HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7) に大別されている。

表1. エピジェネティクスとヒト疾患

遺伝子/タンパク質	ヒト疾患および病態
(1) DNAメチル化のシステム	
MeCP2の変異	Rett 症候群
MBD2	大腸癌抗原
MBD4の変異	マイクロサテライト不安定性の癌
DNMT3bの変異	ICF 症候群
(2) エピジェネティクスに制御される遺伝子	
FMR-1の不活性化	脆弱 × 精神遅滞
IGF2の両アレル発現	Wilms 腫瘍
インプリンティング遺伝子の不活性化	Prader-Willi および Angelman 症候群
がん抑制遺伝子の不活性化	Beckwith-Wiedemann 症候群
× 不活性化センター (Xist) の不活性化	多くの腫瘍
(3) ヒストンのアセチル化酵素	× 連鎖性遺伝子の機能的ダイソミー
CBPの変異	Rubinstein-Taybi 症候群
p300の変異	胃癌、大腸癌、悪性脳腫瘍
MOZ-CBP 転座融合	急性骨髄性白血病
MLL-CBP 転座融合	いくつかの白血病
(4) ヒストンの修飾	
ヒストン H3 のリン酸化障害 (RSK-2 の変異)	Coffin-Lowry 症候群
(5) クロマチン再構築のシステム	
Mi2	皮膚筋炎の自己抗体の抗原
MTA1	癌の転移能
hSNF5/Ini1 の変異	Rhabdoid 腫瘍
BRG1 の変異	腫瘍細胞
(6) 細胞の増殖分化因子	
PML-RAR α 転座融合	急性前骨髄性白血病

2) クロマチン再構築因子

転写, 複製, 修復, 組み換えなどはクロマチンレベルで動的に行われている。クロマチン再構築 (chromatin remodeling) とは, ヌクレオソームの位置やコンフォーメーションが変化することで, クロマチンの形成および解除が行われることを意味している。ATP 依存性のクロマチン再構築複合体が数多く見い出されており, 中でも SWI/SNF ファミリーと ISWI ファミリーが最もよく解析されている⁴⁾。ヒトのクロマチン再構築複合体について整理すると, BRG1 または hBRM, がん抑制タンパク質 hSNF5/Ini-1 を含む巨大な多分子構造体である hSWI/SNF 複合体は主に遺伝子転写の活性化に, hSNF2H を含むヘテロダイマーの RSF 複合体は転写開始に関わる。前述の Mi2-NuRD 複合体は Mi2 と HDAC によってクロマチン再構築と遺伝子の転写抑制に働くことが報告されている。詳細については文献5) を参考にされたい。

まとめ

遺伝情報という「ことば」は, クロマチンという「かたち」で支えられている。エピジェネティクスはゲノムに「うごき」を与える生体内システムであり, DNA を場とした生命活動の全てに関わるとしても過言ではない。本稿を終えるに当たって, エピジェネティクスに関連し

たヒトの疾患や病態の報告が増えていることは, ここで取り上げた分子や複合体が新しい薬剤開発の標的となり得ることを示している (表1)。実際に, HDAC 阻害剤は抗癌剤の有力な候補として国際的に認識されている。ポストゲノムとしてのエピジェネティクス研究は, 生物の遺伝子活用についての基本原理を解明するとともに, これからの医学・生命科学に重要な影響を与えるであろう。

文献

- 1) Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science* 1999; 286: 481-486.
- 2) Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression-belts, braces, and chromatin. *Cell* 1999; 99: 451-454.
- 3) Cheung P, Allis CD, Sassone-Corsi P. Signaling to chromatin through histone modifications. *Cell* 2000; 103: 263-271.
- 4) Kingston RE, Narlikar GJ. ATP-dependent remodeling and acetylation as regulators of chromatin fluidity. *Genes Dev* 1999; 13: 2339-2352.
- 5) 中尾光善. ゲノム情報を活用する高次の生物システム. 細胞工学. 2001; 20: 342-349.

シンポジウム I

ポピュレーションファーマコキネティクスの
小児臨床試験への適用

湯川 榮二

九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野

Population Pharmacokinetic Approach for Pediatric Pharmacokinetic Studies

Eiji Yukawa

Laboratory of Clinical Pharmacokinetics,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,

はじめに

薬物動態に基づく合理的な個別投与計画を行うためには、投与量と血中濃度との法則性を知るとともに、個人差を引き起こす病態生理学的・薬剤学的要因の解明が要求される。たとえば、腎機能や肝機能低下が薬物クリアランスに及ぼす影響、加齢がもたらす薬物排泄や体内分布への影響、併用薬や剤型の違いによる吸収率の変動などの情報が豊富ほど患者の個人的特徴にあわせた薬物治療が可能となる。しかし、小児の薬物治療の基礎となる薬物動態情報については従来から不足が指摘されている。小児における医薬品の薬用量を合理的に設定し、患者個別に投与量の調節を行うためにも、開発段階あるいは市販後早期に薬物動態の特性を明らかにする努力がなされるべきである。

従来の薬物動態研究は主に個々における動態を基にして進められ、薬剤投与後の血中濃度を多数回（通常6～10点）測定し、適当な動態モデルに当てはめることによって、個人におけるクリアランス、分布容積、半減期等を算出して進められてきた。また、それらの薬物動態パラメータの再現性や個人差の大きさは複数の被験者から得られる値の平均と標準偏差によって評価される。ところが、この方法を小児等の弱者に強いることはかなりの苦痛を伴い実行し難いものがある。

ポピュレーションファーマコキネティクスは、この問題を解決し得る新しい方法論として注目を集めている¹⁻⁷⁾。すなわち、一人の被験者から多数回の採血を強いるのではなく、多数の被験者から一人当たり1～3点と無理なく採血する臨床試験プロトコル（薬物動態スクリーニング）を採用することによって、薬物動態に対する病態生理学的・薬剤学的影響因子を定量化できる方法として期待されている。従って、小児における薬物動態研究にこの方法論を積極的に取り入れて効率良く有効に活用すべきである。

1. ポピュレーションファーマコキネティクス

薬物動態に基づく個別化投与計画を行うためには、投与量や投与方法と血中濃度との法則性を知り、患者間の個人差を引き起こす病態生理学的・薬剤学的要因の解明が必要である。例えば、同じ用量が投与されたとしても、バイオアベイラビリティ、分布容積、クリアランスなどの薬物動態を規定するパラメータが、患者の年齢、体重、病態、肝臓や腎臓の機能、遺伝的要因、環境的要因など多くの要因によって変動し、結果として血中濃度の患者間の個人差を生み出す。

個別投与計画のために、被験者個人における体内動態パラメータの推定を行おうとすると少なくとも6～10ポイント近くの経時的な血中濃度測定値を必要とする。しかし、疾病を有する患者、特に小児や高齢者から多数の採血を行うことは医療上および倫理上困難である。

この問題を解決する方法論としてポピュレーションファーマコキネティクスがある。ポピュレーションファーマコキネティクスの目的は、実際に薬物を投与された患者母集団を対象として各個人からはできるだけ少ない採血点数で、薬物動態の個人差を引き起こす要因を見つけだすことにあり、得られた情報はポピュレーションパラメータと呼ばれ、医師の処方支援する科学的根拠として医師・薬剤師に利用されている。

2. 薬物の平均的体内動態パラメータ

薬物の平均的な体内動態パラメータの推定には、次のような方法が使われている。

1) NPD (naive pooled data) 法

多くの被験者から得られた血中濃度測定値をあたかもある一人の平均的な被験者から得られた測定値としてひとまとめにして解析する方法である。この場合、血中濃度を1点しか測定していない被験者のデータも含めることができるが、個体間変動に関する情報は得られない。

2) NAD (naive averaging of data) 法

すべての被験者について血中濃度の測定時点が揃っているときに、各時間毎に算出した測定値の平均に対して解析する方法である。第I相臨床試験のように測定時点をコントロールした状況に用いられるが、個体間変動に関する情報は得られない。また、データの平均化は歪められた解析結果を生じる危険性がある。

3) STS (standard two stage) 法

各被験者毎の体内動態を解析するのに十分な測定値が得られている場合、まず各人の体内動態パラメータを推定し、次に、それらの値の平均や個体間および個体内変動を算出する方法である。この方法では、個別に各人の体内動態パラメータを推定しうだけの採血回数を必要とし、それに満たないデータは利用することができない。

4) NONMEM (nonlinear mixed effect model) 法

この方法は、各被験者毎に体内動態の解析を行わず、複数以上の被験者を同時に取り扱い、体内動態パラメータとあわせて個体間変動、個体内変動を一斉に推定することから同時的解析法とも呼ぶことができる。一般に、薬物の血中濃度は、具体的な体内動態パラメータによって説明される部分（固定効果；fixed effect）とその他の未知の部分（変量効果；random effect）に分けて考えられるが、この両効果を同時に推定することから混合効果モデル（mixed effect model）法と呼ばれる。

カリフォルニア大学のBealとSheiner⁸⁾は、この同時的解析のために開発したプログラムをNONMEMと命名している。一般的に、ポピュレーションファーマコキネティクス解析と表現した場合、この混合効果モデルに基づく同時的解析法を意味する。

この方法によれば、各被験者からは全体としてはほぼランダムな時点に最低1ポイントの測定点を得られれば解析可能であり、体内動態パラメータと病態生理学的・薬剤学的要因との関係の検討も、STS法のようにあらかじ

め検討目的の要因を有する被験者を層別化しておく必要はなく、ランダムに多くの被験者から測定点を得ておき、解析の過程で有意な関係を検定できる特徴を持っている。従って、NPD法とSTS法の長所を合わせ持った解析法である。

3. ポピュレーションファーマコキネティクス推定のための一般的な方法論

ポピュレーションファーマコキネティクスによって体内動態の変動性を把握する方法を分類する⁹⁾と次のようになる（Figure1）。

1) Full study（標準的な薬物動態試験）

薬物動態に関する平均的なパラメータ値と分散を得るために、10～20名の被験者を対象に薬物を投与し、その後の血中濃度を経時的に頻繁に（6～10点）測定する方法である。一般によく採られる解析方法としてSTS法およびNONMEM法が知られている。医薬品開発における臨床試験としては標準的な方法であり、試験結果に対する精度は高いが、被験者への負担が大きいため実施に制約を伴う方法である。

2) Pharmacokinetic screen（薬物動態スクリーニング）

この方法は原理的に各被験者から1～2点以上の少ない測定値があれば解析可能であることから、個々の被験者の負担が少なくすむ長所を有している。そのため、多くの被験者から測定値を収集することが可能となり、変動要因の探索にも有利である。

a) Single trough screen

薬物が繰り返し投与され定常状態にある被験者から薬物投与直前の最低値（またはその付近）の1点の採血を行う。薬物動態パラメータとしてはクリアランスの評価が可能で、分布容積などの他のパラメータについての情報は得られない。変動性については、個体間変動の情報を得られるが、個体内変動に関する情報は得られない。

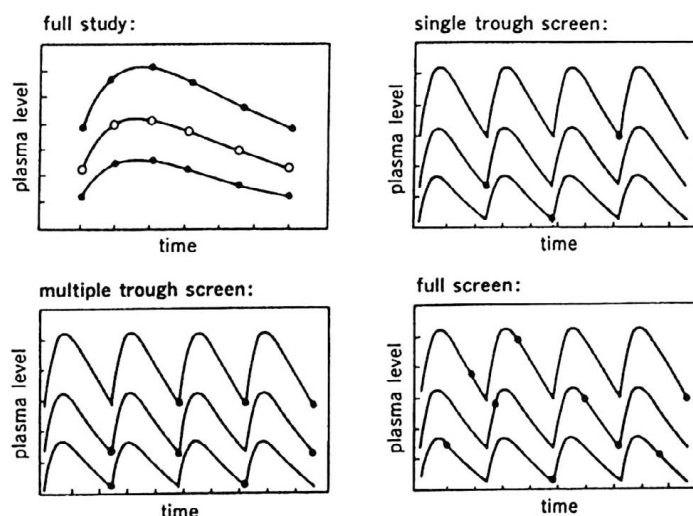


Figure 1. Sampling designs of population pharmacokinetic approach.

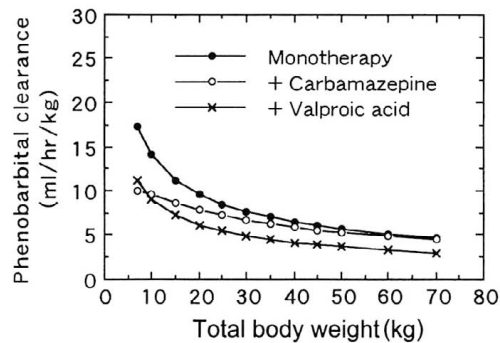


Figure 2. Effect of total body weight on phenobarbital clearance.

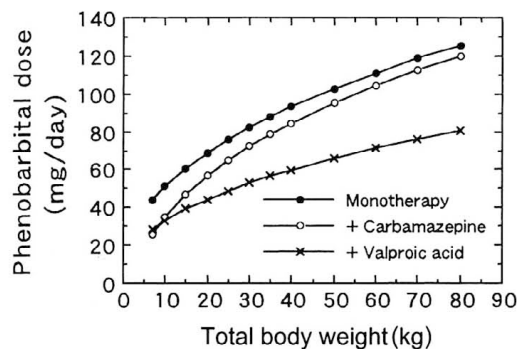


Figure 3. Phenobarbital dose needed to achieve a serum concentration of 15µg/ml in patient with and without carbamazepine or valproic acid cotherapy.

b) Multiple trough screen

薬物が繰り返し投与され定常状態にある被験者から薬物投与直前の最低値（またはその付近）の時期の異なる2点以上の採血を行う。1点採血の被験者を含めて検討可能である。血中濃度と被験者の背景および同一被験者から時期の異なる2点以上の血中濃度を収集しているの、個体内変動に関する情報を知ることができる。しかし、Single trough screenと同様にクリアランスの評価は可能であるが、分布容積などの他のパラメータについての情報は得られない。この場合、解析にはNONMEM法を用いる。

c) Full screen

薬物投与後の種々の時間帯（吸収・分布・排泄）に被験者当たり複数点（3点程度）の採血を行う。解析には、NONMEM法を用いクリアランス、分布容積などの薬物動態パラメータの平均値とそれらの変動性（個体間および個体内変動）に関する情報を知ることができる。

4. 適用例

4-1. 小児におけるクリアランス変動要因の把握と薬用量
てんかん治療最適化のためにフェノバルビタール、カ

ルバマゼピンおよびバルプロ酸を対象薬物として、a) クリアランスが、小児から成人への成長過程でどのように変化するか、つまり年齢、体重、性別、薬物の投与量等がクリアランスにどのような影響を与えているか、b) 抗てんかん薬の併用がクリアランスにどのような影響を与えるのか、c) 解明された変動要因を基にして目的の血中濃度達成に必要な投与量予測の可能性について紹介する。

4-1-1. フェノバルビタール

対象患者349名-血中濃度値648点の母集団薬物動態解析の結果¹⁰⁾、小児から成人への成長過程の指標としては、体重が年齢よりもすぐれていることが示唆された。つまり、小児から成人への成長過程におけるフェノバルビタールクリアランスの変化は、 $CL=52.3 \cdot TBW^{-0.567} \cdot CO$ として表現でき、体重5kgから30kgへの成長と共に低下し、体重40kgを過ぎたあたりからほぼ一定になることが示された。ここで、COはフェノバルビタール単独投与のときに1、カルバマゼピンとの併用では46.4^(-1/TBW)、バルプロ酸との併用では0.642の値をとる。Figure2にはフェノバルビタールクリアランスと体重の関係を示した。バルプロ酸の併用によって、フェノバルビタールクリアランスは35.8%の減少を示した。カルバマゼピンとの併用で

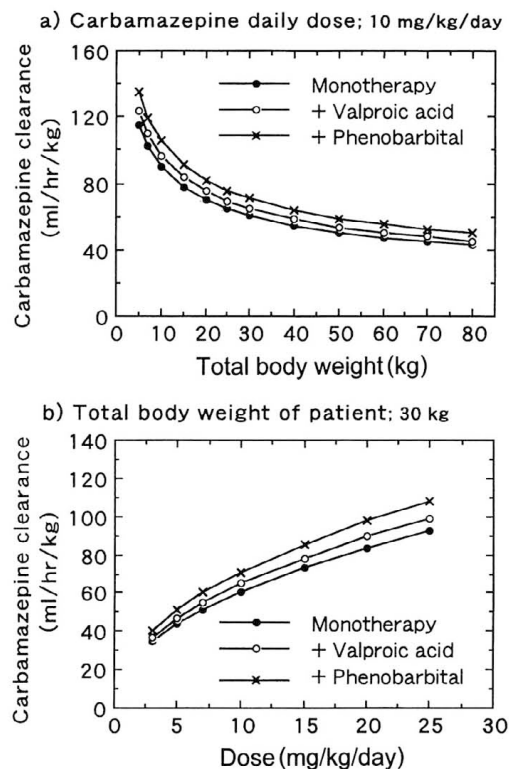


Figure 4. Effects of total body weight and daily dose on carbamazepine clearance.

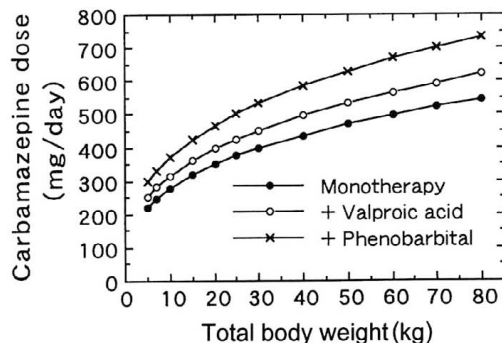


Figure 5. Carbamazepine dose needed to achieve a serum concentration of 8µg/ml in patient with and without phenobarbital or valproic acid cotherapy.

は、年少児ほどその影響を強く受け、年長児ではそれほど影響を受けないことが明らかになった。フェノバルビタールクリアランスの個体間変動は44.5%で、体重および併用薬を影響因子として考慮することにより21.2%まで減らすことが可能となった。

Figure3には、今回得られたクリアランス変動要因を基に治療域の中間値15µg/mlの血中濃度を達成するのに必要な小児薬用量を示した。

4-1-2. カルバマゼピン

対象患者292名-血中濃度値597点の母集団薬物動態解析の結果¹¹⁾、小児から成人への成長過程におけるカルバマゼピンクリアランスの変化は、 $CL=70.8 \cdot TBW^{-0.361} \cdot DOSE^{0.465} \cdot CO$ として表現でき、体重5kgから30kgへの

成長と共に低下し、体重40kgを過ぎたあたりからほぼ一定になることが示された。また、カルバマゼピン投与量(mg/kg/day)の増加と共に、クリアランスは上昇する傾向を示した。ここでCOはカルバマゼピン単独投与のときに1を、バルプロ酸との併用では1.07を、フェノバルビタールとの併用では1.17の数値をとる。Figure4aにはカルバマゼピン投与量10mg/kg/dayのときのクリアランスと体重の関係を示した。Figure4bには体重30kgの患者のクリアランスとカルバマゼピン投与量の関係を示した。バルプロ酸の併用によって、カルバマゼピンクリアランスは相対的に7.0%の増加を示し、フェノバルビタールとの併用では相対的に17.0%の増加を示した。カルバマゼピンクリアランスの個体間変動は31.3%で、体重、投

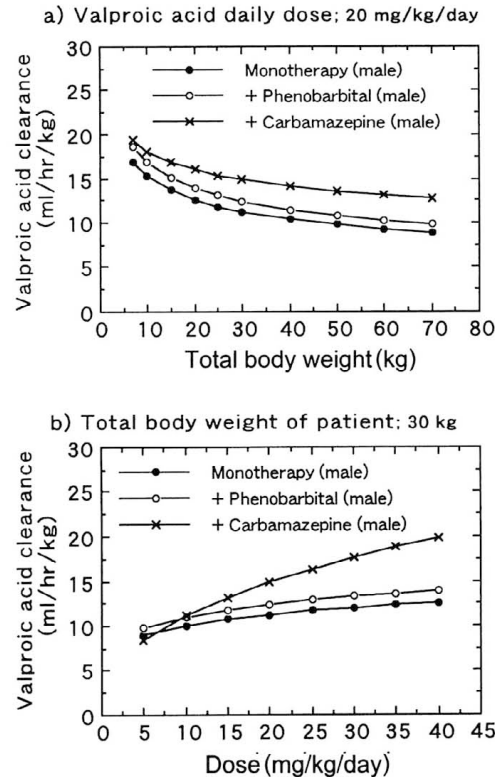


Figure 6. Effects of total body weight and daily dose on valproic acid clearance.

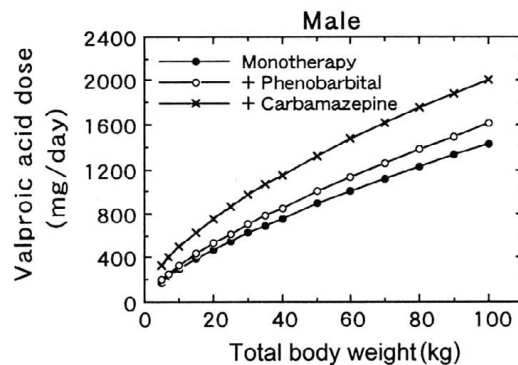


Figure 7. Valproic acid dose needed to achieve a serum concentration of 75 µg/ml in patient(male) with and without phenobarbital or carbamazepine cotherapy.

与量および併用薬を影響因子として考慮することにより14.4%まで減らすことが可能となった。

Figure5には、今回得られたクリアランス変動要因を基に治療域の中間値8 µg/mlの血中濃度を達成するのに必要な小児薬用量を示した。

4-1-3. バルプロ酸

対象患者400名-血中濃度値792点の母集団薬物動態解析の結果¹²⁾、小児から成人への成長過程におけるバルプロ酸クリアランスの変化は、 $CL=15.6 \cdot TBW^{-0.252} \cdot DOSE^{0.183} \cdot 0.898^{GEN} \cdot CO$ として表現でき、体重5kgから30kgへの成長と共に低下し、体重40kgを過ぎたあたり

からはほぼ一定になることが示された。また、バルプロ酸投与量 (mg/kg/day) の増加と共に、クリアランスは上昇する傾向を示した。ここでCOはバルプロ酸単独投与のときに1を、フェノバルビタールとの併用では1.10を、カルバマゼピンとの併用では $0.769 \cdot DOSE^{0.179}$ の数値をとる。GENは男性のときにゼロを、女性のときに1の数値をとり、女性は男性より約10%程度小さなクリアランスを示すことがわかった。Figure6aにはバルプロ酸投与量20mg/kg/dayのときのクリアランスと体重の関係を示した。Figure6bには体重30kgの患者のクリアランスとバルプロ酸投与量の関係を示した。フェノバルビタールの

Table 1. 新生児薬物療法におけるNONMEM解析 (1) テオフィリン

1. Moore et al. (1989) 血管内/経口(シロップ剤); 1-コンパートメント	
測定点/症例数: 391点/108人 (3.6点/人)	
在胎週齢: 31週 (24-42週)	
出生体重: 1.5kg (0.6-4.2kg)	
生後体重: 3.8kg (0.8-7.6kg)	
生後週齢: 8.4週 (0.5-26週)	
$CL(mL/hr) = (17.5 \cdot \text{生後体重}^{1.28} + 1.17 \cdot \text{生後週齢}) \cdot 0.879 \text{parenteral nutrition}$	個体間変動: 16%
$Vd(L/kg) = 0.858$	個体間変動: 推定できず
残差変動 = 1.2 $\mu g/mL$	
2. Lee et al. (1996) 血管内/経口(液剤); 1-コンパートメント	
測定点/症例数: 426点/82人 (5.2点/人)	
在胎週齢: 28.5週 (24-32週)	
出生体重: 1.15kg (0.374-1.499kg)	
生後体重: 1.67kg (0.816-3.47kg)	
生後日齢: 38日 (7-111日)	
$CL(mL/hr) = 12.3 \cdot \text{生後体重} + 0.377 \cdot \text{生後日齢}$	個体間変動: 15%
$Vd(L/kg) = 0.937$	個体間変動: 43.5%
$F = 0.918$; 液剤	個体間変動: 15.9%
残差変動 = 1.93 $\mu g/mL$	
3. Preez et al. (1999) 血管内; 1-コンパートメント	
測定点/症例数: 263点/105人 (2.9点/人)	
在胎週齢: 30.8週 (26-34週)	
出生体重: 1.3kg (0.7-1.9kg)	
生後日齢: 1.1日 (1-2日)	
修正週齢: 31週 (26.1-34.1週)	
$CL(mL/hr) = 6 \cdot \text{生後体重}^{0.75} \cdot 1.47 \text{oxygen support}$	個体間変動: 56%
$Vd(L/kg) = 0.63$	個体間変動: 47%
残差変動 = 16%	

併用によって、バルプロ酸クリアランスは相対的に10.0%の増加を示した。しかし、カルバマゼピンとの併用ではバルプロ酸投与量の増加と共にバルプロ酸クリアランスに与える併用効果が増強すること、つまり単独群に比べて投与量の増加に伴って15～50%程度上昇することが明らかとなった。バルプロ酸クリアランスの個体間変動は24.0%で、体重、投与量、性別および併用薬を影響因子として考慮することにより14.1%まで減らすことが可能となった。

Figure7には、今回得られたクリアランス変動要因を基に治療域の中間値75 $\mu g/mL$ の血中濃度を達成するのに必要な小児薬用量を示した。

4-2. 新生児における薬物動態変動要因の把握

未熟児無呼吸発作の治療に広く使用されているテオフィリンやカフェインは、新生児と成人を比較すると両者間の半減期の差が顕著で、新生児のほうが成人より著しく長いことが知られている。そこで、新生児の薬物動態がどのような病態生理学的・薬剤学的要因によって影響を受けるのか、最近のNONMEM解析による報告を通して紹介する。

4-2-1. テオフィリン

テオフィリンのNONMEM解析による報告をTable1に示した。分布容積は0.63～0.937 L/kg とほぼ同じような値が得られている。クリアランスの変動要因としては、生後体重、生後日齢や週齢、非経口栄養および酸素供給が明らかにされている。これらのパラメータを用いて生後体重2.5kg、生後日齢7日の新生児のクリアランスを算出すると、Mooreら¹³⁾では57.7mL/hr、Leeら¹⁴⁾は33.4mL/hr、Preezら¹⁵⁾では11.9mL/hrとなり、報告によってかなりの違いがある。新生児における適正な薬物投与計画のためにも、わが国における母集団薬物動態解析が望まれる。

4-2-2. カフェイン

カフェインのNONMEM解析による報告をTable2に示した。クリアランスの変動要因としては、生後体重、生後日齢や週齢、非経口栄養および在胎週齢が明らかにされている。これらのパラメータを用いて生後体重2.5kg、生後日齢7日の新生児のクリアランスを算出すると、Thomsonら¹⁶⁾では15.8mL/hr、Leeら¹⁷⁾は10.9mL/hr、Falcaoら¹⁸⁾では15.7mL/hrとなり、ほぼ同じような値が得られている。

Table 2. 新生児薬物療法におけるNONMEM解析 (2) カフェイン

1. Thomson et al. (1996) 血管内; 1-コンパートメント		
測定点/症例数: 263点/80人 (3.3点/人)		
生後体重: 0.6-2.9kg		
生後日齢: 1-100日		
修正週齢: 25-41週		
$CL(L/day)=0.145 \cdot \text{生後体重}+0.00236 \cdot \text{生後日齢}$	個体間変動: 20%	
$Vd(L)=0.818$	個体間変動: 24%	
残差変動=13 $\mu\text{mol/L}$		
2. Falcao et al. (1997) 血管内/経口(シロップ剤); 1-コンパートメント		
測定点/症例数: 145点/75人 (1.9点/人)		
在胎週齢: 23-35週		
出生体重: 0.6-2.0kg		
生後体重: 0.6-2.7kg		
生後日齢: 1-78日		
修正週齢: 26-38週		
$CL(mL/hr)=5.81 \cdot \text{生後体重}+1.22 \cdot \text{生後週齢}$	個体間変動: 14.87%	
在胎週齢 ≤ 28 週	24.3%低下	
非経口栄養	16.4%低下	
$Vd(L/kg)=0.911$	個体間変動: 推定できず	
残差変動=18.44%		
3. Lee et al. (1997) 血管内; 1-コンパートメント		
測定点/症例数: 430点/89人 (4.8点/人)		
在胎週齢: 28.2週(24-31週)		
出生体重: 1.167kg(0.571-2.307kg)		
生後体重: 0.6-2.7kg		
生後日齢: 4日(2-15日)		
$CL(mL/hr)=3.99 \cdot \text{生後体重}+0.128 \cdot \text{生後日齢}$	個体間変動: 25%	
在胎週齢 >28 週	$Vd(L)=0.764 \cdot \text{生後体重}+0.0468 \cdot \text{生後日齢}$	
在胎週齢 ≤ 28 週	$Vd(L)=0.755 \cdot \text{生後体重}+0.0224 \cdot \text{生後日齢}$	
	個体間変動: 11%	
残差変動=3.9 $\mu\text{g/mL}$		

おわりに

NONMEM法によるポピュレーションファーマコキネティクス解析の利点は、①一人当たりの血中濃度測定が1～3点と少なくても、多くの被験者からデータを集め、集団として十分な情報量があれば解析可能である、②個人差を引き起こす影響因子を見出し、定量的に把握可能である、③特殊集団における薬物動態評価と用量調整の根拠を見出せる、④薬物相互作用のスクリーニングが可能なことである。従って、小児における薬物動態研究にこの方法論を積極的に取り入れて効率良く有効に活用すべきである。

文献

- 堀了平監修. “薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門”, 薬業時報社, 東京, 1988.
- 谷川原祐介. 医薬品開発における Population Pharmacokinetic アプローチ. PHARM TECH JAPAN, 1988; 4: 891-900.
- 谷川原祐介. “生物薬剤学—最近の進歩”, 伊賀立二, 奥村勝彦編集, 薬業時報社, 東京, 1989; pp.357-370.
- 谷川原祐介. “医療薬学”, 堀了平, 北澤式文, 奥村勝彦編著, 廣川書店, 東京, 1990; pp. 147-158.
- 緒方宏泰. 薬物体内動態の母集団パラメータの算出とその臨床応用・NONMEMによる解析とベイズ法による推定. ファルマシア, 1990; 26: 1237-1242.
- 谷川原祐介. Population pharmacokinetics の活用. 医学のあゆみ, 1990; 171: 667-670.
- 緒方宏泰. 新薬開発における Population Pharmacokinetics の適用. ファルマシア, 1998; 34: 339-343.
- Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's guide, NONMEM Project Group, University of California, San Francisco, 1992.
- Sheiner LB, Benet LZ. Premarketing observational studies of population pharmacokinetics of new drugs. Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 481-487.
- Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama

- T. Detection of a drug-drug interaction on population-based phenobarbitone clearance using nonlinear mixed-effects modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 69-74.
- 11) 湯川栄二. てんかん治療最適化のための母集団薬物動態解析—成長過程における体内動態変動要因の解明—. てんかん治療研究振興財団研究年報, 1998; 10: 78-82.
 - 12) Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: Influence of drug-drug interaction and patient characteristics. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1160-1167.
 - 13) Moore ES, Faix RG, Banagale RC, Grasela TH. The population pharmacokinetics of theophylline in neonates and young infants. *J Pharmacokinet Biopharm* 1989; 17: 47-66.
 - 14) Lee TC, Charles BG, Steer PA, Flenady VJ, Grant TC. Theophylline population pharmacokinetics from routine monitoring data in very premature infants with apnoea. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 191-200.
 - 15) Du Preez MJ, Botha JH, McFadyen ML, Holford NH. The pharmacokinetics of theophylline in premature neonates during the first few days after birth. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 598-603.
 - 16) Thomson AH, Kerr S, Wright S. Population pharmacokinetics of caffeine in neonates and young infants. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 245-253.
 - 17) Lee TC, Charles B, Steer P, Flenady V, Shearman A. Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 628-640.
 - 18) Falcao AC, Fernandez de Gatta MM, Delgado Iribarnegaray MF, et al. Population pharmacokinetics of caffeine in premature neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 211-217.

製薬企業から見た小児臨床試験の現状と問題点

桑原 雅明

日本製薬工業協会 ICH プロジェクト E11 トピックリーダー
武田薬品工業株式会社 医薬開発本部

Current Situation and Problems in Pediatric Clinical Trials from the Pharmaceutical companies' point of View

Masaaki Kuwahara

JPMA ICH E11 Topic leader Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan

臨床試験は医薬品の成果を社会に還元する最終段階に位置付けられる重要な過程である。近年、臨床試験はICHの取り組みによって国際化が進展し、従来に比べ一層の倫理性、科学性及び信頼性が要求されるようになった。しかし我が国の臨床試験は、産官学の実施体制の未整備から、欧米に比べ著しい遅れをとっている。特に小児に対する臨床試験は、製薬企業、当局、医師三者のそれぞれの要因が相互に関連し、その停滞が顕著化している。

小児臨床試験の現状と問題点について、治験依頼者、企業サイドの観点から考察、問題解決の方法について述べたい。

講演要旨

- I. E11 Step 4の問題点
- II. 依頼者側の問題点
- III. 依頼者側から見た医療機関の問題点
- IV. 規制当局への要望
- V. 小児科学会への要望

まず、小児臨床試験を実施する上での治験依頼者及び医療機関の問題点について述べた後、それらを解決するための規制当局、学会への要望を述べたい。

製薬協 臨床評価部会特別プロジェクト

岩崎利信 塩野義製薬 業務部
秋山祐一 キリンビール 医薬事業本部
伊藤仁堂 三菱東京製薬 医薬開発部
岩崎政司 ソムラ 研究開発本部
上月庸生 住友製薬 研究開発本部
島田喜矩 バイエル薬品 開発部門
一杉秀樹 グラクソ・ウエルカム 開発部門

なお本発表は、ICH E11（小児臨床試験ガイダンス）を受け、本邦における小児臨床試験の推進のために、日本製薬協業協会 臨床評価部会に設けられた、特別プロ

ジェクトのメンバーの方々にご協力をいただいた。

I. E11 Step 4 の問題点

- 1) E11 の条文に問題点は少ない
- 2) E11 施行後、本邦における小児医薬品の臨床開発は促進されるか→NO!

