

日本小児臨床薬理学会雑誌

第15巻 第1号

平成14年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 15 No. 1

2002

| | | |
|--|-----------------|-----|
| 巻頭言 | 中村 肇 | |
| 特別講演 日本における小児臨床薬理学会の歴史：過去・現在・未来 | 大西 鐘壽 | 1 |
| 招待講演 I The Therapeutic Orphan: Past, Present, and Future | Sumner J Yaffe | 53 |
| II Paediatric Drug Development in Europe : The Current Situation and a View from Industry | Jonathan Palmer | 54 |
| 解説講演 インフルエンザ脳炎・脳症の重症化と解熱剤 | 森島 恒雄 | 63 |
| シンポジウム I : 小児臨床試験ガイドライン (ICH E-11) 後の小児治験 —問題点の解決のために— 座長 堀 誠治・中村 秀文 | | 69 |
| 小児適応外使用医薬品と小児の臨床試験 —各種委員からの活動報告を含めて— | 伊藤 進 | 70 |
| 小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究 | 櫛田 賢次・他 | 71 |
| 小児の臨床試験を円滑に進めるために —製薬企業の立場から— | 岩崎 利信 | 76 |
| 小児臨床試験ガイドライン (ICH E-11) 後の小児臨床治験 —問題点の解決のために— | 岩田 敏 | 82 |
| ICH E-11を踏まえた治験相談の現状 | 森 和彦 | 86 |
| シンポジウム II : 小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント —医薬品を中心に— 座長 奥村 勝彦・西尾 利一 | | 91 |
| 小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント —医師の立場から— | 大野 勉 | 92 |
| 小児科病棟における薬剤エラー分析 | 山崎不二子 | 98 |
| 小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメントに対する薬剤師の取り組み —医薬品を中心として— | 松林 照久・他 | 103 |
| 小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント —判例を中心に— | 間瀬 俊道 | 108 |
| 原著論文 | | |
| インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム —NRN (Neonatal Research Network) における運用経験— | 青谷 裕文・他 | 111 |
| 新生児多施設比較試験における説明と同意取得 | 平野 慎也・他 | 116 |
| てんかん患者に対する適応外使用薬剤フルボキサミンの臨床研究の問題点 | 古荘 純一・他 | 119 |
| 添付文書における新生児期の薬用量記載の問題点 | 大久保賢介・他 | 123 |
| アセトアミノフェン投与を契機として精神症状を呈した2男児例 | 織田 慶子・他 | 127 |
| ドンペリドンにより錐体外路症状を呈した一例 | 比嘉真由美・他 | 129 |

(表紙裏へ続く)

日見臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

| | | |
|--|---------------|-----|
| オキサトミドにて治療中に West 症候群の発症をみた 1 例 | 飯盛 健生・他 | 132 |
| 尿中に 2-ヒドロキシ安息香酸の大量排泄を認めた新生児の一例 | 城後 美佐・他 | 135 |
| 難治てんかんに対する clobazam の効果と clobazam ならびに 活性代謝物 N-desmethyloclobazam の血中濃度 | 武井 研二・他 | 138 |
| 川崎病急性期における免疫グロブリン製剤投与前後の血清 IgG 値上昇について | 二瓶 浩一・他 | 142 |
| 小児科臨床における ADHD の診断と methylphenidate による薬物治療の問題点 —1997-2000 年の神戸大学医学部附属病院小児科発達行動外来での臨床経験から— | 永瀬 裕朗・他 | 145 |
| 一般演題 (抄録) | | |
| 小児に投与する薬剤中に含まれている propylene glycol は安全か 尿有機酸分析における propylene glycol の検出の経験 —vehicle としての問題点— | 山口 修一・他 | 149 |
| 新生児における Cefozopran (CZOP) の薬物動態 | 坂田 宏・他 | 150 |
| クロモグリク酸ナトリウムの吸入時薬物動態 | 佐倉 伸夫・他 | 151 |
| プロポフォールによる鎮静時の循環動態の変化 —アトロピン前投与の効果— | 馬渡 英夫・他 | 152 |
| 資 料 | | |
| ランチョンセミナー | | |
| 乳児の RSV の感染症の臨床的インパクトとその対策 | 武内 可尚 | 153 |
| 平成 14 年度論文審査協力者への謝辞 | | 157 |
| 第 30 回日本小児臨床薬理学会のお知らせ | | 157 |
| 会 則 | | 158 |
| 投稿規定 | | 160 |
| 編集後記 | | 162 |

日本小児臨床薬理学会雑誌第 14 巻 2 号 (前号) についてご連絡

日本小児臨床薬理学会雑誌第 14 巻 2 号のシンポジウム (I, II, III) のタイトルと座長名、本文の頁数について以下のように補足させていただきます。

シンポジウム (I, II, III) のタイトルと座長名について

シンポジウム I : 小児において臨床試験を円滑に行うための課題, 方法論

座長 大西鐘壽・藤本孟男

シンポジウム II : 実地に役立つ小児薬理学: 医師と薬剤師の協力をもとに

座長 森田桂子・中村秀文

シンポジウム III : 21 世紀のテイラーメイド医療

座長 石崎高志・辻本豪三

頁数について

14 巻 2 号に記載されている頁数に 165 を加えて載きますと第 14 巻 1 号から通しの頁数となります。

会員各位及び関係各位にお詫び申し上げます。

【巻頭言】

巻 頭 言

今日われわれが日常的に使用している薬物の大半は、小児への安全性が検討されないままの小児適応外使用薬品であり、我々小児科医師は自らの裁量と責任で使用しなければならないという不条理の中での医療を強いられているのが現状である。とりわけ、私が専門としている新生児領域では、全くといってよいほど組織的な臨床試験が行われず、臨床現場の医師の裁量で患者に薬物投与されてきたのが実情である。

かかる状況を打開するために、本学会の運営委員長である大西鐘壽氏を中心にして、日本小児科学会を通じて厚生省に対する数々の要望を繰り返すことにより、ようやく therapeutic orphan からの脱却に向けての改善の兆しがみられるようになってきたことは大いなる前進と言える。

第28回日本小児臨床薬理学会では、かかる状況をより一層、強力に打開するために、特別講演、招待講演、シンポジウムを企画した。特別講演として、本学会の大西鐘壽会長が、「日本における小児臨床薬理学の歴史 過去・現在・未来」と題して、招待講演として、therapeutic orphan の問題に早くから取り組んでいる米国の Sumner J Yaffe 博士を、またヨーロッパにおける小児薬物療法への薬業界の取り組みについて Jonathan Palmer 博士の講演を通じて、我が国だけではなく、世界中の子どもたちも同じ境遇にさらされていること、国際間での協調なくしては、小児への薬物投与の安全性が保証されえないことが明らかとなった。さらに、シンポジウム (1) では、「小児臨床試験ガイドランス (ICH-11) 後の小児治験：問題点の解決のために」を堀誠治先生、中村秀文先生の司会のもとで、シンポジストとしては、小児科医、薬剤師、行政、薬業界の各代表者の参加を得て、therapeutic orphan 解消への道筋について積極的な討論がなされた。

近年、医療過誤の問題がマスコミで大きく取り上げられ、医療の安全性に対する関心が高まっている。多くの医療機関では、医療事故防止対策の一環として「ひやり・はっと報告」制度をとり入れており、総報告件数の30%以上を医薬品に関するトラブル・ニアミスが占めている。小児における薬物のトラブルは、大人と違い一つのミスが重大事故に繋がる可能性が高いことから、シンポジウム (2) では、奥村勝彦先生、西尾利一先生の司会で、「小児科病棟における医療過誤とリスクマネージメント 一医薬品を中心として一」を取り上げた。医師、看護師、薬剤師のそれぞれの立場から問題提起をしていただき、解決策を検討して頂き、医療事故防止には、医療従事者相互間での連携が基本である点を確認した。また、弁護士の間瀬俊道先生には医療者と患者間での信頼関係の構築の重要性、インフォームド・コンセントのあり方など、医療従事者への注意点を御指摘頂いた。

厚生科学研究として、大西教授を中心としてまとめられた、「Therapeutic Orphanからの脱却の道」は、これまでの小児医療における厚生薬事行政のずさんさを明らかにしたものであり、われわれ小児科医は、目の前に差し迫って、立ちほだかっている問題の解決に自らの手で取り組まなければならない。

第28回日本小児臨床薬理学会会長

中 村 肇

【特別講演】

日本における小児臨床薬理学の歴史

— 過去・現在・未来 —

大西 鐘壽*

香川医科大学 名誉教授

高松短期大学 幼児教育学科 教授

Recent Progress in Pediatric Clinical Pharmacology
—Drug Transporters, Biotransformation, and Nuclear Receptors—

Shoju Onishi MD, PhD

Emeritus Professor of Kagawa Medical University

Professor of Takamatsu Junior College

Chairman Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics

..... <目次>

はじめに

A. 基礎的及び臨床的トピックス

B. 薬物の生体膜輸送と薬物輸送体

薬物の生体膜輸送の概要

輸送体の各論

I. 薬物の ABC スーパーファミリー輸送体

1. P-糖蛋白質/MDR1 と MDR3

2. MRP ファミリー

3. その他の ABC

II. ABC 輸送体以外の薬物輸送体

1. 有機イオン輸送体 (OATs, OCTs, OCTNs/CT1)

2. ペプチド輸送体 (PEPT1,2)

3. 肝由来有機陰イオン輸送体 (OATPs)

4. NaTaurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP)

5. アミノ酸・ポリアミン・コリン輸送体 (APCT)

6. ヌクレオシド輸送体 (NT)

C. 薬物の生体内変化

I. 第 I 相反応 (CYPs 等) とヒトの個体発生

1. 基礎的事項

2. 第 I 相反応に関与する酵素とその発達

II. 第 II 相反応 (抱合反応) とヒトの個体発生

1. グルクロン酸抱合 (UGTs)

2. 硫酸抱合 (SULTs)

3. エポキシドヒドロラーゼ (EPHXs)

4. グルタチオン抱合 (GSTs)

D. 核内受容体等による薬物代謝酵素と輸送体の制御

I. 基礎的事項

II. 核内受容体等

1. Aryl hydrocarbon receptor (AHR)

2. Constitutive active (androstane) receptor (CAR)

3. Pregnane X receptor (PXR)

4. Liver X receptor (LXR)

E. 遺伝子多型と人種差

おわりに

はじめに

良い医薬品は人類共通の宝である。しかし、日本の子供達は小児用医薬品の開発の困難性と不採算性と承認申請手続きの煩雑さ等が原因で therapeutic orphan の状況に永年に亘って置かれてきた。最近、この問題解決に向けて医薬安全総合研究事業で取り上げられ、諸々の努力がされてきた。

小児は薬物の体内動態を規定する吸収・生体内変化・分布・排泄の各段階および薬物受容体のいずれもが脆弱な発達途上にある。それにも拘らず、従来、製薬企業による医薬品の承認申請時に、小児に対する効能・効果のみならず用法・用量の検討もなされないまま規制当局により許可されて、小児薬物療法は医薬品の適応外使用をせざるを得ない理不尽な状況に置かれてきた。小児には頻度は低いが成人疾患の総てとそれに小児特有の疾患が存在し、更に中枢神経系の発達における種々の臨界期が集中している極めて重要な新生児・乳幼児期が包含されている。この小児医療と小児の発達生理の特殊性の本質が本邦の医療行政や医学教育において殆ど考慮されていなかったと云わざるを得ないのである。

小児において、ある疾患に効能・効果がある医薬品といえども、その代謝酵素・排泄・受容体の発達の变化、併用薬物との相互作用による誘導や阻害、それ等を制御する核内受容体等とそれら総てに遺伝子多型の存在の可能性を念頭に置き経過を観察しながら薬物療法を行うべきである。

第28回日本小児臨床薬理学会で特別講演の機会が与えられたのを機に、審査管理課の委託研究「小児の医療用医薬品の新薬開発のガイドライン」の研究報告としてのみならず現在進行中の「日本小児科学会20分科会代表専門委員で構成される小児医薬品調査研究班が priority list に挙げられた医薬品の分類と解析」を行う上で資する所があればとの願いから、最近研究の進歩が著しい薬物代謝酵素の個体発生、輸送体、核内受容体を中心に論じた。

* 日本小児臨床薬理学会 運営委員長・日本小児科学会薬事委員長・医薬安全総合研究事業 主任研究者・小児医薬品調査研究班 班長
共同研究者：大西喜久子（香川県医師会 小児科）

A. 基礎的及び臨床的トピックス

薬物の体内動態を規定する要因および薬物受容体の発達が完了している成人において、同一の薬物を同一の量、同じ方法で投与しても、発現する薬効の強さは必ずしも同一ではない。それどころか、添付文書の記載に準じて投与しても「永続的なハンディキャップあるいは致命的な副作用」が惹起されることが証明されている (Lazarou et al, 1998)。その場合、薬理効果を規定する因子として、過去においては作用部位組織の薬物感受性を規定する受容体機能の差によると考えられていた。しかし、作用部位の薬物濃度を反映する血中濃度は成人においても極めて大きい変動要因であることは現在では周知の事実となっている。薬物の体内動態に影響を及ぼす吸収・生体内変化・分布・排泄の各段階に関わる薬物の代謝酵素や輸送体の小児における特異性と薬物受容体レベルでの薬理効果とそれ等を制御する核内受容体等の幾つかのトピックスを取り上げた。

薬物投与による異常発現と遺伝子多型

図1の左側に列記したように、ヒトの遺伝子には約4万種類が存在し、受精から始まり胚(芽)から灰(死)に至る広義の個体発生・生殖・時間生物リズム・恒常性維持機構・個人差(体質)・多因子遺伝・人種差等の遺伝情報が秘められている。ヒトでは、26,588種類の蛋白質の存在が予測され、転写因子が1850種類(6%)、核酸関連酵素が2308種類(7.5%)、イオンチャネルが406種類、輸送体が533種類、機能未解決が12,809種類であるという (Gardiner, 2002)。この中にG蛋白質共役受容体関連蛋白質が少なくとも1,000種類存在しているといわれている (Bockaert & Pin, 1999)。薬物

の代謝酵素・輸送体・受容体とこれらの遺伝子発現を制御する核内受容体等の標的遺伝子は恒常性維持機構の範疇に位置づけられる。

中央には、ヒトの遺伝子の総ての塩基対配列を便宜上、遺伝子多型の有無により二分した。外側の白いドーナツ状の部分は遺伝子多型の無い塩基配列とした。これは総DNA(6.2pg)の99.9%を占め、約30億の塩基対配列に相当する。それに対して、中心の黒い円は、一塩基多型(SNPs)に代表される遺伝子多型のある約300万の塩基対配列に相当し0.1%を占める。この面積は実際の約100倍に拡大して示した。

右側は、黒で示した中心の遺伝子多型を有する遺伝子が原因で薬物投与により異常発現が惹起されるか否かにより上下に二分して示した。その場合、投与した薬物の種類が多ければ、扇の広がりが大となり、少なれば扇の広がり狭くなり、投与をしなければ扇は閉じる。一方、投与した薬物の量が処理能に比べて相対的に多ければ多いほど、また薬物受容体の感受性が高ければ高いほど上の欄の異常発現の種類が多くなり、またその臨床的な重篤度もひどくなる。

生体にとって薬物は医療行為に伴って体外から人為的に積極的に投与される最大の生体異物である。一般に生体にはそれを感知する核内受容体等による精緻な監視機構と生体内変化という処理機構が備わっているが、それらはいずれも標的遺伝子の発現に依存しているゆえ、それらの遺伝子多型が存在し得る。そのため、一方では薬物を投与しても薬効が得られない場合もあり、他方では副作用(有害事象)により致命的な不幸な経過をとる可能性が常に内蔵されている。それが薬物投与により表面化してくると解釈される。

必要最小限の大きさに扇を広げて有効性と安全性を確保しながら薬物療法を行うことが求められる。以下に図1の矢印で示した薬物に関わる遺伝子発現について述べる。

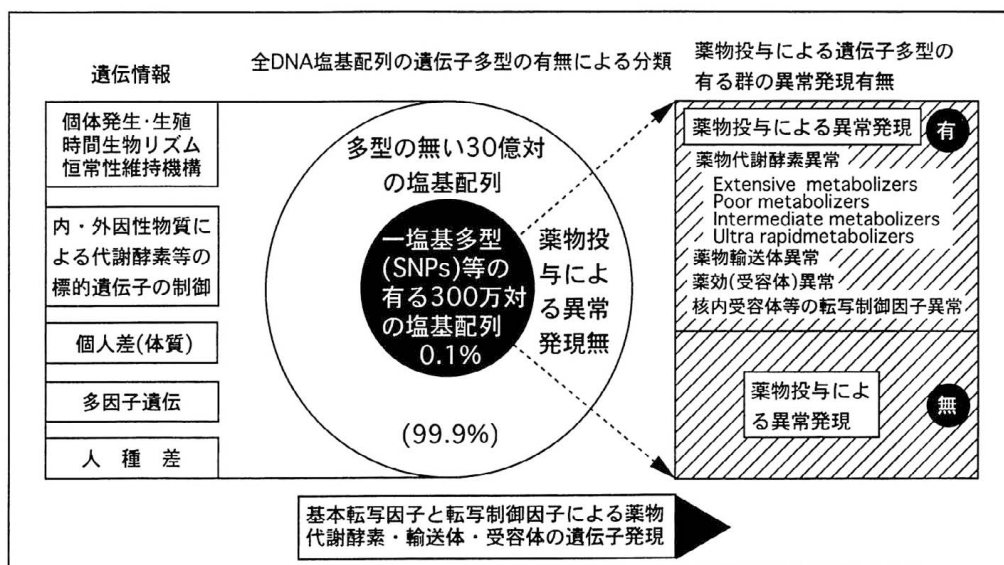


図1 ヒトの遺伝子と多型—薬物投与による異常発現— (大西鐘壽, 2002)

(Laduron, 1992; Linder, 1997; Nebert, 1999; Nebert et al, 1999; Steimer & Potter, 2000; Wiecezorek & Tsongalis, 2001; Schmitz et al, 2001; Kalow, 2001; Leeder, 2001; Guttmacher & Collins, 2002 等の資料を用い作成)

遺伝子発現

上述のように約4万種類の遺伝子が蛋白質となって生命現象を担うには、遺伝情報がRNAポリメラーゼII転写装置の働きでmRNAの生成を経て遺伝子発現が起こらなければならない。この転写に関わる因子は表1に示すように、基本転写因子と転写制御因子に大別される。遺伝子発現の制御は後者の転写制御因子による。薬物の体内動態を規定する代謝

酵素や輸送体の遺伝子発現の制御はリガンド応答性核内受容体とPAS*スーパーファミリーに属するアリルヒドロカーボン受容体 (aryl hydrocarbon receptor : AhR) 等に主として依存している。これは薬物受容体と情報伝達機構を要約した鳥瞰図(5頁に掲げた図3)の右端に列記した11.核内受容体(Nuclear Receptors)に対応する。この他に肝特異的転写因子がある。表2にリガンド応答性核内受容体型の転写制御因子と代表的

表1 転写装置 Transcriptional Machinery と転写因子 Transcription Factors

転写装置 = RNAP II + a common set of Initiation Factors + a Mediator complex
 RNAPolymerase II = General Transcriptional Factors (GTFs) composed of 12 subunits
 A Preinitiation Complex (PIC) = template DNA + RNAP II + 5 GTFs
 転写因子 I . 基本転写因子 (5 GTFs) = TFIID + TFIIB + TFIIE + TFIIIF + TFIIH
 II . 転写制御因子

1. リガンド結合による調節 (略語の定義は表2参照)
 - 1) 核内受容体 (リガンド応答性核内受容体)
 - (1) クラスI (ホモ2量体 ; ステロイド受容体) : GR, MR, ER, PR, AR
 - (2) クラスII (ヘテロ2量体 ; RXR パートナー) : CAR, PXR/SXR*, LXR, FXR, PPAR etc
 - (3) クラスIII (ホモ2量体 ; オーフアン) : HNF-4
 - (4) クラスIV (単量体 ; その他)
 - 2) PAS スーパーファミリー**
 - (1) AhR (Aryl hydrocarbon)
 - 3) 肝特異的転写因子 Liver-Enriched Transcription Factor
 - (1) Hepatocyte Nuclear Factors (HNF) -1 α , 3 α /3 β /3 γ , 4 α , 6
 - (2) CCAAT/Enhancer-Binding Proteins (C/EBPs) - α , β , γ , δ , ϵ , ξ
2. 化学修飾による制御 : メチル化, リン酸化, ユビキチン化, アセチル化
3. 蛋白質分解を伴う調節多量体化
4. 蛋白質性阻害・補助因子による制御

*SXR, Steroid and Xenobiotic Receptor ; **PAS の名称は PER (period gene), ARNT (AhR nuclear translocator), SIM (single-minded locus) の頭文字に由来する。
 (Costa et al, 2001 ; Calkhoven & AB ; Schrem et al, 2002 ; Ramji & Foka, 2002 ; Woychik & Hampsey, 2002 ; 小田と永森, 2002 ; 等の資料より大西鐘壽, 2002 作成)

表2 転写制御因子と代表的リガンド

| 1. 核内受容体 | 代表的なリガンド |
|---|---|
| 1) クラスI (Homodimers : ホモ2量体) | |
| Glucocorticoid Receptor (GR) | ヒドロコルチゾン |
| Mineralocorticoid Receptor (MR) | アルドステロン |
| Estrogen Receptor (ER) | エストラジオール (E2) |
| Progesterone Receptor (PR) | プロゲステロン |
| Androgen Receptor (AR) | テストステロン |
| 2) クラスII (Heterodimers : ヘテロ2量体) | |
| Constitutive Active (Androstane) Receptor (CAR) | フェノバルビタール, クロルプロマジン, メチラボン, クロトリマゾール, カンフル, アセトン, デルトリン等 |
| Pregnane X Receptor (PXR) /steroid and xenobiotic R (SXR) | リファンピシン, デキサメサゾン, パクリタキセル, リトナビル, Ca チャネル阻害剤, St. John's wort 等 |
| Liver X Receptor (LXR) | 水酸化コレステロール (24S-水酸化, 24,25-エポキシ) |
| Farnesoid X Receptor (FXR) | コール酸 ケノデオキシコール酸 (一次胆汁酸) |
| Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) | クロフィブレート, エイコサノイド |
| 3) クラスIII (Monomers : モノマー) | |
| Retinoic Acid Receptor (RAR) | 9-シスレチノイン酸 |
| Hepatocyte Nuclear Receptor (HNF) -4 α | アシル CoA |
| 2. PAS スーパーファミリー | |
| Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) | ダイオキシン, ベンズピレン |

(Gu et al, 2000 ; Sueyoshi & Negishi, 2001 ; Edward et al, 2002 ; Goodwin et al, 2002 ; Karpen, 2002 等の資料から大西鐘壽作成)

リガンドを示した。

遺伝子発現は図2に示すようにRNAポリメラーゼII転写装置により行われる。

薬物受容体の遺伝子多型と先天代謝異常症

古くから知られていた疾患も含めて薬物受容体（5頁の図3）の遺伝子異常で惹起される夥しい種類の先天代謝異常症が小児期の個体発生途上で発症する。例えば、G蛋白質共役受容体異常による多数の内分泌疾患や心血管系疾患（Fatkin & Graham, 2002）、ナトリウム・カリウム・カルシウム、水等のイオンチャネルの遺伝子異常（channelopathy）による各種痙攣性疾患（Kaneko et al, 2002）、腎・電解質系疾患

（Nielsen et al, 2002）や先天性QT延長症候群、乳児突然死症候群、家族性心臓ブロック、特発性心室細動およびBrugada症候群などの心筋Naチャンネル病（Keating & Sanguinetti, 2001）等の特に年齢依存的発症とその予防が注目されている。

薬物療法と治療不応

医薬品の臨床効果や副作用等で個人差、人種差があることや、動物実験で薬効や毒性評価において種差が存在することはよく知られた事実である。一般に、表3に示すように既存薬に対して、少なくとも10%、通常は25%から30%、抗癌剤については70%以上の患者が応答しない、あるいは応答が悪いといわれている。

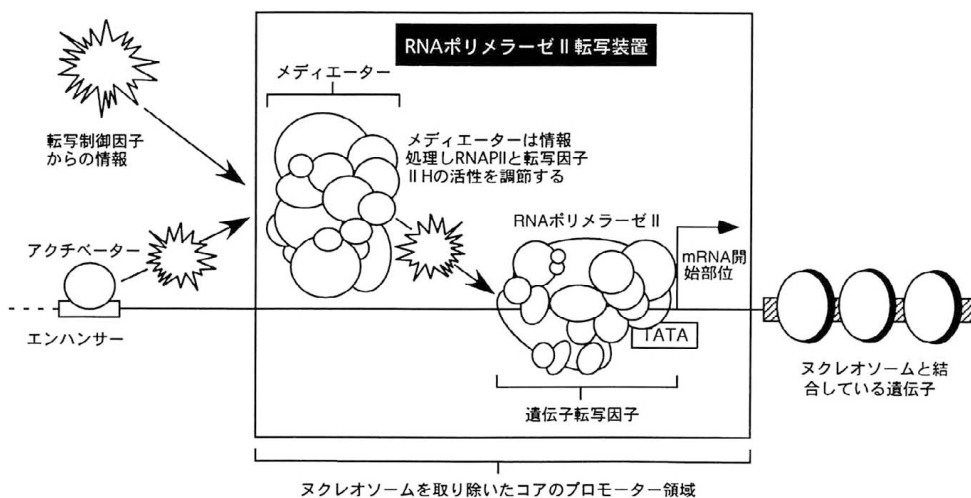


図2 RNAポリメラーゼII転写装置 (Woychik & Hampsey, 2002)

RNAP II の C 末端領域 (CTD) の磷酸化と脱磷酸化サイクルにより RNAP II の転写活性が制御されている。

表3 各種治療薬の治療不応（ノンレスポナー）の頻度

| 疾病 | 医薬品別 | 感受性 低/無 (%) |
|--------------|---------------------------------------|-------------|
| 癌・腫瘍 (乳、肺、脳) | 種々の抗癌剤 | 70~100 |
| 糖尿病 | スルフォニル尿素系製剤, ビグアナイド系製剤 | 25~50 |
| 喘息 | グリタゾン系インスリン抵抗性改善剤 | 20~40 |
| | β2アドレナリン作動性刺激剤, 5-LO 阻害剤, LTD4 受容体拮抗剤 | 40~75 |
| OA/RA* | 非ステロイド抗炎症薬, COX-2 阻害剤 | 20~50 |
| 十二指腸潰瘍 | プロトンポンプインヒビター | 20~90 |
| 高血圧 | H2 受容体拮抗薬 | 50~70 |
| | サイアザイド系抗利尿薬 | 20~30 |
| | β 遮断薬 | 10~30 |
| | ACE 阻害薬 | 10~30 |
| | アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 | 10~30 |
| 高脂血症 | HMG-CoA 還元酵素阻害薬、 | 30~70 |
| | コレステラミン、ナイアシン | 20~40 |
| うつ病 | 三環系抗うつ薬、SSRIs、MAO 阻害剤 | 25~50 |
| 片頭痛 | セロトニン受容作動型片頭痛治療剤 | 25~50 |
| 良性前立腺肥大症 | ステロイド 5α-還元酵素阻害剤 | 40~100 |

*OA/RA, Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis; 5-LO, 5-リポキシゲナーゼ; COX2, サイクロオキシゲナーゼ2; SSRIs, 選択的セロトニン再取込阻害剤; MOA, モノアミンオキシゲナーゼ

(Silber, 2001 ; 辻本, 2002 ; 東, 2002 より作成)

一方現下の医療用医薬品として承認される迄の経緯は、治験の対象として通常健康な成人に限られた人数の集団に対して行った治験成績を統計処理して平均値から算出された用法・用量が添付文書に記載されている。実際の臨床の現場では個々の患者に対して均一の対象と見做し、しかも一種類の医薬品投与が前提で記載されている添付文書の用法・用量に基づいて使用されている。

その結果として色々な薬物の副作用（有害事象）が起こっている。この原因として薬物の体内動態を規定する要因と薬物受容体の感受性が関与していると考えられる。

薬物の受容体

薬効に本質的に関わる薬物受容体は図3に示すように細胞膜ないし細胞質に局在している。それらの代表的なリガンドである第一メッセンジャーか受容体の略称を一番上段に列記した。次いで効果器による第二メッセンジャーであるcAMP, cGMP, Ca²⁺等の信号の増幅、磷酸化脱磷酸化の第三メッセンジャー等の細胞内情報伝による薬効発現に至る流れと投与された薬物との相互作用、遺伝子多型による減弱ないし欠如

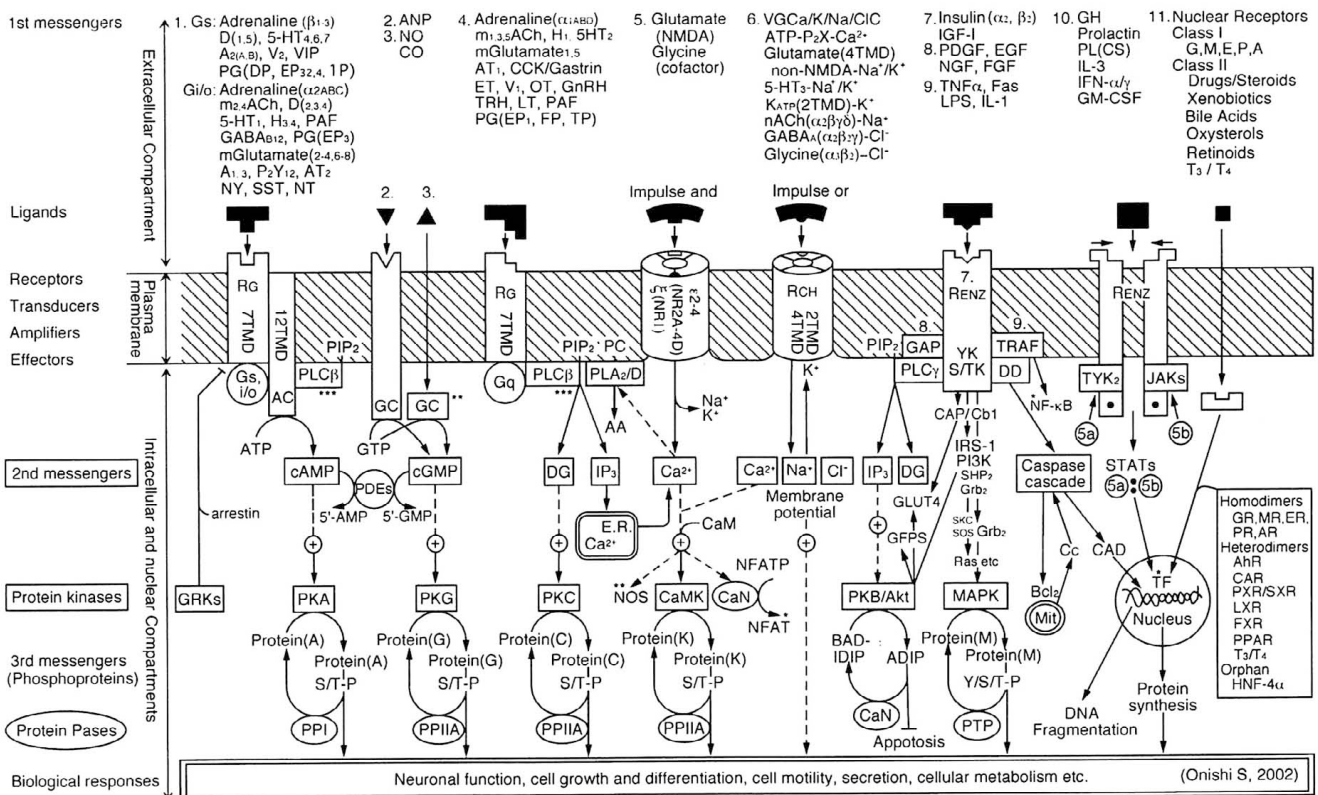
や逆に増強の問題が存在する。

多種多様な薬物に対する受容体とその情報伝達系の個体発生的変動が小児臨床薬理学会的には問題となるが、不明な点が多い。通常、胎児や未熟児新生児を除けば発現が完了しているとの前提で薬物投与が行われていると思われる。

薬物投与と副作用（有害事象）

1966年から1996年迄の30年間に米国の39病院において、WHOの定義に基づいた医薬品の副作用（有害事象）について前方視的研究のメタアナリシスによる解析結果から、「永続的なハンディキャップあるいは死亡の原因」と「致命的な副作用」の頻度は、それぞれ入院患者の6.7%、0.32%であったという驚くべき事実が報告された(Lazarou et al, 1998)。勿論、日本で現在問題となっている投薬ミス、ノンコンプライアンス（服用量が処方された量より過剰ないし不足）は除外されている。

この頻度を1994年の全米に当てはめて推計すると、重篤な副作用が約200万人、致命的な副作用が約10万人発生していることになり、死因の実に4ないし6位に匹敵するという。



Note: RG, G proteins coupled receptors (GPCR); RCH, ligand- and voltage-gated ion channels; RENZ, ligand-activated transmembrane enzymes (receptors as enzyme); VG, voltage-gated; Gs/i, G proteins for AC etc; Gq, G protein for PLCβ; NMDAR, ligand- and voltage-regulated ion channels; A/GC, adenylate/guanylate cyclase; TM, transmembrane; PKA/B/C/G, protein kinases for cAMP/B/C/cGMP/G; PDEs, phosphodiesterases; PLA2/C/D, phospholipase A2/C/D; GAP, GTPase-activating protein; IRS, insulin receptor substrate; PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase; Grb2, G-protein Ras binding; SHP2, phosphotyrosine phosphatase; PY, protein tyrosine; DD, TNF-associated death-domain protein; Protein Pase, protein phosphatase; NF-κB, nuclear factor for κ-chain gene in B cell; JAK, Janus kinase; Y/S/TK, tyrosine/serine/threonine kinase; CaN, calcineurin (=protein phosphatase IIc); NF-κB, nuclear factor for κ-chain gene in B cell; STAT, signal transducer and activator of transcription; CAD, caspase-activated DNAase; Bcl2, B cell lymphoma (the regulators of the cell death program= procaspases); CaMK, calmodulin-dependent protein kinase; Fas, FS-7-associated surface antigen; Protein Pase, protein phosphatase; TGF-α, transforming growth factor-α; AA, arachidonate; PGs by cyclooxygenase, LPs by lipoxigenase; EETs and 20-HETE by cytochrome P450 (CYP); GLUT4, glucose transporter 4; PTPs, protein tyrosine phosphatases; GFPS, glycogen, fatty acid, and protein synthesis; Sos, Son of sevenless; CAP, Cb1-associated protein.

図3 薬物受容体と細胞内情報伝達機構

(Alberts et al, 2002; Linden, 2002; Berg et al, 2002; 宇井, 2002 等の資料より大西鐘壽, 2001, 2002 作成)

いずれにしろ医薬品が適正に処方、調剤、投与、服用されているにも拘わらず、医薬品による重篤な副作用が惹起されている (Lazarou et al, 1998)。本邦と単純に比較することはできないが、あえて米国の人口の丁度半分の日本に当て嵌めると、毎年、重篤な副作用が約100万人に発生し、致命的な副作用により約5万人の命が失われていることになる。

米国では、日本も大差ないと推定されるが、入院患者は毎日平均14種類の異なった医薬品が投与され、入院していない平均的な国民は毎日約5種類の医療用及びOTC医薬品を使用している。一般に、投与される医薬品の種類が多くなればなるほど副作用は指数関数的に増加すると報告されている (Smith et al, 1966)。その理由は前述した。この医薬品の副作用により派生した医療費の損失は米国では約8.4兆円に達すると算定されている。日本では約数兆円に相当すると推定される。

同様な視点で薬物療法の医療への貢献度や不必要な薬物療法についても科学的に解析したデータが求められる。

薬物の代謝酵素とクリアランス

薬効を規定する主要因は、薬物の代謝酵素と輸送体と受容体である。薬物の体内動態を制御する吸収・生体内変化(第I相反応と第II相反応)・分布・排泄の各段階に関わる薬物の代謝酵素と輸送体については項を改めて論ずる。

小児について要約すれば、新生児期から乳児期早期においては生体内変化に関与するシトクロムP-450 (CYPs) を始めとする第I相反応およびUDP-glucuronosyltransferases (UGTs) に代表される第II相反応の酵素活性の個体発生的変動については後述するように、特に後者は出生を転機として起る発達は極めて劇的である。しかし、乳児期後半以降に

は既に殆ど変動は認められず、大体乳児期の後半から幼児期にかけてそれ等の活性値は成人値に達している。

身近な例として、UGT1A1については、黄疸の強さやフェノバルビタールの効果の有無によりCrigler-Najjar症候群(I型)、Crigler-Najjar症候群(II型あるいはArias症候群)、Gilbert症候群の3群に大別され、29頁の図28に示したように、ビリルビンに対するヒト肝UGT1A1活性と血清ビリルビン濃度との間に双曲線関係が認められている(大西他, 1990)。最近、この酵素活性の正常群とGilbert症候群の間の僅かな差が抗癌剤イリノテカンの副作用予防上クリティカルな指標として活用されている(Ando et al, 2000; Tukey et al, 2002)。

また、薬物の体内動態の基本的要因である肝循環量や体重当たりの肝重量は乳児期の後半から幼児期が最大である。さらに、薬物の分布容積を規定する細胞外液の体重に占める割合も生後3ヵ月以内に急速に減少して成人値に近づく。これらを反映して大多数の薬物クリアランス値がこの時期にピークを示す。かように考えると、体重当たりや体表面積当たりで成人の用量・用法から換算して投与すれば薬物受容体レベルにおける薬物の濃度は成人や年長児に比べむしろ低いことになる。

これらの薬物代謝酵素のそれぞれに大なり小なり遺伝子多型が存在する。例えばCYP2D6のように、酵素活性が一方では完全欠損(CYP2D6*0/*0)や、中等度低下(CYP2D6*10/*10, *10/*0)の例に通常の用法・用量が投与されると、薬物受容体レベルの濃度を反映する血中濃度が至適濃度を超過して、時には重篤な副作用が惹起される。他方では遺伝子重複により酵素蛋白質の整数倍発現(CYP2D6*2xN)により通常の用法・用量では薬効が得られないことは有名な事実である(Kroemer & Eichelbaum, 1995)。

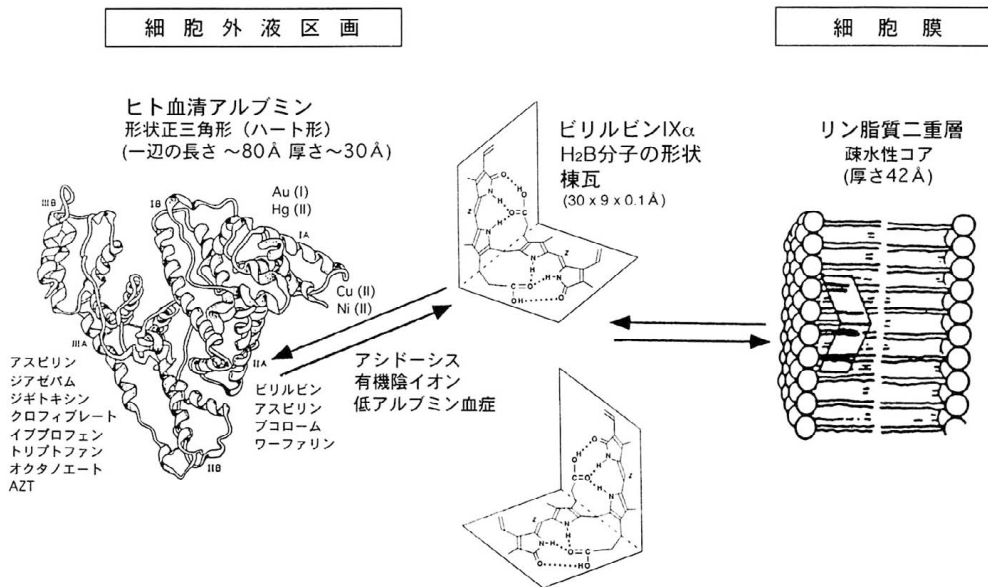


図4 ビリルビン・薬物・イオン等とヒト血清アルブミンと細胞膜との相互作用 (大西鐘壽, 1998より改変)

左側にヒト血清アルブミンの結晶構造の大きさと形と種々の薬物やイオンに対する4個所の結合部位を示した。中央に示した溶存中のビリルビン分子の立体的形状は上と下の二つの鏡像異性体として存在し、上の形で特異的に血清アルブミンの結合ポケット内に入りイオン結合や疎水結合等により結合している。右側に示すようにビリルビン分子は上と下と両方の形で生体膜の疎水性コアへ入り込んでいる。細胞質内への移行は省略してあるが、生体内ではビリルビン分子は両方向の矢印で示すように極めて動的な平衡関係が成立している。

生体異物に対する生体側の多選択性

図4に示す血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白質や薬物代謝酵素・輸送体・核内受容体の基質に対する「多選択性」、換言すれば、細胞内の第I相反応(CYPs等)、第II相反応(UGTs, SULTs, GSTs等)、生体膜の輸送体(MDR1, MRPs, OATPs, OCTs, OATs等)、核内受容体等(AHR, CAR, PXR/SXR等)、細胞外液中の運搬蛋白質に認められる基質に対する特異性の低さが挙げられる。これは本来の内因性物質に対して発現した特異的機能が生物進化の過程で外因性物質を対処する生き残りをかけた進化圧力が加わったことによると推定される。その結果として、基質の結合部位のポケットが大きく、内壁が主として疎水性のアミノ酸残基で形成され、容積はCYP1A2では 200 \AA^3 という値が報告されているが、輸送体のP-糖蛋白質では 1100 \AA^3 (Neyfakh, 2002; Ekins et al, 2002; Schumacher & Brennan, 2002)、核内受容体のCAR, PXR, VDRではそれぞれ 1170 \AA^3 , 1220 \AA^3 , 910 \AA^3 という大きな値が報告され(Xiao et al, 2002)、分子量としては、0.3から2kDの範囲の雑多な薬物を收容出来る(Ueda et al, 1997)ように分子進化したと推論される。

転写制御因子と肝臓の初期発生

薬物の体内動態を規定する第I相反応と第II相反応からなる生体内変化および薬物輸送体の個体発生の基盤である肝臓の初期発生は以下のように要約される。臓器形成期とも

言われる胎芽期において内胚葉から肝の発生に中心的働きをしているのは肝細胞核内因子 (hepatocyte nuclear factor-3 β : HNF-3 β) である。

この制御に関わる諸因子相互の関係は図5のようである。

トランスチレチン (transthyretin : TTR) と HNF-3 β の遺伝子発現を支配する転写制御因子とその結合部位は図6に示すようである。例えば、HNF-4 α は受精後4.5日の杯盤胞において原始内胚葉から受精後5.5-8.5日に原腸形成、受精後9-18日に肝臓などの臓器形成に関与する。これに引き続いてHNF-3 α , β , γ , やC/EBP (エンハンサー結合蛋白質: enhancer-binding proteins) 等も同様な機構で臓器形成に関与する。これらの因子は特異的に肝細胞で生成される血清アルブミン, α -フェトプロテインや凝固因子, 主として肝臓で行われるグリコーゲン合成・分解や糖新生, 尿素サイクル, 胆汁酸生成, コレステロールの恒常性維持に関与する酵素系のみならず, 本論文の主題である薬物の代謝酵素(CYPs, UGTs等)や輸送体(MDRs, OCTs等)の遺伝子の転写制御因子としてプロモータやエンハンサーに結合してその遺伝子発現に関与しており, 特に小児臨床薬理学的に極めて興味深くしかも重要な問題である。

小児臨床薬理学の基礎的及び臨床的トピックスの項を終えるに当たって、薬物の体内動態と薬効について鳥瞰する図と表を次頁に掲げた(表4, 図7)。

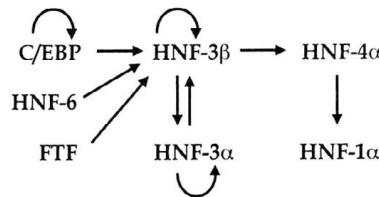


図5 肝の転写制御因子の相互制御 (Costa et al, 2001)

C/EBP, CCAAT/enhancer-binding protein ; HNF, hepatocytenuclear factor ; FTF, フェトプロテイン転写因子 fetoprotein transcription factor

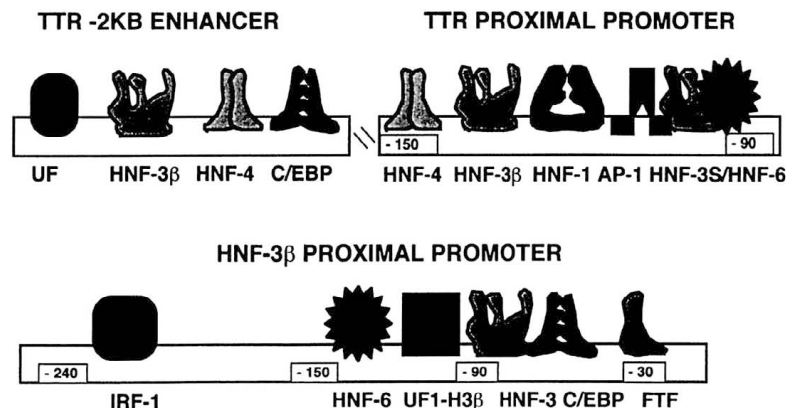


図6 トランスチレチン (transthyretin) 及び HNF-3 β の遺伝子発現に関わる転写制御因子の結合部位 (Calkhoren & AB, 1996 ; Costa et al, 2001 ; Matsumoto et al, 2001 ; Schrem et al, 2002 ; Ramji & Foka, 2002)

表4 薬物動態と薬効に影響を及ぼす主要な要因 (大西鐘壽, 2002)

- A. Absorption: 吸収における物理的相互作用と薬物排出 (Eflux)
 - 胃内容排出速度, 消化管内pH, 複合体形成 (金属キレート等), 吸着
- B. Biotransformation: 生体内変化と相互作用 (阻害と誘導)
 - 第I相反応に与かる薬物代謝酵素 (肝・腎・消化管・脳等): 酸化・還元・加水分解酵素; CYP1A1/2, 1B, 2A, 2B6, 2C, 2D6, 2E1, 3A4/5/7, 4A, 4B等, FMO1/3・ADH1/2/3
 - 第II相反応に与かる薬物代謝酵素 (肝・腎・消化管・脳等): 抱合反応; グルクロン酸 (UGT1A1/3/6, 2B7/17), 硫酸 (SULT1A1/3, 2A1), グルタチオン (GST1A2, M, P1), アセチル (NAT1/2), グリシン, グルタミン, メチル, 水 (EPHX1/2) 転移酵素等
- C. Chronobiology: 時間生物学, 時間薬理学 (Chronopharmacology) と日内変動 (Circadian Rhythm), 肝及び腎循環 (Circulation of Liver and Kidney)
- D. Distribution: 分布における薬物輸送体 (MDR1, 3, MRPs, OCTs, OATs, OCTNs (CT1), OATPs, NTCP, PEPTs, APC, NT等) による吸収, 排出, 分布, 排泄と細胞外液中における薬物の血漿蛋白質 (血清アルブミン, α 1-酸性糖蛋白質等) による結合薬物, ビリルビン等の蛋白質結合部位からの追い出しによる置換現象 (Displacement)
- E. Excretion/Eflux: 排泄/排出の生体膜輸送 (透過) 過程における薬物輸送体蛋白質による相互作用
 - 肝臓: 取込 (OATP-B, C/2, D, E, 8等), 胆汁排泄 (MDR1, 3, MRP2等), 血液側への排出 (MRP3等)
 - 腎臓: 尿中排泄 (MDR1, MRP2等), 血液側へ排出 (MRP1, 3, 5)
 - 小腸: 吸収 (OCTNs, OCTs, 等), 腸管への排出 (MDR1, MRP2等)
 - 血液脳関門/血液脳脊髄液関門: 取込 (OAT3, OATP2等), 排出 (MDR1, MRP3等)
- F. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: 薬物動態 (Zero and First Order Kinetics, $t_{1/2}$, CL, Vd, AUC etc) と薬物効果 (薬物受容体)
- G. Genetic Polymorphism: 遺伝子多型 (SNPs etc)
- H. History of Drug Adverse Effects (Poor, Intermediate, Extensive, Ultraextensive Metabolizer etc): 血縁者の薬歴
- I. Integrated Regulation by Nuclear Receptors: 核内受容体等 (AhR, CAR, PXR, LXR, FXR, HNF-1,4等) による薬物代謝酵素や輸送体等の標的遺伝子の転写制御

(Oesterheld, 1998; Klein et al, 1999; Ambudkar et al, 1999; deWidit et al, 1999a, b; Tukey & Strassburg, 2000; Nagata & Yamazoe, 2000; ; Kerb et al, 2001; Dean et al, 2001a, b; Tukey et al, 2002; Hines & McCarver, 2002; McCarver & Hines, 2002; Goodwin et al, 2002)

略語の定義 表1, 2, 5参照

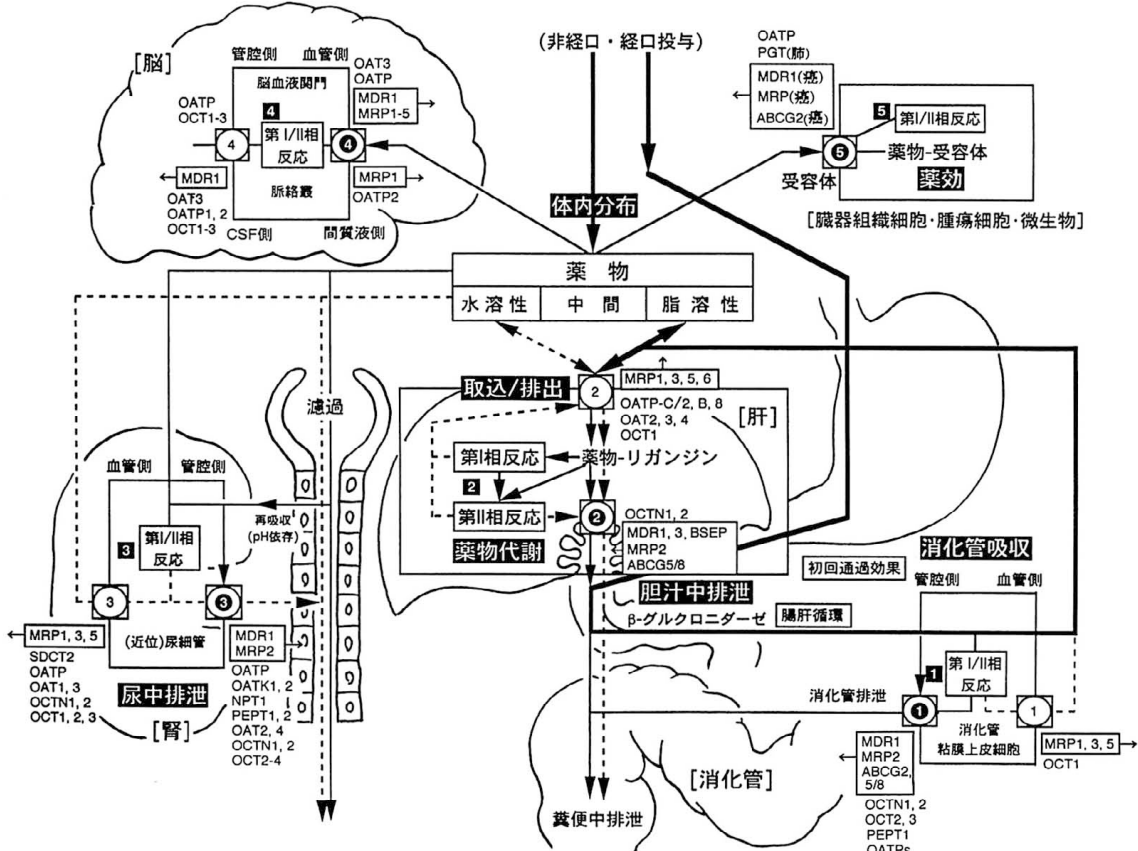


図7 第I相反応と第II相反応に関与する代謝酵素と薬物輸送体の体内分布の鳥瞰図 (大西鐘壽, 2002)

B. 薬物の生体膜輸送と薬物輸送体

薬物の生体膜輸送の概要

薬物の膜透過

薬物が生体に投与された場合、細胞膜のみならず細胞小器官の脂質二重層に対し、脂質対水の分配係数に従って、先ず脂質領域に分配し、次いで細胞質を經由して血液中へ移行する。薬物投与後、血中濃度の予期しない高値ないし低値を来す原因として、シトクロムP450 (CYPs) に代表される第I相反応及びβ-ないしグルクロン酸抱合等の第II相反応に関与する薬物代謝酵素の発達の変動のみならず薬物相互作用による誘導や阻害、更には遺伝子多型で解釈されてきた。

しかしながら、薬物輸送体が消化管粘膜上皮細胞、肝細胞、腎上皮細胞等の内腔側に面した頂端(管腔)側か反対側の側底(血管腔)側の極に分布して血中濃度に影響していることが明らかになっている。

薬物の輸送体 (表5)

①ATP binding cassette (ABC) 蛋白質に属する薬物輸送体

は生体膜においてATPの加水分解により生じたエネルギーを利用して一次性能動輸送により細胞外へ排出を行っている。有名な multidrug resistance protein/P-glycoprotein (本論文ではMDR1/P-糖蛋白質のいずれかをを用いた) や多剤耐性関連蛋白質 multidrug resistance-associated proteins 1-9 (本論文ではMRP 1-9と略称した) 等が膜透過に関与する。

②有機イオン輸送体、肝由来有機アニオン輸送体等では、第I相反応及びβ-ないし第II相反応により生体内変化を受けて極性が強くなった薬物は生体膜を隔てて存在する濃度勾配による促進拡散やNa⁺, K⁺-ATPaseにより生じたNa⁺濃度勾配による二次性能動輸送等により輸送が行われる。

薬物の輸送体の臨床的意義

①経口投与の場合は初回通過効果(図7)として生体内変化の他に輸送体関与の問題が加わる(Lin et al, 1999; Tukey & Strassburg, 2001; Cummins et al, 2002)

②悪性腫瘍の治療薬物において、生体膜でのMDR1やMDPs輸送体による抗癌剤の細胞外排出が多剤耐性の原因となる(Innocenti & Ratain, 2002)。

表5 薬物輸送体(薬物トランスポーター)の分類と内因性・外因性物質(大西鐘壽, 2002)

| 輸送体 | | 内因性物質 | 外因性物質 |
|-----------------|------------------|--|--|
| A | ABCB1 | MDR1 | 中性ないし塩基性脂溶性化合物(ヒトではMDR2は欠番) |
| | | MDR3 | 中性ないし塩基性脂溶性化合物(ヒトではMDR2は欠番) |
| B | ABCC1 | MRP1 | G-GSH-S抱合体, LTC ₄ /LTD ₄ /LTE ₂ -SG, E217βG, BGA抱合体, TCLA3S, GS-X pump (DNP-SG), GSH, GSSG, |
| | | MRP2 | GA-S-GSH抱合体, サイトカイン, |
| | | MRP3 | -β-グルタミルイオン胆汁酸G-GSH抱合体(MRP2代償輸送) |
| | | MRP4/5 | cAMP-cGMPの調節と細胞外排出, E217βGA(MRP4) |
| | | MRP6 | GSH抱合体 |
| | | MRP7 | LTC ₄ , E217βG, GLCA3S |
| | | RLIP76 | GS-HNE (4-ヒドロキシネナール) |
| ABC2/BCRP | | | TPT, MIT, DXR, DNR, CTP-11, ローダミン, Hoechst 33, 462 |
| 有機イオン輸送体 | OCT | OCT1 | DA, 5-HT, NEPI, H, ACh |
| | | OCT2 | DA, NEPI, 5-HT, H |
| | | OCT3 | DA, 5-HT, (β-E2感受性) |
| | OAT | OAT1 | OA/α-KG, cAMP, cGMP, PGE ₂ , 尿酸 |
| | OAT2 | α-KG, PGE ₂ | |
| | OAT3 | DA, EPI, NEPI, 5-HT, EIS | |
| | OAT4 | EIS, DHEAS, 胆汁酸 | |
| 両方向輸送体 | OCTN1 | N1-メチルニコチナミド | |
| | OCTN2/CT1 | カルニチンと誘導体(Na依存共輸送), コリン | |
| OATP | OATP-(A-F) (PGT) | OA/HCO ₃ , OA/GSH, CA, TCA, GCA, TCDA, EIS | |
| | OATP-C,2/LST1 | エンケファリン, UDCA, PG, T ₃ -T ₄ , Ald, F, DHEAS B/BG, 胆汁酸, DHEAS, E217βGA, EIS, PGE ₂ , TXB ₂ , LTC ₄ , LTE ₄ , T ₃ -T ₄ | |
| NTCP | | TCA (80%), TCDA, GCDA, CDCA, DCA, UDCA, GCA, CA (40%), LCA等の胆汁酸, EIS, T ₃ -T ₄ | ウアバイン, イブプロフェン, CYA, プメタニド, インドメサシン, BSP, オリゴマイシン |
| ヘプチド (PEPT1, 2) | | (H ⁺ 依存共輸送)ジヘプチド, トリヘプチド, δ-ALA | β-ラクタム系抗生物質, レニン/ACE阻害薬, ベスタチン, CETB, CFX, ハラシクロビル, ナテグリニド, グリベンクラミド, キナフル |
| APC | LAT1 | 大型中性アミノ酸 (L-type amino acids), T ₃ -T ₄ | α-メチルDOPA, L-DOPA, ガバペンチン, メルファラン, 筋弛緩薬, バク |
| | BAT | 分岐アミノ酸 (branched chain amino acids) | フェン |
| ヌクレオシド es/ei | | Pur Nuc/Pyur Nuc | 抗HIV薬 (ZT, d4T, ddi, 3TC, アバカビル), 阻害剤 (ジヒリダモール, シド |
| N1-6 | | Pur Nuc, Pyur Nuc, Urd, Ado, Guo | ブジン, ニトロベニシル, ジラゼフ, 6-MP) |

OAT1, 3, 4に共通の基質はMTX, NSAIDs, PCG, フロベネシドは省略; この表ではグルクロン酸はG, アントラサイクリンはAC, ビンアルカロイドVA, エヒポドフィトキシンはEPと省略; MDR2の基質物質の詳細は表6参照; MRP2の先天的欠損はDubin-Johnson症候群; OAT1の基質の詳細は表7参照

*: OAT1,3,4に共通の4種類の基質 (MTX, NSAIDs, PCG, フロベネシド) はスペースの関係で省略した。

**Koenig et al, 1999; Sekine et al, 2000; 柴田, 2002; 遠藤他, 2000,2001; Awasthi et al, 2002等の資料より大西鐘壽, 2002作成)

LT, leukotriene; E217βGA, estradiol-17β glucuronide; BGA, bilirubin glucuronide; TCLA3S, taurolicholate-3-sulfate; DA, dopamine; 5-HT, serotonin; NEPI, noradrenaline; H, histamine; ACh, acetylcholine; EIS, estrone-sulfate; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; CA, cholate; TCA, taurocholate; GCA, glycocholate; TCDA, taurochenodeoxycholate; UDCA, ursodeoxycholate; PG, prostaglandin; T₃, triiodothyronine; T₄ thyroxine; Ald, aldosterone; F, cortisol; B, bilirubin; δ-ALA, δ-aminolevulinic acid; Pur Nuc, purine nucleotide; Pyur Nuc, pyrimidine nucleotide; Urd, uridine; Ado, adenosine; Guo, guanosine; MTX, methotrexate; DXR, doxorubicin hydrochloride; DNR, daunorubicin hydrochloride; VCR, vincristine sulfate; VBL, vinblastine sulfate; ETP, etoposide; BQ-123, cyclic pentapeptide; TPT, topotecan; MIT, mitoxantrone hydrochloride; SA, salicylate; CPT-11; irinotecan; BSP, sulfobromophthalein; HMGCoA, hydroxymethylglutarylCoA, CYA, ciclosporin; ACE, angiotensin converting enzyme; CETB, cefixime; CFX, cefixime; HIV, human immunodeficiency virus; AZT, azidothymidine; d4T, didehydrodideoxythymidine; ddi, didanosine; 3TC, 3'-thiadihydroxycytidine; 6-MP, 6-mercaptopurine; PAH, p-aminhippurate; PCG, penicillie G; TEA, tetraethylammonium; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

③血液脳関門を構成する毛細血管内皮細胞の管腔側に局在するMDR1やMRPs等による抗癌薬の脳内への移行の阻害（脳内から血液中への排出）に起因する抗癌薬無効の難治性てんかんや、AIDS治療薬の無効例の原因として同様の機構による脳内移行阻害等が起こる（Lee G et al, 2001; Loescher & Potschka, 2002）。

④胎盤（Audus et al, 1999; 2002; Hoyer, 2001; Ganapathy et al, 2000）、乳腺（Ito, 2000, 2001）、精巣（Cheng & Mruk, 2002）等における薬物移行に薬物輸送体が関与している。

輸送体の基質誘導

腎糸球体及び尿管の発達の変動については既に古くから詳細に検討されている（Fawer et al, 1979）。また、P-アミノ馬尿酸（PAH）の輸送能がペニシリン投与という前処置により誘導され、輸送体蛋白質の増加が関与していると予測されていた。胆汁酸の胆汁中への排泄能についても、タウロコール酸の経口投与により誘導されることが観察されていた（Fischer et al, 1984; Watkins & Klaassen, 1981）。

cher et al, 1984; Watkins & Klaassen, 1981）。

薬物輸送体の生理的意義

輸送体は吸収、体内分布、排泄・排出や、細胞内取込みの制御に関わっている（遠藤, 2000）。これ等の輸送体蛋白質は、発達の変動や薬物相互作用による誘導ないし阻害のみならず遺伝子多型の原因となり、臨床的に非常に重要な働きをしている。

輸送体に関する各論

I. 薬物のABCスーパーファミリー輸送体

ABC輸送体の遺伝子塩基配列、アミノ酸配列、構造モデル等については図8に、細胞膜分布の極性化については図9に示した。分子構造の模式図については図10の上二段に示した。それ以外の薬物輸送体を三段以下に配列し対比を行った。ABC輸送体はABCAからABCG迄の7群

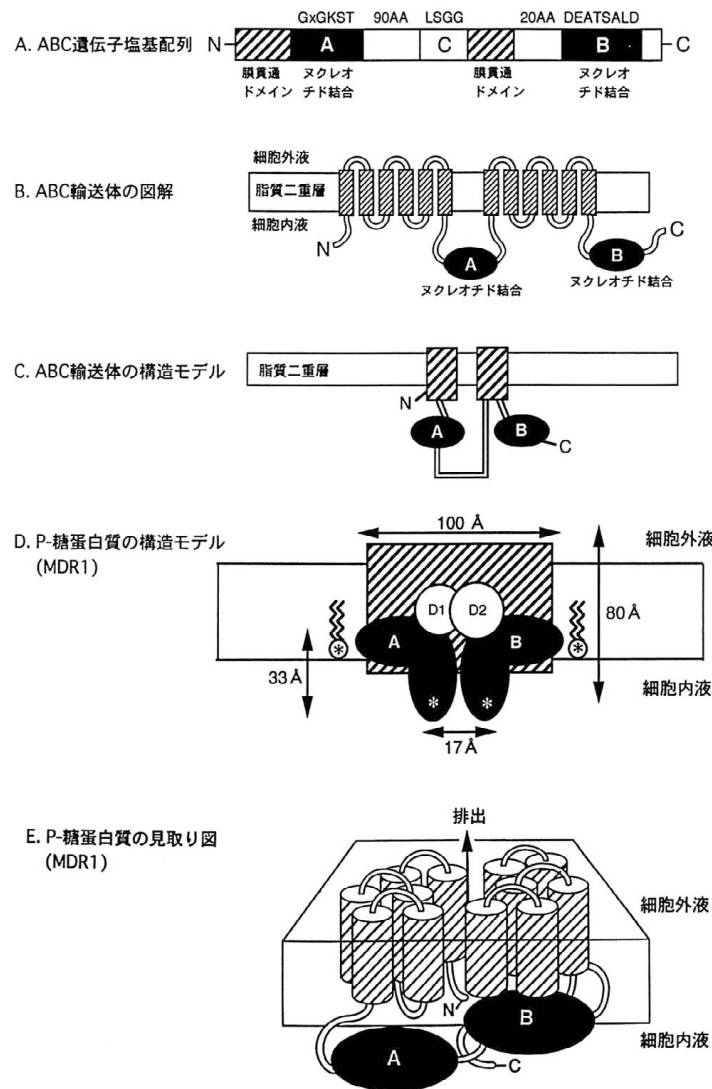


図8 ATP結合カセット(ABC)輸送体蛋白質遺伝子スーパーファミリーとアミノ酸配列やトポロジー(大西鐘壽, 2002)

(A and C, Dean et al, 2001b; B and E, Alberts et al, 2002; D, Sharom et al, 1999)

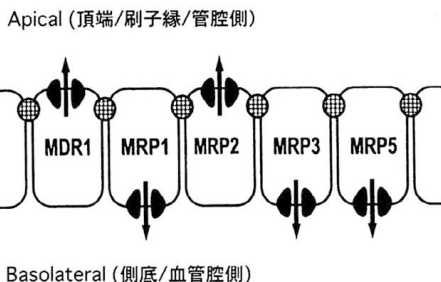


図9 薬物ABC輸送体の遺伝子を密着結合 (tight junction) により極性化 (polarity) した培養上皮細胞へ直接導入して発現した輸送体の局在 (Borst et al, 1999より改変)
密着結合は地球印、()内はapicalとbasolateralの日本語訳

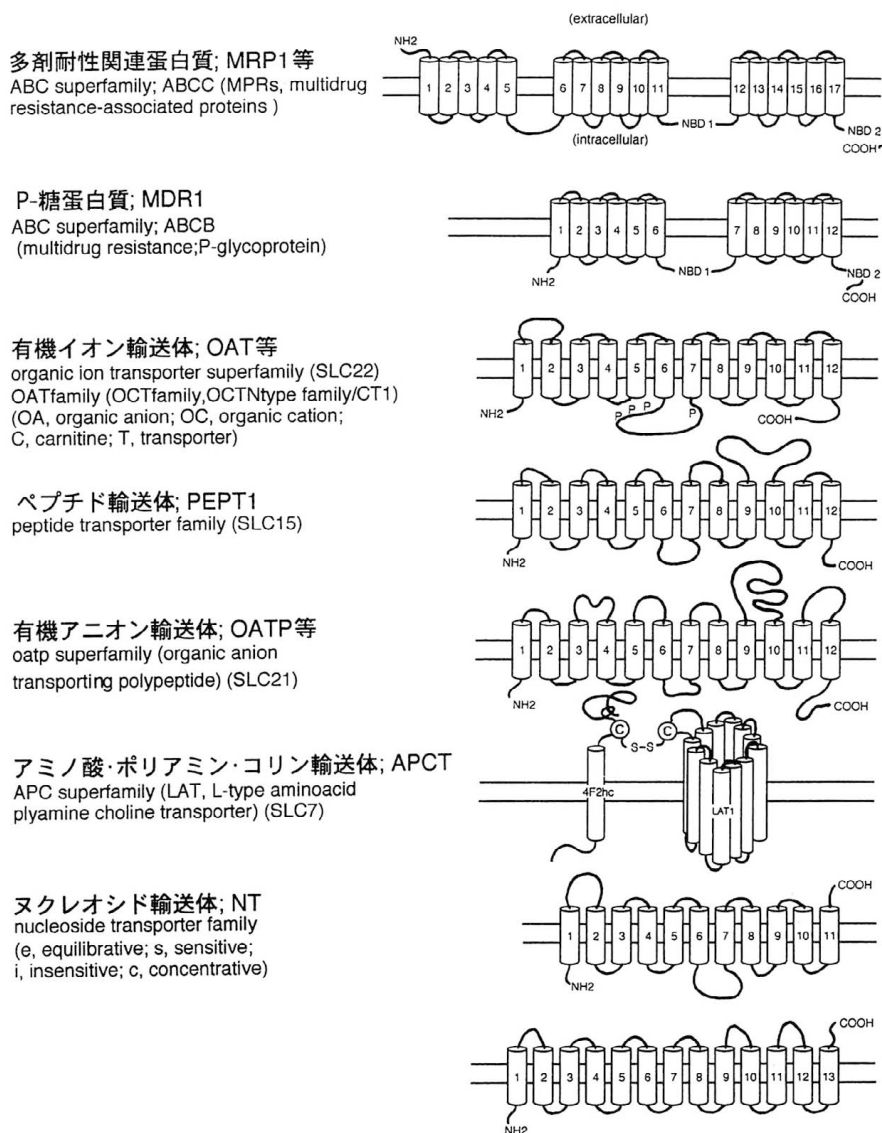


図10 薬物輸送体蛋白質の分子構造の模式図 (遠藤仁, 2001 ; Lee et al, 2001より大西鐘壽, 2002作成)
膜貫通領域を12個有し細胞膜を通常12回貫通(13回や17回の場合もある)する膜蛋白質であり、輸送基質である薬物の選択性が多様で特異性が低く、臓器組織分布と細胞膜の極性分布が特有である。図13と14に示すように、上から三段目の有機イオン輸送体はカルニチン輸送体 (CT) から有機陰イオン輸送体と有機陽イオン輸送体へ分子進化したと考えられている (遠藤仁, 2001)

に分類されている。ABCAの内ABCA1は細胞内コレステロールのHDLへの排出(Tangier病の病因), ABCBの内ABCB1はMDR1/P-糖蛋白質とABCB4はMDR3とにそれぞれ対応し, 前者は中性ないし塩基性物質の細胞外への排出, 後者はレシチン(フォスファチジルコリン)の胆汁中排出に関与している。ABCCの内ABCC1~6はMRP1~6がそれぞれ対応し, MRP2はcMOATとも称されその遺伝的欠損はDubin-Johnson症候群の原因となる。ABCGの内ABCG5/G8はコレステロールや植物由来のシトステロール(sitosterol)の毛細胆管や小腸の管腔内排出に関与している。

1. P-糖蛋白質(MDR1)/P-glycoprotein(PGP)

a) 歴史について

この糖蛋白質は, 1970年, コルヒチン耐性の関連蛋白質として, 組織培養のChinese hamster ovary cell(CHO細胞)で初めて見いだされた(Biedler & Riehm, 1970)。単一の抗癌剤に暴露された細胞において化学構造や作用機構に関係のない種々の薬物に対して透過性を変化させ排出機能を亢

進させる糖蛋白質がP-糖蛋白質と命名された。これが細胞内の抗癌剤濃度を低下させる多剤耐性癌細胞の細胞膜に発現していることが判明した(Juliano & Ling, 1976; Gros et al, 1986; Ueda et al, 1987; Galski et al, 1989)。次いで正常組織の細胞膜にも発現している事が見出された(Thiebaut et al, 1987)。P-糖蛋白質に属するMDR1は, 多剤耐性(multidrug resistance)の頭文字から命名されたものである。

b) 構造と機能について

MDRsが属するATP binding cassette(ABC)輸送体スーパーファミリー蛋白質の構造は, アミノ酸1,200~1,500個程度の高分子膜蛋白質である。2つの類似した蛋白質が, 図11のように, それぞれ6ヶ所の膜貫通部位と1個のATP結合部を有し, 全体として12ヶ所の膜貫通部と2個のATP結合カセットを有する構造である。

図12のような触媒的サイクルが提唱されている。酵母では異物排出に関与する基質特異性の少しずつ異なったMDR1類縁遺伝子が発現している。ヒトではMDRsはMDR1とMDR3の二種類しか存在せずMDR2は欠番で, MRPs等の別の排

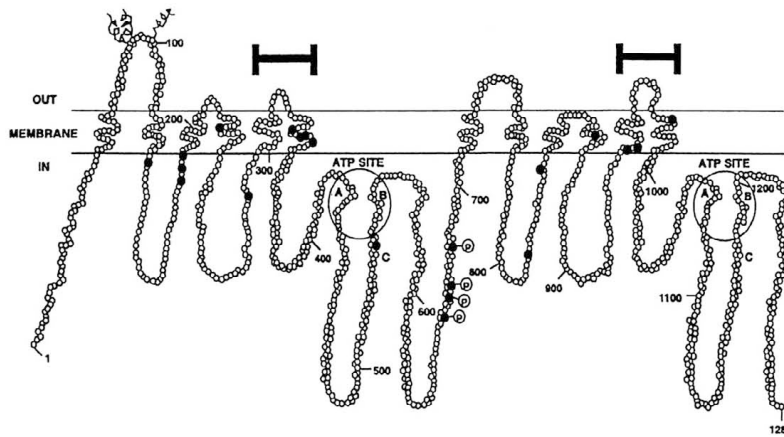


図11 ヒトP-糖蛋白質のアミノ酸配列と機能領域を示した二次元模式図(Gottesman & Pastan, 1993) 小さい白丸はアミノ酸残基, 黒丸は基質特異性を変化させる点変異の部位, 大きい円はATP結合部位, A, B, CはWalker A, Walker B, Walker Cを示す。くねった線は糖鎖, ⊕はリン酸化部位, |—|は光親和性標識領域を示す。

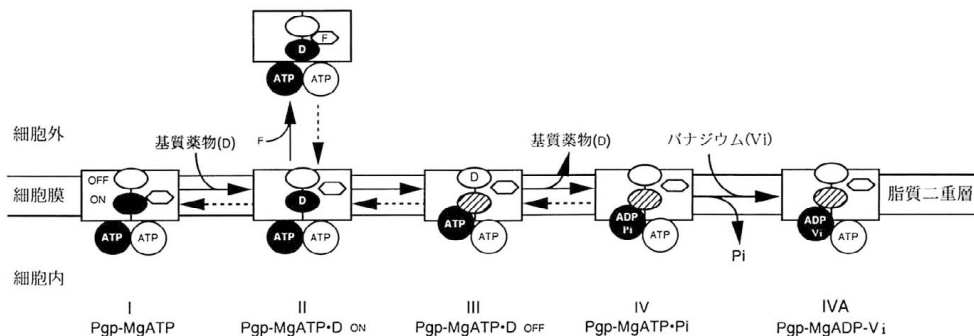


図12 薬物輸送に共役するP-糖蛋白質の触媒的サイクルのモデル(Dey et al, 1997より改変)

P-糖蛋白質は6個の膜貫通ドメインが二つ結ばれて形成されている。丸印はATP結合部位を示す。図は左から右へATP加水分解の一サイクルを示す。細胞膜の脂質二重層へ分配した基質薬物(D)が細胞外へ輸送される方向に沿って(二つの楕円形印)のDとの相互作用部位が配列しており, ATPの加水分解と共役してP-糖蛋白質が立体的に形を変えて生体膜の細胞質側の結合部位から細胞の外側の結合部位へ移り, 次いで細胞外へ輸送される。実線の矢印は反応が起こりやすい方向を示す。(Dey S et al, 1997より大西鐘壽改変)

出機構を進化の過程で獲得したと考えられる。

c) 系統発生について

P-糖蛋白質は原核細胞から真核細胞に到る種 (species) に見出される。生物は進化の過程で自然界に存在するビンカアルカロイドの様な物質に対する排出機構を獲得し、内因性の基質以外に薬物のような生体異物も基質として認識して排出し「汚染」を防御している (Hyde et al, 1990)。この排出機構に対して阻害薬 (抗癌薬や抗菌薬) や競合する外因性基質の存在により薬物の排出機構が「抑制」され、外因性の異物が排出できず生体内に取り込まれ蓄積したり、逆に「誘導」により有効血中濃度が得られない事態が起こることが注目されている。

d) 個体発生について

P-糖蛋白質は初期分割胚 (early cleavage embryo) において既に認められ、抗体染色 (antibody staining) 法により原始卵細胞から初期分割胚の8細胞胚において検出され、MDR-mRNAは成熟卵細胞 (oocytes) に証明される。それが機能していることについても種々の方法で確認されている。発生初期の致死率の極端に高い条件下においても生存の可能性を高める働きをしていることが示されている (Elbling et al, 1993)。在胎週数7~38週 of ヒト胎芽・胎児の研究によれば、7週 of 胎芽でmdr1-mRNAが検出され、それぞれ7, 11, 13, 13, 18週に心筋、腎尿細管、副腎皮質永久層、毛細胆管、気管支において、P-糖蛋白質が証明されている (van Kalken et al, 1992)。

e) P-糖蛋白質の体内分布について

消化管、腎臓、肝臓のような外界と通ずる内腔に面する頂端側 (apical) に、それ以外の細胞では血管内腔 (basolateral) 側に局在している。具体的には消化管粘膜上皮細胞や腎近位尿細管上皮細胞の刷子縁、肝細胞の毛細胆管膜、脳毛細血管内皮細胞 (Fromm, 2000 ; Sadeque et al, 2000)、胎盤絨毛細胞トロホプラスト (Ushigome et al, 2000)、脈絡叢上皮細胞等に存在している。副腎皮質細胞、腺管、腺、睾丸の毛細血管内皮細胞、肺、前立腺、NK細胞、骨髄幹細胞等にも見い出されている。

f) 基質特異性と相互作用について

基質結合ポケットが空の時は疎水性、特に芳香族アミノ酸残基から成るヘリックス構造により覆われている。結合状態ではヘリックスが柔軟に立体構造を変化させ、基質結合ポケットの奥に存在するグルタミン酸残基の陰性荷電と基質の陽性荷電とが静電的に相互作用 (イオン結合) する。基質結合ポケットの容積はP-糖蛋白質では1100 Å³という大きな値が報告されている (Schumacher & Mollgard, 2002)。

基質特異性については、表6のA: 基質 (薬物) の欄に示すように、中性ないし塩基性の脂溶性物質で、生体内に存在する物質 (内因性) と薬物を始めとする生体異物 (外因性) の両者が知られている。これらの薬物とジゴキシンとの併用は、ジゴキシンの血中濃度を上げる。例えば、ジゴキシンはアトルバスタチン (スタチン系) との併用で血中濃度は上昇する (Boyd et al, 2000)。ジゴキシン以外では、抗アレ

表6 P-蛋白質 [MDR1] の基質 (薬物)・阻害薬・誘導薬 (柴田徹一, 2002より改変)

| | |
|---|--|
| <p>A: 基質 (薬物)</p> <p>1. 循環器系と血管系薬</p> <p>2. 消化器用薬</p> <p>3. 抗ヒスタミン薬</p> <p>4. 中枢神経薬</p> <p>5. 抗菌薬・抗生物質</p> <p>6. 抗癌薬・細胞毒性薬</p> <p>7. HIVプロテアーゼ阻害薬</p> <p>8. 免疫抑制薬</p> <p>9. その他</p> | <p>アミオダロン*4, キニジン, ジゴキシン♥*4, ジルチアゼム, ニトレンジピン, プニトロロール, β遮断薬 (セリプロロール, アセプトロール等), <u>ベラパミル</u>, <u>ロサルタン</u>*3.</p> <p>オンダンセトロン, シメチジン, ドンペリドン, ロベラミド.</p> <p><u>テルフェナジン</u>, フェキソフェナジン.</p> <p>クロロプロマジン, モルヒネと代謝物 (6-グルクロナイド).</p> <p>アゾール系 (エコナゾール, ミトコナゾール, クロトリマゾール, フルコナゾール, テルコナゾール等), <u>イトラコナゾール</u>, <u>エリスロマイシン</u>, キノロン系 (ナリジク酸, ピロミド酸, ビベミド酸, オフロキサシン▲, ノルフロキサシン▲*1, エノキサシン▲*1, シプロフロキサシン▲*1, レボフロキサシン●▲, ロメフロキサシン, トスフロキサシン▲, フレロキサシン▲, スパルフロキサシン▲等), セファロsporin系 (抗生物質) テトラサイクリン系 (テトラサイクリン, オキシテトラサイクリン, デメチルクロルテトラサイクリン, ドキシサイクリン, ミノサイクリン等)</p> <p>アントラサイクリン系 (アドレアマイシン, <u>ドキシソルピシン</u>, <u>ダウノルピシン</u>, エビルピシン等), エピボドフィロトキシシン系 (エトボシド, テニボシド), コルヒチン, <u>パクリタキセル</u>, <u>ビンカアルカロイド</u>*3 (<u>ビンクリスチン</u>, <u>ビンフラスチン</u>等), マイトマイシン, <u>パクリタキセル</u> (タキソール), ミトラミシン, トボテカン, アクチノマイシンD.</p> <p>インジナビル, サキナビル, ネルフィナビル, リトナビル.</p> <p><u>シクロスポリンA</u>*3*4●, <u>タクロリムス</u>*4</p> <p>グリベンクラミド, コルチゾール, スピロノラクトン, デキサメサゾン, ローダミン123, スタチン系 (<u>アトルバスタチン</u>▲, <u>シンバスタチン</u>▲, <u>セリバスタチン</u>▲, <u>プラバスタチン</u>▲*2等)</p> |
| <p>B: 阻害薬</p> | <p>アミオダロン, イトラコナゾール, エリスロマイシン, オレンジジュース, キニジン, クラリスロマイシン, グレープフルーツジュース, ケトコナゾール, シクロスポリン, <u>トラゾドン</u>, <u>プロゲステロン</u>, <u>ベラパミル</u>, PSc-833.</p> |
| <p>C: 誘導薬</p> | <p><u>セントジョーンズワート</u> (セイヨウオトギリソウ), <u>リファピシン</u>●</p> |

*1: CYP1A2代謝の基質, *2: CYP2C9代謝の基質, *3: CYP3A4代謝とP-糖蛋白質の基質とで相反作用, *4: TDM保険適用, アンダーライン, CYP3A4代謝の基質; ♥: 心臓機能障害性薬 (ジギタリス中毒), ●: 肝機能障害性薬, ▲: 横紋筋障害性薬

(Ford & Hait, 1990 ; Gottesman & Pastan, 1993 ; Bellamy, 1996 ; Ambudkar et al, 1999 ; Klein I et al, 1999 ; Sharom et al, 1999 ; Loo & Clarke, 1999 ; Kipp & Arias, 2002 ; Ekins et al, 2002)

ルギー薬のフェナキソフェナジンがエリスロマイシンとの併用で血中濃度が2倍位上昇する。

食品との相互作用については、グレープフルーツジュース (GFJ) (Bailey et al, 1991,2000) が、一方では消化管のP-糖蛋白質による排出能を活性化して基質薬物の吸収を阻害し薬物の血中濃度を低下させ (Takanaga et al, 1998), また OATPs を阻害し (Dresser et al, 2002), 他方ではフラボノイドによる CYP3A4 活性阻害で薬物血中濃度を上昇させるという「吸収と代謝の相反」が知られている (Andrea et al, 1999)。セイヨウオトギリソウが、小腸のP-糖蛋白質を誘導しジゴキシンのAUCを1/4程度低下させる事が報告されている。ジゴキシンの以外でも HIV プロテアーゼ阻害薬やシクロスポリンの例が知られている (柴田, 2002)。

表6のB: 阻害薬やC: 誘導薬の欄に示すように、P-糖蛋白質の機能を変化させる物質が多数見出されている。多くは薬物であるので、吸収だけでなく、体内分布において薬物が膜透過する過程で、このP-糖蛋白質の介在を考慮することが临床上重要である。

2. 多剤耐性関連蛋白質 MRP ファミリー

a) 分子量について

上述したように、MRP ファミリーというP-糖蛋白質とは異なる1から9までの分子種が現在知られている (Yabuuchi et al, 2001 ; Tammur et al, 2001)。

b) 基質特異性について

MDR1 が主として中性ないし塩基性の物質を基質としているのに対し、MRP2はグルクロン酸(GA), グルタチオン(GSH), 硫酸 (S), 等の抱合体や非抱合の有機陰イオン等の比較的水溶性の高い物質を基質とする。MDR1 と異なって、成長や発達という個体発生に本質的に必要ではない。

c) 分類と特徴について

- ①MRP1 は広範囲な基質選択性を有し多剤耐性に係わる膜蛋白質として1992年にドキシロピシン耐性を示す肺小細胞癌株より単離された。骨格筋, 心臓, 腎臓, 精巣等広範な臓器組織に発現し肥満細胞から分泌される LTC4 による炎症反応に関与する (Wijnholds et al, 1997)。
- ②MRP2 はビリルビンのグルクロン酸抱合体の胆汁排泄に関与する。その先天的欠損は Dubin-Johnson 症候群の原因として有名である (Paulusma et al, 1997)。MRP2 は肝毛細胆管, 腎上皮細胞, 消化管粘膜上皮細胞の管腔側に発現している。グルクロン酸抱合体を基質とするがグルタチオ

ン抱合体を良好な基質とはしない。タウロコール酸やグリココール酸等の一価の胆汁酸を基質とする。

③MRP3 はビリルビンのグルクロン酸抱合体の主要な排泄経路である MRP2 の先天的ないし後天的異常により胆汁中への輸送が障害された場合に、その代償的な経路として肝細胞の静脈洞側に発現が高まり、血液を介して腎から尿中への排泄を促す。MRP3 のエストロン-17β-グルクロン酸抱合体 (E₂17βGA) に対する Km 値が MRP2 のそれに比べて10倍大きい値を示す。

3) その他の ABC について、ABCG2 (BCRP/ABCP) が胎盤や腸管に発現している (Dean et al, 2001)。薬物の生体利用率や毒性の重要な要因である (Jonker et al, 2000)。

3. その他の一次性能動輸送体 RLIP76

MDRs や MRP s 以外に ABC スーパーファミリーの定義に合致しない興味深い一次性能動輸送体として RLIP76 が記載されているが表5に列記するに止めた。

II. ABC 輸送体以外の薬物輸送体

ABC 輸送体ファミリー以外に、表5に示したように多数の輸送体が膜蛋白質として存在している。ラットの OAT1 について胎仔から成獣までの免疫組織染色像から、OAT1 は出生を転機として急激に発現し、生後6日では成獣と同等レベルまで染色性が増強することが示されている。P-糖蛋白質のような基本的な輸送体は個体発生の初期の卵子から発現するが、他の輸送体はその基質が個体発生途上で、必要に応じて遺伝子発現が起こると推定される (Nakajima et al, 2000)。しかし、輸送体の個体発生に関する研究については、輸送体の歴史が浅いためかP-糖蛋白質以外は殆ど行われていない。

1. 有機イオン輸送体

有機イオン輸送体ファミリーとその分子進化については、図13と図14に示すように、Zwitterion の代表であるカルニチン分子は陽イオン部位, 疎水部位, 陰イオン部位からなり、この輸送体蛋白質はそれぞれに対応する陰イオン部位, 疎水部位, 陽イオン部位との間に働くイオン結合, 疎水結合, イオン結合により結合して輸送される。このカルニチン輸送体 (CT1) が2方向に分子進化して、一方が有機陰イオン輸送体 (OATs), 他方が有機陽イオン輸送体 (OCTs) の各ファミリーに進化したという興味深い解釈が遠藤等により提出されている。また、OATs では382番目のリジンと466番目のアルギニンが、OCTs では387番目のグルタミン酸と457番目のアス

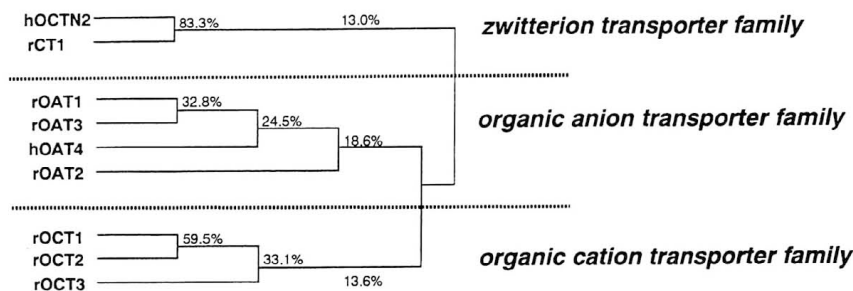


図13 有機イオン輸送体の系統樹 (遠藤仁, 2000)

パラギン酸が陰イオン，陽イオンとの結合に関与していると想定されている（遠藤，2000）。CT1についてはカルニチン代謝異常症の報告例(Ramsay et al,2001)から著者が類推した。

a) 有機陰イオン輸送体 organic anion transporters (OAT1, 2, 3, 4): OAT1は腎の側底側に発現し，表7に示すように，

多数の薬物や内因性有機陰イオンを認識する。OAT2は肝と腎，OAT3は腎，肝，脳，OAT4は胎盤，腎に発現し，細胞膜局在はOAT1,3は側底側，OAT 2,4は管腔側に分布している。

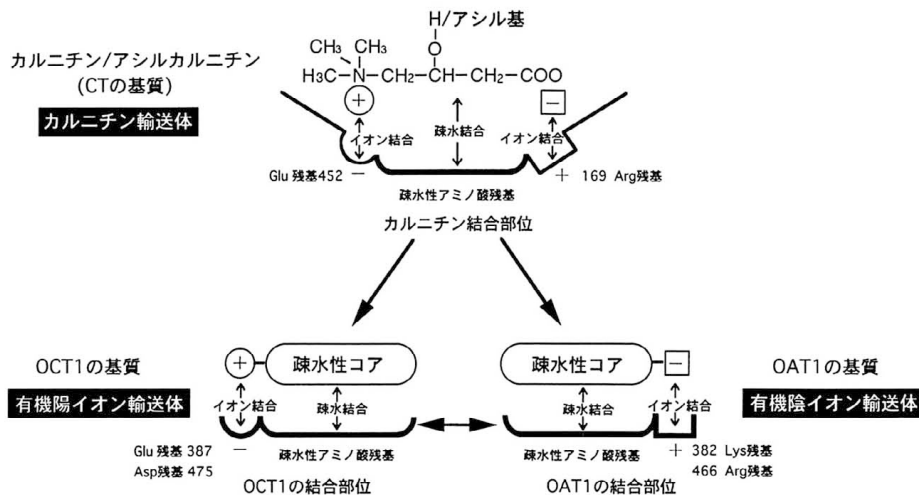


図14 有機イオン輸送体の基質認識機構の分子進化の仮説（遠藤仁，2001より改変）

表7 有機陰イオン輸送体 (OAT1) により認識される基質

| | |
|--------------------|---|
| Endogenous | |
| cyclic nucleotides | cAMP, cGMP |
| dicarboxylates | α-ketoglutarate, glutarate, succinate |
| eicosanoids | PGE2, PGE1, PGD2, PG I2, TXB2, 6-ketoPGF1α, LTC4 |
| others | urate, melatonin, octanoate |
| NT metabolites | 4-hydroxy 3-methoxyphenylacetic acid, melatonin, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, dl-3,4-dihydroxymandelic acid, dl-4-hydroxyl 3-methoxymandelic acid, 5-methoxy indol-3-3 acetic acid, 5-methoxy tryptophol, 5-hydroxyindol-3-acetic acid |
| Exogenous [drugs] | |
| antibiotics | penicillin G , carbenicillin, amoxicillin, piperacillin, cloxacillin, nafcillin, cephaloridine, cefadroxil, cefotaxime, ceftazidime, cefoperazone, ceftriaxone, cephalixin, CS533 cefsulodin, cefazolin, cephalothin, cefamandole, cinoxacin |
| antiviral drugs | azidothymidine, acyclovir , amantadine |
| NSAIDs | salicylate, acetylsalicylate , antypyrine, benzydamine, paracetamol, indomethacin, diclofenac, difunisal, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, meclofenamate, naproxen, oxyphenbutazone, phenacetin, phenylbutazone, piroxicam, tolmetin |
| diuretics | furseimide, bemetanide, ethacrynic acid, acetazolamide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, trichlorothiazide, hydroflumethiazide, benthiazide |
| ACE inhibitor | captopril , enalapril, imidapril, delapril, benazapril, quinapril, ramipril |
| ATII antagonist | telmisartan, candesartan, valsartan, losartan |
| antineoplastics | methotrexate , chlorambucil, 6MP, thioguanine, dacarbazine, azathioprine, aclarubicin, doxorubicin, cyclophosphamide, Ara-C, 5-FU |
| antiepileptics | valproate |
| [conjugates] | |
| sulfate | estrone-S , p-nitrophenyl-S, 4-methylumbelliferyl-S, α-naphtyl-S, β-estradiol -3-S, minoxidil-S, DHEA-S |
| cysteine | S-benzyl-cys, CTFC, DCVC, N-acetyl-S-famesyl-cys |
| glucuronide | β-estradiol 17-G, p-nitrophenyl-G, 4-methylumbelliferyl-G, α-naphtyl-G, chloramphenicol-G |
| glycine | PAH(p-aminohippurate) , o-hydroxyhippurate |
| [mycotoxins] | ochratoxin A , ochratoxin B, citreoviridin, citrinin, zearalenol, gliotoxin, fumonisin B1, rubratoxin B, penicillicacid, aflatoxin G1, aflatoxin B1, zearalenone, patulin |

Substrates with bold character were directly proved to be transportable using radiola beled compounds. (遠藤仁，2000)

b) 有機陽イオン輸送体 organic cation transporters (OCT1, 2, 3): OCT1は肝, 腎, 腸管粘膜上皮細胞の血管側, OCT 2は腎と脳, OCT3は胎盤に最も強く発現し, 腎, 脳, 腸管, 心, 肺にそれぞれ分布している。腸管粘膜上皮細胞においてOCT1は血管側に分布し, OCT3も腸管に分布して表5に示すように有機陽イオンの通過を可能にしている (Zhang et al, 1998)。

c) 両イオン輸送体 (OCTN1, OCTN2/CT1) : OCTN1は肝や腎に最も強く, 次いで腸管, 皮膚, 肺, 脳, 精巣, 胸腺は弱く発現している。OCTN2/CT1は精巣, 腎, 大腸, 小腸, 肝, 脳, 胎盤等に発現している。カルニチンとその誘導体やTEAを認識する。ヒトのOCTN2は第4級アミン窒素を有するβ-ラクタム系抗生物質を輸送する。

ラット腎における個体発生的変動については, OCT1, OCTN1, OCTN2 mRNAは出生後から45日迄漸次上昇する。OCT2は生後24日迄は変動はなくそれ以後雄のみ30日以後に劇的に上昇する (Slitt et al, 2002)。

2. ペプチド輸送体 (PEPT1, 2)

栄養物質輸送体であるPEPTの薬物輸送体としての側面は他の輸送体が主として排泄に関与しているのに対し, 薬物の吸収を媒介しており, その基質認識性や輸送機構については以下のである。PEPT1は主に小腸と腎の刷子縁膜に, PEPT2は腎に最も強く発現していて, プロトン駆動の共輸送

で, 2つ又は3つのアミノ酸から成るオリゴペプチドを消化管内腔から吸収する。側底膜側では濃度勾配に従って輸送する促進拡散型の輸送体により血中へ移行する。ペプチド型薬物としてβ-ラクタム系抗生物質, アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 抑制薬, レニン抑制薬, エステル型薬物 (抗ウイルス薬パラシクロビル, 抗エイズ薬AZT, ガンシクロビルのバリンエステル) 等がこの輸送体を利用して吸収される。ω-アミノカルボン酸 [H₂N-(CH₂)_n-COOH, n=4-11] がPEPT1により輸送される (Amidon & Lee, 1994; 寺田, 乾, 2001; Theis et al, 2002)。

3. 肝由来有機陰イオン輸送体 (OATPs)

a) OATP-A, B, C/2, D, E, F, 8

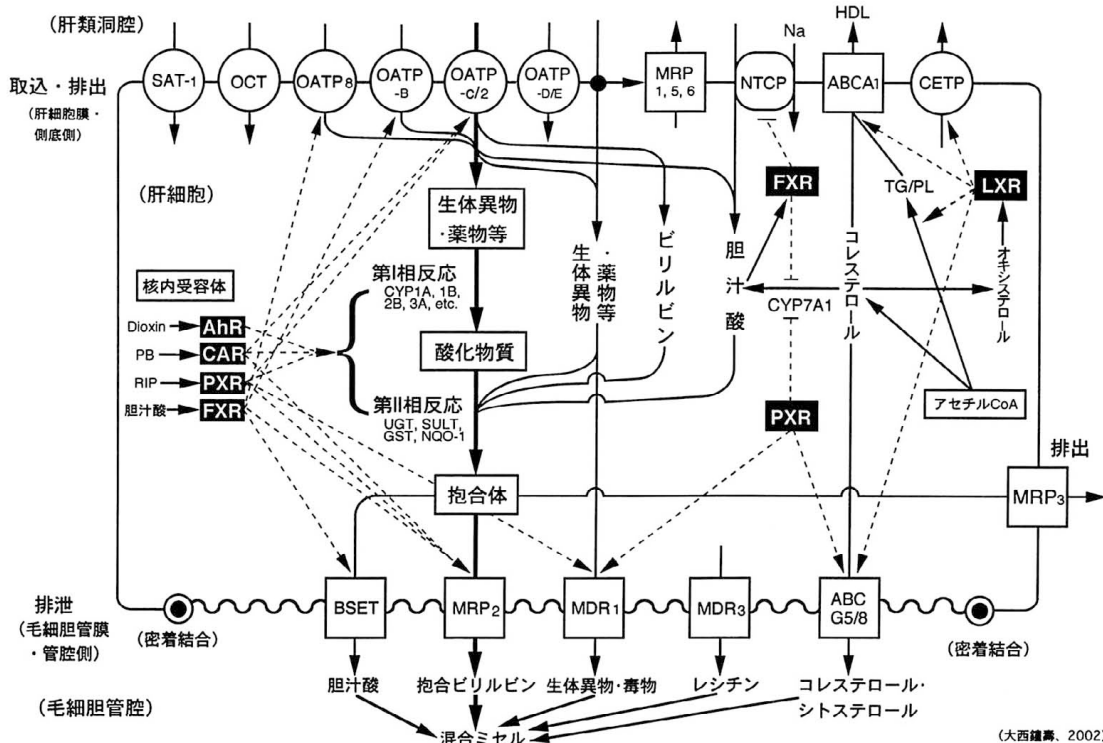
ヒトでは8種類が存在している。その内肝でOATP-B, C/2, D, E, 8が発現している。ラットではOATP4が特異的に発現しmOATP-4の発現は生下時は低値で漸次上昇することが報告されている (Dylan et al, 2002)。

b) プロスタグランジン輸送体 (PGT)

PG分解酵素の高い肺等に特異的に分布している。

4. Na Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP)

胆汁酸を肝細胞内へNa濃度勾配を利用して取り込む働きをしている。胆汁酸以外に薬物を取り込む働きも認められている。系統発生的にはラット, マウス, ヒトにおいてmRNAは検出されるが, ヒヨコ, カメ, エイでは見出されていない (Boyer



四角(□)は一活性能による輸送体, 丸印(○)は促進拡散による輸送体を示す。黒四角の白ヌキは核内受容体等 (AhR, CAR, PXR, FXR, LXR etc) を示す。輸送体に基質の輸送されるベクトルの方向を示す実線と矢印は基質の代謝の流れを示す。破線は核内受容体の遺伝子発現の制御対象への促進 (--->) と抑制 (---+) を示す。(--->) は脂溶性物質が脂質対水の分配係数に従って輸送体を介さず肝細胞内へ取込まれる経路を示す。

図15 肝による取込, 生体内変化, 排泄, 排出と核内受容体による制御機構 (大西鐘壽, 2002)

(Arrese et al, 1998; Emerick & Whittington, 2002; Gerk & Vore, 2002; Karpen, 2002; Oude Elferink & Groen, 2002; Wolkoff & Suchy, 2001; OATP-C/2, Koenig et al, 1999; Abe et al, 1999; Cui et al, 2001; OATP-B, Kullak-Ublick et al, 2000; Tamai OCTNs, Tamai et al, 1997, 1998a; OATP-8, Koenig, 2000; OATP-D, E OCT, MRP1, NTCP, Kouzuki, 2000; NTCP, Hagebuech et al, 1991; MRP2, Gerk Vore, 2002; Paulusma et al, 1997; Tamai et al, 1998b)

et al, 1993)。個体発生的 (Hwang et al, 2001,2002) には, NTCPmRNA はラットでは出生前は成獣値の20%未満で, 生後第1日で35%に増加し, 生後1週間で成獣値に達する (Suchy et al, 1986)。この変化と転写速度と平行し, NTCP蛋白質は既に1日で成獣値の82%に達するが, 分子量が低いのは糖鎖の差によるもので, 生後4週迄続くという (Hardikar et al, 1995)。

5. アミノ酸・ポリアミン・コリン輸送体 (APCT)

LAT (L-type amino acid transporter) ファミリーは多様な側鎖を持つアミノ酸を受け入れ, L-DOPA やメルファラン等のアミノ酸類似薬物を輸送する比較的広い基質選択性を示す (金井, 2001)。これは大型中性アミノ酸をNa非依存的に輸送する古典的輸送系活性を示す。炭素周辺の正荷電 (アミノ

基) と負荷電 (カルボキシル) 基及びある程度の大きさの疎水性基 (中性アミノ酸残基やその類似物質の側鎖) の3者の認識によって行われる。

6. ヌクレオシド輸送体 nucleoside transporters (NT)

この輸送体は生体内成分の内因性基質や異物の薬物を基質として取り込む働きを担っている。従ってこれらの薬物は各々膜通過の際に種々の制御を受けている。

薬物排泄の主役を演ずる腎と肝の輸送体の細胞膜の極性分布を考慮してまとめた図15, 16を掲げた。この領域は現在研究途上にあるので今後修正を要することが予想されることをお断りする。

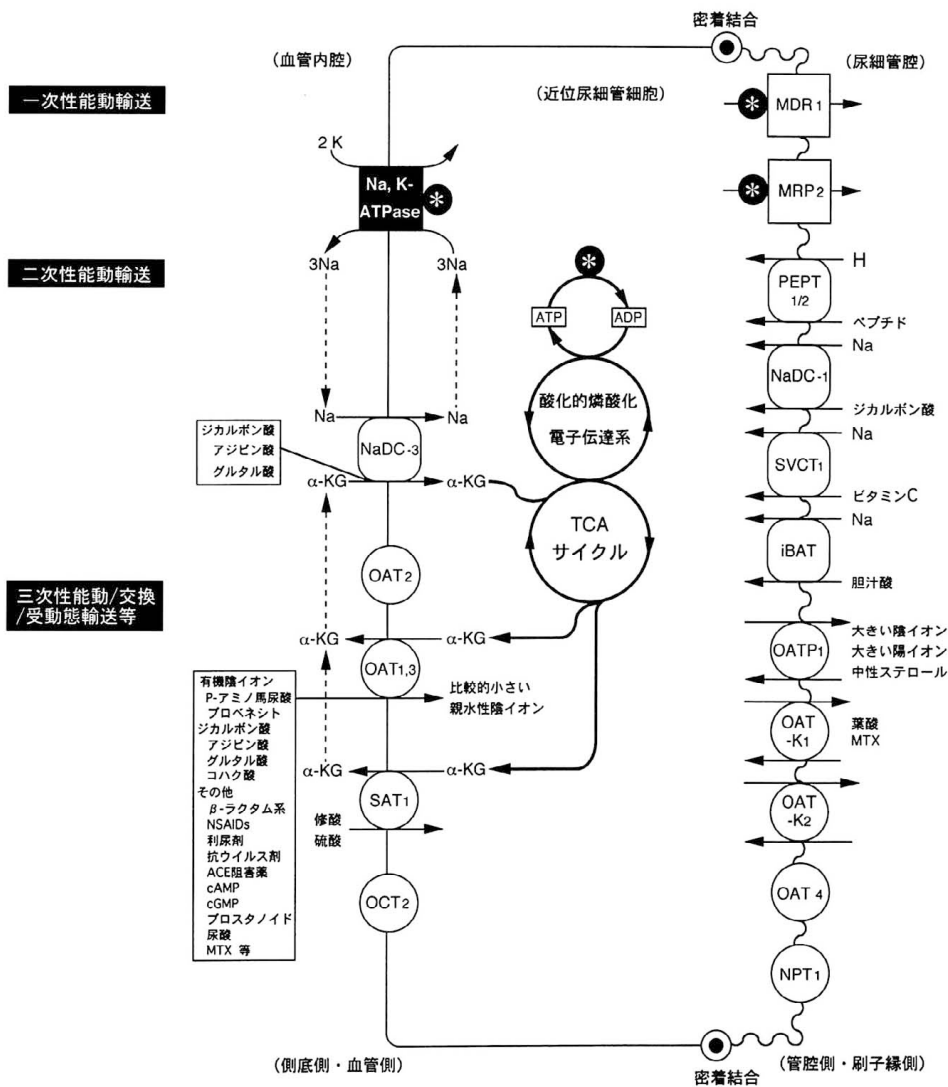


図16 腎近位尿管細胞における有機陰イオン輸送体等による輸送 (大西鐘壽, 2002)

(脚注) NaDC-1, -3, sodium dicarboxylate exchanger; SVCT, sodium ascorbic acid (vitamin C) transporter-1; iBAT, ileal bile acid transporter; SAT1, sulfate transporter-1

(Sekine et al, 2000; Zalups, 2000; Russel et al, 2002; Meier & Stieger, 2002; Takeda et al, 2002a, b; hOAT1, Reid et al, 1998; Hosoyamada et al, 1999; hOAT3, Cha et al, 2001; hOAT4, Cha et al, 2000; OAT-K2, Masuda et al, 1999a; OATP1, Jacquemin et al, 1994; Abe et al, 1999; MRP2, Leier, 2000; Uchino et al, 2000)

C. 薬物の生体内変化

薬物の生体内変化(図17)の第I相反応及び第II相反応に関する各種酵素名は既に8頁の表4のB. Biotransformationの項で列記した。

ヒトにおけるその相対的な比率は、図18のようである。生体に投与された個々の薬物は、単一でなく複数の酵素の基質として代謝を受けることが多い。

リガンドによる核内受容体クラスIIを介する第I相反応・第II相反応酵素と輸送体の標的遺伝子制御は表8のように要約される。

ヒト肝の種々の分子種からなるCYPの薬物に対するin vitro及びin vivoにおける酵素活性に関する著者の研究については、i) カルマバゼピンエポキシダーゼ (CYP3A4), ii) ジアゼパムの脱メチル化 (CYP2 C19, 3A 4, (2B6)), iii) ジアゼパムの水酸化 (CYP3A4), iv) テオフィリンの脱メチル化 (CYP1A2, 2E1, 3A4) は図19左上のように要約され、第I相反応に関するCYPの活性は通常胎生期は成人値の20%位が認められ、出生後に漸次上昇して、乳児期の後半には成人値に近い値に達する共通の変動パターンが認められている。しかし、その活性値のバラツキは肝UTG1A1に比較して出生後は非常に大きい。また、加水分解酵素活性などは生後発達する同様な変動パターンが得られている。これに対

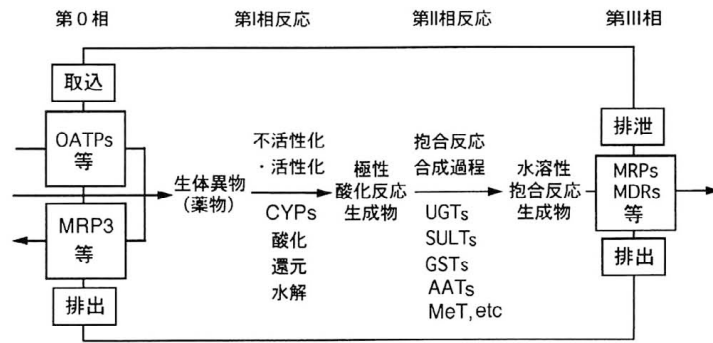


図17 薬物の生体内変化 (大西鐘壽, 1985より改変)

薬物の生体内変化は CYPs 等による第I相反応とグルクロン酸転移酵素 (UGTs) 等による第II相反応とに便宜上分けられている。これ等の反応により生成された水酸基等の極性基やグルクロン酸・硫酸等の水溶性基を有する反応性生物を細胞外へ排泄・排出する段階を第III相とする記載がある。薬物代謝を論ずる場合、細胞の内と外の区画が細胞膜により隔てられていることを明確にして論ずることが重要と考えて、そこで著者は細胞内への取込・排出の段階を便宜上第0相と命名した。

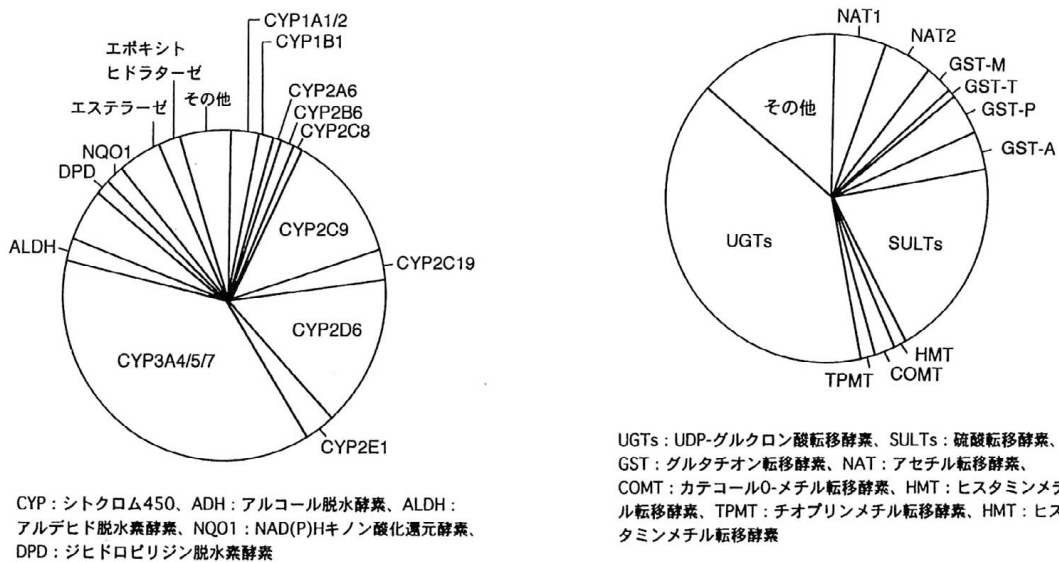


図18 第I相反応(左)と、第II相反応(右)に関する各酵素の薬物代謝に占める割合 (%) (Evans & Relling, 1999より改変)

表8 リガンドによる核内受容体クラスIIを介する第I相反応・第II相反応酵素と輸送体の標的遺伝子制御

| 代表的リガンド | 受容体 | DRE* | 第I相反応酵素 | 第II相反応酵素 | 輸送体 |
|------------|---------------|------------|-------------------|----------------|---|
| ダイオキシン | AhR** | XRE | 1A1/2, 1B6, NQO-1 | UGT, GST | — |
| フェノバルビタール | CAR | DR-4 | 2B1/2, 3A | UGT1A1, GST | MRP2, OATP2/4 |
| リファンピシム | PXR | DR-3, ER-6 | 3A, 2B, 7A1 ↓ | UGT, SULT, GST | MDR1, MRP2, OATP2, ABCG5/8 |
| オキシステロール | LXR | DR-4 | 7A1 | — | ABCA1, ABCG1, ABCG5/8, CETP, SREBP-1C, LXR α |
| ケノデオキシコール酸 | FXR | IRI-1 | 7A1 ↓ | — | BSET, MRP2, NTCP ↓, OATP8, iBABP |
| アラキドン酸 | PPAR γ | DRI-1 | 4A1/2/3/6, 7A1 ↓ | — | L-FABP, FATP, MDR3, ACO-OX, ACS, …… |
| 甲状腺ホルモン | TR | DR-4 | P450還元酵素 | — | — |

*、DNA 応答エレメント；**、AhR は PAS スーパーファミリーに属し、それ以外は核内受容体クラスIIに属する。
 (Waxman, 1999; Savas et al, 1999; Falkner et al, 2001; Karpen, 2002; Hines et al, 2001; Olefsky, 2001; Rosenfeld & Glass, 2001; Lu et al, 2001; Xie & Evans, 2001 等の資料より大西鐘壽, 2002 作成)

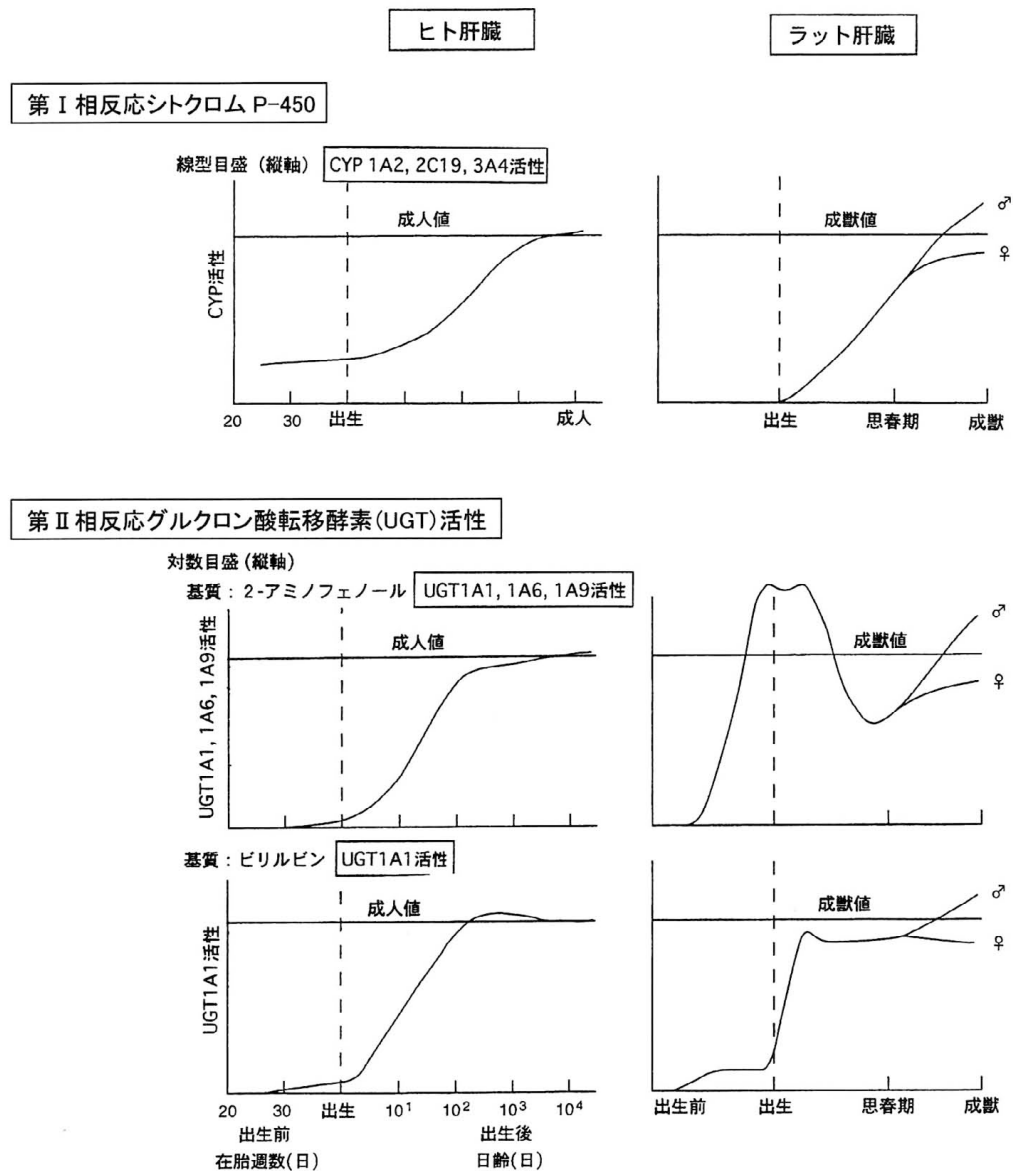


図19 肝 シクロム P450 (CYP) とUGT 活性の発達の變動プロフィール (Onishi S et al, 1988より改変)
 (ヒト肝の資料は、大西他, 1979; ラット肝の資料は、Wishart, 1978; Dutton, 他, 1978)

してカルバマゼピンエポキシドヒドロラーゼ活性値は胎生期は高値で出生を転機に低下することやビタミンKエポキシダーゼのように胎生初期は高値を示し胎が進むにつれて漸次低下することが特記される。

第II相反応に属する酵素活性の発達の変動の要約については図19の左中と下に示すように、UGT1A1活性値は胎生期は何れも極めて低値で出生を転機として急速に上昇するが、ラットではUGT1A1はヒトと類似のパターンを示すが、UGT1A6等は胎生末期に既に成獣値よりもむしろ高い値に達し、ヒトとは著しい差異を示す点が特に注目される。

第I相反応及び第II相反応による生体内変化の病態生理学的意義については、一方で、薬物に代表される生体異物を第I相反応に関与するCYP等による酸化反応等により極性を増加させて、生体外への排泄を促す働きをしている。更に第II相反応に関与するUGTによる親水性物質であるグルクロン酸等との抱合反応により水溶性を一段と増加させ排泄を促進する。通常、第I相反応及び第II相反応によりいずれも生物活性が失われる。しかし、逆に毒性化が惹起される場合があり、またそれを修飾する要因が多数存在する。

I. 第I相反応 (CYPs等) とヒトの個体発生

1. 基礎的事項

薬物の生体内変化の第I相反応は酸化、還元、加水分解

から成っている。ここでは臨床的に重要でしかも複雑なCYPによる酸化反応を中心に述べる。薬物代謝に関与するCYPはCYP1, CYP2, CYP3, CYP4の四種類の遺伝子ファミリーから成っている (表9)。

薬物の酸化に関与するCYPサイクルの反応機構は図20のようである。CYP酵素蛋白質のトポロジーは例えば最初にアミノ酸の一次構造が決定されたCYP1A1は、図21のように、滑面小胞体膜に固定され、活性中心を細胞質側に向けて局在し、-S-heme (Fe) と基質の反応部位が対峙するように立体的に配置されている。基質特異性については基質結合部位のポケットを形成するアミノ酸残基の配列により図22に示すように基質特異性が決定される。薬物相互作用により誘導や阻害が惹起される (Savas et al, 1999; Waxman & Azaroff, 1992)。

胎児肝のCYP含量は成人値の30~60%に相当し、10歳で成人値に達する (Shimada et al, 1996b)。

2. 第I相反応に関与する酵素とその発達

各酵素の分子種ごとの発達の変動についての成績について述べる (表10)。

a) シトクロムP-450 (CYP)

(1) CYP1 ファミリー

CYP1にはCYP1A1, CYP1A2とCYP1B1の三種類が

表9 ヒトのシトクロムP-450 (CYP) の分類・代表的基質・阻害薬・誘導機構

| ファミリー | サブファミリー | 分子種名 | CYP (%) | 基質 | 阻害薬 | 転写制御因子 リガンド応答性核内受容体と標的遺伝子 |
|-------|---------|-------|---|--|--|---|
| CYP1 | 1A | 1A1 | ? | ベンツピレン | 7,8-ベンゾフラボン, エリブチシン, 1-6-プロピルピレン, 2-(4-プロピル)フェナントレン, フラフィリン, エノキサシンと他ニューキノロン系抗菌薬, メトキサレン, シメチジン, 7,8-ベンゾフラボン, フルボキサミン, プロポフェール | Dioxin type → XREs →Aryl hydrocarbon receptor (AhR) →AhR-nuclear transporter (ARNT) →dioxin responsive element (DRE): CYP1A1, 1A2, 1B1, UGT, GST, NQO-1 |
| | | 1A2 | 13 | アセトアミノフェン, アンチピリン, タクリン, カフェイン, クロミブラミン, フェナセチン, ノモキシフェン, テオフィリン, プロハフェノン, メキシレチン, ワルファリン, 芳香族ヘテロ環アミン, アフラトキシンB1, ベンズピシン, プフラロール | | |
| | 1B | 1B1 | 多環芳香族炭化水素, カフェイン, テオフィリン, エトキシマリン, ベンズピレン, プフラロール, アフラトキシン, ソルフィン, O-脱アルキル化 | 7,8-ベンゾフラボン, 2-エチルピレン | | |
| CYP2 | 2A | 2A6 | ? | クマリン, ニコチン | ジエチルジチオカルバマート | Phenobarbital (PB) type*1 → DR-4 →Constitutive active receptor (CAR) →CAR-retinoid X receptor (RXR) →PB responsive enhancer module (PBREM): CYP2B, UGT1A1, GST, MRP2, OATP2/4 Rifampicin (RIF) type*2 → ER-6/DR-3 →Pregnane X receptor (PXR)-RXR →xenobiotic responsive enhancer module (XREM) : CYP3A, UGT, SULT GST, AhR, MDR1, MRP2 Hepatocyte nuclear factor-4α- (Fatty acyl CoA thioesters) → DR: CYP2D6, 2C9, 2B6, 2A6, 3A5, 3A4 Hepatocyte nuclear factor-1α (HNF1α) |
| | | 2A7 | ? | | | |
| | 2B | 2B6 | <1 | シクロホスファミド | ? | |
| | | 2B7 | 4 | | | |
| | 2C | 2C8 | 1 | トリプタミド, S-ワルファリン, NSAIDs, | スルファフェナゾール, シメチジン, プロクローム, | |
| | | 2C9 | 15 | フェニトイン, ロサルタン, トラセミド | ベンズプロマロン, フルコナゾール, チクロピジン | |
| | | 2C19 | 4 | S-メフェニトイン, ジアゼハム, ヘキサバルピタール, R-メホバルピタール, オメプラゾールと他のプロトンポンプ阻害薬, プログアニル, エトイン | オメプラゾール, シメチジン, フルボキサミン | |
| 2D | 2D6 | 2 | メトプロロールβ遮断薬, デキストロメトルファン, イミプラミン等三・四環系抗うつ薬, コデイン, フレカイニド他クラスIC抗不整脈薬等計50種 | キニジン, フルオキサセチン, ハロキサセチン, ベルフェナジン, ハロペリドール, シメチジン | | |
| 2E | | 7 | アセトアミノフェン, イソフルラン, エタノール, エンフルラン, クロロピキサゾン, ハロタン | クロロメチアゾール, ジエチルジチオカルバマート(メチルピラゾール), アミノアセトニトリル | | |
| CYP3 | 3A | 3A3/4 | 30~50 | フェジピリンと他のジヒドロピリジン系のCa拮抗薬, シクロスポリン, テストステロン, タクロリムス, エリスロマイシンと他のマクロライド系抗菌薬, リドカイン, トリアゾラム, キニジン, カルバマゼピン, テストステロン | ケトコナゾール, イトラコナゾール, ゲストデン, ジルチアゼム, ベラハミル, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, グレーフフルーツジュース成分(フラノクマリン?) | |
| | | 3A5 | | | | |
| CYP4 | 4A | 4A | | エイコサノイド等の脂肪酸のω酸化 | ? | Clofibrate→PPAR, 4M; PB→CYP4M, Phthalate →CYP4T, SXR, PR → CYP4A4 |
| | 4B | 4B1 | | バルプロ酸のC3,4,5で水酸化; C3,4で不飽和化 | | |
| | 4F | 4F | | 4F1/5-LTB4; 4F1, ラウリン酸; 4F4, エイコサノイド | | |

Abbreviations : AHR, aryl hydrocarbon receptor ; ARNT, aryl hydrocarbon receptor nuclear transporter ; DRE, Dioxin responsive element ; PB, phenobarbital ; CAR, constitutive active receptor ; PBRE, PB responsive element ; BXME, a battery of xenobiotic metabolizing enzymes ; MDR1, multidrug resistance protein ;

(Tateishi et al, 1997 ; Oesterheld, 1998 ; 市川, 2000 ; 越前, 2001 ; Roman, 20002 等の資料より大西鐘壽, 2002 作成)

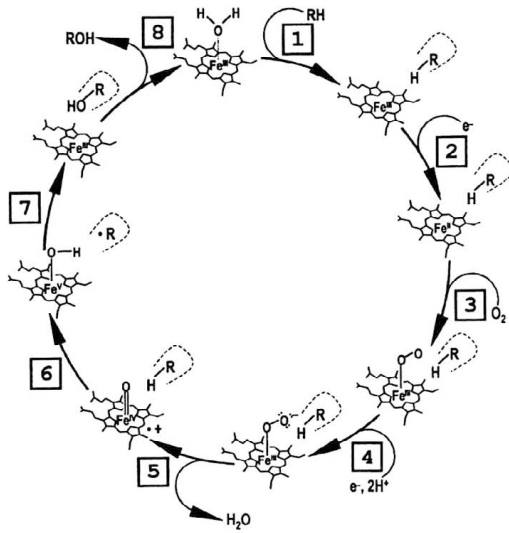


図20 シトクロムP450の触媒サイクル
(Miles CS et al, 2000 より)

(1) 基質 (RH) の Fe への結合, (2) 第1電子移行, (3) それによる鉄還と酸素との結合, (4) 第2電子移行, (5) oxyferryl 中間体, (6) と (7) 基質の反応, 水酸化された生成物の結合部位から拡散と反応サイクルの完了

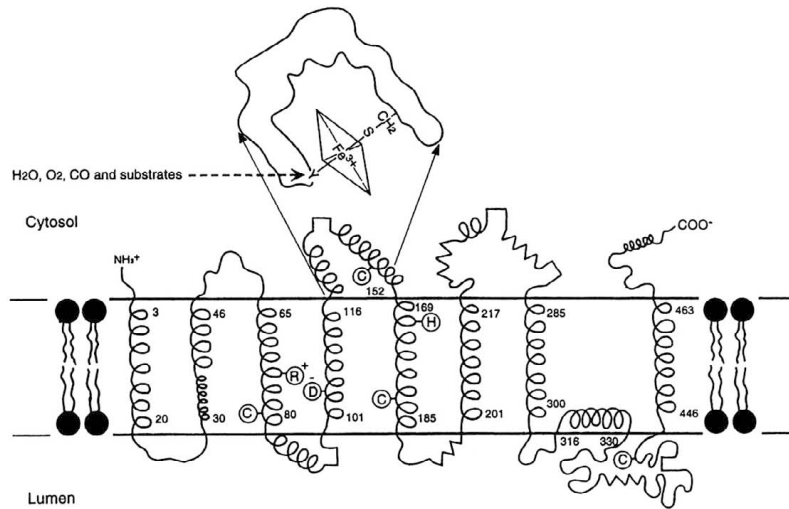


図21 肝小胞体膜の脂質二重層に局在するシトクロムP450B1のトポロギー (Tarr et al, 1983より改変)

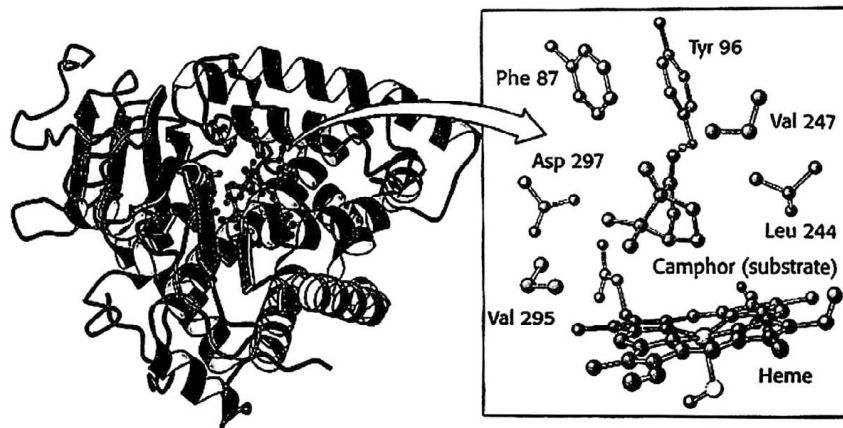


図22 シトクロムP450酵素と基質との複合体の構造 (Berg et al, 2001)

左側の図はシトクロム P450 酵素と基質 (カンファー) との複合体の構造, 右側の図は酵素の活性中心を構成する酵素蛋白質のアミノ酸残基と基質との立体的相互関係を示す

存在し、環境汚染物質であるダイオキシン (Pohjanvirta & Tuomisto, 1994; Huff et al, 1994) に代表される多環及びハロゲン化芳香族炭化水素、芳香族アミン、エストラジオール等と幾つかの薬物代謝に必須である (Parkinson, 1996)。長年にわたって肝における CYP1 の遺伝子発現の制御機構について多面的に研究されてきた。図 23 に示すように核内受容体でなく PAS スーパーファミリーの一種であるアリルヒドロカーボン受容体 (aryl hydrocarbon receptor: AhR) により制御されている (Nebert et al, 2000)。しかし、それとは異った発現が起こることより AhR 以外の制御も関与していると考えられている (Hines & McCarver, 2002)。

CYP1A1 (表 10) : 個体発生における意義については、マウス成熟卵に恒常的に CYP1A1 mRNA が検出され、受精後 12 時間以内に 100 倍以上に増加し、発生初期に受精卵を取り巻く環境にダイオキシン等の AhR のリガンドが存在すれば速やかに分解して安全性を確保する働きをしている (Dey & Nebert, 1998)。しかしながら、2 細胞期 (1.5 日) には CYP1A1 mRNA の増加は速やかに減少に転じ、胎盤細胞期 (3.5 日) と同じ値に低下する。着床前の胎芽において AhR 遺伝子発現が起こり (Peters J, 1995)、発生途中において AhR を介する CYP1A1 プロモータ活性 (Campbell, 1996)、AhR (Willey et al, 1998) 及び ARNT (Jain et al, 1998) の発現、AhR-ARNT-CYP1A1 が調和をもって発現し (Abbott et al, 1999)、正常な受胎能の維持 (Abbott et al, 1999)、ダイオキシン催奇形性 (Peters et al, 1999c) に関与している。

胎生中期迄は RT-PCR による mRNA や免疫学的手法により CYP1A1 が発現していることが立証されている。それらの成績と一致して、胎児の肝、肺、副腎は胎生 6 ~ 12

週、8 ~ 21 週、11 ~ 17 週にそれぞれ CYP1A1 mRNA が検出され、在胎週数が進むにつれて減少するが、腎では検出されない (Omiecinski et al, 1990)。しかし、成人ではいずれの組織にも検出されない。それ故、胎生末期、周生期或いは小児期早期に遺伝子抑圧 (suppression) が起こると考えられている。

CYP1A2 (図 24) : 特異的な免疫学的手法や PT-PCR により胎生 11 ~ 24 週の胎児肝に検出されない (Maenpaeae et al, 1993; Hakkola et al, 1994; Yang et al, 1995; Shimada et al, 1996b)。Tateishi (1997) は生後 4 週の 2 例の児において成人値の 10% の CYP1A2 蛋白質の発現を証明している。Sonnier & Cresteil (1998) は胎生期や新生児期は検出されていないが、生後 1 ~ 3 カ月で発現し、生後 1 歳で成人値の 50% に達すると報告している。

CYP1B1 (Murray et al, 2001) : この発現や発癌物質の代謝に関する役割は非常に興味深い。胎生 12 ~ 19 週の胎児肝の 6 例中 3 例に CYP1B1 mRNA が発現しているが、著しい個体差が認められている (Hakkola et al, 1997)。胎児と成人のいずれも肝では検出されないが、胎児の腎、脳、副腎、肺に証明されている (Shimada T, 1996a)。

(2) CYP2 (表 10)

CYP2A : ヒトの CYP ファミリーでは CYP2 は 18 種と最も多様である。成人の肝では高い値は発現していないが、肝以外の嗅粘膜を含む幾つかの組織では比較的高い値が見い出されている (Su et al, 1996)。ニコチン、タバコの煙中の発癌物質等のような吸入する毒物の代謝に関与している (Liu et al, 1996)。CYP2A6 と CYP2A13 は胎生 13 ~ 18 週のヒト胎児鼻粘膜の 8 例中 7 例に免疫学的手法及び RT-PCR で検出されるが、成人値の 1 ~ 5% に過ぎな

表 10 ヒト肝第 I 相薬物代謝酵素系の個体発生の要約

| | 出生前三半期 | | | 出生後 | | | 成人 | 転写制御因子 | |
|-----------------|--------|-----|-----|-----|------|-------|----|--------------|----------------------|
| | 第 1 | 第 2 | 第 3 | 新生児 | 1 歳迄 | 10 歳迄 | | 核内受容体 | 肝特異的転写制御因子 |
| CYP1A1 | + | + | ? | - | - | - | - | AhR | NF-1 |
| CYP1B1 | ? | ±? | ? | ? | - | - | - | AhR | NF-1 |
| CYP1A2 | - | - | - | - | + | + | + | AhR | NF-1 |
| CYP2A6 | - | - | - | ? | + | + | + | | HNF-1 |
| CYP2B6 | - | - | ? | ? | ? | + | + | CAR, PXR | C-EBPa, HNF-4 |
| CYP2C9(6), (19) | - | - | - | + | + | + | + | GR, CAR, PXR | HNF-3, C/EBPα, HNF-4 |
| CYP2D6 | - | ± | ± | + | + | + | + | | C-EBPα, HNF-4 |
| CYP2E1 | ? | + | ? | + | + | + | + | | HNF-1α |
| CYP2J | ? | + | ? | ? | ? | + | + | | |
| CYP3A7 | + | + | + | + | - | - | - | PXR, CAR, GR | |
| 3A4/3A5 | - | - | - | + | + | + | + | | |
| FMO1 | + | + | + | - | - | - | - | | |
| FMO3 | ± | - | - | ± | + | + | + | | |
| ADH1 | + | + | + | + | - | - | - | | |
| ADH2 | - | + | + | + | + | + | + | | |
| ADH3 | - | - | + | + | + | + | + | | |

C/EBP, エンハンサ結合蛋白質; NF, HNF, hepatocyte nuclear factor; +, 活性・蛋白質検出可; -, 活性・蛋白質検出不可

(Chen et al, 1994; Cairns et al, 1996; Carpenter et al, 1996; Whitlock, 1999; Metz et al, 2000; Honkakoski & Negishi, 2000; Quattrochi & Guzelian, 2001; Jover et al, 2001; Hara & Adachi, 2002; Hines & McCarve, 2002; Tirona et al, 2003 等の資料より大西鐘壽, 2002 作成)

い。在胎と共に発現が高くなる傾向がある (Gu et al, 2000) が、CYP2A7は検出されていない。胎児肝では CYP2A は発現していない (Maenpaeae et al, 1993 ; Hakkola et al, 1994 ; Shimada et al, 1996b ; Gu et al, 2000)。肝の CYP2A6は1歳で成人値ないしそれに近い値が発現していると報告されている (Tateishi et al, 1997)。

CYP2B : CYP2B6は幾つかの薬物や毒物の代謝に非常に重要である (Parkinson, 1996)。その遺伝子発現は、Cの項で論ずる核内受容体の一種である constitutive active receptor (Sueyoshi et al, 1999) や pregnane X receptor (Goodwin et al, 2001) により一部制御されている。成人肝では一般に検出されるが、個人差が大きい原因の一部にはその遺伝子多型に帰せられる (Lang et al, 2001)。胎生 11 ~ 24 週のヒト胎児肝では免疫学的プローブ法 (Maenpaeae et al, 1993) や RT-PCR 法 (Hakkola et al, 1994) により検出されていないが、生後1歳以内に成人値の約10%が発現する (Tateishi et al, 1997)。

CYP2C (表 10, 図 24) : このファミリーは CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19の4種類から成る。この内 CYP2C9とCYP2C19にコードされた酵素が成人肝に最も豊富に存在している (Shimada et al, 1994)。CYP2C 遺伝子産物は基質薬物としてフェントイン, トルブタミド, ジアゼパム, オメプラゾール, チェニリック酸, ジクロフェナックを含む多数の薬物代謝に重要である (Parkinson, 1996)。この遺伝子ファミリーは非常に特徴的な機能的変異を伴った高度の遺伝子多型が認められている。Treluyer (1997) によれば、胎生 16 ~ 40 週の 50 例の胎児肝に CYP2C 蛋白質ないしトルブタミド代謝活性は検出できなかったが、興味深いことに、CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18の転写物は成人値の10%位検出されたことから、転写後の制御機構が働いているとされている。CYP2C 酵素の遺伝子発現は分娩を契機として在胎期間に関わらず出現する。分娩後

24時間以内の活性値は低いが、新生児期は成人値の30%位の値を示し、生後1歳位迄は変動しない。これは主としてCYP2C9の遺伝子発現によるものである。しかし成人値に達する経過はまだ不明である。発達の変動の重要性については乳児突然死症候群の肝の CYP1A2, 2C, 2E1, 3A, 4Aの値と活性を測定した例で、CYP2C9が特異的に対照に比べて3倍の高い値を示す (Treluyer et al, 2000)。アラキドン酸から EET と HETE への反応は CYP2C8 と CYP2C9 が関与し、前者は肺血管の弛緩を来し呼吸抑制ないし無呼吸を惹起すると考えられている。

CYP2D6 (表 10, 図 24) : 成人肝の総 CYP 量の2%を占めるに過ぎないが (Shimada et al, 1994)、鎮咳薬, 降圧薬, 三環系抗うつ薬を含む多くの薬物代謝に関与している (Parkinson, 1996)。Treluyerら (1991) は60例の試料について研究し、胎生30週未満の胎児肝の CYP2D6 蛋白質及び mRNA は30%に成人値の5%位が見い出され、在胎30週を過ぎると約50%になるが、成人値の15%に過ぎなかったという。しかし、CYP2C9と同様にCYP2D6蛋白質は在胎週数による変動が認められず、出生を転機として増加し、新生児期に成人値の約50~70%の値にまで増加する。興味深いことに、定常状態の CYP2D6 の mRNA は成人では蛋白質と相関するが、胎児では相関しないことから、個体発生の途上ではCYP2D6の転写後の制御機構が働いている可能性が示唆されている (Treluyer et al, 1991)。

CYP2E1 : 基質として有機溶剤 (エタノール, 四塩化炭素, クロロフォルム, トルエン, ベンゼン, トリクロロエチレン) や薬物 (アセトアミノフェン, カフェイン, クロゾキサソ, ダブゾン, 幾つかの麻酔薬) の代謝に関与している。多くの不明な制御機構により基質である有機溶媒により遺伝子発現が誘導される (Parkinson, 1996)。在胎16週の胎児肝の CYP2E1 値は成人値の10~30%が検出されるが24週迄は変化しないという (Carpenter et al, 1996; Juchau

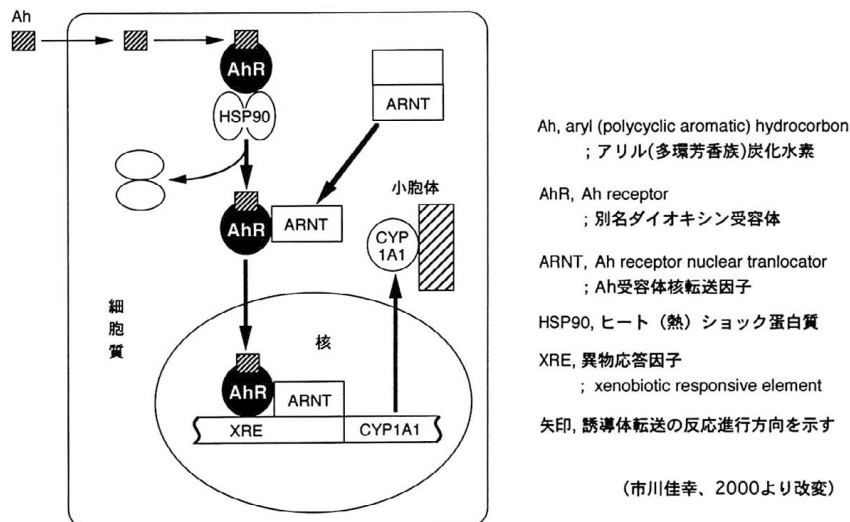


図 23 P-4501A1 (CYP1A1) 誘導機構 (P-450 遺伝子の転写活性化機構) (市川, 2000より改変)

et al, 1997)。CYP2E1はアルコール等の有機溶媒による催奇形性を研究する上で興味深い。胎生7～9週の臓器形成期では肝よりも脳に多く発現している(Brzezinski et al, 1999)。Vieira et al (1996) は出生を転機としてCYP2E1の速やかな発現を証明している。これらの変化が遺伝子の5'-領域の CpG メチル基が失われることに伴って起こることから、DNAのメチル化がCYP2E1の個体発現に伴う遺伝子発現制御していることが示唆されている。この遺伝子も他のCYP2ファミリーと同様に在胎週数に関係なく出生を転機として遺伝子発現が起こるようである。Vieira et al (1996) によれば肝CYP2E1は出生後漸次上昇して1歳で成人値の30～40%に到達し、10歳で成人値に達する。

CYP2J2：成人では心、胃腸管、腎、肝、肺において遺伝子発現が著しい(Wu et al, 1996)。レチノイン酸の酸化的不活性化やアラキドン酸のエポキシ化による生理活性

物質の生合成に関与している(Scarborough et al, 1999)。CYP2J 蛋白質は胎生13～18週の肝と嗅粘膜において成人値に匹敵する量が発現している(Gu et al, 2000)。生理活性を有する化合物の生合成や不活性化に関与しており、しかも著しい遺伝子発現が認められる事実から、個体発生の観点から重要である。

(3) CYP3Aファミリー (Watkins, 1994; Thummel & Wilkinson, 1998; de Wildt et al, 1999a; Guengerich, 1999)

CYP3A (表10, 図24)：成人では肝や腸管のCYP含量の30～40%を占め、しかも種々の薬物と毒物の代謝に関与している(表11)。CYP3Aの遺伝子発現に著しい個人差が認められる(大西他, 1982)のはPXRとCARによる制御と遺伝子多型により一部説明されている(Kuehl et al, 2001)。

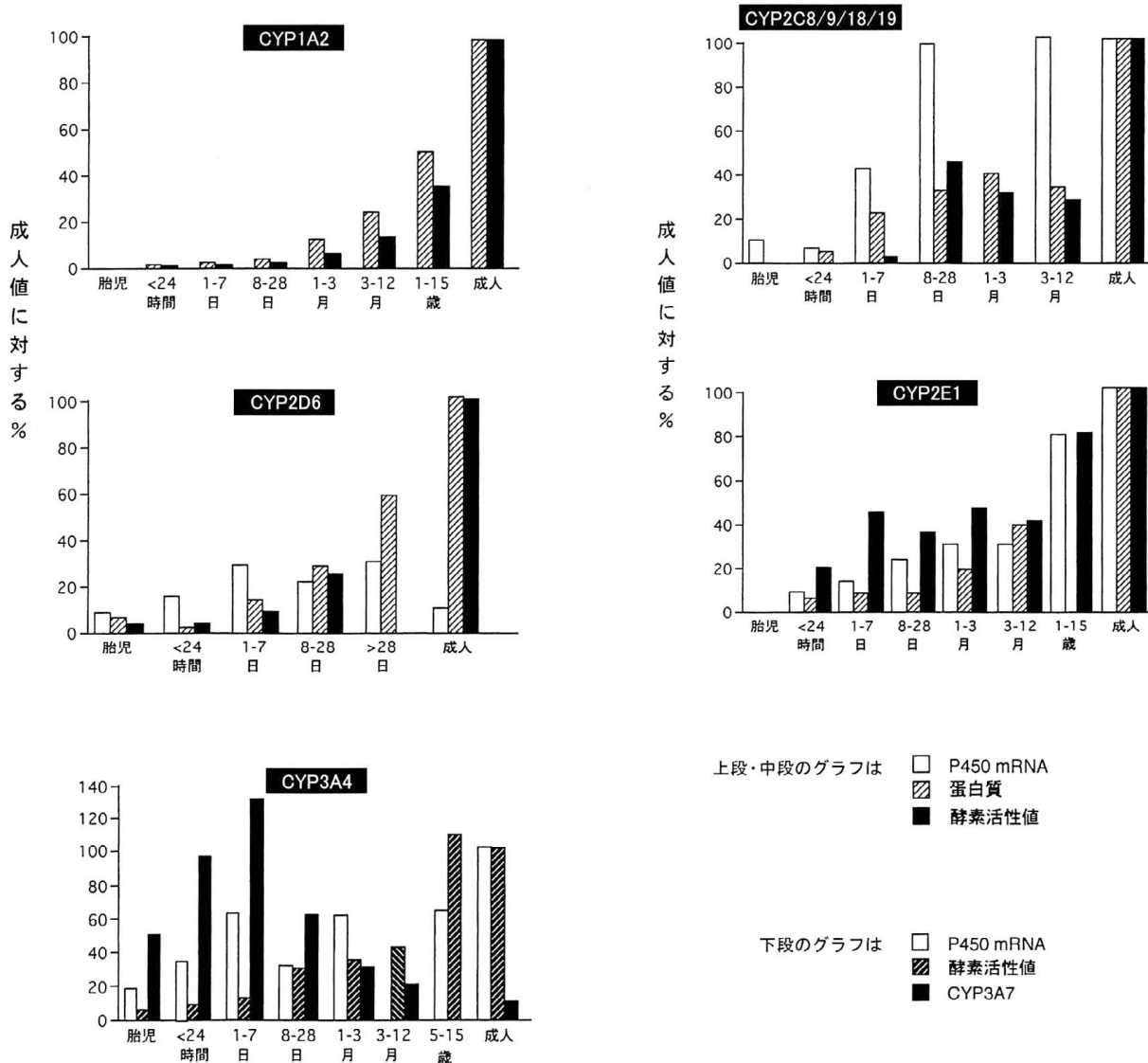


図24 ヒト肝におけるCYPmRNA, 蛋白質, 酵素活性の値の個体発生的変動 (Alcorn & McNamara, 2002 改変) すべての値は成人値の割合 (%) で表されている。

表11 CYP3A4の基質薬物(ステロイドを含む)

| | |
|---|---|
| Acetaminophen (quinoneimine formation) | Lidocaine (N-deethylation) |
| Alfentanil (noralfentanil formation) | Lisuride (N-deethylation) |
| Alpidem(Pmpy1 α , β) | Loratidine (dcscarboethoxyloratidine formation) |
| Alprazolam | Losartan (alcohol, aldehyde oxidation) |
| Amiodarone(N-deethylation) | Lovastatin (6',0 β , 6'-exo-methylene, 3'', 3', 5'-dihydrodiol) |
| Amitriptyline (N-demethylation) | Meloxicam |
| Altelinic acid(debenzylation) | Merck KgaA EMD 68853 |
| Astemizole | Methadone (N-demethylation) |
| Atorvastatin | Midazolam (1', 4') |
| Bayer R4407[(+)(K8644)] (pyridine formation) | Mifepristone (RU486) (N-demethylation) |
| Bayer R5417[(-)(K8644)] (pyridine formation) | N-Hydroxyarginine |
| Benzphetamine (M-demethylation) | Nevaripine |
| Budesonide(6 β) | Nicardine (pyridine formation) |
| Carbamazepine(10, 11-epoxidation) | Nifedipine (pyridine formation) |
| Citalopram (N-demethylation) | Niludipine (pyridine formation) |
| Clarithromycin | Nimodipine (pyridine formation) |
| Clopidogrel | Nitsoldipine (pyridine formation) |
| Clozapine | Nitrenedipine (pyridine formation) |
| Codeine (N-demethylation) | Novartis PSC 833 |
| Colchicine (2, 3) | Novartis SDZ NKT 343 |
| Cortisol (6 β) | Omeprazole (S, 5) |
| Cyclobenzaprine | Oxodipine |
| Cyclophosphamide | Paclitaxel (taxol) (3'-phenyl para-OH) |
| Cyclosporin A (AM9, AM1, AM4N; nomenclature formerly M1, M17, M21) | Progesterone (6 β , some 16 α) |
| Cyclosporin (N) | Propfenone |
| Dapsone (N) | Proquanol (cyclization) |
| Dehydrocorticosterone 3-sulfate (16 α) | Quetiapine (Seroquel)(S plus N, O-dealkylation) |
| Delavirdine (6', N-dalkylation) | Quinidine (3, N) |
| Dextromethopphan (N-demethylation) | Rapamycin(41, others) |
| Diazepam (3) | Retinoic acid |
| Digitoxin | Ritonavir |
| Diltiazem | Sameterol (α) |
| Docetaxel (taxoterc) (t-butyl) | Schering AG ergot CQA 206-291 |
| Ebastine (alcohol oxidation) | Sequenavir |
| 17 β -Estradiol (2, 4) | Sertindole (N-deallylation) |
| Erythromycin (O-demethylation) | Sufamethoxazole (N) |
| Ethylmorphine (N-demethylation) | Sulfentanil |
| 17 β -Ethinylestradiol (2) | Tacrolimus (FK 506)(several) |
| Etoposide | Tamoxifen (N-demethylation) |
| Felodipine (Pyridine formation) | Tasosartan |
| Finasteride(t-butyl) | Teniposide |
| Flutamide | Terfenadine ('- butyl, N-dealkylation) |
| Gemander | Terguiride |
| Gestodene | Testosterone (6 β , trace 15 β , 2 β) |
| Granisetron (7, 9) | Tetrahydrocannabinol |
| Haloperidol (alcohol oxidation) | Theophylline |
| Ifosfamide | Toremifine (4, N-demethylation) |
| Imipramine(N-demethylation) | Triazolam |
| Indinavir | Trimethadone (N-demethylation) |
| Irinotecan(CTP-11) (piperidine α) | Troleandomycin (N), |
| Ivermectin(several) | Verapamil |
| Lansoprazole (5) | Warfarin(R-10, S-3dehydro) |
| Lepetit MDL 73005 (8[[2-2,3-Dihydro-1, 4- benzo-dioxin-2-yl] methylalmino] ethyl] 8- azaspiro [4,5] decane-7,9-dione) (M1,M5) | zatosetron (N) |
| | zonisamide |

()は CYP3A4 により酸化反応を受ける分子内の部位が証明されている場合を示す。(Guengerich, 1995)

図25に示すように、胎児肝のCYP3A7は胎生50-62日に検出され、周生期迄に著しい遺伝子発現が起こり、生後1週で低下し始め1歳で殆どの例で検出されなくなる。一方、CYP3A4/5は生後1週で劇的に上昇し、1ヶ月で成人値の30%に達する。CYP3A7の減少とCYP3A4/5の上昇が同時に起こるので、両者の和は発達時期において一定値を示すことが証明されている(Lacroix et al, 1997)。CYP3A4/5は成人の腸管に多量に存在し重要であるが、胎

児では肝以外の組織に認められないが、個体発生的発現は興味深い問題である(Hines & McCarver, 2002)。

b) Flavin 含有 monooxygenase (FMO) の個体発生, c) アルコール脱水素酵素 (ADH), d) アルデヒド脱水素酵素のそれぞれのヒトにおける個体発生については前掲の表10に示した。

e) NAD(P)H:quinone oxidoreductase I (NQO-1)

図26の右上に示すように、キノン化合物(Q)は活性酸

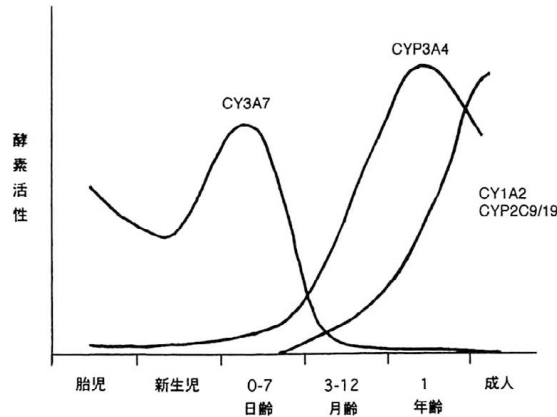
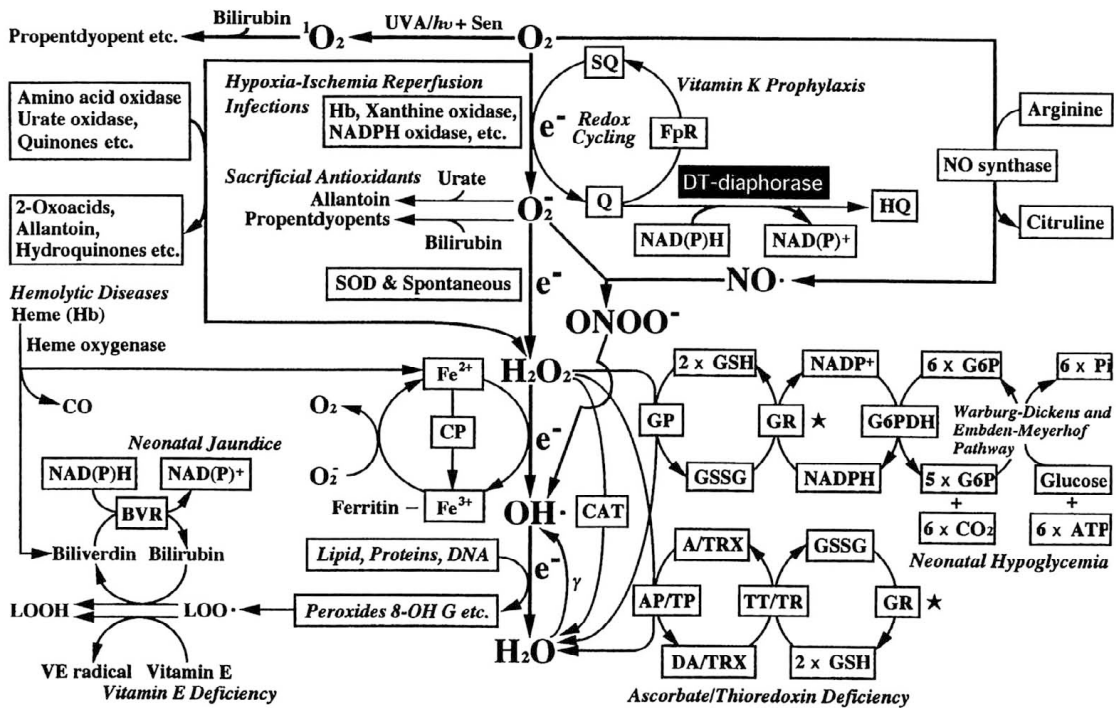


図25 ヒト肝小胞体におけるアイソフォーム特異的のプローブを用いて測定したCYP3A4/3A7及びCYP1A2, 2C9/19の活性の発達の変動プロフィール (de Wildt, 1999等の資料より作成)



Sen, sensitizer; SQ, semiquinone; Q, quinone; HQ, hydroquinone; R, reductase; CP, ceruloplasmin; Fp, flavoprotein; NO, nitric oxide; SOD, superoxide dismutase; CO, carbon monoxide; BV, biliverdin; CAT, catalase; GSH, reduced glutathione; P, peroxidase; GSSG, oxidized glutathione; A, ascorbate, T, thioredoxin; DA, dehydroascorbate; TT, thioltransferase;

図26 活性酸素の代謝に占めるNQO-1 (DT-diaphorase) の意義 (大西鐘壽, 1997より改変)

素代謝の第一段階の酸化還元サイクル (redox cycling) による一電子還元で活性酸素の一種であるO₂を発生させ酸化ストレスを惹起する。白ヌキでDT-diaphorasと表したNQO-1は生体にとって危険なセキノン化合物 (SQ) の生成を回避して2電子還元により安定なヒドロキノン誘導体 (HQ) とし、次いで抱合体として排泄を促す方向へ導く重要な働きをしている (Siegel et al, 2001)。

II. 第II相反応 (抱合反応) とヒトにおける発達の変動 (表12)

薬物の第II相反応 (抱合反応) は通常は薬理活性を不活化 (解毒) して特異的な輸送体の基質に変化させ主として

MRP2 (cMOAT) を介して胆汁や尿中への排泄を促す働きをしている。例外的に薬理活性の発現ないし増強を来す例もある。

UGTの基質特異性は表13の如くである。代表的な基質クラスのUGT活性は次頁の表14に示した。

1. グルクロン酸転移酵素UDP-glucuronyltransferase (UGT)

1) 基礎的事項

UGT酵素蛋白質はアミノ酸残基の配列に基づく系統樹によりUGT1とUGT2の二つの遺伝子ファミリーに分類されている。今日迄に350種類余りの多数の基質が同定されている。UGTは526から533個のアミノ酸残基から成り、N末

表12 ヒト肝第II相薬物代謝酵素系の個体発生の要約

| | 出生前三半期 | | | 出生後 | | | | 転写制御因子 | |
|----------|--------|----|----|-----|-----|------|----|--------------|--|
| | 第1 | 第2 | 第3 | 新生児 | 1歳迄 | 10歳迄 | 成人 | 核内受容体 | 肝特異的転写制御因子 |
| UGT1A1 | - | - | - | + | + | + | + | CAR | HNF-1, C-EBPα (1A7;HNF-1) (1B1;HNF-1α, C/EBPα) |
| UGT1A3 | ? | + | + | + | + | + | + | | |
| UGT1A6 | - | - | - | + | + | + | + | | |
| UGT2B7 | ? | + | + | + | + | + | + | | |
| UGT2B17 | ? | + | + | + | + | + | + | | |
| SULT1A1 | ? | + | + | + | + | + | + | GR | |
| SULT1A3 | ? | + | + | + | + | + | + | GR | |
| SULT2A1 | - | - | + | + | + | + | + | PXR | |
| EPHX1 | + | + | + | + | + | + | + | | |
| EPHX2 | ? | + | + | + | + | + | + | | |
| GSTA1/A2 | + | + | + | + | + | + | + | AHR, PXR, GR | |
| GSTM | + | + | + | + | + | + | + | | |
| GSTP1 | + | + | + | + | - | - | - | | |
| NAT2 | + | + | + | + | + | + | + | | |

+, 活性・蛋白質検出可; -, 活性・蛋白質検出不可; ?, 実施未.