E11（小児臨床試験ガイダンス）を一読すれば理解いただけるが、本ガイダンスは小児用医薬品の開発を進めるために、科学的、倫理的に考慮すべき事項の概略を示したもので、本条文に企業サイドからみて今後の小児用医薬品の開発に支障をきたすような条文はない。

ただ本ガイダンスが日本において施行されても、小児医薬品の開発が促進されるか否かであるが、これはNoであるといわざるを得ない。

II. 依頼者側の問題点（1）

- 1. 小児領域への適応拡大の収益性
 - 1) 利益と開発の困難性のバランス
- 2. 臨床試験の実施の困難性
 - 1) 治験の啓蒙不足
 - 2) 同意取得
 - 特にプラセボ試験
 - 3) 少子化

その理由として、まず企業側の問題点について述べる。

- 1. 小児領域への適応拡大の収益性
小児医薬品の収益性の低さが一番の問題である。
一つの化合物を薬とするためには、開発期間10年、費用100億円と言われている。しかしこれは当該開発化合物のみの費用であって、それ以外のスクリーニング過程の開発費用を含めば、1品500億円以上である。

小児科領域の薬剤は成人に比べ、量的に販売量が少なく、また利益が上がるものは既に小児の効能を取得して

いる。

さらに、安全性情報の提供等は成人に比べより慎重にきめの細かい活動が要求される。

このことから、利益率の低い小児用医薬品の開発を、企業は赤字を出しても積極的に行うことは困難である。

2. 臨床試験の実施の困難性

現在の日本の治験を取り巻く環境は、成人の試験でも欧米に比べ1施設の症例数は少なく、進捗の遅いことは周知となっている。

さらに小児においては、少子化が進み、また治験は実験であるという母親の意識が強く、インフォームド・コンセントの取得が非常に困難な状況である。我々依頼者としても、治験はより良い治療の可能性があるという意識を一般の方に持っていただく治験の啓蒙活動を、今後より一層行う必要があると考える。

成人を含めた治験届件数の推移状況を見ると、新GCPが施行されてから、旧GCPの時に比べ、試験の数、化合物の数ともに約3分の1に減少した。

このように成人の治験実施も困難な状況では小児においてはなお更、治験依頼者としては実施が困難な状況となっている。

II. 依頼者側の問題点 (2)

3. 小児製剤の開発の困難性

1) 成人とは別途開発

錠剤→ドライシロップ

2) 外国の小児製剤は日本で使用不可能

味、におい、大きさ

4. 海外データの利用

1) 小児におけるブリッジング試験の方法についての議論が不足

3. 成人とは別途、製剤を開発する必要性

更なる問題点として、注射剤ではあまり影響が無いと思われるが、経口剤では小児用の製剤を開発する必要がある。ドライシロップ等の開発では化合物によっては検討しても製剤化できないものもある。また一般的にこれらの製剤は錠剤より安定性が悪い。

さらに、現在3極同時開発されることが多くなった。成人の場合欧米と同じ錠剤を使用することは可能であるが、小児の場合、米国はミント、ストロベリーなどが好まれて使用されるが、日本ではマイルドな味、においでないと使用不可能である。したがって3極それぞれ製剤設計をする必要があり、この点も経済性の観点からはマイナスとなる。

4. 海外での臨床試験をどのように利用するか。

現在成人ではICH E5のガイドラインが施行され、本邦の申請においても海外データを利用することができるようになった。

しかし、小児の場合、海外データを日本の申請資料としてどのように使うかの議論がされていない。また前述したように、成分が同じでも製剤が異なる場合、どのように海外のデータが利用できるか、困難な点もある。

図2は国内企業が国内外のどこで開発を先行させているかを見たものである。成人を対象としたものであるが、フェーズが若いほど、海外で開発が先行されている。すなわち、日本の治験環境が今後変わらなければ、この傾向はますます進み、治験環境の整った欧米でまず開発が進行し、本邦での治験の空洞が心配される。

これは小児の治験ではより深刻であると考えられる。

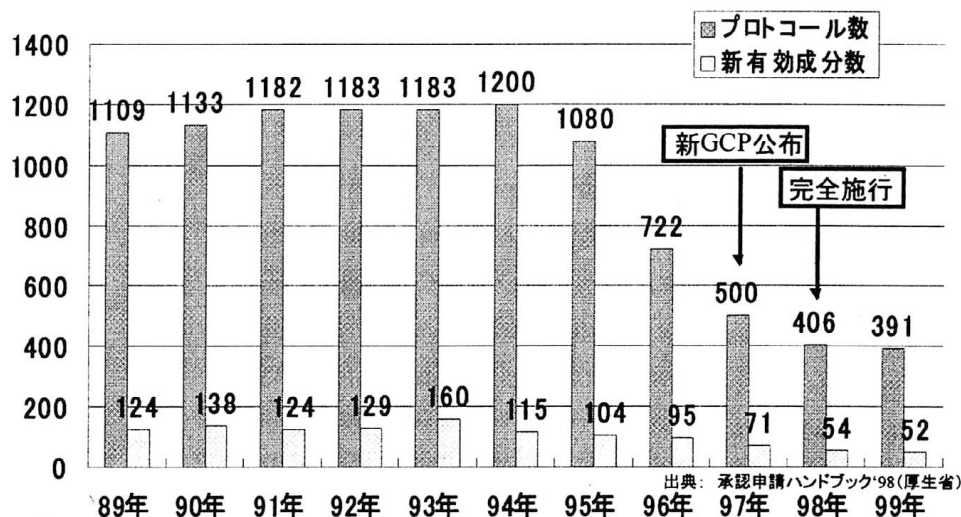


図1 国内治験件数の減少 (治験届)

Ⅲ. 依頼者側から見た医療機関の問題点 (1)

1. 小児治験のシステムの整備不足
 - 1) 小児の患者は新GCPが適合した大病院でなく、地域ごとの小児病院や開業医レベルに多い。
 - 2) 新GCPに適合した医療機関が少ない。

次に、治験依頼者側から見た、医療機関の問題点を指摘したい。

1. 小児の治験システムが無い

日本においては小児の治験システムがまったく無く、これはPPRU (Pediatric Pharmacology Research Unit) がある米国と大きく異なる点である。小児は、新GCPの体制が整った大病院でなく近医を受診するため、治験実施施設と近隣の開業医との連携のない現在の治験状況であると、より実施が困難と考える。

ちなみに、旧GCP下では全国の200床以上の病院3000施設の内1000施設がGCP適合であったが、新GCPでは350施設と、大病院でも治験が困難な状況になっている。

Ⅲ. 依頼者側から見た医療機関の問題点 (2)

2. 小児臨床試験に精通した医師が少ない。
 - 1) 小児治験の数が少なく治験の経験のある医師が少ない。
 - 2) 小児科医の治験に対する温度差が大きい。
3. 疾患別ガイドラインは小児を考慮しているものが少ない。

2. 小児の臨床試験に精通した医師数が、非常に少ない。

これはニワトリが先か、卵が先かの議論になるが、治験依頼者からの小児治験数が少ないため、小児治験を経験された医師が、成人に比べ非常に少ないのが現状である。さらに、小児科の先生方の中でも治験・医薬品の開発に対し、非常に理解いただき熱心に取り組んでいただける先生と、まったく関心のない先生と非常に差が大きいと思われる。

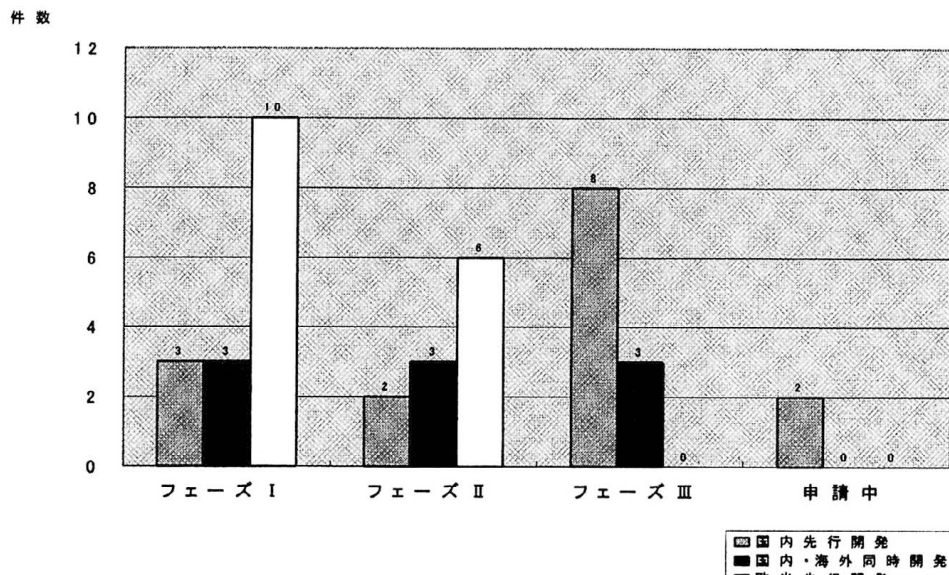
3. 小児の疾患別ガイドラインがない

成人の疾患別ガイドラインでは、小児を考慮されたものが、抗菌薬以外にはなく、これも小児治験をスムーズに行う上の障害となっている。

表1 Pediatric Written Request Studies in USA

Efficacy & Safety	: 82
PK & Safety	: 64
PK/PD	: 25
Safety	: 37
Other	: 6
214 studies/95WRs	
Total patients in studies 13,175	

一方、米国では、現在申請するすべての薬剤について、特別な理由がない限り、小児の臨床試験を要求される。また現在FDAの指導により、成人領域で承認されている薬剤の小児領域への効能追加の試験が行われている。実に95化合物について214試験、総症例数1万3千の試験が、前述したPPRUのネットワーク等を利用し一時に実施されており、米国と我が国の小児医薬品の現状は大き



資料: JETRO 在欧米日系製薬企業アンケート調査 1998

図2 国外における内治験件数の増加

く乖離している。

IV. 規制当局への要望

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 特許期間の延長2. 小児科領域薬剤開発のオーファン扱い<ol style="list-style-type: none">1) 小児用製剤の開発2) 幼弱動物の毒性試験3. 治験相談<ol style="list-style-type: none">1) 無料化2) 顧問の先生に小児専門医4. 小児用薬剤の薬価の適正化 |
|--|

以上の小児治験の困難な状況を緩和するために、規制当局について以下の要望をしたい。

1. 特許の延長

これは厚生労働省ではなく、特許庁管轄とは思いますが、なんらかの措置により、独占期間の延長がほしいと考える。また後発品が申請されても一定期間承認を保留する等の措置ができないであろうか。

2. 小児領域薬剤のオーファンドラッグ扱い

前述のように、小児用薬剤の開発にあたっては、成人以上に非臨床試験に経費がかかる。それを幾分かでもオーファンドラッグ扱いとすることにより、医薬品機構から援助していただければと考える。

3. 治験相談に関して

現在医薬品機構により治験開始から申請まで種々の相談をしていただいている。それらの費用はトータル、1薬剤あたり1000万円を超える。この費用を小児の場合は

無料としていただき、またそれらの相談に乗っていただける専門家の先生に小児臨床薬理専門の先生をお願いしたい。

4. 小児用薬剤の薬価適正化

小児の薬剤は使用量が成人に比べ少ないため、成人の薬価をそのまま量換算すれば非常に安いものとなる。この点についても考慮が必要と考える。

V. 小児科学会への要望

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 小児臨床試験システムの確立2. 小児臨床試験医師の要請3. 小児疾患別ガイドラインの作成 |
|---|

最後に、小児科学会に治験依頼者としての要望を申し上げたい。

米国のPPRUのような小児臨床試験のシステムを確立し、さらにそれを利用することにより、小児領域の臨床試験を実施していただける医師を養成していただきたい。また小児の疾患別の臨床評価ガイドラインを作成し、小児用医薬品の開発がスムーズに行う道筋をお示し願いたい。

国際化により、我が国の小児臨床試験のあり方が問われている今、新システムの構築、一層の産官学の協力によって、我が国の患児に対しいち早く適正な評価を受けた医薬品を供給することが必要であると考えます。

医薬品開発における臨床試験と ICH E11

松田 一郎
熊本大学 名誉教授

Implementation of Clinical trial in Pediatrics based on ICH E11

Ichiro Matsuda
Professor Eweitus of Kumamoto University

医薬品における小児を対象としたラベリングは、日本のみならず世界レベルで、不十分な状況にある。この問題は各国で解決しなければならないが、小児用医薬品開発については、アメリカ、ヨーロッパ、日本の国際協調を通じて、小児臨床研究を推進するためのフレームワーク作りを目指して、ガイドラインを作成したり。最終目的は、科学的、および倫理的基準（standard）として使用するための、国際的に受容可能なプロトコルの作成である。別な言い方をすれば、国際的に承認されたプロトコルに従って、わが国でも今後医薬品の臨床試験が行われ、そのデータが一人日本だけでなく、世界で利用される事態が到来することを意味している。そこには、科学的のみならず、生命倫理の立場からしても、欧米各国と同様の規定にしたがって行われなければならないとする文脈がみてとれる。

1. 生命倫理の基本

全ての臨床試験対象者の権利を守るための生命倫理原則は1) 個人の権利を尊敬する、2) 不当な危険から個人を守る、3) 出来るだけその人にとって最善のものを与える、4) 公正な負担と便益を配分する、の4原則である²⁾。さらにこれらに加えて、5) 特に脆弱な個人又は集団に対して果たすべき義務を提供する連帯責任(solidarity)を挙げる人もいる³⁾。小児に医薬品の臨床試験に参加してもらうためには、基本的には成人の場合の臨床試験と同じ倫理的義務が要求される。しかし、小児は脆弱な集団であり、小児の権利を守り不当なリスクから守るために成人の場合より以上に保護が必要になるし、そのための理論構成が必要になる。

2. 医薬品開発の生命倫理

小児での臨床試験を施行する場合の倫理的問題についてはアメリカ小児科学会の薬事委員会が出した“小児での医薬品評価に関する研究施行のための倫理的ガイドライン”に詳しく述べられている⁴⁾。小児での臨床試験では、十分な倫理的配慮が重要課題であることに異論はないが、これが小児集団での投薬量の設定や、医薬品の安全性を検討する際の障害にならないような配慮が必要になる。多くの場合、新薬は乳児、小児、青年で臨床試験

される前に、成人での臨床試験で、その薬物についての代謝経路、適切な投薬量計画、薬物の有効な血中濃度、安全性および有効性についての理論的根拠などについての情報が明らかにされているべきである（例えばHIV感染症の治療薬）。ある限られた場合には、小児で第2層、第3層臨床試験を行う必要がある。しかし、他の多くの場合、成人での広い経験が達成されるまでその対象にならないことが多い。これは小児でのオフラベル問題を引き起こす素地になる可能性がある。従って、もし同じ疾患で、または同様の使用目的で、小児にも使用される可能性がののなら、最初から小児を対象とした臨床試験を組むべきであるし、またそうした計画を示さなければ、成人での試験・発売認可を与えないとか、またはそうした計画がないならその理由を明確にするなどの処置を求めるべきである⁵⁾。

成人を対象に臨床試験が行われる場合は、本人からのインフォームド・コンセントが必要であるが、未成年者では両親、または法定代理人からのインフォームド・コンセント（パーミッション）が必要になる。特に、7歳以上では臨床試験の意味を理解し易い言葉で説明し理解を得ることが必須であるといわれている。この場合インフォームド・アセントが要る。これは普通署名入りである必要はないが、ICHの案では“国、地方により written consent”が要求する場合もあり得るとしている。このインフォームド・パーミッション、インフォームド・アセントの概念は、アメリカの一般小児医療のなかで定着した概念であり、アセントは“法的に、有効なインフォームド・コンセントを与えられることのできない未成年者から与えられる、研究もしくは医療行為に関する同意”とされている⁶⁾。

表1は日本小児科学会薬事委員会がまとめた“小児における新医薬品、オフラベル医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグのための臨床試験に関するガイドライン”で、コンセントを得る場合に、考慮すべき項目として挙げた内容である⁷⁾。

もう一つ大事な問題は、小児で二重盲検法を用いる場合、それが許される条件である。表2には、アメリカ小児科学会が示したプラセボーを使用可能な基準⁴⁾を基にして、日本小児科学会薬事委員会が示した内容である⁷⁾。最近、世界医師会が二重盲検法をめぐって、倫理的立場

表1 インフォームド・コンセントで説明されるべき内容と確認事項

-
- * 治験責任者の同定, 担当医師の責任
 - * 治験計画の目的と説明 (施設内審査で承認を受けた内容の説明, 特に無作為二重盲検法を使用する場合は, その必要性の説明)
 - * 医薬品の説明 (治験薬, オフラベル医薬品, 未承認薬, 輸入薬等)
 - * 薬剤の使用目的説明
 - * 薬剤の期待される効果, 便益に関する説明,
 - * 治験の規模 (参加人数)
 - * 薬剤の使用法, 投与法の説明
 - * 安全性の確認 (可能性のある副作用, 副作用 (軽症の副作用を含む, また共に生活している年少の兄弟へのリスクを含む)
 - * (もしあれば) 代替え治療の可能性についての説明
 - * 治験の途中で新しい治療法が開発された時の情報提示の約束
 - * 守秘義務の及ぶ範囲とその方法
 - * 担当医に連絡なしに服薬を止めた時に起き得る事象の説明
 - * 予想される, または予想されない副作用発生時の連絡先, 対応とそれに要する費用
 - * 緊急性を要する場合の処置, 例えば誤飲 (年少の兄弟, 姉妹の誤飲, 多量服薬時なども含む)
 - * 薬物、及びその代謝物濃度測定のためのサンプリング (採血, 採尿など) の説明と承諾
-
- * 参加が自由意思であることの確認
 - * 不参加, 離脱時に不利な扱いを受けないことの保証
 - * 医師の判断による治療中止の可能性があり得る事の理由説明 (十分な効果が期待できなくなった, 副作用の報告があった, 治験途中で思わぬアクシデントがあった)
 - * 患者側の意思による服薬中止時の報告義務と, その後の対応処置についての医療側からの説明 (服薬を中止することでwithdraw反応がおきるかもしれない)
 - * 参加報償, 費用などに関する説明
-

表2 小児での医薬品開発における無作為二重盲検法でのプラセボ使用の条件

-
- * 問題としている病態 (疾患) に対して, 一般に容認されている標準的治療法がない, 試験薬はこの状況下で病態を修飾する可能性があるとき;
 - * 問題としている病態に対して, 一般に使用されている治療法の効果には疑義があるとき;
 - * 問題としている病態 (疾患) に対して, 一般に使用されている治療法が高率に望ましくない副作用をもたらす, そのリスクは明らかに有効性を上回っているとき;
 - * 既存の治療法に, 新しい治療法を加えた場合, そのことで副作用の発症頻度や重症度が変化する場合で, プラセボの使用により, そのことが明らかにできる;
 - * 疾患がしばしば医療の介入なしに自然悪化, または自然治癒することが知られており, 治療の有効性がこれまで証明されていないとき。
-

からその使用には極めて慎重であるべきという態度を表明し, かなり論議を呼んでいる。小児の場合は, とくにこの二重盲検法に対する社会感情に敏感になるべきであろう^{8,9)}。

3. 小児における臨床試験の将来

小児一般診療での倫理的問題についても, 日本ではまだ十分な論議が進んでいるとは思えない。特に, 思春期

の青年を単に未成年として扱うべきなのか, また自己決定可能な年齢と見るべきなのか, 論議されていない。日本では, 20歳以下は法的には未成年であるが, 欧米では18歳以下を未成年として扱い, さらに一定の条件を定めて, 14~16歳であっても成人, 例えば“matured minor: 成熟した未成年”として, 法的に成人として扱っている。日本では, 法的に有効なインフォームド・コンセントは18~20歳未満からは得ることができない。勿論, 臨床試

験参加拒否の権利は認められるが、もしも本人が参加を望んでも、親の反対があればこの年齢では治験参加は許されない。欧米では許される。

また、小児医療看護者でも治験に対する認識には、偏見がないとはいえない状況にある¹⁰⁾。今後は、医薬品開発を巡る諸問題については、一般の人に参加してもらい、論議を詰め、理解と共感をもとめるべきであろう。

文献

- 1) ICH Topic E11. Clinical investigation of medical products in the pediatric population. 1999.
- 2) Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4th ed, New York, Oxford Press, 1994.
- 3) Hermeren G. Neonatal screening : Ethical aspect. Acta Paediatrica Suppl 1999 ; 432 : 99-103.
- 4) American Academy of Pediatrics,, Committee on Drug, Guideline for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations Pediatrics, 1995 ; 95 ; 286-294.
- 5) FDA Health and Human Service Regulation requiring manufactures to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patents. Federal Register December 1999, 小児臨床評価ガイドライン原案作成のための調査資料 pp. 131-224.
- 6) Norman EN, Ladd RE : Ethical dilemmas in pediatrics. A case study approach. University Press of America. 1995. (松田一郎 訳 小児医療の生命倫理 ; 診断と治療社, 1998)
- 7) 日本小児科学会 薬事委員会. 小児における新医薬品, オフラベル医薬品, 非市販医薬品, オープンドラッグのための臨床試験に関するガイドライン. 厚生労働省, 医薬品安全局, 平成 12 年度報告書.
- 8) Ready T. Placebo trial deemed unethical. Nat Med 2000 ; 6 : 1198.
- 9) Hollon T. FDA uneasy about placebo revision. Nat Med 2001 ; 7 : 6.
- 10) 日本小児科学会 薬事委員会. 小児科看護管理者の小児医療・治験に関する倫理意識-アンケート調査. 厚生労働省, 医薬品安全局, 平成 13 年度研究報告書.

小児臨床試験における課題・方法論について

佐藤 淳子

国立医薬品食品衛生研究所
医薬品医療機器審査センター

The problems and methodology in clinical trial for children

Junko Sato

Pharmaceutical and Medical Devices Evaluation Center,
National Institute of Health Sciences

はじめに

通常、医薬品は承認までの間に実施される臨床試験、いわゆる治験において安全性・有効性が確認され、上市している。臨床試験は被験者保護等の観点からGCPに準拠して実施することが求められており、小児科領域についても例外ではない。また、これ以外にも小児科領域については、図1に示すような様々な困難があり、その開発が十分であったとは言い難い。新GCP施行など近年の医薬品の臨床試験を取り巻く急激な環境の変化に伴い、小児科領域のみならず臨床試験の実施が停滞しているとの報告もある。このような状況は日本のみならず、欧米等においても同様であり、各国において様々な対策が検討されている。

本稿では、小児を対象とした医薬品のこれまでの状況について紹介すると同時に、今後の小児科領域における充実した薬物治療への明るい兆しとなり得るであろう施策について述べたい。

- ・ 同意取得の困難性
- ・ 採血量・採血ポイントなどの制限
- ・ 投与対象の多様性
(成長に伴う多様な変化)
- ・ 成長に与える影響の考慮
- ・ 小児に特異的な疾患

図1 小児の特異性&治験の困難性

1. これまでの状況

まず始めにこれまでに承認された医薬品において、小児の取り扱いはどうなっているかを最近2年間の状況を例にとり紹介する。

図2は、平成10年、11年度の2年間の新医薬品の承認状況である。この数字は、新医薬品に関するものであり、後発品、いわゆるジェネリックなどは含まれていない。従って、新有効成分、ないしは、既存の有効成分のうち効能・効果や用法・用量の追加が行われたものを示している。平成10年度に54成分、平成11年度に84成分が承認されているが、これらのうち、小児の用法・用量、効能・効果を取得した有効成分の数は平成10年8成分、平成11年8成分である。承認された医薬品の中には、抗痲呆薬など小児ではそのニーズがほとんどないような医薬品や軟膏や貼付剤などの外用薬も含まれているため、必ずしも単純に数字のみを比較することは適当であるとは言い切れないが、小児の用量・用法を有する医薬品が決して多くはないことは事実であろう。

平成10年	54成分 (効能追加等の一変を含む)	
	小児用量あり	8成分
	(うち、今回小児用量を取得したもの	2成分)
平成11年	84成分 (効能追加等の一変を含む)	
	小児用量あり	8成分
	(うち、今回小児用量を取得したもの	5成分)

ただし、上記の中には、

- ・ 明らかに小児ではニーズのない効能・効果の薬剤なども含まれており、一概に数字を比較することはできない。
- ・ 小児の用法用量が記載されていない医薬品の中には、外用薬のように成人においても厳密な用法用量が記載されていない薬剤も含まれる。

図2 平成10年、平成11年に承認された品目

- ・小児等への安全性は確立されていない。
- ・低出生体重児（未熟児）、新生児、乳児、幼児、小児等への安全性は確立されていない。
- ・低出生体重児、新生児への安全性は確立されていない。
- ・H I V感染症の小児への安全性は確立していない。
（適応の一部について、小児の安全性が確認されていない場合）
- ・小児等に対する安全性は確立していないので、小児等には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・3ヶ月以下の乳幼児に対する安全性は確立していない。
- ・新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。なお、新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

など

図3 添付文書：「小児等への投与」の具体的記載例

用法・用量欄に小児への用法・用量が記載されていない医薬品においては小児に対しどのような情報提供がなされているかについてを図3に示す。

小児に対し、安全性上の問題が明らかとなっているような医薬品においては、禁忌として明記されているが、承認までの間に小児に対する安全性・有効性の十分な確認がなされていない医薬品については、添付文書上の「小児等への投与」の項に「小児等への安全性は確立していない」などの記載がなされている。

小児全般に対して、安全性・有効性の確認がなされていない医薬品については、「小児等への安全性は確立されていない」または、各年齢層を列挙した「未熟児（低出生体重児）、新生児、乳児、幼児、小児等に対する安全性は確立していない。」との記載がなされている。小児の用法・用量を有している薬剤においても、小児のうち、高年齢層に対する安全性が確認されており、低年齢層における安全性のみが確認されていない医薬品については、年齢層を絞り、「未熟児（低出生体重児）、新生児に対する安全性は確立していない」というような記載がなされている。

また、効能・効果（適応症）のうち、一部のものについては、小児の用法・用量が設定されているが、他の効能・効果では、小児に対する安全性・有効性の情報が十分でないものについては、「〇〇症の小児への安全性は確立していない」といった記載や、新生児、乳児といった年齢区分にこだわらず、得られている情報を可能な限り適切に提供すべく「3ヶ月以下の乳幼児については、安全性は確立されていない。」といったように少ない情報の中からできる限り有用な情報を医療関係者に提供できるような工夫がなされている。

では、なぜ小児に対する薬物療法はこのような状況におかれてきたのであろうか？それには、主に図1に示すような理由が考えられる。

まず、同意取得の困難性が挙げられる。これについては、後述のICH E11においても検討がなされ、ガイドン

スとして呈示されている。このガイダンスを踏まえ、今後、具体化が望まれる点であろう。また、小児、特に低年齢の小児においては、採血量・採血ポイントが制限されてしまうことが臨床試験の困難性のひとつと言えよう。この点については、微量測定法の開発やポピュレーションファーマコキネティクス解析の活用など科学技術の発展に期待が寄せられる点であり、いかに少ない採血で多くの情報を得るかという検討が望まれる。また、小児特有の問題として、被験者が成長過程にあるという点が挙げられる。成人においては、例えば、30歳と40歳でも年齢による薬物動態の差はないに等しいといえよう。しかし、小児ではどうであろうか？特に低年齢の小児においては、その成長が著しいことから、「年」の単位どころか「月」の単位で代謝などに年齢の影響が出ることが報告されている薬物すらある。それぞれの発達段階における安全性・有効性が確認されることが理想ではあるが、現実問題としてはそのようなことは不可能である。どの程度の情報を以って、どこまでものいうことが出来るか、という的確な判断が求められることになろう。また、成長という観点では、ある発達段階（年齢）において使用された医薬品が、その小児のその後の成長にどのような影響を与えるかという問題も挙げられよう。このような情報をその医薬品の承認までの期間に得ることは著しく困難であるが、これを確認するために、その医薬品自体が市場に出ることを遅らせることは得策とはいえない。では、このような問題に対し、どのような対応が可能か？回答のひとつとしては、市販後調査の活用が挙げられるのではないだろうか。これまでに既に、小児を対象とした効能・効果、用法・用量を承認され、その医薬品が成長に及ぼす影響について10年間の追跡調査を行っている例も存在している。このように承認までの治験で得られた情報のみならず、市販後いろいろな状況下でその医薬品が使われた情報を積み重ね、それにより得られた情報をその医薬品の適正使用情報として広く臨床医の先生方にフィードバックしていくことが大切なことである。市販後において、その医薬品に関する情報を増やしてい

く、いわば世の中に芽吹いた新しい医薬品を大事に育てていくことも大切なことではないかと思う。

図1の最後に挙げたが、小児に特異的な疾患の問題も挙げられよう。成人と小児の病態が同じ疾患においては、小児において薬物動態試験などを実施することにより成人における安全性・有効性情報を外挿することも可能であろうとの旨は、ICH E11などにも記述のあったところであるが、小児特有の疾患においては、開発当初より小児において臨床試験を実施しなければならず、まだまだ大きな問題が残されていると言えよう。

2. 現在、そして今後の展望

さて、これまで小児の薬物療法におけるさまざまな問題点を挙げてきたが、これらの問題点を認識し、これまでにどのような対応を取って来たかについて紹介する。

(1) 厚生科学研究による問題点の把握

香川医大の大西教授を研究班長とする「小児薬物療法における医薬品適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」などの厚生科学研究により、小児医療に携わられている先生方が日々、直面されている問題点を取りまとめて頂き、小児医療の現場ではどのようなことが問題となっているのかの把握を試みている。

(2) 治験を円滑に推進するための検討会

新GCPの導入により被験者への文書による説明と同意の取得、より適正な治験実施のための治験審査委員会の機能強化、治験事務局の設置、治験依頼者のモニタリング及び監査の受け入れ等が義務付けられ、倫理性・科学性・信頼性の確保された治験実施を目指し、被験者の積極的な治験参加を求めていくための体制整備、治験実施医療機関内における治験実施体制の整備などが急務とされた。これを受け、厚生省では、医師、薬剤師、看護婦、製薬企業、法律家により構成される「治験を円滑に推進するための検討会」を組織し、治験を円滑に推進するための具体的な方策についての検討が行われ、平成11年6月25日にその報告書がまとめられた。

報告書の中では、行政機関・関係団体・医療機関等による治験の意義等についての積極的な広報活動の実施や医療機関・治験依頼者による治験の対象とする疾病名、問い合わせ先などを掲げたポスター掲示、チラシの配布等を行うことにより、一般の方々が治験に興味を持ち、そして正しい理解をできるように情報提供をしていくことなどが提案されている。

この検討会の報告書が公表されて以降、新聞広告や雑誌などのメディアにおいて治験の被験者募集がなされており、目にされた方も多いことであろう。

(3) 審査体制の見直し

平成11年11月に、中央薬事審議会の運営を見直し、医薬品の承認審査における調査会制度を廃止、審査官によ

るチーム審査+専門委員との専門協議という審査体制へと移行した。従前は、薬効群ごとに分かれた調査会という組織において、主として固定のメンバーで品目の審査を行ってきたが、平成11年11月以降は、医学・薬学・生物統計学等を専門とする審査官により構成される審査チームが、600余名に及ぶ薬事・食品分科会委員の中からその医薬品の審査を行うのに最適と思われる委員と専門協議を行い、その結果を踏まえて申請された医薬品の審査を行っている。従って、小児を対象とした医薬品では、その領域を専門とする小児科医に専門委員を依頼し、審査を行っている。

(4) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」通知の発出

平成11年2月1日に、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日 研第4号、医薬審第104号)という通知が発出されている。これは、既承認の医薬品で適応外使用が行われているもののうち、学会等から要望があり、その使用が医療上必要で、かつ、有効性・安全性が医学薬学上公知の事実であり、評価が可能であると判断されるものであれば、新たな臨床試験の実施なくして承認を取得することも可能であるというものであり、この通知に基づき既に数品目が申請されている。小児適用の医薬品についても今後、個別具体的な検討が必要であろう。

(5) 「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」通知の発出

前出の通知と同日付にて「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日 医薬審第107号)という通知が発出されている。再審査期間中、すなわち市販後、必要に応じ、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害・肝機能障害を有する患者、長期使用患者などにおける安全性・有効性、ならびに適切な用法・用量に関する情報を収集するための市販後調査を計画し、実施すること、また、これにより得られた情報は、遅滞なく情報提供するとともに、これらの情報等に基づき、一部変更承認申請等を行うことというものである。

(6) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(ICH E11)

ICH E11を受け、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(医薬審第1334号)が医薬安全局審査管理課長通知として平成12年12月15日に発出された。この中には、小児を対象とした医薬品の開発を行う際の同意取得や治験開始の時期などの考え方が記載されている。今後、小児を投与対象とした医薬品開発の推進が期待される。

(7) 市販後調査の活用

「医薬品の市販後安全対策の改善(案)について」(平

- ・市販直後調査の導入
- ・医薬品の特性・対象疾患に応じた使用成績調査の実施
 - 特別調査（小児の特別調査）、市販後臨床試験（小児の用量決定のための臨床試験）の実施強化
- ・再審査期間延長措置の検討

図4 市販後安全対策の改善

成12年5月31日 医薬安第75号, 医薬審第739号)により市販後調査の改善案を公表し, パブリックコメントを求めてきた。その結果を踏まえて, 平成12年12月にGPMSP省令の改正を含め, 市販後調査の改善がなされた。大きな変更点としては, 市販直後調査の導入, 使用成績調査の実施を必須とせず, 品目の特性に応じた使用成績調査・特別調査の実施を推奨していることなどが挙げられる。小児関連では, 特別調査の強化として, 小児を対象とした特別調査や小児用量決定のための市販後臨床試験の実施を推進するとともに, 再審査期間中に小児用量獲得のための臨床試験等を実施する場合の再審査期間延長措置などがある。(図4)

日本においては, 従前より再審査制度という制度があり, その医薬品の市販後, 製薬企業が収集した治験段階より更に多くの症例の情報に基づいて, 安全性・有効性について改めて確認を行ってきた。小児用量については, 既にこれまでに, 数種類の医薬品がこの再審査制度を利用して新生児等の用法・用量を設定しており, 今後もこの再審査制度の有効活用が望まれる。

おわりに

小児を投与対象とした医薬品開発を促進するための方策について概説した。市販後調査において小児の用法・用量を取得した事例や新しい通知に基づく新たな承認申請方法等について紹介をしたが, これらは小児科の医師の協力なしには実を結び得ない方策である。小児科領域における合理的かつ効果的な薬物療法が開発されることを切望し, また同時に小児科の先生方に市販後調査など様々な形でのご協力をお願いして本稿を閉じたい。

シンポジウムⅡ

小児科外来患者への薬剤情報の提供

森田 桂子

久留米大学病院薬剤部

Drug Information Services for Pediatric Outpatients by Pharmacist

Keiko Morita

Department of Pharmaceutical Services, kurume University Hospital

1. はじめに

平成9年4月に薬剤師法が改正され、第25条の2として、薬剤師に調剤した薬剤の適正使用に必要な情報提供を行うことが義務づけられた。適正使用に必要な情報としては、①薬品名、用法・用量、服用上の留意事項、保管上の留意事項等の基本的情報、②効能・効果等の有効性情報、③重大な副作用、その他の副作用、生活上の留意事項等の安全性情報となっている。薬剤の効能・効果、相互作用、副作用など患者に提供する情報量は膨大であり、それらの薬剤情報を質と量の面から患者に理解しやすい形で、いかに適切に、かつ迅速に提供するかは当院における大きな課題であった。

2. 患者のニーズ

患者主体の医療と医療情報の公開が求められている昨今、薬剤情報提供も、患者のニーズを捉えたものにする必要がある。日本RAD-AR協議会が行った、一般市民の医薬品および医療に関する意識調査(1999年11月～2000年1月 n=1,745)結果¹⁾では、薬をもらう時知りたい情報として、効き目が81%と一番多く、次に副作用

72%、服用方法44%、薬の名前30%、副作用が出たときの対処方法27%、飲み合わせ22%の順であった(図1)。ネガティブな副作用等の情報についても、提供を受けたいというニーズが高い結果となっていた。

3. 判例が示す情報提供の在り方

高松高裁平成8年2月27日の「抗痙攣剤の副作用の中毒性表皮融解壊死症(TEN)による死亡について」の判決²⁾は、抗痙攣剤によるTENの副作用が起きる確立が0.0022%と極めて低いものであっても、「～単に『何かあればいらいしい。』という一般的な注意だけでなく、『痙攣発作を抑える薬を出しているが、ごくまれには副作用による皮膚の病気が起こることもあるので、かゆみや発疹があったときにはすぐに連絡するように。』という程度の具体的な注意を与えて～、何らかの症状が現れたときには医師の診察を受けて早期に異常を発見し、投薬を中止することができるよう指導する義務があった～」と医師の情報提供義務違反を認めたものとなっている。

当院では、高松高裁の判決等も踏まえて、医師からの薬物療法の説明(治療効果と副作用による危険性を説明し、有益性が危険性を上回ることを患者が理解できるよ

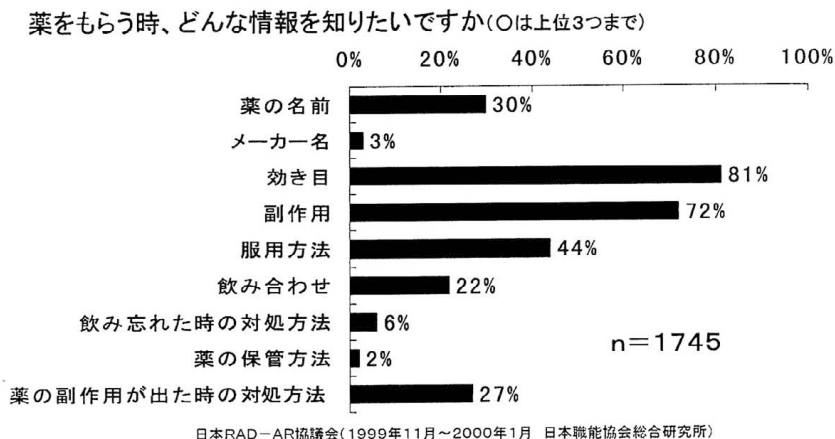
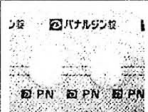
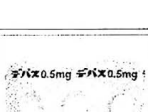


図1 一般市民の医薬品および医療に関する意識調査

【あなたのお薬】

00年 12月 22日 作成 1頁

久留米 太郎 様

	【パナルジン錠】 朝夕：食後に服用してください 1回 1錠 (14日分) ・この薬は血液を固まりにくくして、血栓の形成を防ぐ作用があります。 ・下記の症状がある場合には、医師又は薬剤師にご相談下さい。 ・のどの痛み、発熱、口内炎、だるい、皮膚や白目が黄色くなる、むくみ、尿の量が減る、出血しやすい、尿が赤くなる、発疹等。
	【ワーファリン錠1mg】 朝夕：食後に服用してください 1回 1錠 (14日分) ・この薬は血液を固まりにくくして、血栓の形成を防ぐ作用があります。 ・他の医師に診てもらうときには、この薬を服用していることを必ずお知らせ下さい。 ・妊娠及び妊娠の可能性のある方は、この薬を飲み始める前に医師にお知らせ下さい。 ・納豆やクロレラ食品や大量の緑黄色野菜を食べないで下さい。 ・下記の症状がある場合には、医師又は薬剤師にご相談下さい。 ・出血しやすい、皮膚の痛みを伴った発疹等。
	【デパス錠0.5mg】 毎食後に服用してください 1回 1錠 (14日分) ・この薬は不安や緊張を和らげる作用があります。又、眠りに入りやすくする作用もあります。 ・人により眠気等がありますので、車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意して下さい。 ・下記の症状がある場合には、医師又は薬剤師にご相談下さい。 ・急な高熱・発汗、筋肉のこわばり等。
	【マーブレンS顆粒】 毎食後に服用してください 1回 1包 (14日分) ・この薬は荒れた胃の粘膜を修復・保護する作用があります。

医療機関：久留米大病院
福岡県久留米市旭町6-7
薬剤部調剤室 (0942)31-7633

お薬は人によって様々な症状が出る場合があります。
お気づきになりましたら、すぐに医師又は薬剤師に申し出て下さい。
その他、お薬についてご質問のある方は遠慮なくご相談下さい。

図2 患者向け説明文書「あなたのお薬」

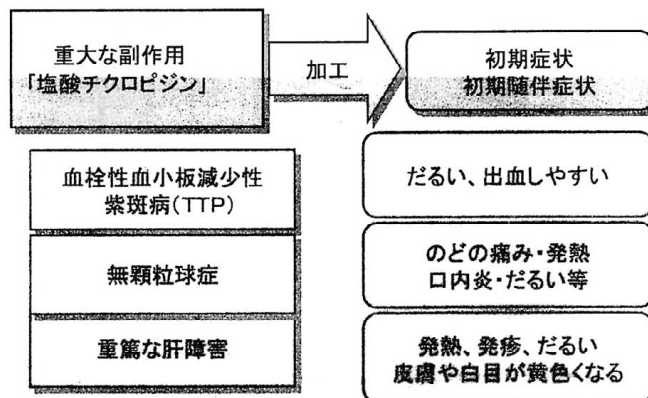


図3 患者に伝える副作用情報の選択・加工

うな情報提供)に加えて、薬を適正に使用するため、薬を安全に使用するために、患者向け説明文書「あなたのお薬」(図2)を作成し、処方薬の説明を行うこととした。説明文書中の重大な副作用情報に関しては、患者自身が副作用に気づき、副作用による障害の重篤化を回避できるように、重大な副作用の初期症状あるいは初期随伴情報を平易な言葉に加工(図3)して記載している^{2~4)}。

4. 処方・調剤支援システムの構築

近年、処方オーダーリングシステムが普及し、処方デー

タを電子媒体で取り扱うことが可能となった。当院では、平成9年12月から入院へ、翌年5月からは外来へ処方オーダーリングシステムを導入した。入院及び外来処方が全てオーダーリングとなったのを機に、処方データを薬剤部のサーバに転送して、有効活用する「処方・調剤支援システム」(図4)を医師との連携のもとで構築した。複数診療科よりオーダされた処方も含めて、重複投与、相互作用をシステム上でチェックさせ、薬剤師が確認後、医師への疑義照会を行っている。その後、処方箋・薬袋・ラベル及び患者向け説明文書「あなたのお薬」を発行さ