(Sladek et al, 1994; Hansen et al, 1997; Bernard et al, 1999; Toide et al, 2002; Hines & McCarver, 2002 等の資料より大西鐘壽, 2002 作成)

表13 UGTの基質 (Tukey & Strassburg, 2000)

| Human glucuronides | Substrates* |
|----------------------------------|---|
| Linkage through -O- | |
| Aryl hydroxy (ether) | Simple and complex phenols, anthraquinones and flavones, opioids and steroids, hydroxylated coumarins |
| Aryl or alkyl enolic | Coumarins, steroid-dione structures |
| Alkyl hydroxy | Primary, secondary, tertiary alcohols |
| Acyl hydroxy (carboxylic esters) | Bilirubin, carboxylic acids |
| Linkage through -S- | |
| Aryl and Alkyl thiols | No examples reported |
| Linkage through -C- | No examples reported |
| Linkage through -O- | |
| Sulfonamides | No examples reported |
| Nonquaternary | Primary and secondary amines, arylamine N-OH, tetrazoles |
| Quarternary | Cyclic tertiary, alicyclic tertiary, imidazoles, pyridines, triazoles |

*Examples of chemical classes used by different laboratories to demonstrate specificity toward expressed human UGTs.

端側に多種多様な化学構造の異なる物質に対応できる基質特異性に関わる認識序列(約260個のアミノ酸残基の内35個)を有しC末端側ではUGT1とUGT2との間で高度に保存されている約290個のアミノ酸配列から成り、しかもUGT1AではC末端側の245個のアミノ酸配列が全く同一である。シグナル配列が369から407アミノ酸残基に存在し小胞体膜の脂質二重層の厚みに相当する疎水性アミノ酸残基の配列が存在する(図29)。膜に固定するために疎水性アミノ酸残基の配列のC末端側に荷電を有するアミノ酸残基の集塊が存在する。UGT酵素蛋白質は小胞体膜に局在し、活性中心を小胞体内腔に向けたトポロジーである

と推定されている(Tephly, 1990)。

グルクロン酸抱合を受ける幾つかの基質の化学構造式と結合部位は図27のようである。

2) 第II相反応に関与する酵素の発達(表12)

a) UGT遺伝子と先天異常

UGT1Aファミリー

ヒトのUGT1A酵素は基質特異性を決定するエクソン1と、それらに共通の2から5迄のエクソンとから成る(図29)。UGT1A1活性と血清ビリルビン値との関係は図28のようである。

表14に示すように、ビリルビンのグルクロン酸抱合

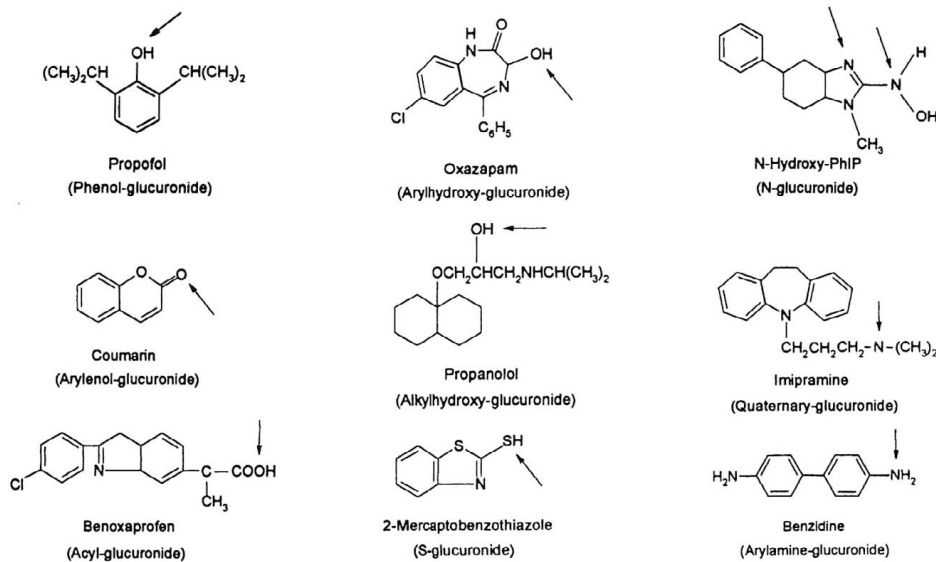


図27 グルクロン酸抱合される幾つかの基質の構造式とその結合部位 (Tukey & Strassburg, 2000)

表14 代表的基質クラス別のUGT活性値 (Tukey & Strassburg, 2000)

| Chemical class | 1A1 | 1A3 | 1A4 | 1A6 | 1A7 | 1A8 | 1A9 | 1A10 | 2A1 | 2B4 | 2B7 | 2B15 | 2B17 |
|--------------------------|------|-----------------|-----|-------|-----|------|------|------|------|-----|------|------|------|
| Simple phenols | 1900 | 239 | 30 | 2400 | 175 | 1346 | 5300 | 88 | 735 | 0.4 | 5 | 167 | 38 |
| Complex phenols | 420 | 299 | 11 | 13300 | 480 | 2217 | 1200 | 85 | 2440 | 0.2 | 3 | 176 | 7 |
| Aliphatic alcohols | ND | 0 | 75 | ND | ND | 0 | 270 | ND | 1290 | 0 | 388 | 41 | ND |
| Anthraquinones/flavones | 1720 | 1072 | 0 | 0 | 57 | 1534 | 2500 | 35 | 320 | ND | ND | 103 | ND |
| Coumarins | 800 | 1970 | 0 | 1100 | 220 | 4970 | 1500 | 11 | 898 | 0 | 4 | 170 | 0 |
| Bilirubin | 400 | 0 | 2 | 0 | 0 | ND | 0 | ND | ND | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bile acids | 0 | 10 ^b | 0 | 0 | ND | ND | 0 | 0 | ND | 1.8 | 20 | 0 | 0 |
| Carboxylic acids | 0 | 121 | 0 | ND | 0 | 0 | 170 | 0 | 68 | 0 | 1.8 | 0 | ND |
| Primary amines | 0.3 | 84 | 540 | 10600 | 0 | 42 | 1800 | 0 | 22 | ND | 2.5 | 0 | ND |
| Secondary amines | 0 | 12 | 240 | ND | ND | 15 | ND | 20 | ND | ND | ND | 0 | ND |
| Tertiary amines | 0 | 87 | 165 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | ND | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Heterocyclic amines | 0 | 49 | ND | 50 | 3 | 71 | 91 | 156 | ND | ND | ND | ND | ND |
| Opioids | 0 | 130 | 0 | 0 | ND | 126 | 0 | ND | 73 | 0 | 3462 | 0 | ND |
| C ₁₈ steroids | 350 | 313 | 25 | 0 | 6 | 711 | 450 | 48 | 40 | 0.3 | 980 | 14 | 0 |
| C ₁₉ steroids | 0 | 0 | 110 | 0 | 0 | 43 | 0 | 4 | 207 | 0 | 2 | 73 | 15 |
| C ₂₁ steroids | 0 | ND | 130 | ND | ND | 0 | ND | ND | 53 | 0 | 0 | ND | 8 |
| Sapogenins | 0 | 0 | 330 | ND | ND | 0 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |

各クラスで決められた基質を用いて測定した活性値 (pmol/min/mg・蛋白質)

■, 対照群 (平均±SD), $1320 \pm 514 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, $n=27$;
 □, ジルベール症候群; ●, クリーグラナー症候群I型;
 ○, クリーグラナー症候群II型; ⊙, フェノバル投与例

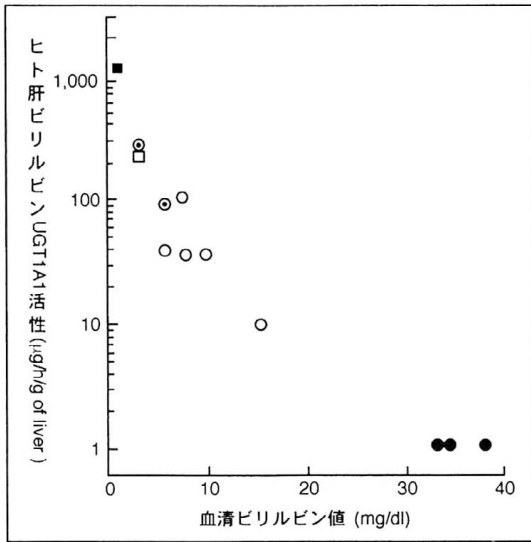


図 28 正常対照群と先天代謝異常症の肝ビリルビン UGT1A1 活性値と血清ビリルビン値との関係 (上図) と先天代謝異常症の代表的な遺伝子の異常 (右図)

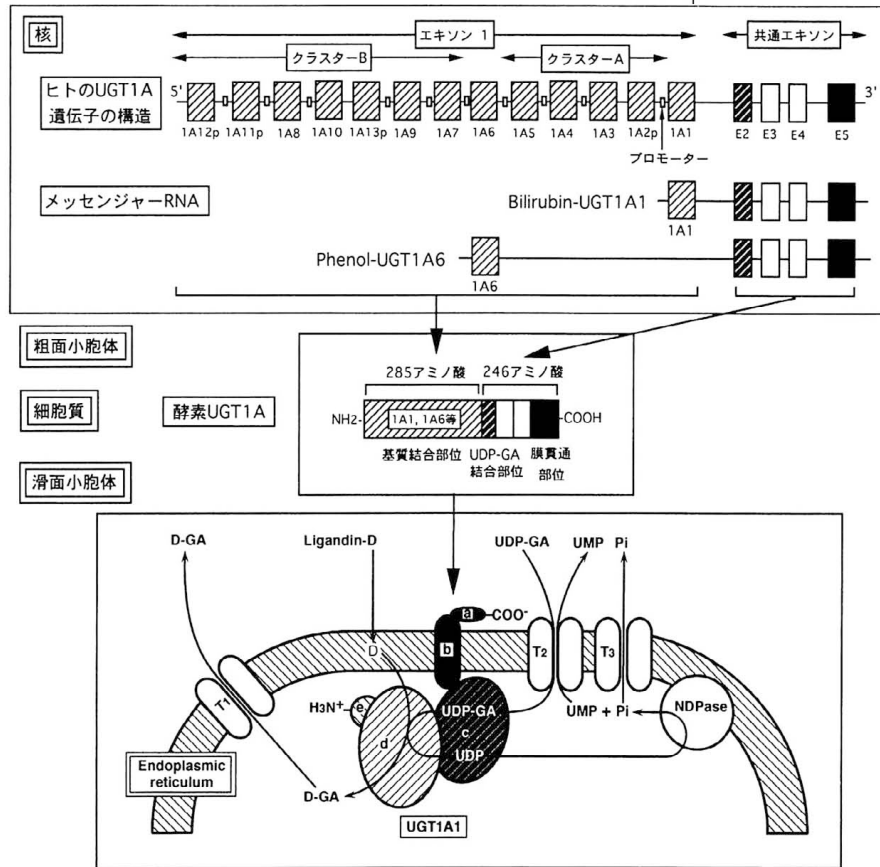
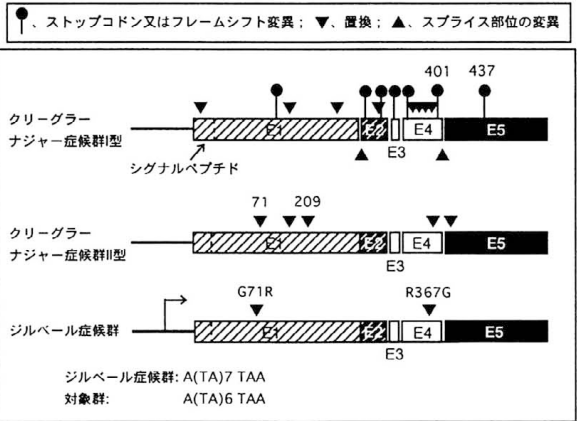


図 29 ビリルビンやイリノテカン等を基質とする UGT1A1 の滑面小胞体におけるトポロジー (下) (Onishi et al, 1996より改変)

間 (Soars et al, 2002) に相関関係が証明されている。

このUGT1A1はビリルビン以外にイリノテカンやエチニルエストラジオール (Ebner et al, 1993), 生体異物 (フェノール, アントラキノン, フラボン), 内因性ステロイド (Senaf et al, 1994) を基質とする。最近, 抗腫瘍剤であるイリノテカン治療開始前に予めUGT1A1遺伝子多型の診断が白血球減少, 骨髄抑制, 下痢という重篤な副作用を回避する上で有用であることが立証され (Ando et al, 2000; Gagne et al, 2002), 至適個別化医療として図30に示すように活用されている点が注目される (Tukey et al, 2002)。

一方, UGT1A3は胎児や新生児に既に成人値の30%位活性が存在する (Burchell et al, 1989)。UGT1A6はアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合 (30頁の図33の左上) に主として関与し, 胎生期は活性が存在せず新生児にはわずかに認められ, 10歳過ぎてから成人値に達する (Alam et al, 1977; Rollins et al, 1979)。クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合はUGT2Bによると考えられているが正確にはまだ不明で, その発達が遅いことが, 有名な gray syndromeの原因とされている (McCarver & Hines, 2002)。

UGT2ファミリー

基質としてモルフィンに特異性を有するUGT2B7は胎生15-27週に成人値の10-20%が発現し, 胎生期は在胎週数により変化しないが (Pacifci et al, 1982), 出生を転機として上昇し始め生後2-6か月で成人値に達する (Choonara et al, 1989)。UGT2B17はアンドロゲンに対する代謝活性を有し胎児肝では成人値の3%に相当し, 新生児期に13%迄上昇する (Leakey et al, 1987)。それ以後の変化については不明である。

b) 臓器組織の遺伝子発現について

図31, 図32のように肝はUGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9と2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15である (Choonara et al, 1989)。UGT発現量は肝では個人差が認められないのに対し (Onishi et al, 1979; Kawade & Onishi, 1981), 消化管などそれ以外の臓器組織では非常に変化に富んでいる (Strassburg et al, 2000)。例えば十二指腸はUGT1A1, 1A4, 1A6, 1A10でUGT2Bは認められない, 空腸ではUGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A10と2B15など極めて特徴的である。

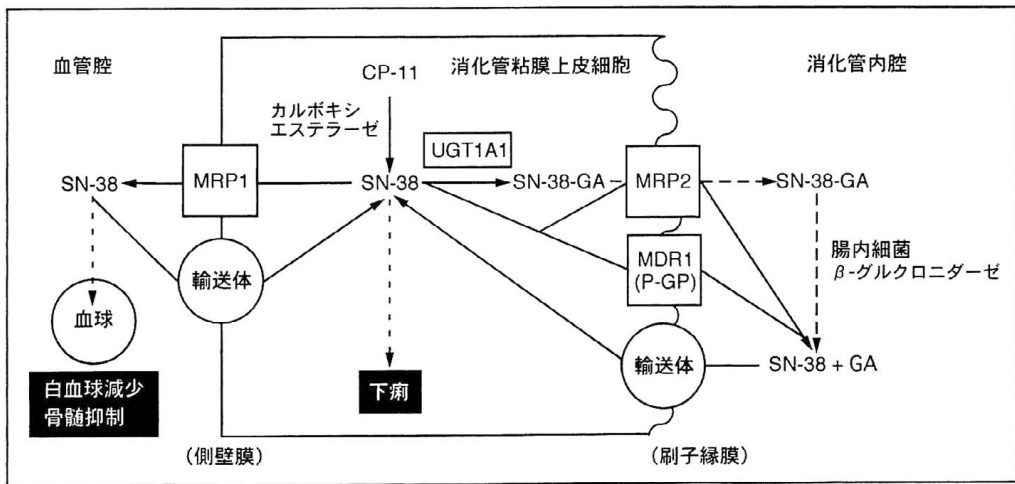
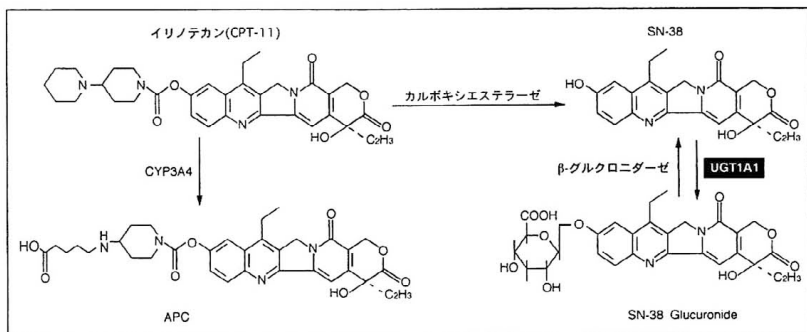


図30 イリノテカン (CPT-11) の代謝 (上の図) と毒性の発現機構 (下の図)

消化管粘膜上皮細胞においてイリノテカン (CPT-11) のカルボキシエステラーゼによる加水分解で生成される活性物質 (SN-38) はUGT1A1によりグルクロン酸抱合体へ不活性化されて, 消化管粘膜上皮細胞の刷子縁膜に局在しているMRP2により消化管内へ輸送されて糞便へ排泄されるか, 腸内細菌叢のβ-グルクロナターゼにより加水分解されて再び活性物質 (SN-38) となって吸収される。この他に, SN-38の排出と吸収, さらに側壁膜から血管内への排出と血管内から粘膜上皮細胞内への移行との動的なバランスが崩れてSN-38の細胞内蓄積に傾くと下痢等の副作用が発現する。また血球や骨髄への障害による白血球減少や骨髄抑制が惹起される。

c) ヒト肝 UGT1A 活性の発達

図19に示したように、ヒト肝の特定の基質や薬物等に対する総UGT活性の発達の変動については2-アミノフェノールに対するUGT活性(1A1, 1A6, 1A9)もヒト肝においては、ビリルビンと同様に出生を転機として上昇し、生後100日で成人の値に達し、それ以後は変化しない特徴的なパターンを示す(Onishi et al, 1979)。

アセトアミノフェンの生体内代謝は次頁の図33に示すよ

うで、乳児期の尿中排泄パターンは、硫酸抱合体が主体で漸次グルクロン酸抱合体が主体となり、日本人と白人(Levy et al, 1975)との間に差のないことが立証されている(李, 大西, 1978)。

2. 硫酸転移酵素 Sulfotransferase (SULT)

少なくとも11種類の酵素がコードされ3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)を一方の基質とし、種々の内因性及び外因性化合物の硫酸抱合を行う(Nagata &

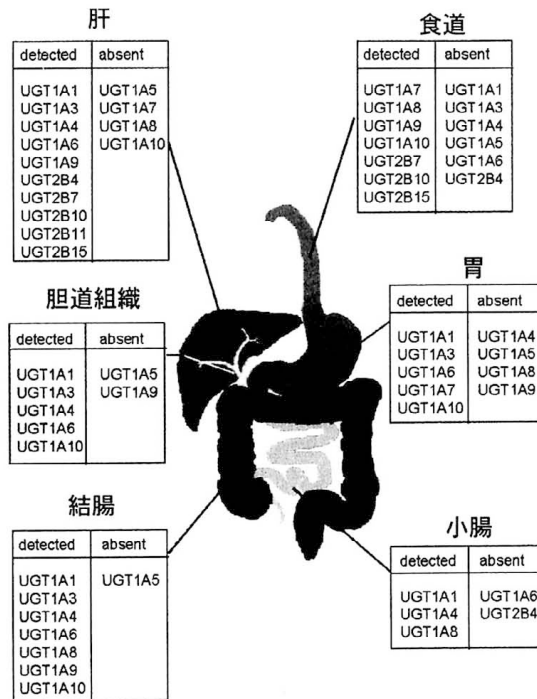


図31 種々のUGTsの肝と消化管の部位による発現差異 (Tukey, Strassburg, 2000)
各組織のcDNAクローニングないしRT-PCR法による遺伝子転写物の定量値

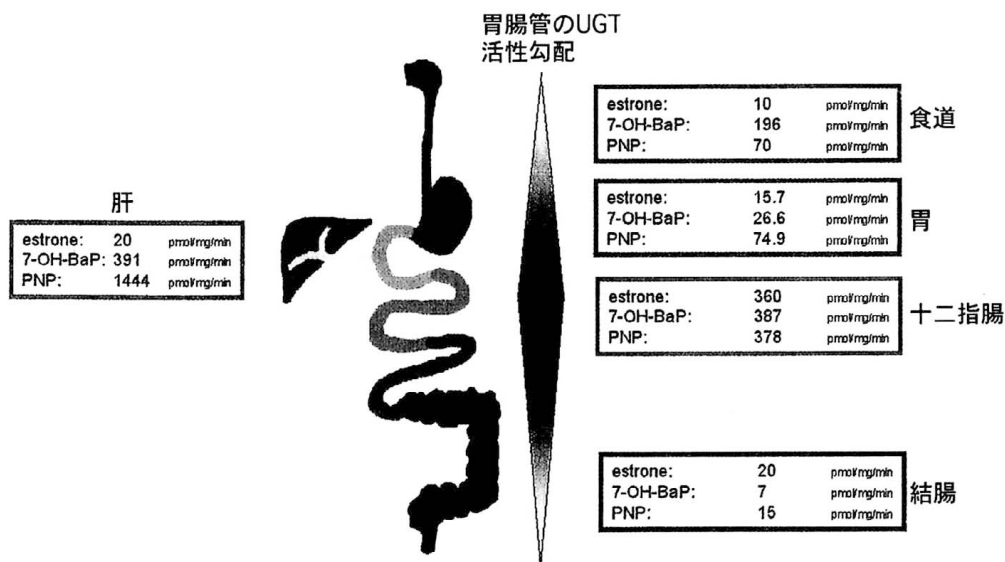


図32 ヒトの消化管粘膜上皮細胞の四角で囲った各部位のUGT1A1活性値とその口腔から肛門までの活性値の勾配の模式図 (Tukey & Strassburg, 2001)

Yamazoe, 2000)。ドーパミン (DA) に対するSULT1A3については、胎生18-25週の胎児肝と腎の活性は22-76歳の成人肝のそれに比べて高値で、肺と腸管については差がないことが証明されている (Cappiello et al, 1991)。一方、p-ニトロフェノールの抱合に関与するSULT1A1はすべて成人の方が高値である。β₂-アドレナリン受容体アゴニストであるリトドリンに対する活性は在胎14-27週の48例の胎児肝と6例の胎児肺、腎、腸管について検討され、値のバラツキが大であるが、肝、腎、肺は大体同じ位の値で腸管の値の50%位という (Pacifici et al, 1993)。成人値は肝と腎ではそれぞれ50%、90%位減少し、腸管と肺では差が認められない。胎児と成人との間に差が認められるにもかかわらず、胎児の在胎週数によるSULT1A3の活性値の変化が認められないことから、胎生末期か出生後に低下が起こると考えられている。

SULT2A1の個体発生についてはデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) を基質としてラットのSULT2A1酵素蛋白質に対して作成したウサギの抗体を用いた研究によれば、胎生25週以前の胎児肝には活性値も酵素蛋白質も検出感度以下であるが、胎生の後半に著しく上昇し、新生児期に早くも成人値に達することが報告されている (Barker et al, 1994)。副腎では5倍の活性値と蛋白質含量が認められるが、胎生期及び出生後の変動は観察されていない。腎については活性値は肝の10%位であるが、発達の変動パターンは上述の肝と同じである。SULT1E1はエストロゲンに対する活性で成人値との比較の成績ではないが胎生肺に

出現していると報告されている (Jones AL et al, 1992)。

SULT1C1のmRNAについては胎児の腎で発現が認められ、肝においても低値であるが発現している。成人の胃、甲状腺、腎では著しい発現が認められることから生後日齢とともに変化することが示唆されている (Her et al, 1997)。

アセトアミノフェンの代謝は図33に示した。硫酸抱合体の尿中排泄パターンはUGTの項で述べた。

3. エポキシドヒドロラーゼ Epoxide hydrolase (EPHX)

この酵素反応は加水分解の一種として図18の左のように第I相反応の範疇に分類されることもある。第I相反応に属する酵素的酸化反応により反応性の強いエポキシドがしばしば形成される。EPHXはこの中間代謝産物の究極の解毒酵素としてトランス-ディヒドロジオール (trans-dihydrodiol) 誘導体の生成を触媒するため重要である。当初、小胞体に局在する酵素が一種類と考えられていたが、小胞体 (EPHX1) と細胞質 (EPHX2) の二種類の存在が判明した。胎生16~25週の胎児の肝、副腎、腎、肺についてベンツピレン4,5-オキシドを基質として測定され、肝と副腎では150pmol/min/mg蛋白質、腎と肺では50pmol/min/mg蛋白質という値が報告されている (Pacifici et al, 1983)。胎生10-25週の間で肝の活性値が上昇する傾向を示すということ以外に例数が少なく、またバラツキも大きいため明確な結論は得られていなかった (Pacifici & Rane, 1983)。その後、免疫学的手法を用いて在胎17~27週の8例の胎児肝では40~400pmol/mgマイクロゾーム蛋白質であるのに対し成人肝では750~1200pmol/mgマイクロ

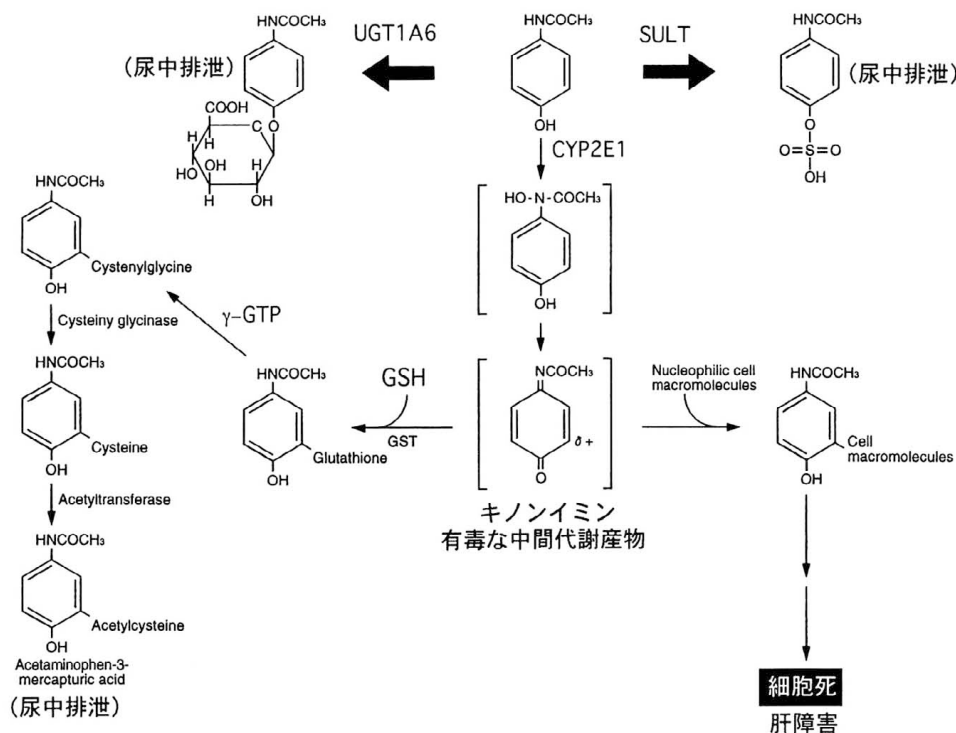


図33 アセトアミノフェンの代謝経路とそれによる肝障害成立機構とグルタチオンの意義 (Mitchell et al, 1974より改変)

ゾーム蛋白質で、胎児肝も成人肝のいずれにおいても蛋白質量と活性との相関が認められることが報告されている (Cresteil et al, 1985)。発達的な変化については (Omicieski et al, 1994)、胎生 7.5 週のヒト胎芽における肝の EPHX1 活性が 30pmol/min/mg S9 蛋白質に対し、胎生 22 週では 290pmol/min/mg S9 蛋白質と直線的に上昇し、この値は成人値の 1/2 に相当し、活性値と蛋白質の量との相関は認められるが、活性と mRNA 量の間には相関が認められないことより種々の制御機構が働いていることが示唆されている。肺では胎生 12 週で EPHX1 活性は 16pmol/min/mg S9 蛋白質で在胎による変化は認められていない。成人の活性は 2 ~ 65pmol/min/mg S9 蛋白質であるが、事実 EPHX1 の胎児肺における発現は成人値に近い値を示す。

EPHX2 についてはスチレンオキシドを基質として用い、胎生 15-24 週の 10 例の胎児肝について検討され 230pmol/min/mg 蛋白質の活性が認められ、14 例の 29-69 歳の成人では 4 倍の高い活性を認めたという (Pacifci et al, 1983)。トランス-スチルベンオキシドのヒドロラーゼ活性は在胎 14 週の胎児肝において認められている。個人差が大きい、在

胎 27 週迄は、平均値は 55.2±89.6pmol/min/mg 細胞質蛋白質量で、活性の変化は認められず、以前の報告と同様 30 歳の成人値は胎児の値の 5 倍以上と報告されている (Pacifci et al, 1988)。

ヒト肝のカルバマゼピンエポキシドを基質とするヒドロラーゼ活性 (EPHX1 と EPHX2 の和) は胎生初期より認められ在胎が進むにつれて上昇し、出生と共に急速に一旦低下し、出生後は年齢と共に再び上昇する興味深いパターンを示す成績を得ている (大西, 伊藤, 1996)。

4. グルタチオン抱合 Glutathione-S-transferase (GST)

肝細胞内のビリルビン、BSP 等のリガンジンと称する結合蛋白質 (Y-protein/ligandin) として見出された。その後に GSH-ST (通常、GST と略す) 酵素蛋白質であることが判明した。アセトアミノフェンの大量投与時の防御系としての GSH 抱合が有名である (図 33)。数多くの興味深い研究が行われて来たが、既に詳細な記載がある (Strange et al, 1989; Sheehan et al, 2001) のでここでは代表的なヒトの個体発生による変動の例について図 34 を示すに止める。

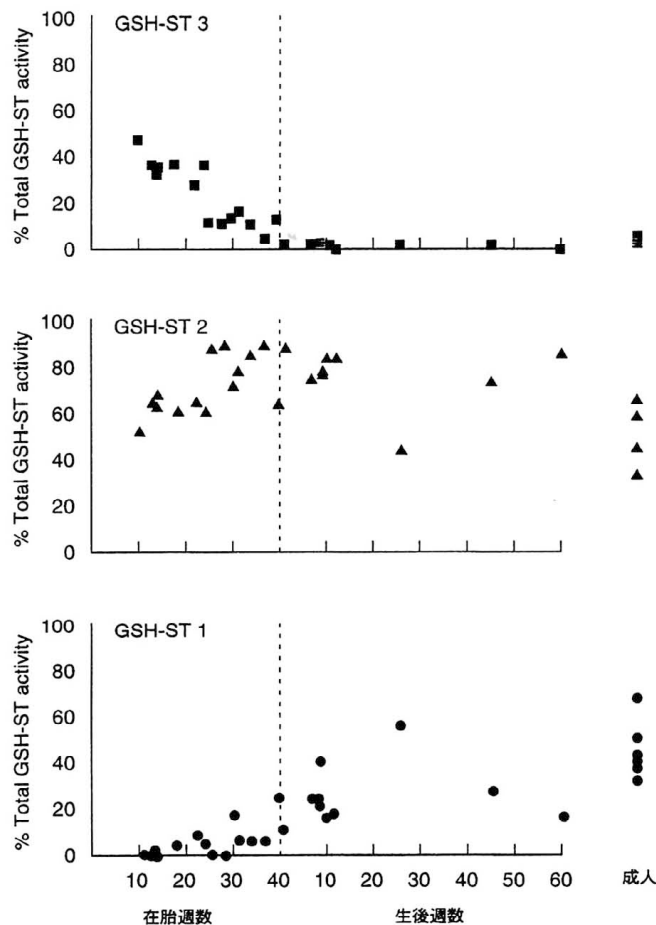


図 34 ヒト肝のスチレンオキシドに対する GSH 転移酵素活性 (GSH-ST: GST) の発達の変動プロフィール (Pacifci et al, 1983)

D. 核内受容体等による薬物代謝酵素と輸送体の制御

I. 基礎的事項

1. 核内受容体の機能；基本転写因子と転写制御因子による遺伝子発現についてはA項の2～4頁で述べた。器官形成等の個体発生の初期のみならず成熟や代謝生理機能調節等の殆ど総ての局面に決定的な役割をしている。核内受容体は、図35に示すように、転写制御因子として、

統合的代謝機能の調節を遂行する過程で、内因性（ステロイドや甲状腺ホルモン、ビタミンD等）及び外因性（薬物に代表される生体異物等）の生理活性を有する低分子脂溶性物質の細胞内濃度のセンサーとして機能している。かくして、核内受容体は複雑で常に変化している細胞内環境に対応して、タイミングよく的確に生理的応答をするために標的遺伝子の発現制御能を有し恒常性を維持している。

2. 核内受容体の構造と機能；図36のように、その特徴からA～E (F) の領域に分けて考えられている。特異的なDNA配列への結合はDNA binding domain (DBD) による2つのZnフィンガーを持つC領域を介して行われる。リガ

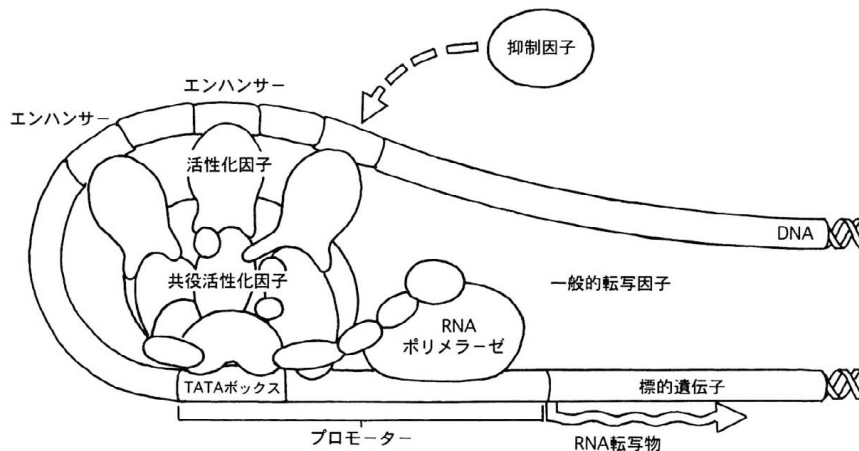


図35 標的遺伝子発現の転写制御因子による制御

転写装置はRNAポリメラーゼIIとプロモーター領域へ結合する基本転写因子から成り、多くの細胞に共通である。遺伝子(DNA)発現の制御に関与するDNAのプロモーター領域のTATAボックスやエンハンサー領域と活性化因子・共役活性化因子・抑制因子と転写因子との相互作用の一般的なスキーム。プロモーターは標的遺伝子のすぐ上流に位置し、転写制御因子(活性化因子や抑制因子)の制御領域への結合は転写前に起こり、プロモーターの近くに位置し、通常は上流、時には下流に位置している。エンハンサーのような上流の制御領域は転写開始点から何キロベースも離れている場合もある(Wolpert et al, 2002)

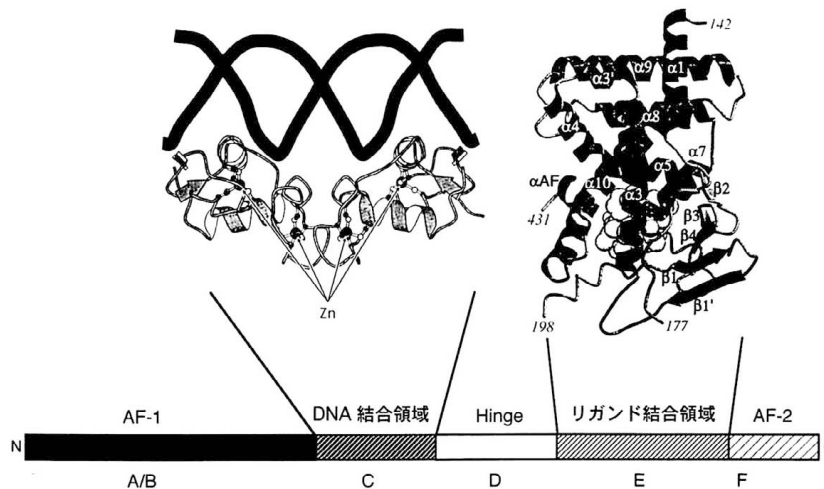


図36 核内受容体クラスIIのpregnane X receptorの構造と機能 (Watkins et al, 2001; Berg et al, 2002より作成)

ンドとの結合は ligand binding domain (LBD) と称する E 領域で、リガンドのドックである結合部位のポケットによって行われ、また、二量体 dimer 形成モチーフとしても機能する。転写活性化能 (activation function; AF) は A/B 領域と E 領域の 2 箇所が存在し、それぞれ AF-1 と AF-2 と呼称されている。A/B 領域の AF-1 は恒常的に転写活性化能を保持している。E 領域の AF-2 はリガンドと結合することによりコンフォメーションの変化が起こり、リガンド依存的に転写共役活性化因子 (coactivator) と会合して標的遺伝子の発現を惹起する。要するに、E 領域は 12 個の α ヘリックス構造から構成され、リガンドのポケットはヘリックス 3, 4, 5 で形

成され、リガンドが結合すると E 領域の立体的構造変化として特にヘリックス 12 の角度の変化が惹起されることによると考えられている。

3. 分類; 既に 3 頁の表 1, 表 2 に詳細を記載したが、核内受容体は図 37 に示すクラス I からクラス IV に分類され、薬物代謝に関係する核内受容体は、その内の主としてクラス II に属し、図 38 に示すように、RXR をパートナーとする。核内受容体の内、甲状腺ホルモン、コレステロール、胆汁酸等の重要な生理活性を有する内因性物質をリガンドとする TR, LXR, FXR 等は結合部位のポケットの形状が小さく、従って特異性が厳しい。一方、リガンドに対する特異

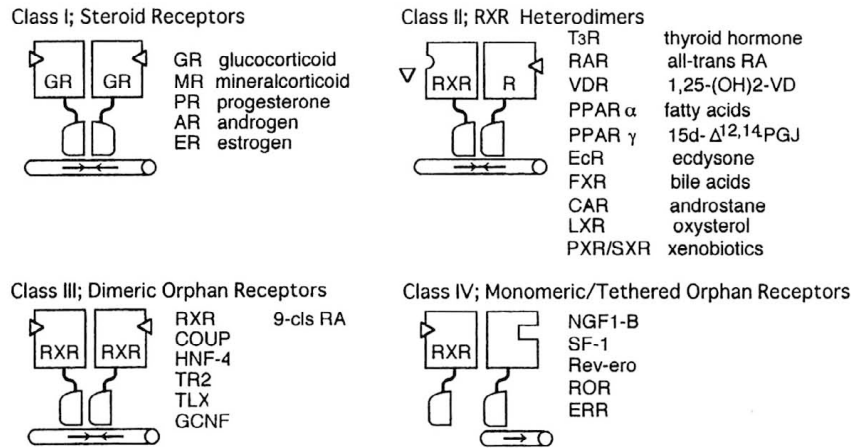


図 37 核内受容体 (クラス I, II, III, IV) の構造と機能

薬物代謝に関与する核内受容体はクラス II に帰属し、RXR とヘテロダイマー (二量体) を形成して標的とする DNA の結合部位との相互作用により遺伝子発現を惹起する (Olefsky, 2001 より改変)

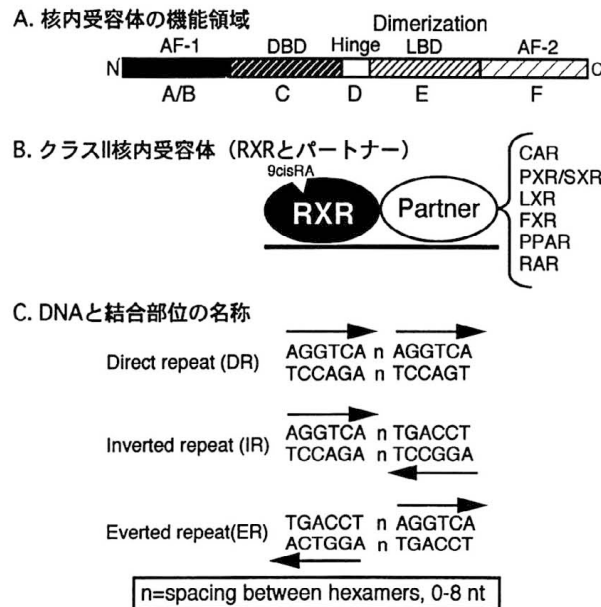


図 38 核内受容体の機能領域と DNA 結合エレメント (Mangelsdorf et al, 1995; Karpen, 2002 より改変)

性が低く結合部位のポケットが大きいAhR, CAR, PXR/SXRはダイオキシン, ベンツピレン等の生体異物やフェノバルビタール, リファンピシン等の薬物をリガンドとして, それ等の細胞内濃度を感知するセンサーとして働く。

4. **総合的制御機構**; 従来の薬物代謝酵素の誘導や阻害の概念の枠を越えて, 核内受容体が細胞内の外因性及び内因性のリガンド (生体異物・薬物, 胆汁酸, コレステロール等) の濃度に対するセンサーとして働き, 薬物代謝酵素の遺伝子のみならず体内の諸臓器組織の輸送体蛋白質の遺伝子に対し, 場合によっては他の核内受容体を介して総合的制御機構が作動する。換言すれば生体内のリガンド濃度を感知してその濃度を一定以下に維持する機構が存在する。
5. **要約**; ①ダイオキシンに代表される多環炭化水素化合物等に対する受容体であるアリルヒドロカーボン受容体 (aryl hydrocarbon receptor: AhR) との相互作用による第 I 相及び第 II 相反応の生体異物代謝酵素バッテリー (a battery of xenobiotic metabolizing enzymes: XME) の遺伝子発現の増強による CYP1 や UGT, GSH-S-T 等の誘導が惹起される (Nebert et al, 2000; Gu et al, 2000)。
②フェノバルビタール等に対する constitutive active receptor (CAR) との相互作用による XME (CYP2B, UGT 等) のみならず輸送体 (MDR1, MRP) の遺伝子発現増強, 更には pregnane X receptor (PXR) とのクロストークが立証されている。
③リファンピシン等に対する PXR との相互作用による XME (CYP3A4, UGT 等) と輸送体 (MDR1, MRP2, OATP2 等) の遺伝子発現増強 (Edwards et al, 2002; Goodwin et al, 2002a, b; Sueyoshi & Negishi, 2001; Russel et

al, 2002; Gerk, 2002; Karpen, 2002; Lee G et al, 2001) のみならず, 上述のように, CAR とのクロストークが起こることも知られている (Xie & Evans, 2001; Courtois et al, 2002)。

リガンドの濃度が一定の閾値以上となること, 薬物の生体内変化 (第 I 相反応並びに第 II 相反応) に関与する代謝酵素のみならず薬物輸送体の遺伝子発現を促す総合的制御機構として機能している (図 39)。

II. 核内受容体等

1. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) (Gu et al, 2000; Hines et al, 2001)

AhR は 1969 年に既に記載されたが (Nebert et al, 1969), 微量でしかも不安定のため, 近年になってようやくその cDNA として実態が明らかにされた (Ema et al, 1992; Burbach et al, 1992)。19 頁の表 8 に示したように, 核内受容体と異なって, 薬物輸送体の遺伝子発現作用を認めず, ヘテロ二量体 heterodimer のパートナーが RXR でなく, クラス II 核内受容体に認めない多彩な機能を有しているが, 生体異物や薬物の代謝に関与しているの対比して論じた。

AhR 蛋白質のリガンドは (Whitlock, 1999), 地球環境に広く散布されているハロゲン化芳香族炭化水素化合物, タバコの煙やスモッグの多環芳香族炭化水素化合物, 芳香族アミン等が挙げられる (Whitlock, 1999)。脊椎動物への進化の初期の 4 億 5 千万年前に出現したと考えられている (Hahn, 1997)。AhR 蛋白質は細胞内で 2 分子の 90kD heat shock protein (HSP90) と複合体を形成 (Pratt, 1997) して多くの組織において恒常的に存在している (Carver et al, 1993; Dolwick et al, 1993)。AhR 蛋白質のリガンド結

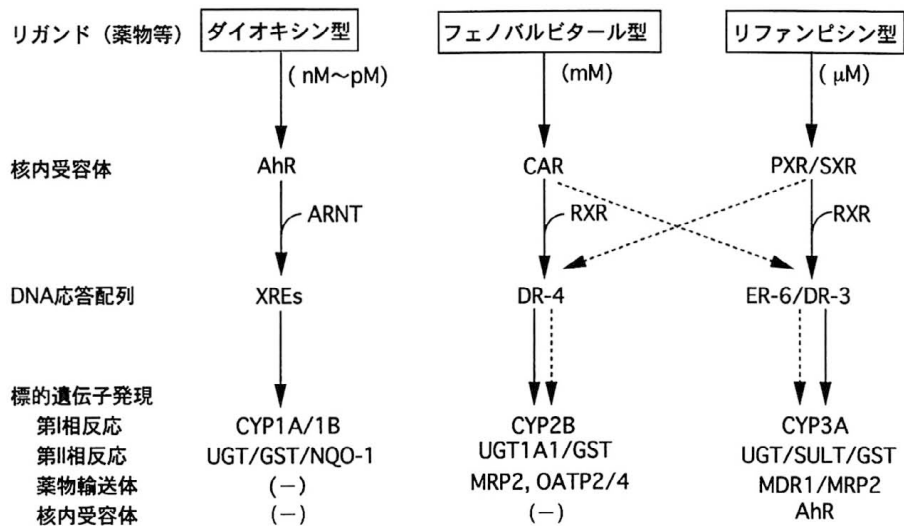


図 39 核内受容体を介するダイオキシン型 (左), フェノバルビタール型 (中央), リファンピシン型 (右) のリガンドによる薬物の生体内変化 (第 I 相反応/第 II 相反応等) 及び薬物輸送体の遺伝子転写制御機構 (Bertilson et al, 1999; Xie, 2001 等の資料より大西鐘壽, 2002 作成) (後の二者のリガンド間のクロストークは波線で示した)

合部位は $3 \times 10 \text{ \AA}$ と $7 \times 15 \text{ \AA}$ の2箇所が重なりあって存在していると考えられている。AhRのダイオキシンに対する親和性(pM)はベンツピレンの3万倍余りの強さを有する(Poland & Glover, 1973)。

AhRはpM～nM濃度のダイオキシン等の生体異物やインディルビン(Adachi et al, 2001)等の内因性リガンド等と結合するとHSP90を解離して活性化されて、図40の上部に示すように、AhRはARNT(Reyers et al, 1992)とheterodimerを形成して核内へ移行する。NF1のような転写因子と相乗的に、次いでダイオキシン誘導遺伝子群の上流の調節領域であるAryl hydrocarbon receptor-responsive element(AHRE), 別名としてxenobiotic/dioxin-responsive element(XRE/DRE)と結合して遺伝子発現を惹起する(Hankinson, 1995)。

AhRを介して、図40の下部に示すように、第I相反応のCYP1A1, 1A2, 1B1及び第II相反応のUGT1A6, GSTA1, NQO-1, AhD3A1(Nebert et al, 2000)の少なくとも6種の遺伝子[Ah] gene batteryの遺伝子発現が促進される。この調和のとれた制御機構に破綻が生ずると酸化ストレスによる細胞障害や発癌が惹起される。遺伝子バッテリー(gene battery)とは一般に連鎖していないアップないしダウンレギュレーションのクロストークする遺伝子群で、それらの効果が組み合わさって機能する性質の制御蛋白質が媒介していると定義されている。個体発生に関連する事項は

CYP1A1にて論じた。

AhRは細胞周期の調節(Weiss et al, 1996)やアポトーシス(Zaher et al, 1998)にも重要な役割を果たしている。例えば、過剰な酸化ストレス等の条件か、逆に適度の酸化ストレス刺激が加わらないとアポトーシスカスケードが作動する(Lee & Shacter, 1999; Hur et al, 2002)。かように、AhRは生存して細胞分裂を持続するかアポトーシスに陥るかの分岐点の鍵を握っている極めて重要な機能をしている。

2. Constitutive active (androstane) receptor (CAR)

CARは1994年に核内受容体として同定され(Baes et al, 1994)、薬物・生体異物、ビリルビンの代謝の重要な制御機構として肝機能の中心的役割を演じている(Sueyoshi & Negishi, 2001; Karpen, 2002)。このリガンド結合部位のポケットの内壁を形成する34個のアミノ酸残基は主として疎水性でその容積は 1170 \AA^3 である(Xiao et al, 2002)。DREとしてDR3, DR4, DR5, ER8が知られている(Sugatani H, 2001)。恒常的に活性で(Forman et al, 1998)、リガンドを必要とせず、アミノ酸残基配列の相同性の差が大きくリガンドに対する特異性に種差が存在する(Tzamali et al, 2000)。フェノバルビタールにより活性化される遺伝子はCARを標的としており極めて複雑である(Sueyoshi & Negishi, 2001)。CYP2B(薬物代謝の25-30%余りを受け持つ)と3A(薬物代謝の50-60%余りを受け持つ)はCARPとXR/SXRの両方の核内受容体の標的遺伝子であり、機能的re-

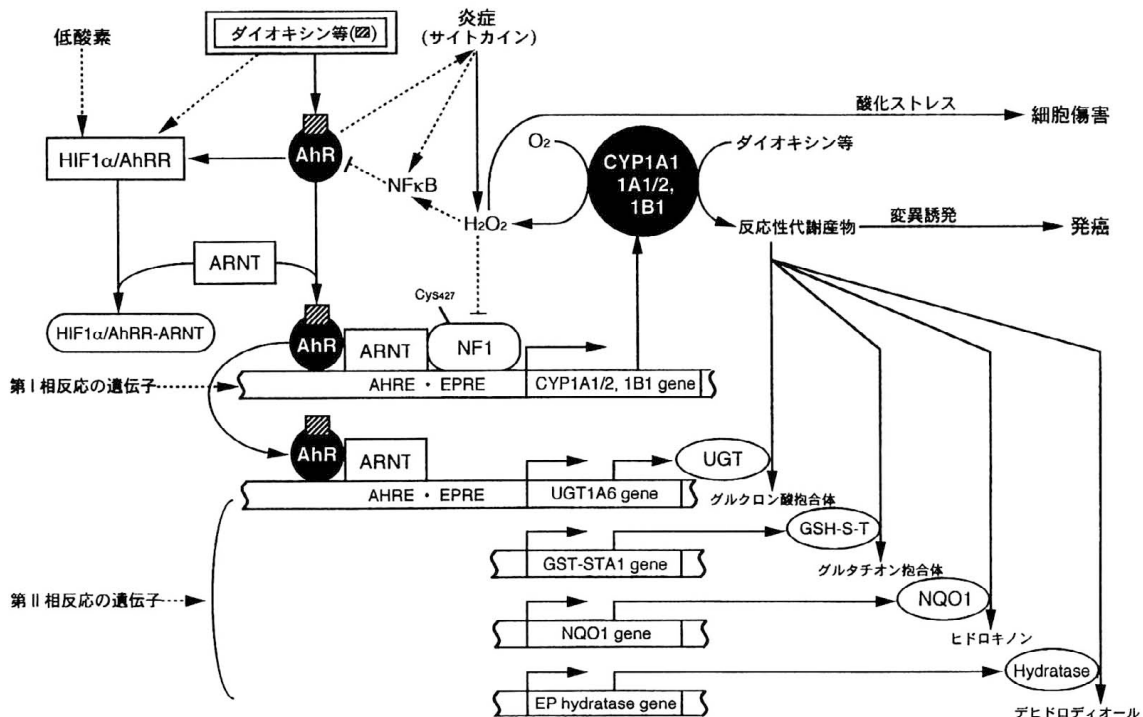


図40 アリル炭化水素化合物の作用発現機構 (Nebert et al, 2000; Barouki & Morel, 2001より大西鐘壽, 2002作成)
 ダイオキシン、ベンツピレンの毒性の発現機構は細胞質内に恒常性に発現しているAhR(aryl hydrocarbon receptor)とリガンドとが結合し、次いでARNTと複合体を形成し、他の活性化因子(NF1)と共に第I相反応に関与する酵素の標的遺伝子であるCYP1A1の遺伝子の核内にあるAHREsと結合してCYP1A1遺伝子の転写活性化によりCYP1A1が生成され、次いで変異原性や酸化ストレスを介して発癌や細胞障害が惹起される。更にAhR-ARNTは第II相反応に関与するUGT1, GST, NQO1, エポキシド水抱合反応酵素群の遺伝子発現を惹起させ反応性の強い危険性の高い代謝産物を解毒する反応が惹起され生体が保護される。

dundancyが存在する (Moore et al, 2000; Wilson et al, 2001; Xie & Evans, 2001)。更に、2Cと4Aも標的遺伝子となっている (Ueda et al, 2002; Gerbal-Chaloin et al, 2002)。

図39に示すように、フェノバルビタールに代表されるリガンドはmM濃度で核内受容体の一種であるCARのみならず次項で述べるPXRとのクロストーク (Xie et al, 2001; Smirlis et al, 2001; Maglich et al, 2002) により共同して、個体を薬物や毒物等の生体異物による毒性から保護するために、第I相反応 (CYP2A, 2B, 2C等)と第II相反応 (UGT, SULT, GST等)の代謝酵素のみならず輸送体 (MDR1, MRP2, OATP2, 4等)を誘導する (Cui et al, 2001)。

肝のビリルビン代謝におけるCARの意義については、グルクロン酸転移酵素UGT1A1遺伝子の活性化の中心的働き (Sugatani et al, 2001)のみならず、抱合ビリルビンの毛細胆管内への一次性能動輸送に係わるMRP2のプロモータにおける制御エレメントを含み (Kast et al, 2002), 更に、CARノックアウトマウスにおいて非抱合ビリルビンの肝細胞内への取り込みに係わるOATP4 (OATP-C)の発現が乏しいことが証明されている (Cui et al, 2001)。要するに、非抱合ビリルビンの管腔側 (basolateral)で類洞内から肝細胞内への取り込み(OATP2)、滑面小胞体におけるUGT1A1によるグルクロン酸抱合、頂端側 (apical)でグルクロン酸抱合ビリルビンの毛細胆管膜のMRP2 (cMAOT)による排泄 (Kamisako et al, 1999)を統合的に制御している。

3. Pregnane X receptor (PXR)

1998年に発見されたPXRのリガンドはゲッシン類ではpregnenolone 16 α -carbonitrile (PCN)として見出され、pregnane activated receptor (PAR)とも呼称されている。ヒトのPXRはPCNに無反応でリファンピシン等をリガンドとするように種差が著しい。そのため、ヒトのPXRを表現するために、単に、steroid and xenobiotic receptor (SXR)かあるいは、纏めてPXR/SXRと記述されているが、リガンドに対する親和性は著しく異なる (Kliwer & Willson, 2002; Goodwin, 2002)。PXRはconstitutive androstane receptor (CAR)や1, 25-(OH)₂VD₃ receptor (VDR)と最も類似している。

PXRのリガンド結合ポケットについては、1220Å³と大きく、球状で、種々様々なリガンドと結合できる。ポケットは門を有するチャンネルを通してリガンドと近づくことができる (Xiao et al, 2002)。ポケットの内壁は28個の主として疎水性アミノ酸残基で形成され、大きなリガンドと結合する場合はポケットは1600Å³位に大きくなる柔軟性を有する。疎水性部位と水素結合部位との距離は3.6~7.6Åの範囲にあり、リガンドと1つかそれ以上の水素結合を形成し得る。結合部位は周りの溶媒に対しループ状に疎水性の残基を露出させている。大きなリガンド分子と結合する場合にこのループが結合部位の空洞と溶媒に通じる穴とを結びつけポケットの拡大を可能にしている。比較的小さいリガンド (フェノバルビタール)のみならず大きいリガンド (リファンピシン)の両方と結合するために必要な柔軟性を有している。

核内受容体の一種であるPXRのリガンドとしてmM濃度のリファンピシン、デキサメサゾン、抗真菌剤 (クロオリマゾール)、メチラポン、糖尿病薬 (トログリタゾン)、HIV (リトナビル)、タキゾール (抗癌剤) St. John Wort、環境汚染物質、プロゲステロン、エストロゲン、コルチコイド、二次胆汁酸 (リコトール酸:LCA, 3-ケトLCA)等がある。これ等のリガンドはPXRを活性化させる。その機能ないし特徴として上述のように、AF-1, DNA結合領域 (DBP)、核内受容体であるretinoid X receptor (RXR)と2量体 (heterodimer)の形成に関与する領域、AF-2, 核内受容体のリガンド結合部位となるポケットを有する。

4. Liver X receptor (LXR)

自然界に存在する本来のリガンドはオキシステロール (oxysterol)である24(S)25-エポキシコレステロール (epoxycholesterol), 20(S)-, 22(R)-, 24(S)-, 27-ヒドロキシコレステロール (hydroxycholesterol)や細胞内の多くの生体異物、ステロイド、ある種の胆汁酸に対して肝のセンサーとして機能し、これらのリガンドが肝細胞内で一定濃度以上に達すると結合して活性化され、肝細胞内への取り込み、代謝や排泄に関与する酵素や輸送体遺伝子発現を統合的に制御する (Berge et al, 2000; Kast et al, 2002; Javitt, 2002)。

肝では胆汁酸の生合成や代謝、コレステロールの移動、脂肪酸の生合成、リポ蛋白質代謝を制御する。コレステロール7 α -水酸化酵素 (CYP7A1)についてはネズミ科では誘導するが、ヒトではその遺伝子のプロモーターLXREが含まれていないのでオキシステロールやLXRにより制御を受けない。ABCA1は磷脂質の排出を促進し、種々の細胞からのコレステロールの排出を促し、腸管からの吸収を阻害する。ABCA1の先天代謝異常はTangier病として血漿中のHDL値の異常低下を来す。ABCG5/8はコレステロールやシトステロール (植物ステロール)の胆汁中へ排泄を促進する。腸管では肝と同様ABCG5/8はコレステロールやシトステロールの吸収を阻害する (Oram et al, 2001; Tabas, 2002)。

5. Farnesoid X receptor (FXR)

肝細胞内の一次胆汁酸であるコール酸やケノデオキシコール酸 (CA, CDCA)の濃度が (EC₅₀は10-15mM)以上に達するとFXRと結合して活性化される (Tabas, 2002; Maxfield, 2002; Tall, 2002)。このように胆汁酸に対する肝のセンサーとして働く。名称のFは元来farnesolの頭文字に由来する。OATP8の遺伝子発現はFXRにより制御され、生体異物やペプチドの肝内へ取込を促し (Jung et al, 2002), CYP7A1遺伝子発現の抑圧を来す。消化管において、胆汁酸結合蛋白質である回腸胆汁酸結合蛋白質 ileal bile acid binding proteins (I-BABP)の発現を促す (Makishima et al, 1999; Hwang et al, 2002)。

6. その他の核内受容体

表1, 2, 4に記載したperoxisome proliferator-activated receptor等については主題からはずれるので省略した。

E. 遺伝子多型と人種差

幾つかの薬物受容体と代謝酵素の遺伝子多型の人種差と、その臨床的意義についてそのごく一部を表記した(表15)。今後、日本人に関するこの領域の詳細なデータの蓄積によりテーラーメイド・オーダーメイド・至適個別化医療の実現が期待される。

表15 遺伝子多型と中枢神経の薬物反応

| 薬物受容体 | 遺伝子多型 | 頻度 | 臨床的相関 | |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| D ₂ ドパミン受容体 | V96A, P310S, S311C | S311C;日本人 0.23 P310S;白人 0.004 | P310Sとneuroleptic malignant syndrome, V96Aとドパミン, クロルプロマジン, クロザピン親和性の低下 | |
| D ₄ ドパミン受容体 | G194V | G194V 0.64 0.20 0.08 | 4-repeat 7-repeat 2-repeat | クロザピン, オランゼピンのatypical neuroleptocの結合部位 |
| D ₅ ドパミン受容体 | L88F, A269V, D330Q, N351D, S453C | P330Q;アジア人 0.1 A269V;白人 0.008 | in vitro N351Dドパミンの結合親和性が1/10に低下, R(=)-SKF-38983は1/3に低下 | |
| ドパミン輸送体 | VNTR in, 3'VTR | | 480bp対立遺伝子がADHDと関連づけられている | |
| セロトニン2A受容体 | 102T/C, T452N, A447V, H452Y→ | 0.5, 0.02, 0.01, 0.09 | リスベリドン, ケタンセリン, クロザピン, オラニザピン | |
| セロトニン輸送体 | プロモーター領域の44bp挿入/欠失 | 白人 0.43 | 転写効率の低下とanxiety-related trait | |

| 薬物代謝酵素 | 遺伝子多型 | 頻度 | 臨床的相関 |
|--|--|--|--|
| CYP2D6 (多くの重要かつ治療域の比較的狭い、中枢神経系や循環器系薬物の代謝に関与、常用量投与で過剰に体内蓄積し重篤な副作用発現する。) 常染色体劣性22染色体 人類進化の過程で進化圧力が加わったと推測されている。 | 74種野生型、変異(2001.8.1の時点)酵素活性全く消失(PM) mRNAのスプライシング異常 ゲノム全体の欠損(deletion) DNA転写時のフレームシフト形成 *10は野生型の活性の50% *XN(N=2, 3, 4, 5又は13)タンデム状に連なった遺伝子重複による超迅速代謝(UM) | 白人 5% 日本人 0.2% *10は日本人 40% | スバルテイン(過剰な子宮収縮と胎児死亡) テプリソキン(強い起立性低血圧)、コデイン、インドラミン、フェンフォルミン、抗不整脈薬、抗うつ薬、β-受容体遮断薬、抗精神薬、鎮咳薬 |
| CYP2C9 酵素蛋白質の立体構造上、基質薬物の形状を認識する部位付近のアミノ酸置換により惹起される立体構造の変化による活性の低下。 | *1 野生型、*2 R144C *3 I359L、*4 I359T | 白人 *2 11.3 n=3804 *3 8.4 n=4504 アジア人 *2 0 n=3008 *3 1.6 n=2968 | 常用量で著しい薬効が出現して、重篤な副作用が出現する。 |
| CYP2C19 S-フェネトイン以外は安全性域の比較は広い薬物の代謝に関与 | M1-bp 突然変異 エクソン5のスプライス部位 M2 G636A *1、*2、*3、*8 | 中国人 PM 13.6 (n=1555) 白人 PM 2.8 (n=3990) 黒人 PM 3.9 (n=922) 日本人 30.7% (n=39) 白人 16.7% (n=45) | オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害薬とアセキシリンやクラリスロマイシン等との併用によるヘリコバクターピロリ菌の除菌率がPMはEMに比べ大(薬物代謝酵素の遺伝子多型は、副作用でなく薬効の観点から治療のティラーメイド化が必要な例)イミプラミン(3環系抗うつ剤)S-フェネトイン、R-ワーファリン、ジアゼパム、ネルフィナビル(抗HIV薬)、ヘキサバルピタール、オメプラゾール(プロトンポンプ阻害薬)プログアール(抗マラリア薬)、モクロベミド(新規抗うつ薬) |
| チオプリン-S-メチル転移酵素(TPMT) | *2 A80P、*3B A154T *3C Y240C、*3A T154/C240 | 日本人 *3 0.8% 白人 *1 94.5% *2 0.18% *3A 3.0% *3B 0.71% | 移植拒絶反応予防、リウマチ関節炎治療 白血球減少、無顆粒白血球、血液毒主にキサンチン酸化酵素で不活性化される。免疫抑制剤や抗癌剤アザチオプリン、6-MPの代謝不活性化に関与する。一部が薬物作用部位である骨髄細胞、リンパ球内でヒポキサンチン・リボシル転移酵素により複数のチオグアニンヌクレオシドに代謝されて薬効と毒性が発現する。 |
| NAT1 NAT2 一塩基置換(SNP)による酵素蛋白質全長のある一個のアミノ酸置換による活性低下 | 29の部位 24の異なったハプロタイプ 11の部位 26のハプロタイプ | 日本人 99:1 n=224 白人 55:45 n=968 | ヒドロキシルアミン体からN-3セトキシ誘導体へ代謝し喫煙者の膀胱癌発生に防御的に働く。 イソニアジド、ヒドラジン、プロカインアミド、スルグアメタキサゾールの副作用。SA(NAT2*5BとNAT2*6A)喫煙者の芳香族アミンの解毒障害による膀胱癌、肺癌の危険性8倍。RA(NAT2*4)調理肉のヘテロ環アミンのアセチル化による結腸癌の危険性の増加。 |

(Broder & Venter, 2000等より大西鐘壽, 2002改変)

おわりに

薬物の体内動態の主要な指標であるクリアランス値ないし半減期の発達の変動について幾つかの資料を収集し比較検討し(平成14年2月13日の日本公定書協会普及啓発事)発表した。その結果、第I相反応及び第II相反応からなる薬物代謝のみならず腎及び肝からの排泄能等の薬物処理能を総合的に反映するクリアランス値ないし半減期の値から評価すると、薬物に対する総合的処理能は「出生後漸次上昇し、乳児期後半から幼児期にかけて一生涯を通して、最も活発となり、その後、漸次減少ないしその値を維持して成人値に達すプロフィール」を何れの薬物においても示す事が裏付けられた。以上の根拠から、添付文書に関する記載の指針の基本的な事項について修正されるべきである。また年齢区分についても小児科学との整合性が望まれる。

薬物代謝の研究の進歩は表16に示すように、常に分析機器の進歩に依存してきた。今後の小児臨床薬理学は倫理的配慮のもとに個体発生的変動を考慮した至適個別化による「有効性と安全性」に裏づけられた薬物療法を目指して進むべきであろう。哺乳動物の一員であるヒトの個体発生は系統発生の短縮された反復により行われるので、それに適した環境を整え、且つできるだけ薬物療法に依存しないで生きて行けるように遺伝子多型を考慮したきめ細かな予防医学的視点から、小児の心身の健全な発育と社会性の発達ができるように導き且つ環境汚染から地球を蘇らせる行動が今、まさに我々大人に求められている。

財団法人日本公定書協会の普及啓発事業「Therapeutic Orphanからの脱却への道」(平成14年12月13日実施)で配布した資料の内著者等の研究成果を除いた最近のトピック

スの部分を第28回日本小児臨床薬理学会の特別講演「日本小児薬理学の過去・現在・未来」の原稿としてここに記載した。

以上の研究は、生体に投与された薬物の体内動態と薬効に影響を及ぼす要因について最新の知見を体系化し、医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H13-医薬-027)」、「小児疾患の新薬開発ガイドラインの研究(厚生労働省医薬局審査管理課委託研究)」等、小児薬物療法の適応外使用に代表されるtherapeutic orphanの問題解決に資することを究極の目的として行った。

謝辞

本研究は主として厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合研究事業、厚生労働省医薬局審査管理課の委託研究によるものであります。

稿を終えるに当たって薬物代謝酵素の測定等にご尽力賜った香川医科大学小児科学講座の伊藤進教授・磯部健一助教授他諸先生各位、資料の収集にご協力を賜った薬剤部森田修之教授、小坂信二先生、学術情報係吉見年紀係長他図書館の各位に深く感謝を申し上げます。

高速液体クロマトグラフィーを用いた小児臨床薬理学の研究は1973年以降約30年間に亘る文部省科学研究費補助金、厚生省心身障害研究、厚生科学研究により行いました。

薬物輸送体に関する貴重な資料をご提供下さいました杏林大学医学部遠藤仁教授に深謝を申し上げます。

図表の作成や原稿の入力を行って下さった大西愛理女史に感謝いたします。

表16 薬物代謝の研究の過去、現在、未来

| | 過去 | 現在 | 未来 |
|------|--|--|---|
| 研究方法 | 記述的 in vivo 薬理学的 異種交配 労力多大 | 定性的 in vitro 生化学的 分子生物学的 自動的/予見的 | 定量的 生理的/動的(kinetics) 遺伝子/分子生物学 多因子系 コンピューターによる個別化治療 |
| 分析技術 | 単離 物理化学 合成 IR, UV, GC | 分析化学 生化学的モデル技術 HPLC-MS/MS, GC/EC, RIA | 免疫学的/分子生物学 機構的生化学 ゲノミクス/プロテオミクス コンピューターによる個別化治療 |

(Murphy, 2001)

文 献

【A】

- Abbott BD, Held GA, Wood CR, Buckalew AR, Brown JG, Schmid J, AhR, ARNT, and CYP1A1 mRNA quantitation in cultured human embryonic palates exposed to TCDD and comparison with mouse palate in vivo and in culture. *Toxicol Sci* 1999a; 47: 62-75.
- Abbott BD, Schmid JE, Brown JG, Wood CR, White RD, Buckalew AR, Held GA. RT-PCR quantification of AHR, ARNT, GR, and CYP1A1 mRNA in craniofacial tissues of embryonic mice exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and hydrocortisone. *Toxicol Sci* 1999b; 47: 76-85.
- Abbott BD, Schmid JE, Pitt JA, Buckalew AR, Wood CR, Held GA, Diliberto JJ. Adverse reproductive outcomes in the transgenic Ah receptor-deficient mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999c; 155: 62-70.
- Abe T, Kakyo M, Tokui T, Nakagomi R, Nishio T, Nakai D, Nomura H, Unno M, Suzuki M, Naitoh T, Matsuno S, Yawo H. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion Transporter LST1. *J Biol Chem* 1999; 274: 17159-17163.
- 阿部高明, 海野倫明, 小野川徹, 徳井太郎. 有機アニオントランスポーター. oap/LST とその機構. 蛋白質核酸酵素 2001; 46: 612-620.
- Abraham K, Geusau A, Tosun Y, Helge H, Bauer S, Brockmoller J. In vivo 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: insights into the measurement of hepatic cytochrome P450 1A2 induction. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 163-174.
- Adachi J, Mori Y, Matsui S, Takigami H, Fujino J, Kitagawa H, Miller CA, Kato T, Sacki K, Matsuda T. Indirubin and indigo are potent aryl hydrocarbon receptor ligands present in human urine. *J Biol Chem* 2001; 276: 31475-31478.
- Alam SN, Roberts RJ, Fischer LJ. Age-related differences in salicylamide and acetaminophen conjugation in man. *J Pediatr* 1977; 90: 130-135.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science Taylor & Francis Group, 4th ed, 2002.
- Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 959-998.
- Ambudkar SV & Gottesman MM: *ABC Transporters: Biochemical, cellular, and molecular aspects*. *Meth Enzymol* 1998; 292: 1-853.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361-398.
- Amidon GL, Lee HJ. Absorption of peptide and peptidomimetic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34: 321-341.
- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921-6926.
- Andreola F, Fernandez-Salguero PM, Chiantore MV, Petkovich MP, Gonzalez FJ, De Luca LM. Aryl hydrocarbon receptor knockout mice (AHR^{-/-}) exhibit liver retinoid accumulation and reduced retinoic acid metabolism. *Cancer Res* 1997; 57: 2835-2838.
- Aono S, Adachi Y, Uyama E, Yamada Y, Keino H, Nanno T, Koiwai O, Sato H. Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert syndrome. *Lancet* 1995; 345: 958-959.
- Apiwattanakul N, Sekine T, Chairoungdua A, Kanai Y, Nakajima N, Sophasan S, Endou H. Transport properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by organic anion transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 847-854.
- Arrese M, Ananthanarayanan M, Suchy FJ. Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis. *Pediatr Res* 1998; 44: 141-147.
- Audus KL, Soares MJ, Hunt JS. Characteristics of the fetal/maternal interface with potential usefulness in the development of future im-

munological and pharmacological strategies. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 402-409.

Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharmacol Sci* 1999; 8: 161-165.

Awasthi S, Sharma R, Singhal SS, Zimniak P, Awasthi YC. RLIP76, A novel transporter catalyzing ATP-dependent efflux of xenobiotics. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1300-1310.

東純一. 臨床の立場からみたファーマコゲノミクス. 医学のあゆみ 2002; 201: 641-645.

【B】

Baes M, Guilick T, Choi HS, Martinoli MG, Simha D, Moore DD. A new orphan member of the nuclear hormone receptor superfamily that interacts with a subset of retinoic acid response element. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1544-1551.

Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268-269.

Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:468-477.

Barker EV, Hume R, Hallas A, Coughtrie MWH. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the developing human fetus: Quantitative biochemical and immunological characterization of the hepatic, renal, and adrenal enzymes. *Endocrinology* 1994; 134: 982-989.

Barouki R, Morel Y. Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 511-516.

Beato M, Herrlich P, Schutz G. Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. *Cell* 1995; 83: 851-857.

Bellamy WT: P-glycoproteins and multidrug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 161-183.

Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 115-121.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry* Web content by Clarke ND 5th ed, WH Freeman and Company, New York, 2002, p. 198.

Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwitovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-1775.

Bernard P, Goudonnet H, Artur Y, Desvergne B, Wahli W. Activation of the mouse TATA-less and human TATA-containing UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoters by hepatocyte nuclear factor 1. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 526-536.

Bertilsson G, Heidrich J, Svensson K, Asman M, Jendeborg L, Sydow-Backman M, Ohlsson R, Postlind H, Blomquist P, Berkenstam A. Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12208-12213.

Bertilsson L. Current status: Pharmacogenetics/drug metabolism. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale R, eds. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York, 2001; pp. 33-50.

Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.

Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in chinese hamster cells in vitro: Cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970; 30: 1174-1184.

Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. *Life Sci* 2002; 70: 3077-3096.

Bissig M, Hagenbuch B, Stieger B, Koller T, Meier PJ. Functional expression cloning of the canalicular sulfate transport system of rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 3017-3021.

Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J* 1999; 18: 1723-1729.

Boelsterli UA, Bedoucha M. Toxicological consequences of altered peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)

- expression in the liver: insights from models of obesity and type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1-10.
- Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. The multidrug resistance protein family. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 347-357.
- Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1295-1302.
- Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, Bakker C, Oude Elferink RP, Chowdhury JR, Chowdhury NR, Jansen PL. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994; 269: 17960-17964.
- Boyer JL, Hagenbuch B, Ananthanarayanan M, Suchy F, Stieger B, Meier PJ. Phylogenetic and ontogenic expression of hepatocellular bile acid transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 435-438.
- Brocardo C, Luciani M, Chimini G. The ABCA subclass of mammalian transporters. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 395-404.
- Broer S. Adaptation of plasma membrane amino acid transport mechanisms to physiological demands. *Eur J Physiol* 2002; 444: 457-466.
- Brzezinski MR, Boutelet-Bochan H, Person RE, Fantel AG, Juchau MR. Catalytic activity and quantitation of cytochrome P450E1 in prenatal human brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1648-1653.
- Buist SCN, Cherrington NJ, Choudhuri S, Hartley DP, Klaassen CD. Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 145-151.
- Burbach KM, Poland A, Bradfield CA. Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8185-8189.
- Burchell B, Brierley CH, Rance D. Specificity of human UDP-glucuronosyltransferases and xenobiotic glucuronidation. *Life Sci* 1995; 57: 1819-1831.
- Burchell B, Coughtrie M, Jackson M, Harding D, Fournel-Gigleux S, Leakey J, Hume R. Development of human liver UDP-glucuronosyltransferases. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 70-77.
- Burg D, Wielinga P, Zelcer N, Saeki T, Mulder GJ, Borst P. Inhibition of the multidrug resistance protein 1 (MRP1) by peptidomimetic glutathione-conjugate analogs. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 1160-1166.
- Burger HJ, Schuetz JD, Schuetz EG, Guzelian PS. Paradoxical transcriptional activation of rat liver cytochrome P-450 3A1 by dexamethasone and the antigluco-corticoid pregnenolone 16 alpha-carbonitrile: analysis by transient transfection into primary monolayer cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 2145-2149.
- [C]**
- Cairns W, Smith CA, McLaren AW, Wolf CR. Characterization of the human cytochrome P450D6 promoter. A potential role for antagonistic interactions between members of the nuclear receptor family. *J Biol Chem* 1996; 271: 25269-25276.
- Calkhoven CF, Geert AB. Multiple steps in the regulation of transcription-factor level and activity. *Biochem J* 1996; 317: 329-342.
- Campbell SJ, Carlotti F, Hall PA, Clark AJ, Wolf CR. Regulation of the CYP1A1 promoter in transgenic mice: An exquisitely sensitive on-off system for cell-specific gene regulation. *J Cell Sci* 1996; 109: 2619-2625.
- Cappiello M, Giuliani L, Rane A, Pacifici GM. Dopamine sulphotransferase is better developed than p-nitrophenol sulphotransferase in the human fetus. *Dev Pharmacol Ther* 1991; 16: 83-88.
- Carpenter SP, Lasker JM, Raucy JL. Expression, induction, and catalytic activity of the ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) in human fetal liver and hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1996; 49: 260-268.
- Carver LA, Hogenesch JB, Bradfield CA. Tissue specific expression of the rat Ah-receptor and ARNT mRNAs. *Nucleic Acids Res* 1993; 22: 3038-3044.
- Cha SH, Sekine T, Kusuhara H, Yu E, Kim JY, Kim DK, Sugiyama Y, Kanai Y, Endou H. Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J Biol Chem* 2000; 275: 4507-4512.
- Cha SH, Sekine T, Fukushima JI, Kanai Y, Kobayashi Y, Goya T, Endou H. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 1277-1286.
- Chen D, Lepar G, Kemper B. A transcriptional regulatory element common to a large family of hepatic cytochrome P450 genes is a functional binding site of the orphan receptor HNF-4. *J Biol Chem* 1994; 269: 5420-5427.
- Cheng CY, Mruk DD. Cell junction dynamics in the testis: sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiol Rev* 2002; 82: 825-874.
- Choonara IA, McKay P, Hain R, Rane A. Morphine metabolism in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 599-604.
- Chung I, Bresnick E. Regulation of the constitutive expression of the human CYP1A2 gene: cis elements and their interactions with proteins. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 677-685.
- Cihlar T, Lin DC, Pritchard JB, Fuller MD, Mendel DB, Sweet DH. The antiviral nucleotide analogs cidofovir and adefovir are novel substrates for human and rat renal organic anion transporter 1. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 570-580.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
- Cole SPC, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, Stewart AJ, Kurz EU, Duncan AMV, Deeley RG. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cell line. *Science* 1992; 258: 1650-1656.
- Cook PR. Predicting three-dimensional genome structure from transcriptional activity. *Nat Genet* 2002; 32: 347-352.
- Costa RH, Le Holterman A-X, Rausa FM. Gene regulation and in vivo function liver transcription factors. In: Arias IM, Boyer JL, Chisari FV, Fausto N, Schachter D, Shafritz DA, eds, *The Liver Biology and Pathology*, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins A Wolters Kuwer Company, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2001; pp. 59-75.
- Court MH, Duan SX, Guillemette C, Journault K, Krishnaswamy S, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Stereoselective conjugation of oxazepam by human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): S-oxazepam is glucuronidated by UGT2B15, while R-oxazepam is glucuronidated by UGT2B7 and UGT1A9. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1257-1265.
- Courtois A, Payen L, Le Ferrec E, Scheffer GL, Trinquart Y, Guillozo A, Fardel O. Differential regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and cytochromes P450 2B1/2 and 3A1/2 in phenobarbital-treated hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 333-341.
- Cresteil T, Beaune P, Kremers P, Celier C, Guengerich FP, Leroux JP. Immunoquantification of epoxide hydrolase and cytochrome P-450 isozymes in fetal and adult human liver microsomes. *Eur J Biochem* 1985; 151: 345-350.
- Courouclis XI, Welty SE, Geske RS, Moorthy B. Regulation of pulmonary and hepatic cytochrome P4501A expression in the rat by hyperoxia: implications for hyperoxic lung injury. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 507-515.
- Courtois A, Payen L, Le Ferrec E, Scheffer GL, Trinquart Y, Guillozo A, Fardel O. Differential regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and cytochromes P450 2B1/2 and 3A1/2 in phenobarbital-treated hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 333-341.
- Cresteil T, Beaune P, Kremers P, Flinois JP, Leroux JP. Drug-metabolizing enzymes in human foetal liver: partial resolution of multiple cytochromes P 450. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1982; 2: 199-207.
- Cui Y, Koenig J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake

of bilirubin and its conjugated by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Bio Chem* 2001; 276: 9626-9630.

Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1036-1045.

【D】

de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999a; 37: 485-505.

de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet* 1999b; 36: 439-452.

de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 525-531.

Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res* 2001a; 42: 1007-1017.

Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001b; 11: 1156-1166.

Denson LA, Bohan A, Held MA, Boyer JL. Organ-specific alterations in RAR alpha: RXR alpha abundance regulate rat Mrp2 (Abcc2) expression in obstructive cholestasis. *Gastroenterology* 2002; 123: 599-607.

Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-958.

Dey A, Nebert DW. Markedly increased constitutive CYP1A1 mRNA levels in the fertilized ovum of the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 657-661.

Dey S, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM, Ambudkar SV. Evidence for two nonidentical drug-interaction sites in the human P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10594-10599.

Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA. Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 911-917.

Domanski TL, Finta C, Halpert JR, Zaphiropoulos PG. Nucleotide, OMIM, Protein cDNA cloning and initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 386-392.

Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, Mayberg MR, Bengez L, Janigro D. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1501-1506.

Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 11-20.

Dubuisson C, Cresteil D, Desrochers M, Decimo D, Hadchouel M, Jacquemin E. Ontogenic expression of the Na (+) -independent organic anion transporting polypeptide (oatp) in rat liver and kidney. *J Hepatol* 1996; 25: 932-940.

Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, Pettersson S, Auwerx J, Desreumaux P. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet* 2002; 360: 1410-1418.

Dzimiri N. Receptor crosstalk. *Eur J Biochem* 2002; 269: 4713-4730.

【E】

Ebner T, Rimmel RP, Burchell B. Human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase catalyses the glucuronidation of ethiny lestradiol. *Mol Pharmacol* 1993; 43: 649-654.

Ecker GF, Csaszar E, Kopp S, Plagens B, Holzer W, Ernst W, Chiba P. Identification of ligand-binding regions of P-glycoprotein by activated-pharmacophore photoaffinity labeling and matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 637-648.

Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. Baring it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002; 43: 2-12.

Ekins S, de Groot MJ, Jones JP. Pharmacophore and three-dimensional quantitative structure activity relationship methods for modeling cytochrome p450 active sites. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 936-944.

Ekins S, Kim RB, Leake BF, Dantzig AH, Schuetz EG, Lan LB, Yasuda K, Shepard RL, Winter MA, Schuetz JD, Wikel JH, Wrighton SA. Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of inhibitors of p-glycoprotein. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 964-973.

Eibling L, Berger W, Rehberger A, Waldhor T, Micksche M. P-glycoprotein regulates chemosensitivity in early developmental stages of the mouse. *FASEB J* 1993; 7: 1499-1506.

Ema M, Sogawa K, Watanabe N, Chujoh Y, Matsushima N, Gotoh O, Funae Y, Fujii-Kuriyama Y. cDNA cloning and structure of mouse putative Ah receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 246-253.

Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 221-235.

Endou H. Recent advances in molecular mechanisms of nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 29-33.

遠藤 仁. 薬物輸送の分子機構. *日薬理誌* 2000; 116: 114-124.

遠藤 仁 (研究代表者): 平成 9-11 年度科学研究費補助金 (基盤研究 B2) 研究成果報告書「腎特異性有機陰イオン薬物トランスポーターの遺伝子クローニングと機能発現」平成 12 年 9 月発行

遠藤 仁, 細山田真, 車碩鎬. 有機イオントランスポーターファミリー. *蛋白質核酸酵素* 2001; 46: 604-611.

Enomoto A, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Kobayashi Y, Yamamoto T, Sekine T, Cha SH, Niwa T, Endou H. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 797-802.

越前宏俊. 図解薬理学病態生理から考える薬の効くメカニズムと治療戦略 2001 年 4 月 1 日 第 1 版第 1 刷 株式会社医学書院

Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491.

【F】

Falkner KC, Pinaire JA, Xiao GH, Geoghegan TE, Prough RA. Regulation of the rat glutathione S-transferase A2 gene by glucocorticoids: involvement of both the glucocorticoid and pregnane X receptors. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 611-619.

Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002; 82: 945-980.

Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 11-21.

Ferguson SS, LeCluyse EL, Negishi M, Goldstein JA. Regulation of human CYP2C9 by the constitutive androstane receptor: discovery of a new distal binding site. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 737-746.

Fielding CJ, Fielding PE. Cellular cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1533: 175-189.

Fischer E, Varga F, Gregus Z. Substrate induction of the biliary excretion of sulfobromophthalein in rats. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 1557-1559.

Fitscher BA, Elsing C, Riedel HD, Gorski J, Stremmel W. Protein-mediated facilitated uptake processes for fatty acids, bilirubin, and other amphipathic compounds. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 212: 15-23.

Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 155-199.

Forman BM, Tzamei I, Choi HS, Chen J, Simha D, Seol W et al. Androstane metabolites bind to and deactivate the nuclear receptor CAR-b. *Nature* 1998; 395: 612-615.

Fourie J, Escobar M, Sitar D. NMDA receptor antagonists to characterize rat renal organic cation transporter function. *Eur J Pharmacol*

2002; 452: 1-10.

Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 69-74.

[G]

Gagne JF, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol* 2002; 62: 608-617.

Galski H, Sullivan M, Willingham MC, Chin KV, Gottesman MM, Pastan I, Merlino GT. Expression of a human multidrug resistance cDNA (MDR1) in the bone marrow of transgenic mice: resistance to daunomycin-induced leukopenia. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 4357-4363.

Gambone CJ, Hutcheson JM, Gabriel JL, Beard RL, Chandraratna RA, Soprano KJ, Soprano DR. Unique property of some synthetic retinoids: activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 334-342.

Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 413-420.

Gardiner RM. The human genome project: the next decade. *Arch Dis Child* 2002; 86: 389-391.

Gelboin HV. Cytochrome P450 and monoclonal antibodies. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 413-453.

Gerbal-Chaloin S, Daujat M, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Vilarem MJ, Maurel P. Transcriptional regulation of CYP2C9 gene. Role of glucocorticoid receptor and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 209-217.

Gerk PM, Vore M. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 407-415.

Godsey MH, Zheleznova Heldwein EE, Brennan RG. Structural biology of bacterial multidrug resistance gene regulators. *J Biol Chem* 2002; 277: 40169-40172.

Gong QH, Cho JW, Huang T, Potter C, Gholami N, Basu NK, Kubota S, Carvalho S, Pennington MW, Owens IS, Popescu NC. Thirteen UDPglucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 357-368.

Gonzalez FJ, Korzekwa KR. Cytochrome P450 expression systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 369-390.

Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10/e 2001. edited by JG Hardman, Lee E Limbird, Alfred Gooman Gilman. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Goodwin B, Moore LB, Stolz CM, McKee DD, Klierer SA. Regulation of human CYP2B6 gene by the nuclear pregnane x receptor. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 427-431.

Goodwin B, Redinbo MR, Klierer SA. Regulation of cyp3a gene transcription by the pregnane x receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002a; 42: 1-23.

Goodwin B, Hodgson E, D'Costa DJ, Robertson GR, Liddle C. Transcriptional regulation of the human CYP3A4 gene by the constitutive androstane receptor. *Mol Pharmacol* 2002b; 62: 359-365.

Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 385-427.

Graham SE, Peterson JA. How similar are P450s and what can their differences teach us? *Arch Biochem Biophys* 1999; 369: 24-29.

Granvil CP, Krausz KW, Gelboin HV, Idle JR, Gonzalez FJ. 4-Hydroxylation of debrisoquine by human CYP1A1 and its inhibition by quinidine and quinine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 1025-1032.

Gros P, Neriah BY, Croop JM, Housman DE. Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. *Nature* 1986; 323: 728-731.

Gu J, Su T, Chen Y, Zhang Q-Y, Ding X. Expression of biotransformation enzymes in human fetal olfactory mucosa: Potential roles

in developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 165: 158-162.

Gu YZ, Hogenesch JB, Bradfield CA. The PAS superfamily: sensors of environmental and developmental signals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 519-561.

Guengerich FP. Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 241-264.

Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1-17.

Guignard JP: The neonatal stressed kidney. In Gruskin AB, Norman ME eds, *Pediatric Nephrology*. The Hague, Martinus Nijhoff, 1981.

Guo GL, Staudinger J, Ogura K, Klaassen CD. Induction of rat organic anion transporting polypeptide 2 by pregnenolone-16 α -carbonitrile is via interaction with pregnane X receptor. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 832-839.

Guo GL, Choudhuri S, Klaassen CD. Induction profile of rat organic anion transporting polypeptide 2 (oatp2) by prototypical drug-metabolizing enzyme inducers that activate gene expression through ligand-activated transcription factor pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 206-212.

[H]

Hahn ME, Karchner SF, Shapiro MA, Perea SA. Molecular evolution of two vertebrate aryl hydrocarbon (dioxin) receptors (AHR1 and AHR2) and the PAS family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13743-13748.

Hajjar RJ, MacRae CA. Adrenergic-receptor polymorphisms and heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1196-1199.

Hakkola J, Pasanen M, Purkunen R, Saarikoski S, Pelkonen O, Maenpaa J, Rane A, Raunio H. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human adult and fetal liver. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 59-64.

Hakkola J, Pasanen M, Pelkonen O, Hukkanen J, Evisalmi S, Anttila S, Rane A, Mantyla M, Purkunen R, Saarikoski S, Tooming M, Raunio H. Expression of CYP1B1 in human adult and fetal tissues and differential inducibility of CYP1B1 and CYP1A1 by Ah receptor ligands in human placenta and cultured cells. *Carcinogenesis* 1997; 18: 391-397.

Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Saarikoski S, Vahakangas K, Pelkonen O, Edwards RJ, Boobis AR, Pasanen M. Cytochrome P450 3A expression in the human fetal liver: evidence that CYP3A5 is expressed in only a limited number of fetal livers. *Biol Neonate* 2001; 80: 193-201.

Halpert JR. Structural basis of selective cytochrome P450 inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 29-53.

Hammond CL, Lee TK, Ballatori N. Novel roles for glutathione in gene expression, cell death, and membrane transport of organic solutes. *J Hepatol* 2001; 34: 946-954.

Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 307-340.

Hansen AJ, Lee YH, Gonzalez FJ, Mackenzie PI. HNF1 alpha activates the rat UDP glucuronosyltransferase UGT2B1 gene promoter. *DNA Cell Biol* 1997; 16: 207-214.

Hara H, Adachi T. Contribution of hepatocyte nuclear factor-4 to down-regulation of CYP2D6 Gene expression by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 194-200.

Hardikar W, Ananthanarayanan M, Suchy FJ. Differential ontogenic regulation of basolateral and canalicular bile acid transport proteins in rat liver. *J Biol Chem* 1995; 270: 20841-20846.

Her C, Kaur GP, Athwal RS, Weinshilboum RM. Human sulfotransferase SUL1C1: cDNA cloning, tissue-specific expression, and chromosomal localization. *Genomics* 1997; 41: 467-470.

Herz R, Magenheimer J, Berman I, Bar-Tana J. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4?. *Nature* 1998; 392: 515-516.

Hines RN, Luo Z, Cresteil T, Ding X, Prough RA, Fitzpatrick JL, Ripp SL, Falkner KC, Ge NL, Levine A, Elferink CJ. Molecular

- regulation of genes encoding xenobiotic-metabolizing enzymes: mechanisms involving endogenous factors. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 623-633.
- Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 355-360.
- Hipfner DR, Deeley RG, Cole SP. Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 359-376.
- 廣瀬伸一, 満留昭久. チャネル異常としてのけいれん性疾患—てんかん, 熱性けいれんと遺伝子異常—. *小児内科* 2002; 34: 857-864.
- Hirsch GH, Hook JB. Maturation of renal organic acid transport: substrate stimulation by penicillin and p-aminohippurate (PAH). *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 171: 103-108.
- Homem de Bittencourt PI Jr, Curi R. Antiproliferative prostaglandins and the MRP/GS-X pump role in cancer immunosuppression and insight into new strategies in cancer gene therapy. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 811-819.
- Honkakoski P, Negishi M. Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors. *Biochem J* 2000; 347: 321-337.
- Hooijberg JH, Broxterman HJ, Kool M, Assaraf YG, Peters GJ, Noordhuis P, Scheper RJ, Borst P, Pinedo HM, Jansen G. Antifolate resistance mediated by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *Cancer Res* 1999; 59: 2532-2535.
- Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y, Endou H. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. *Am J Physiol* 1999; 276: F122-F128.
- Hoyer PB. Reproductive toxicology: current and future directions. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1557-1564.
- Huai-Yun H, Secrest DT, Mark KS, Carney D, Brandquist C, Elmquist WF, Miller DW. Expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in brain microvessel endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 816-820.
- Huang L, Vore M. Multidrug resistance P-glycoprotein 2 is essential for the biliary excretion of indocyanine green. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 634-637.
- Huff J, Lucier G, Tritscher A. Carcinogenicity of TCDD: experimental, mechanistic, and epidemiologic evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34: 343-72.
- Hu JJ, Mohrenweiser HW, Bell DA, Leadon SA, Miller MS. Symposium overview: genetic polymorphisms in DNA repair and cancer risk. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 185: 64-73.
- Hur E, Kim HH, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee MO, Park H. Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 975-982.
- Hwang DY, Chae KR, Shin DH, Hwang JH, Lim CH, Kim YJ, Kim BJ, Goo JS, Shin YY, Jang IS, Cho JS, Kim YK. Xenobiotic response in humanized double transgenic mice expressing tetracycline-controlled transactivator and human CYP1B1. *Arch Biochem Biophys* 2001; 395: 32-40.
- Hwang ST, Henning SJ. Ontogenic regulation of components of ileal bile acid absorption. *Exp Biol Med* 2001; 226: 674-680.
- Hwang ST, Urizar NL, Moore DD, Henning SJ. Bile acids regulate the ontogenic expression of ileal bile acid binding protein in the rat via the farnesoid X receptor. *Gastroenterology* 2002; 122: 1483-1492.
- Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, Pearce SR, Gallagher MP, Gill DR, Hubbard RE, Higgins CF. Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature* 1990; 346: 362-365.
- 【1】**
市川佳幸. シトクロム P-450 の研究 分子多様性・構造と酵素活性. 2000
- Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 401-405.
- Inaba T, Tait A, Nakano M, Mahon WA, Kalow W. Metabolism of diazepam in vitro by human liver. Independent variability of N-demethylation and C3-hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 1988; 16: 605-608.
- Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *TIPS* 1999; 20: 342-349.
- Innocenti F, Ratain MJ. Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 2002; 38: 639-644.
- 伊藤真也. 母乳栄養中の薬剤使用. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2001; 14: 9-11.
- Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343: 118-126.
- 伊藤 進, 大西鐘壽. 高速液体クロマトグラフィーによる抗癌薬剤血中濃度測定システムのシステム化. *医学のあゆみ* 1982; 120: 40-44.
- 伊藤 進. 総論 Pharmacokinetics と drug monitoring. 周生期に母体へ投与された薬物の問題点. 編集主幹 馬場一雄, 小林 登. 編集企画 大西鐘壽. *小児科 MOOK 周生期の薬物療法*. No. 36, 金原出版 1985; pp. 26-39.
- Itoh S and Onishi S: Developmental changes of vitamin K epoxidase and reductase activities involved in the vitamin K cycle in human liver. *Early Hum Dev* 57: 15-23, 2000.
- 【J】**
Jacqz-Aigrain E. Genetic polymorphisms of drug metabolism. Possible implications during development. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 78-84.
- Jacquemin E, Hagenbuch B, Stieger B, Wolkoff AW, Meier PJ. Expression cloning of a rat liver Na (+)-independent organic anion transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 133-137.
- Jain S, Maltepe E, Lu MM, Simon C, Bradfield CA. Expression of ARNT, ARNT2, H1F1 α , H1F2 α and Ah receptor mRNAs in the developing mouse. *Mech Dev* 1998; 73: 117-123.
- Javitt NB. 25R, 26-hydroxycholesterol revisited: synthesis, metabolism, and biologic roles. *J Lipid Res* 2002; 43: 665-670.
- Jefcoate C. High-flux mitochondrial cholesterol trafficking, a specialized function of the adrenal cortex. *J Clin Invest* 2002; 110: 881-890.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebek AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 2002; 82: 503-568.
- Jette L, Murphy GF, Leclerc JM, Beliveau R. Interaction of drugs with P-glycoprotein in brain capillaries. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1701-1709.
- Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, Hering U, Bulitta J, Schreiner P, Sorgel F, Fuhr U. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 21-29.
- Johne A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, Hoffmeyer S, Kerb R, Fromm MF, Brinkmann U, Eichelbaum M, Brockmoller J, Cascorbi I, Roots I. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 584-594.
- Jones AL, Hume R, Bamforth KJ, Coughtrie MW. Estrogen and phenol sulfotransferase activities in human fetal lung. *Early Hum Dev* 1992; 28: 65-77.
- Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, Maliepaard M, Beijnen JH, Schellens JH, Schinkel AH. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1651-1666.
- Jover R, Bort R, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Cytochrome P450 regulation by hepatocyte nuclear factor 4 in human hepatocytes: a study using adenovirus-mediated antisense targeting. *Hepatology* 2001; 33: 668-675.

- Juchau MR. Chemical teratogenesis in humans: biochemical and molecular mechanisms. *Prog Drug Res* 1997; 49: 25-92.
- Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulation drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochem Biophys Acta* 1976; 455: 152-162.
- Jung D, Fried M, Kullak-Ublick GA. Human apical sodium-dependent bile salt transporter gene (SLC10A2) is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem* 2002; 277: 30559-30566.
- 【K】
- Kalow W. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and pharmacobiology. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 1-4.
- Kalow W. Interethnic differences in drug response. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale R, eds. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York, 2001; pp. 109-134.
- 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. 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. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2001; 14 (2): 6-8.
- Kamisako T, Leier I, Cui Y, Koenig J, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss, h, Keppler D. Transport of monoglucuronosyl and bis-glucurosyl bilirubin by recombinant human and rat multidrug resistance protein 2. *Hepatology* 1999; 30: 485-490.
- 金井好克. 多選択性アミノ酸トランスポーターファミリー: LATファミリー. *蛋白質核酸酵素* 2001; 46: 629-637.
- Kaneko S, Okada M, Iwasa H, Yamakawa K, Hirosw S. Genetics of epilepsy: current status and perspectives. *Neurosci Res* 2002; 44: 11-30.
- Kaneko S, Iwasa H, Okada M. Genetic identifiers of epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 16-20.
- Karamouzis MV, Gorgoulis VG, Papavassiliou AG. Transcription factors and neoplasia: vistas in novel drug design. *Clin Cancer Res* 2002; 949-961.
- Karpen SJ. Nuclear receptor regulation of hepatic function. *J Hepatol* 2002; 36: 832-850.
- Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, Tontonoz P, Kliewer S, Willson TM, Edwards PA. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem.* 2002; 277:2908-2915.
- Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th ed.
- Kaupp UB, Seifert R. Cyclic nucleotide-gated ion channels. *Physiol Rev* 2002; 82: 769-824.
- Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J* 1981; 196: 257-260.
- 川出 登, 一木貴, 野村孝雄, 藤掛守彦, 山川毅, 大西鐘壽, 瀬尾玲子, 宮沢玄治, 西村豊. Crigler-Najjar syndrome type-1 (本邦第1例) —第1報, 臨床像, 診断, 治療を中心として—. *肝臓* 1980; 21: 608-615.
- Kekuda R, Wang H, Huang W, Pajor AM, Leibach FH, Devoe LD, Prasad PD, Ganapathy V. Primary structure and functional characteristics of a mammalian sodium-coupled high affinity dicarboxylate transporter. *J Biol Chem* 1999; 274: 3422-3429.
- Kemp JA, McKernan RM. NMDA receptor pathways as drug targets. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1039-1042.
- Kerb R, Hoffmeyer S, Brinkmann U. ABC drug transporters: hereditary polymorphisms and pharmacological impact in MDR1, MRP1 and MRP2. *Pharmacogenomics* 2001; 2: 51-64.
- Kerr ID. Structure and association of ATP-binding cassette transporter nucleotide-binding domains. *Biochim Biophys Acta* 2002; 156: 47-64.
- Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, Piyachaturawat P, Endou H. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 534-539.
- Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJ, Roden DM, Wilkinson GR. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 101: 289-294.
- Kim RB, Wilkinson GR. Pharmacogenetics of drug transporters. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale R, eds. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York, 2001; pp. 81-108.
- Kimura H, Takeda M, Narikawa S, Enomoto A, Ichida K, Endou H. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal transport of prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 293-298.
- Kipp H, Arias IM. Trafficking of canalicular ABC transporters in hepatocytes. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 595-608.
- Kirk BW, Feinsod M, Favis R, Kliman RM, Barany F. Single nucleotide polymorphism seeking long term association with complex disease. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 3295-3311.
- Klein I, Sarkadi B, Varadi A. An inventory of the human ABC proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 237-262.
- Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JL, Watson MA, Jones SA, McKee DD, Oliver BB, Willson TM, Zetterstrom RH, Perlmann T, Lehmann JM. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* 1998; 92: 73-82.
- Kliewer SA, Willson TM. Regulation of xenobiotic and bile acid metabolism by the nuclear pregnane X receptor. *J Lipid Res* 2002; 43: 359-364.
- Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT, Doria A, Rich SS, Krolewski AS. Determinants of the development of diabetes (maturity-onset diabetes of the young-3) in carriers of HNF-1alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care* 2002; 25: 2292-2301.
- Kobayashi Y, Ohshiro N, Shibusawa A, Sasaki T, Tokuyama S, Sekine T, Endou H, Yamamoto T. Isolation, characterization and differential gene expression of multispecific organic anion transporter 2 in mice. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 7-14.
- Kocarek TA, Kraniak JM, Reddy AB. Regulation of rat hepatic cytochrome P450 expression by sterol biosynthesis inhibition: inhibitors of squalene synthase are potent inducers of CYP2B expression in primary cultured rat hepatocytes and rat liver. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 474-484.
- Koenig J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D. Nucleotide, Protein Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 377-394.
- Koh AS, Simmons-Willis TA, Pritchard JB, Grassl SM, Ballatori N. Identification of a mechanism by which the methylmercury antidotes N-acetylcysteine and dimercaptopropanesulfonate enhance urinary metal excretion: transport by the renal organic anion transporter-1. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 921-926.
- Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 9-18.
- 小久保哲朗. 転写因子概説. *Molecular Medicine* 1995; 32: 478-487.
- Kouzuki H, Suzuki H, Stieger B, Meier PJ, Sugiyama Y. Characterization of the transport properties of organic anion transporting polypeptide 1 (oatp1) and Na (+) /taurocholate cotransporting polypeptide (Ntcp): comparative studies on the inhibitory effect of their possible substrates in hepatocytes and cDNA-transfected COS-7 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 505-511.
- Kroemer HK, Eichelbaum M. "It's the genes, stupid" Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. *Life Sci* 1995; 56: 2285-2298.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters

- and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-391.
- Kullak-Ublick GA, Beuers U, Paumgartner G. Hepatobiliary transport. *J Hepatol* 2000; 32 Suppl 1: 3-18.
- Kusuhara H, Sugiyama Y. Role of transporters in the tissue-selective distribution and elimination of drugs: transporters in the liver, small intestine, brain and kidney. *J Controlled Release* 2002; 78: 43-54.
- 【L】
- Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver. Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997; 247: 625-634.
- Laduron PM. Genomic pharmacology: more intracellular sites for drug action. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 1233-1242.
- Lang T, Klein K, Fischer J, Nussler AK, Neuhaus P, Hofmann U, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 399-415.
- 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.
- Leakey JE, Hume R, Burchell B. Development of multiple activities of UDP-glucuronyltransferase in human liver. *Biochem J* 1987; 243: 859-861.
- Lee G, Dallas S, Hong M, Bendayan R. Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 569-596.
- Lee J, Azzaroli F, Wang L, Soroka CJ, Gigliozzi A, Setchell KDR, Kramer W, Boyer JL. Adaptive regulation of bile salt transporters in kidney and liver in obstructive cholestasis in the rat. *Gastroenterology* 2001; 121: 1473-1484.
- Leeder JS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 765-781.
- Levine WG. Biliary excretion of drugs and other xenobiotics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1978; 18: 81-96.
- Levy G, Khanna NN, Soda DM, Tsuzuki O, Stern L. Pharmacokinetics of acetaminophen in the human neonate: Formation of acetaminophen glucuronide and sulfate in relation to plasma bilirubin concentration and D-glucuronic acid excretion. *Pediatrics* 1975; 55: 818-825.
- Li N, Hartley DP, Cherrington NJ, Klaassen CD. Tissue expression, ontogeny, and inducibility of rat organic anion transporting polypeptide 4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 551-560.
- Lin JH, Chiba M, Baillie TA.: Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized?. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 135-158.
- Lin JH, Lu AYH. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 535-567.
- Linden J. Autoregulation of Cyclic AMP in Vascular Smooth Muscle: A Role for Adenosine Receptors. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 969-970.
- Liu C, Zhuo X, Gonzalez FJ, Ding X. Baculovirus-mediated expression and characterization of rat CYP2B3 and CPY2A6: role in metabolic activation of nasal toxicants. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 781-788.
- Loescher W, Frey HH. Kinetics of penetration of common antiepileptic drugs into cerebrospinal fluid. *Epilepsia* 1984; 25: 346-352.
- Loescher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14.
- Lohr JW, Willsky GR, Acara MA. Renal drug metabolism. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 107-141.
- Loo TW, Clarke DM. Determining the structure and mechanism of the human multidrug resistance P-glycoprotein using cysteine-scanning mutagenesis and thiol-modification techniques. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 315-325.
- Lorber B. The crystallization of biological macromolecules under microgravity: a way to more accurate three-dimensional structures? *Biochim Biophys Acta* 2002; 1599: 1-8.
- Lu TT, Repa JJ, Mangelsdorf DJ. Orphan nuclear receptors as eLiXIRs and FiXeRs of sterol metabolism. *J Biol Chem* 2001; 276: 37735-37738.
- 【M】
- Maenpaa J, Rane A, Raunio H, Honkakoski P, Pelkonen O. Cytochrome P450 isoforms in human fetal tissues related to phenobarbital-inducible forms in the mouse. *Biochem Pharmacol* 1993 45: 899-907.
- Maglich JM, Stoltz CM, Goodwin B, Hawkins-Brown D, Moore JT, Kliewer SA. Nuclear pregnane x receptor and constitutive androstane receptor regulate overlapping but distinct sets of genes involved in xenobiotic detoxification. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 638-646.
- Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*. 1999; 284: 1362-1365.
- Makinen J, Frank C, Jyrkkarinne J, Gynther J, Carlberg C, Honkakoski P. Modulation of mouse and human phenobarbital-responsive enhancer module by nuclear receptors. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 366-378.
- 蒔田直昌. 心筋 Na チャンネル病の分子基盤. *医学のあゆみ* 2002; 200: 661-666.
- Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995; 83: 841-850.
- Martel F, Martins MJ, Calhau C, Hipolito-Reis C, Azevedo I. Postnatal development of organic cation transport in the rat liver. *Pharmacol Res* 1998; 37: 131-136.
- Masuda S, Ibaramoto K, Takeuchi A, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Cloning and functional characterization of a new multispecific organic anion transporter, OAT-K2, in rat kidney. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 743-752.
- Matsuoka Y, Okazaki M, Kitamura Y, Taniguchi T. Developmental expression of P-glycoprotein (multidrug resistance gene product) in the rat brain. *J Neurobiol* 1999; 39: 383-392.
- McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723-760.
- McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 361-366.
- Meier PJ, Steiger B. Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 635-661.
- Metz RP, Auyeung DJ, Kessler FK, Ritter JK. Involvement of hepatocyte nuclear factor 1 in the regulation of the UDP-glucuronosyltransferase 1A7 (UGT1A7) gene in rat hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 319-327.
- Meyer UA. Pharmacogenetics: clinical viewpoints. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale R, eds. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York, 2001; pp. 135-150.
- Miles CS, Ost TW, Noble MA, Munro AW, Chapman SK. Protein engineering of cytochromes P-450. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1543: 383-407.
- Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser H. Acetaminophen-induced hepatic injury: Protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 676-684.
- Miyake K, Mickley L, Litman T, Zhan Z, Robey R, Cristensen B, Brangi M, Greenberger L, Dean M, Fojo T, Bates SE. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitozantrone-resistant cells: Demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res* 1999; 59: 8-13.
- Moore LB, Parks DJ, Jones SA, Bledsoe RK, Consler TG, Stimmel JB et al. Orphan nuclear receptor constitutive androstane receptor and pregnane X receptor share xenobiotic and steroid ligands. *J Biol Chem* 2000; 275: 15122-15127.
- 森川亜希子, 鈴木洋史, 杉山雄一. MRPの基質認識多様性とその分子機構. *蛋白質核酸酵素* 2001; 46: 596-603.
- Mulder GJ. Glucuronidation and its role in regulation of biological ac-

- tivity of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 25-49.
- Murayama N, Shimada M, Yamazoe Y, Kato R. Difference in the susceptibility of two phenobarbital-inducible forms, P450IIB1 and P450IIB2, to thyroid hormone- and growth hormone-induced suppression in rat liver: phenobarbital-inducible P450IIB2 suppression by thyroid hormone acting directly, but not through the pituitary system. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 811-817.
- Murphy PJ. Xenobiotic metabolism: a look from the past to the future. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 779-780.
- Murray GI, Melvin WT, Greenlee WF, Burke MD. Regulation, function, and tissue-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 297-316.
- [N]**
- Nagata K, Yamazoe Y. Pharmacogenetics of sulfotransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 159-176.
- Nagata Y, Kusuhara H, Endou H, Sugiyama Y. Expression and functional characterization of rat organic anion transporter 3 (rOat3) in the choroid plexus. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 982-988.
- Nakajima N, Sekine T, Cha SH, Tojo A, Hosoyamada M, Kanai Y, Yan K, Awa S, Endou H. Developmental changes in multispecific organic anion transporter 1 expression in the rat kidney. *Kidney Int* 2000; 57: 1608-1616.
- Nakamura T, Sakaeda T, Horinouchi M, Tamura T, Aoyama N, Shirakawa T, Matsuo M, Kasuga M, Okumura K. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 297-303.
- Narlikar GJ, Fan HY, Kingston RE. Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription. *Cell* 2002; 108: 475-487.
- Nebert DW, Gelboin HV. The in vivo and in vitro induction of aryl hydrocarbon hydroxylase in mammalian cells of different species, tissues, strains, and developmental and hormonal states. *Arch Biochem Biophys* 1969; 134: 76-89.
- Nebert DW. Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 25-37.
- Nebert DW, Duffy JJ. How knockout mouse lines will be used to study the role of drug-metabolizing enzymes and their receptors during reproduction and development, and in environmental toxicity, cancer, and oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 249-254.
- Nebert DW, Ingelman-Sundberg M, Daly AK. Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility: human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 467-487.
- Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999; 56: 247-258.
- Nebert DW, Roe AL, Dieter MZ, Solis WA, Yang Y, Dalton TP. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 65-85.
- Negishi M. Diverse roles of the nuclear orphan receptor CAR in regulating hepatic genes in response to phenobarbital. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1-6.
- Negishi M, Uno T, Darden TA, Sueyoshi T, Pedersen LG. Structural flexibility and functional versatility of mammalian P450 enzymes. *FASEB J* 1996; 10: 683-689.
- Nelson DR. Cytochrome P450 and the individuality of species. *Arch Biochem Biophys* 1999; 369: 1-10.
- Newton DJ, Wang RW, Lu AY. Cytochrome P450 inhibitors. Evaluation of specificities in the in vitro metabolism of therapeutic agents by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 154-158.
- Neyfakh AA. Mystery of multidrug transporters: the answer can be simple. *Mol Microbiol* 2002; 44: 1123-1130.
- Nielsen Z, Frokiaer J, Marples D, Kwon T, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-244.
- Nuclear Receptors Nomenclature Committee. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 1999; 97: 161-163.
- [O]**
- 小田裕昭, 永森静志. ヒト肝細胞と肝臓特異的転写因子. *細胞* 2002; 34: 545-549.
- Oesterheld JR. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8: 161-174.
- Olefsky JM. Nuclear receptor minireview series. *J Biol Chem* 2001; 276: 36863-36864.
- Omicinski CJ, Redlich CA, Costa P. Induction and developmental expression of cytochrome P450IA1 messenger RNA in rat and human tissues: Detection by the polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1990; 50: 4315-4321.
- Omicinski CJ, Aicher L, Swenson L. Developmental expression of human microsomal epoxide hydrolase. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 417-423.
- 大隈 隆. 脂質代謝と PPAR α . *Molecular Medicine* 2002; 39: 312-319.
- 大西鐘壽, 松永智幸, 山路和彦, 宮沢玄治, 稲垣浩, 藤掛守彦. 高速液体クロマトグラフィーによる母児血清および羊水中のステロイドパターンの比較と生後の変動に関する検討. *ホルモンと臨床* 1976; 24: 303-313.
- 大西鐘壽. 新生児薬理学の進歩. *日本新生児学会雑誌* 1977; 13: 44-56.
- Onishi S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in the human liver. *Biochem J* 1979; 184: 705-707.
- 大西鐘壽, 伊藤進. <特集>臨床化学領域における高速液体クロマトグラフィーの応用 臨床診断・治療への応用. *臨床化学* 1980; 9: 152-166.
- Onishi S, Ohki Y, Nishimura Y, Itoh S, Isobe K, Hosoe A, Yamamoto T, Yamakawa T. Distribution of phenobarbital in serum, brain and other organs from pediatric patients. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 153-159.
- 大西鐘壽, 田内昭. 総論 周生期の薬物代謝の特異性. 編集主幹 馬場一雄, 小林 登. 編集企画 大西鐘壽. *小児科 MOOK 周生期の薬物療法*. No. 36, 金原出版, 1985; pp. 1-25.
- 大西鐘壽, 田内 昭. 胎児薬物代謝. 砂原茂一, 植木昭和監修. 海老原昭夫, 小椋力, 中野重行, 中野真帆総編集委員. 竹内正七, 大西鐘壽責任編集. *臨床薬物治療学大系. 婦人・妊娠/胎児*. 第8巻 情報開発研究所 1987; pp. 302-318.
- Onishi S, Itoh S, Isobe K, Imai T, Ando M, Ochi M, Kondo M, Nishida T, Misawa A. Pathophysiological significance of phase reaction and phase reaction in the generation and elimination of active oxygen in the perinatal period. *Photomed Photobiol* 1989; 11: 51-69.
- Onishi S, Itoh S, Isobe K, Imai T, Ochi M, Kondo M, Nisida T, Towazon A. O, Sugiyama S, Yamamoto T, Tauchi A, Kitoh H, Nishimura Y. High-performance liquid chromatography in therapeutic drug monitoring in our pediatric clinics and neonatal intensive care unit. In: Tanaka K, Pippenger CE, Mimaki T, Walson PD and Ohgitalani S eds. *Advances in therapeutic drug monitoring. Proceedings of the 1st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring*. 1990; pp. 24-28.
- 大西鐘壽, 伊藤進. 新生児・小児における薬物投与計画. *臨床薬理学 医学書院* 1996; pp. 280-296.
- 大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一. 第17回日本臨床薬理学会ワークショップ-2 小児期における臨床薬理学的データの臨床医学への還元. *臨床医薬* 1997; 13: 2489-2499.
- Onishi S, Itoh S, Isobe K. Physiology of bilirubin metabolism. In Balistereri WF, Ohi R, Todani T, Tsuchida Y eds. *Hepatology and Splenic Disease in Children: Medical and Surgical Management*. Elsevier Science BV, 1997. pp. 37-70.
- Onishi S, Iikura R, Ushiyama M, Kitagawa T, Kobayashi Y, et al. Japan Today: Survey of the current state of pediatric drug use in Japan (1994-6). *Pediatr Int* 2000; 42: 109-113.

大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一. 新生児薬物療法の歴史. 周産期医学 2000; 30: 1703-1712.

大西鐘壽, 小児医療とオフラベル問題—小児科医が何をしなければならぬか—. 小児内科 2002; 34: 402-411.

Oram JF. Tangier disease and ABCA1. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 321-330.

Oram JF, Lawn RM. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001; 42: 1173-1179.

Orphanides G, Reinberg D. A unified theory of gene expression. *Cell* 2002; 108: 439-451.

Oscarson M. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene: implications for interindividual differences in nicotine metabolism. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 91-95.

Oude Elferink R, Groen AK. Genetic defects in hepatobiliary transport. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1586: 129-145.

小澤正吾. 薬物代謝酵素の遺伝子多型と疾病感受性・薬物反応性の個体差. *Molecular Medicine* 2001; 38: 1146-1150.

[P]

Pacifici GM, Sawe J, Kager L, Rane A. Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 553-558.

Pacifici GM, Rane A. Epoxide hydrolase in human fetal liver. *Pharmacology* 1983; 26: 241-248.

Pacifici GM, Peng D, Rane A. Epoxide hydrolase and aryl hydrocarbon hydroxylase in human fetal tissues: activities in nuclear and microsomal fractions and in isolated hepatocytes. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 1891-1897.

Pacifici GM, Temellini A, Giuliani L, Rane A, Thomas H, Oesch F. Cytosolic epoxide hydrolase in human s: development and tissue distribution. *Arch Toxicol* 1988; 62: 254-257.

Pacifici GM, Kubrich M, Giulian L, Vries M, Rane A. Sulphation and glucuronidation of ritodrine in human fetal and adult tissues. *Eur J Pharmacol* 1993; 44: 259-264.

Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons. Klaassen CD ed, McGraw-Hill, New York, 1996; pp. 113-186.

Pauli-Magnus C, Kroetz DL. MDR1 reference sequence and reference function. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 100-101.

Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, Scheffer GL, ter Borg F, Scheper RJ, Tytgat GN, Borst P, Baas F, Oude Elferink RP. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1997; 25: 1539-1542.

Pavlova A, Sakurai H, Leclercq B, Beier DR, Yu AS, Nigam SK. Developmentally regulated expression of organic ion transporters NKT (OAT1), OCT1, NLT (OAT2), and Roct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F635-F643.

Peters JM, Wiley LM. Evidence that murine preimplantation embryos express aryl hydrocarbon receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134: 214-221.

Peters JM, Narotsky MG, Elizondo G, Fernandez-Salguero PM, Gonzalez FJ, Abbott BD. Amelioration of TCDD-induced teratogenesis in aryl hydrocarbon receptor (AhR)-null mice. *Toxicol Sci* 1999; 47: 85-92.

Pohjanvirta R, Tuomisto J. Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 483-549.

Poland A, Glover E. Studies on the mechanism of toxicity of the chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Health Perspect* 1973; 5: 245-251.

Pratt WB. The role of the hsp90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signaling via MAP kinase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 297-326.

[Q]

Quattrochi LC, Guzelian PS. Cyp3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 615-622.

[R]

Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 362-369.

Raffalli-Mathieu F, Glisovic T, Ben-David Y, Lang MA. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 and regulation of the xenobiotic-inducible gene Cyp2a5. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 795-799.

Ramji DP, Foka P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J* 2002; 365: 561-575.

Ramsay RR, Gandour RD, van der Leij FR. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1546: 21-43.

Reichel C, Gao B, Van Montfort J, Cattori V, Rahner C, Hagenbuch B, Stieger B, Kamisako T, Meier PJ. Localization and function of the organic anion-transporting polypeptide Oatp2 in rat liver. *Gastroenterology* 1999; 117: 688-695.

Reid G, Wolff NA, Dautzenberg FM, Burckhardt G. Cloning of a human renal p-aminohippurate transporter, hROAT1. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21: 233-237.

Reinberg A, Halberg F. Circadian chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol* 1971; 11: 455-492.

Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 51-66.

Reyers S, Reisz-Porszasz S, Hankinson O. Identification of the Ah receptor nuclear translocator protein (Arnt) as a component of the DNA binding form of the Ah receptor. *Science (Washington DC)* 1992; 256: 1193-1195.

Richards EJ, Elgin SC. Epigenetic codes for heterochromatin formation and silencing: rounding up the usual suspects. *Cell* 2002; 108: 489-500.

Riehm H, Biedler JL. Cellular resistance to daunomycin in Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1971; 31: 409-412.

Rios GR, Tephly TR. Inhibition and active sites of UDP-glucuronosyltransferases 2B7 and 1A1. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1364-1367.

Rivera SP, Saarikoski ST, Hankinson O. Identification of a novel dioxin-inducible cytochrome P450. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 255-259.

Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, Moldeus P, Rane A. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science* 1979; 205: 1414-1416.

Rosen ED, Spiegelman BM. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-37734.

Rosenfeld MG, Glass CK. Coregulator codes of transcriptional regulation by nuclear receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 36865-36868.

Roses AD. Pharmacogenetics place in modern medical science and practice. *Life Sci* 2002; 70: 1471-1480.

Russel FG, Masereeuw R, van Aubel RA. Molecular aspects of renal anionic drug transport. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 563-594.

[S]

Sadeque AJ, Wandel C, He H, Shah S, Wood AJ. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 231-237.

Santamarina-Fojo S, Remaley AT, Neufeld EB, Brewer HB Jr. Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res* 2001; 42: 1339-1345.

Savas U, Griffin KJ, Johnson EF. Molecular mechanisms of cytochrome P-450 induction by xenobiotics: An expanded role for nuclear hormone receptors. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 851-857.

Scaborough PE, Ma J, Qu W, Zeldin DC. P450 subfamily CYP2J and their role in the bioactivation of arachidonic acid in extrahepatic tissues. *Drug Metab, Rev* 1999; 31: 205-234.

Scarson M. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene: implications for interindividual differences in nic-

- otine metabolism. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 91-95.
- Schmitz G, Aslanidis C, Lackner KJ. Pharmacogenomics: implications for laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 43-53.
- Schrem H, Klempnauer J, Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part I: the hepatocyte nuclear factor network and liver-specific gene expression. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 129-158.
- Sekine T, Cha SH, Tsuda M, Apiwatanakul N, Nakajima N, Kanai Y, Endou H. Identification of multispecific organic anion transporter 2 expressed predominantly in the liver. *FEBS Lett* 1998; 429: 179-182.
- Sekine T, Cha SH, Endou H. The multispecific organic anion transporter (OAT) family. *Pflugers Arch* 2000; 440: 337-350.
- Seubert JM, Darmon AJ, El-Kadi AO, D'Souza SJ, Bend JR. Apoptosis in murine hepatoma hepa 1c1c7 wild-type, C12, and C4 cells mediated by bilirubin. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 257-264.
- Sharom FJ, Liu R, Romsicki Y, Lu P. Insights into the structure and substrate interactions of the P-glycoprotein multidrug transporter from spectroscopic studies. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 327-345.
- Sheehan D, Meade G, Foley VM, Dowd CA. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *Biochem J* 2001; 360: 1-16.
- 柴田徹一. P糖蛋白 (Pgp) と副作用 (心・肝・筋) —酵素阻害に隠れていた「膜透過阻止蛋白」活性阻害の薬物相互作用—。 *あいみつく* 2002; 23: 27-33.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Inter-individual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 414-423.
- Shimada T, Hayes CL, Yamazaki H, Amin S, Hecht SS, Mimura M, Guengerich FP, Sutter TR. Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P-450 1B1. *Cancer Res* 1996a; 56: 2979-2984.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng Y, Guengerich FP, Inui Y. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal livers and adult lungs. *Drug Metab Dispos* 1996b; 24: 515-522.
- Short CR, Kinden DA, Stith R: Fetal and neonatal development of the microsomal monooxygenase system. *Drug Metab Rev* 1976; 5: 1-42.
- Siegel D, Anwar A, Winski SL, epa JK, Zolman KL, Ross D. Rapid polyubiquitination and proteasomal degradation of a mutant form of NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 263-268.
- Silber BM. Pharmacogenomics, biomarkers, and the promise of personalized medicine. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale R, eds. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York, 2001; pp. 11-31.
- Simon FR, Sutherland EM, Gonzalez M. Regulation of bile salt transport in rat liver. *J Clin Invest* 1982; 70: 401-411.
- Sladek FM, Tronche F, Yaniv M. Hepatocyte nuclear factors 4 (HNF4). In: *Liver gene expression*. Molecular Biology Intelligence Unit eds. by RG. Landers Company, Austin, 1994; pp.207-230.
- Slitt AL, Cherrington NJ, Hartley DP, Leazer TM, Klaassen CD: Tissue distribution and renal developmental changes in rat organic cation transporter mRNA levels. *Drug Metab Disp* 2002; 30: 212-219.
- Smirlis D, Muangmoonchai R, Edwards M, Phillips IR, Shephard EA. Orphan receptor promiscuity in the induction of cytochromes p450 by xenobiotics. *J Biol Chem* 2001; 276: 12822-12826.
- Smit JW, Huismman MT, van Tellingen O, Wiltshire HR, Schinkel AH. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest* 1999; 104: 1441-1447.
- Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966; 65: 629-640.
- Soars MG, Burchell B, Riley RJ. In vitro analysis of human drug glucuronidation and prediction of in vivo metabolic clearance. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 382-390.
- Song Z, Pollenz RS. Ligand-dependent and independent modulation of aryl hydrocarbon receptor localization, degradation, and gene regulation. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 806-816.
- Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 1998; 251: 893-898.
- Spitzer A, Edelmann CM Jr: Maturation changes in pressure gradients for glomerular filtration. *Am J Physiol* 1971; 221: 1431-1435.
- Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 137-155.
- Strange RC, Howie AF, Hume R, Matharoo B, Bell J, Hiley C, Jones P, Hume R. The developmental expression of alpha-, mu-, and pi-class glutathione S-transferases in human liver. *Biochem Biophys Acta* 1989; 993: 186-190.
- Strassburg CP, Oldhafer K, Manns MP, Tukey RH. Nucleotide, OMIM, Protein Differential expression of the UGT1A locus in human liver, biliary, and gastric tissue: identification of UGT1A7 and UGT1A10 transcripts in extrahepatic tissue. *Mol Pharmacol* 1997; 52: 212-220.
- Strassburg CP, Kneip S, Topp J, Obermayer-Straub P, Barut A, Tukey RH, Manns MP. Polymorphic gene regulation and interindividual variation of UDP-glucuronosyltransferase activity in human small intestine. *J Biol Chem* 2000; 275: 36164-36171.
- Strassburg A, Strassburg CP, Manns MP, Tukey RH. Differential gene expression of NAD (P) H: quinone oxidoreductase and NRH: quinone oxidoreductase in human hepatocellular and biliary tissue. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 32032-32035.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, Sokal E, Dahan K, Childs S, Ling V, Tanner MS, Kagalwalla AF, Nemeth A, Pawlowska J, Baker A, Mieli-Vergani G, Freimer NB, Gardiner RM, Thompson RJ. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233-238.
- Su T, Sheng JJ, Lipinskas TW, Ding X. Expression of CYP2B genes in rodent and human nasal mucosa. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 884-890.
- Suchy FJ, Bucuvalas JC, Goodrich AL, Moyer MS, Blitzer BL. Taurocholate transport and Na⁺-K⁺-ATPase activity in fetal and neonatal rat liver plasma membrane vesicles. *Am J Physiol*. 1986; 251: G665-G673.
- Sueyoshi T, Kawamoto T, Zelko I, Honkakoski P, Negishi M. The repressed nuclear receptor CAR responds to phenobarbital in activating the human CYP2B6 gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 6043-6046.
- Sueyoshi T, Negishi M. Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 123-143.
- Sugatani J, Kojima H, Ueda A, Kakizaki S, Yoshinari K, Gong QH, Owens IS, Negishi M, Sueyoshi T. The phenobarbital response enhancer module in the human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1 gene and regulation by the nuclear receptor CAR. *Hepatology* 2001; 33: 1232-1238.
- Suzuki H, Sugiyama Y. Transport of drugs across the hepatic sinusoidal membrane: Sinusoidal drug influx and efflux in the liver. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 251-263.

【T】

- Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 905-911.
- Takanaga H, Tokuda N, Ohtsuki S, Hosoya K, Terasaki T. ATA2 is predominantly expressed as system A at the blood-brain barrier and acts as brain-to-blood efflux transport for L-proline. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1289-1296.
- Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, Sawada Y. Inhibition of vinblastine efflux mediated by P-glycoprotein by grapefruit juice components in

- Caco-2-cells. *Biol Pharm Bull* 1982 ; 21 : 1062-1066.
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Kobayashi Y, Yamamoto T, Cha SH, Sekine T, Endou H. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2002a ; 300 : 918-924.
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Hosoyamada M, Cha SH, Sekine T, Endou H. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2002b ; 302 : 666-671.
- Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, Sai Y, Oku A, Shimane M, Tsuji A. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett* 1997 ; 419 : 107-111.
- Tamai I, Ohashi R, Nezu J, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, Sai Y, Tsuji A. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem* 1998a ; 273 : 20378-20382.
- Tamai I, Nakanishi T, Nakahara H, Sai Y, Ganapathy V, Leibach FH, Tsuji A. Improvement of L-dopa absorption by dipeptidyl derivation, utilizing peptide transporter PepT1. *J Pharm Sci* 1998b ; 87 : 1542-1546.
- Tammur J, Prades C, Arnould I, Rzhetsky A, Hutchinson A, Adachi M, Schuetz JD, Swoboda KJ, Ptacek LJ, Rosier M, Dean M, Allikmets R. Two new genes from the human ATP-binding cassette transporter superfamily, ABCC11 and ABCC12, tandemly duplicated on chromosome 16q12. *Gene* 2001 ; 273 : 89-96.
- Tarr GE, Black SD, Fujita VS, Coon MJ. Complete amino acid sequence and predicted membrane topology of phenobarbital-induced cytochrome P-450 (isozyme2) from rabbit liver microsomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 6552-6556.
- Tassaneeyakul W, Birkett DJ, McManus ME, Tassaneeyakul W, Veronese ME, Andersson T, Tukey RH, Miners JO. Caffeine metabolism by human hepatic cytochromes P450 : contributions of 1A2, 2E1 and 3A isoforms. *Biochem Pharmacol* 1994 ; 47 : 1767-1776.
- Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kobayashi S. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 1997 ; 61 : 2567-2574.
- Tephly TR, Burchell B. UDP-glucuronosyltransferases : a family of detoxifying enzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1990 ; 11 : 276-279.
- 寺田智祐, 乾賢一. ペプチドトランスポートファミリー. 蛋白質核酸酵素 2001 ; 46 : 621-628.
- Theis S, Hartrodt B, Kottra G, Neubert K, Daniel H. Defining minimal structural features in substrates of the H (+) /peptide cotransporter PEPT2 using novel amino acid and dipeptide derivatives. *Mol Pharmacol* 2002 ; 61 : 214-221.
- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 7735-7738.
- Thummel CS. From embryogenesis to metamorphosis : the regulation and function of Drosophila nuclear receptor superfamily members. *Cell* 1995 ; 83 : 871-877.
- Thummel KE, Wilkinson GR. : In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998 ; 38 : 389-430.
- Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995 ; 36 : 1-6.
- Toide K, Takahashi Y, Yamazaki H, Terauchi Y, Fujii T, Parkinson A, Kamataki T. Hepatocyte nuclear factor-1alpha is a causal factor responsible for interindividual differences in the expression of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 mRNA in human livers. *Drug Metab Dispos* 2002 ; 30 : 613-615.
- Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 1991 ; 202 : 583-588.
- Treluyer JM, Cheron G, Sonnier M, Cresteil T. Cytochrome P-450 expression in sudden infant death syndrome. *Biochem Pharmacol* 1996 ; 52 : 497-504.
- Treluyer JM, Gueret G, Cheron G, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver : in-vivo/in-vitro correlation and inducibility. *Pharmacogenetics* 1997 ; 7 : 441-452.
- Treluyer JM, Benech H, Colin I, Pruvoust A, Cheron G, Cresteil T. Ontogenesis of CYP2C-dependent arachidonic acid metabolism in the human liver : relationship with sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2000 ; 47 : 677-683.
- 辻本豪三. 21世紀の臨床ゲノム研究 : テーラーメイド医療に向けて. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001 ; 14 : 60-64.
- 辻本豪三. 薬理ゲノミクス (ファーマコゲノミクス) とテーラーメイド医療. 医学のあゆみ 2002 ; 201 : 581-586.
- Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases : metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000 ; 40 : 581-616.
- Tukey RH, Strassburg CP. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract. *Mol Pharmacol* 2001 ; 59 : 405-414.
- Tukey RH, Strassburg CP, Mackenzie PI. Pharmacogenomics of Human UDP-Glucuronosyltransferases and Irinotecan Toxicity. *Mol Pharmacol* 2002 ; 62 : 446-450.
- Tzamali I, Pissios P, Schuetz EG, Moore DD. The xenobiotic compound 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)]benzene is an agonist ligand for the nuclear receptor CAR. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 2951-2958.
- 【U】
- Uchino H, Tamai I, Yamashita K, Minemoto Y, Sai Y, Yabuuchi H, Miyamoto K, Takeda E, Tsuji A. p-aminohippuric acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 270 : 254-259.
- Ueda A, Hamadeh HK, Webb HK, Yamamoto Y, Sueyoshi T, Afshari CA, Lehmann JM, Negishi M. Diverse roles of the nuclear orphan receptor CAR in regulating hepatic genes in response to phenobarbital. *Mol Pharmacol* 2002 ; 61 : 1-6.
- Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a full-length cDNA for the human "MDR1" gene confers resistance to colchicines, doxorubicin, and vinblastine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 3004-3008.
- 植田和光. 多剤排出トランスポーター MDR1 の分子機構生体防御のABC. 蛋白質核酸酵素 2001 ; 46 : 588-595.
- 宇井理生. 生体内情報伝達総論. 田中千賀子, 加藤隆一編. NEW 薬理学. 改訂第4版, 南江堂, 東京, 2002; pp. 39-74.
- Ullrich KJ. Specificity of transporters for 'organic anions' and 'organic cations' in the kidney. *Biochim Biophys Acta* 1994 ; 1197 : 45-62.
- Ushigome F, Takanaga H, Matsuo H, Yanai S, Tsukimori K, Nakano H, Uchiumi T, Nakamura T, Kuwano M, Ohtani H, Sawada Y. Human placental transport of vinblastine, vincristine, digoxin and progesterone : contribution of P-glycoprotein. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 408 : 1-10.
- 【V】
- van Kalken CK, Giaccone G, van der Valk P, Kuiper CM, Hadisaputro MMN, Bosma SAA, Scheper RJ, Meijer CJML, Pinedo HM. Multidrug resistance gene (P-Glycoprotein) expression in the human fetus. *Am J Pathology* 1992 ; 141 : 1063-1072.
- Vasilio V, Reuter SF, Nebert DW. Extrahepatic expression of NAD (P)H:menadiene oxidoreductase, UDP glucuronosyltransferase-1A6, microsomal aldehyde dehydrogenase, and hepatic nuclear factor-1 alpha mRNAs in ch/ch and 14CoS/14CoS mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 233 : 631-636.
- Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem* 1996 ; 238 : 476-483.

【W】

- Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuha H, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 510-515.
- Watkins JS, Klaassen CD. Effect of repeated oral administration of taurocholate on hepatic excretory function on the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 182-187.
- Watkins RE, Wisely GB, Moore LB, Collins JL, Lambert MH, Williams SP, Willson TM, Kliewer SA, Redinbo MR. The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity. *Science* 2001; 292: 2329-2333.
- Waxman DJ, Azaroff L. Phenobarbital induction of cytochrome P-450 gene expression. *Biochem J* 1992; 281: 577-592.
- Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenobiotics: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. *Arch Biochem Biophys* 1999; 369: 11-23.
- Weber WW. Pharmacogenetics—receptors. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale R, eds. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, New York, 2001; pp. 51-80.
- Wehrens XHT, Vos MA, Doevendans PA, Wellens HJJ. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 137: 981-992.
- Weiss C, Kolluri SK, Kiefer F, Goettlicher M. Complementation of Ah receptor deficiency in hepatoma cells: Negative feedback regulation and cell cycle control by the Ah receptor. *Exp Cell Res* 1996; 226: 154-163.
- Whitlock JP Jr. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 103-125.
- Wieczorek SJ, Tsongalis GJ. Pharmacogenomics: will it change the field of medicine? *Clin Chim Acta* 2001; 308: 1-8.
- Wiley JJ, Stripp BR, Baggs RB, Gasiewicz TA. Aryl hydrocarbon receptor activation in genital tubercle, palate, and other embryonic tissues in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive lacZ mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 151: 33-44.
- Williams JA, Ring BJ, Cantrell VE, Campanale K, Jones DR, Hall SD, Wrighton SA. Differential modulation of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) -catalyzed estradiol-3-glucuronidation by the addition of UGT1A1 substrates and other compounds to human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1266-1273.
- Wilson TM, Jones SA, Moore JT, Kliewer SA. Chemical genomics: functional analysis of orphan nuclear receptors in the regulation of bile acid metabolism. *Med Res Rev* 2001; 21: 513-522.
- Wishart GJ. Functional heterogeneity of UDP-glucuronosyltransferase as indicated by its differential development and inducibility by glucocorticoids. Demonstration of two groups within the enzyme's activity towards twelve substrates. *Biochem J* 1978; 174: 485-489.
- Wolkoff AW, Suchy FJ. Hepatocyte basolateral membrane organic anion transporters. In: Arias IM, Boyer JL, Chisar FV, Fausto N, Schachter D, Shafritz DA, eds, *The Liver Biology and Pathology*, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins A Wolters Kuwer Company, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2001; pp. 83-95.
- Wolpert L, Beddington R, Jessell T, Lawrence P, Meyerwitz, E, Smith J. *Principles of development*. Oxford University Press,
- Woychik NA, Hampsey M. The RNA polymerase II machinery: structure illuminates function. *Cell* 2002; 108: 453-463.
- Wrighton SA, Schuetz EG, Watkins PB, Maurel P, Barwick J, Bailey BS, Hartle HT, Young B, Guzelian P. Demonstration in multiple species of inducible hepatic cytochromes P-450 and their mRNAs related to the glucocorticoid-inducible cytochrome P-450 of the rat. *Mol Pharmacol* 1985; 28: 312-321.
- Wu S, Moomaw CR, Tomer KB, Falck JR, Zeldin DC. Molecular cloning and expression of CYP2J2, a human cytochrome P450 arachidonic acid epoxidase highly expressed in heart. *J Biol Chem* 1996; 271: 3460-3468.
- Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6

poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429-437.

【X】

- Xiao L, Cui X, Madison V, White R, Cheng K-C. Insight from a three-dimensional model into ligand binding to constitutive active receptor. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 951-956.
- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-850.
- Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 265-275.
- Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3293-3301.
- Xie W, Evans RM. Orphan nuclear receptors: the exotics of xenobiotics. *J Biol Chem* 2001; 276: 37739-37742.

【Y】

- Yabuuchi H, Shimizu H, Takayanagi S, Ishikawa T. Multiple splicing variants of two new human ATP-binding cassette transporters, ABCC11 and ABCC12. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 933-939.
- 山川 毅, 伊藤進, 大西鐘壽, 磯部健一, 細江昭比古, 山本崇晴, 西村豊. ヒト肝の chloramphenicol succinate に対する esterase 活性の発達に関する研究. *日本新生児学会雑誌* 1983; 19: 182-185.
- Yamakawa T, Itoh S, Onishi S, Isobe K, Hosoe A & Nishimura Y. Developmental changes in hepatic esterase activity towards chloramphenicol Michaelis-Menten constant of succinate and its liver, kidney and lung in human. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 205-212.
- Yamamoto W, Verweij J, de Bruijn P, de Jonge MJ, Takano H, Nishiyama M, Kurihara M, Sparreboom A. Active transepithelial transport of irinotecan (CPT-11) and its metabolites by human intestinal Caco-2 cells. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 419-432.
- Yang HYL, Lee QP, Rettie AE, Juchau MR. Functional cytochrome P4503A isoforms in human embryonic tissues: Expression drug organogenesis. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 922-928.
- Yang HYL, Namkung MJ, Juchau MR. Functional cytochrome P4501A1 in human embryonic hepatic tissues during organogenesis. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 717-718.

【Z】

- Zaher H, Fernandez-Salguero PM, Letterio J, Sheikh MS, Formace AJ Jr, Roberts AB, Gonzales FJ. The involvement of aryl hydrocarbon receptor in the activation of transforming growth factor- β and apoptosis. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 313-321.
- Zalups RK. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 113-143.
- Zhang JT, Ling V. Study of membrane orientation and glycosylated extracellular loops of mouse P-glycoprotein by in vitro translation. *J Biol Chem* 1991; 266: 18224-18232.
- Zhang L, Brett CM, Giacomini KM. Role of organic cation transporters in drug absorption and elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 431-460.

本来は引用順に文献を列記すべきであるが編集の都合上アルファベット順に記し、本文中では番号の代わりに著者名と年代を付して記載し、一部スペースの関係で割愛したことをお断りする。

招待講演

I. The Therapeutic Orphan : Past, Present, and Future
Sumner J. Yaffe, M.D.

II. Paediatric Drug Development in Europe :
The Current Situation and a View from Industry
Jonathan Palmer

招待講演 I

The Therapeutic Orphan : Past, Present, and Future

Sumner J. Yaffe, M.D.

Visiting Professor, Department of Pediatrics
UCLA School of Medicine

The past three years have witnessed a remarkable and extraordinary increase in our knowledge of rational drug usage in infants and children. Many factors have contributed to this database in the United States. These include the Food and Drug Modernization Act of 1997 and the pediatric Rule of 1998, as well as the expanded infrastructure to investigate drugs in infants and children, such as the National Institutes of Health supported Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU).

The many tragic misadventures of the past occurring in infants and children include the elixir of sulfanilamide disaster of 1937, the toxicity of antibiotics such as chloramphenicol and tetracycline in the 1960's, and the thalidomide disaster of the early 1960's. All of these played a significant role in the progress that we see today. Off-label prescribing is being replaced by data, enabling the practicing physician to prescribe drugs on a scientific basis thus increasing efficacy and minimizing toxicity.

The Food and Drug Administration (FDA) in the United States has taken a more proactive role in recent years in ensuring that inclusion of pediatric use information in drug labels, derived from information from clinical studies, is standard. The pediatric regulatory initiatives issued in the past three years have provided an incentive for pharmaceutical manufacturers to conduct studies in children as well as setting standards and requirements for pediatric studies that the industry must meet.

Many hurdles remain to be overcome in the future. Over the counter (OTC) drugs are increasing in number as a consequence mainly of safety assurance in adults. Most of these have not been studied in children, nor is there an economic incentive to do so.

Sick newborn and premature infants are prescribed a multitude of drugs in order to deal with the diverse and severe morbidity, which they present to the neonatologist. Yet very few studies of efficacy and safety have been conducted in this age group. The small market size dissuades industry from an interest in this population.

A bill has recently been introduced into the Congress of the U. S., to amend the Food, Drug and Cosmetic Act to improve the safety and efficacy of the pharmaceuticals for children. This act, known as the "Best Pharmaceuticals for Children Act", will address the problem of off-patent drugs and drugs for newborn infants. It will also fund the PPRU network to expand its function and will establish cooperation between the FDA and the NIH. Enactment of this legislation offers a bright future of pediatric pharmacology.

Finally, it is in the interest of pediatric pharmacologists to discuss the issue of drugs given to the pregnant woman either for the treatment of maternal disease or fetal pathophysiology. A very small number of drugs have been studied for this use. Few incentives exist to undertake these investigations, yet the need remains.

招待講演Ⅱ

Paediatric Drug Development in Europe : The Current Situation and a View from Industry

Jonathan Palmer

Product Development Consultant (Ethnopharmacology)

Clinical Pharmacology and Experimental Medicine

GlaxoSmithKline Research and Development

Introduction

There are three sections to my presentation today :

- I'll start with a brief overview of the regulatory background within Europe. As I will explain, the complexity of the situation in Europe is significantly greater than in the US or Japan where a single regulatory authority controls the licensing process
- Secondly, a review of the current status of paediatric drug development, including available infrastructure, in Europe and the outlook for the future
- And finally some comments about paediatric drug development in GlaxoSmithKline

Regulatory Background to Licensing in Europe

Within Europe there are two distinct but related mechanisms for licensing new drugs. It is important to understand that, at least for the moment, there is no single system for the assessment and approval of drugs within the EU as there is in the US and Japan.

Regulatory Agencies

Before talking about the mechanisms for licensing drugs in Europe, I need to introduce the various agencies and committees involved. Taking the EU system first, there are three groups involved in the licensing process :

1. The European Commission (EC). The EC initiates new legislation and authorisation procedures, monitors implementation by national authorities and refers infringements to the European Court of Justice.
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (often called the European Medicines Evaluation Agency or EMEA). The EMEA co-ordinates and supports the EC licensing system. Its main task is to co-ordinate the scientific evaluation of the safety, quality and efficacy of medicinal products for human and veterinary use throughout the European Union and is based in London.
3. The Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). The CPMP is part of the EMEA and draws on the scientific expertise of the Member States to give opinions on the marketing of medicinal products.

In addition to the groups just described that are part of the EU process, each of the 15 Member States has its own national agency. This number will increase as more central and eastern European countries are admitted to the EU.

For instance in the UK we have the Medicines Control Agency (MCA). The MCA works with an advisory group, the Committee on Safety of Medicines (CSM) to provide advice to the Licensing Authority (the relevant government ministry) on whether new products submitted to the MCA should be granted a marketing authorisation.

Within the member states, EU legislation now takes precedence over any national legislation which is amended from time to time to align with new EU requirements.

Both the EU and national agencies have roles to play in the two alternative procedures available to pharmaceutical companies who wish to obtain marketing authorisation within the EU. I will now describe these.

The European Licensing Systems

There are two main approaches to gaining marketing approval in Europe :

The centralised procedure

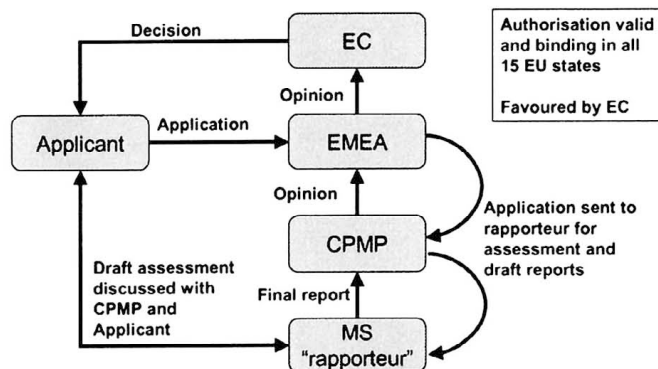
The centralised procedure is compulsory for medicinal products derived from biotechnology (for instance vaccines) and optional for other innovative new medicines. Under the procedure, applications are submitted directly to the EMEA to be evaluated by the CPMP. The CPMP contracts out assessment work to experts in one of the Member States (the "rapporteur"). The pharmaceutical company can state a preference for which state is appointed rapporteur. The assessment is considered by the CPMP, which then delivers an opinion as to whether to grant the marketing authorisation. The time limit for the evaluation procedure is 210 days. The EMEA then forwards its opinion to the Commission (within 30 days) who make the final decision on the granting of the European Community marketing authorisation.

An EC authorisation is valid throughout the whole of the European Union.

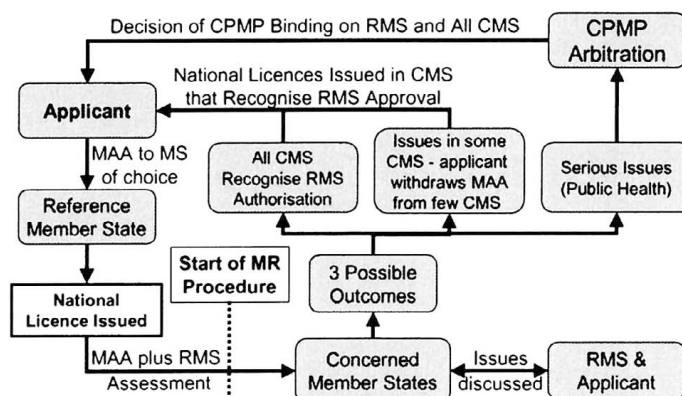
The mutual recognition procedure

This procedure works on the principle of the mutual recognition by EU Member States of national marketing authorisations. Any national marketing authorisation granted by an EU Member State's national authority can be used to support an application for its mutual recognition by one or more other Member States. The applicant submits an MAA first in what is called the Reference Member State. The RMS has up to 210 days to evaluate the dossier. Following approval, the MAA (which may have been updated following comments from the RMS) together with an Assessment Report from the RMS are submitted to the remaining Member States in which marketing authorisation is desired. These states are known as the Concerned Member States or CMSs. The CMSs have 55 days to raise potential issues that are then discussed between the applicant, the RMS and CMSs. After 90 days one of three situations occurs. If all the issues are resolved National Licences are issued in

Regulatory Background to Licensing in Europe The Centralised Procedure



Regulatory Background to Licensing in Europe The Mutual Recognition Procedure



each of the CMSs. If there are unresolved issues in a small number of CMSs, the applicant can withdraw the MAA from those CMSs and National Licences will be issued in the remaining CMSs. Finally, if there are serious unresolved issues it is possible for these to go to arbitration by the CPMP, the result of which is binding on all CMSs.

Previous national procedures may also still be used to obtain marketing authorisation in a single Member State or to vary existing, older nationally approved products.

From these descriptions of the various agencies involved and alternative approaches to gaining marketing approval, you can appreciate that the regulatory situation in Europe is more complex than that in either the US or Japan. This is one factor that could impact on the introduction of new paediatric legislation. In practice, however, there are other issues such as intellectual property rights, which are of greater complexity and must be overcome prior to a European equivalent of the Paediatric Rule being implemented.

Status of Paediatric Drug Development in Europe

Regulatory Status in the EU

The introduction of early drug licensing regulations were driven largely by paediatric safety concerns, particularly after the repercussions of paediatric exposure to drugs such as thalidomide, sulphanilamide and chloramphenicol. Ironically, however, the introduction of drug regulation has done little to specifically improve drug evaluation in children, who remain therapeutic "orphans"; the majority of therapies used in children are not supported by prescribing data and are used in off-label or unlicensed capacities.

I will not repeat all the facts and figures relating to the use of off-label drugs in European children. The picture is much the same as in any other region with very significant proportion of drug use being unlicensed.

Similarly, the reasons have been given in Europe for limited industry involvement in paediatric development to date are much the same as in the rest of the world:

- limited commercial scope to industry as a result of small paediatric markets linked to a high cost of development
- perceived ethical concerns
- practical difficulties (such as subject recruitment and retention, ethical obstacles, sampling & measurement

techniques);

- concerns over unexpected safety issues in children that could impact negatively on adult markets
- limited demands from paediatric prescribers, who are trained to adopt empiric extrapolation techniques from adult data
- passive regulatory stance, placing a voluntary onus on industry to perform studies in children at their own discretion and risk

To a large extent, European regulatory activity to date has shadowed that of the FDA. The CPMP "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children" was drafted in October 1995 and replaced an earlier guidance issued in 1988. This guidance document discusses practical and ethical considerations in performing trials in children, but the tone remains largely passive:

"Applicants are encouraged to investigate the safety and efficacy of a product in children, if it likely to be of therapeutic benefit in this age-group, and to develop suitable formulations, even if the usage is likely to be small"

In the same month as the CPMP guidance became effective (September 1997) the European Commission Management Board ordered a review to determine whether the EU regulatory framework should be reinforced to reduce off-label and unlicensed drug usage in children. An expert "Round Table" panel of experts (including scientific, regulatory and industry representation) convened in December 1997 to discuss obstacles and recommendations. Their report, issued 6 months later, stated that there were no major ethical, practical or methodological impediments to prevent paediatric evaluation.

The EMEA subsequently generated a draft proposal to amend marketing applications to add specific reference to the paediatric development programme for any new product. The draft proposal would require the absence of a paediatric programme to be justified in the clinical expert report. At present it is not clear when or if the draft will be ratified.

In December 2000 the EU Health Council unanimously adopted a resolution calling on the EC to develop incentives and other measures for paediatric research as soon as possible. In response to this the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) established a specific task force to make proposals to the Commission for paediatric research, a framework for incentives and other measures. The general approach in Europe is very much

to learn from the US experience and to improve on this where gaps have been identified including :

- Inclusion of the youngest age groups (neonates)
- Application to products which no longer have intellectual property rights (i. e. off-patent)
- Application to products which have low commercial interest

During the April 2001 CPMP meetings it was agreed that an ad hoc paediatric group should be set up. The specific mandate and objectives for this group have not yet been established. The EFPIA task force will, however, wish to work with the CPMP to establish these objectives.

There have also been some countries within Europe that have taken action at a national level. Two examples are France and the UK.

The French regulatory body has already adopted a system of "Written Requests" similar to the FDA system in the US. This approach was piloted to quinolone manufacturers, and their responses in terms of paediatric data led to approvals for the use of quinolones in specific groups of children in France in October 1999. Industry is apparently also responding to regulatory requests for data on codeine-paracetamol combinations. Of note is the fact that the regulators initiated this initiative and that any incentive to industry only related to the opportunity to add paediatric indications to the label.

In the UK, the MCA has announced its intention to mirror the framework of the U. S. Paediatric Final Rule for new submissions. It plans to mandate that sponsors either include paediatric dosing information at the time of submission or at least provide clinical protocols to demonstrate the sponsor intends to evaluate the compound in children wherever deemed appropriate. For products already launched, MCA is planning to request statements on paediatric dosing at the time of product renewal (which occurs every 5 years).

Currently the MCA have no legislative power to refuse a renewal if no paediatric plan or expert report is included, but emphasises that it is the responsibility of the Marketing Authorisation Holder to provide data if there is extensive off-label use of the product in paediatrics as for other indications.

To summarise the current position in Europe, both industry (in the form of EFPIA) and the EMEA are working towards

the introduction of a system that brings the benefits of the US approach and fills the gaps identified in the US

The European system will undoubtedly be incentive-based.

However, the issue of incentives to industry is likely to be far more complex in Europe than has been seen in the US.

The varying patent laws in different European countries are a particular barrier to the introduction of incentives. The recent introduction of Community Patent legislation in Europe may go some way towards harmonising this issue.

At the European Council meeting, on June 15/16 in Gotthenburg, Sweden, an agreement was reached to initiate the necessary procedures for revising the European Patent Convention. This is a significant step towards the realisation of the Community Patent by the end of 2001. There is also the problem of products that no longer have intellectual property rights. One proposal is to allow an extended period of exclusivity to be transferred to a second product that is still protected.

A further question that has been raised in Europe, but not yet answered, is if paediatric regulations are introduced, how will they be resourced within EMEA? It is estimated that the current Paediatric Rule in the US requires 15-20 experienced paediatricians and this magnitude of resource is unlikely to be available. At this stage, there are no plans within EMEA to establish a paediatric task force in Europe as has been done in US.

One last issue that is causing some concern is the acceptability of population pharmacokinetic or pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling to European regulators. Sparse sampling in paediatric subjects is likely to be a prerequisite in many situations and so the universal acceptability of population based methods may be key to the ability of industry to meet the desires of the regulators. We see this as highlighting the need for early and continual interaction with appropriate authorities regarding study design. Implementation of ICH is hoped to create greater opportunity for "bridging" (that is, extrapolation from adult data) approaches in Europe.

Infrastructure to Support Paediatrics in Europe

Next, I would like to move on to the current status of the infrastructure that is available to support paediatric studies in Europe. Although this aspect is not as established as in the US, there are a growing number of investigator networks and commercial organisations.

On a European basis the investigator networks include :

- European Network for Drug Investigation in Children (ENDIC)
- European Society for Paediatric Research
- Pan-European Network Treatment AIDS (PENTA)

and the Site Management Organisations and Contract Research Organisations include :

- Intercern, Parexel, Quintiles

The first two of these names are probably familiar to anyone who is involved in clinical research and are becoming more involved with paediatrics in response to the changing regulatory scene. Intercern may not be so well known. They specialise in paediatric work and are based in the UK, but active across Europe. It is interesting to observe that the need for paediatric research has evolved in Europe to the point where a company has been established which is primarily devoted to paediatric research and consultancy.

Although there are many paediatricians in Europe who are very skilled at providing excellent medical care for children, there are very few paediatric clinical pharmacologists or physicians who have experience in performing studies for regulatory submission. This is an area where SMOs/CROs, the pharmaceutical industry and the paediatric medical profession need to work collaboratively in order to generate appropriate data. As I will describe next, we see such collaborations as the key to successful paediatric drug development.

An industry view

Firstly some history from the former GW part of the company for whom I work, GlaxoSmithKline.

What has one company's track record been in including children in drug development? As of mid-2000 approximately several thousand children had been recruited worldwide into more than 500 GW-sponsored paediatric studies over the previous 4 years. At that time, approximately 3,000 children were taking part in active studies. Some of these figures will have been influenced by the US Paediatric Rule, but nonetheless they indicate that it is possible to perform studies in children.

What these figures do not show is that the studies are not split evenly over the various therapeutic areas. For instance just three disease areas, as-

thma, rhinitis and post-operative nausea and vomiting accounted for 75% of these patients.