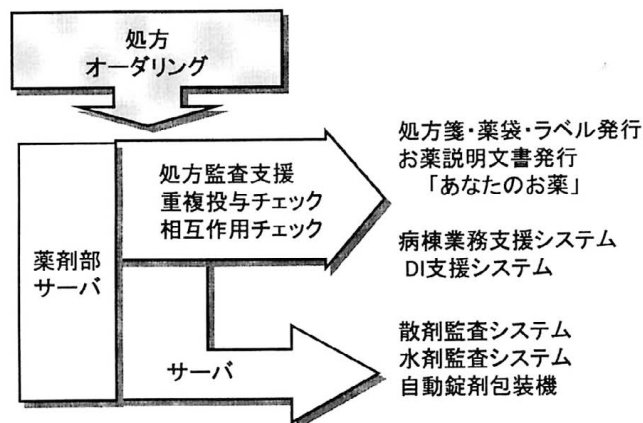


図4 処方・調剤支援システム構成図

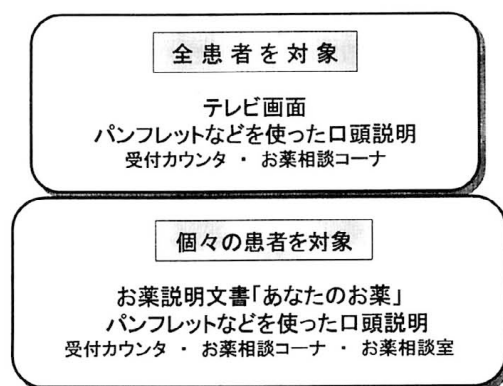


図5 薬剤情報提供のための環境整備

せる。その他の機能として入院患者の薬歴や薬剤管理指導書作成等の病棟支援、DI（Drug Information）支援等も備えたシステムとなっている。また、調剤過誤を未然に防止するため、散剤・水剤監査システムが稼働している。

5. 外来における薬剤情報提供

外来における薬剤情報提供は入院と異なり時間的な制約がある。また、当院では外来処方ピーク時の1時間の間に全処方箋の約27%（約300枚）が集中してオーダされる。このような状況下で、外来患者に適切にかつ効率よく薬剤情報の提供を行うために、下記の環境整備等を含めた幾つかの工夫を行った。

- ①全患者を対象とした情報提供として、テレビ画面やパンフレット等の情報媒体を利用する。
- ②個々の患者への処方箋に基づいた情報提供として、お薬相談コーナ、お薬相談室を設置して、当院で作成したパンフレット（No. 1～27）や患者向け説明文書「あ

なたのお薬」等を用いて説明を行う（図5）。

- ③医師からの初回処方、処方薬の追加、処方量の増減等の指示を処方箋の枠外（ワークシート欄）に記号化して印字させ、詳細な説明を要する患者のスクリーニングを行う。
- 等である。

6. 患者向け説明文書「あなたのお薬」

患者向け説明文書「あなたのお薬」の記載項目は、①薬剤名称（薬剤カラー画像入り商品名。但し、抗悪性腫瘍剤については「薬剤識別コード」を名称の欄に表示）、②効能・効果、③副作用（重大な副作用の初期症状あるいは初期随伴症状等）、④相互作用（他の薬剤および食物との飲み合わせ）、⑤生活上の注意事項（車の運転等の注意、便・尿等の着色等）、⑥妊婦への投与禁忌、⑥保管方法等である。記載内容については、医師と協議し添付文書を基本として平易な言葉に加工して作成した（図6）。

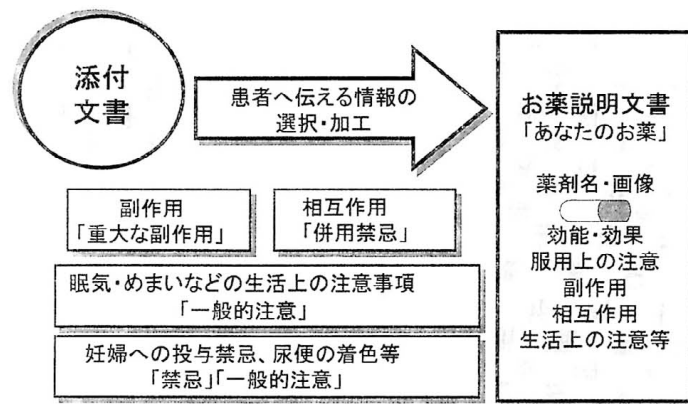


図6 患者に伝える情報の選択・加工

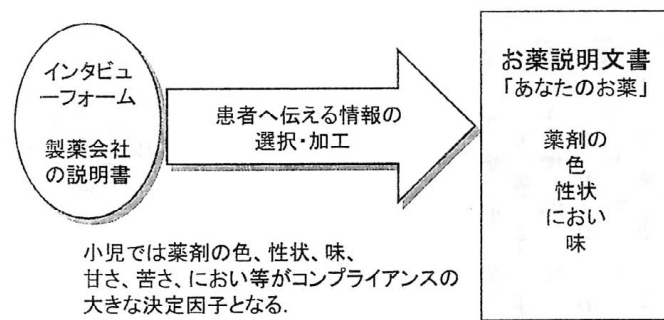


図7 小児のための情報の選択・加工

お薬の飲ませ方

久留米大学病院薬剤部

満腹のときは、お薬をのまないことがあります。生後6ヶ月までの赤ちゃんはできるだけ授乳の前にお薬を飲ませましょう。



小さな容器を使って
コップで飲むお子さんには、一回分のお薬を小さな容器で混ぜて、そのまま飲ませます。



スプーンを使って
離乳食に慣れた赤ちゃんには、スプーンを使ってお薬の液を流し込むようにすると手早く飲ませることができます。



お母さんの指をつかって
スプーンが使えない場合は、お薬に数滴の水などを加えてペースト状になり、清潔にしたお母さんの指で、赤ちゃんの口の中（上あごやほほの内側）に塗りつけます。その後水分を与え、お薬が口の中に残らないようにしてください。

★この薬は、一回ごとに決められた量を、飲ませる直前に溶かしてください。
あらかじめ水等に溶かして作り置きしないでください。

図8 飲ませ方のパンフレットの例

お薬が苦くて飲まない時

久留米大学病院薬剤部

①砂糖を混ぜて



1歳未満の乳幼児へのハチミツは避けましょう

②オレンジジュースやリンゴジュースに加えて



100～200ml ぐらいのジュースに、1回分のお薬を入れてよくかき混ぜてから飲ませます。

③ヨーグルトやアイスクリームに混ぜて



大さじ1～2杯のヨーグルトやアイスクリームに、1回分のお薬をいれてよくかき混ぜてから飲ませます。

④番茶や麦茶、スポーツドリンクに加えて



100～200ml ぐらいの番茶や麦茶、スポーツドリンクに、1回分のお薬をいれてよくかき混ぜてから飲ませます。

★マクロライド系抗生物質（エリスロシン、クラリスッド、ジスロマック、リカマイシン等）を飲ませる場合は酸味のあるものに混ぜると苦くなります。アイスクリーム、お茶等に混ぜると飲みやすくなります。

★ミルクに混ぜて飲ませたりするとミルク嫌いになることがあるので指示のある薬以外はやめましょう。



図9 飲ませ方のパンフレットの例

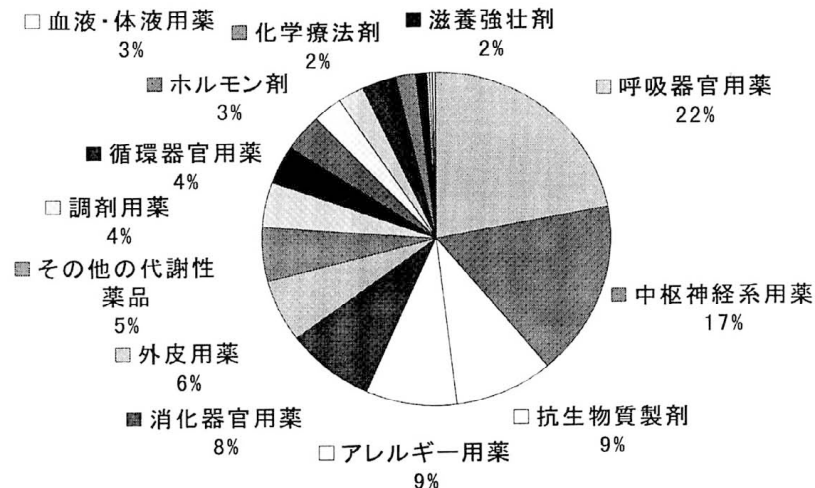


図10 小児の処方薬調査 (2000年5月1日～31日: N=8170)

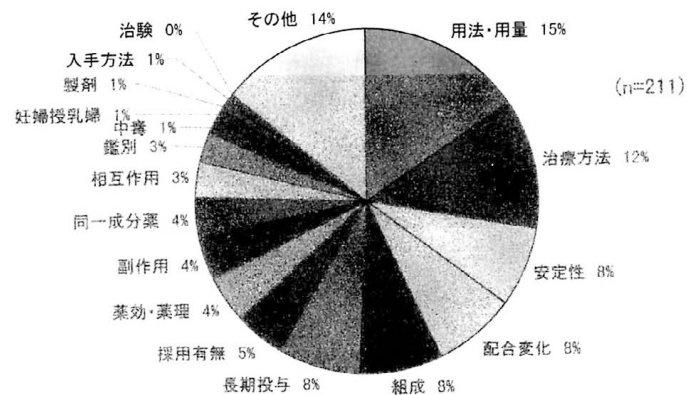


図11 小児科からの問い合わせ調査 (1998.6～2000.5)

7. 小児外来患者への薬剤情報及び服用困難な患児への支援

小児では気分や薬剤の色、性状、味、甘さ、苦さ、におい等が服薬コンプライアンスの大きな決定因子となることがあるため、それらの情報を薬剤のインタビューフォーム、製薬会社の説明書から、選択、加工 (図7) して、患者向け説明文書「あなたのお薬」に載せている。

小児科領域では、患者の年齢が0歳～15歳までと幅広いこと他に、乳幼児に関しては大人の介添えが必要のため、情報提供は患者の保護者 (母親など) に対して行うという特殊性がある。いかに優れた薬効の薬剤であろうと、服用されない限り薬効が期待できないため、飲ませ方のパンフレット (図8, 9) 等を作成して保護者への指導を行っている。また、バルプロ酸ナトリウム坐剤、ペンタゾシン坐剤、ペントバルビタールナトリウム坐剤、抱水クロラルシロップ等の小児用製剤の院内調製を行っている。

8. 医薬品情報の整備

当院の薬剤部医薬品情報管理室では、患者へ薬剤情報提供を行う上での質的基盤となる、①インタビューフォーム・添付文書、②臨床文献、基礎文献、③注射薬配合変化試験資料、④相互作用の資料、⑤品質情報、⑥体内動態、⑦疾患別、病態別資料、⑧薬効別情報等を収集、評価して医療従事者への情報提供を行っている。

当院小児の処方薬調査 (2000年5月1日～31日 n=8,170) では、呼吸器官用薬が22%と一番多く処方され、次に中枢神経系用薬17%、抗生物質製剤9%、アレルギー用薬9%、消化器用薬8%の順であった (図10)。

当院小児科からの医薬品情報管理室への問い合わせ調査 (1998年6月～2000年5月 n=211) では、用法・用量に関する問い合わせが15%と一番多く、次に治療関連12%の順であった。これは小児薬物療法における、薬剤の適応外使用に関連した問い合わせが多いことによるものであった (図11)。

表1 薬剤の色・性状・におい・味一覧（一部抜粋）

薬剤名 (商品名)	色・性状	におい	味	その他
バナンドライシロップ	赤みのだいたい色粉末を含む微細な粒子	わずかに芳香	オレンジ味→わずかに苦み	水に混ぜると苦みがでることがある
フロモックス小児用細粒	赤白色細粒	芳香	甘味	つぶしたり、水などに溶かすと苦みがでることがある オレンジ・パインジュースと混ぜると飲みにくくなる
オラスポアドライシロップ	だいたい色粉末又は微粒子	ミックスフルーツ様芳香・甘味		
セフゾン細粒小児用	淡赤白色細粒	芳香	甘味	鉄添加製品と併用により赤色便、赤色尿
クラリシッドドライシロップ	白色粉末	なし	ストロベリー味	果物のジュース、スポーツドリンク、ヨーグルト等と一緒に飲むと苦みがでる

表2 薬剤の添加物の一覧（一部抜粋）

薬剤名 (商品名)	乳糖	ガラクトース	アスパルテーム	パラベン	その他
バナンドライシロップ	○	—	○	—	安息香酸ナトリウム白糖、香料等
フロモックス小児用細粒	—	—	○	—	香料
オラスポアドライシロップ	—	—	—	—	赤色5号、香料等
セフゾン細粒小児用	—	—	—	—	香料、赤色102号
クラリシッドドライシロップ	—	—	—	—	サッカリンナトリウム香料等

9. 薬剤情報の共有化

医師と薬剤師間での薬剤情報に関する提供内容の違いは医療不信に繋がることもあるため、両者間での薬剤情報の共有化は重要となる。

当院薬剤部では、医薬品情報管理室への問い合わせを分類整理し、医師が患者へ薬剤情報提供を行う上で役立つと思われる情報をリストアップして、利用しやすい形に加工して提供している。小児領域においては、服薬コンプライアンスの大きな決定因子となる薬剤の色、性状、味、甘さ、苦さ、におい等の情報や卵白アレルギー、牛乳アレルギー、乳糖不耐症の患者に必要な原料、添加物についての情報を共有している。また、フェニールアラニン代謝異常の患者においては甘味料アスパルテームがL-アスパラギン酸とL-フェニールアラニンのジペプチド誘導体であり注意が必要なため、薬剤に添加される甘味料等についての情報も共有している。共有化している情報は、すぐに検索できるように薬剤50音・薬効別一覧表（表1、2）形式で提供している。

10. おわりに

我々は、薬剤の患者向け説明文書「あなたのお薬」、パンフレット等を作成してきた。これからも、医師との連携のもと、患児の疾患、年齢を考慮した「患者用説明書」の作成に取り組みたい。また、医師の必要としている情報を収集・整備し、さらに情報の共有化を図っていきたい。

文献

- 1) 日本RAD-AR協議会編集・発行：医師・一般市民の医薬品および医療に関する意識調査概要，1999.
- 2) 日本病院薬剤師会編集：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1，薬業時報社，1997.
- 3) 日本病院薬剤師会編集：重大な副作用回避のための服薬指導情報集2，薬業時報社，1998.
- 4) 日本病院薬剤師会編集：重大な副作用回避のための服薬指導情報集3，薬業時報社，1998.

小児用製剤の工夫とその標準化

中野 眞汎

熊本大学医学部附属病院薬剤部

Ideas on pediatric preparations and their standardization

Masahiro Nakano

Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

はじめに

私どもは病院薬剤師ですので、それぞれの診療科の患者が適用しやすい製剤を供給し、それぞれの製剤が患者に投与された際にはどのような体内挙動をするか把握すべき立場にあると思います。本学会は今回で27回になりますが、1993年に熊本で第20回発達薬理・薬物治療研究会年會を担当した機会に、「製剤評価と血中薬物濃度測定—小児薬物治療への薬剤師の協力—」と題して会長講演を行いました。

その内容は1994年発行の発達薬理・薬物治療研究会雑誌第7巻1)に記録されていますが、

1. 医師と薬剤師のチームワーク
2. 小児用製剤の評価
3. 血中濃度測定による小児における薬物動態の把握に分けて講演しました。

薬剤師に期待されるもの

薬剤師として、製剤調製と薬物動態解析は薬剤師固有の専門業務として考え、さらに近年には医薬品の適正使用への寄与が求められて、薬剤師による患者への服薬説明が患者サービスの一部として実施されています。

病院薬剤師による医師への協力として、

1. 病院製剤調製による治療手段拡大支援
 2. TDMによる処方設計支援
- とが製剤、薬物定量法の専門家としての薬剤師に期待されています。

特に、小児科では

1. 小児用市販製剤は少ないという現実がある
 2. 小児の成長に合わせて投与量を調整できる製剤の必要性がある
- ことから院内での小児用製剤調製の必要性が存在します。

そのため、薬剤部の製剤担当者は日頃から製剤調製技術を研鑽し、小児科医からの製剤依頼へ即時対応可能な体制が求められます。

参考のため、総合病院の例をあげますと、総合病院では、医師からの製剤依頼には基本的には全て対応すべき

ですが、現実にはPL (Product liability 製造物責任) 法施行以来、自己が調製した製剤について責任をとることへの躊躇か、病院製剤調製数が減少しています。この現象は調製した製剤について責任をとりたくないという心理からか、製剤依頼を断っているためとも予想されますが、病院製剤は医師の求めによって調製されるので処方の一部と解釈でき、市販製剤と区別されてPL法の適用範囲外と私は考えています。いずれにせよ、その時代の水準技術を磨いていて、医師の求めによって製剤を調製し、医師が患者に投与する前に患者または保護者に説明して同意を得た上で投与していただければ法的、倫理的問題は残らないと考えられます。

この問題とは別に、現状ではせっかく製剤を調製して治療に生かしていながら保険請求できない場合が多いので、薬剤師の製剤技術を診療報酬面で評価することは強く要望されます。

病院製剤の現状把握のため、以下の病院へアンケートさせていただきました。協力を得た国立、県市立小児病院・医療センターは次の9施設です。

北海道立小児総合保健センター
埼玉県立小児医療センター
千葉県こども病院
国立小児病院
神奈川県立こども医療センター
静岡県立こども病院
大阪府立母子保健総合医療センター
兵庫県立こども病院
福岡市立こども病院・感染症センター

製剤担当者の配置状況は以下のとおりでした。

配置形態	割合
専任	3/9
他の業務との兼任	4/9
各業務ローテーション	1/9
専任者+ローテーション	1/9

以上の調査結果から何らかの形で製剤担当者を確保しておられる事が分かりますが、製剤技術の専門性から、専任が望まれます。特に専任者と各業務ローテーションの組み合わせは、業務に慣れた専任者が各業務を習う立場の若い薬剤師とのペアで現場教育するシステムですので、専門家育成の立場からも理想的と考えられます。

製剤室の設置、依頼への対応姿勢では、

1. 製剤室は専用として配置されている
 2. 製剤依頼には基本的に全て対応している
- という良好な状況でした。

さらなる病院製剤業務推進のために、以下の要望が示されました。

要望事項

1. 製剤設備の充実
2. 製剤担当薬剤師の増員
3. 製剤技術の診療報酬の評価
4. 製剤加算の増加
5. 製剤室の整備

小児用製剤調製法の標準化

私は医師の製剤依頼へ速やかに対応できるように、標準的調製法のマニュアルを作成しておいたらと提案します。

標準調製法の確立

1. 錠剤を粉砕して散剤を調製する方法
2. カプセル剤を開封して散剤を得る方法
3. 顆粒剤を粉砕して散剤を調製する方法
4. 注射液から減圧下水分を除去して粉末を得、また凍結乾燥された固体注射用剤を利用して、
 - 4-1. 液剤を調製する方法
 - 4-2. 坐剤を調製する方法
 - 4-3. ゲル剤を調製する方法
 - 4-4. 軟膏剤を調製する方法

以上の標準製剤法を施設内審議会で承認しておけば、新しい患者が受診して、すぐにでも投与される患者が待っている状況でも、迅速な製剤調製と製剤検査、支給ができると思います。

現状のように病院で採用している1規格の市販錠剤だけの使用では、個々の小児患者に投与量調整は困難です。その理由の一つはいくつかの含量規格の製剤が市販されても、各病院の保管スペースの制限から、1規格だけ採用する施設が多いからです。

量的対応としてできることは錠剤の割線による半錠調製ですが、半錠で50%、1錠で100%、1錠と半錠で150%、2錠で200%というような荒い調節しかできません。

すでに示したように、小児には錠剤を粉砕してから分包すれば、細かい調節が可能ですが、粉砕と分包には手間がかかる上に、粉砕すると元の製剤の特徴である放出

調節機構を破壊するために、製剤からの薬物の放出挙動が異なるとか、粉砕後の散剤中薬物の安定性など、課題が発生します。

ミニ錠の使用希望はあるか

そこで私は以下のようなミニ錠を提案してきました。ミニ錠は高速打錠機で製造可能な、できるだけ小さい直径の錠剤で、患者毎の投与量調節は錠剤数によるように考案されました。

ミニ錠の提案

1. どの薬物も錠剤に関しては1規格を製造する
2. 成人常用量の10%をミニ錠の薬物含量とする
3. 発達、加齢による必要量増加、減少には処方時にミニ錠の数で対応する
4. 病態による薬物処理能（肝代謝、腎排泄）の差にもミニ錠の数で対応する
5. 代謝酵素活性の遺伝的多形による処理能の差についてもミニ錠の数で対応する
6. 投与間隔の差による1回投与量の差もミニ錠の数で対応する。

医師が患者を診察して病態が把握され、治療のため各投与時刻毎の処方量設定がされたら、処方情報が錠剤計数機に伝えられて、各投与時刻毎に計数されたミニ錠は投与時刻を印刷した包装内にシールされる。例として、朝用に3錠、昼用に4錠、次の投与時刻までの時間が長い夕用は5錠のように処方できます。

このアプローチでは、乳児にはミニ錠をゼリーにくるんで投与可能かの検討が残ります。もし不可能ならミニ錠打錠前の細粒剤またはミニ錠粉砕散剤で対応するしかありません。また高齢者用嚥下補助剤活用の可否の検討をしてみる必要があります。嚥下補助ゼリーは株式会社龍角散から市販されています。

終わりに

小児用市販製剤が少ない状況で小児患者の薬物治療をするためには、病院製剤が寄与する場面が多いので、薬剤師は固有の技術をさらに研鑽して、小児が使いやすい製剤調製を目指していれば、小児科医が各小児患者に合った製剤の調製を依頼した場合に、応えられると期待します。

謝辞：小児病院・医療センターの現状調査に協力いただいた国立・県市立小児病院・医療センター薬剤部に感謝します。

文献

- 1) 中野眞汎. 製剤評価と血中薬物濃度測定—小児薬物治療への薬剤師の協力— 発達薬理・薬物治療研究会雑誌 1994; 7: 1-2.

肝代謝型薬剤のPK/PD情報に基づく小児薬用量の設定

—抗凝固薬ワルファリンを例として—

高橋 晴美, 越前 宏俊
明治薬科大学, 薬物治療学教室

An approach to predicting pediatric dosages for hepatically eliminated drugs based
on developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics
: Application to the anticoagulation therapy of warfarin

Harumi Takahashi, Hirotochi Echizen
Department of Pharmacotherapy,
Meiji Pharmaceutical University

要旨

目的:ワルファリン (WF) の小児薬用量を合理的に設定するために,日本人小児におけるWFのPK/PD因子の発達変化を検討した。

方法:血栓症予防の目的でWFを慢性投与中の小児53名(1-18才),成人81名(37-76才)患者を対象とした。

PKパラメータとして抗凝固効果の主体であるS-WFの遊離形濃度{Cu (S)}を測定し,肝代謝活性の指標である遊離形経口クリアランス{CL_{po}, u (S)}を求めた。更に,CL_{po}, u (S)を体重,体表面積,及び肝重量で標準化した。

PDパラメータとしては,血漿中ビタミンK (VK), VK依存蛋白 (PIVKA-II, F1+2, Protein C), 線溶系マーカーPIC, 及び抗凝固効果の指標であるINRを測定した。

結果・考察:WFの小児に対する平均投与量は成人より少なかったが(1.8 vs 3.3 mg, $p < 0.01$), Cu (S)は成人とほぼ等しく(1.8 vs 1.90 ng/ml, NS), INRはむしろ小児の方が高かった(1.80 vs 1.58, $p < 0.01$)。従って小児は成人より肝代謝活性{CL_{po}, u (S)}は小さいが,WFに対する感受性は高い事が示唆された。小児期の体重当たりのCL_{po}, u (S)は成人値より大きかったが,体表面積や肝重量当たりのCL_{po}, u (S)は年齢によらずほぼ一定であった。

PDパラメータであるVK, F1+2, Protein Cは小児では成人より低く, Cu (S)で標準化したINRは成人より約22%高値を示していた($p < 0.05$)。

WFの小児薬用量は肝重量あるいは体表面積と同様の発達変化を示す肝代謝活性と小児における感受性の上昇という両因子を考慮する事により,ほぼ正確に臨床使用量を予測する事が可能であった。

緒言

ワルファリン (WF) は血栓症の予防,並びに治療に成人同様小児においても頻用されているが,小児におけるWFの投与量と抗凝固効果,あるいは濃度と効果の関係

に関する研究はほとんどなされていない。また,米国では小児に対する体重あたりのWFの初期投与量として成人の3-5倍量が推奨されているが,その根拠は明らかではない。従って,小児に対するWFの抗凝固療法は経験にたよらざるおえないというのが現状であると考えられる。そこで我々は小児のWF投与量を適切に設定するために,小児においてWF投与後血中に現れるまでの体内動態(pharmacokinetics;PK)に関する過程と,血中に現れてから抗凝固効果INRを発現するまでの感受性(Pharmacodynamics;PD)に関する過程に分けて,それらの発達変化を明らかにする事を計画した。

まず,WFの体内動態に影響する因子について考えてみると,WFはラセミ体として投与されているが,その抗凝固効果は主にS-WFによる¹⁾。従って,抗凝固効果はS-WFの遊離形濃度{Cu (S)}の関数として表す事ができる。

$$\text{Response} = f \{ \text{Cu (S)} \} \quad (1)$$

また,経口投与後の定常状態のCu (S)は遊離形経口クリアランス{CL_{po}, u (S)}によって決定される。

$$\text{Cu (S)}_{ss} = (\text{投与量} / \text{投与間隔} \cdot 2) / \text{CL}_{po, u (S)} \quad (2)$$

WFは主に肝代謝により消失する薬剤であることから,CL_{po}, u (S)は肝固有CL{CL_{int}, h (S)},即ち,肝代謝活性そのものと考えられる事ができる²⁾。

$$\text{CL}_{po, u (S)} = \text{CL}_{int, h (S)} \quad (3)$$

従って,抗凝固効果に影響するS-WFのCuは患者のS-WFの肝代謝能で決定されと考えられる。S-WFは主に薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) 2C9により7位水酸化体へ代謝される。一方,R-WFの代謝には数種の酵素が関与している³⁾。従って,抗凝固効果を決定するS-WFのCuの決定因子はS-WFの肝代謝活性,すなわちCYP2C9活性であり,小児においては特にその発達変化とその遺伝子変異の影響について検討する事が重要となる。

次に抗凝固効果に影響する感受性側の要因について考えてみると,WFはビタミンK (VK) epoxide reductaseとVK reductaseという2種のVK還元酵素を阻害するこ

Table 1. Demographic data of the prepubertal, pubertal and adult patients

	Prepubertal (n=38)	Pubertal (n=15)	Adults (n=81)
Sex			
Men	26	11	47
Women	12	4	34
Age(y)	6.1±2.7*† (1-11)	14.5±2.0‡ (12-18)	60.4±9.3 (37-76)
Body weight (kg)	19.3±5.9*† (9.6-33.5)	46.0±9.1‡ (34.8-68.0)	56.4±10.5 (36.5-85.0)
Body surface area (m ²)	0.71±0.25*†	1.44±0.18	1.47±0.20
Liver weight (kg)	0.72±0.19*†	1.30±0.14§	1.40±0.12
CYP2C9 (*1/*1:*1/*3:*3/*3)	33:5:0	14:1:0	76:4:1

Statistical comparisons were made among the groups for the respective parameters. *p<0.01 between the pre-pubertal vs pubertal groups, †p<0.01 between the pre-pubertal vs adults groups, ‡p<0.01 between the pubertal vs adults groups, §p<0.05 between the pubertal vs adults groups.

とにより、還元型VK濃度を低下させ、その結果VKに依存する凝固・抗凝固因子の生成を抑制する事により、抗凝固効果であるINRを上昇させる。更に、血栓の生成はこのような凝固活性のみならず、線溶系や血小板機能にも影響される。そこで我々はWF投与後の抗凝固効果INRに影響する感受性側の因子として、凝固活性の指標である還元型VK、3種のVK依存蛋白 (F1+2, Protein C, PIVKA-II), 更に線溶系の指標であるPICの発達変化を検討する事にした。

対象と方法

対象は血栓症の予防の目的でWFを長期投与している1才から11才までの小児38名、12才から18才までの思春期患児15名と37-76才の成人患者81名とした。

体内動態の決定因子である肝代謝活性はHPLC法で測定したCuと式(2)よりCL_{po}, uを求め、更にCL_{po}, uを体重(BW), 体表面積(BSA), 予測肝重量(LW)⁴⁾で標準化したパラメータを指標とした。CYP2C9の遺伝子型は*1, *2と*3をPCR-RFLP法⁵⁾により判定した。

感受性側の指標とした還元型VKと3種のVK依存蛋白(F1+2, Protein C, PIVKA-II), 並びにPICはEIAとLPIA法により定量し、抗凝固活性の指標としてINRを測定した。

結果・考察

表Iに対象患者についてまとめた。体重は小児、思春期、成人の3群間で有意差が認められた。一方、BSAとLWについては小児は成人の約50%と低値を示していたが、思春期群では既に成人の90%以上

を示しており、成人との間に有意差は認められなかった。図1にWFの投与量と、投与量をBW, BSA, LWで標準化した結果を示した。(図1)

小児に対するWFの投与量は成人の約半量が投与されていたが、体重当たりの投与量は逆に小児の方が思春期群や成人より約40%高く、一方、BSAやLW当たりの投与量はこれら3群に対しほぼ等しい量が投与されていた。図2にWFの投与量とS-WFの遊離形濃度、及び抗凝固効果INRについてまとめた。(図2)

小児に対して成人の約半量のWFが投与されていたにもかかわらず、3群共にほぼ等しいCu (S) が得られていた事により、小児はWFのPKが成人と異なり、低い代謝活性を示すと考えられた。また、同程度のCu (S) にもかかわらず、小児は有意に高いINRを示していた事から、小児はPDに関しても成人と異なり、高い感受性を示す事が推察された。

図3にWF光学異性体の肝代謝活性の指標である遊離型CL (CL_{po}, u) の発達変化を示した。(図3)

(●)と(■)は小児の(S)と(R)のCL_{po}, uを示し、(○)と(□)はそれぞれの成人値を示している。(S)-WFのCL_{po}, uには大きな患者間変動が認められたが、両異性体共に年令と共に肝代謝活性が上昇していき、20才前後で成人値に達するものと考えられた。

次にCL_{po}, u (S) をBW, BSA, LWで標準化した(図4)。

小児のCL_{po}, u (S) は成人の約半分であるのに対し、単位体重(kg)当たりのCL_{po}, u (S) は逆に成人値より1.6倍高い値を示していた。しかし、CLをBSAで標準化した場合は、小児は成人の30%程度高い活性を示したに

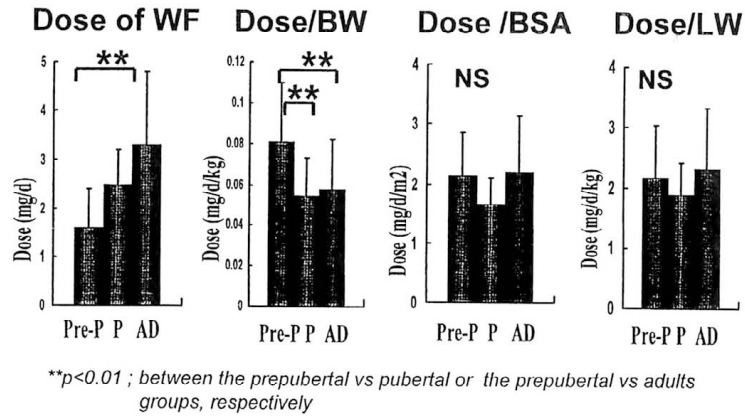


Figure 1. Warfarin dosages normalized to body weight (BW), body surface area (BSA) and estimated liver weight (LW) in the prepubertal, pubertal and adult patients

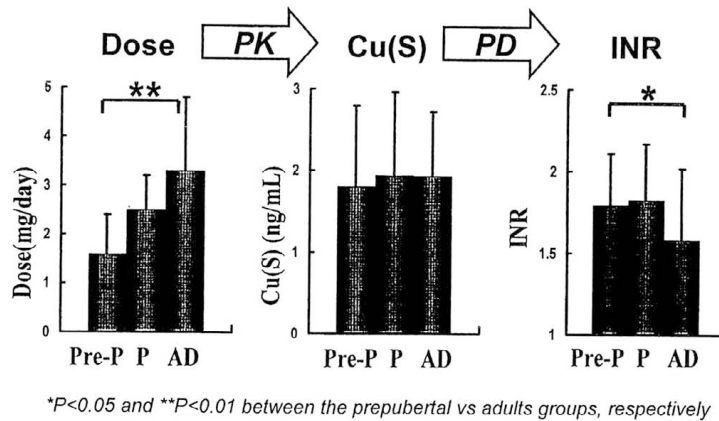


Figure 2. Warfarin dosages, unbound concentrations of (S)-warfarin and INR in the prepubertal, pubertal and adult patients

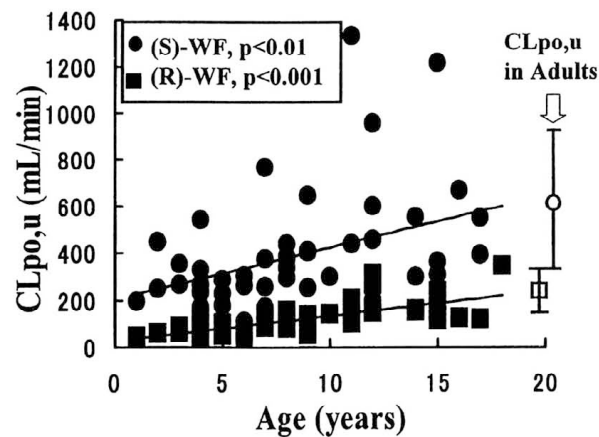


Figure 3. Relationships between age and CL_{po, u} for the respective warfarin enantiomers in pediatric patients

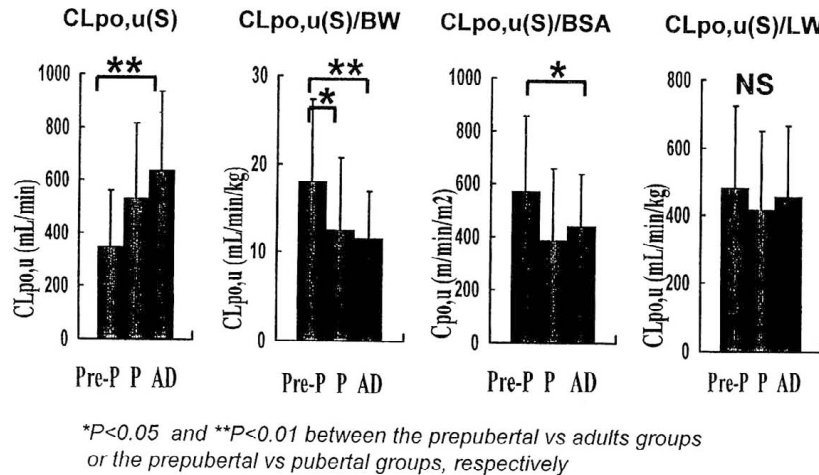


Figure 4. CLpo, u for (S)-warfarin normalized to BW, BSA and LW in the prepubertal, pubertal and adult patients

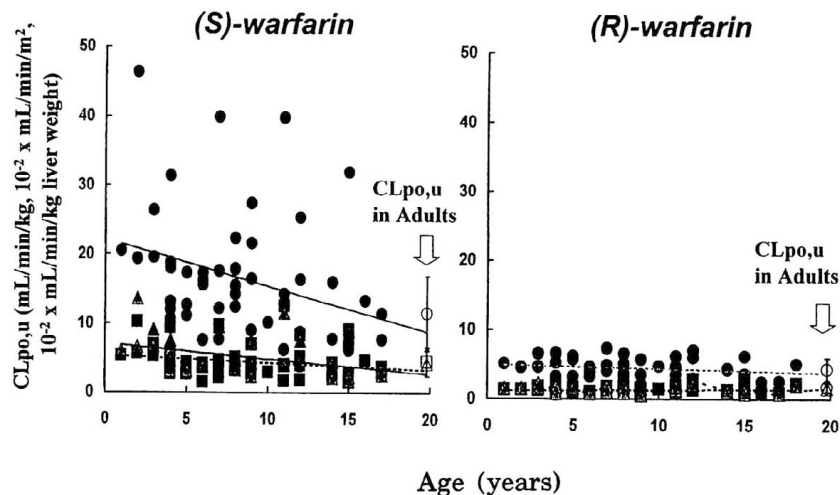


Figure 5. Relationships between age and CLpo, u normalized to BW, BSA and LW

すぎず、更に LW で標準化すると成人とほぼ等しい値を示していた。

図5に年齢に伴う WF 光学異性体の遊離形 CL の変化を、BW で標準化したものを (●) で、BSA で標準化したものを (■) で、LW で標準化したものを (▲) で示した。(○), (□), (△) はそれぞれの成人値を示したものである。(図5)

まず、S-WF について考えてみると、(●) で示した BW で標準化した肝代謝活性は乳幼児期が高く、成長に伴い成人値へ近づいてゆく傾向を示した。一方、BSA や LW で標準化した代謝活性は小児期全てに亘ってほぼ成人値と同等であった。この結果から、1 才以降の小児では単位肝重量当たりの CYP2C9 活性は成人とほぼ等しいと推測された。次に、R-WF について考えてみると、いずれの CL も年齢との相関は認められなかった。この理由は明

らかではないが、R-WF の代謝に関与している数種の代謝酵素の成長変化が異なるという可能性も考えられた。図6に身長、BSA、LW、BW の発達変化を各々の成人値に対する % で示した⁴⁾。(図6)

小児薬用量は一般に体重 1kg 当たりで投与される事が多いが、思春期以前の体重の発達は BSA や LW の発達を下回っていた。単位肝重量当たりの CYP2C9 の代謝活性は小児においても成人とほぼ同程度であった事から、WF のように肝代謝により消失する薬剤の思春期前の投与量を成人値から推定する場合は、体重よりも肝重量、あるいはそれと同様の発達変化を示す BSA を基に算出した方が、より妥当な値が得られる可能性が高いと考えられた。

既に我々は成人において CYP2C9 のヘテロ変異をもつ患者の S-WF の CLpo, u は野生型患者の約 40 % 程度しか活性がない事を報告しているが⁵⁾、図7には S-WF の代謝

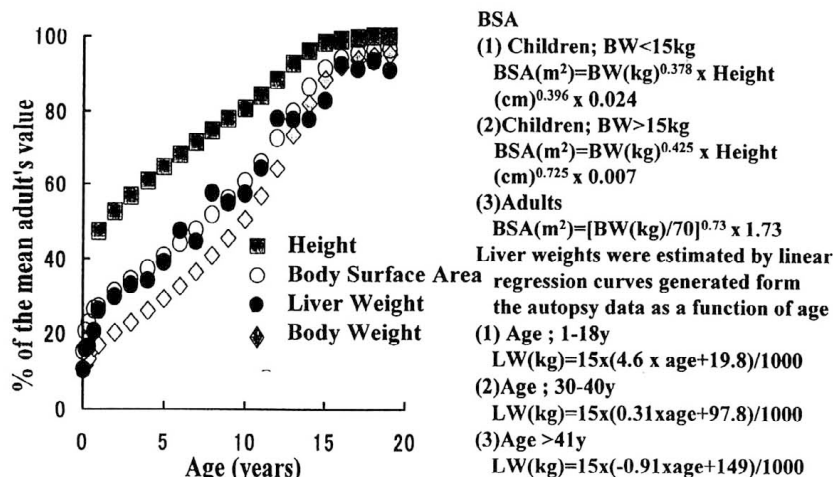


Figure 6. Developmental changes in various physiological parameters

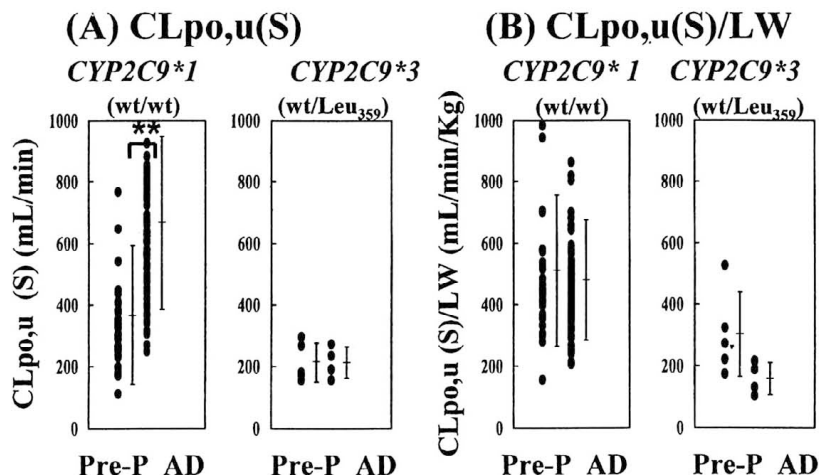


Figure 7. Effects of CYP2C9*3 mutation on the development of CLpo, u for (S)-warfarin (A) and their liver weight- normalized values (B)

活性の発達変化に及ぼすCYP2C9*3変異の影響について示した。(図7)

(A; 左図)は野生型の小児と成人のCLpo, u (S)を比較したものであるが、成人の方が有意に高く、代謝活性の成長に伴う上昇が認められた。一方、CYP2C9*3のヘテロ変異をもつ患者の場合(A; 右図)では成人でも小児でもほぼ同様に低値を示していた。すなわちCYP2C9*3変異をもつ患者では野生型と異なり、成長に伴う代謝活性の上昇は認められない可能性が示唆された。

(B; 左図)は単位肝重量当たりのCLpo, u (S)を示したものであるが、野生型患者の場合は単位肝重量当たりの代謝活性は小児においても成人とほぼ同等の活性を示していたが、一方、ヘテロ変異をもつ患者の場合は代謝活性は上昇せず、しかし、肝重量は正常に増加していく

と考えられるので、むしろ成長に伴い単位肝重量当たりの代謝活性は低下する傾向を示していた。現在のところ、CYP2C9*3変異がCYP2C9活性の成長変化にどのような影響をもたらすのかについては全く不明であり、今後更なる検討が必要であると考えられる。

次にWFの感受性側の因子の発達変化について示す。先にも示したようにS-WFのCuは3群間でほぼ同等の値を示していたのにもかかわらず、思春期前の小児ではVK及びVK依存蛋白であるF1+2、Protein CやPIVKAはいずれも成人より低値を示していた。一方、線溶系マーカーであるPICは3群間で有意差は認められなかった(図8)。これらの結果から、小児はVKに依存した凝固系蛋白の生成過程が未成熟であるか、あるいはWFの凝固因子生成抑制効果に対してより鋭敏に反応するなどの可能性が

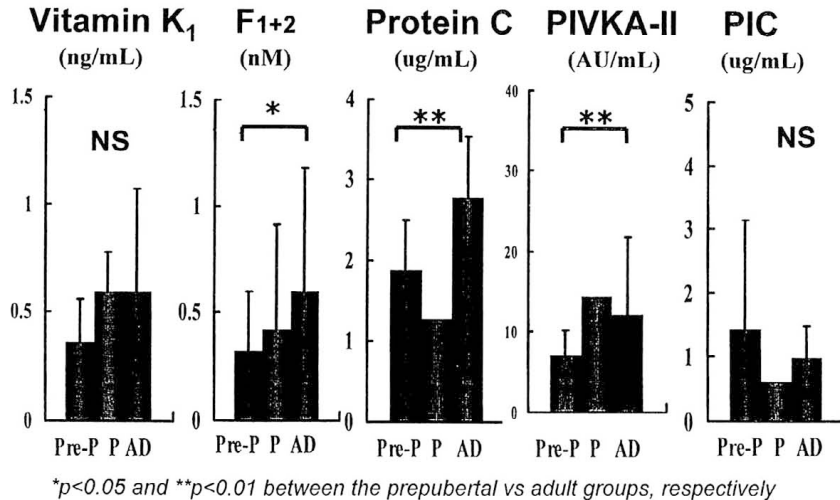


Figure 8. Parameters related to the anticoagulation effect of warfarin in the prepubertal, pubertal and adult patients

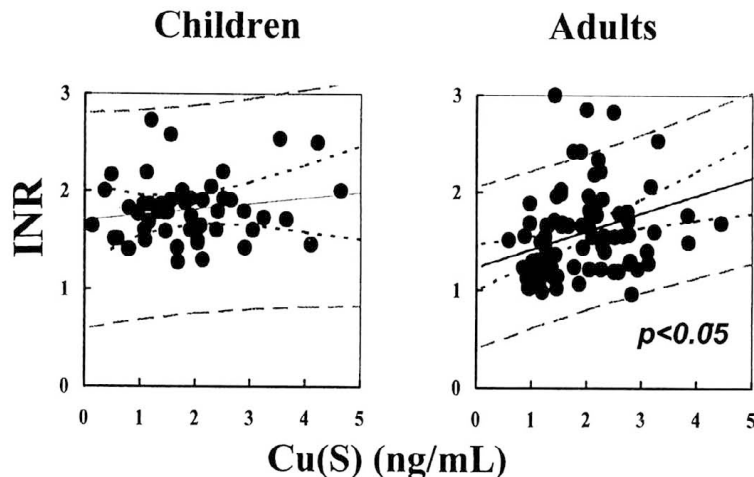


Figure 9. Relationships between unbound concentrations for (S)-warfarin and INR in pediatric and adult patients

考えられた。

次に、S-WFのCuと抗凝固効果INRの関係について検討した(図9)。

成人では患者間変動が大きいものの、Cu(S)とINRには有意な相関性が認められ、Cu(S)の上昇に伴いINRは上昇する傾向を示した。一方、小児においては両者の間に相関性は認められず、非常に低いCu(S)にもかかわらず、治療域のINRを示していた。従って、小児は成人と異なるWFの濃度-効果関係を有し、小児の抗凝固効果にはS-WFのCu以外の因子が関与している可能性が示唆された。

図10にINRと、INRを投与量とCu(S)で標準化した結果を示した。(図10)

小児の投与量当たりのINRは成人に比較して2倍以上も高値を示したが、この相異には小児のCL_{po}、u(S)が小

さい事も寄与していると考えられる。そこで感受性因子のみの影響を明確にするために、INRをCu(S)で補正したところ、有意差は認められなかったものの、思春期前では平均25%、思春期群の患者でも約20%程度成人よりWFに対する感受性が高い事が示唆された。

そこで次に、今回の患者に対するWFの小児投与量を4つの小児薬用量算出式を用いて予測し、臨床使用量との比較を行なった(図11)。

使用した4式のうち、(a)のクラークの式は体重を、(b)のvon Harnackと(c)のKegelのノモグラムは体表面積を、(d)の我々の方法は推定肝重量の成人に対する各%と、成人の平均WF投与量から小児の投与量を予測するものであり、その結果を(□)で示した。更に、小児における約20-25%の感受性の上昇を補正した結果を(■)で示した。この図において予測値と臨床使用量が一致し

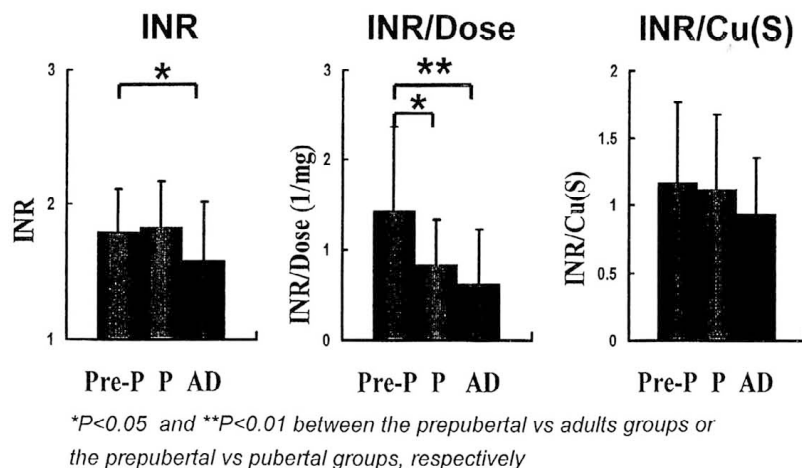


Figure 10. INR normalized to dose and unbound concentrations for (S)-warfarin in the prepubertal, pubertal and adult patients

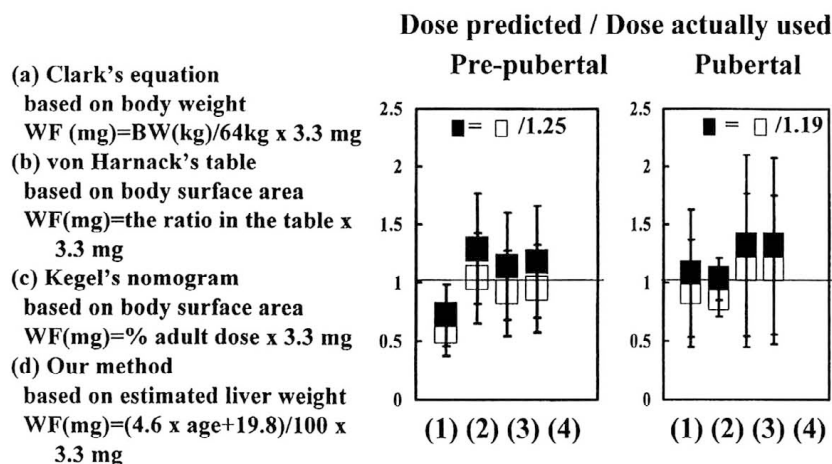


Figure 11. Accuracy of dosage prediction for the prepubertal and pubertal children with the previously proposed methods and the equation proposed by this study assessed as the ratio of the dose predicted over that actually required for attaining INR ranging from 1.27 to 2.73

た場合は1となる。

この結果から、思春期前のWF投与量を算出する場合には、(a)式の体重を基に算出すると、過小量が得られる可能性が高いため、BSAやLWを基に算出した方が良いと考えられた。しかし、思春期に入ればどの予測式でもほぼ同程度の予測投与量が求まると考えられた。また、(■)で示す様に感受性の上昇という変動因子を併せて考慮すれば、ほぼ適切なWFの小児に対する臨床使用量を予測できる可能性が高い事が明らかとなった⁶⁾。

謝辞

本研究に際し、御協力を賜りました福岡市立こども病院・石川司朗先生、大津赤十字病院・西垣恵行先生、国立国際医療センター・賀嶋俊隆先生に深謝致します。

文献

- 1) O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. Clin Pharmacol Ther 1974; 16: 348-354.
- 2) Wilkinson GR, Shand DG. Commentary A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 377-390.
- 3) Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, et al. Hy-

- droxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450 : a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1992 ; 5 : 54-59.
- 4) Tanaka GI, Kawamura H, Nakahara Y. Reference Japanese man : I. mass of organs and other characteristics of normal Japanese. *Health Phys* 1979; 36 : 333-346.
 - 5) Takahashi H, Kashima T, Nomizo Y, et al. Metabolism of warfarin enantiomers in Japanese patients with heart disease having different CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1998 ; 63 : 519-528.
 - 6) Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 68 : 541-555.

日本における臨床薬剤師トレーニングの今後の方向性

山元 俊憲

昭和大学薬学部臨床薬学教室

Future Aspects of the Training for Clinical Pharmacist in Japan

Toshinori Yamamoto

Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University

はじめに

かつて、薬剤師は患者にみえる存在ではなかった。また、本邦における「薬害」あるいは最近頻発している薬物治療に関する医療事故においても、薬剤師の責任に関する議論は少なかった。しかし、最近の薬剤師環境の急激な変化とともに医療チームの一員としての新しい薬剤師像が形成されつつある。

医薬分業は、長い困難な歴史のなかで、薬価差の縮小により処方箋が一気に院外に発行され、かつては医療に関して未熟であった薬剤師は直接患者に接し処方箋の情報から服薬指導を行うようになった。平成11年度の日本薬剤師会による「保険調剤の動向」によると、分業率は全国平均で34.8%となり、佐賀、秋田、神奈川の3県では50%を超えた。

一方、病院薬剤師による薬剤管理指導業務（いわゆる病棟業務）が昭和63年から点数化（当初は入院調剤技術基本料）され、平成11年度より施行されている薬剤師配置基準によりますます薬剤師が減っていくなかで、新しい薬剤師業務として急速な展開が求められている。平成11年度の資料によると、薬剤管理指導実施率の全国平均は、患者比率で23.5%であり、東京41.8%から岩手4.8%まで、大きな地域差がある。

この様に急速に変化する薬剤師環境のなかで、薬剤師の所属する各種団体（日本薬剤師会、日本病院薬剤師会等）では現役薬剤師のための研修に力を注いでおり、さ

らに、後輩薬剤師の養成に関しても、積極的に薬学生を受け入れて「薬学部の6年制への移行」や学部教育に取り入れてほしい教科科目に関する要望も提出している。

一方、平成8年から新ガイドラインによる国家試験が開始された。240題が出題され、うち50%が「医療薬学」となった。結果的には、従来の科目を見直すことなく新しい医療系科目を追加したため、学部における講義時間がよりタイトとなり、「余裕のある講義」からは遠ざかった感がある。

薬学部6年制への移行議論と相まって、医療系講義および実習をより充実させるため、プロフェッショナル教育の一部を大学院博士前期課程（修士）に移行し、従来の研究重視型から講義および演習・実習に重点を置いた「臨床薬学（医療薬学）専攻」あるいはコースを設置する大学が増えてきた（平成12年度現在、私立大学29校中19校）。

今回本題となる「臨床薬剤師トレーニング」は、各地区の薬剤師会、病院薬剤師会、薬剤師研修センターあるいは医療機関そして大学とそれぞれの場所で行われており、現在その融合も一つの課題と考えられる。さらには、日本臨床薬理学会、医療薬学会では、学会レベルでも認定薬剤師の養成が進められており、今後、多くの医療関連学会において、このような動きが活発になる事が期待される。

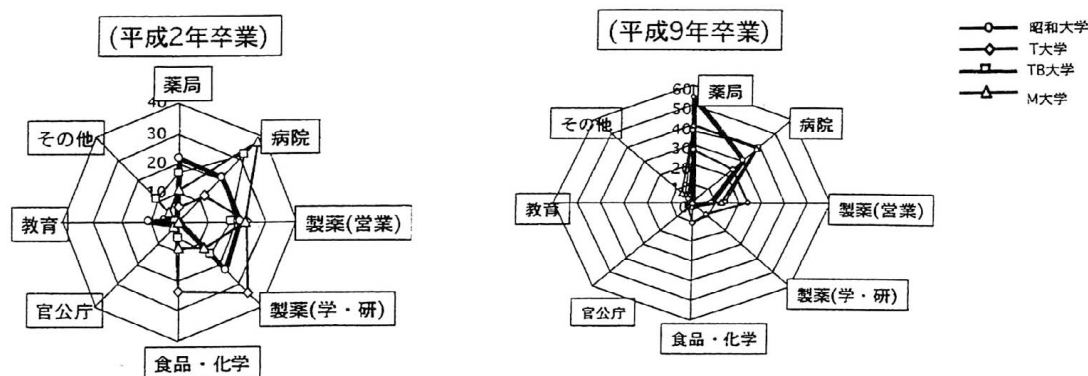


図1 私立薬科大学（4校）卒業生の就職動向（平成2年と9年度の比較）

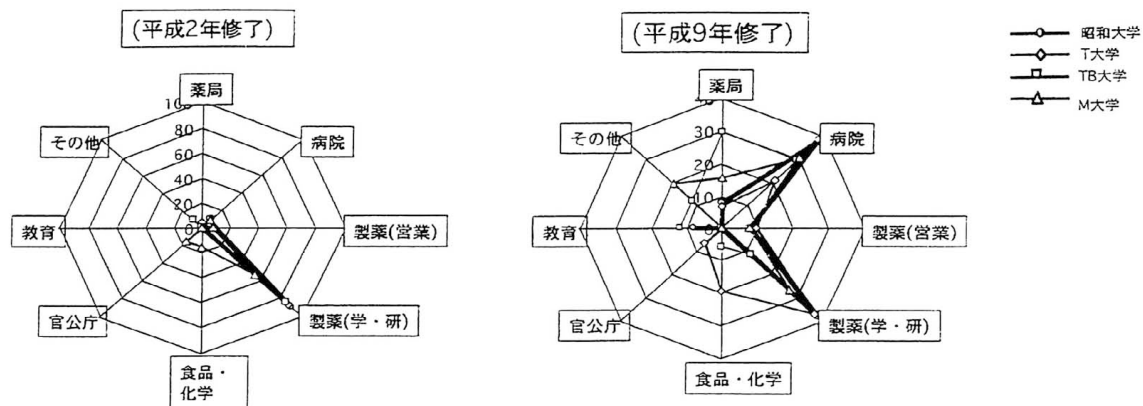


図2 私立薬科大学（4校）大学院修了生の就職動向（平成2年と9年度の比較）

学部・大学院修了生の就職

薬学生の就職先は、製薬あるいは食品関係の企業（営業、開発、研究）、官公庁、病院薬剤師、薬局薬剤師等と広範であり、このうち直接、薬剤師免許を必要とされるのは、一部の官公庁と医療現場における薬剤師職である。図1に示すように、平成2年度の学部卒業生は4私立大学ともほぼ同様に、企業および薬剤師職（病院と薬局）に均等に就職している傾向が伺える。しかし、平成9年度では、その傾向が大きく崩れ、主な就職先は薬剤師職、とくに薬局の伸びが顕著となった。一方、大学院修士修了者の就職先は、平成2年度ではその殆どが製薬企業の学術あるいは研究職であったが、平成9年度になると大きく2分化して、製薬企業と病院薬剤師が主な就職先となった。また、TBあるいはM大学では薬局への就職もおおきな比率を示しているのが特徴的である（図2）。

学部の現行カリキュラム

薬学部は4年制であり、入学して1から1.5年はいわゆる教養科目が主体となる。従って、専門科目は残りの2.5～3.0年の期間に集中している。この中には、数ヶ月から半年以上にわたる卒業研究の期間も含まれており、4年間で約130単位を修得する大学が一般的であることから、大変窮屈な時間割とならざるを得ないのが現実である。

教育の3大要素である、「基本的知識」、「基本的技能」および「基本的態度・習慣」のうち、現行のカリキュラムはその殆どが「知識」の詰め込みである。医療人としての「技能」あるいは専門職としての社会的責任、問題解決態度、患者およびその家族への協調的・信頼醸成能力に関する「態度・習慣」に関しては現行のシラバスには殆ど含まれていない。従来より、学部ではいわゆる職能教育を避ける傾向にあり、これが日本の薬学教育の中に技能あるいは態度教育を含めなかった大きな理由の一つになっている。しかし、医薬分業の推進あるいは病院

における薬剤管理指導業務の普及とともに、いわゆる患者に見える存在となってきた。これに、医療過誤や患者意識の高揚により薬剤師に対する社会的ニーズ（あるいは、不信？）が高まり、本邦で唯一卒業生に薬剤師受験資格を付与する大学（薬学部）に対して、薬学教育の一般目標と行動目標の見直しあるいは設定が強く求められている。

医療系カリキュラムへの移行

平成4年には、「薬剤師」が医療人として医療法の中に明文化され、また、平成8年から採用された新しい国家試験制度により、医療関連問題が多く出題される（240題中120問）ようになり、学部カリキュラムも半ば自動的にその方向へと移行していった。これらに関連して、薬剤師と薬学部双方に激震が走り、各大学においてはカリキュラムの改正、学内に模擬薬局の設置あるいは一部の大学では附属薬局を設置するなど、急速な展開が進んでいる。その影には、6年制移行の話が浮き沈みする中で、各大学はこの流れを注視しており、少なからず翻弄されているといっても過言ではない。

平成11年度の各私立大学において講義されている医療薬学系科目（従来からあった薬理学、調剤学、薬剤学は除く）、例えば、医薬品情報学、医療倫理、臨床心理学、病態生理学、臨床薬理学、臨床医学概論、薬物治療学、臨床薬理学等のコマ数を調査したところ、全国平均では、全コマ数の11.6%であり、その範囲は3～19%と各大学で大きな差異が認められた。次に、病院実習を行った学生数を調査したところ、同じく平成11年度では、正規カリキュラムの中で4週間行った学生は約3000人、2週間は約2500人であり、合計5500名となる。この数字の中には、4年次に同一の学生が再度病院実習を行う可能性があり、数字がやや誇張されていることも否めないが、平成12年度の私立薬科大学卒業生が約7200名である点を考慮するとかなり多くの学生が病院実習を経験しているこ

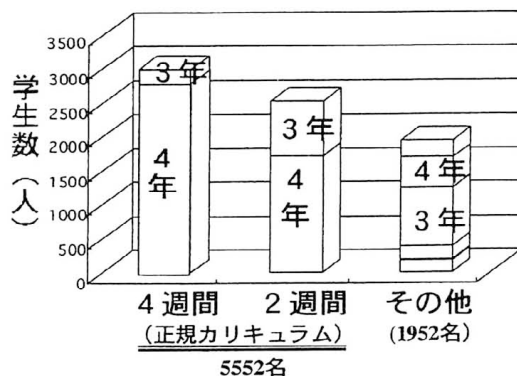


図3 私立薬科大学学生の病院実習調査 (平成11年度)

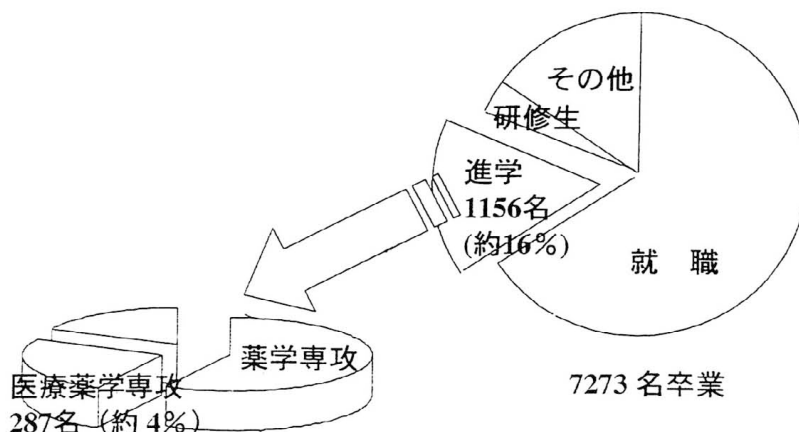


図4 私立薬科大学卒業生の動向 (平成11年度) と大学院進学者の内訳

とが分かる (図3)。しかし、見方を変えれば、全薬学部生に対する病院あるいは薬局実習が必須化されておらず、必ずしも全員が医療の現場を経験しないで卒業している、という批判もある。このことから、医療系学部としての社会的責任がこれで果たせるのか？、学生はこれで満足しているのか？、と激論を交わしている大学教員も多い。

6年制移行を指向した大学院修士カリキュラムの構築

平成11年度の全国私立大学卒業生のうち、1156名 (全体の約16%、平成9年度は約14%) が大学院に進学し、そのうち287名 (全体の約4%、平成9年度は約3%) が医療薬学専攻あるいはコースに所属している (図4)。全体に大学院進学者数は増加しており、その中で医療薬学専攻 (あるいはコース) が各大学に増設されるにつれて、緩やかではあるが医療薬学を専攻する大学院生も増加傾向にある (平成12年度現在、29校中19校に設置)。

将来的に決定される6学年制を目指して、現行の学部4年、修士課程2年を総合してカリキュラムを構築する動きがある。すなわち、4年で一旦卒業、国家試験受験

という関所があるが、その後引き続いて2年間の医療教育を目指すものである。先に示したように、学部4年間には、主として基礎教育が占めており、このウェイトを後の2年間で逆転させ、知識より技能あるいは態度教育を充実させた医療薬学教育が検討され始めている。

現在、多くの大学で進められている修士 (博士前期課程) の2年間における薬剤師教育は、各大学での特徴があり、修士論文提出義務のないところから大部分の時間を研究に当てて臨床現場での暴露時間が短いものまで千差万別である。また、大学と医療機関との関連も、姉妹校契約、同一法人内、契約による院生派遣等、各大学で異なっており、それに関連して教員と医療機関との連携の形式もまちまちである。特に、学部教員が医療施設に入り、直接指導あるいは評価に携わっている大学は今のところ稀少である。

前述のような事情から、実習内容あるいは評価に学部教員がいかなる体制で関与できるかは、今後の大きな課題であり、さらに学部で受け持つ臨床系科目と臨床実習との連携についても、検討を要する問題である。

現在の大学院カリキュラムでは、先の述べたように「知識」教育から「技能」「態度」教育への移行を目指しては

表1 昭和大学大学院薬学研究科医療薬学専攻のカリキュラム（概略）

1 年次前期	
早期体験実習	中小医院外来における実習 精神障害者施設ボランティア 病理解剖見学 老健施設ボランティア 手術室見学
必須特論	臨床医学特論 臨床薬剤学特論 臨床薬理学特論
必須演習	薬物治療学演習
1 年次前期から後期	
実務実習	プレ実習 TDM、注射薬無菌調製 コミュニケーション法、カルテの読み方
1 年次後期	
実務実習	薬剤部・薬局実習 病棟実習 保険薬局実習
2 年次	
修士論文作成	基礎研究 臨床研究（いずれかを選択）

いるものの、学部4年間では不足していた臨床医学系の科目がおもに取り扱われている。その形式は、講義から演習にいたるまで大学により様々ではあるが、解剖・生理、病態、診断そして薬物治療とそれに関連した薬物動態学関連科目が主に行われている。「技能」「態度」教育では、医薬品情報の取り方、調剤、疑義照会の仕方、処方箋解析、カルテの読み方、患者および家族との接遇、TDM等の技能を主に演習と実習形式で進められている。しかし、「態度」教育に関してはその殆どが臨床実習（薬剤部、病棟あるいは保険薬局）に期待している、というのが一般的である。これに関しても実習依頼先からは、「誰のために、何をを目指すのか」「現場の薬剤師に何を求めているのか」と、よく質問されるところである。学部と実習先医療機関とが教育目標についてよく話し合い、統一した見解の基に行動することが第二期に入った医療薬学教育の課題と思われる。兎に角「お願いします」の第一期は過ぎ去ったのである。

昭和大学の場合

本学では、学部において、基礎薬理学および薬剤学の他に、臨床薬剤学Ⅰ・Ⅱ、臨床薬学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ、薬物治療学、臨床病態生化学、臨床毒理学、臨床生理学等を開講しており、2年次には全学生を薬剤部見学させ、実習としては、希望者を対象に2年次の看護体験、3年次の病棟薬剤師業務見学そして4年次の4あるいは2週間病院実習および薬局実習がある。また、3年次には、全学

生を対象に、処方箋解析、調剤、服薬指導、副作用モニタリング等の実習をスモールグループディスカッション形式で進めている。学生の関心度は高いが、実習時間が短いことや学生を充分収容できるだけの施設ではないなどの悩みもある。

一方、大学院博士前期課程医療薬学専攻（表1）には、現在、1年33名、2年35名が在籍しており、薬学専攻の院生を含めると博士前期課程は総勢120名となる。医療薬学専攻の院生は、入学後直ぐに医療人マインドを身につけるため、中小医院外来における実習、精神障害者施設ボランティア、病理解剖見学、老健施設ボランティア、手術室見学等を集中的に経験させて様々の立場の人と接することから開始している。座学でも、医療倫理的側面から、ガン患者あるいはその家族と毎日接している医師によるガン告知のロールプレイ、あるいはガン患者さんとの直接対話、精神障害患者の治療に当たられている医師の講義等の「態度」教育に重点を置いた教育から開始している。

さらに、臨床医学、特に主な疾患の概要とその治療に関しては演習形式で進めている。専門医による疫学、病態、診断、治療等の講義、続いて実際にその疾患に用いられている薬物の講義を病棟薬剤師に担当してもらっている。その後、症例問題を提示し、より有効な治療法（おもに薬物）について、問題点をプレゼンテーション形式で取り上げ、専門の医師・薬剤師の同席の基にディスカッションする方式を採用している。主な疾患を7項目取り

上げ、1年次の夏期までこれが継続される。その他、TDM、注射薬の無菌調製、コミュニケーション法、カルテの読み方について学部教員により実習を進め、その後、薬剤部・薬局においてセンター業務を中心に研修して病棟実習に繋いでいる。病棟実習は、各院生あたり5週間ずつ2カ所で行っている。実習中は、院生個々に担当患者が決められ、医師および病棟薬剤師の下に指導が行われている。さらに、特徴的なことは毎週、学部教員、薬剤師、時に医師を交えて3あるいは4者のミーティングを行ない、患者の治療方針等に関する討論を行う事である。そして、教員並びに担当薬剤師が院生の実習評価を行っている。

今後の課題

大学側にとって、最も大きな問題はやはり「6年制移行のタイミング（有無）」である。この決定が、全国の薬学部を大きく変動させることは自明の理で、「先に6年制ありき」ではなく、その決定はごく自然に大学の教育目標から生まれるのが理想的である。現在、国公立あるいは私立薬科大学の双方で明日の薬学教育カリキュラム作成を進められていると聞くが、是非とも患者さんの見

える教育カリキュラムを進めてもらいたいと願っている。そして、それは学生のための改革であることを念頭に置くべきである。これこそが、現役薬剤師に最も支持されるものであり、臨床実習の受入を躊躇なく引き受けてもらえるキープポイントと考えるからである。

薬学部教員の意識改革は一朝一夕では成就しない。時間をかけての討論（教育ワークショップ等）¹⁾によらないと実効は不可能かもしれない。また、これに実習を担当する医療施設の薬剤師に参加してもらい、共通の場で教育を議論することは極めて有意義と考える。更には、医療薬学の発展（患者指向の医療促進）のためには、大学教員と薬剤師がともに共通の研究課題を共有し、研究を促進する²⁾ことでリサーチマインドを有する後輩の養成が可能になると信ずるのである。

文献

- 1) 木内祐二. 薬学教育者のためのワークショップ. ファルマシア 2000 ; 36 : 873-875.
- 2) 山元俊憲. 大学院におけるこれからの医療薬学教育 薬剤師と教員による共同研究の進展を. ファルマシア 1997 ; 30 : 742.

医師と薬剤師による小児薬理学部門の活動

中村 秀文

久留米大学小児科

現在：国立成育医療センター治験管理室長

Importance of a collaboration between doctors and Pharmacists in clinical Pharmacology Service

Hidefumi Nakamura

Department of Pediatrics, Kurume University

Currently a Director of the center for Clinical Pharmacology and Research,

National center for child Health and Development

医療が高度化するにつれて、医師と看護婦だけで患者の治療のすべてを把握し管理することは、難しくなっている。いま社会的問題にもなっている医療過誤の中には、薬物相互作用に起因する副作用など薬に関係するものも多いと推測されるが、そのような事故も、外来や病棟で臨床薬剤師あるいは臨床薬理学者が活動することによって、かなり防げるのではないだろうか。

本学会ではこれまで、小児臨床薬理学者の臨床の現場における役割について、再三にわたって議論されてきた。また最近、薬学系の先生方の間では、医療薬学あるいは臨床薬学という用語がしばしば用いられ、臨床の現場にどのように薬剤師が貢献できるかについての議論が盛んに行われている。これら臨床薬理学者としての活動と臨床薬剤師としての活動の間には、かなりのオーバーラップがあるのではないだろうか。現に、本学会にご招待している Pharm. D. の Michael D. Reed 先生が所属され、私もトレーニングを受けた、米国オハイオ州クリーブラ

ンドのレインボー小児病院の小児薬理学部門による活動は、まさに医師および薬剤師が似たような役割を担い、協力して行うものであった。

私は、日本においてもこのように、医師と臨床薬剤師が似たような役割を担って、あるいは共同で、臨床の現場に対して臨床薬理学／医療薬学／臨床薬学のサービスを行うことができるのではないかと考えている。このようなスタイルを実現することができれば、われわれ小児科医／小児薬理学者としては、力強い応援を得ることになり、薬学系の先生方にとっては、臨床へ貢献するひとつの足掛かりができることになるであろう。

ICH topic E-11 が Step 4 に上がったいま、日本における治験のインフラ作りが急務であるが、そのためには是非、小児科医と薬学系の先生方の協力が必要であると考えている。このような協力により、お互いの長所を生かし、短所をおぎないあう事ができ、より良い治験と基礎・臨床試験を行うことができるであろう。

シンポジウムⅢ

薬理遺伝学 (pharmacogenetics) に基づく テイラーメイド (tailor-made) 治療概念 ：プロトンポンプ阻害薬研究からの提言

石崎 高志

熊本大学・大学院・臨床薬学・薬物治療学講座

Therapeutic concept of pharmacogenomic-based tailor-made
proton pump inhibitor dosing regimens : a proposal

Takashi Ishizaki

Department of Pharmacology and Therapeutics Graduate School of
Clinical Pharmacy Kumamoto University

演者らは遺伝的多型を示す成人 CYP2C19 代謝欠損者 (PM) が東洋人では約 13～24% の頻度【よって正常代謝能を有するいわゆる *extensive metabolizer* (EM) の頻度は約 75～85%】で存在することを明らかにした後、プロトンポンプ阻害薬オメプラゾールが成人ヒト肝 CYP2C19 にて代謝されること (*in vitro* 研究), ヒト *in vivo* のパネル研究でプロトンポンプ阻害薬の主代謝酵素はいずれも CYP2C19 であることを明らかにしてきた。この薬理遺伝的知見の治療学上の意義を明らかにする目的で *H. pylori* 陽性成人胃十二指腸潰瘍患者を CYP2C19 のホモ (wt/wt) EM, ヘテロ (wt/ml or wt/m2) EM, PM (ml/ml, ml/m2 or m2/m2) の三群に分類し、オメプラゾールとアモキシシリン併用による治療効果の検討を行った。*H. pylori* 及び潰瘍治癒率及び胃内 pH 増加のいずれもが CYP2C19 のゲノムパターンに依存する事を明らかにした。この知見を踏まえてゲノム診断に基づくオメプラゾールの個別化・至適化治療計画を提唱し、以下にゲノム解析と将来の薬物治療についての私見を述べる。

臨床医学の現在目指している『根拠に基づく医療』*evidence-based medicine* (EBM) は“信頼性の高い最新情

報から得られる最善の根拠”をもとに個々の患者にとっての最適の医療を考えるものである。ヒトゲノム計画の進展による塩基配列解析技術の高速簡便化 (DNA チップ) 及び遺伝子データベースの拡大整備により、薬物に対するレスポnder、ノンレスポnderを個人ごとの遺伝的背景を臨床の場で速やかに解析することが 21 世紀初頭には可能となり、従来の「万人向けの医療 (*mass therapeutics*)」から患者の遺伝的体質に合わせたテーラーメイド (*tailor-made*) 医療が可能となろう。また、臨床治験の段階から、適切な被験者の選択が可能となり開発の時間、コストの軽減が期待されている。このように、薬理ゲノミックスは患者の個人的メリットは言うに及ばず、薬理ゲノミックスの臨床応用—ファーマコゲノミックスに基づくテーラーメイド治療 (*tailor-made therapeutics*) もさることながら薬物開発側にも、また更には無駄な薬の投与がなくなり医療費の軽減にも働くと考えられ、多角的な効果が期待される。しかし多くの知見は成人から得られており、演者が語るトピックスが小児臨床薬理学にどのようにフィードバックされるかについては定かではない。

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics : Tools for Uncovering the Sources of Variability in Drug Response in Children

J. Steven Leeder, Pharm. D., Ph.D.

Chief, Section of Developmental Pharmacology and Experimental Therapeutics, Division of
Clinical Pharmacology and Toxicology, Children's Mercy Hospital and Clinics, Kansas City MO, USA.

Recent regulatory and legislative developments in the U.S. have generated explosive growth in the number of pediatric clinical trials of both marketed and new drugs/formulations being initiated in the U. S. However, there has not been a corresponding increase in our fundamental understanding of the extent to which the dramatic physiological changes occurring between birth and adolescence impact the disposition and/or action of medications, drugs of abuse or environmental toxicants. Examination of clinical pharmacokinetic data reveals discernable age-dependent patterns of drug clearance that can be attributed to developmental differences in drug biotransformation. Furthermore, it has become apparent that there are developmental differences in expression among drug metabolizing enzyme families (CYPs, glucuronyl transferases etc.), and that individual drug metabolizing enzymes have unique developmental profiles capable of altering the therapeutic response to a given agent. However, the molecular mechanisms underlying the developmental regulation of individual drug metabolizing enzyme activities in humans are essentially unknown. Thus, there is a large "information gap" between the recognizable developmental "patterns" for drug clearance pathways and/or the rate-limiting biotransformation pathways and the mechanisms, on a molecular and/or cellular level, that are responsible for age-dependent regulation of drug metabolizing enzyme activity.