Within GSK there is a goal of routinely incorporating paediatrics into drug development programmes. The combination of the introduction of the ICH E11 guideline and the provision of incentives by regulatory authorities should facilitate this aim.

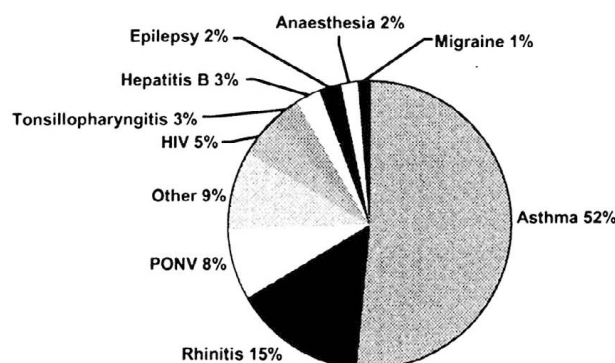
In order to achieve the goal of routine inclusion of paediatrics in drug development programmes, GSK plans to form a Paediatric Development Support Group. This would be a core advisory group dedicated to paediatric development within GSK. It would support paediatric development within the company globally, although naturally the extent of active involvement in any particular region will depend on the infrastructure and expertise available in that region.

Within the company, the Group would form a network with all the relevant functions including toxicology, drug metabolism, clinical pharmacology, clinical development, regulatory, legal, commercial and pharmaceutical development. Externally, the Group would interact with appropriate regulatory and political groups, become involved with key opinion leaders and paediatric interest groups and link with specialist paediatric institutions and CROs.

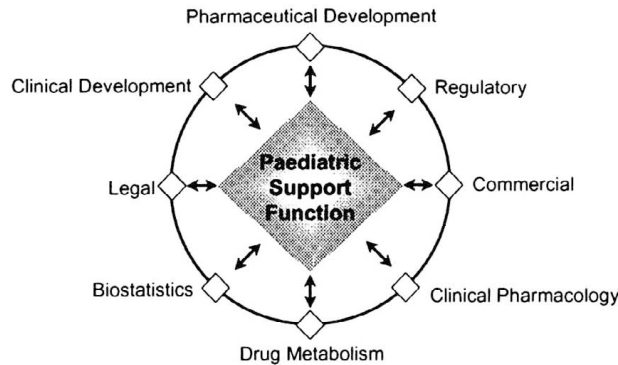
It is anticipated that the timing and content of paediatric programmes in GSK will be very similar to those described within the ICH E5 guideline.

The timing must be early enough to allow for any additional support work beyond that required for adults e. g. additional formulation work, but not so early as to expose children unnecessarily. Within these considerations, additional fac-

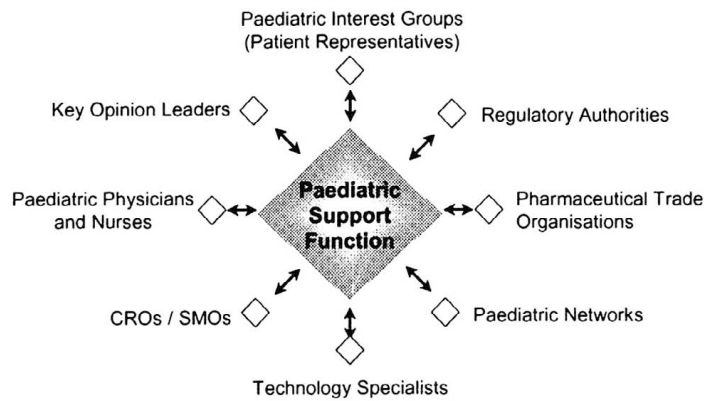
Split of Paediatric Subjects by Disease Area (former GW)



**Paediatric Development Support Group
Internal Network**



**Paediatric Development Support Group
External Network**



tors that will decide when paediatric work starts and also when it is submitted to the regulatory agencies are :

- Does the disease exclusively or predominately affect children?
- Is the disease serious or life-threatening?
- Does the therapy offer a major advance?
- Are there unique safety concerns in children?

Finally there are the various options for the paediatric programme. Again these are derived from the E11 guideline and range from full paediatric programmes to the bridging approaches in which adult efficacy data are extrapolated to children and supported by pharmacokinetic and safety data.

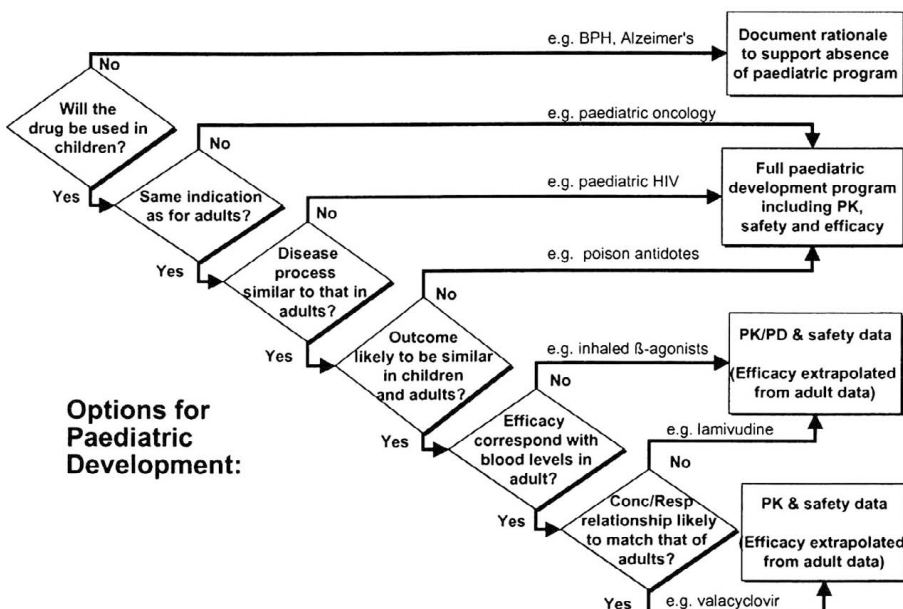
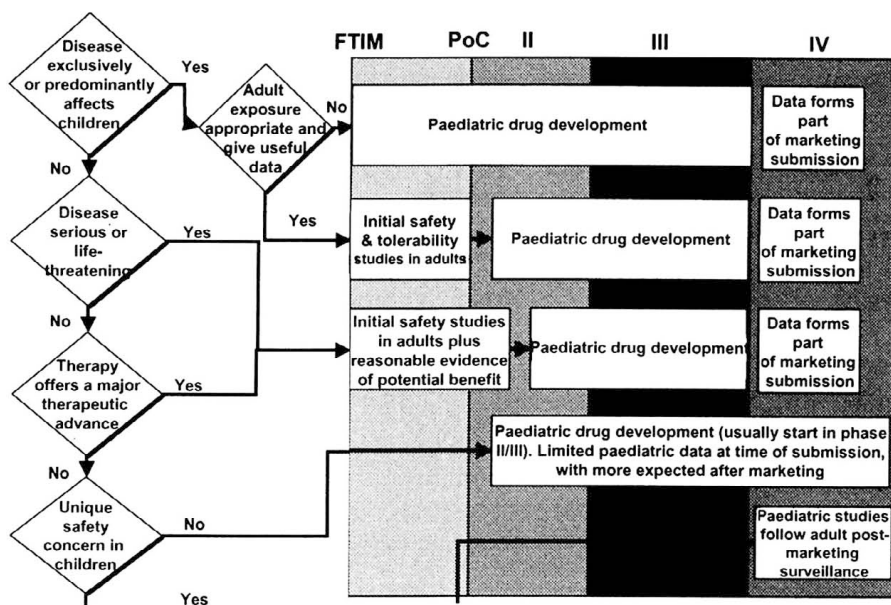
From a practical point of view, we believe that there is likely to be an increase in demand for paediatric bridging studies in future, largely as a result of increasing regulatory willingness to accept extrapolation of adult efficacy data to children under certain conditions. These conditions are clearly defined in the ICH E11 guideline :

- The indication will be the same in adults and children
- The disease process or course is similar in adults and children
- The outcome of therapy (both beneficial and adverse) is likely to be similar in adults and children

Under these conditions, pharmacokinetic data, combined with appropriate safety data, may be sufficient to support applications for paediatric labelling, obviating the need for controlled clinical efficacy studies. Obviously, if there are concerns that the concentration-response relationships may differ in children, studies relating drug levels to pharmacodynamic effect (PK/PD data) or full clinical efficacy studies may be required.

In many ways this is the paediatric equivalent of bridging studies described in the ICH E5 guideline on the acceptability of foreign data, only in this case we will be bridging between adults and children instead of different regions of the world.

As a closing comment, the increasing regulatory desire to



see more data generated in paediatric patients together with appropriate incentives has provided an opportunity for the pharmaceutical community, both within Europe and elsewhere in the world, to take a significant step forward in childrens' health care. In practical terms, GSK believes that the greatest benefit to all requires close collaboration between industry and the paediatric medical community. The way that we hope to achieve this is through the GSK Paediatric Development Support Group working with paediatric networks and investigators and by ensuring the earliest

involvement of investigators in areas such as protocol design.

Appendix-The Structure of the European Union

The European Union is built on an institutional system, which is the only one of its kind in the world. The Member States delegate sovereignty for certain matters to independent institutions, which represent the interests of the Union as a whole, its member countries and its citizens. The

Commission traditionally upholds the interests of the Union as a whole, while each national government is represented within the Council, and citizens directly elect the European Parliament. Democracy and the rule of law are therefore the cornerstones of the structure.

The European Parliament. This is elected every five years by direct universal suffrage; the European Parliament is the expression of the democratic will of the Union's 374 million citizens. Brought together within pan-European political groups, the major political parties operating in the Member States are represented.

The European Parliament has three essential functions:

1. It shares with the Council the power to legislate, i. e. to adopt European laws (directives, regulations, decisions). Its involvement in the legislative process helps to guarantee the democratic legitimacy of the texts adopted;
2. It shares budgetary authority with the Council, and can therefore influence EU spending. At the end of the procedure, it adopts the budget in its entirety;
3. It exercises democratic supervision over the Commission. It approves the nomination of Commissioners and has the right to censure the Commission. It also exercises political supervision over all the institutions.

The Council of the European Union is the EU's main decision-making body. It is the embodiment of the Member States, whose representatives it brings together regularly at ministerial level.

According to the matters on the agenda, the Council meets in different compositions: foreign affairs, finance, education, telecommunications, etc.

The Council has a number of key responsibilities:

1. It is the Union's legislative body; for a wide range of

EU issues, it exercises that legislative power in co-decision with the European Parliament;

2. It coordinates the broad economic policies of the Member States;
3. It concludes, on behalf of the EU, international agreements with one or more States or international organisations;
4. It shares budgetary authority with Parliament;
5. It takes the decisions necessary for framing and implementing the common foreign and security policy, on the basis of general guidelines established by the European Council;
6. It coordinates the activities of Member States and adopts measures in the field of police and judicial cooperation in criminal matters.

The European Commission embodies and upholds the general interest of the Union. The President and Members of the Commission are appointed by the Member States after they have been approved by the European Parliament.

The Commission is the driving force in the Union's institutional system:

1. It has the right to initiate draft legislation and therefore presents legislative proposals to Parliament and the Council;
2. As the Union's executive body, it is responsible for implementing the European legislation (directives, regulations, decisions), budget and programmes adopted by Parliament and the Council;
3. It acts as guardian of the Treaties and, together with the Court of Justice, ensures that Community law is properly applied;
4. It represents the Union on the international stage and negotiates international agreements, chiefly in the field of trade and cooperation.

解説講演

インフルエンザ脳炎・脳症の重症化と解熱剤
森島 恒雄

解説講演

インフルエンザ脳炎・脳症の重症化と解熱剤

森島 恒雄
名古屋大学医学部保健学科

Effect of Antipyretics on the Progression of Influenza Encephalopathy

Tsuneo Morishima
Department of Health Science, Nagoya University

序

近年、インフルエンザ脳炎・脳症への社会の注目が高まり、また抗原検出キットの普及などウイルス学的診断が容易になったこともあり、本症と診断される症例が増加している。インフルエンザの流行の規模にも大きく影響されるが、毎年数百例の発症があると推定される。最近示された平成10年の人口動態統計(死亡診断書から死亡原因を定める)から、人口10万人あたりの死亡原因は1歳～4歳ではインフルエンザによる死亡(インフルエンザ脳炎・脳症がほとんどである)が原因の第6位を占めていることが明らかになり、本症によるこの年齢層の死亡が決して稀ではないことを示された。調査の結果から、一部のNSAIDsが本症の予後の悪化に関与することがほぼ明らかになり、昨年5月、厚生労働省により小児へのこれらの薬剤の、インフルエンザ又はウイルス感染症における使用が原則禁止となった。本稿ではインフルエンザ脳炎・脳症の現状と解熱剤の影響、及びそのメカニズムについて述べてみたい。

1. インフルエンザ脳炎・脳症の疫学

1998/1999年のインフルエンザの流行がA香港型とB型による流行の中で、多くはA香港型による脳炎・脳症であったのに比較して、1999/2000年はインフルエンザA型による本症の発症がほとんどであった。亜型が明らかになった症例はH3・香港型とH1・ソ連型が約2:1の割合でA香港型による発症が多かった。この期間のインフルエンザに罹患した小児からの分離株が逆に約70%がソ連型であったことを考えると、A型の中ではH3・香港型が、有意に本症を発症しやすい¹⁾。また、1998/1999のB型との比較でもA香港型の発症頻度が高いという結果が得られている²⁾。従来の本症の報告をみても、1990年以降、A

香港型が小児で大流行した年に多発する傾向が認められた。しかし、一旦発症した時、各型で重症度に有意差はなく、むしろB型でやや悪い傾向にある。

2. 臨床症状および検査所見

患者の年齢分布は、特に5歳以下に集中しており、1歳が最も多い(男女比はほぼ1:1)。また、インフルエンザの発症(発熱など)から神経症状発現までの日数は当日または翌日と急速に神経障害が進行する。本症の患児の最高体温の分布は40度台が最も多く39度台がそれに次ぐ。主な臨床症状は、意識障害の他、痙攣が約70～80%にみられる^{1～3)}。

本症の最も重要な点はその重篤な予後にある。致命率(死亡率)は約30%であり、後遺症を残した子どもは軽度後遺症・重度後遺症合わせて26%、約4人に1人であった^{2, 3)}。A H3・香港とB型が主流であった1998/1999年と1999/2000年と比較して、流行のウイルスが変わっても、予後を含めた臨床像がほぼ同じであることは興味深い点である。

検査結果では、表1に示したようにAST、CK、Cr、Plt、PTなどで異常値を示す症例の予後が悪い。また、血尿・蛋白尿なども同様である。一方、血糖は50mg/dl未満に減少する例は少なく(3.8%)、むしろ高血糖を示す症例が多く、又、予後も悪かった。これは、低血糖が特徴で、それに対

表1 インフルエンザ脳症における検査値の異常と予後

| | Cases (%) | Prognosis | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | | a | b | c | d |
| AST ≥500IU/l | 71 (26%) | 9 (13%) | 4 (6%) | 9 (13%) | 49 (69%) |
| CK ≥1000IU/l | 61 (25%) | 10 (16%) | 4 (7%) | 11 (18%) | 36 (59%) |
| Cr ≥0.7mg/dl | 26 (34%) | 2 (8%) | 3 (12%) | 3 (12%) | 18 (69%) |
| Plt <10×10 ⁴ /μl | 88 (32%) | 14 (16%) | 6 (7%) | 9 (10%) | 59 (67%) |
| PT <70% | 79 (55%) | 18 (23%) | 6 (8%) | 10 (13%) | 45 (57%) |

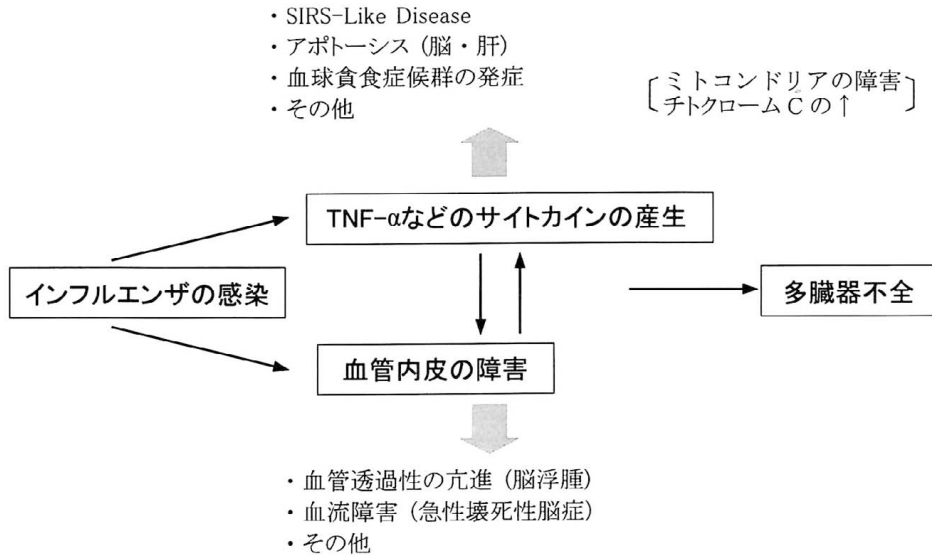


図1 現在までの結果から推測される発症機序
インフルエンザ脳炎・脳症研究班平成13年度報告書

する治療が重要となるライ症候群とは異なる重要な点である²⁾。また、アンモニアの上昇例も少ない(4.9%)。髄液検査では細胞数が10/μl未満の症例が多く、細胞増多を示す症例は少なく、いわゆる「脳症」が大半を占める。

3. 発症のメカニズム

現在まで、研究班として考えられている本症の発症機序について、図1に示した。本症の病態の特徴は、1；インフルエンザのウイルスは脳内に認められないこと。2；血中および髄液中に高濃度のサイトカイン、特にTNF-α、IL-6、IL-1βの高値が認められること。また、3；血管内皮の障害が生じ、血管透過性の亢進が高度の脳浮腫につながることで、病理像やE-selectinの増加などで証明されている^{4, 5)}。この他、4；サイトカイン、とくにTNF-αなどにより脳内でapoptosisが進行することが明らかになった^{6, 7)}。特に、脳浮腫を示す例では、急性壊死性脳症に比べて、神経細胞でのapoptosisの程度は強いとされる⁷⁾。また、5；ASTやCKの上昇およびチトクロームCの上昇が重症例で早期に起きることが報告され⁸⁾、これらの結果は、本症の早い時期にミトコンドリアの透過性の亢進などの障害が進行していることを示している。一方、急性壊死性脳症では、apoptosisよりはnecrosis中心の病態であることが確認されている⁷⁾。

病理学的な検討において、今まで確認されているのは、1；脳内にウイルス抗原は認められない。2；本症では血管透過性が亢進し、血漿成分の脳実質への漏出が著明なことであり、この所見は脳のみならず、しばしば全身の血管に認められる。また、3；血球貪食像が約3分の1の例で存在する。インフルエンザウイルスによる血球貪食症候群の発症は、後に述べる高サイトカイン血症との関連で重要である⁹⁾。4；また最近、脳内グリア系細胞の活性化がみられ、前述のよう

に、脳にアポトーシスが確認されるなど興味深い結果が報告されている⁷⁾。

4. 解熱剤の影響について

1999年度の研究結果からジクロフェナクナトリウム及びメフェナム酸が本症の予後の悪化に関与する可能性を指摘した(表2)¹⁰⁾。この点について、さらに検討を続けたところ、中でもジクロフェナクナトリウム及びメフェナム酸が明らかに致死率(死亡率)を上昇させる結果を得た(表3)³⁾。一方、アセトアミノフェンについては2000-2002年度も致死率を上昇させるという結果は得られなかった。平成13年5月30日、厚生労働省「薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会」において、15歳未満の小児で、インフルエンザ罹患中におけるメフェナム酸の使用を原則禁止とすること、及びジクロフェナクナトリウムのウイルス感染症における投与を原則禁忌とすることが決定された(表4)。これらは、小児の感染症の診療上、極めて重要な決定と考えられる。現在、京都大学大学院 佐藤俊哉教授を中心とした研究班で本症の病因を含めたケースコントロール研究が実施されている。図2にこれらNSAIDsがインフルエンザ脳症を悪化させるメカニズムについて、その可能性を示した。現在、薬学研究者を含めて共同研究が進行中である。

一方、こうした解熱剤の使用の制限に関わらず、平成14年のインフルエンザ流行期において、表5に示したような事例が相次ぎ、重篤な予後を示した。小児のインフルエンザ流行期における解熱剤の使用について、家族に対しても十分な注意を払う必要があろう。

インフルエンザにおける解熱剤の使用と脳症との関連においては、Reye症候群とアスピリンが知られている。米国においては、アスピリンの禁止措置により、Reye症候群は激減し

表2 解熱剤のインフルエンザ脳症に与える影響 (1999年度報告書)

| 解熱剤 | 生存 n = 129 | 死亡 n = 52 |
|---------------|------------|------------|
| 解熱剤の使用なし | 47 (74.6%) | 16 (25.4%) |
| アセトアミノフェン+α | 55 (70.5%) | 23 (29.5%) |
| ジクロフェナクNa. +α | 12 (48.0%) | 13 (52.0%) |
| メフェナム酸+α | 3 (33.3%) | 6 (66.7%) |
| その他の解熱剤+α | 17 (77.3%) | 5 (22.7%) |

Logistic Modelによる多変量解析

| | Odds Ratio | 95% CI |
|------------|------------|--------------------------|
| アセトアミノフェン | 1.03 | 0.48 - 2.24 |
| ジクロフェナクNa. | 3.05 | 1.09 - 9.21 (P = 0.048) |
| メフェナム酸 | 4.6 | 1.03 - 20.49 (P = 0.045) |
| その他の解熱剤 | 0.71 | 0.21 - 2.48 |

(性別、年齢、最高体温、神経障害発症までの日数を調整)

表3 インフルエンザ脳炎・脳症と解熱剤 (1999-2002)

| | 死亡 | 生存 | 死亡率% |
|---------------|----|-----|------|
| アセトアミノフェン使用あり | 41 | 139 | 22.8 |
| アセトアミノフェン使用なし | 53 | 134 | 28.3 |

P = 0.22 OR = 0.75

| | 死亡 | 生存 | 死亡率% |
|-----------------|----|-----|------|
| ジクロフェナクNa. 使用あり | 25 | 29 | 46.3 |
| ジクロフェナクNa. 使用なし | 68 | 243 | 21.9 |

P = 0.0001 OR = 3.08

| | 死亡 | 生存 | 死亡率% |
|------------|----|-----|------|
| メフェナム酸使用あり | 14 | 15 | 48.3 |
| メフェナム酸使用なし | 79 | 257 | 23.5 |

P = 0.003 OR = 3.04

| | 死亡 | 生存 | 死亡率% |
|---------|----|----|------|
| 解熱剤使用なし | 27 | 96 | 22.0 |

(インフルエンザ脳炎・脳症研究所 平成13年度報告書)

表4 薬事・食品衛生審議会 医薬安全対策部会

平成13年5月30日

- (1) メフェナム酸について
 インフルエンザに罹患した小児に対してメフェナム酸を投与しないことを原則とする。
 (インフルエンザ脳炎・脳症の予後悪化の可能性)
- (2) ジクロフェナクナトリウムについて
 インフルエンザを含む小児のウイルス感染症において、ジクロフェナクナトリウムの投与をしないことを原則とする。
 (ライ症候群発症の可能性)

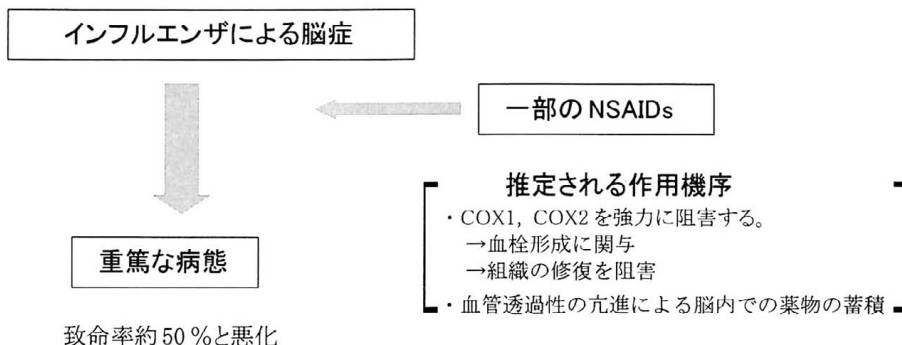


図2 インフルエンザ脳炎・脳症における解熱剤の作用機序

平成12年度及び平成13年度インフルエンザ脳炎・脳症研究班報告書

表5 インフルエンザ流行期における解熱剤の使用上の問題点 (2002)

- ・家庭の「置き薬」としての解熱剤（ジクロフェナクNa・メフェナム酸など）をインフルエンザ罹患中に使用する。
- ・「かぜ」など他科受診で出された解熱剤が、インフルエンザと判明後も使われてしまう。
- ・今まで大丈夫だったからと注意しても家族が使ってしまう。

以上の死亡事例を厚生労働省に報告し、プライバシーの保護に配慮しつつ、誤った薬の使用について注意喚起を依頼した。

表6 Reye症候群とインフルエンザ脳症との比較

| | Influenza encephalopathy | Reye's syndrome** |
|---------------|--------------------------|-------------------|
| Virus Type | mainly A・H3 | B |
| Age | 0-5 (1yr) | 6-12 |
| Onset* | 0-1 days | 4-7days |
| Anti-pyretics | NSAIDs in 30% | Aspirin |
| AST/ALT | ↑ | ↑ |
| NH3 | Abnormal in 5% | ↑ |
| Blood Glucose | ↑ | ↓ |

* days after the viral illness

(Clin. Infect. Dis. 2002)より作図

** Rudolph's "Textbook of Pediatrics"

た¹¹⁾。一方、わが国においては前述のNSAIDsの使用が激減したにも関わらず、インフルエンザ脳症の発症は続いている(平成12年度及び13年度)。ただし致死率はそれまでの30%から14%に改善された。これらの結果は、NSAIDsが直接脳症を発症させるというより、病態を悪化させる方向で作用していることを示唆している。表6に示したように、Reye症候群とインフルエンザ脳症の間にはいくつかの異なる点が見られ、また治療法も異なるため、今後、この二つのカテゴリーを分けて考えるべきと思われる。

5. 昨年度(2000/2001年シーズン)の調査結果

昨年は、例年に比べインフルエンザの流行が極めて小さく、例年の1/3～1/5の規模であった。それにも関わらず、二次調査では63例の報告があり、現在二次調査が進行中である。二次調査の概要は死亡例は9例(14%)で、致死率(死亡率)は例年に比べ有意に低下している(P<0.005)。この致死率の改善に、解熱剤の制限が関与しているか、あるいは重症例の治療法の進歩によるものなのかは現在検討中である。

表7 今後の研究課題

1. 病態の解明, 特にサイトカインの上昇-アポトーシスの誘導-血管内皮の障害の連鎖がいかに行進していくかをさらに詳細に調べる。
2. なぜ日本に多発するのか?
 - 環太平洋地域における疫学調査の実施
 - 本症関連疾患の日本(東アジア)での多発が背景に存在。
 - 日本人(東アジア)における本症を重症化させる遺伝的背景の解明(DNAチップやSNP法による遺伝子多型の解析)を実施していく。

期待される臨床効果

1. サイトカインの抑制及びアポトーシスの抑制を中心とした治療法の確立
2. ハイリスクの子どもの同定。
 - 日本のみならずアジアの国々における本症の危険性や米国在住アジア系の人々の危険性を明らかにする。
3. 遺伝子多型の解析により, 将来, 予防接種の実施及び抗ウイルス剤の早期投与による本症の重症化の予防を目指す。

6. なぜ本症が日本に多発するのか

本症がなぜわが国で多発するかについては, 未だ不明な点が多い。同じインフルエンザの亜型が米国や欧米で流行したにもかかわらず, 本症の発症数には大きな隔りがあることが分かった。現在, 米国CDC, アジアにおいては韓国, 香港などと本症の疫学国際共同研究が進行中であり, その結果が期待される。表7にインフルエンザ脳炎・脳症において今後解決すべき研究課題をまとめた。特に, 遺伝子多型の解析は本症の予防及び早期治療に光をあてるものとして期待したい。

おわりに

インフルエンザ脳炎・脳症は, インフルエンザに罹患した乳幼児に発症し, 急速な症状の進展と重篤な予後のため, 社会的にも関心が高まっている。ここでは厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班の結果を中心にまとめた。少しずつではあるが, 病態が明らかになり, また予後も改善しつつある。しかし, 本症の予防・治療法の確立のためには, まだ多くの努力が必要と思われる。今後も小児科医を中心とした先生方のご協力をお願いいたします。

文献

- 1) 森島恒雄, 富樫武弘, 横田俊平, 他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本医事新報, 2000; 3953: 26-28.
- 2) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy cases associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 2002; 35: 512-517.
- 3) 森島恒雄. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」平成13年度研究成果報告書, 2002.
- 4) Togashi T, Matsuzono Y, Morishima T, et al. Acute encephalitis-encephalopathy during influenza epidemics in Japanese children. Internatinal Congress Series 2001; 1219: 609-613.
- 5) Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al. Detction of influenza virus RNA by reverse Transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. J Med Virol 1999; 58: 420-425.
- 6) 横田俊平, 黒岩義之. インフルエンザ関連脳症とサイトカイン. Current Insights in Neurological Science 2001; 9: 8-9.
- 7) 水口雅. インフルエンザ脳炎・脳症における細胞死とグリア反応「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」平成13年度研究成果報告書, 2002.
- 8) 布井博幸, 水上智之, レジナ・マルカド 他. インフルエンザ感染症における重症度判定のためのマーカーの検討. 小児感染免疫 2001; 13: 225-232.
- 9) 森島恒雄. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」平成12年度研究成果報告書, 2001.
- 10) 森島恒雄. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. 平成11年度研究成果報告書, 2000.
- 11) Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med 1999; 340: 1377-1382.

シンポジウム I

- ・ 小児臨床試験ガイダンス (ICH E-11) 後の小児治験—問題点の解決のために—
座長 堀 誠治・中村 秀文
- ・ 小児適応外使用医薬品と小児の臨床試験
— 各種委員からの活動報告を含めて —
伊藤 進
- ・ 小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究
榎田 賢次・他
- ・ 小児の臨床試験を円滑に進めるために
— 製薬企業の立場から —
岩崎 利信
- ・ 小児臨床試験ガイダンス (ICH E-11) 後の小児臨床治験
— 問題点の解決のために —
岩田 敏
- ・ ICH E-11 を踏まえた治験相談の現状
森 和彦

シンポジウム I

小児臨床試験ガイダンス (ICH E-11) 後の小児治験 : 問題点の解決のために

堀 誠治¹⁾, 中村 秀文²⁾

1) 東京慈恵会医科大学薬理学第1

2) 国立成育医療センター治験室長

Pediatric Clinical Trials after ICH E-11 : Problems and Solution

Seiji Hori¹⁾, Hidefumi Nakamura²⁾

1) Department of Pharmacology (1), Jikei University, School of Medicine

2) Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development

「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 (ICH topic E-11)」が、医薬審議1334号として、2000年12月15日に発出され、2001年4月1日から実効となった。これを受けて、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構における治験相談においても小児治験に関する相談が増えつつあると聞いている。

このガイダンスの発効により、小児治験は医薬品開発のできるだけ早い時期に開始されるべきである、ということになった。しかしながら、小児治験のさまざまな問題点が解決され、インフラが整備されない限り、真に小児治験が推進されることは難しいであろう。

本シンポジウムにおいては、学会、臨床現場、行政、製薬企業など、小児治験に関わるさまざまな分野の第一人者に、適応外使用解決と小児治験推進を行う際の問題点について紹介いただき、その解決法について議論いただいた。

小児適応外使用医薬品と小児の臨床試験

— 各種委員からの活動報告を含めて —

伊藤 進

香川医科大学小児科

Pediatric Off-Label Drug and Pediatric Clinical Study

Susumu Itoh

Department of Pediatrics, Kagawa Medical University

小児適応外医薬品を解決するために、厚生省医薬安全総合事業（厚生科学研究）として「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」（主任研究者：大西鐘壽），創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業重点研究（ヒューマンサイエンス財団）として「テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究」（主任研究者：小川雄之亮）と「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する研究」（主任研究者：津谷喜一郎），小児科学会からの日本小児科学会分科会における小児医薬品調査研究班での小児適応外使用薬品のPriority List作成とその解決のための活動および日本小児臨床薬理学会（運営委員長：大西鐘壽）や日本小児科学会薬事委員会（委員長：松田一郎）等において活動がなされている。その活動において、小児科医と行政との会議が多くもたれ行政からは、医薬審第104号、107号、医薬発第1324号や医薬安第166号・医薬審第1810号等の反応が見られている。一方、製薬企業に対しては「子どものための安全で有効な薬の使用」

の研究発表会が開催されたことは意義深いことであった。

しかし、ICH E-11の実行は新たに出現する小児適応外使用医薬品を少しでも減少させると思われるが、現存する多くの小児適応外医薬品を安全に使用するための本邦での方策がまだ見えて来ない。私見ではあるが、現在この問題の解決のために最も鍵を握っているのは日本小児科分科会における小児医薬品調査研究班であると思われる。研究班の委員が中心となり、小児適応外医薬品に対して疾患名・国際一般薬剤名（最期には商品名まで絞り込む）・エンドポイントのリサーチクエスチョンを明確にしてエビデンス研究を行い、各々の薬剤に対してエビデンス評価を行い、臨床試験の必要な薬剤を選び出しエビデンス研究で欠落した部分を補う必要最小限の試験をして小児で安全に使用できる薬剤を増やす息の長い研究が重要である。そして、その実施及び現行の本邦における保険医療制度にこの結果を組み入れるには、行政・製薬企業の指導・協力が必要である。

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究

榎田 賢次¹⁾, 石川 洋一²⁾, 山口 正和²⁾, 中村 秀文³⁾,
加藤 裕久⁴⁾, 寺門 浩之⁵⁾, 渋谷 昌彦⁶⁾

- 1) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
- 2), 3) 国立成育医療センター
- 4) 国立療養所西群馬病院薬剤科
- 5) 国立国際医療センター薬剤部
- 6) 国立病院東京医療センター薬剤科

Model Research used Data-Network by Pediatric Therapeutics

Kenji Kushida¹⁾, Yoichi Ishikawa²⁾, Masakazu Yamaguchi²⁾, Hidehumi Nakamura³⁾,
Yasuhisa Kato⁴⁾, Hiroyuki Terakado⁵⁾, Masahiko Shibuya⁶⁾

- 1) Post-Marketing Surveillance Division The Organization for Pharmaceutical Safety and Research
- 2) Department of Pharmacy National Center for Child Health and Development
- 3) Center for Clinical Pharmacology and Research, National Center for Child Health and Development
- 4) Department of Pharmacy, National Nishigunma Hospital
- 5) Department of Pharmacy, International Medical Center of Japan
- 6) Department of Pharmacy, National Tokyo Medical Center

1. はじめに

小児薬物療法において添付文書に記載されていない、いわゆる適応外医薬品が大きな社会問題となっている。これらの現状を打開するために、大西は平成10年度から3年間にわたる厚生科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」^{1,2)}において科学的根拠の評価が行われ、製薬企業及び行政に対して問題点を提起している。

米国においては、小児医療の改善を国策として見据えて、既に1997年11月クリントン大統領がFDA近代化法に署名し、FAD, NIH, 米国小児科学会, 米国製薬工業協会等が総力を挙げて取り組んでおり、その結果大きな改善が見られている。その改善策として、承認済みの薬物の小児における安全かつ効果的な使用を開発することを目的に、The Pediatric Pharmacology Research Unit Network: PPRU-Network³⁾が構築され有効利用されている。

本邦における行政側の対応としては、平成11年2月厚生省から「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(研第4号, 医薬審104号)が通知され、十分な科学的根拠がある医薬品については承認・審査が柔軟に行われるようになっている。また、平成12年12月「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」(医薬審1334号)が通知され、臨床用小児に使用される可能性がある医薬品については、成人における開発過程において可能な限り早く小児の治験を開始しなければならないこととなり、今後承認・審査される医薬品については小児適応の拡大が期待される。

著者らは本邦においても小児に対する治験の推進及び、適応外使用医薬品の現状を改善することを目的として、処方実績データ収集のためのモデル研究を平成12年度厚生科学特別研究及び13年度から医薬安全総合研究事業として3ヶ年計画で開始した。

2. 目的

- (1) 小児臨床で使用される医薬品の有効性・安全性を確保するための臨床情報についてネットワークを利用して収集すること。(エビデンスの収集)
- (2) 日本版PPRU-Network(改良型)を構築するために必要な情報収集をすること。
- (3) 小児臨床試験・治験を推進するためにネットワークが利用できるか否かを確認する。
- (4) 平成11年2月「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」通知に基づく添付文書(一部変更)申請のための基礎資料となる処方実績データを情報収集する。

3. 方法

研究協力施設からインターネットで、ホームページ「小児薬物療法ネットワーク」に登録者パスワード(毎月配信)でアクセスする。

対象医薬品を処方された患者実績データから対象医薬品名(商品名), 生年月日・年齢, 用量・用法およびカルテから対象疾患名(添付文書記載疾患名), 副作用発現の有無等を確認し, 薬剤部からデータ入力する。

国立小児病院で集中管理可能なデータベースに蓄積されることにより, 将来的に治験の実施をサポートすることが可能となる。データ蓄積により, 「治験対象疾患患者の分布状況」及び「その病院における特定の疾患の対象患者数を把握する」ことが可能になるものと考えられる。そのことにより, 小児用医薬品使用状況が把握され, エビデンスの収集が可能となる。

- (1) 平成13年度前半対象品目

各施設からのデータ入力に関する情報を収集することを目的としたことから, 頻用されていると思われる次の医薬品5品目を選択した。

①d-マレイン酸クロルフェニラミン ②スルファメトキサゾール・トリメトプリム ③バルプロ酸ナトリウム④フロセミド ⑤イフォスファミド

(2) 協力施設 (平成13年度後半から在京大学病院が参加予定)

① 国立成育医療ネットワーク基幹施設および協力施設 (10施設)

国立仙台病院, 国立栃木病院, 国立三重中央病院, 国立京都病院, 国立病院岡山医療センター, 国立療養所香川小児病院, 国立病院長崎医療センター, 国立小児病院, 国立国際医療センター, 国立病院東京医療センター

② 小児総合医療施設協議会施設 (そのうち公立こども病院11施設)

群馬県立小児医療センター, 茨城県立こども病院, 長野県立こども病院, 都立清瀬小児病院, 都立八王子小児病院, 千葉県立こども病院, 埼玉県立小児医療センター, 静岡県立こども病院, 大阪府立母子保健センター, 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

③ 在京の大学病院 (13年度後半からの参加を予定)

東京大学医学部付属病院, 慶応大学医学部付属病院, 昭和大学医学部付属病院, 慈恵医科大学付属病院, 北里大学医学部付属病院, 東邦大学医学部付属大森病院

(3) データ入力項目について (画面構成)

データ入力は、カルテまたは主治医への確認なしには入力できないことから、入力者の手間を考慮して3画面構成にした。第1画面を表1に示した。第1画面のみの入力でも必要最低限の情報が入力できるように工夫をした。また、病名については実病名の確認が困難を伴うことが予想されることから、今回の調査では添付文書に記載されている対象疾患名とした。

表1 入力画面1 (入力必須項目)

| |
|---------------------|
| 1. 患者ID |
| 2. 医薬品名 |
| 3. 生年月日, 年齢 (歳 ヶ月) |
| 4. 性別 |
| 5. 対象疾患 |

第2画面を表2に示した。第2画面は主にどのような剤型及び投与経路でどのくらいの用量及び期間投与されたかを確認することを目的とした。

表2 入力画面2

| |
|-----------------------------|
| 1. 患者ID |
| 2. 身長 (cm) |
| 3. 体重 (kg) |
| 4. 剤型情報 (錠・カプセル, 散, 水剤, 注射) |
| 5. 投与経路 (内服, 外用, 注射) |
| 6. 一日投与量 |
| 7. 用法・用量コメント |
| 8. 実投与開始時期 |
| 9. 実投与終了時期 |
| 10. 実投与期間 |
| 11. 投与状況 (継続中, 投与終了) |

第3画面を表3に示した。第3画面は主に有効性・安全性を確認する画面である。有効性については適正な評価基準がないことから、主治医の判断による。また、安全性についてはカルテを確認するかまたは主治医に直接確認する方法しかないため、医師の協力が不可欠である。

表3 入力画面3

| |
|---|
| 1. 患者ID |
| 2. 診療区分 (入院外来) |
| 3. 有効性 (著効, 有効, やや有効, 無効, 未判定) |
| 4. 安全性 (特になし, 因果関係は不明だが副作用あり, 副作用あり) |
| 5. 診療科 |
| 6. 総合コメント |

患者IDについては患者のプライバシー保護の観点から、主任研究者の指定した病院番号及び各病院が独自に添付できる数字又はアルファベットで入力し、直接に患者を特定できる資料は各施設で保管することにした。

4. 患者情報のセキュリティ

患者情報については、今回レトロスペクティブなデータを使用することから市販後調査と同様の扱いとし、患者からの同意書は得ないことにした。

患者氏名, ID情報は各施設で保存 (病院番号および各施設番号又は記号で入力) されること、データをメールにより送信する場合は暗号化されること、また外部からの改竄および盗聴防止にはFire Wallにより対応している。

5. 期待される成果

(1) 期待される製薬企業側の成果

製薬企業側における成果としては、協力施設毎の処方実績データ (年齢, 患者数, 疾患名, 用法・用量等) が収集されることにより治験および市販後調査の依頼先が容易に検索する事が可能となることが考えられる。

また、ネットワークを利用して治験を実施した場合、一施設である程度まとまったデータが収集可能となり、比較的短期間で質の高いデータ収集が可能になるものと考えられる。

(2) 期待される医療現場および学会側の成果

医療現場および学会側の成果としては、小児用医薬品の使用状況の把握が可能となるため、エビデンスの収集が可能となりその結果、エビデンスに基づく医薬品使用が可能となる。また、エビデンスを公表することにより企業側から適応外使用の通知に基づく (一部変更) 申請がしやすくなり、適応外使用医薬品の改善に繋がることが予想され、保険請求上における審査減の改善にも結びつくものと思われる。

(3) 期待される行政側の成果

行政側の成果として、医療現場における小児科領域での使用実態が明確になることにより、製薬企業及び学会

表4-1

| 施設名略 | 病院区分 (総合:A、 専門:B) | 病床数(小児 科+他総合) | 標榜診療科 (小児関係) | 小児科医師数(定 員+賃金・非常勤+ レジ) | 薬剤師 数 | 外来患者数 (H 13. 2) | 院外処方 箋発行率 | オーダリング 導入(処方、注 射、総合) | 病名入力 ICD-10 保険病名 |
|------|-------------------------|------------------|---------------------|------------------------------|----------|--------------------|--------------|----------------------------|------------------------|
| 公立A | B | 100+0 | 5科 | 26 (17+ 9) | 3 | 25,757 | 0 | 未 | 保険病名 |
| 公立B | B | 98+0 | 3科 | 38 (26+12) | 5 | 33,601 | 0 | 検査のみ | 保険病名 |
| 公立C | B | 300+0 | 19科+腎臓科、 遺伝科、神経外 | 70 (60+10) | 11 | 128,062 | 5 | 処方のみ | ICD 10+ 保険病名 |
| 公立D | B | 203+0 | 18+脳神経+形 成+代謝科、遺 | 73 (40+33) | 6 | 83,420 | 1.8 | 未(14年以降導 入予定)年度 | 保険病名 |
| 公立E | B | 255+0 | 17科+呼吸器 外科 | 83 (41+42) | 9.5 | 81,707 | 4.2 | 未 | 保険病名 |
| 公立F | B | 90+0 | 3科 | 16 (10+ 6) | 5 | 40,425 | 18.6 | 未 | 保険病名 |
| 公立G | B | 117+0 | 13科+産科 | 51 (43+ 8) | 5 | 35,117 | 0 | 処方のみ | 保険病名 |
| 公立H | B | 200+0 | 14科 | 71 (52+19) | 9 | 69,300 | 0 | 処方のみ | ICD 10 |
| 公立I | B | 375+0 | 12科+母性内 科 | 68 (44+24) | 9 | 103,622 | 7.5 | 処方のみ | ICD 10 |
| 公立J | B | 258+32 (産科) | 13科+産科+脳 神経+内科 | 81 (53+28) | 7 | 81,319 | 0 | 未 | 保険病名 |
| 公立K | B | 190+22 (感染症) | 12科+内科 | 64 (42+22) | 7 | 75,680 | 0 | 処方のみ | ICD 10+ 保険病名 |
| 国立A | B | 335+0 | 15科 | 142 (78+64) | 11 | 112,030 | 82.7 | 処方のみ | 保険病名 |
| 国立B | B | 405+0 | 8科+脳神経、 内科 | 36 (28+ 8) | 3 | 93,019 | 85.5 | 未 | 保険病名 |
| 国立C | A | 41+652 | 外科 | 6 (4+ 2) | 20 | 303,048 | 91.10% | 処方のみ | 保険病名 |
| 国立D | A | 48+471 | 外科 | 6 (6+ 0) | 9 | 207,018 | 79.5 | 未(13年7月 導入) | 保険病名 |
| 国立E | A | 30+470 | — | 10 (6+ 4) | 9 | 165,394 | 71 | 総合 | ICD 10 に準拠 |
| 国立F | A | 22+578 | — | 7 (6+ 1) | 12 | 313,067 | 96.2 | 総合 | ICD 10 |
| 国立G | A | 115+546 | 外科、菌科 | 18 (11+ 7) | 10 | 177,152 | 88.4 | 総合 | ICD 10 |
| 国立H | A | 58+599 | 外科 | 12 (7+ 5) | 9 | 182,986 | 93.5 | 未(14年以降 導入予定) | 保険病名 |
| 国立I | A | 29+896 | 外科 | 16 (6+10) | 29 | 419,444 | 84.8 | 処方のみ | 保険病名 |
| 国立J | A | 15+765 | — | 8 (2+ 6) | 21 | 380,771 | 92.4 | 総合 | 保険病名 |

側に対して裏付けを持った適正な薬事行政が可能となるものと考えられる。

6. 結果

(1) 研究協力施設からの入力初期において、国立病院はHOSPnetでネットワークが組まれており、その標準Webブラウザがネットスケープなため入力できないことが判明した。対応策として、各画面に入力したデータをメールに張り付け、セキュリティを考慮して、そのデータを送信時暗号化し、サーバに保存される段階で生データに戻るように工夫した。それ以外の3画面を利用した処方実績データの入力については、現段階において支障なく稼働していることが確認されている。

(2) アンケート調査

全体の結果について、表4-1及び表4-2に示した。小児科医師数(研修医、レジデントを含む)としては、総合病院小児科では6~18人、小児専門病院(国立小児病院、

国立療養所香川小児病院を含む)は16~142人であった。

標榜診療科は総合病院では小児科、小児外科の2科、小児専門病院では3~22科に分かれており、特殊な診療科としては母性内科、遺伝科を含んでいた。

院外処方せん発行率は総合病院が85.3%(国立病院8施設)、小児専門病院(公立病院および国立小児病院、国立療養所香川小児病院を含む)では、2施設の国立病院を除くと3.4%と低く、小児科としての特殊性から院外処方せんの発行がほとんど進んでいない現状が明らかになった。

オーダリングシステムの導入については、総合病院(国立病院は各地区の基幹施設となっており、大規模施設が多いことから)が70.0%と比較的高い導入率を示している。その一方で小児専門病院では、小規模病院が多いことなどから45.4%と比較的低い数値を示した。

病名入力の方法は保険請求病名入力が21施設中14施設、ICD10による入力が21施設中7施設(国立:3、公立

表4-2

| 施設名略 | 病院区分 (総合:A、 専門:B) | 治験の受け入れ | H12年度小児・産科治験件数(契約症例数)+ 過去3年間の実施件数 | 治験事務局 長は誰? | CRC薬剤師、 看護婦 | 薬剤部 パソコン 台数 | インター ネット接続 は? | メールア ドレス は? | 薬剤管理 指導業務 (件/月) |
|------|-------------------------|--------------|--------------------------------------|------------------|----------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 公立A | B | 積極的でない | 3件(31例)+4件 | 係りなし | 0 | 2 | 2 | 予定 | 0件 |
| 公立B | B | 余り積極的で ない | 0件(0例)+1件 | 薬剤科長で ないが実質 | 0 | 2 | 0 | なし | 0件 |
| 公立C | B | 積極的に | 1件(30例)+4件 | 薬剤部長 | 看護婦1 | 3 | 3 | あり | 28件 |
| 公立D | B | 積極的に | 5件(11例)+13件 | 薬剤科長 | 0 | 3 | 1 | あり | 0件 |
| 公立E | B | 余り積極的で ない | 3件(8例)+3件 | 薬剤科長で ないが実質 | 0 | 2 | 1 | あり | 114件 |
| 公立F | B | 不可 | 0件(0例)+0件 | — | 0 | 2 | 1 | あり | 5件 |
| 公立G | B | 余り積極的で ない | 9件(37例)+10件 | 薬剤科長で ないが実質 | 0 | 5 | 2 | あり | 0件 |
| 公立H | B | 積極的に | 3件(8例)+8件 | 薬剤科長 | 0 | 3 | 1 | あり | 0件 |
| 公立I | B | 積極的に | 2件(9例)+7件 | 薬剤科長で ないが実質 | 0 | 5 | 3 | あり | 0件 |
| 公立J | B | 余り積極的で ない | 0件(0例)+21件 | 薬剤科長で ないが実質 | 0 | 3 | 1 | あり | 98件 |
| 公立K | B | 余り積極的で ない | 3件(10例)+8件 | 薬局長 | 0 | 2 | 0 | なし | 22件 |
| 国立A | B | 積極的に | 9件(39例)+40件 | 薬剤科長 | 0 | 26 | 21 | あり | 97件 |
| 国立B | B | 積極的に | 2件(7例)+7件 | 薬剤科長で ないが実質 | 0 | 8 | 5 | あり | 8件 |
| 国立C | A | 積極的に | 0件(0例)+2件 | 薬剤科長で ないが実質実施 | 薬剤師2 看護婦1 | 20 | 1 (HOSPnet) | あり | 925件 |
| 国立D | A | 積極的でない | 0件(0例)+0件 | 薬剤科長 | 0 | 7 | 5 | あり | 369件 |
| 国立E | A | 積極的に | 0件(0例)+0件 | 薬剤科長 | 0 | 5 | 5 | あり | 155件 |
| 国立F | A | 積極的に | 0件(0例)+1件 | 薬剤科長 | 薬剤師1 看護婦1 | 18 | 4 | あり | 343件 |
| 国立G | A | 積極的に | 0件(0例)+1件 | 薬剤科長で ないが実質 | 薬剤師1 | 25 | 14 | あり | 401件 |
| 国立H | A | 積極的に | 0件(0例)+7件 | 薬剤科長 | 薬剤師1 看護婦1 | 12 | 9 | あり | 471件 |
| 国立I | A | 積極的に | 0件(0例)+0件 | 薬剤部長 | 薬剤師3 看護婦3 | 35 | 30 | あり | 610件 |
| 国立J | A | 積極的に | 9件(29例)+9件 | 薬剤科長 | 薬剤師1 看護婦1 | 49 | 32 | あり | 571件 |

4)であった。

平成12年度の小児治験の受け入れ状況について、協力施設のうち国立A・J及び公立Gが9件と実施件数では他の施設を上回っていた。国立病院成育医療ネットワーク基幹施設・総合病院小児科においては、10施設中3施設の実施であった。その内訳は、小児専門施設2施設及び協力施設1施設であった。また、公立小児専門病院においては11施設中8施設において行われていた。

治験CRC(薬剤師、看護婦等)の配置状況は、薬剤師が21施設中6施設(国立病院)において9名配置されていたが、公立病院では配置されていなかった。看護婦は21施設中6施設において8名(国立病院が5施設7名、公立病院が1施設1名)配置されていた。

7. 考察

小児の臨床現場で使用される医薬品の有効性・安全性を確保するための臨床情報について、ネットワークを利

用して処方実績データを収集することを目的として開始したが、それを進めるうえでいくつかの問題点があることがわかった。

まず、薬剤部に直接インターネットにアクセスできるパソコンがない施設が数施設あることである。医薬品の適正使用を推進するためにも欧米の信頼できる情報を収集し、薬物治療に生かしていくことが必要不可欠である。そのためには、薬剤部からインターネットを利用してリアルタイムに医薬品情報を収集できる環境整備を早急に行う必要がある。

平成14年3月には国立成育医療センター(仮称)が我が国の小児・母性に関するナショナルセンターとして開設される予定になっているが、全国から効率的に成育(小児・母性)に関する臨床情報を収集するためには、経営母体に関わらず単独の専用回線によるネットワークの構築が必要である。

処方オーダーリングの導入については、全体で約半数の

施設で導入されているが、今回のような疫学的な調査を行う場合、医薬品別、患者別、年齢別、性別、使用期間等について、データの並べ替えができるような整備がされているか否かが、必要な情報を効率良く収集するために必須条件であることが判明した。

平成12年度の小児治験の受け入れ状況について調査を行った結果、比較的公立病院より国立病院の方が治験の受け入れに対して積極的であることが判明した。その主な理由として、小児治験そのものの絶対数が少ないこと、診療が忙しく治験まで手が回らないこと、被験者が小児であるため同意が得られにくいなどあげられるが、施設により治験に係わる研究費が直接県または市に入ってしまう、病院に還元されないため医師等が積極的に行っていないとの意見が寄せられた。適正な小児治験を推進するためには、実施する側のインセンティブが必要である。

また、今回の協力施設に対する治験実施状況に関する調査から、小児の治験に関しては、依頼者側が小児専門病院でなければ実施が困難であるとの判断から、国立病院一般小児科より公立小児専門施設に対する依頼があったものと思われる。つまり、小児治験を進めるためには公立小児専門病院が適正にそして積極的に治験に参加することが大変重要である。医療の現場において、小児に対して有効で安全な薬物療法を進めるためにも、地方自治体側の協力を望みたい。

なお、平成13年度今後の研究予定としては、添付文書中「小児に対する安全性が確立していない」、(小児に対する使用経験がない)等の記載があり、「関連学会からの要望が強くあり」、「使用頻度が高く」、「海外ではすでに

小児に対して承認されている」医薬品(10品目)について、処方実績データを収集することを計画している。

- ① ジソピラミドCap, 錠 (リスモダンC ap, R錠:抗不整脈薬)
- ② ワルファリン錠 (ワーファリン錠:抗凝固薬)
- ③ マレイン酸フルボキサミン錠 (デプロメール錠:抗うつ剤)
- ④ シクロホスファミド錠 (エンドキサンP錠:抗悪性腫瘍薬)
- ⑤ オメプラゾール錠 (オメプラール錠:胃酸分泌抑制薬)
- ⑥ プロポフォール注 (ディプリパン注:全身麻酔薬)
- ⑦ フルコナゾール注 (ジフルカン注:抗真菌薬)
- ⑧ ゲンタマイシン注 (ゲンタシン注:アミノグリコシド系抗生剤)
- ⑨ ミタゾラム注 (ドルミカム注:催眠・鎮静薬)
- ⑩ ファモチジン注 (ガスター注:消化性抗潰瘍薬)

文 献

- 1) 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究 (平成10年度研究報告書:大西鐘壽)
- 2) 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究 (平成11年度研究報告書:大西鐘壽)
- 3) 中村秀文. 小児薬物開発の変遷“小児薬物治療の社会, 行政的問題”アメリカにおける現状. 日児臨床誌 1998; 11: 31-34.

小児の臨床試験を円滑に進めるために

—製薬企業の立場から—

岩崎 利信

塩野義製薬株式会社

The Proposal to Encourage Clinical Trials in Children from the View of Pharmaceutical Industries.

Toshinobu Iwasaki

Shionogi & Co., Ltd.

1. はじめに

小児用医薬品の開発は、日米欧各極とも治験実施の困難さや経済的スケールメリットの不十分さから積極的な対応は取れていなかった。

1999年に小児用医薬品の開発推進を目的としたガイドライン作成が日米欧の産官で構成される医薬品開発のためのガイドライン作成を目的としたICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) と呼ばれる場でトピックとして検討されることになった。ICHでの検討の結果2000年7月に「Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population」として合意され、これを基に2000年12月15日に「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」¹⁾が厚生労働省より通知された。このガイダンスは、小児治験を推進するうえで考慮すべき倫理のおよび科学的事項について概略を示したものであり、今後の小児治験は当ガイダンスを基盤に実施されることになる。

しかしながら1997年の新GCP施行後、国内の治験環境を鑑みれば、被験者確保やGCP要件を満たした医療機関の不足等から治験の実施はまだまだ不十分な状況にある。

そこで本邦が現在抱える治験を実施する上での問題点と今までの治験事例を踏まえ、ICHガイダンスに基づいた今後の小児治験のあり方を考察する。

2. 日本における新薬申請に係わる規制

新医薬品（新有効成分、新配合剤、新効能、新投与経路、新剤型、新用量）を開発する場合、薬事法第14条に従い製造（輸入）承認申請を行なうことになるが、その承認申請については、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、倫理性科学性および信頼された資料により、医薬品の有効性安全性品質が評価されることとなる。

新薬申請資料は、動物実験および品質や規格に関する非臨床試験、薬事法80条の2で規定された「治験」と呼ばれるヒトを対象とした臨床試験より得られたデータから構成される²⁾ (表1)。

表1 医薬品の製造承認および治験に関する薬事法条例

(抜粋)

| |
|---|
| <p>(定義) 第二条 7 この法律で「治験」とは、第十四条第三項の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。</p> <p>(医薬品等の製造の承認) 第十四条 厚生労働大臣は、医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く）、医薬部外品、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品または医療用具につき、これを製造しようとするものからの申請があったときには、品目ごとにその製造についての承認を与える。</p> <p>2 前項の承認は、申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の名称、成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用等を審査して行うものとし、次の各号のいずれかに該当するときは、その承認を与えない。</p> <p>一 申請に係る医薬品、医薬部外品または医療用具が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。</p> <p>二 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療用具が、その申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療用具として使用価値がないと認められるとき。</p> <p>三 前二号に掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具として不適なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。</p> <p>3 第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準によって収集され、かつ、作成されたものでなければならない。</p> <p>4 第二項の規定による審査においては、当該品目に係る申請内容及び前項前段に規定する資料に基づき、当該品目の品質、有効性及び安全性に関する調査を行うものとする。この場合において、当該品目が前項前段に規定する厚生労働省令で定める医薬品であるときは、あらかじめ、当該品目に係る資料が同項前段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。</p> <p>(治験の取扱い) 第八十条の二 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従ってこれを行わなければならない。</p> <p>2 治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。</p> <p>3 前項の届出をした者は当該届出をした日から起算して三十日を経過した後でなければ、治験の依頼をしてはならない。この場合厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し保険衛生上の危害の発生を防止するため必要な調査を行うものとする。</p> <p>4 治験の依頼を受けた者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。</p> <p>5 治験の依頼をした者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験を管理しなければならない。</p> |
|---|

申請のため非臨床試験や臨床試験を実施する場合、GCP、GCP適合性調査等の規制やICHガイドライン、臨床評価ガイドライン等の指針に則ったデータの集積が求められる。

臨床試験については1997年にICH (International Conference) での合意に基づき改正GCP (Good Clinical Prac-

表2 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)

実施医療機関・治験責任医師に関する主な条文抜粋

| 条文 | 項目 | 主旨 |
|-------------|---------------|--|
| 第四章 治験を行う基準 | | |
| 第一節 治験審査委員会 | | |
| 第二十七条 | 治験審査委員会の設置 | 医療機関の長は実施医療機関ごとに治験審査委員会を設置 |
| 第二十八条 | 治験審査委員会の構成 | 5名以上の委員から構成され、医師薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門知識を有する者以外および実施医療機関と利害関係を有しない者を加える |
| 第三十二条 | 治験審査委員会の責務 | 審査の対象となる治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかその他当該治験が当該実施医療機関において行なうのに適切であるかどうか次の資料に基づき審査する 治験実施計画書・治験薬概要書・症例報告書の見本・説明文書・治験の費用の負担について説明した文書・被験者の健康被害の補償について説明した文書 被験者の募集の手順に関する資料・治験責任医師等の履歴書等 |
| 第二節 実施医療機関 | | |
| 第三十五条 | 実施医療機関の要件 | 十分な臨床観察および試験検査を行なう設備人員を要していること 緊急時に被験者に対し必要な措置を講ずることができること 治験を円滑に行なうために十分な職員が確保されていること |
| 第三十六条 | 実施医療機関の長 | 治験に係わる業務に関する手順書の作成 |
| 第三十七条 | モニタリング等への協力 | 医療機関の長は依頼者等によるモニタリング、監査または調査の際、治験に関する記録を閲覧に供すること |
| 第三十八条 | 治験事務局 | 治験事務局の設置 |
| 第三十九条 | 治験薬の管理 | 治験薬管理者による治験薬に関する手順書を遵守した治験薬の管理 |
| 第三節 治験責任医師 | | |
| 第四十二条 | 治験責任医師の要件 | 適切な治験実施のために十分な教育および訓練を受け、十分な臨床経験を有すること 治験薬の適切な使用方法に精通していること 治験を行なうに十分な時間的余裕を有すること |
| 第四十三条 | 治験分担医師 | |
| 第四十四条 | 被験者となるべきものの選定 | 倫理的及び科学的観点から治験の目的に応じ健康状態、症状、年齢、同意の能力等を十分考慮すること 同意の能力を欠く者をやむをえない場合を除き被験者に選定しないこと |
| 第四十五条 | 被験者に対する責務 | 治験薬の適切な使用方法を被験者に説明すること 被験者への有害事象に対して適切な医療が提供されるよう事前に適切な措置を講じておくこと |
| 第四十六条 | 治験実施計画書からの逸脱 | |
| 第四十七条 | 症例報告書等 | 治験責任医師(分担医師)による症例報告書への作成と署名・捺印など |
| 第四十八条 | 治験中の副作用報告 | 治験の実施状況の医療機関の長への文書報告 治験薬の副作用と疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めるときは、直ちに医療機関の長への報告と治験依頼者への通知を行なうこと |
| 第四十九条 | 治験の中止等 | |

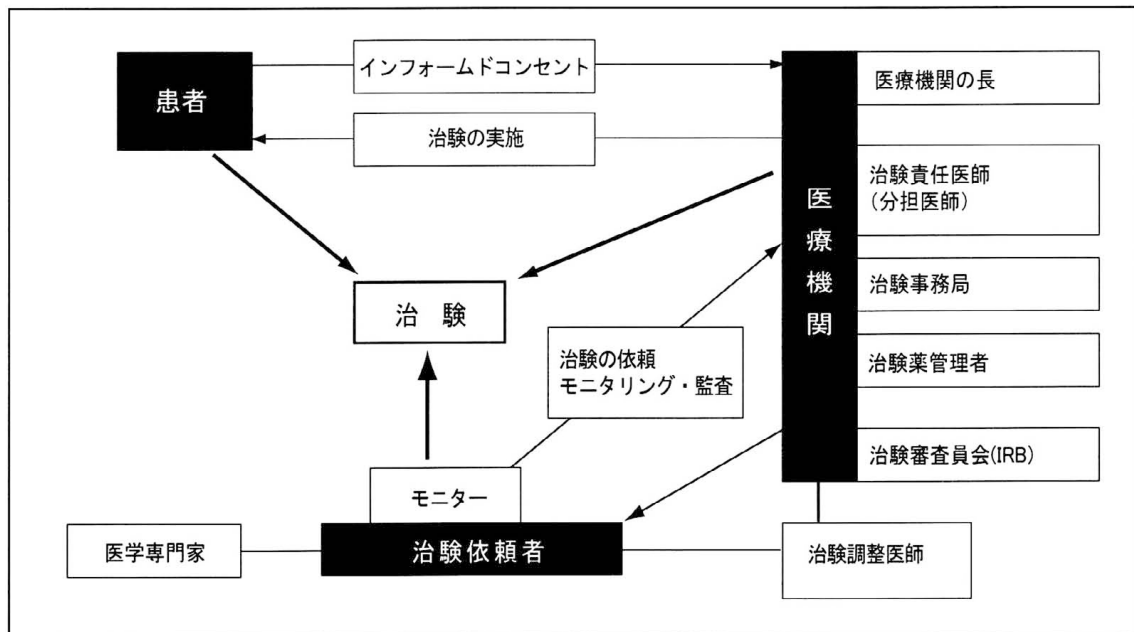


図1 治験の流れ

rice)³⁾が省令として施行された。GCPでは倫理性科学性の面から質の高い試験の実施とデータの集積を求めており、そのために治験依頼者である製薬企業、治験実施者である医療機関や医師に対し、遵守要件を規制している(表2)(図1)。

通常、小児用医薬品に係わる承認申請は、成人における申請と同時に承認後に行なわれる。この場合成人での試験成績に加え、小児での臨床試験データと時に幼若化動物を用いた非臨床試験データが必要となることもある。また小児用製剤を開発する場合には、品質データとして製剤の規格値や安定性試験成績などが求められる(表3)。

表3 申請資料に添付すべき資料

| |
|-------------------------------------|
| 1. 起源または発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料 |
| 2. 物理的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料 |
| ・構造決定 |
| ・物理的・化学的性質等 |
| ・規格及び試験方法 |
| 3. 安定性に関する資料 |
| ・長期保存試験 |
| ・苛酷試験 |
| ・加速試験 |
| 4. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 |
| ・単回投与試験 |
| ・反復投与試験 |
| ・生殖発生試験 |
| ・変異原性試験 |
| ・がん原性試験 |
| ・局所刺激性試験 |
| ・その他の毒性 |
| 5. 薬理作用に関する資料 |
| 6. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 |
| 7. 臨床試験成績に関する資料 |

※ 上記試験は新規有効成分含有医薬品が対象であり、新効能、新投与経路、新用量等を申請目的とする場合は、一部の添付資料は不要となる。

3. 小児治験事例

小児用医薬品の開発については、感染症やアレルギー疾患の領域で積極的に実施されてきた。ここではセフェム系経口剤、ペネム系注射剤と海外での抗アレルギー剤での治験事例を紹介する。

事例1：セフェム系経口抗菌剤⁴⁾

試験の開始時期：成人における一般臨床試験での有効性・安全性を確認し(表4)、また幼若動物による毒性試験(3ヶ月反復投与)で安全性に問題がないことが確認された段階。

試験の種類：一般臨床試験(オープンラベル)

症例数：610例(有効性評価対象例数450例)

対象疾患：上気道炎200例、膿痂疹40例

菌検出：294例(ブドウ球菌、レンサ球菌族、インフルエンザ菌等)

年齢範囲：0歳から15歳(図2)

承認時に、乳幼児における用量の適正を確認するための市販後調査(市販後臨床試験)が義務付けられている。

表4 成人を対象とし実施された臨床試験

| 試験区分 | 試験の種類 | 対 象 | |
|------|--------|---------|---------------------------------|
| 第1相 | 単回投与 | 健康成人男子 | |
| | 反復投与 | 健康成人男子 | |
| 第2相 | 一般臨床試験 | オープンラベル | |
| | 用量設定試験 | 二重盲検 | 成人各種感染症 |
| | | | 慢性気道感染症 複雑性尿路感染症 潜在性化膿性疾患 |
| 第3相 | | 二重盲検 | 慢性気道感染症 |
| | | | 細菌性肺炎 |
| | | | 複雑性尿路感染症 |
| | | | 潜在性化膿性疾患 |

※ 成人の一般臨床試験は16疾患群を対象に2,808症例(評価対象症例2,714例)集積された。

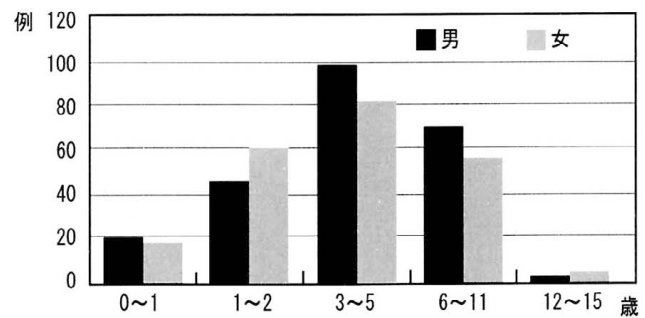


図2 年齢分布

事例2：ペネム系経口抗菌剤⁵⁾

試験の種類：一般臨床試験(オープンラベル)

症例数：ドライシロップ投与例615例(有効性解析対象494例・安全性解析対象548例・服用性解析対象583例)

有効性評価項目：臨床効果、細菌学的効果

安全性評価項目：副作用

服用性評価：味

年齢：0歳から16歳未満(図3)

当該医薬品は、小児での一般臨床試験で下痢等消化器症状の副作用の発現が懸念されたことから安全性(便性状)をみる目的で、別途試験が実施されている。

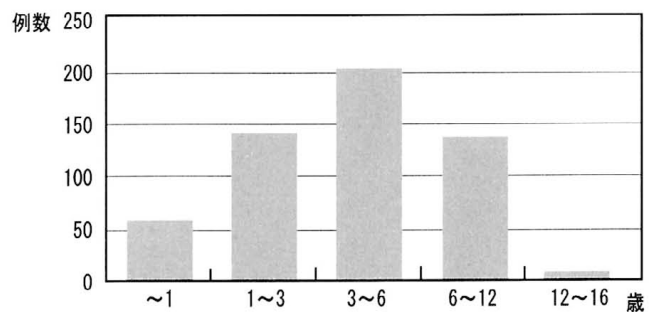


図3 被験者の年齢分布

事例1, 2とも幼若化動物を用いた動物実験を実施することで小児に関連する安全性情報を収集し、さらに成人での成績が集積され有効性・安全性が確認できたと判断さ

れた段階から小児を対象とした治験が開始されている。ICH E11 ガイダンスでは、成人からのデータの外挿を推奨している。外挿可能性については、成人と小児の間での疾患の経過、作用機序が類似しており、薬物動態が線形を保っていれば、1用量のPK比較により成人データが利用可能としている。

感染症では、抗菌剤の薬効はIn VitroでのMIC (Minimum Inhibitor Concentration) に拠ること、成人と小児間で薬物動態学的に大きな差は見受けられないことから、比較的容易に成人からの外挿が可能と考えられる。したがってPKパラメータ比較と小規模な一般臨床試験により小児患者での有効性安全性の評価も可能であろう。ただし、小児においてよく見られる感染症や原因菌については、In vitroおよび臨床試験により、十分なデータを集積したうえでの薬効評価が重要である。

例えば小児用経口剤の場合、疾患では上気道炎、中耳炎や伝染性膿痂疹（飛び火）、原因菌としては、A群連鎖球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌やブドウ球菌を対象に投与されることが多く、副作用では特に腸内細菌叢変動による下痢の発現頻度が高いことから十分な観察が必要である。

小児での推奨用量が決まれば、薬物動態の挙動が異なる新生児や未熟児⁶⁾での試験を実施することで、この年齢群に適した用量設定も必要となるであろう。

さらに安全性の評価項目に「服用性」があるが、コンプライアンス向上のためには、小児が好む味や色、粒径に配慮すること、さらには添加剤、包装形態も検討し不要な薬物曝露を避ける製剤開発が望まれる。

事例3：ロイコトリエン拮抗薬（抗喘息薬）^{7,8)}

小児用製剤を含めた開発のために実施された臨床試験の一部とその中のピボタル試験の概略を紹介する。

実施された試験：

- ① 成人におけるチュアブル錠（小児用製剤）とフィルムコーティング錠（成人用製剤）のPK比較試験
- ② 単回投与PK試験（9歳から14歳）
- ③ 反復投与PK試験（6歳から8歳）
- ④ 多施設ランダム化比較試験（6歳から14歳）

試験デザイン: Eight-week, multicenter, randomized, placebo-double-blind study

症例数：336症例 スクリーニング数 800症例

年齢：6歳から14歳

評価指標：FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second)

方法：2週間のプラセボ投与によるRun-in後、実薬とプラセボに割り付け8週間投与。

海外では成人を対象とした治験成績及び小児での薬物動態試験結果を基に小児の用量を推定し、十分な規模の比較試験により有効性安全性を評価している。その背景には、治験へのエントリーが困難である小児を対象としてもプラセボ対照比較試験が実施できる治験環境を米国

は整備していることがあると考えられる。

また当事例で示したように十分な症例数で、プラセボによる薬剤の絶対効果の評価をみたデータがあれば、海外データを利用することで国内では小規模な試験により小児の用量設定の妥当性を検証することが可能であろう。この場合であっても、外国人小児と日本人小児間の比較、日本人での成人と小児の比較をし、薬効に及ぼす内的（身長、体重、成長や発達機能、民族性など）および外的（医療環境、食事、教育など）要因に類似性が認められることが前提となる。国内においてプラセボ対照比較試験の実施が困難な状況では、外国での小児における治験データの利用は効果的であるが、海外と国内データ間で何が、どの程度、類似していればブリッジングが成立するかの基準の設定や検討は、現時点では事例の不足等から不十分であり今後の課題である。

このように海外の小児データや国内での成人データから国内の小児に対する有効性安全性を評価するためブリッジングというアプローチは有効であるが、国内での小児患者データは限られてくることから、医療現場での安全性を検証するため十分な市販後調査が必要となるであろう（図4）。

| | すべて国内の小児患者により試験を実施する場合 | 成人データ（海外データ）から外挿する場合 |
|------------|-------------------------------|--|
| 実施すべき試験の種類 | PK, PK/PD, DBT, 長期試験 | PK, PK/PD, 必要に応じ（小規模）DBT ※ブリッジング試験として実施 |
| 総小児被験者数 | 多い | 少ない |
| 臨床現場での再現性 | 国内小児被験者から多くの情報が集積できるため、再現性大きい | 限られた数の試験成績のため再現性小。 市販後調査必要 |
| 申請までに要する期間 | 長期間 | 短期間 |

図4 小児治療の考え方

4. 国内における治験環境

1997年に新GCPが施行されて以来、国内の治験実施状況は停滞している⁹⁾。その大きな理由としてGCP要件を満たした医療機関の不足にある。治験実施率を経営母体別に見ると、私立大学の70%を最高に、以下公立大62%、国立病院60%、自治体病院59%、国立大43%となっている（図5）。この数字は、成人を対象とした治験での実施率を見たものであり、小児を対象となれば一層困難とおもわれる同意取得や小児治験の専門家の不足という問題から、さらに厳しい治験環境にあると想像できる。

5. 小児治験における実施上の問題点と解決のための提案

小児治験を実施するうえで最大の問題は同意取得についてである。現在の医療保険制度のもとでは、いずれの

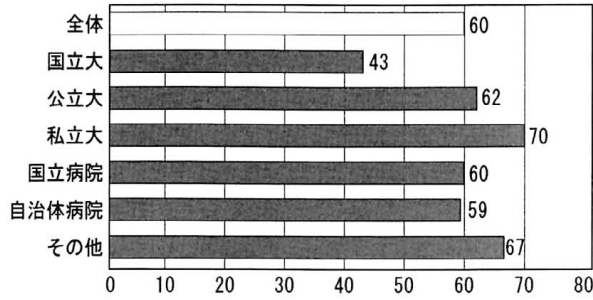


図5 経営母体別の治験実施率 (%)

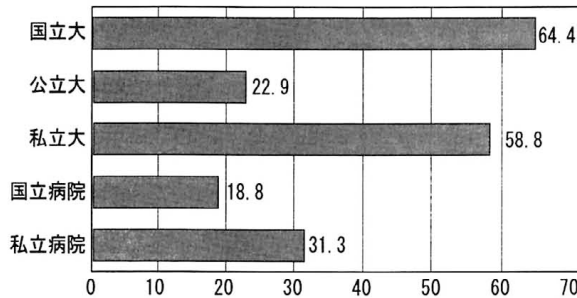


図6 CRC設置状況 (2000)

患者も同じ治療を受けることができ、有効性安全性の評価が確立していない薬物を投与する治験に小児患者を組み入れることは、代替薬物や代替治療法が無いような状況を除いては、非常に困難である。特に両親に代表される代諾者からの同意となれば一層その取得は困難を極める。

その改善のためには、小児治験専門施設やCRC (Clinical Research Coordinator) の設置が効果的である。とくに、CRCが小児科領域に精通した専門家であれば、小児特有の疾患や治験について、適切な説明や回答を与えることができるため、小児患者や両親が不安感から治験への参加を拒否するということが少なくなると期待できる (図6)。

また小児治験の中で、実施が難しいものは採血を伴う薬物動態試験 (薬物/薬力学試験) である。小児用量の設定の基本は、薬物動態試験であるが、国内では十分な設備を有する施設が少ないのが実情である。

米国では、PPRU (The Pediatric Pharmacology Research Unit Network) という専門の小児臨床試験ネットワークを構築し、様々な種類の小児臨床試験を実施している。薬物動態試験や薬力学試験についても専門病棟で実施できることから十分な症例が確保でき、Population PKによる試験データも信頼性の高いものが得られている^{10, 11)}。国内においても、1被験者からのサンプリング回数が少なくできるPopulation PKの方法論の検討が望まれると同時に、少量の採血でも分析感度の高い薬物動態試験が実施できる専門医を有する施設の設定が望まれる。

6. 同意について：アセントとコンセント

ICH小児ガイドランスでは、GCPで規定されているインフォームドコンセントに加え、小児被験者の一層の保護のため、被験者本人からの同意を意味するインフォームドアセント (Informed Assent) を取得すべきであるとしている。欧米ではアセントの取得は、一般化しており、IRB/IECでアセントを取得すべき年齢を定め、被験者本人が署名、日付を記載することとしている。アセントを取得すべき年齢をガイドランスでは、「知的に成熟した小児」としているが、米国では通常7歳以上が該当するようである¹²⁾。この「知的に成熟した小児」とは、治験医師やCRCの説明が理解できるレベルとされているが、例えば7歳以上であっても理解能力が欠如していると医師が判断すればアセントの取得無く、試験への組み入れは可能である。本邦においては、アセントの概念が今まで無かったことから、アセントを取得するための小児向け説明文書のあり方や、文書にてアセントを取得すべき年齢についての検討が必要である。アセントとして説明すべき内容については、GCP51条での同意文書必須記載項目をすべて網羅する、あるいは一部を抜粋する必要は無く、倫理的な見地から被験者の年齢や理解能力を勘案し、必要と考えられる項目を検討すべきである。表5に「アセントを得る際に説明すべき必須項目」と「必要に応じ説明すべき項目」を例示する¹³⁾。

表5 アセントを得る際に説明すべき必須項目と必要に応じ説明すべき項目

説明必須項目

1. 治験である (通常の診療とは異なる) 旨
2. 治療に参加しなくても良い旨
3. いつでも治験を中止できる旨
4. いつでも医師等に直接質問が出来る旨

必要に応じ説明する項目

1. 病気や治療方法に関すること
2. 治験の内容について
注射をすることやその回数
遵守すべきこと
服薬方法など
3. 被験者の苦痛や負担を軽減する工夫について
留置カテーテル設置により
痛みを軽減するなど

7. まとめ

この数年の間に小児用医薬品開発の重要性については小児科医をはじめとする医療現場だけでなく、規制当局、製薬企業も真剣に認識し始めてきている。今後その認識を実行に移すには、まず治験環境を整備し、小児の特異

性に着目した臨床試験デザインの立案が肝要である。そのためにも、産官学が協調し、迅速で実効性のある小児治験推進の方策が求められる(表6)。

表6 小児治験を推進するための提案のまとめ

| |
|---|
| <p>I : 治験環境について</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GCPに適合した小児治験実施施設の確保 2. 小児治験に精通した治験医師の養成, CRCの設置 3. 小児治験ネットワークの設立 4. 治験医師, 被験者, 製薬企業へのインセンティブ <p>II : 治験方法論について</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児の特性を反映した有効性と安全性の評価方法の検討 適切な年齢区分, 発達や成長への薬物が与える影響 2. 成人や海外データからの外挿方法の検討 必要とされる試験のタイプ, サンプルサイズ 3. ポピュレーションPK試験の検討 4. インフォームドアセントのあり方 アセント文書の内容, アセントを取得すべき年齢 |
|---|

薬発第481号

- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令). 平成9年3月27日 厚生省令第28号
- 4) フロモックス製造承認申請書添付資料; 塩野義製薬社内資料
- 5) ファロペネム新薬承認品情報集. (財)日本薬剤師研修センター, 平成11年; 8: 129-151.
- 6) 前川喜平, 辻芳郎, 倉重隆信. 小児の成長, 標準小児科学第3版, 998; 13.
- 7) Knorr B, Larson P, Nguyer HH, et al. Montelkast dose selection in 6 to 14-year-olds: Comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. J Clin Pharmacol 1999; 39: 786-793.
- 8) Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelkast for chronic asthma in 6 to 14-year-old children: A randomized, double-blind trial. JAMA 1998; 279: 1181-1186.
- 9) 水野清史. 臨床医薬 1999; 15: 23.
- 10) Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. 1999; 64: 811-822.
- 11) Kauffman RE, Kearns G. Pharmacokinetic studies in pediatric patients. Clinical and ethical considerations. Clin Pharmacokinet 1992; 23: 10-29.
- 12) AAP committee on drugs: Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 1995; 95: 286-294.
- 13) 岩崎利信, 秋山裕一, 岩崎政司, 他. 小児用医薬品の開発を円滑に進めるために(第1報)製薬企業の立場から. 医薬品研究 2002; 33: 105-117.