Pharmacogenetic variation in the coding region of genes such as cytochromes P450 (CYPs) 2D6, 2C9 and 2C19, for example, provide partial explanation for interindividual variability in these particular pathways for both adults and children. However, these genetic determinants are not sufficient to explain the higher drug clearance in a toddler, for example, relative to clearance observed when that child has matured to adulthood. Since the DNA sequence of the gene coding region (and thus the amino acid sequence of the encoded protein) is essentially invariant throughout life, increases in specific enzyme activities in children

relative to adults likely represent age-dependent differences in the setpoint(s) for constitutive enzyme activity.

We currently utilize two experimental approaches to elucidate the genetic basis of interindividual variability in the acquisition of functional drug biotransformation activity in children. The first involves a longitudinal phenotyping study with dextromethorphan to characterize the development of CYP2D6 and CYP3A4 activities in the first year of life. Data to date indicate that CYP2D6 phenotype consistent with genotype is present by two weeks postnatal age, with variation in phenotype for a given genotype characteristic of adults. In contrast, formation of the CYP3A-dependent dextromethorphan metabolite 3-hydroxymorphinan (3HM) is delayed in most infants until approximately four months of age. In a subset of infants, however, 3HM formation appears to be fully functional at two weeks of age. This latter finding may reflect either delayed maturation of functional CYP3A4 or residual expression of fetal CYP3A7. Functional characterization of the two gene promoter regions is necessary to elucidate the genetic basis for these two definable phenotypes.

The second approach involves characterization of the CYP2D6 promoter region for DNA sequences important for the constitutive expression of this enzyme. Transient transfection experiments using constructs derived from uncleotides -4128 to +71 to the CYP2D6 gene indicate the presence of at least two positively acting and two negatively acting regulatory regions within this sequence. Several CYP2D6 allele-specific single nucleotide polymorphisms have been detected within these potential regulatory regions, and at least one polymorphism appears to influence CYP2D6 activity in individuals with a CYP2D6*2 allele.

These examples provide elementary insights into the potential of pharmacogenetics and pharmacogenomics for elucidating the genetic basis of variability in pediatric drug response.

21世紀の臨床ゲノム研究 ：テーラーメイド医療に向けて

辻本 豪三

国立小児病院・小児医療研究センター

Genomo-based Clinical Study

Gozoh Tsujimoto

Natl. Child. Hospital

1. はじめに

「生命の設計図」であるゲノムの構造すべてが明らかにされようとしている。このような背景のもと、現在、世界の研究者の関心は構造（塩基配列）からゲノムに記されている情報（遺伝子の機能）の読解（機能ゲノム科学 functional genomics）へと移行しており、既にポストゲノム時代へ突入しつつある。このヒトゲノム計画の影響を最も受けるものは、ヒトの病気の原因解明、診断、治療といった医療分野である。ヒトゲノム計画の成果により、診断から使用する薬の製造までのすべての過程は大きく影響を受け、近い将来には“ありふれた病気”に対しても患者の遺伝的体質に合わせた処方、治療計画がなされる、いわゆるテーラーメイド医療が提供されるであろう。このゲノム情報、技術を基に患者各人に個別至適化されたテーラーメイド医療を現実化するため、薬理ゲノミクス（Pharmacogenomics）という新しいコンセプトが登場した。また、このテーラーメイド医療一個別至適化した薬物治療を実用的にするためには、遺伝子情報に合わせた薬の品揃えが必要となる。こうした薬を創るには、従来の宝探しのやり方では対応できず、ゲノム情報から薬を理論的に創る『ゲノム創薬』の戦略が多く製の製薬企業で導入、展開されつつある。このように、遺伝子情報データの加速度的蓄積と波及効果としてのゲノムテクノロジーの進展は大きなうねりとして基礎、臨床研究、更には医療を変貌しつつある。

2. 薬理ゲノミクス Pharmacogenomics

従来より薬理遺伝学 Pharmacogenomics という学問領域がある。薬理遺伝学は1950年代に薬に対する人の反応性の個人差を説明する因子（病態、食事・栄養状態など）の中で、遺伝的因子に関与するものを特に対象とする学問領域として発展してきたもので、今日までに広く薬物動態に関与する分子種を中心に輝かしい歴史がある。例えば、アルコールによる顔面紅潮（アルデヒドデヒドロゲナーゼ欠損）、イソニアジド副作用（多発性神経炎、SLE）とその代謝（N-アセチル化）、サクシニルコリン過敏反応とその水解、多くの薬物代謝に関わるチトクロム P-450 酵素代謝能、等に関係する薬理遺伝形質の多型性

は有名である。一方、1980年代後半より蓄積してきた遺伝子情報は、ヒトゲノム計画により牽引され、爆発的にその情報量を増大してきている。このゲノムデータベースに基づき薬物作用の個体差を説明する遺伝的背景の網羅的理解が可能であると考えられ、薬理ゲノミクスというコンセプトが登場した。また、ゲノム情報と並びゲノムテクノロジーといったヒトゲノム情報解析技術など具体的方法論も急速に確立してきており、ゲノム科学を新薬の探索研究から開発、臨床薬物療法最適化にまで適応しようとする応用科学領域としてごく最近急速に進展してきた。以上の歴史的な背景から、薬理遺伝学と薬理ゲノミクスは重なりも大きく、明確に分離する事は困難であるが、薬理ゲノミクスは、ヒトゲノム情報、ゲノム解析技術の最も近未来的応用として俄に現実味を帯びそのもたらす効果が評価されつつある方法論であると理解できる。

3. 薬理ゲノミクスの薬物開発、医療への影響

薬理ゲノミクスという方法論により、ヒト遺伝子多型情報を用いた薬剤に対する個体の反応性の差の識別、発現解析に基づく化合物の薬効・毒性評価、等が判別できるようになることは、新薬の探索研究から、臨床開発、処方、更には医薬品の承認申請等の段階で各種の波及効果をもたらすことが予測に難くない。探索研究においては、ヒトゲノム情報、ゲノム解析技術によりヒト疾患発症機構解明に基づく疾患関連遺伝子、治療関連遺伝子の絞り込み、同定、更には、それらを標的とする低分子化合物リードの探索が期待される。前臨床段階では、各種培養細胞、疾患動物モデル、ヒトやモデル生物の比較ゲノム情報等を基に、ヒトにおける応答性や副作用発現を予測することが期待できる。例えば、既に米国某社においてはマイクロアレイ DNA チップによるヒト培養細胞における各種遺伝子発現プロファイル解析データベースを基に、既存の医薬品と新規医薬候補化合物の遺伝子発現レベルでの比較から、その薬効、副作用をある程度予測しその後の開発プランの重要な参考データにしている。今後、このようなゲノム解析情報による新薬開発の効率化が発展するであろう。また、遺伝子多型解析情報から既

存薬物に対するレスポンダー、ノンレスポンダー、更には副作用発現群が識別できるようになれば、既存薬の再評価も行われ、既存薬より最大の益を得る患者の選択、または特定の患者集団に対する新たな医薬品開発も可能となろう。臨床研究段階においては、治験被験者の層別化により、臨床治験の効率化（より小規模、迅速、安全）が計れる。更に、臨床治療においては、安全で効果的な至適個別化された薬物選択と投与設計（テーラーメイド医療）が現実のものとなろう。臨床医学の現在目指している「根拠に基づく医療」Evidence Based Medicine (EBM) は“信頼性の高い最新情報から得られる最善の根拠”に基づき、個々の患者にとっての最適の医療を考えるものであるが、薬理ゲノミクスは、このEBMを強力に推進する方法論であり、また、テーラーメイド医療による効果のない薬物の使用や副作用の減少は医療費全体の削減に貢献するであろう。米国の調査報告によると、『1994年の処方箋が約30億に対して約200万人が副作用で入院しており、約10万人が死亡している。これは全米の死因の第4位で、副作用により派生した医療費は約8.4兆円にもなる』。この一因として、今日の医薬品は、その開発の段階で、個人差を無視した集団に対する（古典的平均を目指した）統計学的情報を、（多様性に富む）個人個人に適応させていることによると考えられている。この医療経済上も非常に大きな問題である『薬物の至適個別化』の問題は、当然ながら医薬品の承認申請に関与する当局の重大な関心事でもあり、事実米国FDAや厚生省もその方面への取り組みを表明しつつある。

4. 薬理ゲノミクスのテクノロジー

ヒトゲノム計画のもたらす大きな成果は、大量の遺伝子暗号の解析の他、体系的遺伝子多型解析と体系的遺伝子発現情報（発現プロファイル）解析に集約される。この遺伝子多型解析と遺伝子発現情報解析の技術、情報は薬理ゲノミクスの推進力となる。なかでも、遺伝子多型解析ではSNPsが、遺伝子発現情報解析ではマイクロアレイ、DNAチップが注目されている。

(1) SNPs (Single Nucleotide Polymorphism, 一塩基遺伝子多型)

米国国立衛生研究所 (NIH) の Francis S. Collins 等が Science 誌に発表した 2003 年までのヒトゲノム計画のゴールの一つに、ヒトゲノムの多様性、特に SNPs があげられている。ヒトの遺伝子塩基配列は 99.9% 同一で、0.1% の違いがあるといわれている。30 億塩基対よりなるヒトゲノムの 0.1% は 300 万塩基に相当し、この違いが SNPs である。現在、21 世紀の遺伝子研究は SNPs が中心になるともいわれている。30 億塩基対からなるヒトゲノムの 99.9% は全員が共有しており、僅か 0.1% (300 万塩基対) にこの変異があると考えられている。すなわち、約 1000 塩基に 1 個の割合で遺伝子多型 (SNPs) が存在する、と考えられる。SNPs は、発現遺伝子に関与するもの

のを cSNPs (cDNA 上の SNPs)、発現制御に関与するものを rSNPs、そしてその他ゲノム上の一般的なものを gSNPs というように構造上 3 つのクラスに分類される。また機能的に余り意味のない sSNPs (silent) という表現、また更には DSSNPs (disease-sensitive もしくは disease-susceptible SNPs、病気にかかり易さと関連する SNPs) や DRSNPs (drug responder SNPs、レスポンダー、ノンレスポンダーといった薬物応答性と関連する SNPs) 等の機能的な分類もある。SNPs それ自身が疾患遺伝子となることは稀で、疾患に関連する遺伝子の近傍にすることを知らせてくれるマーカーとして有用であると考えられる。また、SNPs はその数が非常に多いことから、全ゲノムを通して均等に配置されているような SNPs を用いた詳細な SNPs 地図は、各個人の遺伝的背景をまさに個別化するのに最適であると考えられ、臨床情報（発現形式）と比較解析するアソシエーションスタディにより、「体質」(disease susceptibility gene、や更にはレスポンダー、ノン・レスポンダーといった DRSNPs) が同定できると期待されている。

既に欧米では SNPs 情報の大規模集約的獲得に大きな動きがある。非営利団体 The SNP Consortium Ltd. (TSC) は『2 年以内に 30 万 SNPs を同定、マッピングする』ことを目的として世界企業 10 社と Wellcome Trust がメンバーとして構成し、2 年間に 30 万個のヒト SNPs を同定し、うち 15 万個の SNPs をゲノム上にマッピングすることを目的に 99 年 4 月に設立された。TSC は本年 8 月 22 日、新たに同定し、マッピングを終えた SNPs を 19 万 4271 個公開したと発表している。すでに公開している約 10 万個の SNPs と合わせ、同コンソーシアムが無料で公開している SNPs の数はこれで合計 29 万 6990 個になった。以上の情報は、The SNP Consortium のウェブ・サイト (<http://snp.cshl.org/>) と、米国国立衛生研究 (NIH) 国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) が管理運営している公的データベース dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) で公開している。TSC は、すでに予定のほぼ 2 倍の SNPs をマッピングしたことになる。更にこの 7 月に、The SNP Consortium とヒト・ゲノム・プロジェクトは、新たなヒト DNA 配列情報を得るための協力体制をとることを発表している。これにより、新たに約 25 万個の SNPs が同定・マッピングされるとみられている。コンソーシアムでは 9 月 30 日までにシーケンシング作業を終える予定だが、年度末までに同定・マッピングされる SNPs は約 75 万個に達する見込みとなってきた。この標準 SNPs 地図と臨床アソシエーションスタディにより、多因子遺伝子疾患に関与する遺伝子（群）の検出、更には薬理ゲノミクスの基盤が構築されよう。その他、各ベンチャー企業の動きも活発である。米国 Celera Genomics 社は本年 9 月 13 日、280 万個のヒト一塩基多型 (SNPs) に関するデータベース (SNP Reference Database) を構築したことを明らかにした。Celera 社は、このデータベースが、疾病や薬剤の有効性、毒性などに関

連するヒトの遺伝的多型を同定するために有用と考えている。Celera社は、人種の異なる5人のゲノムの塩基配列を決定することにより240万個のSNPsを同定した。これに、The SNP Consortiumなどにより公的なデータベースに登録されている40万個のSNPsを合わせて、280万個のSNPs情報データベースを構築した。280万個のSNPsを同定したことは、約1250塩基対に1つの間隔でSNPが存在することになる。またCelera社は、英国CardiffにあるWales大学薬学部、英国Institute of Medical Genetics (IMG)と、Wales大学とIMGが構築している「Human Gene Mutation Database」(HGMD)に加えらる新しい情報を、Celera社が一定期間、独占的に利用できる権利を獲得していることを明らかにしている。HGMDは、疾患関連遺伝子を含めて1000個以上のヒト遺伝子に関して、遺伝子名、各遺伝子ごとの研究論文、遺伝子の染色体上の位置などを統合したデータベースで、一定期間、Celera社が独占的に利用した後、一般に公開することになる。Celera社は、このSNPs情報を、同社のゲノム、遺伝子、蛋白立体構造などの情報と統合し、「Celera Discovery System」としてゲノム薬理学研究向けに商業化する考えで、今後、この統合データベースを使って、280万個のSNPsの中から、いかに疾病や薬剤の有効性、毒性などに関連するSNPsを同定するのが勝負になる。

国内の動きとしては、国家プロジェクトとしてヒトSNPs解析が行われているが、国家プロジェクトの受け皿となる企業主導型のプロジェクトも立ちあがっている。日本製薬の機能解析、3) 試料等ドネーションの標準的手法の確立を目標としている。試料提供のボランティア募集、セルライン化のため、日本人一般集団から約1000人のボランティアを募りDNAサンプルを収集するシステム構築にも取り組む。まずは、ボランティアの募集方法、インフォームドコンセントの手続き、個人情報の保護などについて検討を行い、ボランティアからは、血液サンプルと共に、既往歴、年齢、性別などの情報をアンケート形式で収集する計画だが、サンプルから個人を特定できない仕組みをつくる。実際のサンプル収集、管理は、倫理委員会のある大学病院に委託して行う計画である。更に、ボランティアから提供された血液サンプルをセルライン化し、公的バンクに供与し、大学や企業などの研究者が広く利用できる機構を計画している。

(2) マイクロアレイ、DNAチップ

遺伝子発現解析により細胞の種々の状態における動的な遺伝子の働きを解析し、発現変化と病態、薬物応答性を関連づけて解析することにより遺伝子機能を推測し、創薬標的遺伝子の探索、薬物作用機構の解析、更には作用、副作用を予測しようとする試みがなされつつある。これには大量無作為cDNA配列決定による方法や、それをより簡略化したSerial Analysis of Gene Expression (SAGE) 法のほか、Differential Display (DD) 法があるが、ごく最近、DNAアレイを応用する技術が開発され

た。従来、細胞や組織における遺伝子発現様態の解析は、さまざまな状態の細胞や組織からRNAを調製し、RNAをメンブレン上に固定し、解析したい特異的遺伝子プローブを用いてハイブリダイゼーションを行うノーザンブロット（もしくは、ドットブロット）解析法や、各遺伝子に特異的なプライマーを用いたRT-PCR法などによって行われてきた。一方、ヒトやモデル生物ゲノムプロジェクトの進展により解析に供する遺伝子数が急速に増加し、さらに、各生物が保持する全遺伝子が明らかになるにつれて、多数の遺伝子の挙動を一度に解析する必要性が高まってきている。これに対して、マイクロアレイ、DNAチップと呼ぶ技術が開発された。これらは、メンブレン上に多数のDNAドットを配置し、DNAもしくはRNAをもとに調製したプローブを用いて解析する従来の手法をマイクロアレイと呼ぶのに対してつけられた名称であるが、マイクロアレイ、DNAチップともに、非常に小さな領域に高密度の遺伝子（例えば、1cm四方に、数千個）を配置し、ごく微量の試料によるハイブリダイゼーションを行い、（蛍光色素等を用い）高感度で検出する、という特徴をもっている。これらの技術を用いれば、数千個の遺伝子を保持する微生物では1枚のアレイで、また、ヒトなどの哺乳類でも数枚のアレイによって全遺伝子を網羅できる。応用としてはRNAからのプローブによる全遺伝子を対象とした遺伝子発現量解析、ゲノムDNAをプローブとすることによる遺伝子欠損などの変異の解析や適当なオリゴDNAを配置することによって、点突然変異の検出、等も可能となる。

図1に我々の作成しているマイクロアレイの手順を示す。原理的には、ハイブリダイゼーション法をスライドガラス上で実施する方法である。マイクロアレイは、スライドガラス上に200～400mmの間隔で100～300mm径のドットをスポッター装置を用いてスポットして作製する。各スポットに特定の遺伝子を含ませ約1万5000個の遺伝子解析が可能となる。スポットに用いるDNAとしては、PCRによって増幅したDNA断片、抽出したcDNAクローンもしくはゲノムクローン、オリゴDNAなどを使用する。マイクロアレイの特徴のひとつとして、比較する2種類のRNA（発現遺伝子プール）を、異なる蛍光色素によってラベルし、同時にハイブリダイゼーションに用いることで、1回の実験で同一アレイにより発現量の比較、定量が可能な点である。特に、その経済性、網羅性の点からマイクロアレイ法は現在飛躍的にその普及性をのばしており、その応用はヒト及びマウス等のゲノムプロジェクトより得られつつある遺伝子情報と相まって、今後遺伝子機能解析の最有力な技術となることが期待されている。

Microarray System

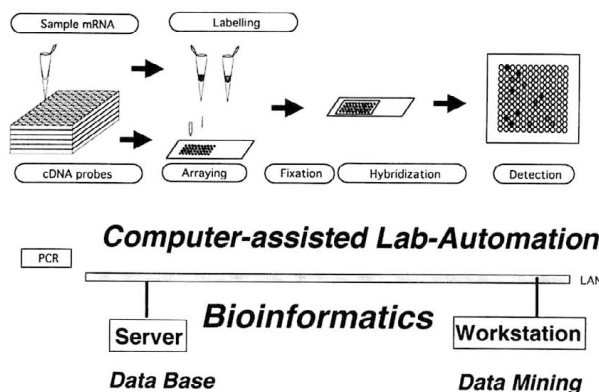


図1 マイクロアレイ法による遺伝子発現解析

【マイクロアレイによるcDNAチップの作成】マイクロアレイの作業全体の流れを図に示した。手順としては、1. アレイ上に配置するDNAの調製、2. アレイの作製、3. 解析するRNAを鋳型とした蛍光ラベルプローブの合成、4. ハイブリダイゼーション、5. シグナルの検出、である。

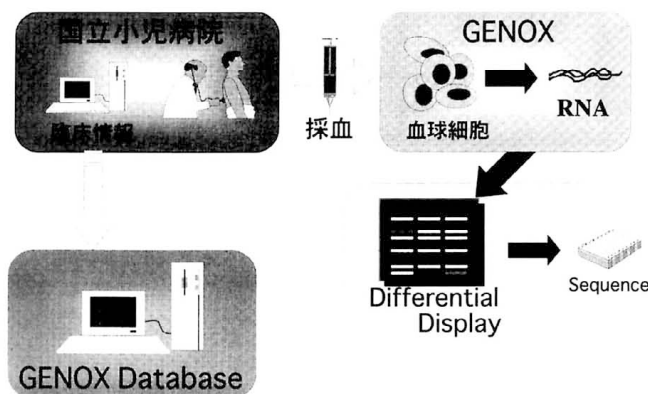


図2 Genox創薬研究所における、薬理ゲノミクスに基づく臨床創薬研究の流れ

5. 薬理ゲノミクスに基づく臨床創薬研究：Genox 創薬研究所

現在、薬理ゲノミクスをビジネスとする多くのベンチャー企業が、特に米国を中心に創設されつつある。我が国においては、1996年より医薬品機構の出資事業として、Genox疾患の関連遺伝子、治療関連遺伝子の探索、更には創薬情報を提供する目的で国立小児病院と共同研究を行っている。臨床情報、臨床検体を出発点とし、ゲノム解析を行うという、日本でもユニークな研究方向性を有している(図2)。倫理委員会の承認の基この臨床ゲノム研究は開始されたが、特に、患者情報の秘匿性に留意してゲノム発現解析が行われ疾患関連遺伝子を多数見出し始めている。同時に、患者血中のBリンパ球をEB

ウイルスにより不死化した、いわゆる不死化遺伝子バンクを同時に作成している。これは、後述するSNP解析を行う場合非常に有益なリソースとなる、と考えられる。このGenox創薬研究所に見るような、臨床検体をゲノムテクノロジーにより解析し、臨床情報とゲノム情報をバイオインフォマティクスで統合的に解析し、疾患関連遺伝子、更には薬物標的の治療関連遺伝子を抽出する臨床ゲノム研究は、まさに今後の薬理ゲノミクスに基づく創薬研究の一つのスタイルと考えられる。

6. おわりに

ヒトゲノム計画の進展により、近年基礎科学、医学の発展への貢献にとどまらず医薬品や診断技術開発におい

でもゲノム創薬,そして薬理学とドッキングした薬理ゲノミクスといった新たな挑戦領域が生み出されている。欧米では既にゲノム創薬の考え(ヒトゲノム計画の成果を新薬開発につなげる方法論)に基づき,大手製薬企業とゲノムベンチャーとの提携の広がりによって多くの医薬品候補物質が検索されており,また薬理ゲノミクスが医薬品の適正使用や,また医薬品開発などに不可欠な手段として既に欧米規制当局でもその役割の重要性が認識されつつある。更に,遺伝子データベースの拡大整備とゲノムテクノロジーの進歩により,薬剤に対するレスポンド,ノンレスポンドを個人ごとの遺伝的背景を臨床の場で速やかに解析することが可能となり,従来の「万人向けの医療」から患者の個人的体質に合わせたテーラーメイド医療が現実になろうとしている。また,臨床治験の段階から,適切な被験者の選択が可能となり開発の時間,コストの軽減が期待されている。また更に,従来開発された薬物のなかで,非常によい薬であるにもかかわらず,一部の人に重篤な副作用を発現し,そのために使用されなくなったような薬物の再生にも働くであろう。このように,薬理ゲノミクスは患者の個人的メリットは言うに及ばず,薬物開発側にも,また更には無駄な薬の投与がなくなり医療費の軽減にも働くと考えられ,多角的な効果が期待される。21世紀の医療は薬理ゲノミクスを基礎としたテーラーメイド医療を軸として大きく変貌するであろう。

参考図書

- 1) HS レポート No.31 調査報告書 ゲノム創薬—現状と展望— 平成11年3月,財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
- 2) 藤田芳司. ファーマコゲノミクス:ファーマコゲノミクスの現状と将来展望ヒューマンサイエンス 1999;16:36-41.
- 3) 21世紀の創薬科学,共立出版,(1998)
- 4) 野口照久. ゲノムが創るテーラーメイド医療,日経サイエンス 1999;126:8-13.

附記:マイクロアレイによるDNAチップ作成法はごく最近開発され,未だ国際的にも試行錯誤を行っている進化しつつある技術である。筆者らはマイクロアレイ研究会を発足し,より完成度の高いマイクロアレイ技術の普及,マイクロファブリケーション技術を用いた研究の促進を目指して,技術交換,メイリングリストによるマイクロアレイに関する様々な情報交換の他,機器材料などの相互共同利用を含めた研究交流の促進ホームページ (<http://pharmac.nch.go.jp/array.html>) の公開を行っている。ご興味ある方は是非参加下さい。

ゲノム創薬科学と薬理ゲノミクス／インフォマティクス

田中 利男, 西村 有平, 角田 宏, 北岡 義国, 中 充子
三重大学医学部薬理学教室

Genomic Drug Discovery and Pharmacogenomics/informatics

Toshio Tanaka, Yuhei Nishimura, Hiroshi Tsunoda, Yoshikuni Kitaoka and Mitsuko Naka
Department of Molecular and Cellular Pharmacology,
Mie University School of Medicine

1. ゲノム創薬／薬理ゲノミクスの展開

新世紀初頭の2001年2月15日 (Nature), 16日 (Science) にヒトゲノムドラフトシーケンスの詳細が公表された^{1,2)}。その結果, 現実にポストゲノムシーケンス (機能ゲノミクス) 時代がスタートした。言うまでもなく, この機能ゲノミクスを基盤にして薬理ゲノミクスが構築されつつある³⁾。ゲノム創薬は, この薬理ゲノミクスにより初めて可能になることから, 今後の展開は熾烈さを極めると思われる。一方, これらの報告からヒトゲノム上に約4万種の遺伝子が認められ, 転写・翻訳・翻訳後における調節機構の結果約30~50万の分子種の存在が示唆されている。すなわち薬理ゲノミクス研究は, 4万種類の遺伝子から発現し, 修飾された数十万種の分子種を識別する薬理プロテオミクスの必要性が高まってきた⁴⁾。薬理ゲノミクスは, 既存医薬品の作用／副作用に関与する遺伝子クラスターを同定, ゲノム／プロテオーム機構を解明し, 薬物応答性の個体差機序を識別する。さらに最終目的として未解決のヒト病態 (主に多因子疾患) に有効な新しい薬物療法を確立することにある。現在までの非常に長い試行錯誤の歴史から, 人類はわずか483種類の医薬品ターゲット分子種しか獲得してこなかった⁵⁾。しかしながら精密なゲノム地図が完成した今世紀には, 人類史上初めて経験する, 想像もできない速度での創薬ターゲット発見／バリデーションや新しい治療法開発が成し遂げられることが期待されている。

1953年のワトソン (James Watson) とクリック (Francis Crick) によるDNAの二重らせん構造の発見を分子生物学の出発点とすると, その分子生物学の核心である分子還元主義が, 20世紀の医学において見事に開花し, 最大の果実となったのは数多くの単一遺伝子疾患の原因遺伝子の解明である。しかしながら, この分子の言葉で生命を語ることを可能にした分子生物学は, 人類に残された多因子疾患の病態解明や新しい治療法開発には必ずしも万能ではなかった。そこで, 1990年頃国際的に組織されたヒトゲノムプロジェクトは当初の予定より早く推移し2001年2月にはほとんどのヒトゲノム塩基配列 (91~95%) が発表された。この時点で, 分子生物学の分子還元主義は, ゲノムサイエンスの包括的なシステム医学・生物学へパラダイムシフトを起こしている。また, 世界

の研究者の関心が少なくとも構造 (塩基配列) から機能ゲノミクス (functional genomics) へ移行している。さらに, ゲノム創薬の中心的基盤となる薬理ゲノミクス (pharmacogenomics) が, 現在国際的に爆発的に発展している⁶⁾。すなわち, 機能ゲノミクスの研究戦略や成果を基盤に, 薬物療法の至適化と創薬という明確な目的指向型の戦略的科学として薬理ゲノミクスが展開している。20世紀の分子生物学から, 21世紀の機能ゲノムサイエンスへのパラダイムシフトを起こした。必然的に分子薬理学は薬理ゲノミクスへとコペルニクスの転回をきたした (表1)。それまで分子生物学を基盤に薬物の作用機序を分子で語る分子薬理学は, 薬理ゲノミクスになり薬物の作用機構のゲノムワイドな解明が可能となった。1999年には第一回の国際薬理ゲノミクス会議も筑波で開催された⁶⁾。さらに, 薬物応答の個体差を科学として解析可能となり, 真の意味でテーラーメイド医療の基盤が構築されつつある⁷⁾。特に, 医学研究が単一遺伝子疾患から多因子疾患へ移行することが可能となった現在, 薬理ゲノミクスの成立は, 各個人に至適化された個の医療を実現することになる⁸⁾。

この薬理ゲノミクスの中心課題のひとつである薬物応答性のゲノム／プロテオーム機構と創薬ターゲットバリデーションについて, 我々の最新研究成果を中心に解説を試みる。一方合成化学関連科学にも最近大きな変化が認められ, 1980年代後半からコンビナトリアルケミストリー (combinatorial chemistry) とハイスループットスクリーニング (high throughput screening) 法が発展してきた。これらのことから, 薬理ゲノミクスの両輪である医学と合成化学関連領域に激変が認められ, ハイスループット化が起こり, 大規模な医学生物学が成立している。そこで, この研究状況変化から両輪における分子多様性 (molecular diversity) が明らかになり, そのデータ生産速度は飛躍的に上昇している。また, 薬理ゲノミクスが新しい機能ゲノミクスを基盤にすることから, 薬物応答性のゲノム／プロテオーム機構に関する大量の情報を統合的に解析する必要がある。そこで新しい薬理ゲノミクス情報科学 (ファルマインフォマティクス, pharmainformatics) の構築, すなわちバイオ／ゲノムインフォマティクスとケモインフォマティクスの統合なくして薬理

表1 分子薬理学から薬理ゲノミクスへのパラダイムシフト

	分子薬理学 (molecular pharmacology)	薬理ゲノミクス (pharmacogenomics)
基盤科学	分子生物学 molecular biology	ゲノムサイエンス genome science
歴史	1953年～	1986年～
対象疾患	単一遺伝子疾患 single gene diseases	多因子疾患 multifactorial diseases
原理	還元主義 reductionistic	統合主義 comprehensive
		個別化 individual
解析対象	遺伝子 gene	ゲノム genome
	↓	↓
	転写産物 mRNA	トランスクリプトーム transcriptome
	↓	↓
	蛋白 protein	プロテオーム proteome
	↓	↓
	代謝 metabolism	メタボローム metabolome
	↓	↓
	生理学 physiology	フィジオーム physiome

ゲノミクスは不可能である^{6,9)}。

2. ゲノム創薬／薬理ゲノミクスの基本的問題 (図1)

薬理ゲノミクスの最大課題は、多因子疾患の薬物療法におけるゲノム／プロテオーム機構の解明である。しかしながらこの課題には、すでに多くの困難が内在している。たとえば、①その薬物標的分子に作用する医薬品により、選択的に病態を改善することを期待できる根拠を示す必要がある(ターゲットバリデーション)。②創薬の前臨床研究の多くは、ヒトではなく実験動物を使用するが、その薬物標的分子において種差の問題を超えた有効性を確保する必要がある(比較薬理ゲノミクス)。③その薬物標的分子を介した重大な臨床上の副作用がないことを、保証する必要がある(トキシコゲノミクス)。

薬理ゲノミクスにおける第一の本質的困難性であるが、主要な医薬品が単一遺伝子疾患ではなく、多因子疾患を適応症としていることに起因する。多因子疾患は、

環境因子と遺伝因子の複合的機序により発症するとされている。さらにたとえば、Vogelsteinらの多段階発がん機構¹⁰⁾の様に遺伝因子は複数であり現代のゲノムサイエンスをもってしても、その病態の完全解明には至っていないのが現状である。すなわち、複数の疾患遺伝子が病態に関与しているが、それぞれの疾患遺伝子リストは完成していないし、発症のゲノム機構は不明である事が多い。しかしながら、原則として一種類の新規薬物により多因子疾患の病態改善を達成することを期待されているのが薬物療法である。前臨床より多剤併用を考えるのは、標的分子の選択が不適切と考える事が多い。すなわち、多因子疾患病態におけるゲノム機構の完全解明なしに新規治療薬創製を試みる事が、現代創薬における基本的困難性の主因である。これらのことから、現時点で薬理ゲノミクスは一見不可能に考えられる。しかし、我々人類は不完全ながらも多因子疾患の病態解明を待たずに、少なくとも483種類の分子を標的とする治療薬を創製している⁵⁾。さらに、依然としてヒトゲノムの中に新規創薬ターゲットが残されており、これをより効率良く適切な方法で探索することが、ポストゲノムシーケンス時代の現在の最大の緊急課題であることに異論はない。現在、前世紀の分子生物学時代になされてきた遺伝子発見は無効化し、薬理ゲノミクスを基盤とした医薬品ターゲットバリデーションが、最重要課題となりつつある。ひとたび医薬品ターゲットバリデーションが成し遂げられると、あとのリード化合物のヒット／至適化、臨床薬理学研究は比較的スムーズに成し遂げられる(図2)。

ここで、一つの事実について注意を喚起したい。それは、現在までの医薬品においても、薬物標的分子は必ずしも多因子疾患における疾患遺伝子(産物)ではない事実を我々独自の薬理ゲノミクスデータベースで明らかに

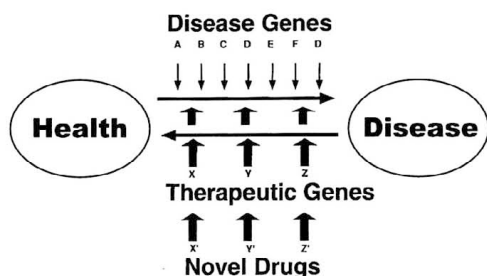


図1 薬理ゲノミクスにおける疾患遺伝子 (Disease Genes) と治療遺伝子 (Therapeutic Genes)

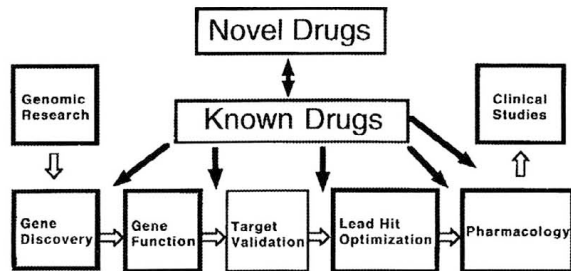


図2 薬理ゲノミクスによる創薬と薬物療法の至適化

している（後述）。たとえば、降圧薬は少なくとも6種類の作用機構が認められるが、それぞれの薬物標的分子の発症機構での役割は必ずしも明らかではない。確かに、単一遺伝子疾患やホルモン欠乏症における補充療法は、理解しやすい明確な対応が認められる。しかし、現在の多くの多因子疾患の薬物標的分子は疾患遺伝子（産物）であることを証明することが困難である。そこで、我々は新規薬物標的分子の探索研究における作業仮説として治療遺伝子（Therapeutic Genes）を提唱してきている³⁾。すなわち、ゲノム上に残された新規創薬ターゲットのなかでの優先的候補として、病態形質を改善できる遺伝子（産物）クラスターに焦点を当てる必要性を提案してきた。新規薬物標的分子の探索研究において、多因子疾患での多数の疾患遺伝子の探索研究に終始しないで、疾患遺伝子ではなくとも新規薬物標的分子になり得ることを仮定して、治療遺伝子探索研究を実施している。具体的には、その遺伝子発現を抑制すると病態が悪化するものや、治療薬により病態改善が認められる場合、病態形成に関与しなくても治療過程に関与するものを治療遺伝子候補とする（後述）。あるいは、病態形質に対して拮抗的作用が明らかな遺伝子（産物）も治療遺伝子候補リストに加えている。これら治療遺伝子クラスターは、ヒトゲノムに存在し疾患に対抗する防御機能が認められるものであり、これが薬物療法のゲノム基盤である。この時、病態ゲノム機構に選択的に作用し、生理的機構には影響の少ないものが優先される。たとえば、骨髄抑制の弱い抗癌剤や低血圧を起こしにくい降圧薬などが望まれる事は自明である。このような病態選択性が、ゲノム／プロテオーム機構として、既に一部の医薬品で成立していることは、ヒトゲノムに疾患の治療機構が内在していることを示唆しており興味深い。

3. ゲノム創薬／薬理ゲノミクスの研究戦略

次に、治療遺伝子探索における研究戦略について考察する。周知のごとく、数多くの単一遺伝子疾患における原因（責任）遺伝子がポジショナルクローニングにより明らかになり、その方法の有効性が示された。一方、多

因子疾患の疾患関連遺伝子は、一塩基多型（SNPs）解析を中心に国際的にも最も急激な研究展開に至っている¹¹⁾。これから、多くの多因子疾患発症のゲノム機構が明らかにされてくる事が期待されている。一方、この多因子疾患発症のゲノム機構に対応して、医薬品による治療効果のゲノム／プロテオーム機構についての基盤研究が必要不可欠になる¹²⁾。そこで、機能ゲノム解析に重点をおいたゲノムサイエンスによる、新規創薬ターゲット発見／バリデーションが、多くの研究施設で試みられている。現時点において、具体的には①遺伝子発現プロファイル（トランスクリプトーム／プロテオーム）、②遺伝子機構プロファイル、③生物医学的パスウェイ解析（プロテオミクス）などによる薬理ゲノミクス（pharmacogenomics）が、中心的役割を果たしている³⁾。また、この分野は現在最も活発な研究領域であり、今後革新的機能解析の理論や技術が開発されることが期待されている。

薬理ゲノミクスのゴールは、医薬品の作用／副作用に関与する遺伝子クラスターを同定、そのゲノム／プロテオーム機構を解明し、その薬物応答性の個体差機構を識別することである。この目的の為に、あらゆるゲノムテクノロジーが活用されている。すなわち、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、フィジオームにおいて、様々な基盤技術が応用されている（図説参照）。ヒトゲノムのドラフトシーケンスが公開された現在、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームの包括的解析により今後爆発的に創薬ターゲット候補が報告される事は、想像に難くない。しかし、問題点はその膨大な候補リストから、真の創薬ターゲットに辿り着き、絞り込むアルゴリズム確立が困難な状況にある（図2）。

以上述べてきたように、薬理ゲノミクスは、ゲノム創薬において重要な役割を果たしつつある。その有効性は、主に医薬品開発コストの低減と臨床開発段階の移行率の上昇が期待されている。以下に、各段階における薬理ゲノミクス効果をリストアップする。

- (1) 探索研究；新規創薬ターゲット探索／バリデーション研究の高速化や遺伝子多型（薬物標的、薬物動態）に影響されないターゲットあるいはそれに対応したリード化合物の選択が可能になる。
- (2) 前臨床開発；比較薬理ゲノミクスによりヒトにおける薬効、副作用の予測精度向上。
- (3) 臨床開発；遺伝子多型を基盤にした患者群の選択、計画により薬効の確保と副作用の回避¹³⁾。

一方、この効果は薬効が認められていない患者（nonresponder）及び副作用が予測される患者の薬物療法についての対応や市場の縮小に対する懸念が、早晚問題になる。この課題に対しては、遺伝子多型に依存しない薬効や副作用回避を可能にする医薬品開発の視点が重要になる。そこで、遺伝子多型解析に加え、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析が、遺伝子多型非依存性医薬品開発を可能にすると思われる。すなわちターゲットバリ

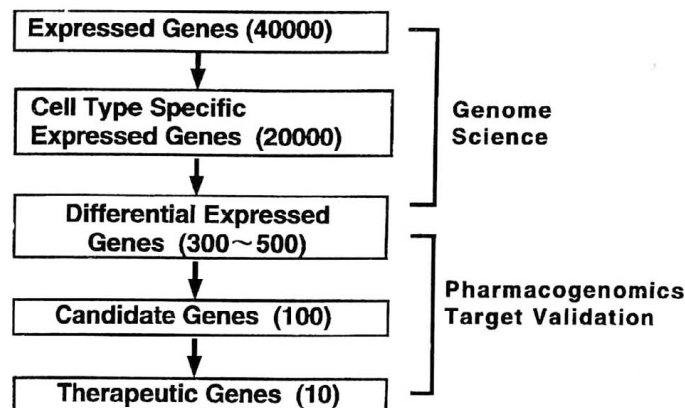


図3 薬理ゲノミクス (Pharmacogenomics) による創薬ターゲットバリデーション

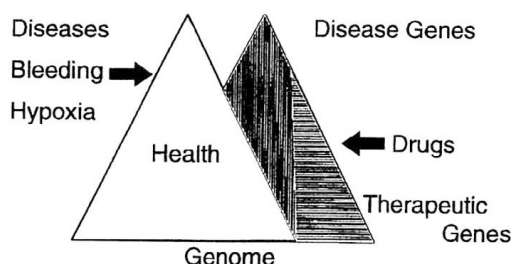


図4 遺伝子発現プロファイル解析による創薬ターゲットバリデーション

デーションは、ゲノムレベルでの多型解析、転写物の包括的（トランスクリプトーム）解析、蛋白質レベルでの薬理プロテオミクスの三層構造からなるゲノム機能を、総合的に解析することにより、初めて可能になると思われる¹⁴⁾。

4. 薬理ゲノミクスによるターゲットバリデーション

我々は、創薬ターゲット発見／バリデーションにトランスクリプトーム解析を主に一次スクリーニングとして活用している^{15,16)}。その理由は、[1] 現時点では、ゲノムワイドな多型解析やプロテオーム解析の基盤情報が不十分である。[2] 優先的創薬ターゲットは、疾患関連遺伝子ではなく治療（関連）遺伝子である。そこで治療が成立する条件である、病態選択的に疾患形質を改善する機能をもつ遺伝子（産物）を探索する事になる。薬物応答性における病態選択性の確立はトランスクリプトームレベルやプロテオームレベルでの遺伝子発現プロファイル解析が頻用されている（図3）。すなわち主に病態時に発現が変動する生体防御遺伝子や治療遺伝子（新規創薬ターゲット）に焦点を当て解析している（図1, 4）。我々は新規薬物標的分子の探索研究における作業仮説と

して治療遺伝子（Therapeutic Genes）を提唱している³⁾。すなわち、新規創薬ターゲットの探索研究において、多因子疾患の疾患遺伝子ではなくとも新規薬物標的分子になり得ることを仮定して、治療遺伝子探索研究を優先的に実施している（図1, 4）。具体的には、[1] ヒト病態モデルにおいて、遺伝子発現がタンパク質レベルでも誘導される遺伝子の中で、その誘導を抑制すると病態が憎悪するものを抽出する。[2] ヒト病態モデルにおいて、遺伝子発現がタンパク質レベルでも誘導される遺伝子の中で、その誘導をさらに増強すると病態が改善される遺伝子を抽出する。[3] 治療薬により病態改善が認められる場合、病態形成に関与しなくても治癒過程に関与するものを治療遺伝子候補とする。さらに、[4] 病態形成に対して拮抗的作用が明らかな遺伝子（産物）も治療遺伝子候補リストに加えている（図1, 4）。すなわち、病態モデル解析においては発症に拮抗作用のある遺伝子群や不完全ながら治療効果の明らかな治療薬により発現変動する遺伝子群に注目し、最終的に治療遺伝子（新規薬物標的分子）を決定する創薬アルゴリズムの構築を試みている（図3）。この研究戦略は、必然的に病態には作用するが、正常な生理機構には影響が少ない治療遺伝子が得られる事になる。具体的には、病態選択的に疾患形質を改善する機能をもつ新規創薬ターゲット遺伝子（産物）が得られているので、2種類の具体例を提示する。

第一例は、自家血の大槽内注入によるラット脳血管攣縮モデルによる創薬ターゲット発見／バリデーションである¹⁷⁾。トランスクリプトーム／プロテオーム解析結果より、①脳血管攣縮の重症度や時間経過に関連して発現が誘導されるヘムオキシゲナーゼ1 (heme oxygenase-1, HO-1) 遺伝子に注目した。②クモ膜下出血によるHO-1遺伝子誘導は、著しい組織選択性が脳底動脈に認められた。そこで、このクモ膜下出血後のHO-1遺伝子発現誘導の治療学的意義について解析した。すなわち、③アンチセンスHO-1オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) により、HO-1遺伝子発現を抑制し、脳血管攣縮への影響を

検討した。その結果、アンチセンス HO-1 ODNにより HO-1 遺伝子発現を抑制すると、脳血管攣縮は憎悪することが明らかとなった¹⁸⁾。さらに④ヘマチン等により HO-1 遺伝子を脳底動脈で誘導すると、クモ膜下出血後の脳血管攣縮は軽快した。そこで、脳血管攣縮における HO-1 遺伝子発現誘導は、内因性の抗脳血管攣縮因子であり、新しい創薬ターゲット（治療遺伝子）の可能性が示唆された。また、⑤一部のヒト脳血管攣縮治療薬に、HO-1 遺伝子誘導作用を見出した。一方、HO-1 遺伝子誘導が脳血管攣縮に対して拮抗的に作用しうる根拠としては以下のような証拠がある。⑥クモ膜下出血による脳血管攣縮は、おもにオキシヘモグロビンによるとされているが、このモデルでは脳血管攣縮のピーク時に脳脊髄液中のオキシヘモグロビン濃度も最高になる¹⁷⁾。この時、アンチセンスにより HO-1 発現をタンパク質レベルで抑制し、脳血管攣縮を憎悪遅延させると、脳脊髄液中のオキシヘモグロビン濃度は、ピークが遅れ、より長期に高く残存する事が明らかとなった¹⁸⁾。すなわちオキシヘモグロビンの代謝における HO-1 の重要性が示された。⑦HO-1 の触媒作用は、ヘムと酸素を基質にして、一酸化炭素、ビリベルジン、鉄を生成する事が知られている。そこで、医薬品により脳血管攣縮を軽快する時の脳底動脈における cGMP レベルを解析すると、明らかな上昇が認められた。しかもこの医薬品は、クモ膜下出血後脳血管攣縮存在下では、HO-1 遺伝子誘導（mRNA/タンパク質）、cGMP レベル上昇、脳底動脈拡張が総て認められる。一方、単独投与では、これらすべての薬理作用が認められず、病態選択的作用機序が示唆されている。以上の結果より、クモ膜下出血後脳血管攣縮に対する新しい臨床医薬品のターゲットとしての HO-1 遺伝子誘導機構のバリデーションは、ほぼ確立した¹⁹⁾。

第二例は、ラットの虚血や低酸素病態における包括的遺伝子発現プロファイル解析と薬理ゲノミクス研究から新しい創薬ターゲットとしての S100C 遺伝子発現機構を見出した。この場合は、創薬ターゲット発見と同時に、そのターゲットに作用する低分子発見をメタボローム解析により成し遂げ、バリデーションへの活用につなげている我々独自の研究戦略を実践している。①低酸素に曝露したラット肺でのトランスクリプトーム解析や、冠状動脈結紮により作製した心筋梗塞ラットモデルにおいて、我々が独自にクローニングした S100C の mRNA および蛋白質レベルでの発現量が増加していることを見出した。②S100C 遺伝子に低酸素誘導因子（HIF-1）結合部位を見出し、低酸素による S100C 遺伝子の転写調節には HIF-1 が関与していることを明らかにした。一方、③タウリンは低酸素や虚血などの病態で濃度が上昇し、細胞保護作用が報告されているが、我々はこの低酸素曝露ラット肺におけるメタボローム解析より選択的なタウリンの濃度上昇を見出した。すなわち、S100C 遺伝子は低酸素により発現調節を受け、病態形成に関与していることが示唆されたため、同様に低酸素で濃度が上昇する

タウリンが S100C 遺伝子の発現調節や血管リモデリングに対してどのような作用機構を持つか検討した。その結果、④血管平滑筋において、S100C 遺伝子の低酸素性発現誘導は、タウリンによって抑制されることを見出した。また、⑤レポーターアッセイの結果から、この抑制は転写レベルでの阻害を介していることが明らかとなり、タウリンによる低酸素や虚血に対する細胞保護作用は、S100C 遺伝子の転写制御を介していることが示唆された。以上 *in vitro* の結果から、タウリンは低酸素により誘導される様々な遺伝子の発現を転写レベルで制御し、その結果引き起こされる病態に影響を与えることが考えられたため、低酸素曝露モデル動物に対するタウリンの *in vivo* での作用について解析した。ラットを低酸素環境に曝露すると、肺動脈圧上昇や、末梢肺動脈での形質変化など肺血管リモデリングが認められ、臨床における慢性閉塞性肺疾患、心疾患、肺移植後などの難治性肺高血圧症の所見がみられる。また、*in vitro* の結果と同様に、S100C 遺伝子の発現上昇が *in vivo* でも認められる。⑥この肺高血圧症モデルラットにタウリンを経口投与すると、S100C 遺伝子の発現上昇が阻害されると同時に、⑦病的な血管リモデリングが抑制されることが明らかとなった。以上の結果より、タウリンは低酸素病態で組織濃度が上昇し、低酸素ストレスにより発現誘導される S100C 遺伝子を転写レベルで抑制することにより、血管病変の進行に抑制的な作用を示すことが明らかとなった。

以上の具体的な二例から、病態選択的に疾患形質を軽減させる機能を遺伝子発現プロファイル解析に絞り治療遺伝子を探索していくと、以下のようなプロセスとなる（図1～4）。まず①モデル動物に対してヒト病態負荷をかけると、約1%前後の遺伝子群が発現変動をきたす。②この発現変動遺伝子群は、さらに三グループに分類する事が可能である。第一は、この病態に対して拮抗作用のある遺伝子群であり、治療遺伝子である。第二は、この病態形成に貢献する病態遺伝子である。第三は、この病態に影響力を持たない遺伝子群である。③治療遺伝子の場合、病態により誘導されている遺伝子発現を種々の方法で抑制すると、病態が憎悪する。一方、種々の方法で発現を誘導すると、病態が軽快する。④病態遺伝子の場合でも、発現抑制により病態が軽快すれば、創薬ターゲット候補となりうる。

今後は、これらの治療遺伝子に焦点をあてたスクリーニング/バリデーションが不可欠になってくる。さらに遺伝子発現プロファイル解析が、マイクロアレイ法等によりハイスループット化され、体系的遺伝子発現データベースの構築が国際的にも可能となり、創薬ターゲットバリデーションへの貢献は大きくなると思われる。また、毒科学の新しい研究戦略としても遺伝子発現プロファイル解析は注目されており、ターゲットバリデーション研究におけるトキシコゲノミクスの役割は増大している。

一方、ヒトゲノムシーケンスデータの公開は、ヒト病態解析に新しいパラダイムを提供するだけでなく、

モデル動物のゲノムシーケンス解析を促進している事は、多くの識者の指摘するところである。その結果、モデル動物での比較薬理ゲノミクスが今後爆発的に進展することが予測される。これこそが、ターゲットバリデーション研究に新しい局面を迎える事になると思われる。その結果、確立される創薬ターゲット数の急激な増加が、近未来に必須である(図1)。

5. ゲノム創薬/薬理ゲノミクスとファルマインフォマティクス

以上、現代における創薬は主にゲノムサイエンスを基盤にした薬理ゲノミクス等における研究成果や技術的革新に大きく影響を受け、著しい変化が認められる。すなわち従来より、創薬はセレンディピティーの典型例として語られてきたが、現在ようやく合理的創薬科学の構築が可能になりつつあると思われる。そのためには、有限であるヒトゲノム(約4万種類の発現遺伝子)のなかに、少なくとも千以上の新規創薬ターゲット(治療遺伝子)が人類共通の宝として眠っており、これを効率的に抽出する技術革新と新規薬物標的分子(治療遺伝子)としての合理的確証(ターゲットバリデーション)を可能にする科学の確立が不可欠である。その方法論として、現在国際的に最も期待されているものが薬理ゲノミクスである³⁾。現代ゲノム創薬科学の特徴は、最初に新規薬物標的分子(治療遺伝子)を決定すること、その標的分子に作用する薬物をコンビナトリアルケミストリーで合成しハイスループットスクリーニングで検証、最適化することである。これらの方法論の特色は、ハイスループット化された手法が活用されるためそのデータ生産速度や量は従来の方法に比較すると莫大な増加がありデータ過重は不可避である。さらに、ヒトゲノムプロジェクトを中心とした公開遺伝子データベース、公開文献データベース、化合物データベースは、インターネット等最近のインフラストラクチャー整備に伴いその拡充に著しいものがある。そこで、我々は独自の薬理ゲノミクスデータベースを構築した。このデータベースが薬理ゲノミクスと有機的に統合され、活用されることを目的としているのがファルマインフォマティクスである。具体的には、登録低分子化合物13,883種/延べ5,642,535文献数、登録疾患1,214種/延べ4,606,342文献数、登録遺伝子11,980種/延べ76,452,677文献数による薬理ゲノミクスデータベースである。第一の新しい治療薬の標的分子(治療遺伝子)決定アルゴリズムにおいて重要な[1]ヒト病態における役割解析、[2]疾患モデル動物や疾患モデル細胞とヒト疾患病態との相関解析、[3]治療薬標的分子(治療遺伝子)としての有効性の確立、[4]ヒト毒科学における安全性の確立と予測、[5]ヒト薬物動態学における有効性と安全性の確立等に関与する因子解析により新規薬物標的分子(治療遺伝子)候補リストの総合ランキングが可能となり、合理的に新規創薬ターゲット(治療遺

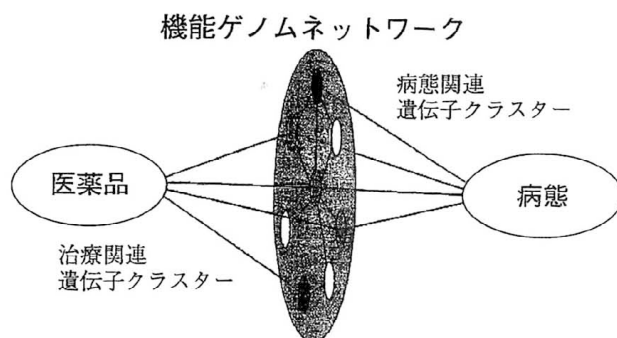


図5 薬理ゲノミクスデータベースによる治療/病態遺伝子クラスター

伝子)決定がなされる。ただし、これら多因子の軽重はゲノム医学の発展に伴いリアルタイムで変化するものであり、それに対応可能なシステム構築が不可欠である。現在、我々はリアルタイム創薬ターゲット決定支援プログラムとしてこの薬理ゲノミクスデータベースを開発中である。その基盤は、医薬品に関連する遺伝子クラスターと疾患関連遺伝子クラスターを機能ゲノムネットワーク上に表示するものである。この結果、治療遺伝子クラスター、病態遺伝子クラスター、治療/病態遺伝子クラスターが機能ゲノムネットワーク上に明示されることになる(図5)。たとえば、L型電位依存性カルシウムチャネルブロッカーであるnifedipineが、降圧薬として作用する時と抗狭心症薬として作用する時の遺伝子クラスターが異なることや同一のターゲット分子とされるdiltiazemが降圧薬や抗狭心症薬として作用する時の遺伝子クラスターが得られる(図6A-D)。これらの情報を統合することにより、医薬品作用の薬理ゲノム/プロテオーム機構に新しい洞察が可能となり、テーラーメイド医療の基盤情報として活用されると思われる。

これらの新しい薬理ゲノミクスを基盤としたファルマインフォマティクスを構築し、その有効性を確立することが次世代の薬理ゲノミクスの成否を決定すると思われる。さらに、この新しい薬理ゲノミクスは革新的治療薬の創薬を可能にするだけでなく、新規低分子医薬がどのようなゲノム/プロテオーム機構を介して、真の治療を可能にしているかを我々に明確に示し、全く新しい治療学が確立することも期待される。

文献

- 1) International Humana Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860.
- 2) Venter JC, Adams MD, Myers EW. et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351.
- 3) 田中利男, 野口照久, 石井康望. 薬理ゲノムと創薬. 21世紀の創薬科学(辻本豪三, 田中利男編), 共立

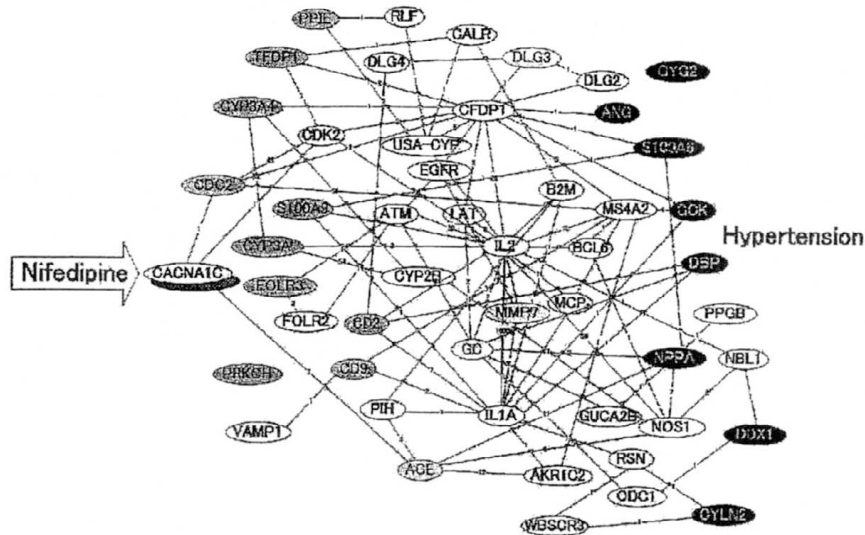


図6 A 電位依存性L型カルシウムチャネルブロッカー (Nifedipine) の高血圧症に対する治療／病態遺伝子クラスター

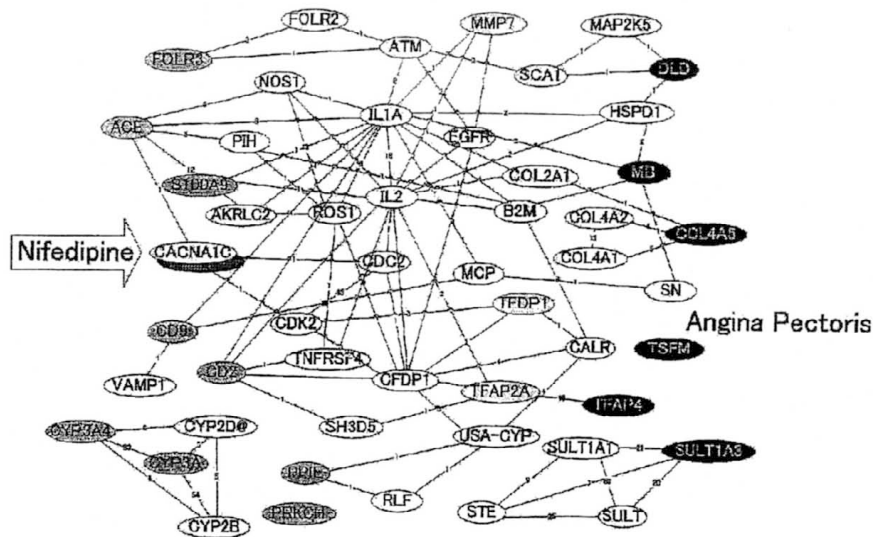


図6 B 電位依存性L型カルシウムチャネルブロッカー (Nifedipine) の狭心症に対する治療／病態遺伝子クラスター

出版. 1998 ; 37-54.

- 4) 田中利男, 西村有平, 角田宏, 中充子. 遺伝子発現プロファイルに基づくバリデーション. ゲノム創薬 (古谷利夫ほか編), 中山書店. 2001 ; 54-67.
- 5) Drews J. Drug discovery : a historical perspective. Science 2000 ; 287 : 1960-1964.
- 6) Tanaka T. Pharmacogenomics for Therapeutic Target Validation. In : First Pharmacogenomics and Pharmacogenetics Forum (ed by Roses AD et al.), 70-76. Glaxo Wellcome K. K (1999)
- 7) 田中利男, 田丸浩. 臨床薬理ゲノミクス. 先端バイオ研究の進め方 (辻本豪三, 田中利男編), 羊土社,

2001 ; 110-185.

- 8) Childs B & Valle D. Genetics, biology and disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2000 ; 1 : 1.
- 9) 田中利男, 西村有平, 角田宏, 中充子. ゲノム創薬科学とファルマインフォマティクス. 蛋白質核酸酵素 2000 ; 45 : 805-810.
- 10) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990 ; 61 : 759.
- 11) Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001 ; 409 : 928-933.

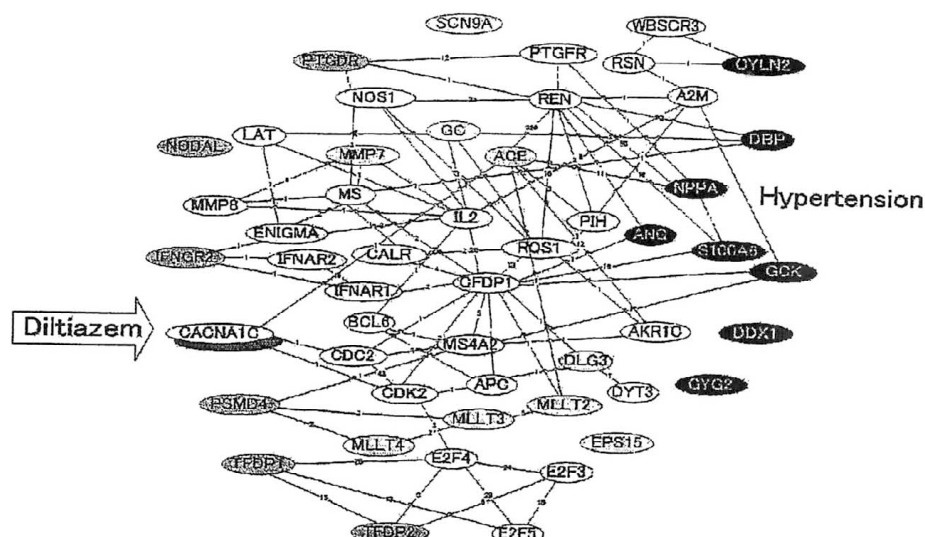


図 6 C 電位依存性 L 型カルシウムチャネルブロッカー (DiHiazem) の高血圧症に対する治療
病態遺伝子クラスター

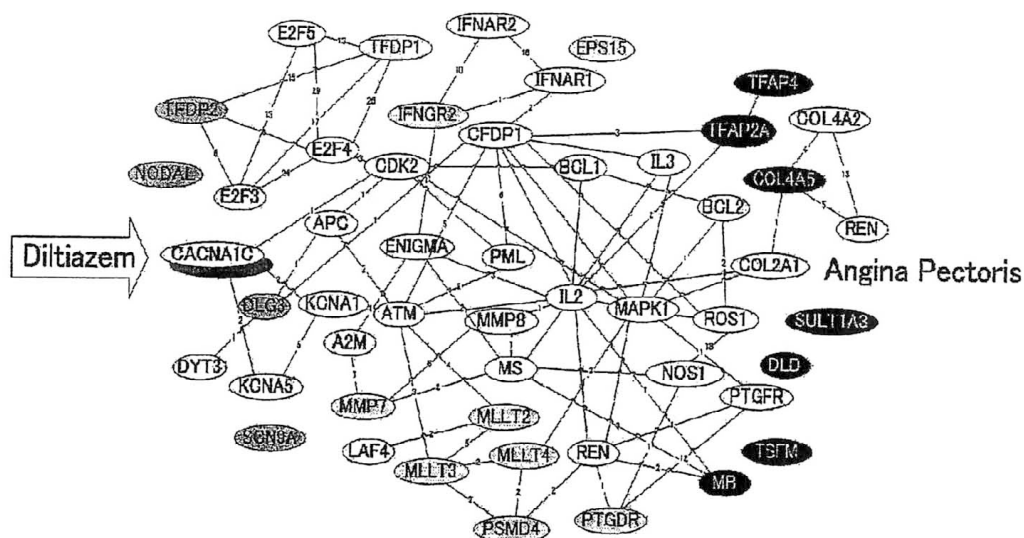


図6D 電位依存性L型カルシウムチャネルブロッカー (DiHiazem) の狭心症に対する治療
／病態遺伝子クラスター

- 12) Nishimura Y, Tanaka T. Calcium-dependent activation of NFIL3/E4BP4 gene expression by calcineurin/NAFT and CaM kinase signaling. *J Biol Chem* 2001; 276: 19921-19928.
- 13) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
- 14) 田中利男. ゲノム構造からゲノムスケールの機能解析へ. ゲノム機能研究プロトコル (辻本豪三, 田中利男編), 16, 羊土社, 2000.
- 15) 田中利男. トランスクリプトーム解析と薬理ゲノミクス. 日本薬理学会誌 (*Folia Pharmacol, Jpn*) 2000; 116: 241-246.
- 16) 西村有平, 近藤昭信, 田中利男. 遺伝子発現プロフィール解析とゲノム創薬科学. *実験医学* 1999; 17: 980-984.
- 17) Suzuki H, Kanamaru K, Tsunoda H. Heme oxygenase-1 gene induction as an intrinsic regulation against delayed cerebral vasospasm in rats. *J Clin Invest* 1999; 104: 59-66.
- 18) Suzuki H, Kanamaru K, Tsunoda H. The func-

tional significance of Heme Oxygenase-1 gene induction in a rat Vasospasm model. *Acta Neurochir Supple* 2001 ; 77 : 89-91.

- 19) Tanaka T, Nishimura Y, Tsunoda H, Naka M. Pharmacogenomics and therapeutic target validation in cerebral vasospasm. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 ; 36 : S1-4.

シンポジウムⅣ

「小児の薬を見なおす」

福重淳一郎¹⁾, 阪井 裕一²⁾

1) 福岡市立こども病院院長, 2) 国立小児病院麻酔集中治療科

Revision of pediatric drug therapy

Junichiro Fukushima¹⁾, Hirokazu Sakai²⁾

1) Chief Executive, Fukuoka Children's Hospital

2) Dept. of Anesthesia & ICU, National Children's Hospital

小児患者に対する薬物療法には、成人患者の場合とは異なる小児に特有の様々な問題がある。本シンポジウムでは、「薬を見なおす」という切り口で、小児の神経精神疾患、消化器疾患、気管支喘息、感染症、心肺蘇生における薬物療法の問題点について議論した（以下、敬称略）。

山下は、注意欠陥多動性障害（Attention deficit hyperactivity disorder: ADHD）に対する methylphenidate の問題を論じた。methylphenidate は、ADHD に対する有効性が FDA に承認され、特に米国で盛んに使用されているが、日本では保険適用外である。48 施設を対象にした調査では、多数が有効性を支持する一方、登録した施設によるデータの蓄積や使用法ガイドラインの作成（適応、幼児に対する使用、思春期以降への長期使用）が提案された。米国の現状を過剰投与と懸念する声もあり、ADHD に対する methylphenidate 使用の問題に関して日本が果たすべき役割があるのではないかと考えられた。

山城は、止痢剤の使用法に関してその作用機序から最近の知見を論じた。下痢の病態としては、水・電解質の分泌亢進と吸収阻害が最も重要なものであり、蠕動抑制剤と言われてきた loperamide や codeine の強力な止痢効果は、抗蠕動性よりも分泌抑制作用の方が主な機序であると分かってきた。実際 VIP 産生腫瘍患者に対しても、loperamide は著効を呈する。古くから使われてきた収斂剤、吸着剤は今やほとんど存在意義を失っている。乳酸菌製剤の機序は、乳酸菌が炭水化物から短鎖脂肪酸を産生し、それが大腸における水・電解質の吸収を促進することにあると考えられる。

浜崎は、最近盛んに見なおされている気管支喘息の薬物治療の中で、1) 気管支拡張作用に期待する急性発作の治療における theophylline の意義は低下している、2) 気道炎症のコントロールを目的とした吸入 steroid の重要性は今後さらに増加する、3) 抗アレルギー剤は、5-lipoxygenase 阻害剤、leukotrieneD₄ の受容体拮抗剤のように、より厳密な薬効による分類が必要である、ことを述べた。抗アレルギー剤は現在日本で多く使用されているが、国際ガイドラインでは重用されていない。今後、喘息の病態の解明に伴い、有用な薬物の開発が期待される領域である。

阪田は、感染症の現状と抗菌薬の保険適用との解離を論じた。1) penicillin 耐性肺炎球菌に対する vancomycin, meropenem の適応が保険で認められていない。多剤耐性肺炎球菌が疑われる化膿性髄膜炎の初期治療としては、cefotaxime + vancomycin または、meropenem 単剤がよい。2) 新生児に対して用法、用量が確立されている抗菌薬は9種類しかなく、ampicillin, cefotaxime, carbapenem 系ですら用法、用量の記載がない。3) 同系統の抗菌薬の中でも承認が一定でなく、例えばマクロライド系抗生剤の中で百日咳に適用があるのは erythromycin, clarithromycin のみであり、クラミジアに対して適応があるのは, rokitamycin, clarithromycin (小児), azithromycin (一部) のみである。

阪井は、心肺蘇生の薬物療法で近年見なおされてきた点を2点論じた。1点目は、かつては心肺蘇生にルーチンに使用されていた重炭酸ナトリウムが、細胞内のアシドーシスを悪化させる等の理由で適応が極めて限られた点である。血中の炭酸ガスが一時的に上昇することに一致して、脳圧亢進を示唆するデータも得られている。2点目は、薬物の投与経路である。epinephrine の心腔内投与はすでに否定され、代わって脂溶性薬物の気管内投与が推奨されたが、最近では骨髄内投与の有用性が見なおされている。かつて薬物の静脈内投与法が確立される以前に行われていた骨髄内投与が、静脈路の確保が困難な心肺蘇生の現場で再登場したのである。

各演者は、それぞれの分野での有用な薬物の承認を求める一方で、臨床現場での対応の難しさに言及した。我々は、成長発達途上の小児に対する薬物の副作用（薬害）を認識しつつ、情報公開、医療費抑制の流れの中で薬物療法を見なおさなければならない。「目の前の患者に対して、良さそうに思えることは全て行う」というアプローチをとりがちになる心肺蘇生においてさえ、2000年8月に American Heart Association より出された国際ガイドラインでは、全ての手技、薬物治療に「根拠に基づいた」改訂を打ち出し、それぞれの「根拠」と「その強さ」を明示した。膨大な作業を要し、しかも「根拠」を作ることから始めなければならない点も多い。小児の薬に関しても、同じことを地道に進めて行くより他に方法は無いであろう。

正胎生期動脈管の薬理学：基礎から臨床へ

門間 和夫

東京女子医科大学循環器小児科

Pharmacology of Fetal Ductus Arteriosus : from bench to bed

Kazuo Momma, M. D.

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University

要 旨

ヒトをはじめ全ての哺乳類の胎生期に動脈管は太く開いており、生後まもなく収縮して閉鎖する。胎生期の動脈管は右室から拍出された血液の90%を下降大動脈へ通し、胎児の下半身と胎盤への血流を供給する。胎生期の動脈管の拡張の機序としては従来低酸素とプロスタグランジンが判明していた。最近の我々の研究で次の事が判明した。1. 2つのプロスタグランジン生成酵素シクロオキシゲナーゼ (COX) 中、COX-2は特に胎生期の後期の動脈管拡張に重要である。2. 一酸化窒素 (NO) が胎生期中期まで主な拡張因子である。3. ビタミンAが動脈管の酸素に対する収縮性を増強する。4. 胎生期の動脈管の収縮にはエンドセリンが必要である。

緒 言

動脈管は胎生期に主肺動脈と下降大動脈の間に太く開いており、右室の拍出する血液の90%が動脈管を通り下降大動脈へながれる¹⁾。胎生期の大動脈峡部は細く、ここを流れる血流は少なく、胎生期の下半身と胎盤への血流の大部分は動脈管からの血流である。胎生期の主肺動脈と動脈管の太さはほぼ同じである¹⁾。出生後肺での呼吸が確立すると動脈管は収縮し閉鎖する。胎生期の動脈管の拡張は胎児の正常の循環上極めて重要である。胎生期動脈管の薬理学は胎生期動脈管の生理的拡張の機序解明上、重要である。

アスピリン、インドメサシンなど抗炎症剤を妊娠した女性が服用すると、胎児の動脈管が収縮して出生後に新生児肺高血圧持続症を生じることがある²⁾。これは最近に判明した薬剤副作用である。

胎生期動脈管への薬剤の収縮作用の研究は未熟児動脈管開存の薬物治療の基礎である。1975-6年の動物実験でのプロスタグランジンの研究とインドメサシンの研究から、現在の未熟児動脈管開存症のインドメサシン治療法がはじまったが、インドメサシンの有効率は50-80%であり、腎臓、消化管への副作用もあり、2000年の時点の基礎研究の成果から新しい治療法を検討すべきである³⁾。

私は1975年より小動物（主にラット）を用いて胎生期

動脈管の薬理学の研究を行い、新しい発見を行って来たので、ここでは私の研究を中心に胎生期の動脈管の収縮と拡張の薬理学についてのべる。更にこの基礎研究から臨床へ敷衍して、未熟児動脈管開存症の新治療法を提案する。

1. 研究方法

胎生期動脈管の薬理学の研究法には取り出した動脈管組織を研究する *in vitro* の方法と、取り出さずに生きた胎仔の動脈管を研究する *in vivo* の方法がある。

in vitro の方法は酸素分圧、pH、などを一定にして血液中のプロスタグランジンその他の血管作動物質や動脈管自体で作られる血管作動物質を個々に研究できる^{4,5)}。しかし動脈管は動物から切り出すと収縮する性質があり、生体内での環境因子は極めて複雑なので、*in vitro* の実験結果が *in vivo* に直接はあてはまらない。

in vivo の実験では羊などの大型動物を用いて手術により動脈管に外径測定用の装置を付けたり、或いは圧と血流量測定の装置を植えたりして、麻酔と手術の影響がなくなる数日後に研究する方法があるが、技術的にも費用の面でも困難である。

私が用いている全身急速凍結法による小動物で *in vivo* の動脈管の反応を研究する方法⁶⁾ (図1) はSwedenで開発された方法で、技術的にも容易であり、費用も僅かですむ。ただしこの方法では胎盤を通過する薬剤のみ研究可能である。この方法の要点は、ラットの例では、妊娠期間が21.5日なので、妊娠満期の実験は21日に、妊娠満期前、未熟胎仔の実験は19日に行う。ヒトでは妊娠期間40週で、はじめの6週までが器官形成期で胚芽期、7週以後40週までが胎生期である。ラットでは14日迄が胚芽期で、15日以後が胎生期である。親ラットへの薬剤投与は消化管からの吸収が良いとわかっている薬剤は水1-2mlに溶かして胃管により注入する。その他の薬剤は背中に皮下注射する。4時間後に頸椎脱臼法で親を固定し、すぐ帝王切開で胎仔を取り出し、ドライアイス-アセトンの中に生きたまま投入して瞬時に全身を凍結する。凍結した胸部を前額面で凍結ミクロトームで切り、動脈管の断

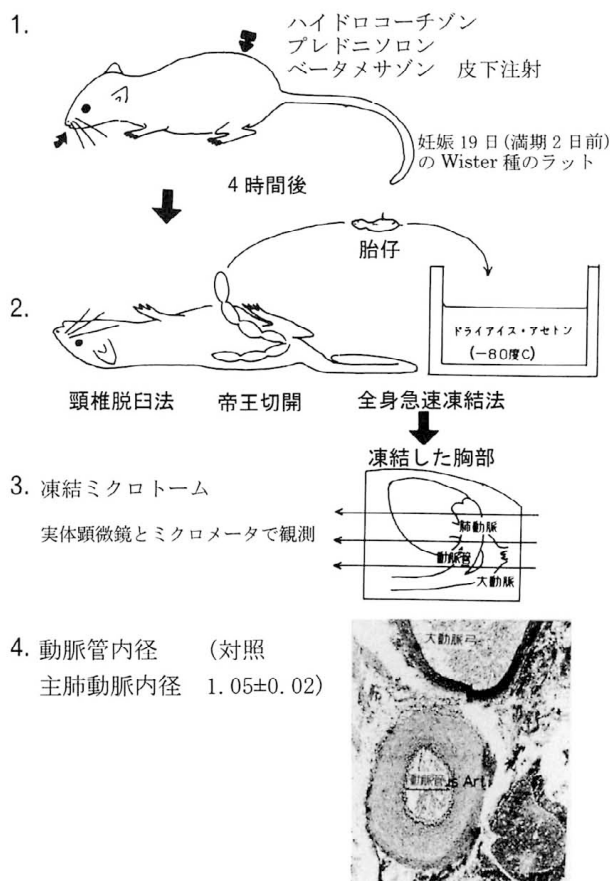


図1 ラットの全身急速凍結法
胎生期動脈管の in vivo の薬剤反応を正確に研究できる。

面で顕微鏡とマイクロメータで内径を測定する。動脈管の最狭窄部径と主肺動脈径の比は薬剤投与前は1.0であり、薬剤による動脈管収縮後も主肺動脈の径はほぼ不変なので、動脈管の最狭窄部径と主肺動脈径の比で動脈管の収縮度を表す⁷⁾。