文献

- 1) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン」について, 平成12年12月15日, 医薬発第1334号
- 2) 医薬品の承認申請について, 平成11年4月8日, 医

小児臨床試験ガイドランス (ICH E-11) 後の小児臨床治験

— 問題点の解決のために —

岩田 敏

国立病院東京医療センター小児科

Clinical Trial in Pediatric Field after ICH E-11

Satoshi Iwata

Department of Pediatrics, National Tokyo Medical Center

要 旨

小児に対する治験においては、保護者及び本人からの同意取得の問題、速やかな対応が必要な急性症が多い点などの特殊性から、現場の担当医にかかる負担は大きく、開発コンセプトを実証するための抗菌薬治験を推進していくことにはかなりの努力が必要となる。一方、治験を推進していくためにはガイドラインに定められた症例数を集めることが必要条件のひとつとなるため、治験担当医が症例をエントリーし易くできるように、治験担当医が治験を実施する上での負担をできるだけ軽減することが重要である。そのためには、対象となる症例を間違わずにエントリーできるような分かりやすいプロトコルの作成と治験コーディネーターの協力が不可欠である。小児における有効性、安全性を担保するために体内動態の検討は不可欠であるが、従来から実施されてきた同一症例で経時的に検体を採取する方法は同意を得るのがきわめて困難であるため、患者の苦痛軽減の意味からも、今後は採血ポイントが少なくてすむポピュレーション解析が主流になると思われる。この場合、治験薬の特徴が明らかとなるような検体採取ポイントの設定と検体採取ポイントが偏らないようなモニタリングの実施の2点が重要である。

また、将来は特定の耐性菌を対象とした抗菌薬の治験が行われる機会が増えると考えられるが、こうした治験では、エントリー前に原因菌が同定できるような診断法の導入、はじめから幅広くエントリーしておいて後から耐性菌についての解析ができるようなプロトコルの作成などが必要となるのではないと思われる。

I 序 文

GCPに沿った形での治験が実施されるようになって以降、治験を取り巻く環境は次第に整備され、GCP施行直後に指摘されていた問題点のいくつかは改善されて、わが国の治験がより良い方向に向かっているのは確かである。しかしながら小児に対する治験においては、保護者からの同意の問題、速やかな対応が必要な急性症が多い点などの特殊性から、現場の担当医にかかる負担は依然として大きく、開発コンセプトを実証するための抗菌薬治験を推進していくことにはかなりの努力が必要となる。

一方、我が国における小児の治験に関するガイドラインとしては、日本化学療法学会が中心となって作成した「抗菌薬臨床評価のガイドライン」¹⁾と、2000年に厚生省(現厚生労働省)から通達が出され、2001年4月から適用されている「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドランス」(いわゆるICH E-11ガイドライン)²⁾があり、今後の我が国における小児に対する治験は、基本的にはこれらのガイドラインに沿った形で実施されていくものと考えられる。

本論文では、これらのガイドラインの内容も踏まえ、実際に小児の治験を行っている現場の立場から、現在の我が国における小児臨床試験の問題点と今後の対応について、感染症領域を中心に考えてみたい。

II 小児感染症の臨床試験の特殊性と問題点

図1は、1990年以降実施された、小児感染症に対する治験の実施率について、1997年の新GCP施行前後で比較した成績である。保護者からの同意が口頭でも許されるなど、比較的規制の少なかった1990年代前半の旧GCP施行下では、契約症例数に対する実施症例数の割合は80～100%と高かったのに比べて、規制が厳しくなった新GCP施行後は、実施率が40～50%と低くなっており、経口薬、注射薬ともに各施設で治験が進めにくくなっている状況が示されている。

小児感染症に対する治験を実施する機会の多い、小児感染症専門医を対象として、著者が1997年に行ったアンケート調査³⁾の結果でも、GCP実施後の治験で苦勞している点は、同意の取得がもっとも多く、以下検体採取、当時はデータ改ざんなどの治験の評判を悪くするような報道が多かったことからか治験のイメージ低下、さらに組み入れの手間、患者のメリットが少ない、ケースカードの記入、保護者の意識が低い、等の項目があげられている。一方、治験が進みにくくなった要因について、製薬企業の開発担当者を対象とした同時期のアンケート調査でも、やはり患者からの同意がとりにくくなったというのがもっとも多く、以下メリットがないと承認されにくい、治験のイメージ低下、担当医の協力が得にくい、治験に高い精度が求められるようになった等、企業サイドに特徴的な意見も含まれた項目があげられている。

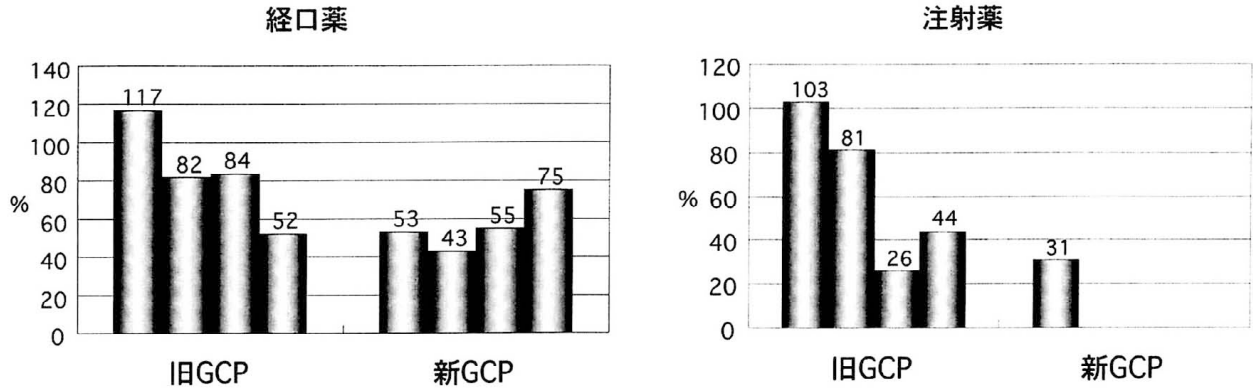


図1 小児感染症に対する治験の実施率
(実施症例数/契約症例数)

表1 小児感染症における治験の特殊性

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する有益性と安全性を考慮した開発開始時期の決定 ・年齢区分 ・小児に多い感染症に対する有効性 →中耳炎, 伝染性膿痂疹, 化膿性髄膜炎 ・小児に対する安全性 →小児に特有もしくは多い副作用 (下痢, 幼弱動物におけるキノロン系薬の関節障害) ・小児における薬物動態 →有効性, 安全性の担保 小児の用法・用量の決定 ・小児用製剤の開発 →小児用細粒, 液剤, 低用量バイアル ・保護者からの同意取得と被験者の保護 →保護者への十分なインフォームドコンセント, 被験者の苦痛軽減 |
|---|

これらの問題点のいくつかは国や企業の努力でこれまでにかなり改善されてきたが、これから解決していかななくてはならない点も数多く残されており、こうした問題点の解決こそが、我が国において今後治験を進めていく上で重要な意味を持っていると考えられる。

このような調査成績や前述のガイドラインの内容も踏まえた上で考えられる小児感染症における治験の特殊性を表1に示した。

小児に対する治験では基本的には安全性が優先されるため、開発時期の決定に当たっては慎重な姿勢が必要であるが、耐性菌を対象とした薬剤など有益性がまさると判断される場合には、開発の早期から小児に対する治験を開始するなど、柔軟な姿勢も必要となる。また一口に小児と言っても新生児から思春期までの広い年齢層が含まれており、原因菌や薬物動態が異なるので、年齢区分に分けて考える必要がある。また、小児に多い中耳炎、化膿性髄膜炎などの感染症に対する有効性は、小児での治験で検証しなくてはならないし、副作用の点では、小児に特有あるいは多い副作用に留意する必要がある。一方、小児に対する有効性、安全性を担保し、小児での用法・用量を決定して、小児に対して有用な薬剤であると

いうコンセプトを明確にするためには、小児における薬物動態の検討は不可欠であるし、小児用製剤の開発も重要なポイントとなる。そして、我が国での治験を円滑に進めていく上で、医師と企業の両者がもっとも重要なポイントになると考えている、治験参加への同意を、多くの場合本人ではなく保護者から取らなくてはならない点、被験者である小児の人権保護の問題なども小児特有の問題であるといえる。

本論文では、これらのうち、もっとも大きな問題点と考えられる薬物動態と同意に関する問題を取り上げ、今後の取り組み方について考えることにする。

III 小児における薬物動態試験

まず小児における薬物動態試験の問題から述べる。

図2は、小児の治験における薬物動態試験への参加の同意について、薬物動態試験の必要性を説明した上で、保護者の考えを調査した成績³⁾である。それによると、保護者の41.3%が同意すると回答しているが、他の臨床検査を実施する際に一緒に採取するのは良いが薬物動態解析のためだけの検体採取には同意しないと回答が35.5%あり、薬物動態のための検体採取には同意しない

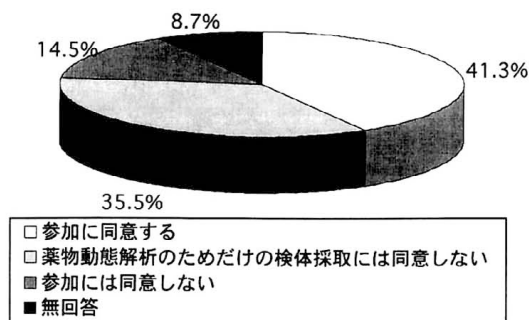


図2 薬物動態試験への参加について
(保護者；n = 172)

という回答も14.5%認められていた。同時に行った調査では、治験に必要な臨床検査でさえも、約40%の保護者が、採血などの子どもが苦痛をとまなう検査は受けたくないと回答しており、小児から検体を採取することに同意を得ることが、いかに難しいかということが示されている。

このような背景を考慮すると、今後の小児における薬物動態試験に関する基本的な考え方として、小児患者における薬物動態試験は、成人の薬物動態学的パラメータを参考にして、必要最小限のサンプリングにより実施されるべきであり、可能な限り通常の臨床検査用検体と同時に採取するようにし、薬物動態の解析のみを目的としたサンプリングは避けることが望ましいと考えられる。したがって、同意取得の面からも、被験者である小児の苦痛軽減の面からも、これからの小児の薬物動態試験においては、成人データのモデル解析からもっとも有効なサンプリング時刻を設定して行う、ポピュレーションファーマコキネティクスが中心になるべきであり、従来実施されていた経時的な検体採取による血中薬物動態の検討は、特別な場合を除いて必要はなく、正確な分蓄尿を必要とすることから、小児では実施することが困難な尿中排泄試験も、今後は必要がなくなると思われる。

実際に1990年以降に実施された治験における薬物動態試験のサンプリング方法としては、ワンポイントサンプリングもしくは最適サンプリング理論に基づく少数サンプリングによる解析が採用されている。

IV 保護者からの同意の取得と被験者保護

前述の感染症を専門とする小児科医を対象としたアンケート調査では、治験を実施する際にもっとも注意する点、気を遣う点として、31%の医師が同意を取るための保護者への説明と回答しており、同意を取得するために保護者への説明に費やす時間についても、27%の医師が20分以上時間をかけると回答している。このように、保護者から同意を取得することは、小児における治験を円滑に進めていくためのキーポイントとなる重要な事柄である。そのためには、治験担当医師が治験の内容について、保護者に十分な時間をかけて納得のいくまで説明し、

インフォームドコンセントをとる必要がある訳であるが、この行為は、日常診療の中で治験へのエントリーを進めていかななくてはならない現場の医師にとって、きわめて大きなエネルギーとモチベーションを必要とする。したがって治験担当医に相当な時間的、気分的余裕がないと、適当な症例があっても、実際に治験にエントリーすることがかなり難しいのではないかと考えられ、小児に限らず、我が国で最近治験症例の集積が進まないのは、おそらくこのあたりに原因があるのではないかと考えている。この問題を解決するには、余裕を持った診療行為のできる診療体制と、様々な角度から治験担当医をサポートしてくれる治験コーディネーターの存在が不可欠である。

また実際に治験に症例をエントリーする際には、保護者と医師との信頼関係を考慮したり、治験に対して理解を示し協力してくれる保護者を選ぶことも重要なポイントであるし、治験に対する理解を得るという点では、ポスターやマスコミを利用した院内外での啓蒙活動も有用である。特に、治験にエントリーできる条件や、実施方法などについて簡単に記載した院内用のポスターは、待合室や診察室も含めた院内の各所に掲示しておくことにより、治験の話の切り出しと説明がスムーズにできるため、極めて有用であり、大いに活用するべきである。

ICH E-11ガイドラインには、保護者の同意とともに、被験者の保護についても述べられている。その中では、治験の内容を理解可能な年齢の小児に対して、法的規制を受けない同意であるインフォームドアセントを取ることを求められているが、感染症の領域では、急性感染症で発熱等をとまなう小児から治験参加の同意を取るとは一般的には難しく、この点については、治験の内容毎に柔軟な対応が必要であると考えられる。また、危険の最少化については、熟練した専門医が治験を担当することが、苦痛の最少化については、苦痛をとまなう検査を必要最小限にとどめることが、それぞれ必要だと考えらる。

V 治験コーディネーターの必要性

以上に述べた同意の取得、薬物動態試験の問題以外にも、プロトコルの複雑化やプロトコル遵守やケースカード記入の厳正化など、新GCP施行後、治験担当医師の負担が増加し、このことが、治験が円滑に進まなくなった大きな要因になっている。こうした問題を解決する一つの手段として、治験コーディネーターの存在はきわめて重要である。我々の施設には、治験コーディネーターの薬剤師と看護師が常勤として勤務しているが、実際に治験を実施している立場の医師として、治験コーディネーターが配置されていることで特に助かっている点を表2に示した。保護者や被験者からの同意そのものは医師が取るが、投薬方法や症状記録カードの記載法など最近の複雑化した治験内容の説明を治験コーディネーターに依頼しているほか、つい忘れがちな検査日や来院日の確認および連絡、看護スタッフへの投薬方法なども含めた治験内容の説明、医事課や検査科などの院内関連部門との

表2 治験コーディネーターの役割の中で治験責任医師として特に助かる点

- ・被験者（保護者）への治験内容の説明
→投薬方法，症状記録カードの記載，謝金の支払い
- ・検査日，来院日の確認，連絡
- ・看護スタッフの治験内容の説明
- ・院内の関連部門との調整
- ・ポスター等の作成，配布
- ・ケースカード作成の補助
- ・モニタリング等治験依頼者との日程の調整，準備治験に関する記録の管理

表3 これからの小児感染症に対する治験を進めやすくするために必要な事項

- ・担当医の負担軽減
→治験コーディネーターによる補助
→適切なモニタリング
→実施しやすい薬物動態試験の設定
→記入しやすいケースカード
- ・被験者（保護者）の負担軽減
- ・一般市民，患者に対する情報提供，啓蒙
- ・良質の治験ができる施設の選定
- ・優れた新薬の開発

調整，ポスター作成などの啓蒙活動，ケースカード作成の補助，モニタリング等の調整，治験記録の管理などが主な項目である。いずれも質の高い治験を円滑に進めるために極めて役立っている。

VI まとめ

以上，小児に対する臨床試験で求められている小児への使用という開発コンセプトを実証する治験を実施する上で必要な事項について，小児臨床試験ガイダンス（ICH E-11）を踏まえた上で，現在の問題点と今後の対策について述べたが，これからの小児に対する治験を進めやすくするために必要と思われる事柄を表3にまとめた。

もっとも重要なことはやはり治験担当医師の負担軽減で，そのためには，治験コーディネーターや治験依頼者のきめ細かい援助が必要である。また特定療養費や謝金の導入によりかなり改善はされたが，自己負担分の医療費や治験外来の設置など，患者の経済的・時間的負担の

さらなる軽減も重要である。さらに治験についての正しい理解を得るための情報提供，啓蒙活動，より良質の治験ができる施設の選定，そして何よりも，患者さんにとってメリットのある優れた新薬の開発が望まれるところである。

文 献

- 1) 砂川慶介，山口恵三，柴孝也，小野寺昭一，花谷勇治，千葉寛. 抗菌薬臨床評価のガイドライン. 日本化学療法学会雑誌 1998；46：408-437.
- 2) 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. 平成12年12月15日，医薬審第1334号
- 3) 岩田 敏，老川忠雄，西野和良，中村弘典，松岡誠治，雉本忠市. 我が国における小児臨床治験のあり方に関する検討. 厚生省小児医療共同研究 平成8年度報告書 1997；115-137.

ICH E-11 を踏まえた治験相談の現状

森 和彦
医薬品機構 治験指導部

The Impact of ICH E-11 Guideline on Drug Development for Children in Clinical Trials Consultation.

Kazuhiko Mori
Clinical Trial Guidance Department,
The Organization for Pharmaceutical Safety and Research (OPSR)

はじめに

小児用医薬品開発についてはICH E-11¹⁾ガイドラインが公表された事もあり、国際的に促進の機運が高まっている現状であると言える。また、我が国においては、医療現場の切実な声として学会からの要望を受けて、厚生労働省においても次第に小児用医薬品の取り扱いが整備されて来ている。

こうした背景の下で、我が国における最近の小児用医薬品開発の実態はどのような状況にあるのかを最近の治験相談の実績から分析してみた。

医薬品機構における治験相談は、製薬企業からの求めに応じて新薬の臨床開発における様々な局面で臨床試験計画の企画・立案や得られたデータの解釈に関して規制側の立場から助言を与える仕組みである。

治験相談制度が出来たおかげで、製薬企業は承認申請を行う上で必要なデータはどのような内容で、どのような臨床試験を行うことによって効率的に適切なデータを収集できるのかについて規制側と事前に協議し、出来るだけ無駄の少ない臨床開発を行えると期待されている。ここでは小児医薬品開発に関する治験相談が真に有益で建設的な結論を導き出す上でE-11ガイドラインのもたらした影響がどのようなものかについても分析しつつ、開発の現状と将来展望を紹介することとしたい。

1. 小児用医薬品開発に関する治験相談の実績

1997年4月～2001年8月の期間における小児臨床開発相談の件数は52件あり、同時期に行った治験相談全体の件数765件に対する割合としては6.8%であった。この件数は非常に多いとは言えないものの、年ごとの件数の推移をみると、着実に増加しており、小児用医薬品開発が次第に活発化しているように見受けられる(図1)。そこで、これらの相談の内容を対象疾患別に分析するとアレルギー疾患と感染症が全体の8割を占める事が判る(図2)。より詳細な疾患別の内訳としては、(表1)に示すとおりであるが、近年のアレルギー疾患の増加、特に喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎というアレルギーマーチに対応した薬剤の開発が目立っている。これと同程度なのが感染症であり、小児期には様々なウイルス感染症や細菌感染症のため受診する事が多いという昔から

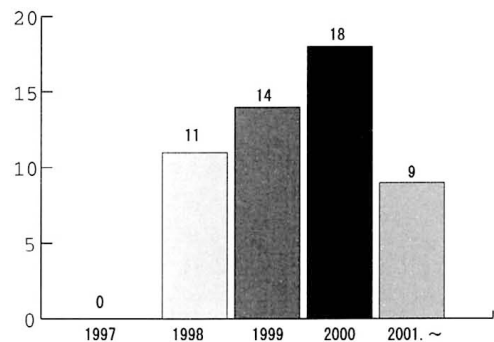


図1 小児臨床開発の相談実績

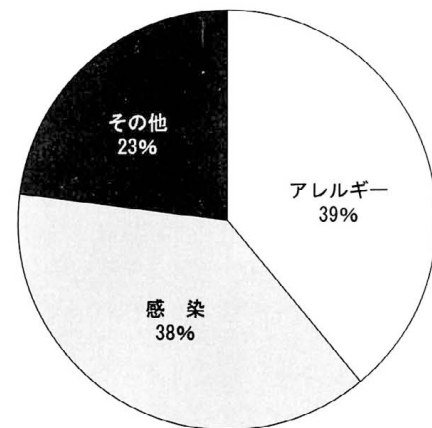


図2 相談内容の内訳 (疾患別)

表1 相談内容の内訳 (疾患別)

| | |
|----------------|-------------|
| ○アレルギー疾患 (20件) | ○その他 (12件) |
| ・喘息 (11件) | ・成長ホルモン分泌不全 |
| ・アトピー性皮膚炎 | ・小児リウマチ |
| ・アレルギー性鼻炎 | ・ADHD |
| ○感染症 (20件) | ・てんかん |
| ・ウイルス感染 (14件) | ・尋常性ざ瘡 |
| ・細菌感染 (6件) | ・誤嚥 |
| | ・疼痛緩和 |

先されるのは当然と思われる。

2. E-11 を踏まえた臨床開発のポイント

既に公表されたICH E-11 ガイドラインに示された考えに基づき、医薬品機構において小児用医薬品開発に関する相談を受ける際には次のようなポイントを順番に考慮しながらアドバイスを行っている。

- (1) 成人でのデータを活用する
- (2) 小児でのPKデータを活用する
- (3) 小児薬用量の推定を行う
- (4) 臨床効果・副作用を評価し、設定した小児薬用量の妥当性を評価
- (5) 市販後臨床試験・市販後調査で更にデータ収集

通常は、小児に先だって成人での臨床試験が行われ、成人での有効性、安全性が一定の用法・用量の下で確認されている。このため、まず、成人での臨床試験データを活用する事は基本である。次に、成人から小児へ有効性、安全性を外挿するためには出来るだけ合理的に行い、誤差を少なくしたい。そのための科学的手法として、小児での薬物動態データを成人のそれと比較することにより、成人との量的、質的差異を評価する事が有益と考えている。小児における薬物動態データの収集は成人に比べると容易ではないが、分析法の感度、精度を高める工夫など、個々の医薬品や疾患領域によって少しでも信頼できるデータを収集する努力が蓄積される事が非常に重要である。成人と小児の薬物動態データの比較や成人での臨床試験成績などを参考に我が国における小児用量の推定を行い、仮決めの小児用量を設定する。次にこの小児用量に基づく臨床試験を実施し、そこで観察される臨床効果及び副作用を評価し、用量が過大もしくは過小ではないかの評価を行う。もちろんこの評価を行うためには、どのくらいの効果を期待するのか、どのような副作用がどのくらいの頻度・重症度で現れると不都合であるかに関して臨床医の側に一定の予測が必要である。こうして臨床開発の過程である程度実用的に妥当と考えられる小児用量が求められた場合は、市販後により多くの患者でのデータを計画的に収集して更なる確認を行う事を目指すというところまでが基本的な流れと考えている。もちろん、対象が小児特有の疾患であったり、成人とは病態や自然経過が異なっている場合や、薬効や副作用の発現が薬物動態と関連しない場合があったり、既存のデータが外国データで日本人との間の民族差がある場合など、この基本的流れにそのまま当てはめられない事もある。しかし、小児に対する有効性、安全性に関するデータを系統的に収集し、小児用量を推定し、推定した小児用量の妥当性を臨床的に確認するというサイクルの繰り返しを計画的に進めることはどのような場合においても有効であり、かつ必要な事であると考えられる。

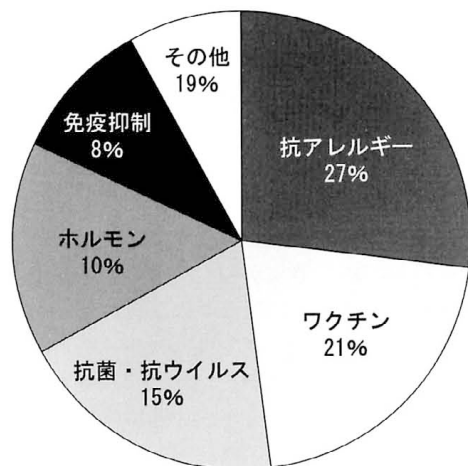


図3 相談内容の内訳 (薬剤別)

表2 相談内容の内訳 (薬剤別)

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・局所ステロイド剤 ・抗ヒスタミン剤 ・ケミカルメディエータ拮抗薬 ・ワクチン ・抗インフルエンザ薬 ・抗生物質 | <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト成長ホルモン ・中枢神経薬 ・免疫抑制剤 ・テオフィリン製剤 ・抗リウマチ薬 ・ビタミン誘導體 ・催吐剤 ・局所麻酔 |
|---|--|

の疾病構造を反映しているようである。その他は多彩な疾患があげられており、小児特有の疾患や病態を示すものが多い様子である。

次に、薬剤別に相談内容を分析すると(図3)のようになる。

より詳細な内容は(表2)に示すとおりである。薬剤からみても最も開発が活発なのは抗アレルギー薬(局所ステロイド剤、抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエータ拮抗薬)であり、疾患別内訳と一致している。次のワクチン及び抗菌・抗ウイルス薬はまとめて感染症治療・予防薬であり、これも同様である。

適応と薬剤の両面から考えると、小児に多い疾患や適応の特徴が明瞭に現れている事が理解できる。すなわち、小児ではアレルギー疾患と各種感染症の患者が多く、また薬物療法の対象としても患者が非常に多いところに開発が集中している事、また、成長ホルモンや免疫抑制剤など患者数は比較的少ないが、薬価が高い事からか、比較的市場規模が大きな領域でも開発の動きが見られるように思われる。その他小児領域に特徴的な開発として、誤嚥の際に用いる催吐剤や注射時の疼痛を緩和する局所麻酔貼付剤、やや年齢が上になるが、思春期に多いニキビの治療に用いるビタミンA誘導體外用剤の開発などが相談の対象となっている。

やはり、営利企業が開発を行う以上、不採算な臨床開発よりは、多少とも収益が期待できる領域での開発が優

3. 治験相談における議論の例

先に小児臨床開発の流れの基本的な考えを示したが、実際の治験相談においてどのような議論が行われているのかを次に紹介する。

(1) 既存データ（外国，成人データ）の利用

国際的に小児臨床開発が促進されるようになった今日、1国では十分な臨床データの収集が困難であっても、世界全体で総合すれば、相当な症例数のデータを収集することが可能となり有効性、安全性をより正確に評価し適切な薬物療法を実現する事ができると考えられる。ICH E-5ガイドライン^{2, 3)}に示される外国臨床試験データ利用の考え方は、小児臨床開発においても活用出来ないかという相談がよく行われている。

以下、概念的な整理として国内・外国データと成人・小児データのそれぞれの存在と相互の関係を（図4）に示し、解説すると次のようになる。

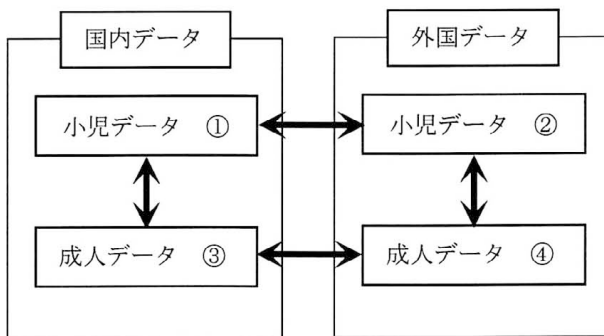


図4 外国データ及び成人データの活用

- ・海外での小児臨床試験データを利用する場合は、図の②のデータを利用するという事になり、その際に①と②のデータを一緒に扱ってよいかどうか問題となる。ここにはE-5ガイドラインが扱う民族間の差が存在する可能性がある。
- ・国内での成人臨床試験データを利用する場合は、図の③のデータを利用するという事になり、その際に①と③のデータを一緒に扱ってよいかどうか問題となる。ここにはE-11ガイドラインが扱う成人と小児との間の差が存在する可能性がある。

現実に行われる相談では、何とかして①のデータ収集を申請前に行わずに済ませるために②～④までのデータを活用できないかという内容が目立っている。これまでの経験では、外国データとして②及び④は相当な症例数のデータが存在し、国内では③の成人データがある程度収集されているという状況で①のデータを推測し、小児用量を設定したいという相談が目立っている。この場合は、推定の筋道としては、外国での小児と成人のデータの関係（②→④）が我が国の小児と成人との間にも成立する（①→③）と仮定し、国内と外国とで成人データを比較し、民族差がさほど小さくなく、同様なデータである（④→③）と判断されれば、相互の関係を考慮して、

国内での小児のデータを推測できる（②→④→③→①）というルートになる。実際にデータに基づいて検討できるのは②→④、④→③の2つの関係であり、③→①は推定となる。現状では、実際のデータに基づいた検討の経験そのものが限られており、確信をもって推定が出来るとは到底言えない状況である。

結局、推定の誤差として「民族間の差」、「成人と小児間の差」それぞれの要素が積み重なるため、この誤差の総計が臨床用量の推定に及ぼす影響は時として（しばしば？）非常に大きくなってしまおうと考えられる。それでも治療域が非常に広い薬剤であれば、実害が無い程度の推定が可能ではないだろうかという立場を我々はこれまでの相談ではとって来ている。とはいえ、我々は、今のところ、①を全く行わずに推定のみで小児用量を設定し、市販後調査等にそれが妥当であったかの検証を委ねるところまで思い切った判断を行ってはいない。つまり、限られた症例であっても、推定に基づく小児用量で①のデータを集積し、有効性が不十分ではないか（用量不足ではないか）、安全性に問題はないか（過剰な用量ではないか）という検証を行った上で最善の選択を行ったと主張できる科学的根拠を整える事をお勧めしている。

また、有効性、安全性が予想どおりであっても予想外であっても暴露レベルとの関連で議論が出来るように可能な限り薬物動態データを同時に収集することも勧めている。

(2) 小児固有の治験の難しさ

最近では、臨床開発の進行を出来るだけ促進したいとの考えが強くなっていることと世界規模で同時並行開発が現実に行われるようになってきていることから、小児臨床開発開始のタイミングに関する相談が増えてきている。その内容として、成人での開発が参考になる場合は成人での開発がどこまで進んでいけば、小児臨床開発に着手できるかという質問がなされ、小児特有の疾患の場合はどのような非臨床試験成績が確認できていけば臨床開発に着手できるかという質問がなされる事が多いに思う。前者に関しては成人で後期Ⅱ相試験により設定された用法・用量が妥当である事を第Ⅲ相検証試験により確認できた段階で成人用量に基づき小児用量を設定し、臨床試験に着手するという進め方が順当と考えられる。経験上、決して希な場合とは言えないのが後期第Ⅱ相試験により設定した用法・用量で実施した第Ⅲ相比較試験で対照薬への非劣性の証明に失敗するケースであり、こうなると、小児での臨床開発も用量設定の根拠が危うくなってしまうため大幅な見直しを余儀なくされる事になる。また、後者に関しては、成人での経験が活用できない以上、非常に慎重に安全性を確認しながら進める必要があるものの、実験系の確立が難しく、試験結果の解釈にも様々な限界がある幼弱動物での試験等はどのような場合に必要かつ有意義であるのかは、個別ケース毎に十分議論が必要である。臨床試験実施のタイミングに関する

るICHガイドラインとしてはM3ガイドライン⁴⁾も参考となるが、必ずしも個々のケースに答えてくれる訳ではなく、小児臨床開発におけるタイミングの問題は開発経験を積み重ねながら引き続き議論が行われるものと思われる。

次にコンプライアンスの確保があげられる。通常、我々がなじみ深いのは、服薬コンプライアンスであり、小児の場合、本人及び保護者の理解度、習熟度などに影響されるが、一般的な成人を対象とする臨床試験よりは飲み忘れ等が多いように思われる。これ以外に、低年齢の小児では、本人からの症状の変化に関する説明が期待できないため、保護者に観察を委ねるケースが多いため、その場合は観察コンプライアンスが問題となる。育児その他で多忙な保護者（多くは母親）が定められたとおりの頻度で観察し、記録をつけ、医師からの質問に十分答えられるだけの事柄を記憶していただけるかどうかは試験結果が意味のあるものになるかどうかを支配している。更には子供が嫌がらずに診療を受けるかどうかという受診コンプライアンスの問題があり、医師及び看護師等の医療関係者の工夫と努力に依存する部分もある。いずれにしろ、いかに立派なプロトコールを作成しても、相手が小児の場合は、幅広い観点でのコンプライアンスの確保に意を尽くさなければ成功はおぼつかない。このほかにもコンセンとアセントの区別はどのように解釈するのか、また小児被験者におけるコンセンとアセントの確認を実際にどのように行うのかという事も我が国での経験がまだ少ないため、時として議論に決め手を欠く事がある。

(3) 薬物動態 (PK) が臨床効果等を反映しない薬剤、すなわち薬剤

薬物動態が当てにならない、あるいは判らない典型例な事例としてはワクチンがあげられる。ワクチンとして接種した微量の抗原の体内動態を調べても、その消長と予防免疫獲得との関係は未だ定量的には解明されていない現状では、役に立たないと言わざるを得ない。このような場合は、薬力学 (PD: 抗体価の上昇) を指標に用法・用量を探索することになる。しかし、残念ながら、用法 (接種の頻度と間隔など) と用量 (接種する抗原量や濃度など) が異なる条件で抗体価の上昇を比較検討したケースでさえも国内では極めて希であり、小児用法・用量の設定根拠を臨床試験成績により明示できる状況ではない。どれほどまで臨床試験による検討が必要であるかは、専門家のご意見や臨床現場の実情から個別に議論するしかないように思われる。また、真の臨床効果すなわち、対象とする感染症の予防効果を確認することは事実上不可能な場合が多い。例えば、プラセボ接種群との比較が医師にも被験者にも受け入れられないのが現実である。また、被験者が日常生活を送っている中で評価を行う事になるため、感染源 (ウイルスや細菌など) への暴露条件 (感染者との接触や汚染された空気や食物の摂取程度な

ど) を一定のレベルにコントロールすることは不可能である。こうした事情から、仮にワクチン接種集団での発症率が観測されてもその発症率が高いのか低いのか判断出来ない事になってしまう。

結局、現状では抗体価の一定レベル以上への上昇がどの程度の頻度で達成されるのかを出来るだけ正確に求める事を臨床開発の目標として計画することが多い。なお、このほかワクチン開発における治験に固有の問題として、保護者と本人が納得して治験に参加しやすくするために必要なこととして、通常の予防接種とのスケジュール調整の考慮があげられる。小さな子供であるほど、注射を受ける回数を最小限にすることが重要で、治験に参加したため、それ以上の注射を嫌がり、本来必要な予防接種を受けなくなってしまつては本末転倒となる恐れがある。

4. 今後の展望とまとめ

以上、これまでの治験相談の経験を基にして我が国の小児臨床開発の状況を解説してきた。

ICH-E11 ガイドラインをはじめとする各種ガイドラインが公表され、かつ、これまでの治験相談での議論を振り返って整理すると、おおよそ基本的な考え方は明確になったと思われる。グローバルな医薬品開発が日常的に行われるようになりつつある今日、国内だけでは限界があった小児臨床データの収集は、世界規模のフィールドを前提にすることにより症例数も多くなり、患者背景の幅も格段に広く評価することが可能になりつつある。こうした変化は、よりの確に、より安全に我が国の小児患者に適切な薬物療法を速やかに提供出来るようになる可能性を大幅に高めつつあると考える。

ただし、より多くの多彩な臨床データを評価するためには、規制当局も、専門家も不断の努力と更なる経験の蓄積に努める必要がある。また、薬効評価の科学性、専門性を高める事により新規小児用医薬品あるいは、既存医薬品の小児適応や小児用量の開発を出来るだけ合理的かつ能率的に進める事は重要であるが、能率を追求するあまり、被験者となる小児に過大な負担をかけたか、逆に不十分かつ拙速な開発のため臨床使用における安全性が損なわれたりすることは絶対に避けなければならない。これまで積み上げてきた基本的考え方を基に個別疾患毎、個別薬剤毎に適切な応用を考えるためには小児医療専門家、開発企業、規制当局との綿密な議論、建設的な協力関係の構築が必要不可欠である事は言うまでもない。更に、今後の経験の蓄積により、必要十分でコンパクトな臨床開発のプランづくりがうまくできるようになれば、今までよりは小児医薬品開発に要するコストやリスクを限定することが可能になるかも知れない。採算性の良くない小児医薬品開発を如何にして促進するかについては、我が国に限らず、欧米でも様々な努力が続けられているが、合理的な開発戦略が全ての前提になるものと考えている。

終わりに、これまでの治験相談への専門家の参加に深

謝すると共に今後も適切なお指導ご助言を賜れば幸いです。より多数の専門家の参加が更なる発展のカギとなることを改めて強調したい。

文 献

- 1) 「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、平成12年12月15日、医薬審第1334号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、(E-11)
- 2) 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて、平成10年8月11日、医薬発第739号、厚生省医薬安全局長通知
- 3) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について、平成10年8月11日、医薬審第672号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、(E-5)
- 4) 「医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」について、平成10年11月13日、医薬審第1019号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知 (M-3)

シンポジウムⅡ

- ・小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント ―医薬品を中心に―
座長 奥村 勝彦・西尾 利一
- ・小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント ―医師の立場から―
大野 勉
- ・小児病棟における薬剤エラー分析
山崎不二子
- ・小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメントに対する薬剤師の取り組み
― 医薬品を中心として ―
松林 照久・他
- ・小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント ―判例を中心に―
間瀬 俊道

シンポジウムⅡ

小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント —医薬品を中心に—

奥村 勝彦¹⁾, 西尾 利一²⁾

1) 神戸大学医学部附属病院薬剤部

2) 神戸市立中央市民病院小児科

Medication Error and Risk-Management in Pediatric Ward
—Pharmacotherapeutic Aspects—

Katsuhiko Okumura¹⁾, Toshikazu Nishio²⁾

1) Katsuhiko Okumura Ph.D. Kobe University Hospital

2) Toshikazu Nishio M.D. Kobe City General Hospital

近年、病院において医療事故が多発し、社会的な問題として注目されているが、小児科病棟においても重大な問題として注目を集めている。特に小児の場合は医薬品の投与量が桁違いに少ないことも多く、薬剤感受性も高いため、医薬品に起因した医療過誤が多く発生している。従って、小児での安全な薬物療法を志向した小児用薬あるいは小児用製剤の開発は社会的要求が高いが、それにもかかわらず、経済的観点から小児用薬剤は積極的に開発されていないのが現状である。そのため、小児科病棟における医療過誤を防止するためのリスクマネジメントには医薬品に関係する部分が他診療科に比して多いのが大きな課題である。

そこで本シンポジウムでは医薬品を中心に小児科病棟での医療過誤とリスクマネジメントについて討論を深めて頂くこととした。この問題を多面的に論議するため、4者の立場から、即ち医師、看護師、薬剤師、弁護士それぞれの立場から現状をまとめて頂くと共に問題点を整理して頂いた。医薬品を中心としたリスクマネジメントで重点化すべきポイント、見逃しやすいポイントを御論議頂いたので、本シンポジウムの成果が明日からの医療現場で活用され、医療過誤を少しでも減らせる方向に貢献することを期待したい。

小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント

— 医師の立場から —

大野 勉

埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科

Medical Error and Risk Management in Pediatric Ward —from a Viewpoint of Doctor

Tsutomu Ohno

Saitama Children's Medical Center, Division of Neonatology

はじめに

小児における医薬品に関するリスクマネジメントを考える時、『医薬品の安全性』と『医薬品を取り巻く環境の安全性』の二つの視点から考える必要がある。前者に関しては、小児においてその真の安全性を担保されることは当然のことであるが、未だ小児医薬品に関しては therapeutic orphan の状態にあり、本学会を始めとした小児関連学会等よりその改善が強く求められていることは衆知の事実と思われる。しかもこのことと医薬品を取り巻く環境の安全性とは常に連動した事項であるが、医療過誤とそのリスクマネジメントを医療現場で考える立場からすると、医薬品を取り巻く環境から発生する問題が中心となるため今回はこの点を主に検討する。また、小児病棟のうち新生児集中治療室 (NICU) は、ハイリスク児を多く管理する為に種々の非定型業務が多く、また新技術導入 (innovation) により絶えず日常的業務が交換しており、innovation と regulation の調整と管理が最も求められる医療現場であることから、我々の施設のNICUでのリスクマネジメントを例にして主に検討した。

I SHELモデルからみたリスクマネジメント

私どもの施設では、2000年4月にオーダリングが導入されると同時にリスクマネジメントに関しても病院全体で取り組むためのいくつかの改善を行っており、図1に示すSHELモデル、即ち医療過誤に直接関わる人 Live ware とその人を取り巻く種々の要因との関係から医薬品によ

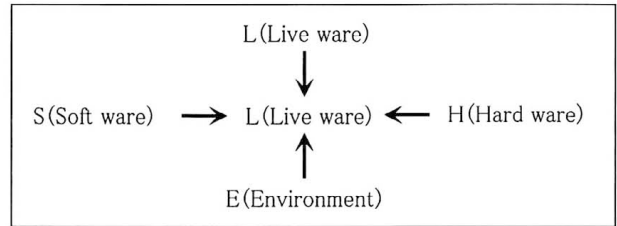


図1 SHELモデル

る医療過誤とそのリスクマネジメントにつき述べてみる。

1. SHELモデルにおけるEnvironment

1) 院内の安全組織体制

環境が人 (Liveware) にもたらす問題で発生する過誤を防止するための第一は、医療安全対策の組織化が重要である。図2に示すごとく、我々の施設では各病棟やセクション毎に安全対策委員会が設けられ、それぞれ2名のリスクマネージャーを配置し、その上部組織として病院全体を包括する医療安全委員会を設置している。その活動内容は図2右に示すが、我々の施設では医療安全委員会の下部組織としての医療安全作業部会の活動が重要であると考えている。即ち、医療安全委員会は病院全体の安全対策を包括するものであるが、医療安全作業部会は緊急に生じた実務面での安全対策の再検討と改善策を具体化する、いわゆる安全対策の実働部隊であり、課題毎にいくつも作られ、その作業は医療安全対策委員会が統括

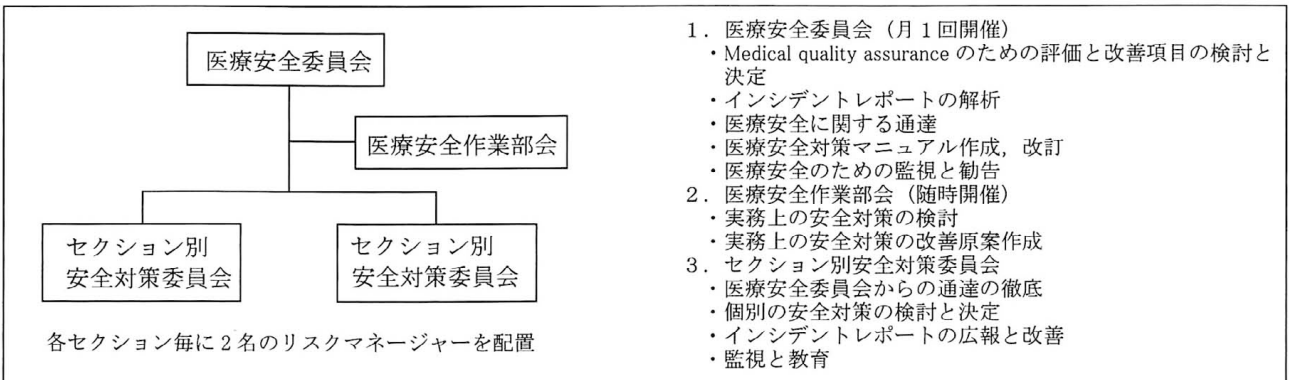


図2 医療安全対策の組織化

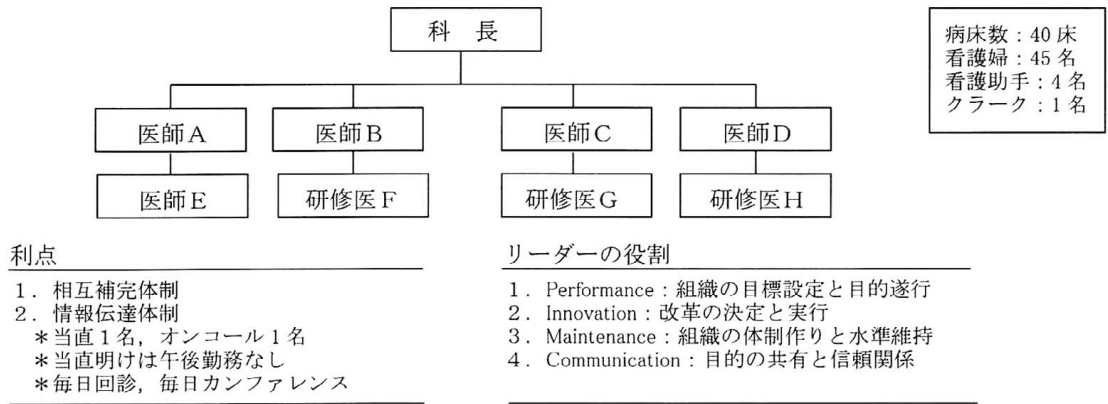


図3 NICUにおける医師の組織体制とリーダーシップ

している。

2) NICUにおける医師の組織体制とリーダーシップ

小児病棟のうち、新生児集中治療室NICUは既に述べたごとくハイリスク児を多く管理する為に、非定型業務が多く、また新技術導入innovationにより絶えず日常的業務が交換しており、innovationとregulationの調整と管理が強く求められる医療現場であることから、病棟で勤務する全ての医師が如何に共通の認識のもとに行動できるかが極めて重要になる。我々のところでは、基本的には主治医制をとっているが、図3のごとく科長以外の8名を大きく2つのグループに分け、更にその中を2つのグループに分けることで、それぞれが指導や患児のケア等を含め相互に補完する体制をとると共に、この流れで全ての情報を伝達する体制を作っている。この体制で新人にあっては、仕事の内容を把握し、知識・技術を身に付けると共に、職場での規範や人間関係を理解することができる。また、多重のバックアップ体制がはっきりしていることは余計な気を使うことを減らすことが可能である。ベテランの医師にあっては、新しい知識や技術を習得する能力が高い反面、抑制が働きかえって新しいものを導入することを否定する傾向があったり、慣れにより規範を守らない傾向や年齢による心身の疲労も大きい¹⁾。そこでこの体制では確実にサポートする人がはっきりしているので当直明けの午後は休みの体制を組むことで疲労の軽減が図れること、また回診、カンファレンスを毎日行うことで情報伝達や意思統一、共通認識のもとで医療を継続、発展させていくことが可能であると考えている。さらに病棟運営と危機管理にあってはリーダーの役割は重要である。危機に際して、決断と行動のスピード、そして強力なリーダーシップが必要であり、そのために問題点を認識し、対策を理解して具体的な行動を指示し、医療スタッフを統括すると共に、各スタッフの能力と立場を理解して正しい方向を示すことができなければならない。従って、病棟運営にあたっては、

- ① Performance : 組織の目標設定と目的の遂行、
- ② Innovation : 改革の決定と実行、
- ③ Maintenance : 組織の体制作りと水準維持、

- ④ Communication : 目的の共有と信頼関係、
- の4つの項目がリーダーとして最も重要な役割と認識している。

2. SHELモデルにおけるLive ware

1) 人間工学からみた人の情報処理能力

人の情報処理は、外界からの情報入手→前処理→判断→意思決定→操作の流れに従って行われる。その際に感覚受容器でうける情報量は 10^9 bit/secであるのに、その情報を最大処理できる能力は 10^2 bit/secしかなく、そのため入力情報は前処理過程で情報の圧縮、選択、ろ過、尺度化、編集、コード化、平均化などの処理をして情報を1,000万分の1に絞られなければならない²⁾。従って臨床にあっては多重指示、多重課題はミスの最大の要因になることが多く、このことを各スタッフには徹底して行わないよう指示することが必要である。

2) 照合

インシデントの背景因子で最も多いのが確認不足であることは衆知の事実であります。従って照合はリスクを減らす重要な手段である。照合の種類とその内容を表1に示す¹⁾。定型的照合は医師が指示した通り薬剤を準備し照合するといった一つのルールによる照合であり、非

表1 照合の考え方

| 種類 | 内容 |
|--------|---|
| 定型的照合 | 1つのルールによる照合 医師が指示した通り薬剤を準備し調合する |
| 非定型的照合 | 複数のルールや臨時のルールを使う照合 検査のある日の朝は薬剤を投与する |
| 表層的照合 | 患者名や薬品名など書類に書いてあるものと一致するかという形式的なレベルでの照合 輸血ラベルの照合 |
| 構造的照合 | 薬剤の種類、量が患者の症状、病歴からみて適切かどうかという医学上の判断レベルでの照合 昇圧剤の量や輸液速度の照合 |

*非定型的照合、表層的照合は危険が大きい!

表2 定型的照合・表層的照合

| |
|---------------------------|
| 1) 2回のダブルチェックの徹底 |
| Nrs & Nrs : 内服 |
| ①確認, 仕分け |
| ②投薬 |
| 注射, 点滴 |
| ①注射・点滴準備 |
| ②点滴セット, 側管注 |
| Nrs & Dr : 注射時 |
| 2) 照合内容 |
| 患者名, 薬品名, 投与量, 投与方法, 投与時間 |
| 3) ポイント |
| 実物, 指示票と合わせ照合 |
| 声を出して確認 |

定型的照合は検査のある日の朝だけ薬剤を投与するといった複数のルールや臨時のルールを使う照合である。また表層的照合とは輸血ラベルの照合のように書類に書いてあるものと一致するかという形式的なレベルでの照合で、構造的照合とは薬剤の種類や量が患者の状況から適切かどうかという医学的判断のレベルでの照合である。従って、非定型的照合や表層的照合は極めてリスクが大きく、十分に注意して照合する必要があると共に、その照合にあたっては共通の規範を設ける必要がある。また照合の中では構造的照合が最も優れており、我々は各照合への対応として原則、①ダブルチェックの徹底、②疑問があれば必ず他のスタッフに確認する、③構造的照合が可能なレベルへの教育、の3点の徹底を図っている。

各照合への個別対策として、定型的照合、表層的照合では、表2に示すごとく病棟内に搬入された薬剤を患児に投与されるまでに最低2回のダブルチェックを徹底し、薬剤や点滴の分配、投与の全ての段階でNs to Ns, Ns to

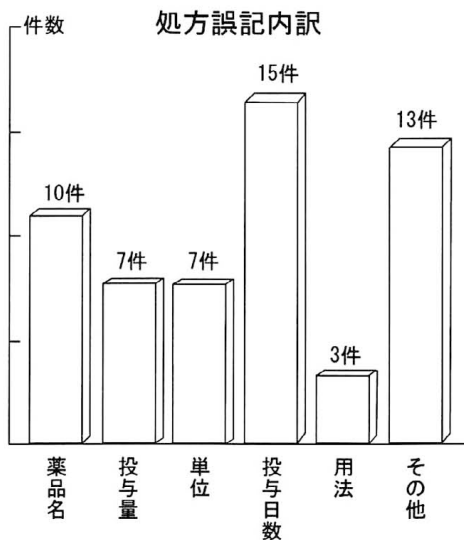
Drでチェックすると共に、実際の照合にあたっては患者名、薬品名、投与量、投与方法、投与時間を実物と指示票と合わせ照合し、必ず声を出して確認することを原則としている。また内服液剤の場合、患者毎、投与回数別に色分けされたケースに収納し、散剤投与の場合には一日分を投与時間ごとの収納ケースをベットサイドに置き、投与ミスの防止を図っている。非定型的照合では、ダブルチェックの徹底は同様であるが、臨時指示や規定時間以外の指示にあつては、指示票への記載はもとより、指示者は実行者に必ず指示票と共に口頭で伝達し、更にその日の予定簿とベッドサイドにも明記する。

構造的照合は最も理想的な照合方法であるが、これを病棟全員のスタッフに徹底するためには、教育が最も重要である。既に述べた医師間の相互補完体制に加え、週3回のカンファレンスや毎日の回診で意思の統一を図ると共にDrとNs間では週1回のカンファレンスと経験年数別の研修を行い、また新規導入品に関しては薬剤師やMEによる実地指導を行っている。更に指示薬剤の計算ミスを防ぐ為に輸液自動計算プログラムを計算後の確認のために利用している。

3. SHELモデルにおける soft ware, hard ware

1) オーダリングとその課題

図4に我々の施設でオーダリングを導入した最初の月の処方誤記の件数と内訳を示す。薬品名については薬効別に分類されているため、誤記の内容はそれほど大きな問題はないが、投与量と単位の間違いは重要である。図4右はそのミスの例ですが、投与量では1.5gを1500gとなったり、250mgを250capと誤って入力するミスが見ら



処方ミス例

- 薬品名
アレビアチン細粒 → アレビアチン散
ムコソルバン液 → ムコソルバンシロップ
- 投与量
1,500g → 1.5g
5mg → 50mg
- 単位
1g → 1本
250cap → 250mg
- 投与日数
28日 → 14日
- 用法
朝食後1回 → 夕食後1回

埼玉県立小児医療センター2001年4月

図4 処方箋の誤記とその内訳 (オーダリングによる)

表3 薬剤情報


脂肪製剤へのポリ塩化ビニル (PVC) 製輸液セット使用の規制

パルクス注：使用上の注意改定のお知らせ

(4) その他

ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑性剤である DEHP (フタル酸ジエチルヘキシル) が製剤中に溶出することが報告されている。特に動脈管依存性先天性心疾患の新生児への投与に際しては、持続静注により DEHP の総溶出量が増加するので、ポリ塩化ビニル製の使用を避けることが望ましい。

1. PVC 輸液セットからの環境ホルモン (DEHP) の溶出
2. PVC フリー製輸液セット
 - ポリトリカーボネイト → 破損し易い
 - ポリオレフィン → 軟化し易い
 - ポリブタジエン → 優れている

 : PCV フリー

れた。その理由は容量の単位が多くの薬剤で2系列 (例えばmgとml, mgとcap等) あるために誤って意図に反したものをクリックしてしまうミスです。オーダーリングにおいては、正確に情報伝達が可能であること、配合禁忌の自動排除が可能であるが、表記選択ミスが起こりやすい課題があります。従って、使用基準量を明記し、体重別の使用上限量の設定、単位の統一、選択の簡素化、薬効別の薬剤一覧と使用薬剤の部門毎の絞り込みは是非必要である。

2) 薬剤情報と指導、監視

実際に薬剤を患児に投与する医療者にとって、その薬効、薬理作用、副作用、注意義務などが記載された薬剤添付文書はその薬剤使用の規範になるだけに、その法的意義は大きい³⁾。従って医薬品の多くが小児適応外であったり、添付文書が成人のみを対象とした記載であることは大きな社会問題であり、この問題の解決なくして安全な小児への薬剤投与はあり得ない。しかしこの点を除いても薬剤に伴う合併症等添付文書の注意事項には常に目を向けなければならない、いつでも診療の場で添付文書が見られるように日本医薬品集はもとより、病棟毎で使用する薬剤の添付文書集や新規薬剤情報集を直ぐに閲覧出来るよう配備する必要がある。新規医薬品情報は種々の情報手段を使い全員に衆知させることが肝要である。また服薬にあたっては、その目的、効果、用法、副作用に

つき必ず家族に説明すること、特に副作用については服薬上の留意点を具体的に説明することと、定期的副作用チェックと薬剤副作用が疑われる場合は中止することを原則としている。

表3に薬剤情報による注意勧告の一例をあげる。2001年4月にパルクス使用上の注意改訂が行われた。その内容は通常のポリ塩化ビニル製の輸液セットを使用した場合、環境ホルモンである DEHP が新生児の持続静注では大量に溶出するので、その使用を控えよというものである。現在 PVC フリーの輸液セットは表3右に示す3種類のものがあり、われわれの施設で検討すると、ポリカーボネイトは脂肪製剤で破損し易く、ポリオレフィン は軟化しやすく使用できず、ポリブタジエン製のセットが最も優れていた。しかし、ポリブタジエン製のセットでも、そのコネクタ部分はポリカーボネイトが使用されており、脂肪製剤を使用する際は例え PVC フリーといえど安心できず、セットの亀裂などにはつねに監視が必要である。薬剤情報は重要であるが、新たな物品の導入にあたってはその信頼性を改めて調査する必要があると考える。

3) 経消化管製剤容器と注射製剤容器の分離

2000年8月に医薬安全局では、経腸栄養に投与されるべき薬剤が誤って輸液ラインに投与されることによる医療事故を防止するために、経消化管製剤容器と注射製剤容器との完全分離に関する通達を各都道府県知事と日本

1. サイズの変更

接続部のサイズを替え、
接続できなくする

2. 色による識別

黄色：経消化管製剤
青：吸入
透明：注射

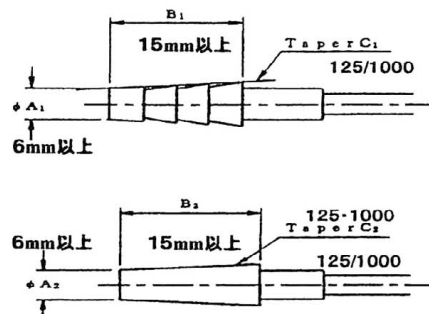


図5 経消化管製剤容器と注射製剤容器の分離

医療機器関係団体協会に行った。これにより経消化管製剤容器の接続部は図5の規格となり、静脈ラインの接続部とは接続できない構造となった。既に注射器や栄養カテーテル、イリガトルもこのサイズに適応するものが市販されているが、注射器では製造元により先端の死腔量がまちまちで、新生児や小児に適応できる死腔量の小さい製品は現在一社しかないこと、そのために異なるメーカーの輸注ポンプとの整合性が得られないなど、まだ新生児や小児に適応するには問題点が多いが、今後各メーカーが新生児にも適応できる製品を販売してくれば、従来の輸液接続部や栄養カテーテルには全く接続できず安全性が向上できるものと思う。また、我々の施設では消化管用製剤容器、吸入製剤容器、注射製剤容器を色による識別を行っており、黄色は経消化管製剤用、青は吸入製剤用、透明なものは注射製剤としている。

4) 輸液管理

次に輸液管理の問題では、輸液量、内容、投与時間については既に述べたダブルチェックの徹底と定期チェックを行っている。ライントラブルに対しては輸液ラインはロック式組セットを採用すると共にライン内圧の上昇に最も弱いフィルター部の破損と液漏れを監視するために疎水性のドレープをフィルター下に敷き早期発見に努めている。またルートの混乱をさけるために薬剤の種類毎にルートの色分けしている。輸液機器をはじめとした病棟の医療機器の管理は重要で、専任のMEによる機器に関する教育や点検、改良、補修を行っている。

近年輸液では中心静脈近くまで挿入可能なカテーテルが使用されているが、その使用にあたっては注意が必要です。図6⁴⁾は実際にラインが閉塞してから閉塞警報がなるまでの時間をL-cathを例にとりみたものです。フィルターをラインに使用していなくても、輸液量が1 ml/hでは警報がなるまでに約1~2時間かかっており、さらに下段に示すごとくフィルターを使用すると、その時間は更に延長していた。さらに輸注ポンプをスタートさせてから指定の輸液量までに到達する時間は注射器のサイズにもよるが、20~40分以上かかっている。輸液管理にあたっては、それぞれの施設で使用しているカテーテル、ポンプなどの特性を十分把握する必要があると考える。

II 行動モデルからみたリスクマネージメント

最後に行動モデルからもう一度リスクマネージメントをみると、表4のごとく意図、計画、実行、結果の各段階において以下のように考え、対応する必要があると考えます。即ち、意図：治療計画ではskill baseは個人が対応、rule baseは相互補完体制で対応、knowledge baseはカンファレンス、回診で対応する。計画：処方ではオーダリングの採用と改善、特にknowledge baseは必ず添付文書を参照すること、指示にあたっては記載の明確化とダブルチェックと口頭での伝達の徹底である。

また、実行即ち調剤、投与にあたってはダブルチェッ

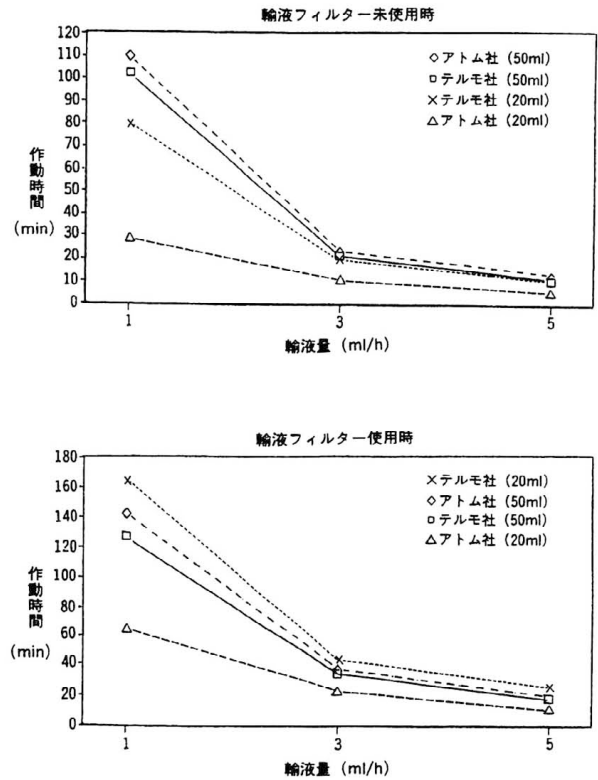


図6 閉塞警報作動時間

表4 行動モデルからみたリスクマネージメント

1. 意図：治療計画
 - kill base (いつも行っている事) →個人で対応
 - Rule base (ルールにより対処する事) →相互補完体制
 - Knowledge base (新たな問題に対処する事) →カンファレンス、回診
2. 計画：処方、指示
 - 1) 処方
 - *オーダリング採用と改善策
 - *Knowledge baseは必ず添付文書を参照
 - 2) 指示
 - *記載の明確化 (薬品名:商品名, 希釈濃度, 投与量, 投与容量, 投与回数と時間)
 - *ダブルチェックと臨時, 時間外指示は口答でも伝える。
3. 実行：調剤、投与
 - 1) 調剤
 - *ダブルチェックの徹底
 - *薬剤部での新生児, 未熟児用調剤
栄養輸液, 内服 (ネオフィリンなど)
 - *病棟薬剤師の導入の方向へ
 - 2) 投与
 - *ダブルチェックの徹底
 - *投与方法の簡素化, 確実性の向上
4. 結果：副作用、ミス、インシデント
 - 1) 副作用
 - 定期的チェック, 早期発見, 薬剤中止と事後措置
 - 2) インシデントレポート
 - 医師用, 看護婦用, コメディカル用
 - 3) オカレンス スクリーニング
 - カルテの点検

クの徹底が最も重要であるが、病棟調剤は極力薬剤部に依頼し、今後は病棟薬剤師の導入が必要です。そして、結果では副作用の厳重な監視とともに、全職員に適応したインシデントレポートの普及とオカレンススクリーニング、医療安全委員会の代表による週1度の回診を励行することです。

おわりに

私たちは山内らりが述べられているように「誤りは人の常、安全は組織の知恵」ということを肝に銘じ、またインシデントレポートについても「事故は恥」と思えば色々隠したがるので、スタッフには常に「事故は宝」と

思えばいろいろ宝が掘り出せると話し、これらを元によりよい安全対策の確立を図っていきたいと考えている。

文 献

- 1) 山内桂子, 山内隆久. 医療事故. 朝日新聞社, 東京, 2000.
- 2) 大久保堯夫. 人間工学からみたヒューマンエラー. 月刊薬事 1999; 41: 2253-2266.
- 3) 古川俊治. メディカルクオリティ・アシュアランス. 医学書院, 2000.
- 4) 松井 晃, 小池龍平, 大野 勉. L-キヤスTM使用時の安全性に関する検討. NICU 1992; 5: 779-786.

小児病棟における薬剤エラー分析

山崎不二子

大阪府立保健総合医療センター看護部

Medication Errors in Pediatrics Wards

Fujiko Yamazaki

Department of Nursing, Osaka Medical Center for Maternal & Child Health

はじめに

2001年4月より大阪府立の5病院に、医療安全推進者が1名ずつ配置された。医療過誤報道がメディアを賑わしている現代、医療の安全を求める府民の声に応えるべく、財政困難にあえぐ大阪府が増員して対応したという点で注目されている。最前線で患者さんにケアを行う立場であるという意味から、看護副部長が専任でその役割をはたすことになり、インシデントレポートの分析や防止対策の検討、教育研修活動などを行っている。

ここでは、大阪府立母子保健総合医療センター（以下、当センター）における2000年度の薬剤関連エラーの発生状況、小児病棟における薬剤エラー分析、インシデントレポートを生かした医療安全推進者の活動の一部などを紹介する。

1. 母子医療センターにおけるエラーレポートの提出状況

2000年4月から2001年3月末までの1年間に、当センターで報告されたエラーレポート総数は、インシデント・アクシデントを含めて962件であった。そのうち904件（94%）が看護師からの報告であり、医師からの報告はわずか2.7%に過ぎなかった。コメディカル部門は検査科・薬局・放射線科・栄養管理室等合計しても報告総数の3.3%であった（図1）。レポートを種類別に見ると、注射点滴が最も多く354件、続いて内服薬121件であり、薬剤関連だけで約半分を占めていた。次いで件数の多いのは転倒転落に関するもの、3番目に呼吸管理（人工呼吸器関連、酸素、吸引など）に関するものであった（図2）。

当センターにおける薬剤エラーの実態や分析を報告するにあたり、周産期部門の妊産褥婦（母性東棟、母性西棟、分娩部）に発生したレポートを除外し、さらに小児病棟と周産期医療部門の新生児棟とを分けて集計したデータをもとに話を進めたい。何故ならば、1000g未満の超低出生体重児等を多数収容する新生児棟と、乳児から思春期の中学生までを収容する小児各病棟では、対象患者の年齢体重が異なるだけでなく、注射オーダーリングなどの情報システムにも違いがあるからである。

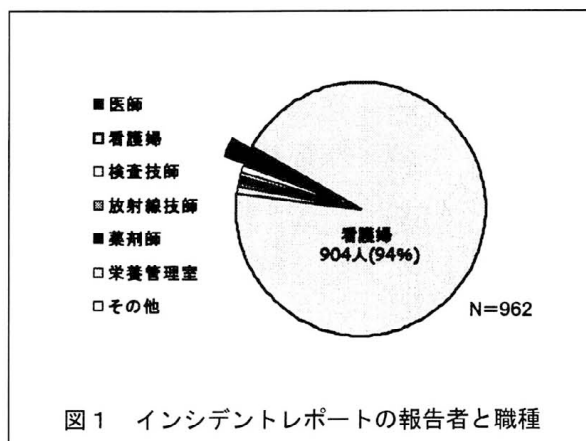


図1 インシデントレポートの報告者と職種

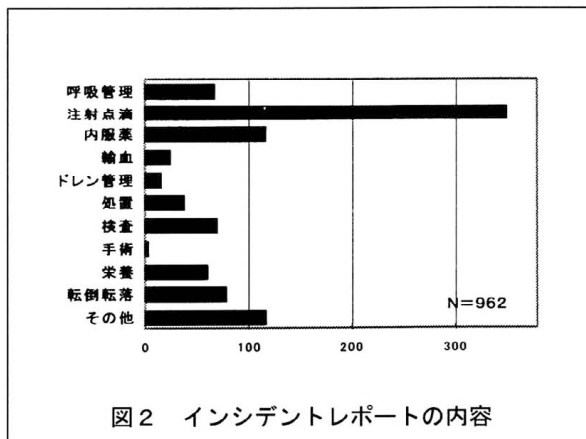


図2 インシデントレポートの内容

2. 小児病棟と新生児棟のエラー種類比較

小児医療部門8病棟（ICU6床含む209床）から報告された613件を集計し種類別に分類すると（図3）、注射点滴エラー37%、内服薬エラー13%であり、薬剤関連だけで約半数を占めていた。

一方、1997～2000年の4年間に、新生児棟（NICU15床含む60床）から報告されたレポート411件を同様に分類すると（図4）、約27%が注射点滴エラーで、内服薬エラーは11%である。両者を比較すると、内服薬エラーはほぼ同じであるが、注射点滴エラーについては、小児病棟のほうが新生児棟よりも10%高い結果となった。そこ

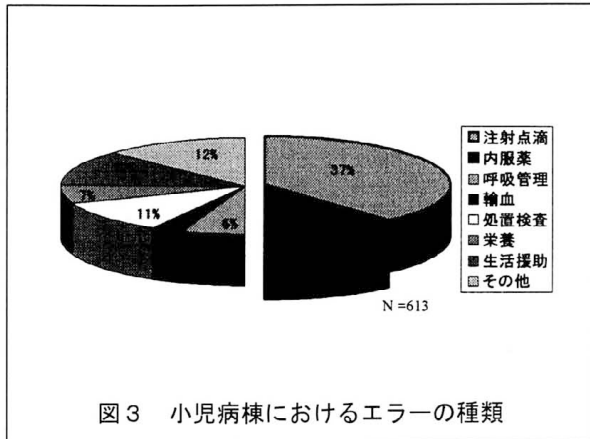


図3 小児病棟におけるエラーの種類

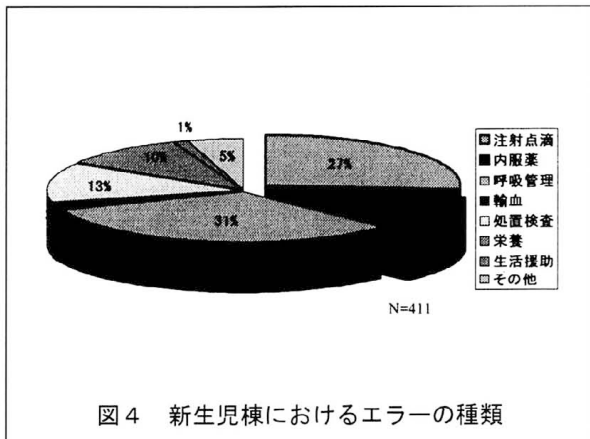


図4 新生児棟におけるエラーの種類

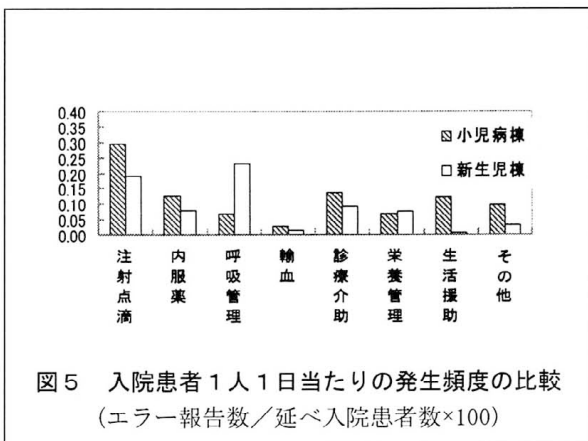


図5 入院患者1人1日当たりの発生頻度の比較 (エラー報告数/延べ入院患者数×100)

で、発生頻度に差があるかどうか確認するために、対象期間における延べ入院患者数を考慮して発生頻度を比較した(図5)。NICUの多くの低出生体重児が、点滴により治療を受けていることを考慮に入れると、新生児棟の注射点滴エラーの発生頻度が低いことが注目される。理由のひとつには、当センターでは新生児棟においてのみ、注射オーダーシステムが稼働していることがあげられよう。

3. NICU ベッドサイドシステムについて

当センター新生児棟のNICUベッドサイドシステム(1981年より稼動)は、医師が薬剤指示入力した情報と、看護師が毎日患者の体重を入力することで、8時間ごとのワークシートを出力して日常業務に活用するものである。医師側からみた利点は、①対象児の体重の大小に関わらず、体重1kg当たりの処方量を理解しておれば、薬剤の指示が正確にできる。②児の体重変化にともなう輸液やミルクの水分管理が容易にできる。③文字の読みにくさからくる誤解がない、などが挙げられる。一方、看護師にとっては、①転記の必要がない。転記間違いがないこと。②薬物力価(例えばmg, u)と容量(例えばml, g)、溶解液や希釈方法などがこまかく表現して出力されるため、注射薬剤準備時の間違いが少ない。③薬剤投与の実施忘れが少ない。など、医師・看護師双方に多くの利点をもたらしている。このシステムでは転記や計算をする必要がなく、数値を正しく入力する、または読み取りの誤りがなければ、エラーは発生しないシステムになっている。

4. 小児病棟における薬剤エラーの影響レベルと原因

残念なことに、小児医療部門8病棟の注射オーダーシステムは準備中であり、今のところ、医師の手書きの指示書を、看護師がカーデックスに転記して実施している状況であるため、対象患者の体重が大きいにもかかわらず、小児病棟の薬剤エラー発生頻度が高い結果となったと考えられる。

小児病棟で発生した注射点滴エラー220件について、患者に与えた影響レベルと原因をさぐってみた。ほとんどの事例は「実害はないが影響を与えた可能性がある」レベルのものであり、治療を必要とするレベルのエラーはごくわずかである(図6)。主なる原因としては、思い込み・確認不足・転記間違いなど、いわゆるヒューマンエラーと称されるものが断然多く、それ以外の原因としては、手順無視、知識不足、技術不足、判断誤りなどである(図7)。内服薬エラーが患者に与えた影響レベルと原因

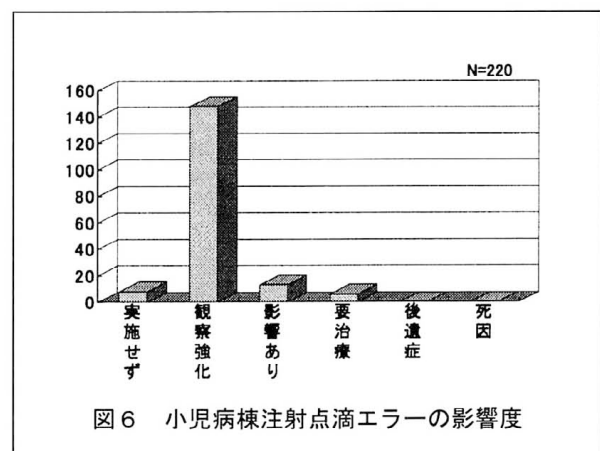
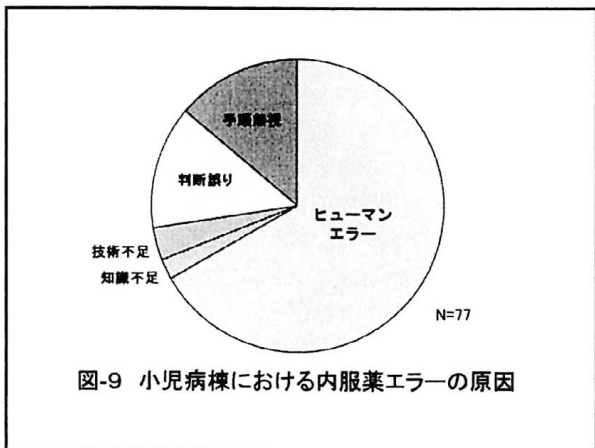
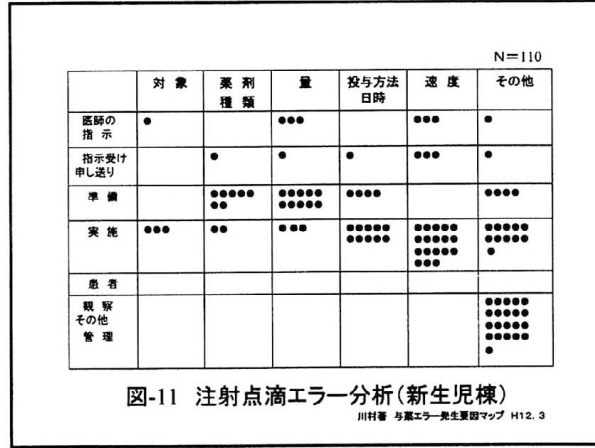
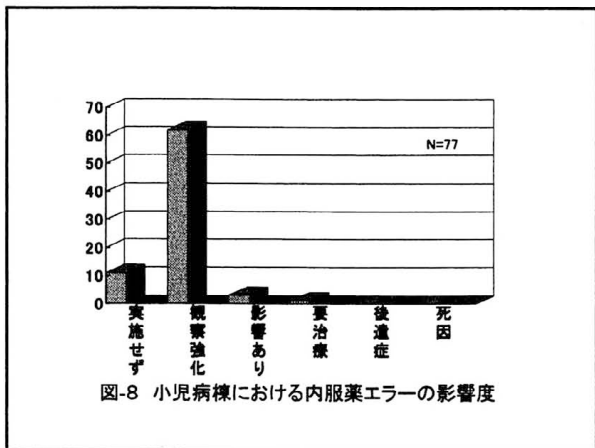
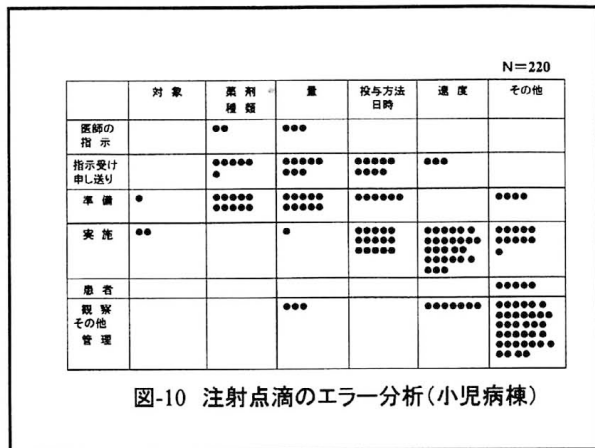
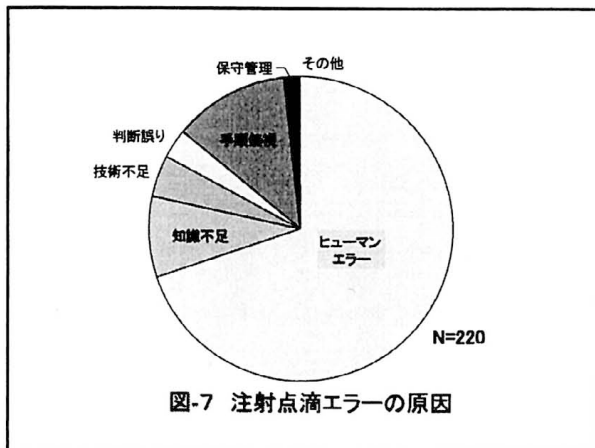