2. プロスタグランジン、抗炎症剤、COX-2 阻害薬

1973-4年にCanada, Toronto小児病院 (Olleyら) とNew Zealand, Green Lane 病院 (Starlingら) で動物実験でプロスタグランジンEの動脈管拡張作用が見つかり、肺動脈閉鎖症など重症の新生児先天性心疾患への臨床応用が始まった。1967年以来Sweden, Karolinska研究所で行われてきた胎生期動脈管の動物実験は1974年に至ってインドメサシン、アスピリンの胎生期動脈管収縮作用を発見した。1976年にはインドメサシンによる未熟児動脈管開存症の臨床治療成績が動物実験も行っていた2つのCalifornia大学 (UCSFのRudolphら, UCSDのFredmanら) から報告され、現在までこれらの治療法が続いている。アスピリン、インドメサシンなどの抗炎症剤はプロスタグランジン生成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の抑制により、プロスタグランジンその

他の生成を押さえ、抗炎症作用、鎮痛、解熱作用を表す⁸⁾。

1969年に妊娠末期のアスピリン服用による胎生期動脈管閉鎖例が報告された。当時はアスピリンと動脈管閉鎖の因果関係が不明であった。1970年代後半にはインドメサシンなどの抗炎症剤を服用した妊婦から生まれた新生児に肺高血圧持続症が生じることが明らかになり、妊娠中の抗炎症剤の副作用が問題になった。当時我が国で発売されていた抗炎症剤は50種以上あり、その安全性が問題となった。そこで私は先ずおもな抗炎症剤10余りについてラットの実験で経胎盤性動脈管収縮をしらべ、投与量依存性の動脈管収縮作用を証明して、学会のシンポジウムで発表した。これが朝日新聞の1面で大きく取り上げられ、国会でもとりあげられて、厚生省が動き、薬業会が動いて、私は50種全ての薬の研究を2年かけて行うことになった^{9, 10)}。

その後1990年代前半にプロスタグランジン生成酵素のCOX-1, COX-2の2種類が判明し、1990年代後半にはそれぞれに対する選択性抑制薬が開発された。COX-1は血管内膜、血小板、消化管粘膜などに存在して、生成されたプロスタグランジンはその生理的作用を行っている^{11, 12)}。COX-1は構成型である。COX-2は主に炎症により誘導され、病的な炎症反応に関与する^{11, 12)}。COX-1が構成型であるのに対し、誘導型である。COX-1, COX-2それぞれのKnockout mouseでの研究があり、COX-2遺伝子の欠損マウスでは炎症反応が起きないこと、腎臓の奇形が生じることが判明している¹³⁾。

従来の非ステロイド性抗炎症剤はCOX-1, COX-2の療法を阻害する。阻害の程度は多少の差があるが、だいたい1:10以内で非選択性である。選択性COX-2阻害薬にはnimesulide, NS-398, dexamethasone, celecoxib, rofecoxibなどがあり、20倍以上、100倍から1000倍の選択性がある¹⁴⁾。選択性COX-1阻害薬には1000倍選択性のSC-560¹⁵⁾、4倍の選択性のValeryl salicylate¹⁶⁾がある。

妊娠、出産はヒトをはじめ哺乳類に特有の生理であり、また女性にとって1時期のみの現象であり、COX-2が特別の役割を果たすことが判明しつつある。すなわち、従来分娩 (陣痛) 開始には胎盤でのプロスタグランジン生

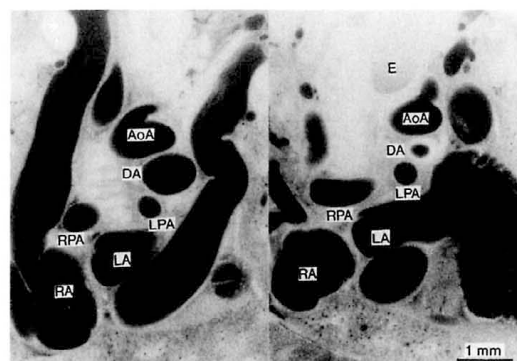


図2 ラット胎仔胸部前額面断面

大動脈弓 (AoA) と動脈管 (DA) が写っている。対照の動脈管は太いが、COX-2阻害薬投与後の動脈管は強く収縮している。

Fetal ductal constriction by NS 398, celecoxib; COX-2 inhibitors

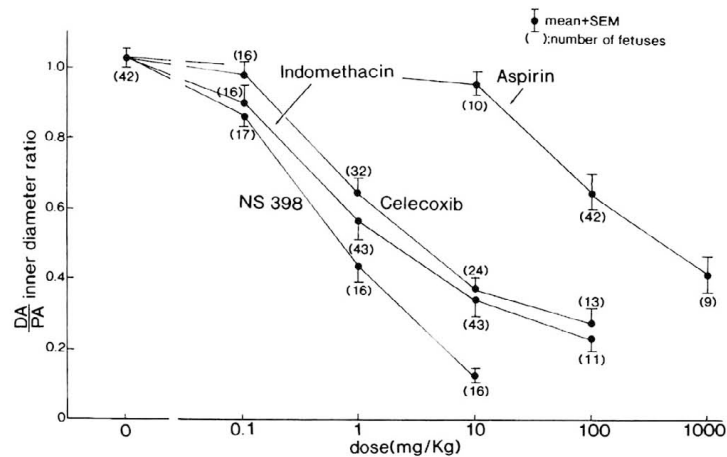


図3 薬剤投与4時間後のラット胎仔動脈管の収縮

横軸に投与量, 縦軸に動脈管/主肺動脈内径比。いずれの抗炎症剤も投与量を増やすと強い収縮を生じる。COX-2 阻害薬である NS 398, Celecoxib は indomethacin に匹敵する収縮を生じる。

Combined Administration of Dex(1), Ind(1) & L-NAME(10) on FD 21

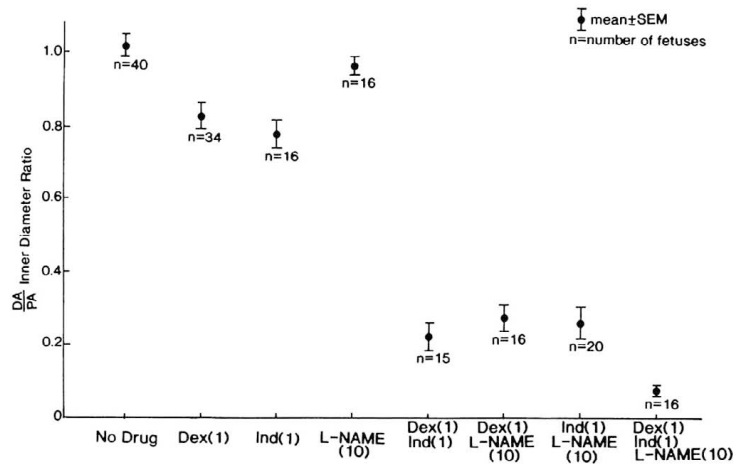


図4 満期近いラット (21日) 胎仔への一酸化窒素生成阻害薬 (L-NAME) の効果

10mg/Kg の単独投与では殆ど収縮しないが、インドメサシン、デキサメサゾンとの併用で強い収縮を生じる。

Combined Administration of Dex(1), Ind(1) & L-NAME(10) on FD 19

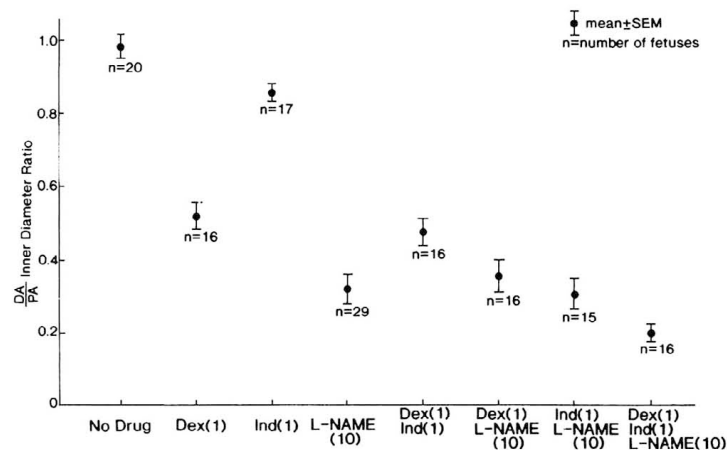


図5 未熟 (19日) ラット胎仔への一酸化窒素生成阻害薬 (L-NAME) の効果

10mg/Kg の単独投与で強い収縮を生じる。

成増加によるとされてきたが、London 大学からの報告によると陣痛開始を引き起こす羊膜プロスタグランジン生成は主に COX-2 の増加による¹⁷⁾。また同じグループにより選択的 COX-2 阻害薬である nimesulide (図2) による早産予防効果が報告された¹⁸⁾。

羊の満期近い胎仔動脈管についての Clyman らの *in vitro* の研究¹⁹⁾ によると、動脈管の内膜には COX-1, COX-2 の両酵素があり、中膜筋層には COX-1 のみある。また選択性抑制薬の十分濃度を用いると、COX-1 抑制薬の方が動脈管収縮、プロスタグランジン E 生成抑制とも COX-2 抑制薬より強く、COX-2 抑制では COX-1 抑制の 66% であった。ただしこの実験では胎盤でつくられ胎仔の血中濃度が増加しているプロスタグランジン E は調べていない。

私達は妊娠満期ラットで3種の COX-2 選択性抑制薬¹⁴⁾ の動脈管収縮作用をしらべたが、いずれもインドメサシンに匹敵する強い動脈管収縮作用があった (図3)。私達の実験では胎盤で作られ胎仔に血中濃度が高いプロスタグランジン E と動脈管で作られるプロスタグランジン E の両方を抑制するために Clyman と異なる結果となった。

腎臓に於ける COX-1 と COX-2 の生理的役割は複雑で両者が作用している。ただし COX-2 選択的阻害薬のほう为非選択性阻害薬よりも腎血流、GFR への影響が少ないとされている¹¹⁾。

臨床への応用は下記の如くである。現在未熟児動脈管開存症に用いられるインドメサシンは COX-1, COX-2 の両方を抑制し、COX-1 抑制による腎臓、消化管などへの副作用がある。COX-2 の選択性抑制薬の方が消化管への副作用が少ないであろう。

3. 一酸化窒素 (NO)

一酸化窒素は 1987 年に血管内皮由来の血管拡張物質 (EDRF) と判明し、その発見者は 1998 年に Nobel 賞に輝いた。私達は 1994 年に満期ラットで一酸化窒素生成阻害薬 (L-NAME) 投与実験を始めたが、10 匹の親からの 100 匹余りの胎仔で 2 匹のみ 0.6 と 0.8 の収縮があったのみで、のこり 100 あまりは全く収縮なく、数ヶ月の空振りに終わった。しかし僅かな収縮の 2 匹は記憶に止まり、1997 年に再度実験を行った。こんどは満期前の未熟胎仔で強い収縮を証明できた (図4, 5)。その結果は総合して下記の如くである。

インドメサシンはプロスタグランジンの生成抑制剤であるが、妊娠ラットに十分量 (10mg/Kg, 4 時間後) を投与すると、満期 (21 日) には強い動脈管収縮が生じるのに満期前 19 日、20 日には胎仔の血中濃度は上がっているのに僅かな収縮が生じるのみである¹⁹⁾。逆に L-NAME (一酸化窒素生成阻害薬) は 19 日に強い動脈管収縮を生じ、21 日にはほとんど収縮を生じない²⁰⁾。従って、ラットの 19 日には一酸化窒素が動脈管拡張の主役であり、21 日にはプロスタグランジン E が動脈管拡張の主役となる。

ヒトでも同じ現象がある²¹⁾。胎児の動脈管の血流速度をドプラ心エコー図で測定すると、動脈管収縮は動脈管血流の速度増加として測定される。米国では現在でもインドメサシンが早産止めに用いられており、インドメサシン投与後に胎児動脈管血流速度が増加したらインドメサシン投与を止める。収縮した動脈管は 2-3 日で拡張する。インドメサシン投与による動脈管収縮と胎児週数は密接に関係し、24 週以前にはインドメサシンによる動脈管収縮はおこらず、24 週以後次第に収縮例の頻度が増加し、32 週以後はほぼ全例で収縮する²¹⁾。ヒトでの一酸化窒素生成阻害薬のデータは無いが、24 週以前は一酸化窒素で動脈管が開いていると推定される。

胎生期末期に一酸化窒素がプロスタグランジンに拡張の役割をスイッチする理由は不明であるが、次の考察が可能である。出生後に動脈管は収縮し、さらに器質的に閉鎖する際、アポトーシスと線維細胞の増殖が生じる。これらの反応はいずれも一酸化窒素によって阻止される。従って生後の閉鎖機転のためには一酸化窒素は邪魔になる。

臨床への応用は下記の如くである。未熟児動脈管開存症でインドメサシン治療が無効な場合に L-NAME など一酸化窒素生成抑制剤を併用すれば、強い動脈管収縮がおこるはずである。

4. ビタミン A, レチノイン酸

レチノイン酸は各種の器官発生と成熟に密接に関係している。レチノイン酸はビタミン A の誘導体である。マウス胎仔動脈管中膜にレチノイン酸受容体が特異的に発現し、恐らく動脈管の収縮蛋白の成熟促進に働いている、との報告に接し、ラット胎生初期と後期に普通量、大量の効果調べた。もっとも効果のあったのはビタミン A 臨床常用量の妊娠末期 2 日投与であった (図6)²²⁾。

即ち、妊娠 19 日と 20 日にビタミン A 1mg/Kg を親ラットに注射すると 21 日のインドメサシンによる胎生期動脈管収縮が有意に増加した。同じビタミン A 投与後の 21 日に帝王切開で出生した新生仔の動脈管収縮は対照群より早かった。ビタミン A 投与後の動脈管は酸素に対する収縮反応が増加していた。

臨床への応用は下記の如くである。早産しかけた妊婦にビタミン A を投与すると、未熟児動脈管開存の合併率が低下するであろう。また未熟児動脈管開存症のインドメサシン治療の前にビタミン A を投与すれば、インドメサシンの効果が大きいであろう。奇妙なことにビタミン A の投与量を 1mg/Kg より 10 倍に増やすと効果がなくなる。

5. エンドセリン

エンドセリンは 1987 年に筑波大学で発見された血管内皮由来のポリペプチドで強力な血管収縮作用がある。私の実験はエンドセリン受容体の遮断薬のボセンタン²³⁾ を

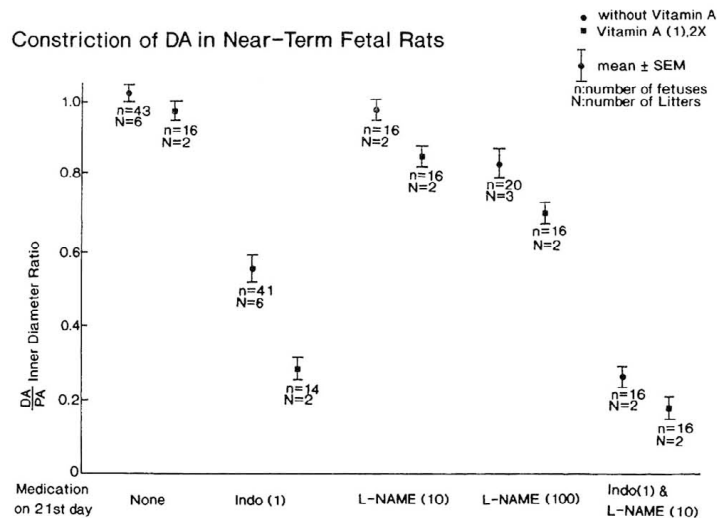


図6 ビタミンA前投与によるラット胎仔動脈管収縮の増強

ビタミンA無し(●)と比べてビタミンA2回投与後(■)にはインドメサシン, L-NAMEの収縮が強くなる。

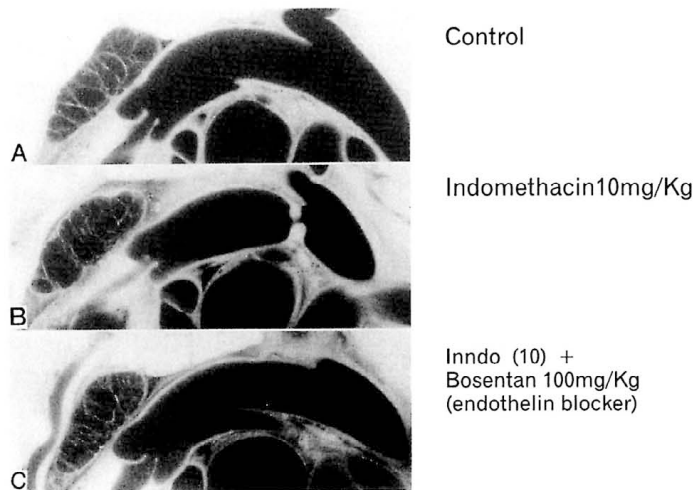


図7 エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタンによる胎生期動脈管収縮の抑制

ボセンタンをインドメサシンと同時に投与すると、胎生期動脈管収縮が完全に抑制される。

用いて胎生期の動脈管収縮がエンドセリンを介して生じることを証明した(図7)。

临床上への応用は次の如くである。インドメサシンなどを妊娠婦人に投与して胎児動脈管収縮が生じた場合の対策はインドメサシン投与を止めることである。もし投与をやめても動脈管収縮が残る場合にはボセンタンなどエンドセリン遮断薬の投与により動脈管を拡張させることが出来る。

結 語

動脈管の動物実験の結果を述べた。未熟児動脈管開存の薬物療法は現在のインドメサシンからCOX-2阻害薬への変更, NO阻害薬の併用, ビタミンA前投与へと進む可能性を示した。

文 献

- 1) Rudolph AM: The fetal circulation and its adjustments after birth. In Moller JH, Hoffman JIE (eds): Pediatric Cardiovascular Medicine, New York, Churchill Livingstone, 2000; 60-64.
- 2) Huhta JC, Tian ZY: Fetal echocardiology in the practice of perinatal cardiology. In Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds.) The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Second edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998; 845-873.
- 3) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000; 343: 674-681.
- 4) Clyman RI: Developmental physiology of the duc-

- tus arteriosus. In Long WA (ed.) Fetal and Neonatal Cardiology. Saunders, Philadelphia, 1990; 64-75.
- 5) Smith GCS. The pharmacology of the ductus arteriosus. Pharmacological Review 1998; 50: 35-586.
- 6) Momma K, Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. Circul Res 1989; 64: 1137-1146.
- 7) Momma K, Takao A. Transplacental cardiovascular effects of four popular analgesics in rats. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1304-1310.
- 8) Colbert AJ. Medical manipulation of the ductus arteriosus. In Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds.) The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Second edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998; 2489-2514.
- 9) Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Prostaglandins 1983; 26: 631-643.
- 10) Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Study of additional 34 drugs. Prostaglandins 1984; 28: 527-536.
- 11) Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum 2000; 43: 4-13.
- 12) Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann Intern Med 2000; 132: 134-143.
- 13) Dinchuk JE, Car BD, Fockt BD et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. Nature 1995; 387: 406-409.
- 14) Clyman RI, Hardy P, Walen N et al. Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus arteriosus. Am J Physiol 1999; 276: R913-R921.
- 15) Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13313-13318.
- 16) Bhattacharyya DK, Lecomte M, Dunn J, Morgans DJ, Smith WL. Selective inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-1 (cyclooxygenase-1) by valeryl salicylic acid. Arch Biochem Biophys 1995; 317: 19-24.
- 17) Slater DN, Berger LC, Newton R, Moore GE, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types 1 and 2 human fetal membranes at term. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 77-82.
- 18) Sawdy R, Slater D, Fisk N, Edmonds, DK, Bennett P. Use of a cyclo-oxygenase type 2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. Lancet 1997; 350: 265-266.
- 19) Momma K, Takao A. In vivo constriction of the ductus arteriosus by nonsteroidal antiinflammatory drugs in near-term and preterm fetal rats. Pediatr Res 1987; 22: 567-572.
- 20) Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatr Res 1999; 46: 311-315.
- 21) Moise KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1350-1353.
- 22) Momma K, Toyono M, Miyagawa S. Accelerated maturation of fetal ductus arteriosus by maternally administered vitamin A in rats. Pediatr Res 1998; 43: 629-632.
- 23) Clozel M, Breu V, Burri K et al. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. Nature 1993; 365: 759-761.

向精神薬「注意欠陥多動性障害診療におけるメチルフェニデート投与を考える」

山下裕史朗, 藤本 千津, 吉田 一郎, 松石豊次郎
久留米大学小児科

Problems in methylphenidate use
in the management of attention deficit hyperactivity disorder in Japan

Yushiro Yamashita, Chizu Fujimoto, Ichiro Yoshida, Toyojiro Matsuishi
Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

はじめに

注意欠陥/多動性障害 Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) は、学童の3-5%に見られると考えられており、最も多い小児の発達障害である。最近では、ADHDが小児期で必ずしも良くなるのではなく、1/2-1/3が成人までキャリアオーバーすると言われている。また、反抗挑戦性障害、行為障害、抑うつ、Tourette障害、学習障害、不安障害のいずれか、もしくは複数疾患が同時に存在することも多い¹⁾。methylphenidate (MPH) を中心とする薬物治療は、治療の中心的役割を担っており ADHD 児の約70%に有効である。短期的効果が多くの研究で証明されている。NIMH (National Institute of Mental Health)による Multimodal Treatment of ADHD (MTA) Studyでは14か月間にわたる MPH の有効性が示された²⁾。一方、米国では、MPHの消費量の急増、特に就学前児への処方増加が問題となっている^{1,3)}。日本ではADHDに対する MPH 使用が保険適応外使用 (off label use) となっている。わが国の向精神薬の小児

への使用の実態を探るために、ADHD診療における MPH 処方モデルを実態と問題点について調査した。

1. 対象と方法

日本の ADHD 診療における MPH 処方の実態を調べるために「ADHD親と専門家のためのガイドブック」⁴⁾の巻末にある国内の ADHD の主要診断治療機関48施設へアンケートを送付した。なお48施設中、小児神経科医が ADHD 児を診療している機関は約10機関で、それ以外は児童精神科医が診療にあたっていた。質問項目は表1のとおりであった (表1)。

2. 結果

48機関中、32機関の医師から回答を得た (回答率67%)。うち小児神経科医は7名、児童精神科医は25名であった。

1) ADHD診療患者数は、1-5名が1名、6-10名が8名、11名以上が23名であった。

表1 アンケートの質問項目と内容

- 1) ADHD患者を何人診ていますか
1-5名, 6-10名, 11名以上
- 2) ADHD患者に MPH を処方されていますか
されない場合その理由 (自由記載)
- 3) MPH を処方する際の保険病名をどうされていますか
- 4) 6歳未満の小児に MPH を投与していますか
- 5) 処方する際保護者か本人に承諾を得ていますか
口頭による, 文書による
- 6) MPH がわが国では ADHD には保険適応外使用であることを伝えますか
- 7) MPH 以外の薬剤を ADHD 児に使いますか
具体的に (薬剤名)
- 8) MPH を原則いつまで使用しますか
小学校低学年, 高学年, 中学校, 高校, 成人まで, その他
- 9) 昼に処方しますか, その場合の管理方法
本人にまかせる, 依頼 (担任, 養護教諭), その他
- 10) MPH に関する意見 (自由記載)
- 11) Tourette 障害の治療にハロペリドール, ピモザイドを用いますか

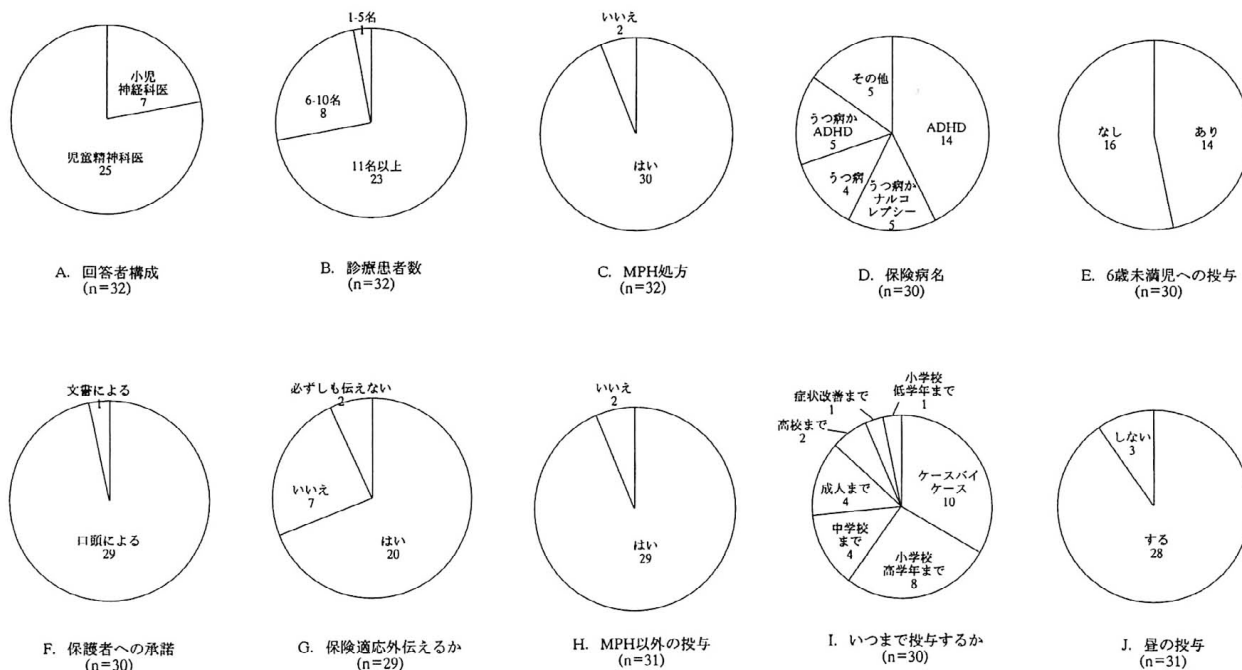


図 1

- 2) MPHを処方していますか：はい 30名，いいえ 2名 (図 1)

ほとんどの医師がMPHを処方していた。処方していない医師2名の個人的意見として、「日本で臨床試験がなされていないため，製薬会社が臨床試験を拒否している，副作用が多い（死亡例もあり）」「成人のうつ病に投与した場合も依存，リバウンドなどの問題があり，長期の安全性に確信が持てない，約半数のADHDは自然経過で改善するから」と述べられていた。

- 3) 保険病名 (回答 30名)

ADHD (14名)，うつ病かナルコレプシー (5名)，うつ病 (4名)，うつ病かADHD (2名)，その他 (睡眠障害，情緒障害など； 5名)

保険適応病名ではないADHDをそのまま病名にあげている医師が意外に多かった。

- 4) 6歳未満児への投与 (回答 30名)

あり (14名)，なし (16名) 「あり」は現在はないが過去にありを含む。6歳未満児にも47%の医師が処方していた。

- 5) 保護者もしくは本人に承諾を得ているか (回答 30名)

はい (30名)：うち文書による (1名)，口頭による (29名)，いいえ (0名) 承諾はえるものの，文書による承諾は1名であった。

- 6) 保険適応外であることを伝えますか (回答者 29名)

はい (20名)，いいえ (7名)，必ず伝えるとは限らない (2名) 69%の医師が保険適応外であることも伝えていた。

- 7) MPH以外の薬物を使いますか (回答 31名)

はい (29名)，いいえ (2名)

MPH以外の薬剤をほとんどの医師が使用していた。具体的薬剤名は，塩酸イミプラミン，クロミプラミン，ベタナミン，カルバマゼピン，バルプロ酸，ハロペリドール，ピモザイド，クロニジン，選択的セロトニン再吸収阻害剤などであった。これらの薬剤もすべてADHDには適応外使用の薬剤である。

- 8) MPHを原則いつまで使用するか (回答 30名)

ケースバイケース (10名)，小学校高学年まで (8名)，中学校まで (4名)，成人まで (4名)，高校まで (2名)，小学校低学年まで (1名)，症状改善まで (1名) 投与期間はケースバイケースであったが，原則小学校高学年までとする意見が比較的多かった。

- 9) 昼に投与するか (回答 31名)

する (28名)，しない (3名)

管理：ケースバイケース (9名)，担任に依頼 (5名)，本人にまかせる (4名)，養護教諭に依頼 (3名)，担任か養護教諭に依頼 (2名)，担任か本人 (2名)，その他 (2名)

朝のみでなく，昼も処方する医師が多かった。管理はケースバイケースであったが，親が昼に学校に行って内服させている場合もあるという記載も1名あった。

- 10) MPHに関する意見 (自由記載)

自由記載で最も多かった意見は保険適応にすべきである (12名) という意見であった。その理由として，実際にとても有効である，世界的に適応が認められているなどの意見が多かった。保険適応を得るための方法として，ある医師は「正式な治験成績を示していくのも良いが，アメリカで保険適応になっていること，日本でも良好な治療成績を認めていることから，ADHD

親の会などと協力しながら、保険適応に向けて働きかけるのが良いのではないかと述べていた。一方、論文報告ほど効果はないという意見もあり、乱用の危険性、教育心理との連携、他の治療法との併用が大切という意見があった。

「もっと慎重に」という意見が4名でその理由は以下のとおりであった。「リタリン乱用の傾向があり、嚴重に注意してみている。日本におけるあまりに安易な使い方に心配している。ヒラリー大統領夫人の警告を受けとめてほしい」「ADHDの万能、特効薬として宣伝されていた、初診時から投与希望する親がいる。小児科領域で乱用されている印象がある。ADHDではない多動児（知的障害児、自閉症児の多動）にも使われていて驚いている。危険性についての認識が低いのではないかと。」

「有用な薬剤ではあると思うが、使い方は困難なところがあり、薬理的な検討を行い、適応をもう少し明確にする方が良いと思う。」

「著効するケースが多々あり有効と思うが、長期間使用経験がなく、保険適応にもなっていないので、控えめ、慎重に使用している。」

その他の意見として、剤形に関する要望:5mg錠剤がほしい(2名)、MPH徐放剤(海外では市販されている)がほしい(2名)、かなりきめ細かい投与が必要で、薬剤管理料のようなものを設定してもらいたいなどの意見が記載されていた。

- 11) Tourette 障害にハロペリドール、ピモザイドを使うか(回答32名)

使う(32名)、使わない(0名)全員が処方していたが、これらも Tourette 障害には適応外の薬剤である。

3. 考察

1) MPH の off label use

アメリカの MPH 添付文書には、適応症は ADHD とナルコレプシーと記載されているのに対して、日本では、軽症うつ病、抑うつ神経症とナルコレプシーのみとなっている。ADHD に投与する場合、off label use であり、事故が起こった場合の責任は処方医にあり、医薬品による健康被害補償制度の適応も受けられない。MPH の短期的効果に関しては多くの米国からの研究報告があり、ADHD 治療に有用な薬剤であるため、わが国の多くの ADHD 児の診療機関で MPH が処方されている現実が今回のアンケートで明らかになった。回答した医師からは適応取得を望む声が多かった。保険病名に ADHD と記載している医師が多かったのは意外であったが、現実には薬価が低く、レセプト審査指導の対象にあまりなっていないことが考えられた。薬価が低いことも製薬会社があえて臨床試験を行わない理由の1つと推測する。厚生省は平成11年に「医学薬学上公知の事実であり、安全性、有効性の評価が可能であると判断されるものであれば、新

たな臨床試験の実施なくして承認を取得することも可能である」という通知を出しており、この通知に基づき既に数品目が申請されている。したがって MPH も諸外国の実績、臨床データから考えると申請も可能と考えられる。えじぞんくらぶなど ADHD 児者のサポートグループ、小児神経学会、小児科学会、小児精神神経学会、児童青年精神学会などの関係学会が協力して申請に向けて厚生省に働きかけが急務である。ただし、過剰処方や乱用を防ぐためには、ADHD 診断と治療のガイドラインを作成し、専門医の資格をもった医師に処方に限るなどの方法も考える必要があろう。薬効や副作用の評価、エビデンス蓄積のために症例をコンピュータ登録して多施設で評価していくようなシステムが、すでに新生児領域では始まっている⁵⁾。今後小児精神神経領域でもこのようなシステムづくりが必要であらう。MPH については特に長期投与効果に関するデータがないので蓄積が必要とされている。

2) 就学前児への MPH 投与

日米ともに6歳未満の子どもへの MPH の安全性および効果は確立されていないとしている。しかし、アメリカの就学前児への向精神薬処方調査で2-4歳の幼児に最も使われているのは MPH で、1995年は91年と比較して3倍に投与量が増加していること、幼児での MPH 使用は off label use であり、エビデンス不足であることがアメリカでも指摘されている³⁾。今回、約半数の医師が就学前児へ MPH を処方していた。幼児期から衝動性が強く園生活で支障をきたしているケースでは使わざるを得ない場合もあると思うが、投与は慎重にすべきである。薬物治療以外の心理、行動療法の方が国での充実も望まれる。就学前 ADHD 児への MPH の有効性評価の研究が現在 NIMH 主催で米国で進行中である。

3) インフォームドコンセント、昼の処方の問題

off label use であることから当然、インフォームドコンセントは十分時間をかけて、できれば年長児では本人も含め(アセント)、保護者に文書で取得することが望ましい。MPH 徐放錠が日本にはないので、昼に学校で服用させていることも多く、一部の学校では母親が学校に行って服薬させている例がある。米国では夕方まで血中濃度が持続する徐放錠が発売されている。MPH は嚴重に管理が必要な薬剤であり、乱用や流用を防ぐためにも教育サイドに協力していただくよう啓蒙が必要である。

MPH のみならず、Tourette 障害に使用する向精神薬もほとんどは適応外であり、早急な対策が必要と考える。藤村は1999年に本学会雑誌に「小児医薬品 off-label 問題は、現代社会における小児軽視の具体的な事例であろう」と述べている⁶⁾。全く同感である。MPH も製薬会社が積極的に適応取得に向けて乗り出す気配はないので、われわれが動いて社会に働きかけていくしかない。

まとめ

わが国における小児への抗精神薬の使い方を見直す目的で、最近注目されている注意欠陥多動性障害 (ADHD) 診療を例にあげてメチルフェニデート (MPH) 投与の実態と問題点について調査、シンポジウムで報告した。ほとんどの医師が MPH を使用しており、6歳未満の小児にも約半数が処方していた。処方の際に全員が保護者が本人に承諾を得ていたが、文書による承諾は1名のみであった。ADHD がわが国では MPH の保険適応外疾患であることを29名中20名が家族に伝えていた。徐放錠がないため、昼も処方しているのは31名中28名で、管理は担任か養護教諭に依頼する、本人にまかせるなどまちまちであった。諸外国では MPH の適応症となっている ADHD を保険適応に望む意見が多かったが、就学前の小児への投与や乱用、流用などの危険性を危惧する少数意見もあった。MPH の使用を含めた ADHD 診療のわが国のガイドライン作成と保険適応疾患認可に向けた厚生労働省への働きかけが急務である。

謝辞

アンケート調査にご協力いただいた全国の先生方に感謝いたします。特に三重県立こども医療センターあすなろ学園、木村義則先生には貴重なご意見をいただいた。

文献

- 1) Zimetkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 40-46.
- 2) The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 1073-1086.
- 3) Zito JM, Safer DJ, dosreis S, Gardner JF, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000; 283: 1025-1030.
- 4) Munden A, Arcelus J, 著 市川宏伸, 佐藤泰三, 監訳, 紅葉誠一訳 ADHD 親と専門家のためのガイドブック 東京: 東京書籍, 2000.
- 5) 藤村正哲, 青谷裕文, 中西範幸, 他. インドメタシン低用量 早期予防投与による低出生体重児, 脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 第27回日本小児臨床薬理学会プログラム抄録集 2000; 55.
- 6) 藤村正哲. 小児医薬品の off-label use 問題解決のための課題. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 1999; 12: 29-31.

小児の消化器疾患領域での薬を見直す

山城雄一郎
順天堂大学小児科

Reevaluation of antidiarrheal agents currently used in Japan

Yuichiro Yamashiro

Professor and Chairman Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

医学研究の発展による疾患の病因と病態生理が解明されるに伴い、治療法も変化してくる。病因に対する根治療法、病態機序の流れを阻止する事などを意図した病態修飾療法ともいえる治療法、そして対症療法などがある。

これらのいずれかの理論的根拠に基づく治療により、著しい効果が発揮され治癒に導く事ができる場合がある一方で、期待通りの効果が得られない事も珍しくない。二重交叉盲試験など近年の治療効果判定法の導入は、従来の印象的效果判定等に大きく依存していた薬剤効果判定をより客観的見地から判断するようになった。その結果、臨床で伝統的あるいは理論先行で永年使用されていた薬剤が医学と薬学の両面から再評価され、中には市場から消えてしまったものも少なくない。本稿では小児の

消化器疾患領域における薬剤、特に止痢剤について若干検討し見直してみたい。

1. 小児の下痢に対する薬剤

小児の消化器疾患の中で最も頻度の高い症状の一つは下痢である。乳幼児の下痢の原因は表1に示した如くであるが、病態機序を理解する上で重要な胃・腸管における水・電解質の吸収・分泌について簡単に述べる。

1) 胃・腸管における水・電解質の吸収・分泌

体重10kgの乳児の胃・腸管には経口摂取する飲食物量にだ液、胃液、胆汁、膵液そして小腸液を加えると、小腸には1日に約3.5ℓ（成人は約9ℓ）の水分が流入する。しかしその80%強2.9ℓは小腸壁から吸収され、20%弱

表1 下痢症をきたす消化器疾患

A. 非感染性	B. 感染性
1. 食事過誤	1. ウィルス性
2. 食物（ミルク）アレルギー	2. 細菌性
3. 酵素異常（二糖類分解酵素欠損症、乳糖不耐症など）	3. 原虫性
4. 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、Crohn氏病）	4. 寄生虫性
5. 薬剤（抗生剤、下剤など）	5. 真菌性
6. 中毒（重金属、硼酸など）	
7. 腸管電解質転送機構の異常 （先天性クロール下痢症、先天性Na下痢症）	

止痢剤

乳児の胃腸管における水分の出納

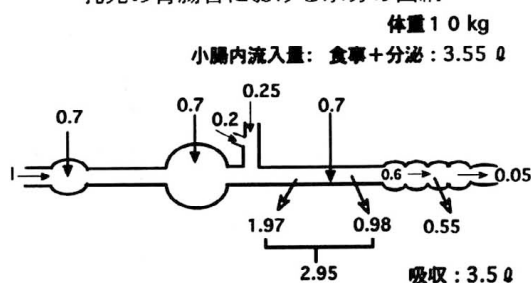


図1 乳児（体重10kg）の胃腸管における水分の分泌・吸収

の0.6ℓしか大腸へは流入しない。そして便として50ml前後が排泄される。言い換えれば、水分の吸収の主役は小腸であり、大腸は最大限の能力を発揮しても小腸には及ばない。従って小腸の病変は水分の吸収・分泌に非常に強い影響を及ぼす。そして全ての栄養素もほぼ100%が小腸から吸収されることから、小腸の病変は栄養素と水分の吸収不全を招来し、下痢の発症に直結する。

2) 下痢の発症機序

近年の下痢の研究から下痢の発症には、①小腸（大腸も含む）における水・電解質（水分）の吸収不全と分泌亢進、②腸管腔内の高浸透圧、③腸蠕動の亢進が考えられている。病因が異なっても、下痢の病態機序は上記の3つの機序が単独或いは2種以上複合した結果発症すると考えられる。典型例を挙げると、コレラや毒素産生性大腸菌による下痢は①、栄養素の消化吸収不全では②である。未吸収の栄養素が大腸へ流入して大腸の細菌叢菌群による発酵により発生した有機酸が高浸透圧を生じ、浸透圧性下痢を発症する。③は腸蠕動亢進作用のある細菌毒素や炎症物質などにより蠕動が亢進する結果、水分・栄養素の吸収時間が短縮した場合。頻度としては①と②が多く、③は少ない（かつては③が主役と考えられ、治療薬もその考え方に沿って行われた）。

3) 止痢剤

我が国で使用されているある教科書の止痢剤の項目を表2に示した。その分類では、収斂剤と吸着剤、乳酸菌製剤、腸管運動抑制剤および消化酵素剤から成っている。前述のごとく下痢発症の主要な機序である水分の分泌亢進と吸収不全に対する止痢剤の項が欠如しているのに気付く。止痢剤として使用頻度の高い塩酸ロペラミド（ロペミン®）は腸管運動抑制剤として分類されている。確かに塩酸ロペラミドの作用の一つに腸管運動抑制作用がある事は事実であるが、止痢作用の機序としては腸管からの強力な水分分泌抑制が主たる作用である。その一例として、私達がVIPomaの1歳11ヵ月女児例で検討した結果を図2に示す。ロペミン投与により激しい水様性下痢が抑制されているのが判る。その検証からロペミンの水分分泌抑制は細胞内のカルモデュリンを介する水分分泌機構をブロックする可能性がある

事を私達は示唆した。合成オピオイドの代表であるコデイン（表3）の止痢作用も塩酸ロペラミドに類似した水分分泌抑制作用が主たる効果であると考えられる。なお、収斂薬 astringent は、粘膜および潰瘍面の包被保護により効果を発揮する他に、腸内で発生する硫化水素と結合し、ガスによる腸壁刺激による運動を抑制するとある成書には書いてある。近年の下痢の機序の解明が進むにつれ、上記にある機序の下痢に関与する役割はあったとしても小さいと思われ、かつて腸蠕動亢進が下痢の主役と考えられていた時代の名残りと言っても過言ではない。このような止痢剤の項目は近年の欧米の教科書では、筆者は目にした事がない。

表2 止痢剤（ある成書より）

1. 収斂剤、吸着剤：
局所収斂剤：タンニン酸アルブミン／消化管用吸着剤：天然系
ケイ酸アルミニウム／カルシウム補給剤：乳酸カルシウム
2. 乳酸菌製剤（整腸剤）：
レベニン、ビオフェルミン、ラックビー、ビオスリーなど
3. 腸管運動抑制剤：
止瀉剤：塩酸ロペラミド、磷酸コデイン
鎮痙・鎮痛剤：ロートエキス
4. 消化酵素剤
乳糖分解酵素：β-ガラクトシダーゼ
乳糖分解酵素：チラクターゼ

下痢の機序の観点から見るとこの止痢剤の分類は論理性に欠ける

Clinical course in a vipoma case
(K.K., 1y11m, female)

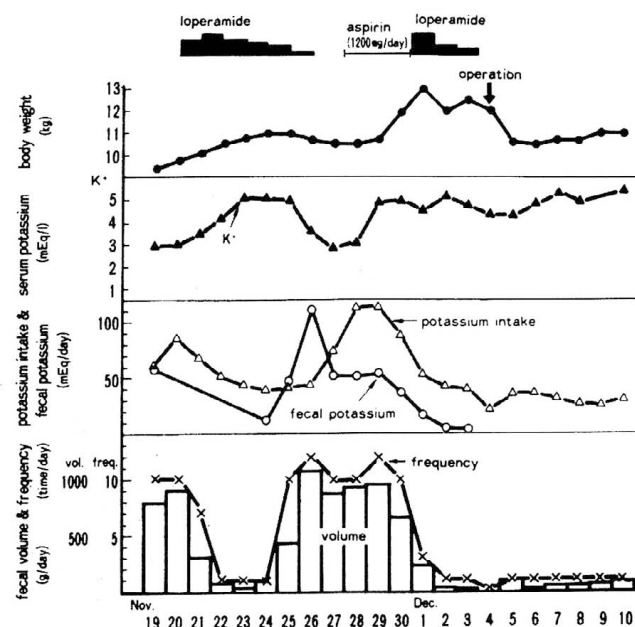


図2 VIPoma（1歳11ヵ月、女児）の下痢に対するロペミンの効果

表3 止痢剤

オピオイド類 Opioids
コデイン, アヘンチンキ, アヘン安息香チンキ, 合成オピオイド
ジフェノキシレート (Lomotil), ジフェノキシシン (Motofen), ロペラミド

乳糖分解酵素は小腸絨毛の先端部の刷子縁に存在し、ロタウィルスの感染が小腸粘膜に浸潤して起こるため、栄養分と水分の吸収面積が減少して下痢を生ずる。同時に水分の分泌も亢進して下痢の発症に一役買っている。この際、乳糖分解酵素活性低下を伴うことから、乳糖分解酵素製剤を止痢剤の一つとして治療に使う事は理論的である。しかし、先進工業国の栄養状態の良い乳児では、ロタウィルスによる小腸粘膜障害が軽度で乳糖分解酵素活性低下も軽微である事、本来、ロタウィルスによる小腸粘膜損傷部分が部分的である事などから、臨床的な有用性は余り大きくない。事実、母乳栄養児は勿論、人工栄養児に対しても乳汁はそのまま継続して投与する事が推奨されている。なお、乳酸菌製剤やビフィズス菌製剤は近年プロバイオティクスとして注目され、その有用性が指摘されているが、ここでは誌面の都合で省略する。

2. GER に対する薬剤

胃食道逆流現象 (gastroesophageal reflux: GER) は新生児から成人の全年齢層に見られる症状で、新生児期と乳児期前期に認められる場合は、生理的範囲の例が多い。しかしその程度が強く、頻回の嘔吐、肺炎など病的状態を惹起する場合は GER disease (GERD) として治

表4 GER治療薬

シサプリド Cisapride
安全性に問題
心臓に対する副反応
1. QT間隔の延長
2. 不整脈の誘発
3. 上記作用の結果、突然死
大多数例は未熟児と過量投与

療の対象になる。その治療薬として我が国ではシサプリドが使われていたが、主に米国での未熟児・新生児における心臓に対する副反応(表4)の報告が相次いだ。そのため、米国そして欧州に於いて使用禁止となった事を受けて平成12年から我が国でも小児に対しては使用できなくなっている。私達の教室では、シサプリドに変わる薬剤としてガスモチンを使用しているが、重篤な副作用は今のところ観察されていない。なお、GER治療用ミルクの試験を行っているが、効果が期待できるという印象を得ている。

おわりに

小児の消化器疾患領域、特に下痢症に対する治療薬の見直しに関して、私見を混じえて若干の検討を加えた。医学の発展とともに治療薬は見直され、また新たな解釈をもって用いられるのは当然と思われる。

文献

- 1) Yamashiro Y, Yamamoto K, Sato M. Loperamide therapy in a child with VIPoma associated diarrhoea. Lancet 1982; 1: 1413.

小児の薬の見直し：アレルギー・気管支喘息薬

浜崎 雄平, 在津 正文
佐賀医科大学小児科

Re-evaluation of anti-asthma drugs

Yuhei Hamasaki, Masafumi Zaitu
Department of Pediatrics, Saga Medical School

1. 緒言

近年、喘息の本態はIgEを介した即時型反応に起因する気道平滑筋の収縮のみではなく、その基礎にアレルギー性の慢性炎症が存在するとの認識が確立してきた。気道のリモデリングが幼児や若年小児にもおきているのか否か、アウトグロウのメカニズムは？ など報告が少ないために判断できない事項は残されているが、成人喘息と小児喘息とは基本的に同一のものであると考えられる。すなわち、治療は成人喘息も小児喘息においても、病態の基礎になっている気道の慢性炎症に対する対策がその基本である。

しかしながら、急性発作においては気道平滑筋の収縮が重要であることは言うまでもない。したがって、喘息治療は、非発作時の日常管理（炎症に対する治療）と急性発作に対する処置（気道収縮に対する治療）の2つの面から考慮する必要がある。現実には治療ガイドラインに準拠して治療がおこなわれており、現時点では小児アレルギー学会編集の2000年版小児喘息の治療ガイドラインが最新のものである¹⁾。

喘息治療に使用する薬物を慢性炎症に対する薬、コントローラー、と急性発作に対する薬、レリーバー、にわけて表1に示した。原則としてレリーバーは速効性の気管支拡張剤である。すなわち急性発作の治療は気道の収縮に対する処置を前面においた治療であるが、収縮に対しては交感神経β2-刺激剤の吸入が過去も現在でもかわらないfirst choiceである。ガイドラインにはアミノフィリンの点滴静注が指示されているものの、その意義は小さいと考えられている。重症の場合は酸素を十分に投与しながら作用時間が短く、拡張作用の強力なisoproterenolを持続的に吸入させる。その際、1 typeとdl+1 typeの混合した薬剤のどちらを使用すべきかという議論があるが、現時点ではどちらでもよいと考えられている。

つぎに、これらの薬物の即時型アレルギー、遅発型反応、炎症に対する薬効をにまとめて表2に示した。炎症（気道過敏性）抑制効果を示す薬物が原則としてコントローラーであるが、炎症に対してはステロイドがもっとも効果的である。

表1 抗喘息薬の分類

・ 長期管理薬（コントローラー）	・ 発作治療薬（レリーバー）
・ 吸入ステロイド薬	・ 静注用ステロイド薬
・ 経口ステロイド薬	・ 経口ステロイド薬
・ 徐放性テオフィリン薬	・ 吸入ベーター刺激薬
・ 長時間作用性ベーター刺激薬	・ エピネフィリン皮下注射薬
・ DSCG	・ アミノフィリン
・ 経口抗アレルギー薬	・ 吸入抗コリン薬

表2 抗喘息薬の即時型、遅発型反応および気道炎症に対する効果

	即時型	遅発型	気道炎症
DSCG	+	+	+
副腎皮質ホルモン剤	—	++	+++
β2交感神経刺激薬	++	+	—
抗コリン剤	+	—	—
テオフィリン	+	++	+
経口抗アレルギー剤	+/-	+/-	+/-

表3 吸入用ステロイドのRisk/Benefit

Risk
・ 副腎皮質機能の抑制をおこす可能性 ・ 気道上皮、平滑筋細胞の萎縮をおこす可能性 ・ 成長発育に対する抑制の可能性 ・ 咽頭、喉頭、気管、食道の真菌感染 ・ 味がわるい ・ 気道の刺激による咳嗽の誘発
Benefit
・ 炎症を抑えることにより将来の気道のリモデリングを予防できる？ ・ 肺機能の保持

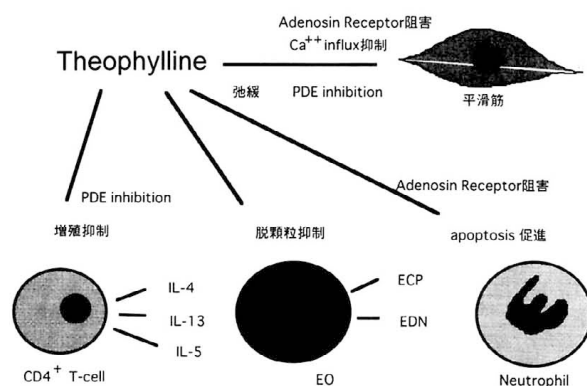


図1 テオフィリンの抗アレルギー／抗炎症作用の機序

2. 吸入ステロイド

吸入ステロイドの適応について日本の小児のガイドラインと国際ガイドラインとを比較すると、国際ガイドラインでは、中等症ではfirst choice、軽症でも使用してよい、となっているのに対して、日本の小児ガイドラインではDSCG + β_2 に加えてテオフィリンのRTC(round the clock)療法でもコントロールできない中等症から使用する、ということになっている。日本の小児のガイドラインでステロイドの使用に慎重な理由は、表3に示した吸入ステロイドの危険性と利益 (Risk/Benefit) のバランスで危険性をより重視しているためと考えられる。最も懸念されているのは副腎皮質機能の抑制と成長発育に対する悪影響である。利点は、気道のリモデリングを押さえることにより、肺機能が保持できる可能性が考えられることである。過去、気管支拡張剤と鍛錬療法のための治療を受けた重症喘息児が成人後発作は軽減もしくは消失しても肺機能が正常まで回復しない例を多く認めており、このような症例を救済しうる可能性が指摘されている。今後国内での治験の成績が蓄積されるにつれてガイドラインの改訂がおこなわれていくと考えられるが、より早期に、より軽症例に吸入ステロイドを使用する傾向になっていくことが予想されている。

3. テオフィリン

テオフィリンは過去 phosphodiesterase (PDE) の阻害により cyclic AMP 代謝を抑制し、平滑筋を弛緩させ、急性発作時に気管支拡張作用が期待できると考えられていた。平滑筋細胞のPDEの阻害に必要な血中濃度は通常の投与量では得られないことより、その明確な作用機序は現在でも不明である。気管支平滑筋に対する弛緩作用は β_2 刺激剤の方が強力なので、発作に対する意義は低下している。しかし、1990年にはいつからリンパ球、単球、多核白血球などの炎症細胞に対する抑制作用、すなわち抗炎症・免疫調整作用が報告されてきている。これらの炎症細胞に対する作用は、通常血中濃度で得られることより、テオフィリンの抗喘息作用の重要な作用機序と考えられるようになってきた。図1に示した薬理作用は、PDE阻害、アデノシンレセプター拮抗、Caイオンinflux抑制、カテコラミン分泌促進など4つの機序で起きると考えられている²⁻¹⁴⁾。

テオフィリンの炎症細胞に対する抑制作用は過去に提唱されていた10-20 μ g/mlの血中濃度より低い濃度で作用することが示されている。これがガイドラインでテオフィリンの濃度を低めに設定する方向にあるひとつの理由である。また、テオフィリンによる癌誘発作用が報告されており、そのこともできるだけ低濃度のほうが望ましい理由でもある。

表4 抗アレルギー薬の分類

- ・ 化学伝達物質遊離抑制薬（古典的抗アレルギー薬）
 - ・ 抗ヒスタミン作用のあるもの（H1拮抗剤）
 - ・ 抗ヒスタミン作用のないもの
- ・ 化学伝達物質レセプター拮抗薬
 - ・ TXA2拮抗剤
 - ・ LTs拮抗剤
 - ・ PAF拮抗剤
- ・ 免疫抑制薬
 - ・ IgE抗体産生抑制剤
 - ・ その他の免疫抑制剤

表5 大発作の患児気管洗浄液中のロイコトリエンC4, B4濃度は異常な高値を示した。LTC4/LTB4が小児の喘息発作に強く関与していることの直接的証拠である。

	case 1		case 2		control 1	control 2
	attack (+)	before extubation	Attack (+)	before extubation		
LTB4 (pg/mg protein)	315.0	N. D.	57.1	N. D.	N. D.	N. D.
LTC4 (pg/mg protein)	303.0	N. D.	102.8	N. D.	N. D.	N. D.
TXB2 (pg/mg protein)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

* ND : Not detected

M Zaitzu, Y. Hamasaki, J Astmal 1998,35 : 445

4. 抗アレルギー剤

抗アレルギー剤は国内では多く種類の薬剤が使用されているが、国際ガイドラインでは限られたもののみしか記載されていない。臨床的意義については議論の多い薬剤である。その作用機序にもとづいて3つに分類した(表4)。免疫抑制剤はIgE抗体の産生阻害薬とT-リンパ球の抑制剤にわけられる。化学伝達物質レセプター拮抗薬は受容体レベルでの阻害剤であるが、すべてアラキドン酸の関連薬剤である。化学伝達物質の遊離抑制薬は抗ヒスタミン作用を有する薬物とそうでないものに大別され、いずれにしても化学伝達物質の遊離抑制作用が抗喘息薬としての中心的機序となっている。喘息の病態発現に関与した化学伝達物質には多くのものが知られている。そのうちアラキドン酸の代謝物は最も重要なもののひとつである。現状では、免疫抑制剤をのぞけばほとんどの抗アレルギー剤はアラキドン酸代謝系の制御をターゲットにしている。アラキドン酸代謝系の2つの大きな経路のうちシクロオキシゲナーゼ代謝系産物のTXA2は気道過敏性の発現に関与していると考えられている。一方、5-リポキシゲナーゼ代謝産物のロイコトリエンC4, D4は強力な気道平滑筋の収縮、粘液分泌、血管透過性の亢

進作用を示し¹⁵⁻¹⁸⁾、ロイコトリエンB4は強力な炎症細胞の遊走作用をしめす¹⁹⁾。成人においては肺の局所でロイコトリエンが重大な役割を果たしているという報告は数多くあるが、気管支ファイバーなどの侵襲的検査の困難な小児では直接的な証拠は少ない。我々は、大発作で入院し、挿管した小児2人の気道内洗浄液中のLTC4とLTB4を測定し、著明に増加しているという直接的な証拠を示し、小児においても発作時にLTB4およびLTC4が大量に合成され病態の発現に密接に関与していることを報告した²⁰⁾(表5)。

また、喘息の小児より採取した末梢血白血球をCaイオノフォアで刺激すると、LTC4, LTB4の産生能がコントロールに比べて亢進していることが明らかとなった(図2)。LTC4は細胞の核膜を構成する磷脂質が、cytosolic PLA2により遊離されたあと、5-lipoxygenase, LTC4 synthaseの連続的な酵素反応により変換され合成される。LTB4は5-lipoxygenaseとLTA4 hydrolaseの連続的反応により合成される。喘息児におけるLTC4, LTB4の産生能亢進の機序は、主に5-lipoxygenaseがmRNAのレベルで亢進することにあるということが判明した。

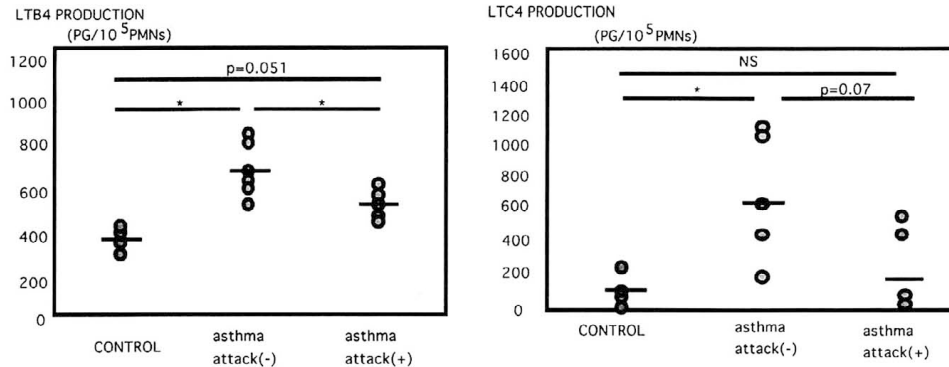
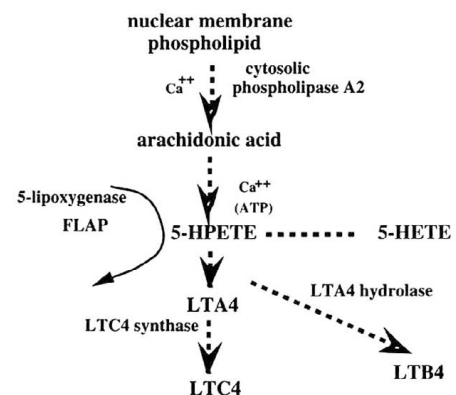
図2 喘息患児の多核白血球におけるLTC₄およびLTB₄産生能の亢進

表6 アラキドン酸カスケード阻害薬

- ・アラキドン酸代謝物合成阻害剤
 - ・(cPLA2阻害剤)
 - ・(LTC₄ synthase阻害剤)
 - ・(LTA₄ hydrolase阻害剤)
 - ・5-リポキシゲナーゼ阻害剤
 - ・(FLAP阻害剤)
 - ・TXA₂ synthase阻害剤
- ・アラキドン酸代謝物レセプター拮抗薬
 - ・TXA₂拮抗剤
 - ・cysLTs拮抗剤
 - ・(LTB₄拮抗剤)
 - ・(PAF拮抗剤)

図3 LTC₄およびLTB₄合成の代謝経路

以上のことより、LTC₄、LTB₄の合成を抑制する薬物は抗喘息薬としての極めて大きい可能性をもっていることが予想され、現実に非常に多くの薬剤の開発が進められている。現在すでに市販されている化学伝達物質の遊離抑制薬の多くはLTC₄、LTB₄の合成を抑制する作用を有している(表6)。前述したごとくLTC₄、LTB₄の合成には3つのステップ、4つの合成酵素が関与しており(図3)、LTの遊離抑制作用を有するとされるこれらの薬物がどのステップを阻害することによってその作用が発現するのかは必ずしも明確ではない。

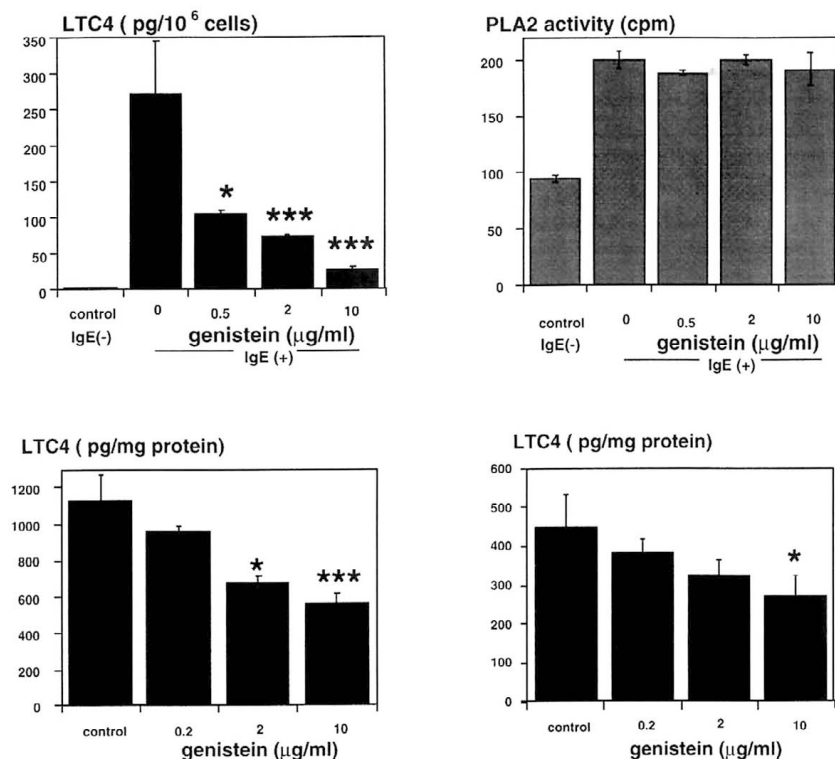
我々は、この3つのステップを検討する方法を確立し、種々の薬物について検討を加えた²¹⁻²⁶⁾。大豆から抽出される物質genisteinはtyrosine kinaseの阻害作用が知られているが、この薬物は強力にLTC₄の合成も抑制する。図4に示すように、その作用機序は5-リポキシゲナーゼおよびLTC₄ synthaseの阻害である。

同じ方法を用いて種々の物質を検討した結果を表7に示した。LT遊離抑制剤もしくはLT阻害剤といわれる種々

の物質が、代謝経路上それぞれ異なった部位を抑制することが明らかとなった(表7)。したがって、今後は抗アレルギー剤というような曖昧なカテゴリーではなく、薬理作用に基づいた分類、薬剤の使用法が必要になることを示している。

最近臨床使用が可能になった薬物としてLTD₄の受容体拮抗剤があり、国際的にはプラニルカスト、モンテルカスト、ザフィールカストの3つの薬剤が臨床的に使用されている。国内では現在のところプラニルカストのみである。5-lipoxygenase阻害剤も外国では使用されているが我が国では使用されていない。これらの薬剤は2重盲検法でいずれも喘息に対して有効であることが確認されている²⁷⁾。

われわれは、通常、経口抗アレルギー剤の適応外とされる重症な喘息患児11名に対してプラニルカストを使用し、ピークフローメーターでモニターし、臨床症状および薬物の使用量の変化を検討した。その結果、重症児でも11例中6例にピークフロー上明らかな改善を認め、また使用薬物の減量効果を考慮すれば、11例中10例に有効

図4 GenisteinによるLTC₄合成の抑制とその作用機序.

(A) genisteinは用量依存性にIgE receptorを介した刺激によるLTC₄の合成を濃度依存性に抑制する。(B) genisteinはIgE receptorを介した刺激によるphospholipase A₂の活性化は抑制しない。(C) genisteinはアラキドン酸を基質とするenzyme assayで5-lipoxygenaseの活性を濃度依存性に抑制する。(D) genisteinはLTA₄ free acidを基質とするenzyme assayでLTC₄ synthaseの活性を高濃度でのみ抑制する。

表7 LT産生阻害物質とその作用機序

	cys LTs/LTB ₄	cPLA ₂	5-LO	LTC ₄ synthase	LTA ₄ hydrolase	[Ca ⁺⁺] _i
magnolol	↓ / ↓	↓	↓ ?	↓	↓ high conc	↓
honokiol	↓ / ↓	-	↓	-	-	ND
koboku	↓ / ↓	↓	↓	-	-	ND
saiboku-to	↓ / ↓	-	↓	-	-	ND
shinpi-to	↓ / ↓	↓	↓	-	-	-??
CSA	↓ / ↓	-	-	-	-	-
FK506	↓ / ↓	-	-	-	-	-
azelastine	↓ / ↓	↓	-	↓	-	ND
oxatomide	↓ / ↓	↓	-	-	-	ND
ketotifen	↓ / ↓	↓	-	-	-	ND
terfenadine	↓ / ↓	↓ ?	↓	-	-	↓
AS-35	↓	↓	↓	↓	ND	ND
genistein	↓ / ↓	-	↓	↓	-	ND
okadaic acid	↓ / ↓					

表8 ロイコトリエンレセプター

レセプター	affinity	分 布
cysLT1	LTD4 > LTC4, LTE4	気道平滑筋
cysLT2	LTD4 = LTC4 >> LTE4	末梢白血球, リンパ節, 脾臓, 心臓, 中枢神経
BLT1	high affinity for LTB4	末梢白血球
BLT2	low affinity for LTB4	末梢白血球, リンパ節, 脾臓, 卵巣, 心臓, 脾臓

であった。抗アレルギー剤といわれるものは、今までは軽症、中等症のみに効果があり、重症には効きにくいと言われていたが、我々の成績はLTD4レセプター拮抗剤が重症例にも有効であることを示すものである。LTの受容体拮抗剤は薬理作用にもとづいた新しいカテゴリーの薬物と考えられる。

ところで、現時点で cysteinyl LT (LTC4, LTD4, LTE4) のレセプターが2種類、LTB4のレセプターが2種類報告されている²⁸⁻³¹⁾。現在使用されているLTD4の受容体拮抗剤はcysLT1レセプターのみを阻害し、cysLT2, BLTのレセプターには作用しないことが判明している(表8)。レセプターとアゴニストについての知見が蓄積されるにつれてレセプター拮抗剤の明確な評価が定まるものと考えられ、より有効な薬剤の開発も期待される。

5. まとめ

1. 急性発作における気道平滑筋の収縮に対しては、 β_2 交感神経刺激剤の吸入がより重要で、ネオフィリンの点滴静注の意義は低下している。
2. 気道炎症のコントロールを目的とした吸入ステロイドの使用法は、小児でのRisk/Benefitについての知見が蓄積されることにより今後確定されるものと考えられる。
3. テオフィリンは気管支拡張剤としてだけではなく、低用量使用した時の抗炎症剤としての作用も期待される。
4. 抗アレルギー剤は5-lipoxygenase阻害剤、LTD4の受容体拮抗剤のように、より厳密な薬効による分類が必要で、将来さらに有用な薬物が開発されることが期待される。

文献

- 1) 古庄巻史, 西間三馨編, 小児気管支喘息・管理ガイドライン2000 初版, 協和企画, 東京, 2000.
- 2) Ward AJ, McKenniff M, Evans JM, Page CP, Costello JF. Theophylline-an immunomodulatory role in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 518-523.
- 3) Kraft M, Torvik JA, Trudeau JB, Wenzel SE,

Martin RJ. Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. *J allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1242-1246.

- 4) Mascali JJ, Cvietusa P, Negri J, Borish L. Anti-inflammatory effects of theophylline: modulation of cytokine production. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 34-38.
- 5) Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-1008.
- 6) Yasui K, Hu B, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1997; 100: 1677-1684.
- 7) Jaffar ZH, Sullivan P, Page C, Costello J. Low-dose theophylline modulates T-lymphocyte activation in allergen-challenged asthmatics. *Eur Respir J* 1996; 9: 456-462.
- 8) Hatzelmann A, Tenor H, Schudt C. Differential effects of non-selective and selective phosphodiesterase inhibitors on human eosinophil functions. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 821-831.
- 9) Yoshimura T, Usami E, Kurita C, et al. Effect of theophylline on the production of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and interleukin-8 by human peripheral blood mononuclear cells. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1405-1408.
- 10) Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1907-1914.
- 11) Lagente V, Pruniaux MP, Junien JL, Moodley I. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1720-1724.
- 12) Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, et al. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. *J Leukocyte*

- Biol. 2000; 67: 529-535.
- 13) Manning CD, Burman M, Christensen SB, et al. Suppression of human inflammatory cell function by subtype-selective PDE4 inhibitors correlates with inhibition of PDE4A and PDE4B. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1393-1398.
- 14) Landells LJ, Jensen MW, Orr LM, Spina D, O'Connor BJ, Page CP. The role of adenosine receptors in the action of theophylline on human peripheral blood mononuclear cells from healthy and asthmatic subjects. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1140-1144.
- 15) Dahlen SE, Hansson G, Hedqvist P, Björck T, Granström E, Dahlen B. Allergen challenge of lung tissue from asthmatics elicits bronchial contractions that correlates with the release of leukotrienes C₄, D₄, E₄. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1712-1716.
- 16) Schellenberg RR, Foster A. In vitro responses of human asthmatic airway and pulmonary vascular smooth muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 75: 237-241.
- 17) Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, Morton DR, Kaliner M. Slow-reacting substance, leukotrienes C₄ and D₄, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 449-451.
- 18) Leikauf GD, Ueki IF, Widdicombe JH, Nadel JA. Alteration of chloride secretion across canine tracheal epithelium by lipoxygenase products of arachidonic acid. *Am J Physiol* 1986; 250:F47-F53.
- 19) Zaitsev M, Hamasaki Y, Ishii K, et al. Direct evidence that LTC₄ and LTB₄ but not TXA₂ are involved in asthma attacks in children. *J Asthma* 1998; 35: 445-448.
- 20) Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotriene and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-1173.
- 21) Hamasaki Y, Matsumoto S, Kobayashi I, et al. Cyclosporin A inhibits leukotriene production in intact RBL-1 cells without inhibiting leukotriene biosynthetic enzymes. *Prostaglandin leukotriene Fatty Acid* 1995; 52: 365-371.
- 22) Hamasaki Y, Shafiegh M, Yamamoto S, et al. Inhibition of leukotriene synthesis by azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 469-475.
- 23) Kobayashi I, Hamasaki Y, Sato R, et al. Saiboku-To, a herbal extract mixture, selectively inhibits 5-lipoxygenase activity in leukotriene synthesis in rat basophilic leukemia-1 cells. *J Ethnopharmacol* 1995; 48: 33-41.
- 24) Hamasaki Y, Kobayashi I, Matsumoto S, et al. Inhibition of leukotriene production by FK506 in rat basophilic leukemia-1 cells. *Pharmacology* 1995; 50: 137-145.
- 25) Hamasaki Y, Muro E, Miyajima S, et al. Inhibition of leukotriene synthesis by honokiol in rat basophilic leukemia cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 278-281.
- 26) Hamasaki Y, Kobayashi I, Kita M, et al. Koboku, an extract of magnolia bark, inhibits leukotriene synthesis in rat basophilic leukemia (RBL-1) cells. *Allergol International* 1997; 46: 187-193.
- 27) Drazen JF, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
- 28) Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT₁ receptor. *Nature* 1999; 399: 789-793.
- 29) Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takawa Y, Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B₄ that mediates chemotaxis. *Nature* 1997; 387: 620-624.
- 30) Yokomizo T, Kato K, Terawaki K, Izumi T, Shimizu T. A second leukotriene B₄ (4) receptor, BLT₂: a new therapeutic target in inflammation and immunological disorders. *J Exp Med* 2000; 192: 421-431.
- 31) Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 (CysLT₂) receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 30531-30536.

小児の薬をみなおす：抗菌薬

阪田 保隆

重症心身障害児施設・聖ヨゼフ園

Revision of Pediatric drug therapy : Antimicrobial agents

Yasutaka Sakata

St. Joseph's Institution & Hospital for children with SMID

小児科領域で最も使用される薬剤のひとつが抗菌薬と考えられる。抗菌薬の選択にあたり、想定される起炎菌に対する抗菌力の有無、体内動態、安全性、服用性（経口薬）、小児適応（用量）の有無などが考慮される。それらに関しての問題点を検討する。

1. 耐性菌に対する適応薬剤の検討

抗菌薬投与による耐性菌の出現を抑えるためには、その適正投与が望まれるが、耐性株の分離頻度が増加している。肺炎球菌は、インフルエンザ菌とともに、小児期の細菌感染症の主要な起炎菌であるが、最近の多剤耐性化を考慮すると、選択薬剤の検討が必要である。特に、PRSPによる髄膜炎が予想される場合、初期治療としてCTXとVCMの併用が考慮されるが、モノセラピーのMEPMが望ましい。しかし、VCM、MEPMともに小児適応がない。また、MRSAに対する適応薬が限られている。

2. 経口薬における服用性

小児の服用性は、薬剤の味、臭い、1回服用量、粒子の大きさによって異なり、外来治療上での重要な問題である。また、服用性を改善するための他の食品との併用によって、腸管吸収に影響がみられる。

3. 基礎疾患を有する重症感染症に対する投与

日和見感染症の治療では、抗菌薬の併用が必要となるが、各々の薬剤の体内動態が単独使用時と異なる場合があり、相互作用を含めての注意が必要である。新生児期の場合、注射剤が中心であるが、その用法・用量が認められている薬剤は少ない。また、透析中の腎不全患児における体内動態が明らかな薬剤は少なく、empirical therapyにならざるをえない。

4. 適応疾患、適応菌種のばらつき

同系統の抗菌薬の中で、すべての薬剤が同じ適応疾患・菌種とは限らず、同じ薬剤でも成人用と小児用の製剤では適応が異なるものがある。例えば、マクロライド系薬のうち、百日咳に適応があるのは、EMとCAM（小児用製剤）のみで、クラミジア、キャンピロバクターに対して適応があるのは、CAMとRKMのみである。また、耳鼻科領域感染症（中耳炎）に対して小児用製剤の適応がないものがある。

救急蘇生薬を見なおす

阪井 裕一

国立小児病院麻酔集中治療科

Drugs used for cardiopulmonary resuscitation

Hirokazu Sakai

Dept. of Anesthesia & ICU, National Children's Hospital

救急蘇生薬は、この10年間に2つの点で見なおされてきた。一つ目は、蘇生薬の種類である。かつて蘇生の必須薬にあげられてきた重炭酸ナトリウムとカルシウムは、現在では適応が限定されている。特に心肺蘇生の際にエピネフリンと並んでルーチンに使用されてきた重炭酸ナトリウムは、細胞内のアシドーシスを増悪する等の理由でルーチン使用からはずされている。しかしながら、アシドーシスを補正することにより循環動態が改善され、「アシドーシスでは、カテコラミンに対する心筋の感受性が落ちる」という説明に納得する経験をしたことは誰しもあることと思われる。心肺蘇生時の重炭酸ナトリウムの功罪に関しては未だ議論が尽きないが、ボラス投与時に確かに血中の CO_2 が一時的に増加し（呼気終末炭酸ガス測定）、その影響と考えられる脳圧亢進を示唆するデータ（Near Infra-red Spectroscopy）が得られたので紹介する。

もう一点は、蘇生薬の投与経路である。エピネフリンの心腔内投与はすでに否定され、代わって気管内投与が推奨されてきたが、最近では静脈路確保の困難な小児患者での骨髄内投与の有効性が見なおされている。骨髄内投与は、翼状針すらなかった時代に行われていた薬剤投与方法であるが、心肺蘇生に有効な方法として復活した。AHA（American Heart Association）のガイドラインによると、6歳以下の小児の心肺蘇生においては、静脈路が3回目までの穿刺または90秒以内に確保できない場合に骨髄内投与を試みることになっている。しかしながら、普段の診断ではもはや全く行わない方法であるので、適した道具（蘇生用の骨髄針）と多少のトレーニングを必要とする。2000年8月に出されるAHAの新しいガイドラインでは、骨髄内投与の位置付けはもっと上がっていると思われる。小児医療関係者は薬剤の骨髄内投与に再び注目すべきである。