図6 小児病棟注射点滴エラーの影響度



図についても、同様の傾向であった (図8, 図9)。

5. 注射薬投与エラープロセス分析

小児病棟において、注射薬剤が指示されてから実際に投与されるまでのプロセスのうち、どの段階でエラーが起こっているかを把握するため、川村ら¹⁾作成の「与薬エラー発生要因マップ:注射編(注射エラーマップ)」にプロットして、新生児棟のそれと比較してみた (図10, 図11)。医師の指示出しから指示受け、申し送りなどの情報伝達のプロセスにおいては、先に述べたように情報シ

ステム条件の違いから、小児病棟に多くエラーが発生していた。医師の指示出しにおけるエラー発生については、一見新生児棟に多く発生しているように見えるが、これは、全ての入力ミスが克明にカウントされてデータ集積されているのに反して、小児病棟における指示書記入ミスは、看護師のダブルチェックで速やかに修正されているため、エラーとして認識されておらず、件数も上がらないことが考えられる。

薬剤準備段階では、両部門とも同程度のエラー発生が見られる。具体的には、注射薬剤の種類間違い、希釈方法間違い、投与日時の間違いなどである。最もエラー件数が多い発生しているのは、実施段階での輸液・輸注ポンプの速度設定エラーなどである。

各種輸液・輸注ポンプの構造やアラーム機能についての知識不足から、操作エラーを惹起した例としては、①終了アラームが知らせてくれると思いついで、ポンプ停止のままルート閉塞となった例 (写真1) や、②患者のQOLを考えてルートを延長したことで、ルートの走行に混乱をきたし、逆方向に装着した事例などである (写真2)。非常に珍しい事例としては、③脂肪乳剤を滴下させようとしたが、懸濁液のためアラームが鳴り続けるので、センサーを遮蔽してしまった (写真3) など、ME機器に関する正しい知識を持っていれば防止できたと思われる事例が目立った。

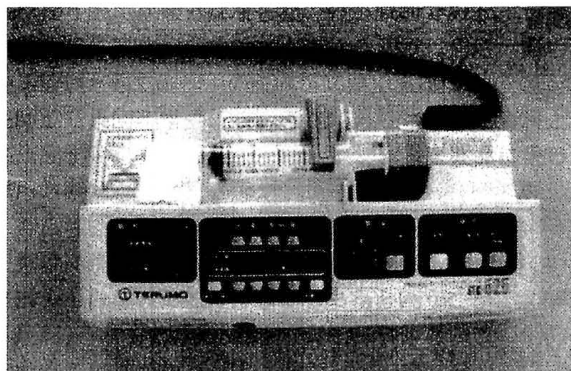


写真1 終了アラームのならないポンプ

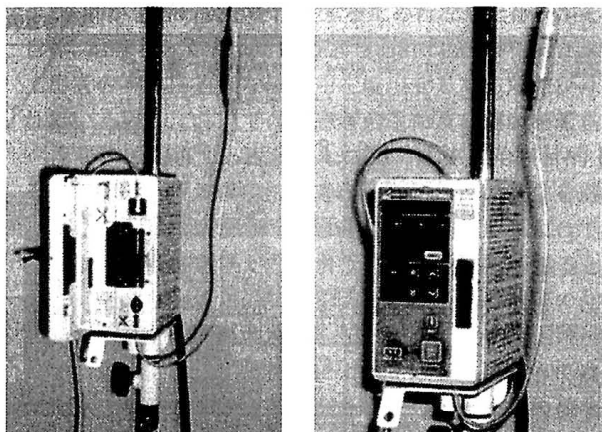


写真2 輸液ポンプの設定ミス

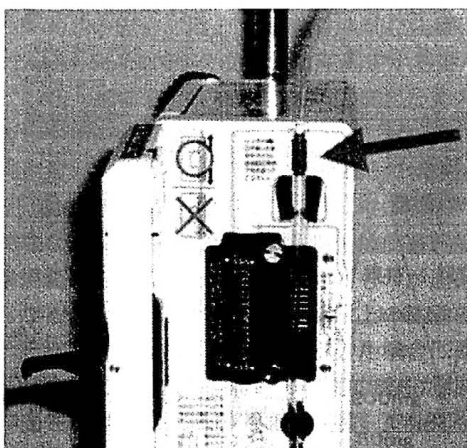


写真3 センサー部分にテープを巻きアラームを解除

ポンプ操作は正しく理解しているが、速度設定エラーとなった事例においては、「この抗生剤が終了したら、基液をいくらにアップする」とか、「〇時になったらIVHの流量をダウンする」など、複雑なダブルメッセージの指示が多いことが要因と思われる。

また、患者の体格や血管の細さの問題で確保できるルートが限定されるために、三方活栓を介して数台のポンプで同時注入することが多く、接続後の三方活栓開放忘れは繰り返し発生している。さらに、持続注入開始後の末梢ルートの事後的抜去や切断など、小児におけるルート管理の困難さも大きな要因となっている。

6. 注射薬剤エラーの防止対策のポイント

防止のポイントを(表-1)にまとめた。用量・回数・経路のエラーは、細部まで配慮されたコンピューターシステム導入によって、予防が可能となるであろう。指示書を手書きしている場合は、正確に丁寧な文字でわかりやすく記入することが基本である。当センターでは、システムと手作業の両方のやり方で展開している訳である。いずれの方法であっても、医師と看護師、または看護師

表1 小児医療における薬剤エラー防止のポイント

1. 薬剤指示システムの開発(改善)
 - ・ 体重1 kg当たりの処方入力可能である
 - ・ 希釈方法が明確に表現されている
 - ・ 注入ルート、フィルター要不要が明確
2. 指示書は、正確に丁寧な文字で記入
 - ・ 開始、終了日時が明確
 - ・ 誤解しやすい表現は使用しない
mg/kg/day ⇔ dose
3. ダブルチェックが形式的にならないこと
4. 医師・看護師の良好なコミュニケーション
5. 輸液ポンプ類に関する正しい知識をもつ

同士でダブルチェックを行っているが、日常の煩雑な業務の中で、形式的なダブルチェックになっていないかを振り返る必要がある。薬剤に関するインシデントレポートの多くは、複数の目で確認したが十分でなかったという内容である。ただ見るのではなく、声を出して、指でなぞって見るルールも必要かもしれない。表には上げなかったが、防止対策として最も効果的なルールは、点滴開始後15分から30分以内に、第三者看護師(医師)が数項目のチェックを実施することである。

輸液・輸注ポンプ類に関連するエラーの対策としては、定期的に臨床工学士によるME機器のピットフォール等の説明会を開き、その機器の構造や特性を学ぶのがよい。最も避けなければならないのは、新規導入ME機器の操作要点だけ知って、全てを知っているかのように間違った自信を持つことであろう。

7. 医療安全推進者の活動紹介

今年度より医療安全推進者として活動の場を与えられ、あらゆる職種からエラーレポートを直接受理する立場となった。今のところ驚くほどの成果が上がっているとい

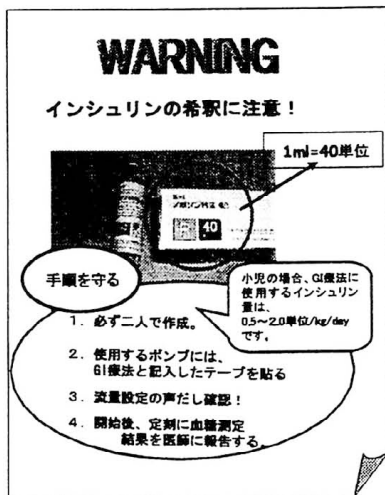


図12 インシュリン警告ポスター

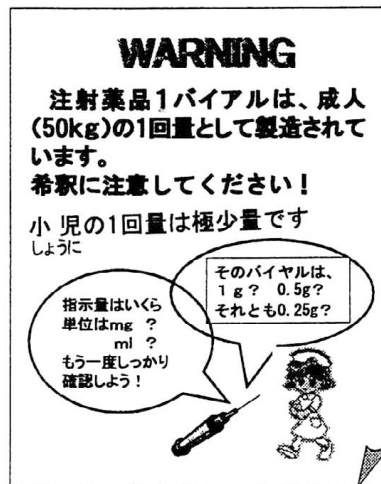


図13 薬剤用量エラー警告ポスター

う訳ではないが、エラーレポートを記入してくれた職員のためにも、できるだけ現場に還元できるやり方を模索しているところである。

例えば、インシュリンを10倍量で準備した事例では、早速にWARNING(図12)を作成発行して、全病棟に喚起した。この事例では、当事者にヒヤリングした際、『40単位という文字が目飛び込んできたので1バイアル=40単位と考えた』という言葉から、事故防止対策委員会のメンバーでもある薬局長を通して、製薬会社に交渉をし、1ml=40単位というラベルの追加添付が実現するにいった。

また、抗生剤の用量間違いの事例から、注射薬剤の1バイアルは成人の1回分であることを強調するWARNINGで、警告メッセージを流した(図13)。患者のほとんどが乳幼児である当センターでは、注射薬剤の希釈は日常業務であり手順は整っているが、ひとり一人の看護師の思考過程まで管理することはできない。インパクトある短い文章と写真でメッセージを伝えることで、少しでも注意喚起に役立つのではないかと考える。現場では、処置室の目立つところに掲示してくれている。ともかくも、一人の職員が体験したエラーを教育的材料に変換して、全員が共有できるようにしたいと考えている。

注射点滴をはじめ治療処置行為の多くの部分を、看護師が実行している日本の医療の実態を考慮すると、看護部の委員会組織を活用できるという点で、看護副部長が医療安全推進者の役割を取ることにメリットがあるように思われる。

今後も提出されるレポートを活かして、薬剤エラー管理に努めてゆきたい。

参考・引用文献

- 1) 川村治子. 業務プロセスからみた注射エラー発生要因. 平成11年度医療技術評価総合研究事業総括報告書. 2000.
- 2) 山崎不二子, 藤村正哲. 新生児における薬物投与と医療事故. 周産期医学 2001; 31: 1151-1159.

小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメントに 対する薬剤師の取り組み

— 医薬品を中心として —

松林 照久, 栄田 敏之, 奥村 勝彦
神戸大学医学部附属病院薬剤部

Risk Management by Pharmacist in the Pediatrics Ward

Teruhisa Matsubayashi, Toshiyuki Sakaeda, Katsuhiko Okumura
Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kobe University

はじめに

医療の質を向上させるには、患者さんが『安心できる』『信頼できる』医療であることが不可欠であり、リスクマネジメントが重要な位置を占めている。本院では、2000年に医療事故防止委員会等組織を整備し、2001年に医療事故防止対策マニュアル第Ⅱ版を作成し、リスクマネジャーを中心とする医療過誤防止に努めている。

さて、近年報道されている医薬品関連の医療事故は、医師による処方ミスから、薬剤師による調剤ミス、看護師による与薬ミスまで多岐にわたっている。これまでは、医療過誤が発生すれば現場の当事者だけあるいは各セッション内のみの対応であり、防止対策も限られたものにならざるを得なかった。しかし、今日では、その過誤を教訓として病院全体の再発防止に生かせるよう報告システムを確立し、組織横断的に問題の解決を図っている。

特に医薬品の専門家である薬剤師には、処方から与薬までの医療過誤防止について、その対策が全病的に求められ、期待に応えるよう努力している。

ここでは小児科病棟の特殊性を加味して、薬剤師による医療過誤対策について述べる。

1. ヒヤリ・ハット報告

医療事故はあくまで氷山の一角でその背後には、数十倍、数百倍のニアミスがあると考えられる。事故防止のためには事故報告のみならず、安全向上に焦点を当てた自発報告、いわゆるヒヤリ・ハット報告の収集と分析が重要である。目的はシステムに内在する問題点の把握にある。ここで示すヒヤリ・ハット報告は、過誤はあったが、未然に防止できた事例、または被害のなかった事例である。このように、リスクマネジメントの出発点がヒヤリ・

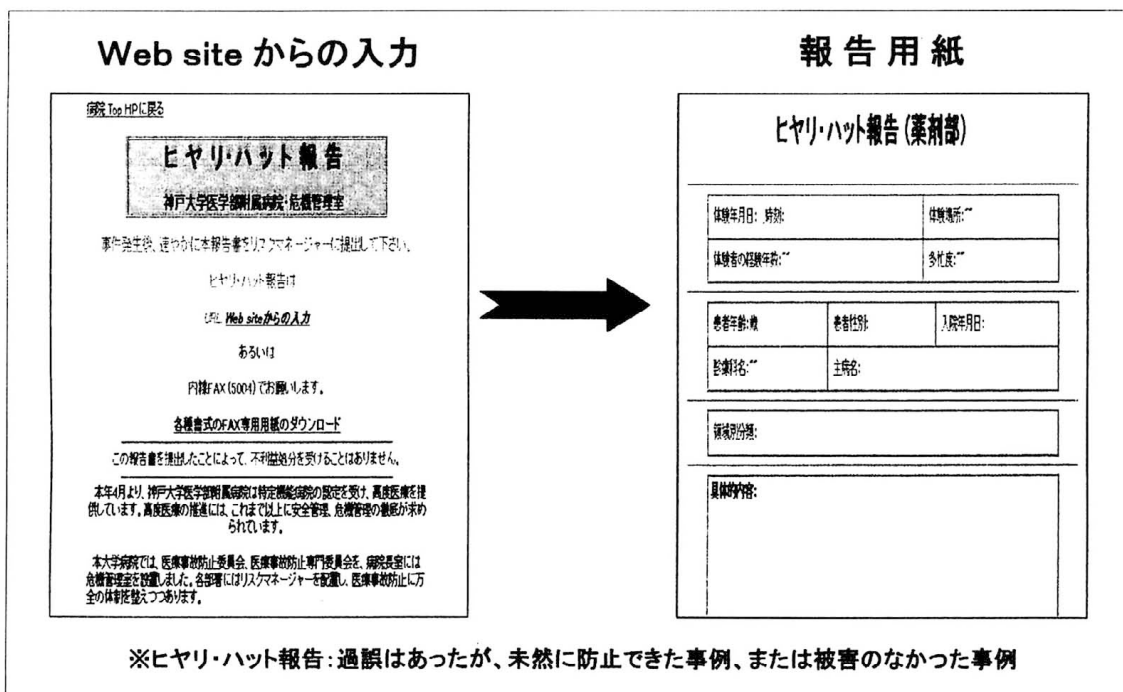


図1 ヒヤリ・ハット報告※システム

報告件数

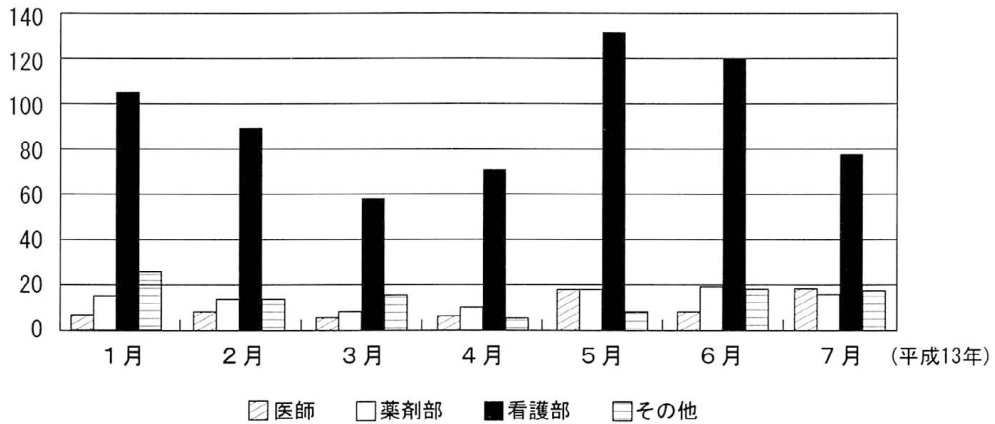


図2 ヒヤリ・ハット報告件数

ハット報告にあることから、簡便にいつでも報告できるシステムを確立することが基本となる。

本院では、ヒヤリ・ハットが発生すると、まず部署リスクマネジャーが中心となり事例の把握と対策を講じ、次いで、その内容を職員専用ホームページよりオンライン入力して危機管理室に報告する(図1)。集積されたヒヤリ・ハット報告は、病院長を中心にして総括リスクマネジャー、医師、薬剤師、看護師、事務部代表からなる委員により毎日1例1例でいねいに分析し、ハード面での対策、医療システムの見直しを図っている。さらに、この報告は、月1回開催の医療事故防止専門委員会で検討し、全職員に周知するシステムを採用している。

平成13年1月から7月までのヒヤリ・ハット報告件数は921件、月平均132件である。医師、薬剤師からの報告はそれぞれ8%、10%であるのに対し、看護部からの報告は、病院全体の71%を占める(図2)。医師からの報告は少ないが、全ての医療の発生源であるため、例えば単純なミスであっても重大な結果を招く危険性がある。そのた

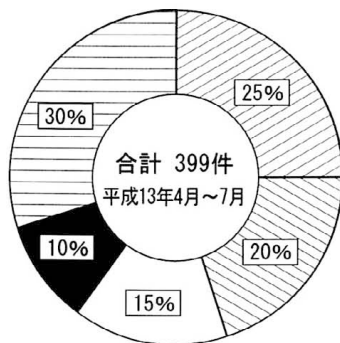
め、薬剤師による医師支援は欠かせない。また、看護部からのヒヤリ・ハット報告が多くみられることから、看護業務への支援がリスクマネジメントには重要である。

2. 小児科病棟から報告されたヒヤリ・ハットの解析

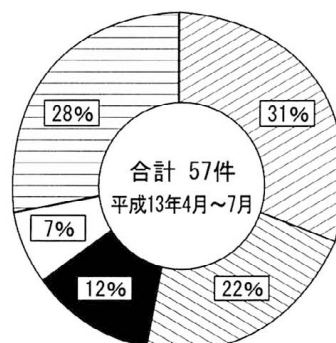
看護部からのヒヤリ・ハットを発生領域で分類すると、病院全体では経口薬25%、輸液・注射薬20%であり医薬品関連が45%を占める。また、小児科病棟では、それぞれ31%、22%と医薬品関連が53%であり、小児科病棟では医薬品関連のヒヤリ・ハットが高い傾向を示した(図3)。これは投薬量が少量で、複雑であることが一因と考えられる。いずれにせよ、医薬品関連のリスクマネジメントが重要であるといえる。

さらに、小児科病棟での医薬品関連のヒヤリ・ハットを詳細に見ると、経口薬では、与薬忘れ、薬用量が中心であり、輸液・注射薬では、注射忘れ、注射速度、用量、

全病棟でのヒヤリ・ハット



小児科病棟でのヒヤリ・ハット



与薬
 輸液・注射
 転倒・転落
 輸液チューブ
 検査・医療機器・処置・指示等

図3 看護部からのヒヤリ・ハットの解析

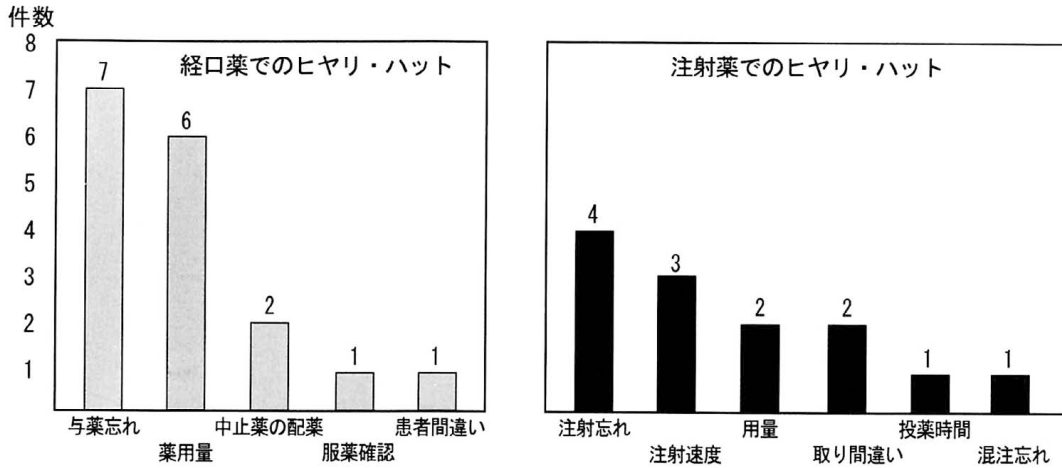


図4 小児科病棟からのヒヤリ・ハットの詳細

プロトコール ()
 患者名 ○○ ■■■■ 2歳 85.0cm 12.0 kg 0.5 m²

| 薬品名 | 規格 | 規定投与量 | 実投与量 | 1日目 2日目 3日目 ... 7日目 8日目 | | | | | | | | | |
|----------|-------|----------------------|--------|-------------------------|------|------|-----|-------|-------|--|--|--|--|
| | | | | 12/4 | 12/5 | 12/6 | ... | 12/10 | 12/11 | | | | |
| オンコピン | 1mg | 1.5mg/m ² | 0.75mg | 1 | | | | | | | | | |
| メソトレキセート | 200mg | 3g/m ² | 1.5g | 7 | | | | | | | | | |
| | 50mg | | | 2 | | | | | | | | | |
| キロサイド | 20mg | 100mg/m ² | 50mg | | 3 | 3 | 333 | 3 | 3 | | | | |
| テラルピシン | 10mg | 25mg/m ² | 12.5mg | 2 | | | | | | | | | |
| プレドニン | 20mg | 40mg/m ² | 20mg | 1 | 1 | 1 | 111 | 1 | 1 | | | | |

図5 小児科病棟での抗癌剤チェックシート

薬品間違いと全般的な対策が必要である(図4)。

3. 医薬品関連のリスクマネジメントとして 薬剤師による支援

新聞報道されたアクシデント事例を顧みるに、薬剤師が早急に支援すべき対策として抗癌剤に対するチェック、医薬品の取り違い対策、医師の処方入力支援などが挙げられる。これらについて本院薬剤部での取り組みについて述べる。

1) 抗癌剤対策

抗癌剤治療においては、主に投与量と投与間隔のミスが重大な結果を招いていることから、ここがチェックのポイントと考え、プロトコールに準拠した抗癌剤チェックシート(図5)を病棟担当薬剤師が作成する。注射薬調剤時に、このチェックシートと処方箋内容を照合することで、医師の処方支援を図り、処方の重複、過量、過小、

薬剤選択誤りがチェックできるようになった。

薬剤師による最善のチェック方法は、注射薬の混合調製である。プロトコールと照合して処方内容をチェックすることや、医薬品の取り違いを防止できる点で有用な手段である。

現在、本院薬剤部では、内科系病棟、外科系病棟を対象に抗癌剤の混合調製を実施し、順次拡大を予定している(図6)。

2) 医薬品の取り違い対策

①注射薬対策

輸液・注射薬に関するヒヤリ・ハットには、注射忘れ、注射速度、用量、薬品取り間違いなど多種多様な原因が報告されている。薬剤師に可能な対策としては、患者さん単位に1日分の注射薬を取り揃えて1つのボックスにセットする方法(図7)や高カロリー輸液の混合調製がある。現在、ほぼ全ての病棟を対象に実施しているが、注射

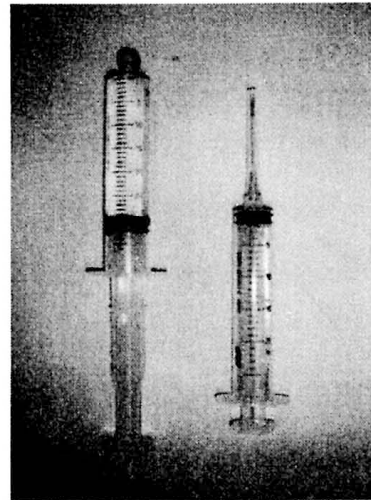


図6. 抗癌剤の薬剤師による混合調製



図7. 注射薬の患者別一日セット調製

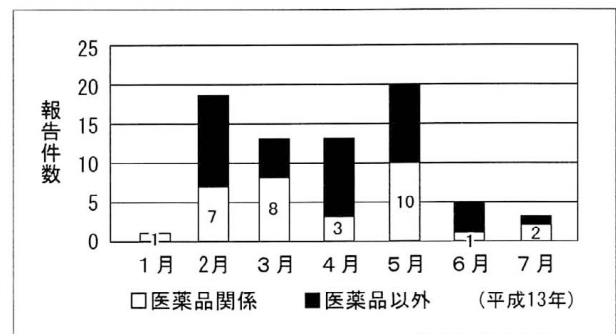


図8. 精神科病棟でのヒヤリ・ハット報告件数

薬は処方変更が多いことから、変更にはすばやく対応できる方法が必要とされる。

②与薬対策

精神科病棟での看護部からのヒヤリ・ハットは、2000年の2月から本格的に報告されるようになり、5月までの期間には月に13件以上が報告されてきた。しかし、6月、7月には極端な減少を示している（図8）。これは、主として看護師自身の徹底したダブルチェック、すなわち二人一組となつての配薬、薬袋から薬包の取り出しサイン、患者名と薬包の声出し確認、与薬直前に患者名を再確認、サインと残薬の確認を実施した結果（図9）である。従として、医師の協力、薬剤師による散薬薬包へ患者氏名・服薬時点の印字（図10）の協力も見逃せない。従来なら、看護部サイドだけの対策となっていたところが、今回は、医師、薬剤師を取り込んだ対策となっているところに意

看護師の対策

- ・ダブルチェックの徹底

二人一組となつて配薬、薬袋から薬包の取り出しサイン、患者名と薬包の声出し確認、与薬直前に患者名を再確認、サインと残薬の確認

医師の協力

- ・与薬変更の指示は、基本的に時間外にはしない
- ・薬包数が最小限になるよう処方入力する

薬剤師の協力

- ・散薬薬包に患者氏名・服薬時点に記載する（確認が確実になる）

図9. 精神科病棟で実施した与薬方法の改善

義があり、関連部署の協力・連携が効果を上げることが示された。

薬剤部では、散薬薬包へ患者氏名、服薬時点の印字を全病棟に拡大し、薬包の確認に効果を發揮している。

また、医薬品関連のヒヤリ・ハットが減少すれば、医薬品関連以外のヒヤリ・ハットも減少することから、職員の自己啓発的な取り組みがリスクマネジメントには必

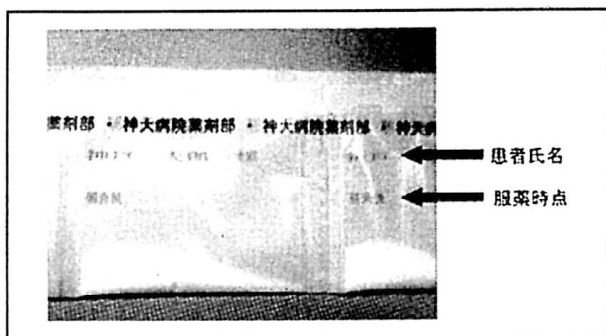


図10 散薬薬包へ患者氏名・服薬時点の表示

須であることが明らかとなった。

3) 医師の処方入力支援

処方入力時の対策として、処方オーダー時の薬剤選択エラーと思われる「アルサルミン」と「アルケラン」の入力ミス、また、「サクシゾン」と「サクシン」の入力ミスによる医療事故が新聞報道されている。これらは、いずれも処方入力の際に、薬剤名が似ていたため薬剤選択誤りをした結果だと思われる。

これらの発生を防止するために、薬剤検索画面上の薬剤名を、毒薬は赤色文字、劇薬はオレンジ色文字、普通薬は黒色文字で表示し(図11)、3文字以上検索と併せて注意を喚起している。

さらに、よく似た名称の医薬品があれば、薬剤名の先頭に成分名を配し、続いて商品名、剤形、分量を記して(図11)、区別しやすいように配慮した。

4) 患者さんへの情報提供

『ミスがなくすというよりは、ミスは起こるもの』という前提で対策を考えよといわれている。すなわち、一つのミスを次のチェックで修正できるシステムを構築することである。この観点からすれば、医療を受ける最終者が患者さんであることから、患者さんをチェックの一員

に加えることは合理的と考えられる。

そのためには、できる限りのインフォームド・コンセントが医療全般について必要であり、特に医薬品については、患者さん自身がお薬をチェックできる情報を提供する必要がある。具体的には、薬剤名、効能・効果、服薬時点、1回服薬量を一覧表にした、わかりやすい表を作成し、十分に理解して頂くことが肝要である。実際、薬剤師による服薬指導を実施し、患者さんによるチェックで未然に防止できた事例があり、リスクマネジメントには有効な手段である。

まとめ

医療の質を考えると、まず、患者さんが『安心できる』『信頼できる』という患者さん中心の医療が最優先されなければならない。

そのためには、リスクマネジメントが重要であることは周知の事実である。しかし、リスクマネジメントと一言で表せても『これだ』という特別な処方箋があるわけではなく、一つ一つの事例に対してきめ細かい対策を立て実行していく地道な努力が唯一の処方箋ではないと思われる。

対策を立てるにあたり職員の自己啓発的な取り組み、医療従事者間の連携、患者への情報提供が医薬品関連のリスクマネジメントに必要なと思われる。

参考文献

- 1) 国立大学医学部附属病院長会議常置委員会, 医療事故防止のための安全管理体制の確立に向けて(提言), 2001.
- 2) 神戸大学医学部附属病院危機管理室, 医療事故防止専門委員会, 医療事故防止対策マニュアル(第2版), 2001.

| 薬剤選択(薬剤名) | |
|----------------------|-------------|
| アルロイドG | |
| アルメタ軟膏 (0.1%, 5g) | |
| アルファロールCap (0.25μg) | |
| アルファロールCap (1μg) | |
| アルファロール液 (0.25μg/ml) | ← 劇薬: オレンジ色 |
| アルサルミン液 (10ml/包) | |
| アルサルミン細粒 (1g 包) | ← 普通薬: 黒色文字 |
| アルダクトンA細粒 (10%) | |
| アルダクトンA錠 (25mg) | |
| アルケラン錠 (2mg) | ← 毒薬: 赤色文字 |
| アルタットCap (75mg) | |

図11 薬剤選択画面における薬剤名称の表示

小児科病棟における医療過誤とリスクマネジメント

— 判例を中心に —

間瀬 俊道
弁護士

Medical Malpractice and Risk Management in a Pediatrics Ward
—Centering on Precedents—

Toshimichi Mase

この度のテーマが医薬品を中心にとということなので、主として判例からみた医師、薬剤師、製薬会社の注意義務について説明します。

医療従事者の責任が問われるのは、注意義務違反、即ち過失が認められる場合です。従って医療過誤を防ぐためには各々が注意義務を尽くすということにつきます。

1. そこでまず、医師の注意義務について説明します。

医師の場合、注意義務違反の有無は医療水準に照らし判定されます。これに関する最高裁判所の見解を紹介します。

最高裁S36.2.16の判決で、輸血梅毒事件というのがあります。事案は、A医師が供給者Bから採血する際、問診で「身体は丈夫か」と聞いただけで採血したのですが、Bはその3日前に売春婦と交渉があつて梅毒に感染していたため、輸血を受けた女性が梅毒に感染してしまったというものです。判決は、Aは「懇切にBに対して真実の答をなさしめるよう誘導し、具体的かつ詳細な問診」をなすべき注意義務があり、これを怠ったことは過失であるとしたものですが、次のように判示しています。

「いやしくも人の生命及び健康を管理すべき業務に従事する者は、その業務の性質に照らし、危険防止のために実験上必要とされる最善の注意義務、を要求される」ということです。(判例時報251号7頁、医療過誤訴訟実務研究会編「医療過誤と訴訟」1頁)

そして、最高裁S57.7.20の未熟児網膜症事件の判決は、注意義務の基準について、「診療当時の、いわゆる診療医学の実践における医療水準である」と判示しています。(判例時報1053号96頁)

つづいて、最高裁はH7.6.9 姫路日赤病院未熟児網膜症事件の判決において、ある新規の治療法、(この場合は光凝固法ですが、)が医療機関に要求される医療水準であるかどうかを決するについては、診療に当たった医師の専門分野、その医療機関の性格、所在地域の医療環境の特性等の諸般の事情を考慮すべきであり、それらの事情を捨象して、すべての医療機関について医療水準を一律に解するのは相当でない。

そして、新規の治療法(光凝固法)に関する知見がその医療機関と類似の特性を備えた医療機関に相当程度普

及しており、その医療機関においてその知見を有することを期待することが相当と認められる場合には、原則としてその知見はその医療機関にとっての医療水準であると判示しています。これは、患者側の請求を棄却した控訴審判決を破棄し、差戻したときの判決です。(判例時報1537号3頁)

そして差戻後の大阪高裁H9.12.4の判決は、S45年ごろから50年ごろまでの姫路日赤病院の存する兵庫県及びその周辺の各種医療機関における光凝固法に関する知見の普及の程度等を詳細に認定したうえ、次のように判示しています。

「光凝固法の知見は昭和49年当時の兵庫県下において少なくとも主な公立病院には相当程度普及していた」

「姫路日赤病院は昭和49年当時光凝固装置を有していなかったが新生児センターを有し西播磨地区における新生児、未熟児の医療に中心的な役割を果たしていた」

「これら光凝固装置を有していない主な公立病院は昭和49年当時おおむね本症の治療法として光凝固法の知見を有し、その有効性、安全性を是認しており、未熟児に対して生後できるだけ早い時期に頻りに眼底検査を実施し、その結果必要があればより専門的な兵庫県立こども病院などに転送する体制であった」

としています。(判例時報1637号34頁)

結局、医療水準は、その病院のレベルに応じてある新しい治療法の知見を有すべきであったか否かを個別的に判断する、ということです。

2. 次に、能書と医師の注意義務についてふれたいと思います。

東京高裁S63.3.11のクロロキン薬害訴訟の判決ですが、次のように判示しています。

「医師は少なくとも添付文書に記載された医薬品情報について、平常からこれに接するよう自ら努め、これを十分理解したうえでその医薬品を用いる医療に当たるべきものであり、製薬会社の側から添付文書による新たな情報の提供をしたという知らせがなければ添付文書に改訂がなされたことすら知らないなどということがあってはならず、まして、禁忌とされている場合であるのに医師としてこれに気づかず、あるいはこれを無視してその医薬

品を投与服用させてはならないのが原則である。

そして、副作用の危険性が存する限りは患者の諾否を得る前提として副作用の説明が必要であるばかりでなく、医師が結果回避措置を講ずるための一つの判断資料として、医学・薬学の知識のない患者に当該医薬品による副作用の徴候を自発的に訴えさせるためにも必要である」としています。(判例時報1271号429頁)

患者に説明しておかないと、副作用の徴候が出ているのにわからないまま進行してしまうということです。

最高裁H8.1.23判決の麻酔薬能書事件というのがあります。

7才の男児が虫垂切除手術を受けた際、医師が麻酔剤ペルカミンSを腰椎に注入し、看護師に5分毎の血圧測定を指示しましたが、男児はショック症状を示し、意識を回復せず植物人間になった、という事案です。

その医薬品の能書には、「麻酔剤注入前に1回、注入後は10ないし15分まで2分間隔に血圧測定するよう」と記載しており、患者側は医師がこれに違反した、と主張したものです。

これに対し医師は、当時の一般開業医の常識(慣行)では5分間隔の測定であり、能書の記載は過失判断の基準にならない、と反論したが、本判決は能書記載そのものに法規範性を認めて、この記載そのものが過失判定の基準となることを明示し、医師が使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、医師の過失が推定されるとしています。(判例時報1571号57頁)

また大阪地裁S54.7.31 大阪スモン訴訟判決では次のように言っています。

「医師は、その専門的知識に基づき、個々の患者の症状に応じ、それに適応する医薬品及びその用法、用量を決定し、投与するものである。この意味で医薬品についての最終責任は医師にあるとも言える。

しかしだからといって医薬品の副作用について製薬会社に何らの責任も生じないとはいえない。製薬会社が医師の投薬によって生じた患者の生命、身体に対する障害について責任を免れうるのは、予測し得た副作用を公表し、使用上の注意、過剰投与による危険性等副作用発生防止のための指示、警告を適切に行なっていることを要し、それにもかかわらず医師がこれを無視した場合に限られる。」

と判示しています。(判例時報950号241頁)

また、医師には副作用発生防止の注意義務があります。副作用防止義務に関しては次のような事案があります。

山口地裁S51.8.9の判決です。A男はS39.9.20 糖尿病と腎盂炎の疑いで入院。B医師は検査の結果、糖尿病と腎盂炎と診断しS39.9.30から翌40.5.10までの7カ月余り、7日間を除き、カナマイシンを1日当たり1gずつ継続投与した結果、回復不能な難聴に陥ったというものです。判決は次のとおりです。

「医師が患者の疾患を治療するため行なった行為がそれ自体、治療として有効であるとしても、右治療行為によって患者の身体に重大な副作用を発現せしめる危険が知られている場合においては、患者の生命及び健康を管理すべき業務に従事する医師としては、本来の治療目的上、その疾患の治療が緊急で、その際の副作用の発生を避けることができないような場合を除き、副作用によって患者に重大な損害を与えないように治療方法を考えるとともに、重大な副作用の発生を防止するための最善の注意義務を尽くすよう要求される。

この意味において、投薬による治療行為に当っては患者に対しほぼ同じ治療効果があるならば副作用の少ない薬を選択すべきであり、身体に重大な副作用を発現せしめる危険のある薬の投与が必要である場合には、その使用に当たりこのような副作用発生防止のための最善の措置をとるべきであり、その投薬方法も患者の治療効果のある範囲内で通常副作用の発生しないと指摘されている用法を用うべきであり、他方、副作用発生防止の十分な予防措置を講ずべきである。」

と判示しています。(判例時報857号102頁)

きわめて常識的な判断です。

3. 第3に、薬剤師の注意義務について説明します。

薬剤師の注意義務については、少し古いですがよく知られた判例があります。S31.1.20 福島地裁の判決ですが、昭和28年、十二指腸虫駆除のため入院した患者に対し、医師はチモールとナフタリン投薬の処方をして薬剤師に投薬を命じたのですが、薬剤師が不注意にもネマトール12球を服用させ、ネマトール中毒症による難聴症になったという事案です。

判決は、「薬剤師として病院に勤務し、医師の処方によって患者に投薬する者は医師の処方せんまたは処方命令によく注意し、誤って投薬することのないよう十分に注意すべき義務があり、特にネマトールのような薬は何病に効力があるか、その副作用はどの程度のものであるか、そして一時でどの程度に服用すべきものであるか、などということは当然に熟知していなければならないもので、多量に投薬して患者の身体を害しないようにすべき職務上の注意義務がある」

と判示しています。(下級裁判所民事裁判例集7巻1号69頁)

ちなみに薬剤師法は次のように定めています。

- ・ 薬剤師は、処方せんに疑わしい点があるときは、その処方せんを交付した医師、歯科医師又は獣医師に問合わせてその疑わしい点を確かめた後でなければこれによって調剤してはならない(薬剤師法24条)。
- ・ 薬剤師は、販売又は授与の目的で調剤したときは、患者または現にその看護に当たっている者に対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない(薬剤師法21条の2)。

少し古い刑事事件の裁判ですが、最高裁はS37.12.28

の判決で、

「人の生命身体に危害を及ぼすおそれのあるいわゆる危険業務に従事する者は、その業務の性質に照らし、危害を防止するため法律上、慣習上若しくは条路上必要となる注意をなすべき義務を負担するものであって、法令上明文のない場合といえどもこの義務を免れない。」

と判示しています。(刑集16巻12号1752頁、日本薬剤師会編「薬剤師の情報提供と法的責任」153頁)

4. 最後に製薬会社の注意義務について述べます。

クロロキン薬害訴訟で、東京高裁はS63.3.11の判決で、注意義務の内容について、次のように判示しています。

「医薬品の製造または輸入を業とする者は、人の病気の予防、治療に供する目的とはいってもその反面本質的に人の身体健康に有害な危険が顕在もしくは内在する化学物質たる医薬品を製造し輸入し、ひいてはこれを販売して当然利潤を得ているものであるから、その製造販売等に伴う法的責任は非常に重いものであるといわざるを得ず、薬事法の諸規定を遵守しなければならないのは無論のこと、その時々々の最高の医学、薬学等の学問技術水準に依拠して、医薬品の最終使用者である医師や患者を含む一般国民に対し、その本来の使用目的(治療効果)以外の働きや作用による危険を未然に防止するよう努めなければならない注意義務があり、その注意義務の内容も医薬品の開発、製造段階から販売使用後の段階までわたる広範なものである。

そして製造販売開始までの注意義務について、まず開発段階では、目的とする化学物質とその類似周辺物質につき、少なくとも内外の文献の収集、調査、検討を行うとともに、さらに十分な前臨床試験を実施し、医薬品としての有用性はもちろん、その安全性を確認し、もって副作用の有無、程度等を予め知り尽くしておくようにする義務がある。

また、製造販売開始後における注意義務については、開発から製造までの間の調査研究や各種試験では予知できず、臨床使用の段階で判明する副作用が常に十分ありうる。従って製造業者は安全かつ有用との認識の下に医薬品の販売を開始した後もその副作用について継続して調査をする義務がある。長年の使用経験中に重篤な副作用の症例が現れなかったとの事情があっても、このことにより安全性が定着したとの先入観にとらわれて、右の継続的調査義務を怠ることは許されない。要するに医薬品が販売され、使用されているうちは、右の副作用調査義務は常時存在する。そして、このような解明確認のための調査、研究等の結果、その医薬品と特定の副作用との因果関係が合理的根拠をもって完全に払拭されない限り、警告にとどめるか、適応の一部を廃するか、あるいは全面的な製造輸入販売を停止し、さらには流通している医薬品を回収するか、等その状況に応じていずれかの措置を講ずる義務がある。

いわゆる開業医を中心とした一般臨床医にとっても、

膨大な種類と数の医薬品に関する各種の情報は製薬会社からのものを信頼する以外にその安全性を確認するすべを有しないのが通常といえよう。」

としています。(判例時報1271号400頁)

殆ど無制限ともいうべき注意義務が課せられています。次に能書の記載事項に関する判例を紹介します。

これは、愛知筋拘縮症訴訟の名古屋地裁S60.5.20の判決ですが、

「副作用の発現につき医師の一定の用法が重要な要因となっている場合にもそのような作用の発現する用法上の限界が医師に知られていない場合には、この限界を添付文書に記載すべきである。

医師が特定の製品の用法の当否について自ら吟味することは殆ど不可能であると考えられるのに対し、当該医薬品の副作用について最も調査能力を有するのは製造者等であると考えられるのであるから、一定の用法による副作用の発現について情報を医師に提供すべきものは製造者らであると解される。」

と判示しています。(判例時報1155号33頁)

また、東京高裁は、ストマイ副作用(全ろう)事件のS56.4.23の判決において、「能書はいやしくも他ならぬ当該医薬品を製造した製造業者自身の手によって書かれるものであるから、これを読む者が、その内容は当時の医療水準によって一般的に承認された知見を正確に要約した誤りのないものであるとしてこれを受け入れるであろうことは自然の事柄であり、このことは右能書を読む者が医師であっても大きな相違はないものと考えられる。けだし、医師としても医薬品に関する広範囲かつ微細にわたる知識を、しかも常に最新のものまでを含めて正確に保持しておくことは事実上困難であるからである。そして何よりも読む者が一般大衆であれ、医師であれ、安心して読むことができるものであってこそ、或いは安心して判断の資料としてもよいものであってこそ能書というに値するものである。

もしそうでないとすれば、医薬品ごとに要指示薬に能書を添付することが無意味になりかねないというべきである。」

と判示しています。(判例時報1000号61頁)

原著論文

- ・インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム
—NRN (Neonatal Research Network) における運用経験—
青谷 裕文・他
- ・新生児多施設比較試験における説明と同意取得
平野 慎也・他
- ・てんかん患者に対する適応外使用薬剤フルボキサミンの臨床研究の問題点
古荘 純一・他
- ・添付文書における新生児期の薬用量記載の問題点
大久保賢介・他
- ・アセトアミノフェン投与を契機として精神症状を呈した2男児例
織田 慶子・他
- ・ドンペリドンにより錐体外路症状を呈した一例
比嘉真由美・他
- ・オキサトミドにて治療中に West 症候群の発症をみた1例
飯盛 健生・他
- ・尿中に2-ヒドロキシ安息香酸の大量排泄を認めた新生児の一例
城後 美佐・他
- ・難治てんかんに対する clobazam の効果と clobazam ならびに活性代謝物
N-desmethyloclobazam の血中濃度
武井 研二・他
- ・川崎病急性期における免疫グロブリン製剤投与前後の血清 IgG 値上昇について
二瓶 浩一・他
- ・小児科臨床における ADHD の診断と methylphenidate による薬物治療の問題点
—1997-2000 年の神戸大学医学部附属病院小児科発達行動外来での
臨床経験から—
永瀬 裕朗・他

原著論文

インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム

—NRN (Neonatal Research Network) における運用経験—

青谷裕文, 藤村正哲, 楠田 聡, 平野慎也, 中西範幸

Neonatal Research Network (NRN: 新生児臨床研究ネットワーク)

A Patient Registration, Randomization and Support System on The Internet for Multi-Center
Randomized Clinical Trials — The Experience of Neonatal Research Network

Hirofumi Aotani, Masanori Fujimura, Satoshi Kusuda, Shinya Hirano, Noriyuki Nakanishi
Neonatal Research Network

要 旨

多施設共同のランダム化臨床比較試験には、症例の登録と振り分けを行い試験の安全性を監視するデータセンター機能を必要とする。データセンターは、試験実施施設から独立しているとともに、症例登録・振分の正確性・即時性を求められるが、human error あるいはコスト上の問題から振り分け方法や即時性など研究デザインの上で妥協を必要とすることがあった。NRN (Neonatal Research Network: 新生児臨床研究ネットワーク) では、インターネット上に仮想的なデータセンターシステムを構築・運営し、これらの問題を低コストで回避できたので、システムの概要を紹介するとともに運用の経験を報告する。

1. 緒 言

インターネットとは、各地に散在するコンピュータネットワークを相互に専用線によって接続したネットワークのネットワーク (the network of networks) である。1969年にアメリカ国防総省が中心となり4つの大学と研究機関を接続したARPANET (Advanced Research Projects Agency Network) に始まり、1983年にTCP/IPプロトコルの正式採用、1991年にHTML (Hyper Text Markup Language) によるWWW (world wide web) の導入を経て急速に世界規模のネットワークに成長した。本来は専用の回線がないとアクセスできないインターネットに一般の電話回線などから接続するサービスを提供する通信事業者 (インターネット・サービス・プロバイダ) は日本では1993年に認可され、以後インターネットの一般利用は爆発的に増加している。

人間にとってなじみやすいWWWのユーザーインタフェースを利用しインターネットを介して多施設共同臨床研究における症例登録・振り分けを行なう、というアイデアは木内らの検討^{1) 2)} など早期からみられる。しかし、実際のシステム開発と運用の報告が散見されるようになったのはごく最近になってからである³⁻⁸⁾。同時期

UMIN (大学病院医療情報ネットワーク) も同様のインターネット医学研究データセンターのサービスを開始している。これは、ようやくインターネットが十分に成熟・普及し、実際に大規模な臨床研究をインターネット上に構築することが現実的な選択肢となったためと考えられる。

本研究ではNRN (neonatal research network) による新生児領域の臨床研究のための支援システムを独自に開発し1998年9月より稼働開始している。当初、WWWを用いた症例登録・振り分けのシステムをインターネット上に構築することが目的であったが、いったんインターネットという装置の使用を開始すると、情報提供の場としてのホームページの積極的利用や、電子メール、メーリングリストの利用など、研究の構築過程や進行上にも大きなメリットがあることから、現在のシステムはインターネットを総合的に活用した臨床研究支援システム (データセンター) となっている。

2. 方 法

NRNは新生児領域における多施設臨床比較試験を恒常的に推進するために1998年に設立された。NRNにおける症例登録・振り分けシステムは、インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上の独自に開発・作成されたプログラム群とホームページ群からなる仮想データセンターである (図1, 図2)。研究者は自施設のコンピュータを用いてインターネットに接続し、発生した症例データをHTMLとHTTPプロトコルを用いたいわゆるホームページを用いて報告し、仮想データセンターは即時に症例登録および振り分けを実行して同じ画面上で通知を行う (図3)。同様に、症例に発生した有害事象報告、症例のドロップアウトの登録、登録症例の一覧などが、ホームページを用いて行われる。症例登録が発生すると、登録担当者に確認の通知が電子メールおよびFAXにて自動的に送信される。

有害事象の報告あるいはドロップアウトの報告があつ

Virtual Data-center System on the INTERNET

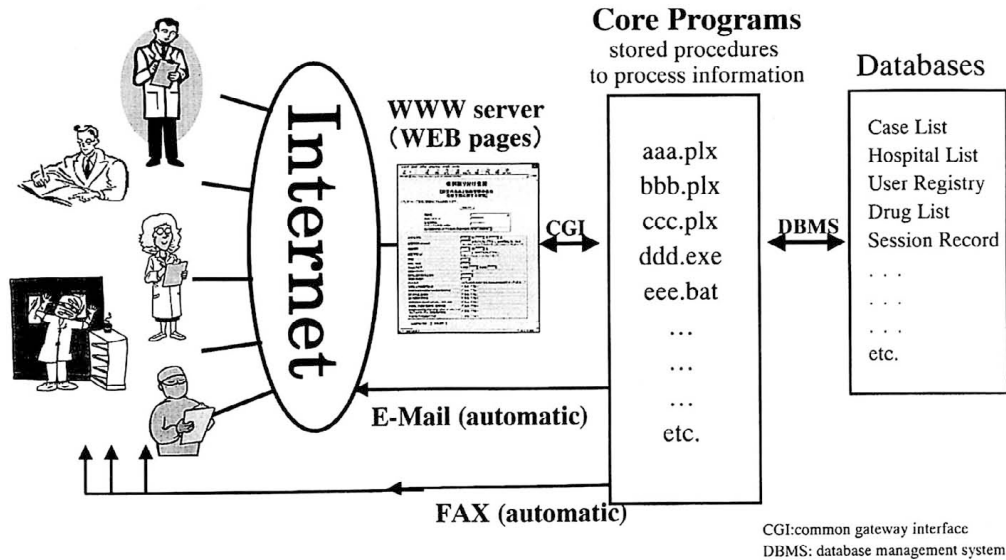


図1：インターネット上の仮想データセンター（臨床研究支援システム）の構成

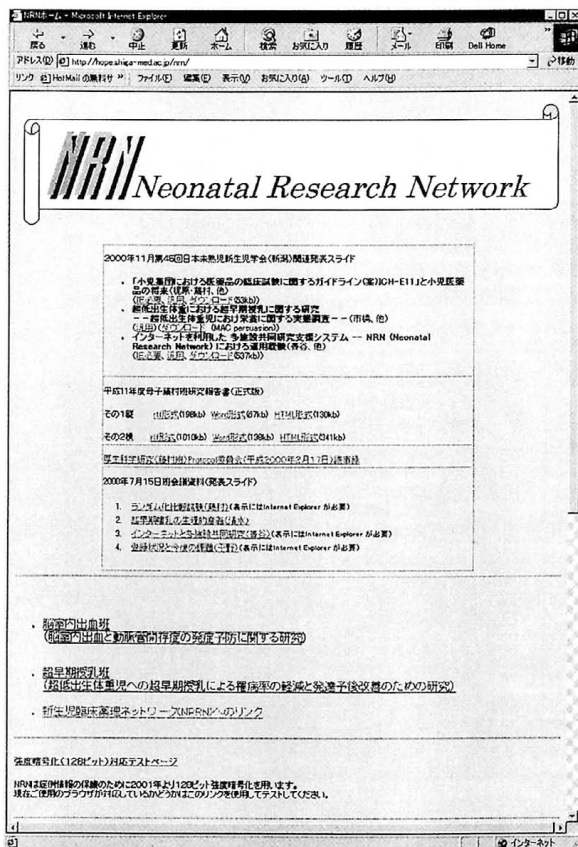


図2：仮想データセンターのトップページ（NRNホームページ）

た場合は、ただちに試験責任者に対しても同様の自動報告が行われるほか、有害事象のリアルタイム中間集計が試験責任者のみが閲覧できるホームページにて随時参照できる。これらのシステムによって研究進行中の安全性のモニタリングが行われる。

そのほかのホームページを利用したオンライン情報提供サービスとして、試験担当者に対しては、研究プロトコルその他の関連文書参照、進行状況、登録済み症例の確認、担当者情報・施設情報の参照・変更の機能を、研究責任者、管理者に対しては、試験薬残数や調査用紙回収状況などのモニタリング情報およびユーザーのログインや入力操作の記録などの監査情報提供、登録症例データおよび統計、担当者名簿、担当者へのメッセージ送信（電子メール、FAX）のサービスを行っている。

症例情報登録などのセキュリティを必要とする通信の暗号化には、日本ベリサイン社のグローバルサーバー ID、128ビットSSL暗号化対応サービスを用いている。

メインサーバーコンピュータはCompaq社製PROSIG-NIA SERVER 720を用いMicrosoft Windows 2000 serverおよびInternet Information Services 5.0によってWWWウェブ（ホームページ）の発行などインターネット上のサービスを行う。ほかに複数のサーバーコンピュータを用いてFAXの自動送信などを行う。サーバー群は、滋賀医科大学小児科に設置され、常時専用線にてファイアウォールを介してインターネットに接続されている。ホームページ群および中核となる処理プログラムは著者によって開発された。プログラム開発言語はPERLを用いた。

臨床サイト（試験実施施設）は自施設のコンピュータを用いて専用線またはダイヤルアップ回線を用いて必要



図3 NRNの症例登録画面と振り分け結果報告画面

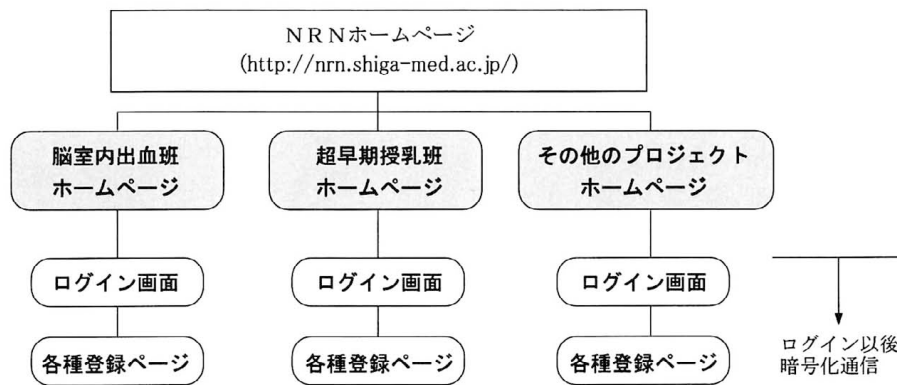


図4 仮想データセンター（NRNホームページ）の構成

時インターネットに接続し、NRNホームページ（仮想データセンター）を開いて症例登録などの以後の処理を行う。このコンピュータの機種・オペレーティングシステムおよびホームページを参照するブラウザソフトは任意のものが使用できる。

ホームページは、トップページから複数の研究プロジェクトごとのホームページへのリンクが設けられている構成である（図4）。

3. 結果

1998年から1999年にかけてプロトタイプによる数回の実地試験を行った後、1999年の10月から静注用インドメタシンの早期投与による脳室内出血予防効果の研究の症例登録・振り分けを開始し、2001年12月現在494症例が登録された。2000年11月からは超早期授乳による罹病率と発達予後の改善に関する研究を開始、2001年12月現在132症例が登録された。どちらの臨床研究とも超低出生体重児を対象とし、それぞれ、生後6時間、生後24時間以

内の即時症例登録が必要な研究デザインであり、データセンターの24時間稼働が不可欠であった。

この間にコンピュータあるいはネットワークのトラブルにより自動登録できなかったケースは6件あり、バックアップシステムによる手動登録が行われた。6例のうちユーザー側障害の4件は、3件がインターネット接続のトラブル、1件はURL設定の誤りによるものであった。データセンターシステム側の障害の2件は、それぞれデータベースの設定のミスと、施設の電源工事によるサーバー停止によるものであった。

トラブル発生率は、0.95% (6件/626登録) であった。

4. 考察

近年 evidence based medicine の考え方から、その根拠となる前方視的ランダム化臨床比較試験の積極的推進が不可欠になっている。症例数の確保と試験実施の迅速性のため、多くの場合多施設の共同研究を必要とする。多施設共同のランダム化臨床比較試験のクオリティと信頼性を保証するためには、症例の登録と振り分けを行い、試験の安全性を監視するデータセンター機能が必須である。データセンターは、臨床サイト(試験実施施設)から独立しているとともに、症例登録・振分の正確性・即時性を求められる。24時間利用可能なこのようなデータセンターを研究ごとに確保することはコスト上の問題や技術的な問題が大きかった。そのため、human errorあるいはコスト上の問題から振り分け方法や即時性など研究デザインの上で妥協を必要とすることがあった。NRN (Neonatal Research Network: 新生児臨床研究ネットワーク) では、特に新生児領域における臨床研究を対象として複数の研究プロジェクトで共同利用可能なインターネット上の仮想的データセンターシステムを構築することで、これらの問題を低コストで回避することができた。

臨床研究支援にインターネットを用いる利点は次のようなものがあげられる。

* 低コスト

症例登録のためのデータセンター運営が低コスト
参加施設の入力装置(インターネット端末)が低コスト
ホームページ上での文書の配布、電子メールを利用した連絡などが低コスト

* 地球規模ネットワーク

参加施設の場所を問わない
国際的な共同研究も容易
一般への広報活動、情報提供、症例の直接募集が可能

* 自動性、正確性

専任人員の24時間待機を必要としない
人的エラーが最小限となる
データの発生時点でコンピュータ処理可能な電子的データとなる

複雑な振り分け方法も正確に実行可能

* 即時性

症例登録がいつでもできる

振り分け結果がただちに表示される

進行状況がいつでもわかる

研究に関連した必要な最新情報がいつでも参照できる

パーソナルコンピュータの普及を背景に、通信および情報交換の手段としてのインターネットは近年急速に普及し、インターネットへの接続、サーバーコンピュータの設置コストは大幅に低減している。現在では、試験に参加しようとする医療施設ですでにインターネット接続環境が整っている場合がほとんどであり、インターネット上に臨床研究を支援する仮想データセンターを構築することはきわめて合理的である。

しかし、新しい通信インフラストラクチャーとしてインターネットを利用することで注意すべき点もいくつかあげられる。

第一に通信のセキュリティの問題がある。インターネットは一種の公衆回線であり、その通信方式の特徴から第三者による盗聴が比較的容易である。従って、症例データなど秘匿する必要のある情報の通信時には暗号化通信が不可欠である。現在インターネット上で一般的に利用可能な128ビット暗号化通信は実際上十分な暗号強度を有しており、本システムでもこれを利用している。また、サーバーコンピュータへの不法侵入、データの改竄、なりすまし、コンピュータウイルスなどの問題もインターネット特有の問題であり、それぞれ対抗・防御策を講じておくことで安全なシステム運営を行わなければならない。

また、臨床試験を管理するデータセンターとして外部監査に耐えうる監査記録(audit trails)を残すことも求められる。これは従来のデータセンターでも同様であるが、インターネットとコンピュータを用いて書き換え可能な電子的記録を主として扱うシステムでは試験全体の信頼性を保証する上で特に留意すべき点と考えられる。データの入力、操作、変更をいつ、誰が、どのように行ったかを記録し、さかのぼって再現できるようにシステムを構築する必要がある。従って、オペレーターの個人認証を行う必要がある。

今後も同様の臨床試験支援システムがインターネット上に構築されていくと考えられるが、これらの点に留意してシステムを構築することが求められる^{9,10)}。

5. 結論

多施設共同研究におけるデータセンターの機能をインターネット上に構築することで迅速かつ正確な情報交換と円滑な共同研究の支援を低コストで行えた。

参考文献

- 1) 木内貴弘. ネットワークを活用した臨床研究 次世代多施設臨床研究のデータ管理. 医療情報学 15 回連合大会論文集(会議録) 1995; 11: 500-501.
- 2) Kiuchi T, Ohashi Y, Konishi M, Bandai Y, Kosuge T,

- Kakizoe T. A World Wide Web-based user interface for a data management system for use in multi-institutional clinical trials — development and experimental operation of an automated patient registration and random allocation system. *Control Clin Trials* 1996 ; 17 : 476-493.
- 3) Kelly MA, Oldham J. The Internet and randomized controlled trials. *Int J Med Inf* 1997 ; 47 : 91-99.
 - 4) Sippel H, Eich HP, Ohmann C. Data collection in multicenter clinical trials via Internet. A generic system in Java. *Medinfo* 1998 ; 9 : 93-97.
 - 5) Sippel H, Ohmann C. A web-based data collection system for clinical studies using Java. *Med Inform (Lond)* 1998 ; 23 : 223-229.
 - 6) Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG, Tognoni G. Internet for clinical trials : past, present, and future. *Control Clin Trials* 1999 ; 20 : 194-201.
 - 7) Dorman K, Saade GR, Smith H, Moise KJ Jr. Use of the World Wide Web in research : Randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 : 636-639.
 - 8) Westgren M, Kublickas M. To use Internet in collaborative studies and registers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 329-330.
 - 9) FDA, Guidance for Industry : Computerized Systems Used in Clinical Trials, 1999.
 - 10) 青谷裕文, 藤村正哲. インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム. 厚生科学研究 (子ども家庭総合研究事業) 後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究 平成12年度研究報告書 2001 ; pp. 44-53.

新生児多施設比較試験における説明と同意取得

平野慎也, 青谷裕文, 楠田聡, 中西範幸, 藤村正哲
 新生児臨床研究ネットワーク

Informed Consent in Multicenter Randomized Trial of Neonatal Research Network

Hirano Shinya, Aotani Hirofumi, Kusuda Satoshi, Nakanishi Noriyuki, Fujimura Masanori
 Neonatal Research Network

新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立することは重要である。そのエビデンスをつくるために、新生児医療における臨床研究を推進する原動力として新生児集中治療の専門医療機関群によるネットワーク (Neonatal Research Network) を構築した。具体的課題としてはランダム化比較試験を用い、1999年11月より現在28施設において脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究 (本研究) が、2000年11月より超低出生体重児への超早期授乳による罹病率の軽減と発達予後改善のための研究が24施設の参加により開始されている。研究において、説明と同意という観点から分析を試みた。

まず、本研究の概要であるが、静注用インドメタシンあるいはプラセボである指定番号の試験薬を生後6時間以内に持続投与し、以後24時間ごとに追加の6時間持続投与を2回、計3回行い、脳室内出血と動脈管開存症の発症予防効果を証明するというものである。

保護者への説明は、説明文書を用いておこなった。その内容は、本研究の概略、その必要性、投与薬の効果および副作用、具体的な投与法、試験への参加および拒否・撤回の自由とそれによる不利益のないこと、疑問点は随時質問可能であることを明記し、その上で文書による同意を得た。

さて症例数の推移であるが (図1)、1999年11月の開始より2001年3月までに295例の対象患者が発生した。症例数の獲得のため2000年度当初より施設数を増加した。中抜き四角 (□) で示したエントリー症例とは研究プロトコールによって定められた選択条件に合致しない症例および除外基準を満たした症例を除き、その上で同意が取得できた症例である。2001.3.31時点でのエントリー率は53.9%であった。エントリー率は、試験開始当初よりそれほどの変動はみられていない。対象患者295例のうち248例が同意の項目以外の選択条件に合致しそのうち206例に除外条件が存在せず、そのうち同意が得られたのは159例で、同意取得率は159/206 ; 77.1%であった。ちなみにほぼ同じ研究プロトコールのランダム化比較試験がアメリカの Ment ら¹⁾、カナダの Schmidt ら²⁾ によって報告されており、対象症例は828例、2756例と大規模なものであるが、同じように同意取得率をみてみると、それぞれ58.8%、78.6%となっている。

ランダム化比較試験においては、決められた期間で、できるだけ早く結果を導き出すため、必要な症例数を集積するための手段としては、多くの症例を集めることはもちろんであるが、かぎられた対象症例数においては同意取得率をあげるということが求められる。おいて、各

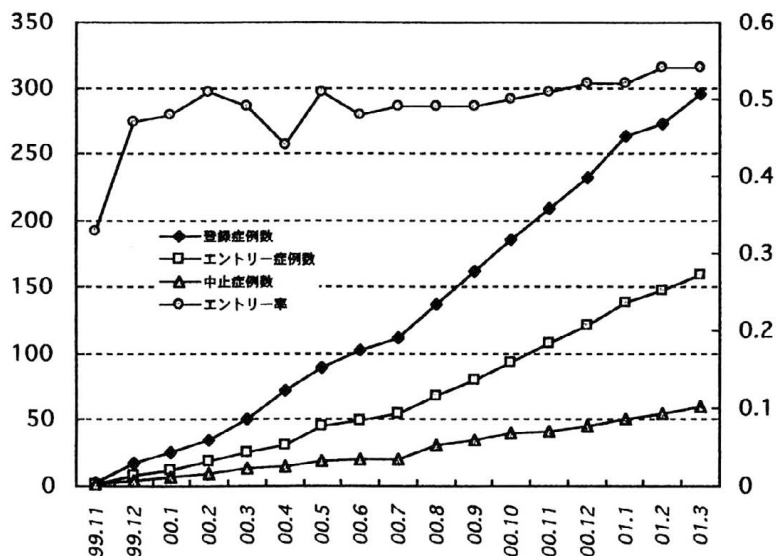


図1 症例数の推移

(~01.3.31)

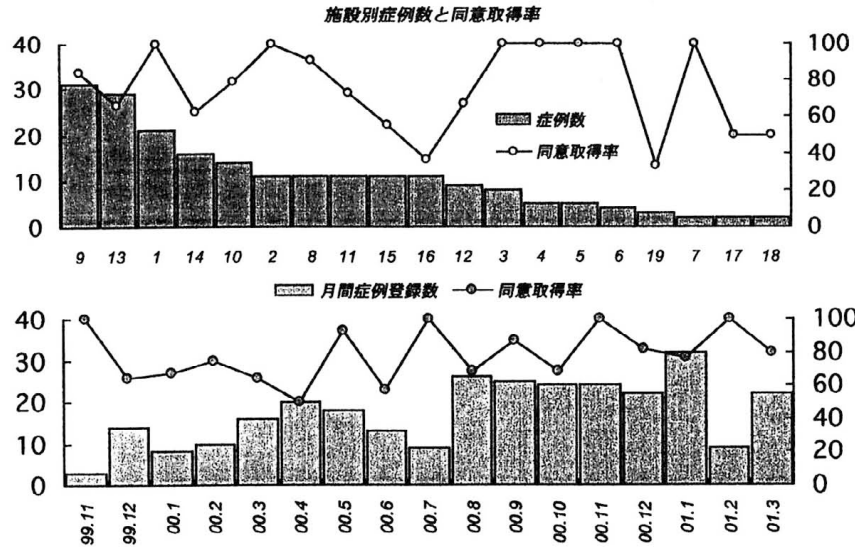


図2 施設別及び月間症例登録数と同意取得率

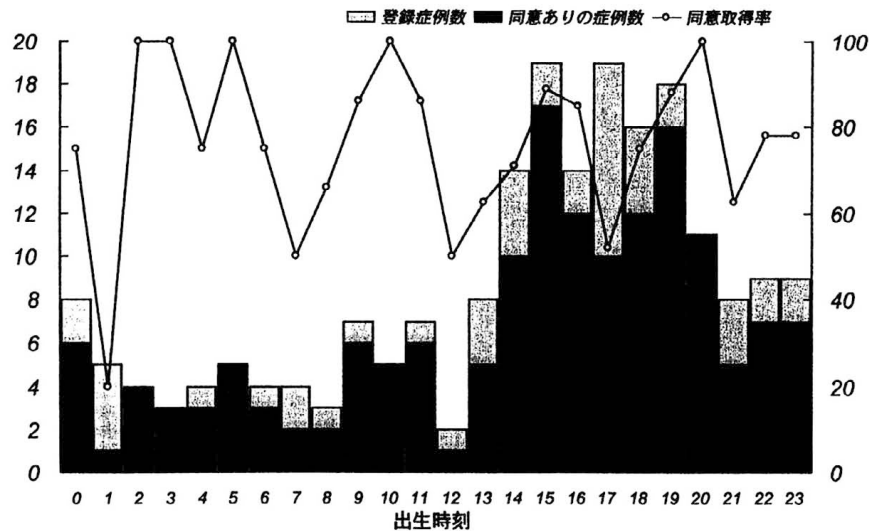


図3 出生時刻別の登録症例数および同意取得率

対象症例に関連した患者側の要因と同意取得という点から分析してみた。

まず、各施設別の症例数ならびに月間症例登録数と同意取得率を示す(図2)。

上段のグラフでは左から登録症例数の多い施設別に示しているが、施設間で同意取得率にばらつきがあるのがわかる。

下段のグラフでは試験開始以来の月間症例登録数と同意取得率の動きを示す。

同意取得率は80%をほぼ推移しているようである。

図3に出生時刻別の登録症例数および同意取得率を示す。症例の発生は午後から準夜帯にかけて多いようであるが、出生時刻の同意取得率との間にも特に関連は見られないようである。

次に患者側の因子と同意の有無についての関係のみて

みると(表)、アプガースコア1分、5分値、出生体重、在胎期間に有意な差はなく、在胎期間と出生体重については、在胎期間が短いからまた出生体重が少ないからといって同意が少ないというような傾向もみられなかった。また、性別、経産初産、多胎単胎、分娩様式、出生場所との間にも同意取得に有意に関係しているものはなかった。

新生児を対象とする臨床試験における説明と同意の特徴としては、まず、対象となるのは生まれたばかりの新生児であり、当然のことながら意思決定や自発的な訴えは不可能であり、臨床試験の説明と同意を求める対象は必然的に両親となる。次に、臨床試験そのものもそうであると思われるが、新生児に特有な疾患が広く知られていないので、説明する側より提供する情報が試験参加への判断に影響を及ぼしやすいまた、分娩後早期に最初の

表 患者側因子と同意の有無 (%)

| (Mean) | 同意あり (N = 159) | 同意なし (N = 47) |
|----------|-------------------|------------------|
| APGAR1 | 4.2 | 3.6 |
| APGAR5 | 6.7 | 6.1 |
| WEIGHT | 793.9 | 747.0 |
| GAGE | 26.1 | 25.5 |
| 22-23W | 14 (78) | 4 |
| 24-26W | 89 (74) | 31 |
| 27W- | 56 (82) | 12 |
| 400-599g | 14 (61) | 9 |
| 600-899g | 107 (79) | 27 |
| 900-999g | 38 (78) | 11 |

| | 同意あり (N = 159) | 同意なし (N = 47) | 計 |
|----|-------------------|------------------|-----|
| 女 | 96 (79) | 26 | 122 |
| 男 | 63 (75) | 21 | 84 |
| 経産 | 83 (78) | 24 | 107 |
| 初産 | 76 (77) | 23 | 99 |
| 多胎 | 32 (71) | 13 | 45 |
| 単胎 | 127 (79) | 34 | 161 |
| 経産 | 46 (72) | 18 | 64 |
| 帝切 | 113 (80) | 29 | 142 |
| 院外 | 40 (70) | 17 | 57 |
| 院内 | 119 (80) | 30 | 149 |

介入が求められるという点で緊急性が高い、などの特徴をもつ。

本研究において同意取得と関係のありそうな周産期因子は調べた範囲では、有意なものはみいだせなかった。同意取得率を向上させるためには新生児を対象とする臨床試験での説明と同意における特徴をよく理解して望む必要があると思われる。

以上まとめると

- ・本研究における同意取得率は2001. 3. 31時点で77.1%であった。
- ・施設間でばらつきは見られるものの、全体で見れば試験開始より大きな変動はみられない。
- ・同意取得に影響を及ぼすと思われる有意な因子は得られなかった。

臨床試験における説明のあり方、同意取得について内容を充実することは、小児・新生児の臨床試験の正しい推進に不可欠であり、関係者の考え方調査・方法の整備など、今後も実践的課題として取り組む予定である。

文 献

- 1) Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93: 543-550.
- 2) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 334: 1966-1972.

てんかん患者に対する適応外使用薬剤 フルボキサミンの臨床研究の問題点

古荘純一^{1) 6)}, 佐藤弘之¹⁾, 山口克彦¹⁾, 小沢 浩²⁾, 福水道郎³⁾, 宮島 祐⁴⁾, 神山 潤⁵⁾, 飯倉洋治¹⁾

1) 昭和大学医学部小児科

2) 都立八王子病院小児科

3) 国立精神神経センター小児科

4) 東京医科大学小児科

5) 東京医科歯科大学小児科

6) 青山学院大学文学部教育学科

Ethical and Clinical Problems of Administration of Fluvoxamine, a Kind of the Orphan Drug,
for Epilepsy Patients with Obsessive Symptoms

Junichi Furusho^{1) 6)}, Hiroyuki Sato¹⁾, Katsuhiko Yamaguchi¹⁾, Yoji Iikura¹⁾ Hiroshi Ozawa²⁾,
Michio Fukumizu³⁾, Tasuku Miyajima⁴⁾ and Jun Kohyama⁵⁾

1) Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University

2) Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital

3) Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders,
National Center of Neurology and Psychiatry

4) Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

5) Department of Pediatrics, Tokyo medical and Dental University

6) Collage of Literature, Department of Education, Aoyamagakuin University

要 旨

小児期発症のてんかん患者を対象とし、強迫もしくは強迫関連症状を標的として薬物治療の有用性を検討することを目的に、6施設の小児科で共同臨床研究を計画した。研究開始にいたるまでの審査経緯を中心に検討した。審査で指摘された点は、1) 保険適応外の使用、2) てんかん発作への影響、3) 副作用出現時の対応、4) 同意の取り方などで、それぞれにつき修正を求められた。最終的に1施設では研究計画は承認されなかった。今後、学会員から適応外使用薬剤の臨床治療に関する研究が提案された場合は、それぞれの施設での研究の承認を得るために、小児科学会や本学会でそれを審査する体制そして、その研究が妥当だと判断された場合は支援する体制が必要と思われた。

Key Words ; セロトニン再取り込み阻害剤, フルボキサミン, 倫理委員会, 適応外使用, てんかん

はじめに

てんかん患者が強迫症状を呈することは日常多く経験する。強迫症状の治療にはセロトニン再取り込み阻害剤の1種であるフルボキサミンが、本邦では1999年に保険認可され、広く使用されているが、治験の段階では、小児・およびてんかんの患者は対象外であった。しかしその根拠は示されていない。我々は、小児の強迫性障害について独自の倫理基準、①本人および家族の同意が得られていること。②学童期以降であること。③強迫観念、強迫行為のため、不登校など日常生活に支障を来してい

ること。④他の薬剤が無効であるか、受験などの理由で早急な改善を要すること、を設けて使用し有用であることを報告した^{1, 2)}。今回我々は、さらに小児期発症のてんかん患者を対象とし、強迫もしくは強迫関連症状を標的として薬物治療の有用性を検討することを目的に多施設共同で臨床研究を計画した。各施設で諮問を受け臨床研究開始に至るまでの問題点につき検討し報告する。

対象と方法

1) 共同研究施設

共同研究施設は、昭和大学医学部附属病院、東京医科歯科大学附属病院、東京医科大学附属病院、国立精神神経センター武蔵病院、都立八王子小児病院、公立昭和病院（東京都小平市）の6施設である。なお公立昭和病院は、北多摩地区の8市（域圏人口約110万人）の共同運営による病床数560の総合病院である。まとめると大学病院3、国立の中核センター病院1、公立総合病院1、公立小児専門病院1であった。

2) 対象

小児科に通院中のてんかん患者で、発作が平均して月2回以上残存しておりかつ、強迫・不登校・多動・摂食障害などの精神面の症状を抱えた7歳以上の患者である。小児期の発症であれば年齢の上限は設けなかった。

3) 研究方法

研究題名を「各種の精神面・行動面の問題をかかえた小児期発症のてんかん患者に対するフルボキサミンの有用性のオープン試験による臨床的検討」とし、主要部分を統一した内容の研究申請書を作成し、施設ごとに研究

認可の審査を受けた。審査委員会の名称は、昭和大学医学部付属病院は臨床試験審査委員会、その他の施設は倫理委員会であった。そしてその審査を受けた結果を解析した。

4) 研究計画書の概要

概要を表に示した。評価項目は、主要項目に精神症状の改善度、副次項目としててんかん発作の改善度に分けて評価とした。試験方法は、オープン試験である。評価時期は、投与4週、16週、終了時である。必要検査項目や治験薬、併用薬の投与方法などを規定した。安全性および有効度の評価は、精神症状（子どもの行動チェックリスト³⁾を用いた客観的評価）、てんかん（発作頻度、発作の程度）、副作用の有無、程度および出現時の対応などによる総合判定とした。さらに本人もしくは家族に、臨床研究である旨を説明し同意を得ることとし、配布する説明文書および同意書を添付した。これらの研究が審査を受け承認にいたるまでの問題点を検討した。

表：研究計画書の概要

- | |
|--|
| <p>1) 対象となる患者について</p> <p>2) 試験方法 オープン試験</p> <p>3) 評価項目：精神症状（主要）、てんかん発作（副次）の2項目</p> <p>4) 評価時期 投与前と投与4週、16週、（終了時）</p> <p>5) 使用薬の投与方法は25mg/日より開始し漸増最大150mg/日とする。併用薬はそのまま続ける</p> <p>6) 血中濃度の変動および血液生化学的検査値の変化について 投与前、投与4週後は必須。抗てんかん薬の濃度の変動が予想される場合は主治医の判断でこまめに検査を行う。また投与終了時もしくは開始16週後にも検査を施行する</p> <p>7) 有効度の評価 精神症状（CBCLを用いた客観的評価） てんかん（発作頻度、発作の程度）</p> <p>8) 副作用の有無、程度および出現時の対応について</p> <p>9) 家族に配布する説明文書および同意書の添付 説明文の概要は</p> <p>①倫理基準に基づいていること</p> <p>②予想される効果と副作用について</p> <p>③同意しない場合も不利益を受けないこと</p> <p>④同意しない場合は他の治療を勧めること</p> <p>⑤治療の撤回はいつでも可能であること</p> <p>⑥プライバシーは保護されること</p> <p>⑦緊急時の連絡方法</p> |
|--|

結果

1) 審査で指摘された点を列記した。

- (1) 保険申請上の問題について。小児には保険も通っておらず、診療報酬請求をどうするかについての説明。
- (2) てんかんの症例の中でも発作が抑制されていないものを対象にしていること。すなわちてんかん発作を増悪する可能性について。
- (3) 評価対象が精神症状とてんかん発作の2つ同時であること。
- (4) 小児に対する同意の取り方、何歳から本人の同意とするのか。
- (5) 万一副作用が出現した場合の、責任の所在がはっきりと規定されていない。

2) 上記の項目の修正点を示した

- (1) 保険申請については、保険請求せず、自費もしくは薬剤の代金を研究費扱いとすること。
- (2) てんかんに対しての使用は、てんかん発作に対して安全、有効であるという論文^{4,5)}を添付すること。
- (3) 精神症状を主要評価項目、てんかん発作への影響を副次項目とし、発作の増悪があればいつでも中止可能とした。
- (4) 14歳未満の場合は保護者に同意を得ることとし、本人の同意を得る年齢を規定した。
- (5) 審査で問題となった施設では、副作用が出現した場合の患者の治療費を病院の負担とすることが議論された。問題とならなかった施設は明確な規定はなされていない。

以上の項目はすべての施設で一様に修正を求められたわけではない。従って最終的に承認された段階では、計画書は施設間で若干の差が生じた。

3) 審査結果

1回の審査で承認されたのは、公立昭和病院と都立八王子小児病院の2施設であった。修正後承認されたのは、昭和大学医学部、東京医科大学の私立大学医学部付属2病院、国立精神神経センター武蔵病院の3施設。東京医科歯科大学付属附属病院では問題点が多く、1施設で修正を加えても承認は不可能ということで最初の審査の時点で不承認となった。主要部分を統一した計画書を作成したが結果は様々であった。

考案

強迫性障害およびてんかんはともに小児期に発症することが多く、さらにその絶対数も少なくない。また、てんかん患者が強迫症状を呈することも稀でなく、我が国でも使用報告が⁶⁾なされている。セロトニン再取り込み阻害剤は、学童期や思春期の強迫観念に安全で有効⁷⁾でありかつ海外での使用経験も豊富^{8~10)}である。現在多くの小児の医療用医薬品がtherapeutic orphanの状態で放置されている^{11) 12)}。セロトニン再取り込み阻害剤もその一つであることは言うまでもない。フルボキサミンは、

多くの小児の保険適応外薬剤と同様に、本邦では治験の段階では小児は対象とされていない。しかしそれゆえ、使用経験がないという理由で、「小児では有効性と安全性が確立されていない」と保険適応外とされている。さらにてんかん患者においては、成人を対象とした治験の段階でも対象とされていないため保険適応外である。

今回我々は、海外および我々の使用経験をもとに、小児期に発症したてんかんの患者に使用基準を設けて治療を計画し各施設で研究申請を行った。「小児」でかつ「てんかん」患者を対象としているため、倫理委員会でも様々な意見の聴取がなされた。審査結果では、公立病院では本研究に比較的協力的で、修正点を指摘し最初の審査で承認された。患児に対する利点が大きいと判断されたためと思われた。私立大学および国立精神神経センターでは、最初の審査会で研究の必要性を十分理解されていたが、種々の修正を要求された。臨床のみならず研究教育機関であるため思われる。しかし東京医科歯科大学では問題点が多すぎるという理由で不承認であった。さらに今後の審査は関係学会からの要請がなければ、1施設みの判断では困難であるとされた。一方昭和大学病院では審査で承認された場合は、副作用が出現した場合の治療に関わる費用は病院で負担するという事も決定され、承認後は研究に協力的であった。

第42回小児神経学会の総会のワークショップ「小児神経疾患における使用薬剤の保険適応の現状と問題点」において、今後学会としてとるべき具体的な対策について提案がなされた¹³⁾。厚生労働省の「適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱いについて」の中で、いくつかの条件を付して認可について改善策を図ることを受けて、一定の手順を踏めば適応外薬剤も使用可能になることを考慮したことである。その条件とは、1) 関係学会から要請があり、医療上必要と認められるものであること。2) 以下の場合には臨床試験の全部または一部を新たに実施することがなく相談可能である。①外国ですでに承認されており、使用実績があり、承認申請に添付されている資料が入手できること、②外国において相当の使用実績があり、科学的根拠となりうる論文があること。③公的な研究事業の委託研究で倫理性科学性信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績がある場合などである。我々はその中で2)の②を参考に研究計画を立て、③の掲げられた、客観的な判断に基づいた質の高い臨床データを収集することを目標としたが、研究不承認となった東京医科歯科大学付属病院の倫理委員会の判断は、「適応外使用についての臨床試験は製薬会社が行うべきで、製薬会社でない場合は、厚生労働省研究班等の大規模な臨床試験である必要がある」ということであった。

ところで、小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却の方策を立てるためには、1996年の本学会の報告書¹⁴⁾で提言がなされている。その概要は、脱却の方法については、製薬会社が希少疾病医薬品の開発を行う場合に、製薬企業に対して開発費の補助等を行う制度、もしくは

厚生労働省の orphan drug 研究費より研究班を組織する2つの方法があること、そのために治験段階で小児を対象として組み込まれること、小児の薬物療法において薬剤の適応・用法・用量等について可及的に広く、速く情報を提供することである。

最後に、小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却の方策として、小児科医がとるべき方法としては、十分な海外での使用経験があるか、倫理性科学的根拠のある薬剤に対しては使用基準を考えて研究計画を立てて学会に申請するか、である。そして小児科学会や小児臨床薬理学会は学会員から要請があり、それが妥当と判断された場合は、すみやかに臨床研究を支援する体制を確立すること、その方法として、学会で研究を承認し複数の施設での共同研究を支援する体制を整えることが必要であると考えられた。

文 献

- 1) Furusho J, Kubagawa T, Saitho N et al. The first Japanese case of obsessive compulsive disorder who responded to a selective serotonin re-uptake inhibitor. *Pediatr Int* 2000; 43: 451-453.
- 2) 古荘純一, 赤井利奈, 佐藤弘之, 松寄くみ子, 飯倉洋治. 小児科領域での選択的セロトニン再取り込み阻害剤の使用経験—第2報学童期の小児に対する有用性の検討—小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:49-51.
- 3) 井濶知美, 上林康子, 中田洋二郎, 他. Child behavior checklist/4-18 日本語版の開発. 小児の精神と神経 2001; 41: 243-252.
- 4) Harmannt J, Van Rijckevorsel-Harmannt K, DeBarys T. fluvoxamin: an depressant with low or no epileptogenic effect. *Lancet* 1990; 336:386.
- 5) Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology* 1995; 45: 1926-1927.
- 6) 石崎朝世, 洲鎌倫子. 発達障害者の情緒・行動の問題に対する SSRI に使用経験. 脳と発達 2001; 33: SuppleS268.
- 7) Furusho J, Matsuzaki K, Ichihashi I, Satoh H, Yamaguchi K, Kumagai K. Alleviation of sleep disturbance and repetitive behavior by a selective serotonin re-uptake inhibitor in a boy with Asperger's syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 135-137.
- 8) Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of Obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatr* 1995; 152: 76-84.
- 9) Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 782-791.
- 10) Cosgrove PFV. Fluvoxamin in the treatment of de-

- pressive illness in children and adolescents. J Psychopharmacol 1994; 8: 118-123.
- 11) 大西鐘壽. 医薬品の適応外使用 2. 日本小児薬理学会の調査と活動. 臨床医薬 2000; 16: 1762-1772.
 - 12) Onishi S, Iikura Y, Ushiyama M, et al.: Japan today: Survey of the current state of pediatric drug use Japan (1994-6). Pediatr Int 2000; 42: 109-113.
 - 13) 大澤真木子, 金子堅一郎, 林北見. 特集第42回小児神経学会総会特集, ワークショップ・小児神経疾患における使用薬剤の保健適応の現状と問題点. 脳と発達 2001; 33: 224-229.
 - 14) 大西鐘壽, 飯倉洋治, 牛山允, 他. 小児薬物療法の実態調査結果. 小児臨床薬理学会雑誌 1996; 9: 95-99.

添付文書における新生児期の薬用量記載の問題点

大久保賢介, 比嘉真由美, 河田 興, 日下 隆, 磯部健一, 伊藤進
香川医科大学小児科

The Problem of Drug Labelling in the Neonates

Kensuke Okubo, Mayumi Higa, Kou Kawada, Takashi Kusaka, Kenichi Isobe, Susumu Itoh
Department of Pediatrics, Kagawa Medical University

要 旨

新生児期は対象となる児の在胎週数, 出生体重, 生後日齢や全身状態等を考慮し, 薬物投与を行う必要があるため, 成人, 小児に比して用法・用量の設定が非常に難しい。また, 医薬品の多くは新生児を対象とした国内での臨床試験が行われず, 新生児への用法・用量・適応などが添付文書に記載が極めて少ない状態で販売されているため, それらの薬物の投与は臨床苦慮することが多い。事実, 添付文書に「小児では有効性と安全性が確立されていない」とされている薬物が全体の約80%と非常に多いのが現状である^{1,2)}。この現状を打破することを大きな目標とし, その第一歩として日常診療において頻繁に使用する抗生物質について検討した。諸外国における臨床データの収集, 評価を行い, 日本での添付文書の記載事項と比較し, 添付文書における問題点, 改善点を明確にすることを目的とした。

方 法

新生児期における医薬品の population pharmacokinetics (PK) を検討した論文を MEDLINE にて検索した。特に薬物代謝や発達的变化が小児期において比較的良く研究されている抗生物質に限定して, 日本での添付文書の記載内容と比較し改善点を検討した。新生児期の PK を検討した論文の中ではアミノ配糖体抗生物質の文献数が最も多いことから, これらアミノ配糖体抗生物質の中でも新生児集中治療の場において使用頻度の高い, 硫酸ゲンタマイシン (GM), 塩酸バンコマイシン (VCM), 硫酸アマカシン (AMK) について焦点を絞り, population parameter を含む小児に関する用法・用量の決定に必要な項目についてまとめた。さらにそれらの抗生物質に関して第23版日本医薬品集 (2000) の新生児を含む小児に関する用法・用量および薬物動態の記載事項についてまとめ, 前者のデータと比較し添付文書における記載事項の問題点を明確にした。

表1 第23版日本医薬品集における小児に関する記載事項のまとめ

| No. | 薬物名 | 用法 | 注意 (小児への投与) | 作用 (薬物動態) |
|-----|-----------|--|--|---|
| 1 | 硫酸ゲンタマイシン | 小児 1回 0.4-0.8mg (力価) / kg 1日 2-3回筋注 (増減)。点滴静注は 30分-2時間かけて注入する。 | 筋注の場合: 未熟児、新生児における筋肉内注射での安全性は確立していない。 点滴静注の場合: 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児における点滴静注での安全性は確立していないので、これらの患者には点滴静注で使用しない [使用経験が少ない] | 未熟児、新生児では、血中濃度が高くなりやすいので、特に最高血中濃度と最低血中濃度を測定し、投与量や投与間隔を調節することが望ましい。例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど投与方法の調整を行う。未熟児、新生児: 未熟児や新生児では腎の発達が未熟であるため、血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、投与間隔を延長するなど慎重に投与する必要がある。 |
| 2 | 塩酸バンコマイシン | 小児、乳児には 1日 40mg/kg (力価) を 2-4回に分割して、新生児には 1回投与量を 10-15mg/kg (力価) とし、生後 1週までの新生児には 12時間ごと、生後 1ヶ月までの新生児には 8時間ごとに、それぞれ 60分以上かけて点滴静注。 | 腎の発達段階にあるため、特に未熟児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、慎重に投与する [薬物動態の項参照] | 血中濃度モニタリング: 有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるため、未熟児、新生児及び乳児には、血中濃度をモニタリングすることが望ましい。点滴終了 1-2時間後の血中濃度は 25-40µg/ml、最低血中濃度 (谷間値・次回投与直前値) は 10µg/ml を超えないことが望ましい。点滴終了 1-2時間後の血中濃度が 60-80µg/ml 以上、最低血中濃度が 30µg/ml 以上が継続すると、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性が報告されている。小児患者、未熟児患者: 未熟児、特に体重 1kg 以下の超未熟児で消失半減期が延長。個々の数値については添付文書の表参照。 |
| 3 | 硫酸アマカシン | 筋注: 小児 1日 4-8mg (力価) / kg を 1-2回に分注 (増減)。点滴静注 (アマカシンを除く): 小児 1日 4-8mg (力価) / kg を 2回に分注 (増減)。新生児 (未熟児を含む) 1回 6mg (力価) / kg、1日 2回 (増減)。 | | 小児に 3又は 4mg/kg を 1時間で点滴静注、新生児に 6mg/kg を 30分又は 1時間で点滴静注のいずれも成人と同様推移。新生児、未熟児では血中濃度が高くなりやすいので、初回投与において、また長期投与の患者においても適当な間隔で最高血中濃度と最低血中濃度を測定し、異常な高値を示す場合には、次回投与から投与量や投与間隔を調節することが望ましい。例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど調整を行う。 |

表2 硫酸ゲンタマイシンのPopulation pharmacokineticsを検討した論文

| 文献番号 | 対象(人) | 在胎週数(週) | 出生体重(kg) | 生後日数(PA, 日) | 修正在胎週数(PC, 週) | クリアランス (L/kg/hr) | 分布容積 (L/kg) |
|------|-------|---------|------------|-------------|---------------|---|---|
| 1 | 34 | 32 | 1.82±0.78 | 1~24 | | 0.0515±0.0128(PA, 1~7), 0.1026±0.0102(PA, 12~24) | 0.692±0.167(PA, 1~7), 0.751±0.196(PA, 12~24) |
| 2 | 6 | 37 | | | | 0.239 (ECMO中) (L/hr) | 0.748 |
| 3 | 36 | 23.5~41 | 0.553~4.12 | 1~177 | 27~52 | 1.04±0.37 (mL/Kg/min) | 0.56±0.13 |
| 4 | 469 | | | | | 0.129*CL(Cr) (mL/Kg/min) | 1.73*(Wt/2.6)(0.78) |
| 5 | 97 | 28~43 | 2.95±0.75 | 7.78±7.03 | | 0.07~0.21 (L/hr) | 0.86~1.53 (L) |
| 6 | 150 | 25~43 | 0.62~4.9 | | | 0.120*(Wt/2.4)(1.36) (L/hr) | 0.497*Wt (L) |
| 7 | 129 | 26~34 | 0.8~2.3 | 0.6~8 (hr) | | 0.0460~0.0944 (L/hr) | 0.7856~1.2342 (L) |
| 8 | 19 | 22~23 | 0.5~1.0 | 1~41 | | 0.039±0.005 (L/hr) | 0.0498±0.061 (L) |
| 9 | 113 | 26~41 | | 1~46 | | 0.055+0.83(PC<34)+0.82(Apgar<7) | 0.47 |
| 10 | 43 | 26~39 | 0.8~3.7 | 2~120 | | | 0.46 |

(PA: postnatal age, PC: postconceptional age, Wt: weight)

1. Vervelde ML et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 514-19.
2. Dodge WF et al. Population pharmacokinetic models: effect of explicit versus assumed constant serum concentration assay error patterns upon parameter values of gentamicin in infants on and off extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 552-9.
3. Rodvold KA et al. Prediction of gentamicin concentrations in neonates and infants using a Bayesian pharmacokinetic model. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 211-9.
4. Weber W et al. Population kinetics of gentamicin in neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: S23-5.
5. Izquierdo M et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 177-83.
6. Jensen PD et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a nonlinear, mixed-effects model. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 178-82.
7. Dodge WF et al. Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 25-31.
8. Lui K et al. Evaluation of bayesian forecasting for individualized gentamicin dosage in infants weighing 1000 g or less. *Am J Dis Child* 1991; 145: 463-7.
9. Thomson AH et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11: 173-9.
10. Kelman AW et al. Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 685-92.

表3 塩酸バンコマイシンのPopulation pharmacokineticsを検討した論文

| 文献番号 | 対象(人) | 在胎週数(週) | 出生体重(kg) | 生後日数(日) | 修正在胎週数(週) | クリアランス (L/kg/hr) | 分布容積 (L/kg) |
|------|-------|---------|-----------|-----------|-----------|---|--|
| 1 | 59 | 25~41 | 0.57~4.23 | 2~76 | 26~45 | 3.56/Cr (μ mol/L) | 0.67 |
| 2 | 44 | 25~40 | 1.93±0.99 | 9~30 | 35.6±4.6 | 0.07+6.875*10 ⁽⁻⁵⁾ *Wt(g) (L/hr) | 0.034+4.991*10 ⁽⁻⁴⁾ *Wt(g) (L/hr) |
| 3 | 47 | 23~41 | 0.54~4.2 | 2~196 | 23.5~53.5 | 1.01±0.37 (mL/Kg/min) | 0.551±0.205 |
| 4 | 192 | 24~38 | 1.48±1.05 | 14.5±11.4 | | 0.460*0.0590 | 0.44 |

1. Grimsley C et al. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F221-7.
2. Silva R et al. The kinetic profile of vancomycin in neonates. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 1255-60.
3. Keith A et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 239-46.
4. Seay RE et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 169-75.

表4 硫酸アミカシンのPopulation pharmacokineticsを検討した論文

| 文献番号 | 対象(人) | 在胎週数(週) | 出生体重(kg) | 生後日数(日) | 修正在胎週数(週) | クリアランス (L/kg/hr) | 分布容積 (L/kg) |
|------|-------|----------|----------|---------|-----------|-----------------------|-----------------|
| 1 | 53 | 35.1±3.6 | 2.1±0.8 | 0~10 | | 0.031*Wt(1.45) (L/hr) | 0.316*Wt (1.44) |
| 2 | 32 | 28~42 | 0.8~4.2 | 14以内 | | 64.6±30.8 | 0.655±0.414 |
| 3 | 38 | 33.1±4.4 | 0.64±5.4 | 4.1±6.8 | 25~43 | 有効血中濃度を外れた率を検討 | |

1. Botha JH et al. Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 337-41.
2. Padovani EM et al. Pharmacokinetics of amikacin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 167-73.
3. Petersen PO et al. Amikacin dosing in neonates: evaluation of a dosing chart based on population pharmacokinetic data. *Dev Pharmacol Ther* 1991; 16: 203-11.

表5 塩酸バイコマイシンの薬物動態パラメーターの欧米と本邦との比較

(1) 欧米での代表的なデータ

Estimates of vancomycin pharmacokinetic parameters from previous studies in neonates and young infants

| No | PCA (weeks) | PNA (days) | CL (l/h/kg) | Volume (l/kg) | Factors affecting CL | Factors affecting V | Data analysis |
|-----|-------------|------------|--|---------------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| 44 | 27-44 | 2-63 | *0.06-0.08 | 0.56 | Weight, PCA | Weight | Multiple linear regression |
| 16 | 27-36 | 7-43 | 0.073 l/h | 0.53 | Weight, BSA, PCA | Weight, BSA, PCA | Linear regression |
| 11 | 29-48 | 7-70 | 0.032-0.48 l/h | 0.44-2.5 (l) | PCA, weight, creatinine | Weight | Multiple linear regression |
| 17 | 34-61 | 8-198 | 0.055-0.21 | 0.33-0.81 | PCA | None | Linear regression |
| 23 | 28-46 | 6-102 | 0.019-0.19 | 0.41-0.73 | PCA, weight, GA, PNA | Weight, PCA, BSA | Linear regression |
| 20 | 25-41 | NS | NS | 0.69 | PCA, weight, creatinine | None | Non-linear regression |
| 13 | 30-56 | 13-183 | 0.018-0.21 | 0.25-0.81 | PCA, weight, PNA | None | Linear regression |
| 13 | 28-36 | 4-17 | 0.022-0.067 | 0.46-0.55 | Creatinine | None | Linear regression |
| 192 | NS | 1-73 | 0.063 (x 0.455 dop) (x 0.656 GA<32) | 0.50 | Weight, GA, dopamine | Weight | Population (NONMEM) |
| 21 | NS | NS | 0.9-1.8 (l/h/1.73m ²) | 0.69-0.74 | NS | NS | |

* Mean results from three patient groups.

PCA = postconceptional age; PNA = postnatal age; CL = clearance; V = volume of distribution; BSA = body surface area; NS = not stated; dop = concurrent use of dopamine; GA<32 = gestational age <32 weeks.

(Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED 1999; 82: F221-227.)

(2) 本邦での代表的なデータ

| No | PCA (weeks) | PNA (days) | CL (l/kg/hr) | V (l/kg) |
|----|-------------|------------|------------------------|---------------------|
| 10 | 25-43 | 10-40 | 0.0456 (0.0169-0.0617) | 0.52 (0.212-0.0908) |

(石関しのぶ 他. 未熟児に対する血中濃度測定による塩酸バンコマイシンの投与法の検討. 日本小児科学会雑誌1996; 100: 633-637.)

結果

抗生物質に関して第23版日本医薬品集の記載事項についてのまとめを表1に示した。PKが検討されていた各論文には、極低出生体重児を含め新生児期におけるアミノ配糖体抗生物質の数多くのpopulation parameterの記載がみられた(表2, 表3, 表4)。また推奨されている有効血中濃度やpopulation parameterから得られる推奨投与量のデータも多く得られた。これに対して第23版日本医薬品集にはVCMとAMKの投与量の記載はあるが、薬物動態についてはクリアランスや分布容積の記載がなかった。また臨床において広く静注で使用されているGMは、海外の論文では数多く検討されているにもかかわらず、添付文書には静注で使用しない旨の記載が認められた。

考察

アミノ配糖体の抗生物質は新生児領域でも使用頻度が高い抗生物質である。しかし、副作用として聴覚障害や腎障害が知られておりその使用に際して注意が必要である。主にグラム陰性菌に対して使用されるGM, AMKは蛋白結合の低い親水性薬物であり、生体内では細胞外液に分布し、糸球体濾過により尿中に排泄され、一部尿細管で再吸収を受ける。MRSAの治療に使用されるVCMも同様に生体内で細胞外液に分布し、ほとんど代謝されず未変化体で腎より排泄される³⁾。これらの薬物の血中半減期は新生児期には糸球体濾過量の低下により著しく延長する。排泄が主に糸球体濾過のため、これらの薬物の

クリアランスはクレアチニンクリアランスとよく相関する⁴⁾。また在胎週数、出生体重と糸球体濾過量とは逆相関することが知られており⁵⁾、より未熟児で体重の小さいものほど血中濃度が延長する。そのため体内に長く蓄積する危険性があるが、GMやAMKの副作用である腎障害は尿細管における再吸収の過程で発症するため、再吸収能の未熟な新生児は成人より腎障害の発症が少ないとも言われている⁶⁾。この様に新生児期のアミノ配糖体抗生物質の代謝、薬物動態に関しては非常に活発に研究され、極低出生体重児を含め多くの報告がある。これらの薬物代謝の特徴からは生体内での代謝に人種差が少ないことが考えられる。そのため文献検索によりこれらの薬物の薬物動態パラメーターを検索し、そのデータを本邦の新生児を含む小児へ適用することは比較的容易と考えられる。しかし本邦で得られたデータと比較しそれらを確認する過程も必要である。VCMにおける本邦と外国文献^{7,8)}との比較を表5に示したが、諸外国で報告されているデータと本邦でのデータに大きな差異を認めていない。よって海外で報告されているデータ(有効血中濃度、クリアランス、分布容積)を本邦の添付文書における用法・用量の項に記載することが望ましいと思われる。今回の検討により、既存文献をしっかりと評価、審査し、適切な薬品の使用法を添付文書に記載していくことが新生児の臨床におけるoff-label useを減らすことにつながると確信された。

参考文献

- 1) 大西鐘壽, 伊藤進. 小児薬物療法の現状と問題点. 日病薬誌 1997; 33: 405-416.
- 2) 森田修之. 子供に投与されている医薬品の現状と添付文書の問題点. 厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究」, 平成10～12年度研究報告書(主任研究者: 大西鐘壽), pp. 49-100, 平成12年4月.
- 3) Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, Kraus DM. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 32-51.
- 4) Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. Clin Pharmacokinet 1988; 14: 261-286.
- 5) Arbeter AM, Saccar CL, Eisner S, et al. Tobramycin sulfate elimination in premature infants. J Pediatr 1983; 103: 131-135.
- 6) Tessin I, Bergmark J, Hiesche K, Jagenburg R, Trollfors B. Renal function of neonates during gentamicin treatment. Arch Dis Child 1982; 57: 758-760.
- 7) Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED 1999; 82: F221-227.
- 8) 石関しのぶ, 増永健, 嶋田優美, 他. 未熟児に対する血中濃度測定による塩酸バンコマイシンの投与法の検討. 日児誌 1996; 100: 633-637.

アセトアミノフェン投与を契機として精神症状を呈した2男児例

織田慶子¹⁾, 竹中伸一²⁾, 吉田一郎³⁾

1) 聖マリア病院小児内科, 2) 竹中小児科, 3) 久留米大学小児科

Two Boys who showed Psychic Signs while taking Acetaminophen

Keiko Oda¹⁾, Shiniti Takenaka²⁾, Ichiro Yoshida³⁾

1) St Mary's Hospital, 2) Takenaka Clinic, 3) Kurume University, School of Medicine

はじめに

アセトアミノフェンは1950年の米国発売以来、その副作用の少なさで解熱、鎮痛剤として広く使用されてきた¹⁾。代表的な副作用は過量投与による肝機能異常である。

今回我々はアセトアミノフェン投与を契機として精神症状を呈した、幼児期の男児2例を経験したので報告する。

症例1

5歳男児。平成12年6月13日に発熱で近医受診。咽頭炎の診断で抗生剤とともにアセトアミノフェン細粒(カロナール[®]) 10.8 mg/kg 5回分処方した。翌日14日午前0時頃発熱(39°C)を認めたためカロナール[®]服用したところ、約30分後それまで就寝していたのが、突然泣き叫ぶ状態が30分続いた。そのときの体温は37°Cであった。同日4時半同様に発熱(38.7°C)を認めたため、今度はアセトアミノフェン坐薬(アンヒバ坐薬[®], 10 mg/kg)を投与したところ同様の症状はみられなかった。カロナール[®]投与前後、及びアンヒバ坐薬[®]投与前後の体温変化の詳細は不明である。この日午前9時に近医を受診したときには意識状態清明で特に全身状態に問題はなかった。患児は自分の興奮状態を覚えていなかった。なお患児はこれまで睡眠時覚醒障害の既往はない。本症例は一般開業医での経験であったため、検査所見は不明である。なおこの症例はこれ以降カロナール[®]の投与を行っていない。アンヒバ坐薬[®]はこのエピソード後も使用されているが同様の症状はみられていない。

症例2

4歳男児。平成13年3月17日深夜1時突然の高熱(40°C)をみとめたため冷蔵庫に保管してあったアンヒバ坐薬[®]150mg(9.5mg/kg)を使用したところ、約30分後に突然起きあがり机の上のものを投げたり、わけのわからないことをいって興奮し暴れだした。母親がなだめると約30分で症状は消失し就寝。そのときには体温は37.5°Cまで下がっていた。同日午前7時ごろ再び40°Cの発熱をみたため同様にアンヒバ坐薬[®]を投与したところ全く同じ興

奮状態がやはり30分後にみられたため近医受診。脳炎の疑いにて当科紹介される。なお患児はこれまで睡眠時覚醒障害の既往はない。本例も自分の興奮状態を覚えていなかった。

身体所見

体重 16.5kg 体温 38.7°C

意識 清明

全身倦怠感、咽頭発赤、口唇乾燥を認める他は異常なし。神経学的所見 マヒ、痙攣など認めず。筋力、深部反射正常。

以前にも何回もアンヒバ坐薬[®]を使用したと同様の症状はみられていない。

検査所見 (Table)

Na, Cl がやや低値、血糖が47mg/dl と低値以外には問題なし。白血球分画で単球の軽度増加とCRP 軽度陽性がありウイルス感染が疑われたが、インフルエンザウイルス抗原同定キットは陰性であった。原因ウイルスの同定はできなかった。

アセトアミノフェンのリンパ球幼若化試験は陰性であった。

Table

| | | | |
|------------------------------------|-------|----------------------|----|
| 末梢血 | | 検尿 | |
| 白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 7710 | 蛋白 | — |
| (分核球, リンパ球, 単球, %) (66, 22, 10) | | 糖 | — |
| 赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 437 | ケトン体 | 3+ |
| ヘモグロビン (g/dl) | 12.1 | | |
| ヘマトクリット (%) | 36 | インフルエンザ A 簡易キット | — |
| 血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 22 | アセトアミノフェン リンパ球幼若化テスト | 陰性 |
| 生化学 | | | |
| GOT (U/l) | 38 | | |
| GPT (U/l) | 12 | | |
| LDH (U/l) | 488 | | |
| CK (U/l) | 83 | | |
| BS (mg/dl) | 47 | | |
| Na (mEq/l) | 135.7 | | |
| K (mEq/l) | 4.39 | | |
| Cl (mEq/l) | 96.6 | | |
| BUN (mg/dl) | 15.8 | | |
| Cr (mg/dl) | 0.27 | | |
| CRP (mg/dl) | 1.9 | | |

考案

アセトアミノフェンの副作用として精神症状について言及した報告は検索した限りでは認めなかった。症例2では同量坐薬の2回挿入により、いずれも30分後に症状が出現したことは、薬剤の吸収時間から考慮してもアセトアミノフェンの関与が疑われる。一方症例1ではアセトアミノフェンの内服30分後に症状が出現したことは同様の機序が疑われるが、坐薬挿入では症状を認めなかったことより、精神症状はアセトアミノフェンのみに起因するとは考えにくい。ただ精神症状が現われた時には体温はほぼ平熱であり、熱性せん妄も考えにくかった。症例2ではインフルエンザウイルス感染は否定されたが、インフルエンザウイルス感染時の解熱剤使用による中枢神経障害の機序から考えても、ある種のウイルス感染ではアセトアミノフェンの中枢興奮作用を増強させる可能性があるのではないかと推察した。今回は髄液中のウイルス検索やサイトカインの検討を行っていないため、推論の域をでないが、今後の症例の蓄積が重要と思われた。

まとめ

アセトアミノフェン投与を契機として精神症状を呈した2男児例を報告した。

アセトアミノフェン前駆物質のフェナセチンではある種の精神症状（多幸福感，興奮，沈静など）が知られており²⁾，アセトアミノフェンでもウイルスの種類，患者の体調，体温などの条件が加わることにより精神症状を呈する可能性が示唆された。

文献

- 1) James LP, Farrar HC, Sullivan JE, et al. Measurement of acetaminophen-protein adducts in children and adolescents with acetaminophen overdoses. Pediatric Pharmacology Research Unit Network, NICHD. J Clin Pharmacol 2001; 41: 846-851.
- 2) Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. eds Goodman GA, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Macmillan Publishing Company, NY. 1985; pp. 692-695.

ドンペリドンにより錐体外路症状を呈した一例

比嘉真由美, 西庄 佐恵, 野見紅実子, 松平 朋代, 黒見 徹郎, 水嶋 一恵,
柴崎 三郎, 岡田 仁, 難波 正則, 今井 正, 伊藤 進
香川医科大学小児科

A Case of Extrapyrimal Reaction due to Domperidone

Mayumi Higa, Sae Nishisho, Kumiko Nomi, Tomoyo Matsudaira, Tetsuo Kuromi, Kazue Mizushima,
Saburo Shibazaki, Hitoshi Okada, Masanori Namba, Tadashi Imai, Susumu Itoh
Department of Pediatrics, Kagawa Medical University

はじめに

制吐剤であるドンペリドン (ナウゼリン®) は, 小児科領域においても多く使用され, メトクロプラミド (プリンペラン®) に比較しても副作用の出現が少ないとされている。今回我々は, ナウゼリン®坐剤を添付文書における用法, 用量で使用し, 錐体外路症状を呈した症例を経験したので報告する。

症例

症例: 5歳6ヶ月男児

主訴: けいれん様不随意運動

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成13年3月12日より感冒様症状, 16日には発熱が出現し, 抗生剤などの投薬を受けていた。17日感冒様症状に伴って出現した嘔吐に対し, 前医にてナウゼリン®坐剤 30 mg 1日2回処方され, 17日朝から約12時間ごとに1回 30 mg, 嘔気持続していたため計4回使用した。最後にナウゼリン®坐剤を使用してから約2時間後より, 舌の震え, 舌を出したまま飲み込めない, ろれつがまわらない, 口腔内の左奥を痛がる, 右上方注視し頸を右に向け舌を出す, というような症状が出現。前医にて点滴し経過観察されたが症状は改善せず, 最後にナウゼリン®坐剤を使用してから約5時間後に当科に紹介となった。

入院時現症および経過: 体重 18.25kg (-0.21SD), 体温 35.9°C, 身体所見に特に異常認めず。瞳孔径に左右差なし, 縮瞳なし。振戦, 病的反射なし。意識状態は, 呼び掛けに反応し指示に従うこともできたが, やや不穏であった。

頭部CT撮影中に入眠し, 症状はほぼ消失したが, 来院2時間後, 再度口が閉じられない, 眼球上方注視, 上肢を硬直させるような発作が出現し, 約5分間持続。その後も歯を食いしばり, 四肢に強く力が入っていた。血液検査, 髄液検査, 頭部CTに異常は認められなかった。

ドンペリドンによる錐体外路症状を疑い, 来院3時間後, 抗パーキンソン病薬であるジペリデンを1mg静注し, 症状はすみやかに消失。以降不随意運動は出現せず, 翌日退院した。

ドンペリドンの血中濃度は, 最終投与後約5時間で80.9 ng/mLであった。(図1)

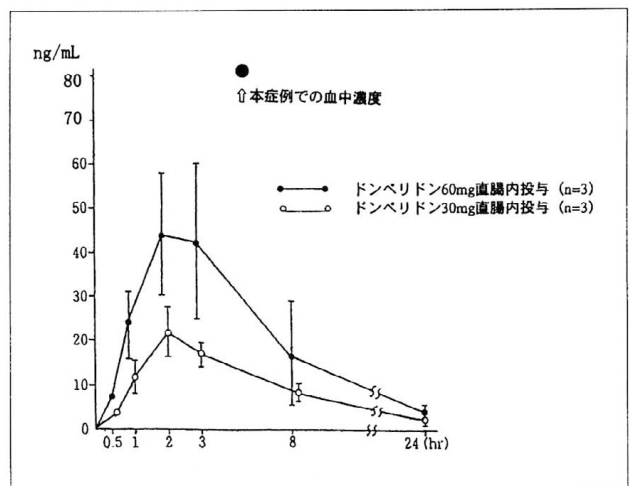


図1 ドンペリドンの血中濃度の推移

(成人男子, 単回投与)
(ナウゼリン®医薬品インタビューフォームより引用)

図中の点は今回測定したドンペリドンの血中濃度を示す。

考察

ドンペリドンは, 胃十二指腸の副交感神経終末においてドパミンD₂受容体を遮断し, ドパミンによるアセチルコリン放出抑制を解除すること, コリンエステラーゼ阻害作用により胃運動亢進, 胃十二指腸協調運動を促進して胃内容物排出を促進, また下部食道括約部圧を上昇させ, 胃食道逆流を防止することで, 悪心, 嘔吐等の消化器症状を改善する。また, CTZ (chemoreceptor trigger zone) に作用し, 強い制吐作用を示す (図2)。

小児におけるナウゼリン®の添付文書による用量は, ドライシロップ (DS) の場合1.0~2.0 mg/kg/day, 6歳以上では1日最高用量は1.0 mg/kgを限度, とされている。それに対し, 坐剤では3歳未満で1回10 mg, 3歳以上で1回30 mgを1日2~3回直腸内投与となっている。本症例の場合, この用量通りに坐剤を使用されていたが, 投与量は3.3 mg/kg/dayと, DSの基準の1.5倍に達している。

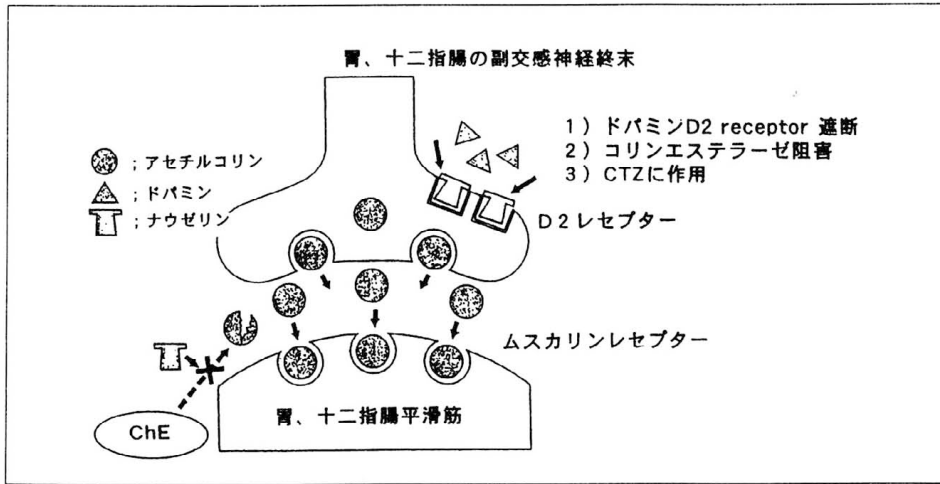


図2 ドンペリドンの作用 (ナウゼリン® 医薬品インタビューフォームより引用)

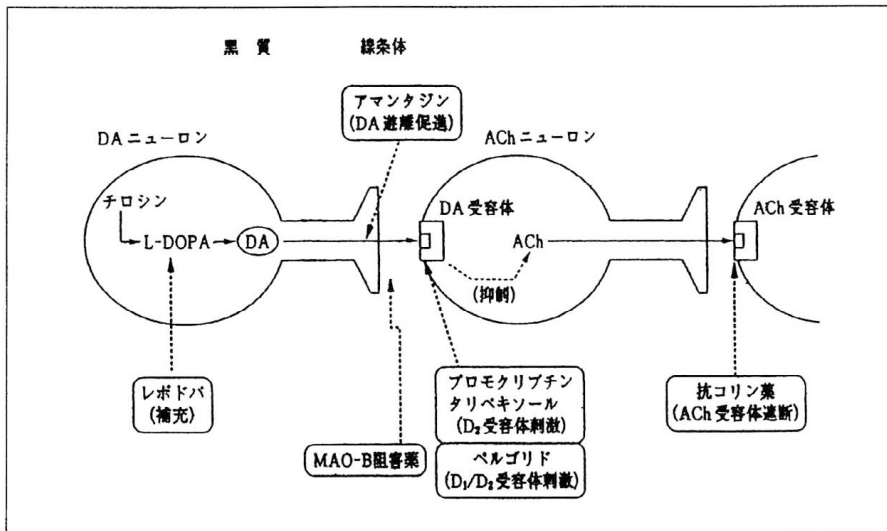


図3 抗パーキンソン剤の作用部位

(大森美加子ほか, 月刊薬事, 36; 103, 1994の図を一部改変)
今回用いたピペリデンはACh受容体を遮断する抗コリン剤の一つ。

ドンペリドンの副作用には、下痢や便秘等の消化器症状、高プロラクチン血症等の内分泌系の副作用、眠気やふらつき、後屈頸や眼筋側方発作等を示す錐体外路症状がある。錐体外路症状は、小児では急性ジストニー反応が多く、高齢者ではパーキンソニズムが多い¹⁾。急性ジストニー反応は投薬開始後数日で出現するとされており、本症例の錐体外路症状についても急性ジストニー反応であった。

一般に、ドンペリドンは末梢性のドパミンD₂受容体拮抗剤であり、血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経を介する作用は出現しにくい。しかし、血液脳関門の機能が未発達であったり、低下した状態において、錐体外路症状が出現することがある。また、錐体外路症状の出現には、薬剤の化学構造、投与量、投与期間、年齢、性

別、個体の感受性、併用薬との相互作用など様々な因子が影響する。最も重要なのは個体の感受性であり、投与量と神経症状の出現との間には一般に関連は少ないとされている²⁾。

しかし、これまでのドンペリドンによる錐体外路症状を呈した症例の中には、多量投与で錐体外路症状を呈した報告もみられる³⁾。メーカー側の資料には、動物実験では脳内濃度が血漿中の約1/5との記載もあり、やはり投与量も錐体外路症状の出現との関連は無視できないと考えられる。今回の症例は、ドンペリドンの投与が3.3 mg/kg/dayで2日間投与されており、血中濃度が上昇し、錐体外路症状が出現したと考えられた。

ドンペリドンの使用に際し、発熱や脱水を伴う場合には注意が必要との記載もある。本症例においては、一時

的に発熱はあったものの脱水に関しては明らかではなく、はっきりとした関与は指摘できないが、幾らかの影響はあったものと考えられる。

また、錐体外路症状は、フェノチアジン系やブチロフェノン系の薬剤、レセルピンなどのD₂受容体遮断作用を持つ薬物の併用により起こりやすい¹⁾。本症例では、併用されていた薬剤は抗生剤や鎮咳剤、β-刺激剤であり、ドンペリドンとの相互作用はなかったと考えられた。

錐体外路症状が強い場合や遷延する場合、治療には抗パーキンソン剤が使用される(図3)。抗パーキンソン剤は様々な作用点でドパミン神経系を活性化するが、抗ドパミン作用を有する薬剤による錐体外路症状に対しては、ドパミン作動性の抗パーキンソン剤よりも、相対的に作用の高まっているアセチルコリン系の神経を抑制する抗コリン作用のある抗パーキンソン剤を用いた方がよいとされている。本症例でも、ムスカリン受容体におけるアセチルコリンの作用を遮断する抗コリン剤であるビペリデンを用い、速やかに錐体外路症状の消失をみた。

ナウゼリン[®]の有効血中濃度、中毒域等に関しては記載

がないが、投与量や血中濃度と錐体外路症状の間には関連は少ないようである。しかし今回の症例は、同時期に内服していた薬剤との相互作用も考え難く、常用量での使用であったにもかかわらず血中濃度が上昇しており、錐体外路症状が出現した。坐剤は嘔気、嘔吐のため内服が困難な場合に有効な剤形であるが、投与量の調節が難しく、また用法・用量に患者の体重が加味されていないことから、今回のように血中濃度が上昇し副作用が出現することも考えられるため注意が必要である。

文献

- 1) 廣田路子, 山田安彦, 伊賀立二. D₂-遮断作用を有する薬剤による錐体外路症状. 内科 1999;84; 765-768.
- 2) Ayd Jr F J. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA 1961; 175: 1054-1060.
- 3) 藤田光江, 藤原順子. 鎮吐剤 (Domperidone, Perphenazine) により薬剤性錐体外路症状を呈した2例. 小児科診療 1985; 48; 1300-1303.

オキサトミドにて治療中に West 症候群の発症をみた 1 例

飯盛健生, 山下裕史朗, 家村明子, 福井隆一, 久佐賀 晃, 藤本千津, 松石豊次郎
久留米大学小児科

A Case Report : West Syndrome associated with Oxatamide

Takeo Isagai, Yushiro Yamashita, Tomoko Iemura, Ryuichi Fukui, Akira Kusaka, Chizu Fujimoto, Toyojiro Matsuishi
Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

中枢神経においてヒスタミンは神経伝達物質の一つとして遊離され、ヒスタミン神経系は睡眠・覚醒、電撃痙攣、自発運動など、種々の脳機能に関与していることがいわれている。中枢ヒスタミン神経系には抑制系の GABA 神経系が共存しており辺縁系より豊富な入力を受けており、出力系としては神経線維を脳のほとんどすべての部分に送り出している。乳幼児期の未成熟の脳においては GABA 神経系が未発達のために、ヒスタミン神経系は痙攣抑制などに重要な役割を果たしている¹⁾。中枢神経系にはヒスタミンの受容体は H1, H2, H3 と3種類あり、神経細胞の興奮、抑制に関与しているのは、主に H1 受容体である。過去に H1 受容体拮抗薬のケチフェンの投与において West 症候群が誘発されたという報告がある²⁾。

今回我々は H1 受容体拮抗薬の抗アレルギー薬オキサトミドの投与により、誘発されたと思われる West 症候群 (WS) を経験したので報告する。

症例：4ヶ月、女児。

主訴：シリーズ形成する tonic spasm。

家族歴：特記すべきことなし。

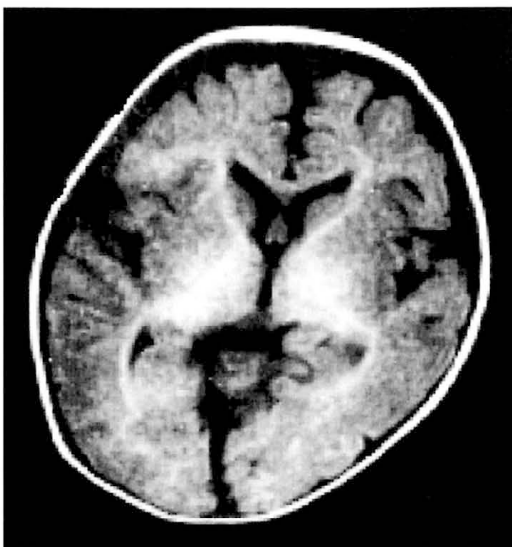


図1 頭部 MRI (T1 強調像)

髄鞘化は月齢相当。大脳皮質の形成不全も認められない。

既往歴：在胎 40 週 5 日、出生体重 2760g、周産期異常なし。1ヶ月頃よりアトピー様の皮疹を認めていた。

現病歴：4ヶ月時に近医 A にてアトピー性皮膚炎に対してオキサトミド (1 mg/kg/day) を処方され内服、開始後8日頃より不機嫌となり11日より左右対称性のシリーズをとまう約20回の tonic spasm を1日に2~3回反復するようになり、近医 B を受診。WS 疑いにて当院小児科紹介となる。オキサトミドは11日間内服していた。

現症：来院時4ヶ月で発育、発達は月齢相当で、180度追視、顎定良好、手と手、手と口の協調運動は可能であった。深部腱反射は正常。胸腹部に異常所見は特に認められなかった。皮膚所見は口唇周囲にアトピー様皮疹のみられた。

検査所見：血液一般および生化学検査、尿検査、TORCH 抗体価 (トキソプラズマ、風疹、サイトメガロ、単純ヘルペス) にいずれも異常を認めなかった。頭部 CT, MRI (図1) および^{99m}Tc-ECD SPECT では異常を認めなかった。初診時の発作間歇期脳波では、高振幅徐波が連続し、その上に多焦点性棘波を認め hypershythmia を呈した (図2)。

治療経過 (図3)：外来にて、臨床症状および脳波所見より WS と診断し、治療を開始した。まず、バルプロ酸 (VPA) を 10 mg/kg/day から開始し漸増して、25 mg/kg/day まで増量し血中濃度が 95 μg/ml と上昇したが発作は全く抑制されなかったため入院管理とした。入院後ビタミン B₆ 大量療法 (20 mg/kg/day) を試みたが発作は抑制されなかったため ACTH 治療を行った。ACTH 治療開始後、3日目で発作は完全に抑制され、一週間後の発作間歇期脳波も正常化した (図4)。

考察：WS はほとんど生後 3~9ヶ月に限ってみられる乳児特有のてんかん症候群である。なんらかの脳疾患の合併症として発現することもあるが、原因は不明である。以前 Yasuhara ら²⁾ がケチフェンにより誘発されたと思われる WS の2例を報告した。これらの症例はケチフェン投与開始後それぞれ8日後と1ヵ月後に tonic spasms が出現した。

中枢ヒスタミン神経系には抑制系の GABA 神経系が共存している。乳幼児期の未成熟な脳においては GABA 神経系が未発達のために、ヒスタミン神経系は痙攣抑制などに重要な役割を果たしている^{3, 4, 5)}。中枢神経系において神経細胞の興奮抑制に関与しているヒスタミン受容体は、主

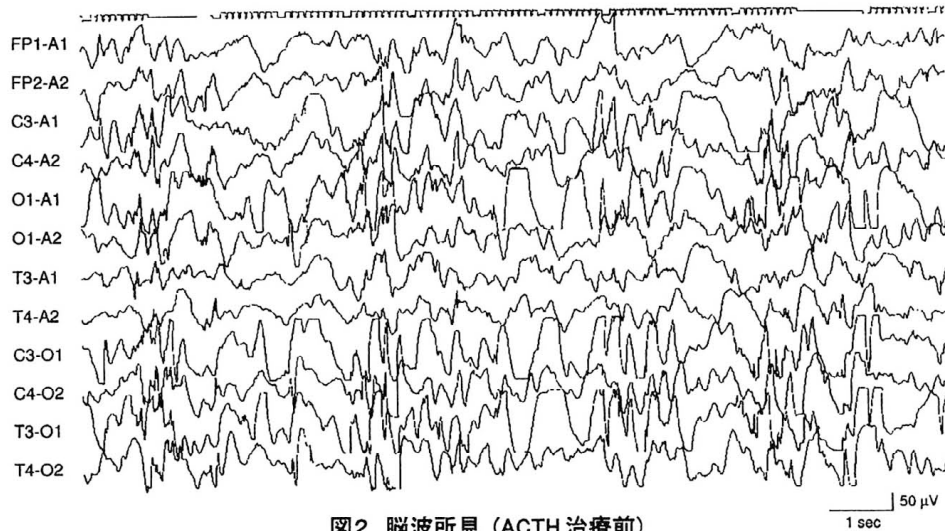


図2 脳波所見 (ACTH 治療前)
多焦点性棘波と高振幅徐波を認める (hypsarrhythmia)

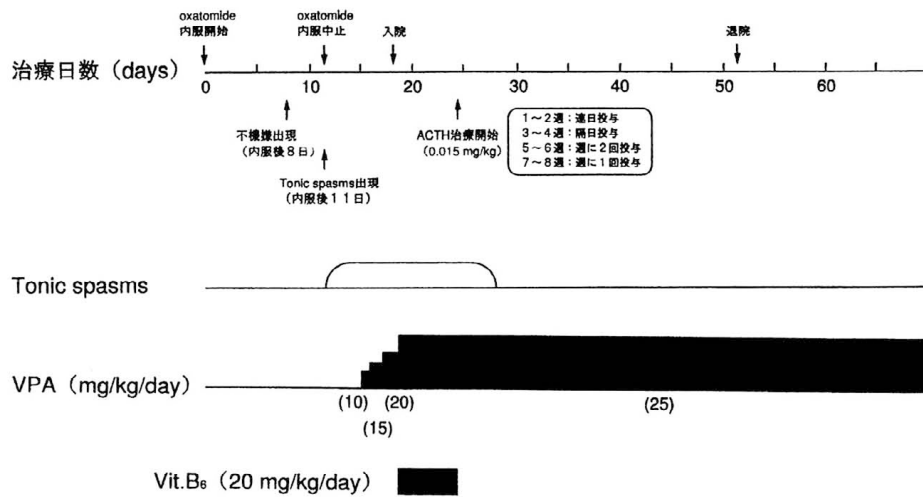


図3 治療経過

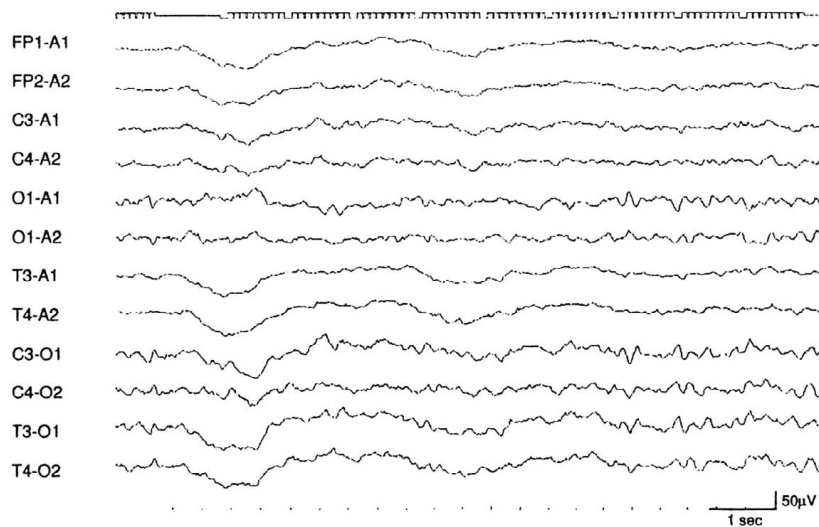


図4 脳波所見 (ACTH 治療後)
脳波は正常化した

にH1受容体である。

Yokoyamaら^{1) 6)}は、幼若マウスにおいてH1受容体拮抗薬のケトチフェンが電撃痙攣の持続時間を延長させたことを報告しており、Iinumaら⁷⁾は複雑部分発作患者についてPETによりH1受容体の密度が発作焦点において反対側より高いことを示した。このことは痙攣の波及の生体防御機構としてH1受容体のアップレギュレーションが起きていると考えられる。脳内への移行は他の同世代のオキサトミド、アゼラスチン、ケトチフェンを比較するとオキサトミドは、アゼラスチンより血液脳関門を通過しにくく、ケトチフェンより通過しやすいという報告もある⁸⁾。前世代のd-クロルフェニラミンより通過しにくい脳関門を通過してH1受容体との結合は強く見られるので痙攣誘発に関与している可能性は十分にある。Yasuharaら²⁾の症例報告の2例中1例は投与後8日で、もう1例は1ヵ月後に tonic spasms が始まっている。後者では投与後10日で社会的微笑が消失しており、今回の症例でもオキサトミド内服後8日で不機嫌が出現し、11日で tonic spasm を発症しているような印象を受ける。痙攣発症の前駆症状の一つとして抗アレルギー薬開始後の不機嫌、社会的微笑の消失などの症状に注意する必要がある。オキサトミド投与とWS発症が偶然であるのか、関連があるのか断定はできないが、関連性を否定はできない。

ここで、よく使用される抗アレルギー薬の分類を簡単にあげる(表1)。

抗ヒスタミン作用を有するものは塩基性の抗アレルギー薬であり、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、エピナスチンなどがあげられ、抗ヒスタミン作用を有しないものとして、DSCG、トラニラスト、ペミロラストカリウムなどがあげられる。

表1 抗アレルギー薬の分類

| | |
|------------------------------|---------------------|
| (1)塩基性抗アレルギー薬 (抗ヒスタミン作用を有する) | |
| | ケトチフェン (ザジテン) |
| | アゼラスチン (アゼプチン) |
| | オキサトミド (セルテクト) |
| | テルフェナジン (トリルダン) |
| | エピナスチン (アレジオン) |
| (2)酸性抗アレルギー薬 (抗ヒスタミン作用を有しない) | |
| | DSCG (インターール) |
| | トラニラスト (リザベン) |
| | レピリナスト (ロメット) |
| | ペミロラストカリウム (アレギサール) |

表2 痙攣を誘発すると思われる抗ヒスタミン剤

| (一般名) | (商品名) |
|------------------|--------|
| Diphenhydramine | レスタミン |
| Promethazine | ピレチア |
| Chlorpheniramine | ポララミン |
| Hydroxyzine | アタラックス |
| Clemastine | タベジール |
| Cyproheptadine | ペリアクチン |

次によく用いられる薬剤で痙攣を誘発すると思われる抗ヒスタミン薬をあげる(表2)。古典的なH1受容体拮抗薬のレスタミン、ピレチア(小児用PLに含まれる)、ポララミンは痙攣を誘発する可能性があると思われる。第二世代のH1受容体拮抗薬は血液脳関門を通過しにくいといわれるが、オキサトミド、ケトチフェンなどはポララミンと同等に血液脳関門を通過するようである。

H1受容体拮抗薬は小児のアレルギー疾患や上気道炎によく用いられる薬剤であるが、抑制系のGABA神経系の未熟な乳幼児期においてはヒスタミンが痙攣抑制に重要な役割を担っているため小児、特に乳幼児に対してのH1受容体拮抗薬の使用には十分な注意を要すると思われた。血液脳関門を通りにくいH1受容体拮抗薬(テルフェナジン、エピナスチン、エバスタチンなど)が市販されているが、錠剤の剤形しかなく、小児には使用しにくい⁹⁾。中枢神経系の副作用を避けるためにも細粒やシロップ製剤の検討を求めたい。

文献

- 1) Yokoyama H, Iimura K, Yanai K, Watanabe T, Sakurai E, Onodera K. Prpconvulsant effect of ketotifen, a histamine H1 antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15: 183-188.
- 2) Yasuhara A, Ochi A, Harada Y, Kobayashi Y. Infantile spasms associated with a histamine H1 antagonist. *Neuropediatrics* 1998; 29: 320-321.
- 3) Velsik L, Veliskova J, Ptachewich Y, Ortiz J, Shinnar S, Moshe SL. Age-dependent effect of gamma-aminobutyric acid agents on flurothyl seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 636-643.
- 4) Tuomisto L, Tache U. Is histamine an anticonvulsive inhibitory transmitter? *Neuropharmacology* 1986; 25: 955-958.
- 5) Kivilanta T, Tuomisto L, Airaksinen EM. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 1995; 36: 276-280.
- 6) Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K, et al. Histamine levels and clonic convulsions of electrically-induced seizure in mice: the effects of alpha-fluoromethylhistidine and metoprine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992; 346: 40-45.
- 7) Iinuma K, Yokoyama H, Otsuki T, et al. Histamine H1 receptors in complex partial seizures. *Lancet* 1993; 341: 238.
- 8) 大森健守, 石井秀衛, 周藤勝一, 中溝喜博. Oxisatomide (kw-4353) の薬理作用. *日本薬理* 1983; 81: 245-266.
- 9) 横山浩之. 熱性けいれん誘発因子としての薬剤. *小児科診療* 2001; 79: 371-374.

尿中に2-ヒドロキシ安息香酸の大量排泄を認めた新生児の一例

城後美佐¹⁾, 吉田一郎^{1,2)}, 猪口隆洋¹⁾, 青木久美子¹⁾, 田代恭子¹⁾,
金子明代¹⁾, 松本かおり¹⁾, 河野洋子³⁾, 河野雅洋³⁾, 田中正敏¹⁾

1) 久留米大学医学部GC/MS医学応用研究施設,
2) 久留米大学小児科, 3) 産婦人科田中クリニック

A Neonatal Case with Massive Urinary Excretion of Salicylate detected by Newborn Screening.

Misa Jogo¹⁾, Ichiro Yoshida^{1,2)}, Takahiro Inokuchi¹⁾, Kumiko Aoki¹⁾, Kyoko Tashiro¹⁾,
Akiyo Kaneko¹⁾, Kaori Matsumoto¹⁾, Youko Kawano³⁾, Masahiro Kawano³⁾, Masatoshi Tanaka¹⁾

1) Research Institute of Medical Mass Spectrometry, Kurume University School of Medicine
2) Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine
3) Tanaka Ladies' Clinic

はじめに

我々は、1996年1月より、尿を用いたGC/MSによる新生児先天代謝異常スクリーニングの試験研究を行っている。今回、尿中に2-ヒドロキシ安息香酸、いわゆる、サリチル酸の大量排泄を認めた新生児例を経験したので報告する。

症 例

今回、尿中に大量の2-ヒドロキシ安息香酸が排泄された症例の周産期の状況、および母体と新生児に投与された薬剤を表1に示す。

本新生児が他の新生児と異なる点は、母体へのカルボカイン[®]の投与量が通常よりも少し多かったこと以外、他に特記すべきことは見当たらなかった。

図1に、2-ヒドロキシ安息香酸が大量に排泄された本症例の尿をGC/MS分析して得られたTICクロマトグラムを示す。我々は、今までに約30,000人の新生児の尿を分析してきたが、このような2-ヒドロキシ安息香酸

の大きなピークを認めることは稀である。その後、この新生児の23生日における尿の再検では、2-ヒドロキシ安息香酸は消失していた。

[2-ヒドロキシ安息香酸の起源の可能性]

2-ヒドロキシ安息香酸の起源の可能性について考えられることを表2に挙げる。

薬剤としてのサリチル酸製剤が、母体あるいは新生児に投与、服用されていないか。

母体、新生児に投与された薬剤中の成分であるパラオキシ安息香酸や安息香酸ナトリウムなどの保存用物質が、2-ヒドロキシ安息香酸に代謝されることはないのか。今回の症例の場合、母体へ投与されたカルボカイン[®]にパラオキシ安息香酸メチルが、新生児に投与されたケイツー[®]シロップ中には、パラオキシ安息香酸エチルと安息香酸ナトリウムが含まれていた。

その他の可能性として、何らかの理由により、新生児の体内を通過しない外部からの混入経路、もしくは皮膚

表1 周産期の状況および母体と新生児に投与された薬剤

| 文〇大〇 男児 | |
|-------------|--|
| 2001年 3月 7日 | 22時35分 出生。生下時体重 3234g, Apgarスコア 1分9点, 5分10点。 |
| 同年 3月 9日 | 9時30分 ケイツー [®] シロップ1ml 投与。 |
| 同年 3月 10日 | 検査のための採尿パックをつける。 |
| 文〇幸〇 母親 | |
| | 分娩前は投薬なし。 |
| 2001年 3月 7日 | 22時34分 陰部切開のためカルボカイン [®] 10ml局所麻酔。 22時35分 出産。アトニン〇 [®] 静注。 22時38分 胎盤娩出。左側壁血腫形成。 23時00分 血腫除去のため、カルボカイン [®] 5ml追加局所麻酔。 ラクテック [®] , アトニン〇 [®] , アドナ [®] , トランサミン [®] 点滴。 |
| 同年 3月 8日 | 23時05分 イセバシン [®] 筋注。 2時00分 ラクテック [®] , アトニン〇 [®] , アドナ [®] , トランサミン [®] 点滴静注。 タイセフラン [®] 投薬。 |
| 同年 3月 9日 | 9時00分, 20時30分 フェジン [®] , 20%G静注。 |
| 同年 3月 9日 | 9時50分, 18時50分 フェジン [®] , 20%G静注。 |
| 同年 3月 10日 | 10時00分, 21時00分 フェジン [®] , 20%G静注。 |

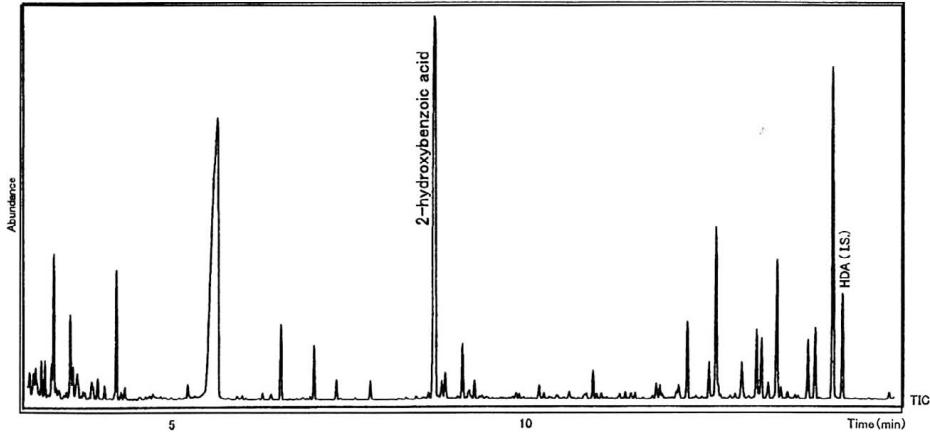


図1 2-ヒドロキシ安息香酸排泄異常例のTICクロマトグラム

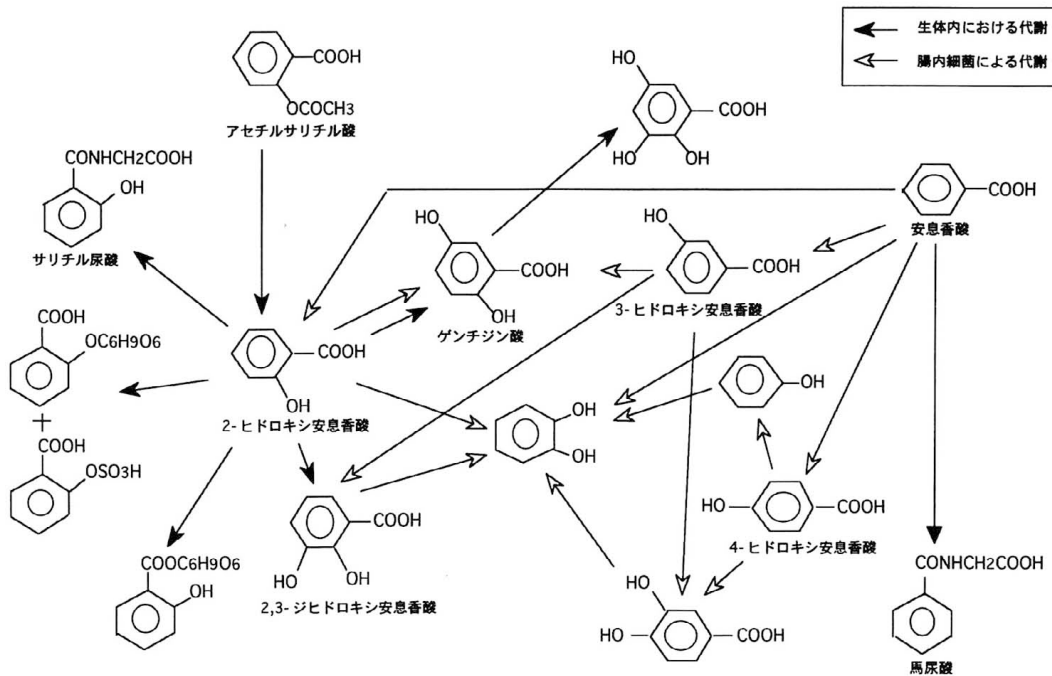


図2 2-ヒドロキシ安息香酸の生成マップ

より体内へ吸収され、代謝されずに尿中に排泄される経路などの可能性について考えた。

[2-ヒドロキシ安息香酸の生成]

図2に、2-ヒドロキシ安息香酸の生成に関する代謝マップを示す。黒の矢印で示す経路は、生体内で行われる代謝を示している。白の矢印は、腸内細菌による代謝経路を示している。

2-ヒドロキシ安息香酸は、体内では、アセチルサリチル酸から作られ、続いて、サリチル尿酸、ゲンチジン酸、2,3-ジヒドロキシ安息香酸などへと代謝される。

一方、安息香酸は体内でグリシン抱合されて馬尿酸になるかあるいは腸内細菌により、2-ヒドロキシ安息香酸、3-ヒドロキシ安息香酸、4-ヒドロキシ安息香酸等へ代謝される。

考 察

2-ヒドロキシ安息香酸の起源の可能性について考察する(表2)。

アスピリン等のサリチル酸製剤の服用に関しては、母体、新生児ともに明確な投与歴、服用歴はなかった。表2における2)の可能性、即ち、カルボカイン®、ケイ

表2 2-ヒドロキシ安息香酸の起源の可能性

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 薬剤としてのサリチル酸製剤の服用 2) 薬剤中のパラオキシ安息香酸 (パラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチル) 3) 薬剤中の安息香酸ナトリウム 4) その他 (外部からの混入など) |
|--|

ツー®シロップの保存剤として用いられているパラオキシ安息香酸に関しては、体内で、パラオキシ安息香酸を触媒する酵素は知られていない。そのため、パラオキシ安息香酸から2-ヒドロキシ安息香酸へ代謝されることはないと考えられる。

3)の安息香酸ナトリウムについては、通常、安息香酸が体内に入るとグリシン抱合を経て、馬尿酸として尿中へ排泄される。しかし、本症例では、馬尿酸および安息香酸の尿中増加はなかった。また、腸内細菌には、安息香酸から直接2-ヒドロキシ安息香酸を生成する代謝経路は存在するが、通常、新生児期の腸内細菌叢は確立されておらず、しかも、ケイツー®シロップは、ほとんどの新生児に投与されており、この症例のみ、2-ヒドロキシ安息香酸の増加の原因が安息香酸ナトリウムであるということは考えにくいと思われた。

その他の可能性、即ち、外部からの混入の可能性については、サリチル酸関連物質の中で、増加した物質が2-ヒドロキシ安息香酸のみで、サリチル尿酸、ゲンチジン酸、2,3-ジヒドロキシ安息香酸など2-ヒドロキシ安息香酸の体内における代謝産物の増加がなく、かつ、増加が一過性であったことなどを考えると、新生児の体内を通過しないで、直接尿中に混入する経路の可能性が一番高いと考えられた。事実、その後の聴き取り調査で新生児の臍部処置にサリチル酸亜鉛華デンプンを使用していることが判明し、本症例の尿中サリチル酸の起源が明らかとなった。

この外用剤は他の新生児にも使用しているが、サリチル酸の尿中排泄を認めることは稀である。同病院において、本児と採尿時期が同じでかつサリチル酸の尿中排泄を認めた新生児を比較すると、本児は約50倍のサリチル酸の尿中排泄を認めた。この大量排泄の原因は、外用剤

の塗布量が多かったか、あるいは皮膚を介した採尿パックへの混入によることなどが考えられる。また、臍帯への外用剤の塗布および採尿パックの装着は、新生児の沐浴後行われ、これらの処置の順序は決まっていないとのことであった。従って、本患児の場合、このような何らかの経路で外用剤が採尿パックに直接入る可能性があったのではと推察される。

まとめ

今回、新生児尿中に2-ヒドロキシ安息香酸の排泄を認めた一例を経験した。新生児は皮膚からの薬物吸収が極めて高いことを考慮し、追跡調査した結果、臍部の処置に使用しているサリチル酸亜鉛華デンプンが尿中2-ヒドロキシ安息香酸の起源として考えられた。

Menonら¹⁾は、新生児と安息香酸との関連について、安息香酸は、新生児期の脳室内出血、代謝性アシドーシスおよび新生児の死亡率の増加、と関係していると報告している。このことは、新生児に特有の種々の処置のため使用された薬剤が体内に吸収された場合、思いがけない薬理作用を示す可能性を示唆している。

パラオキシ安息香酸、安息香酸ナトリウムは薬品中に保存用物質として使用されており、新生児期における薬物代謝の特殊性や安息香酸と新生児との関連など考えると、今後、新生児における安息香酸関連の薬物動態を解明することは重要であると考えられる。

文献

- 1) Menon PA, Thach BT, Smith CH, et al. Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 1984; 1: 288-292.

難治てんかんに対する clobazam の効果と clobazam ならびに 活性代謝物 N-desmethyloclobazam の血中濃度

武井研二, 三浦寿男, 砂押 渉, 片山文彦, 岩崎俊之
北里大学医学部小児科

Clinical Effects of Clobazam on Refractory Epilepsies with Reference to Plasma Levels of
Clobazam and its N-desmethyl Metabolite

Kenji Takei, Hisao Miura, Wataru Sunaoshi, Fumihiko Katayama, Toshiyuki Iwasaki
Department of Pediatrics, Kitasato University, School of Medicine

要 旨

各種抗てんかん薬を使用しても発作の抑制が困難な1～31歳(平均11歳)の難治てんかん患者30例に、多くはclonazepamまたはnitrazepamと置換する形で、clobazam (CLB)を他の抗てんかん薬に付加して用い、その臨床効果をCLBならびに活性代謝物N-desmethyloclobazam (N-desmethyl-CLB)の血中濃度と併せて検討した。CLBは1日2分服で1日量0.2 mg/kgから導入、効果がなければさらに漸増した。現在までの観察期間は6～15か月(平均11か月)である。

その結果、CLBの臨床効果は投与量ならびに血中濃度と相関せず、低用量すなわち導入量で効果を示す例が多い。一方、耐性が出現し、一時的に発作が減少しても、その後短時間で発作が再度増強することがある。CLB導入後6か月の最終効果判定時点では、30例中5例で発作が消失するなど著明な発作頻度の改善がみられ、15例で発作頻度が50%以下に減少し、合わせて67%の症例で発作抑制効果を認めた。

はじめに

Clobazam (CLB)は、複素環1,5位に窒素原子をもつ benzodiazepine (BDZ)系抗てんかん薬で、1979年にGastautら¹⁾が難治てんかんに対する有用性を報告して以来、現在ではおもに難治てんかんに対する付加的な抗てんかん薬として、世界90か国以上で用いられている。本邦においては1990年より抗てんかん薬としての治験が進められ、2000年5月に市販された。

われわれは、各種抗てんかん薬を使用しても発作の抑制が困難な難治てんかん患者30例に、多くはclonazepam (CZP)またはnitrazepam (NZP)と置換する形で、CLBを他の抗てんかん薬に付加して用い、その臨床効果をCLBならびに活性代謝物N-desmethyloclobazam (N-desmethyl-CLB)の血中濃度と併せて検討した。

対象ならびに方法

対象は、CLB導入時年齢が1～31歳(平均11歳0か月)の難治てんかん患者30例で、男18、女12例の全例

が知的障害を伴っていた。てんかん分類別では、潜因性局在関連性てんかん12例、症候性局在関連性てんかん7例、West症候群の既往をもつ者9例(症候性局在関連性てんかん5例、潜因性局在関連性てんかん4例)、Lennox-Gastaut症候群2例(症候性2例)に分類される。これらのてんかん罹病期間は1年0か月～23年1か月(平均9年2か月)、発作頻度は日単位であるもの21例、週単位であるものが9例である。

CLBは、1日朝夕2分服で、1日量0.2 mg/kgから導入、その後0.4 mg/kg、効果がなければさらに0.8 mg/kgまで漸増した。現在までの観察期間は6～15か月(平均11か月)であるが、今回はCZP導入6か月時点での効果を判定した。

治療効果の判定は、まずCLB導入前後3か月を比較し、最終的にはCZP導入前3か月と、CZP導入後4～6か月の3か月間の発作頻度を比較した。そして、発作が完全に消失もしくは発作頻度がCLB導入前の25%以下に減少した場合を著効、次いで発作頻度が50%以下に減少した場合を有効、CLB導入直後3か月時点では発作頻度が減少し、著効または有効であったが、その後CLB付加前の状態に戻った場合を一時有効、発作頻度が不変または増加した場合を無効とした。発作回数は、母親等保護者に発作をその都度メモさせ、この記載より確認した。

また、CLB導入前3か月以内に併用薬物の血中濃度を測定し、CLB導入3～6か月後の効果判定時には、定常状態でCLBならびに活性代謝物N-desmethyl-CLBの血中濃度を併せて測定した。CLBならびにN-desmethyl-CLBの血中濃度は、Brachet-Liermainら²⁾の方法に準じ、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で、CZP、NZPならびにzonisamide (ZNS)の血中濃度はそれぞれ従来よりわれわれが行っているHPLC^{3,4)}で、sodium valproate (VPA:血中ではvalproic acidとして存在する)、phenobarbital (PB)、phenytoin (PHT)濃度は酵素免疫法(TDX[®])で測定した。血中濃度測定のための個々の採血は、日常診療の便宜上、CLBを含めそれぞれの薬物が日内で最高濃度に近い、朝服薬後2～4時間に行った。

CLBは、多くの場合CZPまたはNZPと置換する形で、他の抗てんかん薬に付加して用いたが、CLB併用前3か

表1 Clobazam導入時の併用薬物

| 併用薬 | 症例数 |
|--------------------|-----|
| VPA + BDZ | 8例 |
| VPA + ZNS | 9例 |
| VPA + ZNS + BDZ | 7例 |
| VPA + CBZ + PB/PHT | 2例 |
| ZNS | 2例 |
| ZNS + BDZ | 2例 |

VPA : sodium valproate BDZ : benzodiazepine
 ZNS : zonisamide CBZ : carbamazepine
 PB : phenobarbital PHT : phenytoin

表2 てんかん分類とclobazamの効果

| 分類 | 著効 | 有効 | 一時有効 | 無効 |
|--------|---------|----------|---------|---------|
| 潜因性 | 4 (33%) | 4 (33%) | 1 (8%) | 3 (25%) |
| 症候性 | — | 7 (100%) | — | — |
| West | 1 (11%) | 3 (33%) | 2 (22%) | 3 (33%) |
| Lennox | — | 1 (50%) | — | 1 (50%) |
| 計 | 5 (17%) | 15 (50%) | 3 (10%) | 7 (23%) |

表3 臨床効果とclobazamの投与量との関係

| 効果 | (例数) | 投与量 (mg/kg) |
|------|-------|-------------|
| 著効 | (5例) | 0.22 ± 0.05 |
| 有効 | (15例) | 0.42 ± 0.16 |
| 一時有効 | (3例) | 0.49 ± 0.09 |
| 無効 | (7例) | 0.78 ± 0.21 |
| 計 | (30例) | 0.48 ± 0.24 |

月ならびにCLB導入後6か月以内には、前述のCZP, NZPを除いては処方の変更はない。このCLB導入時の併用薬物を表1に示す。表中VPAに併用したBDZ系薬物の内訳はCZP 5例, NZP 3例, VPA+ZNSに併用したBDZ系薬物はCZP 3例, NZP 4例, ZNSに併用したBDZ系薬物は2例ともNZPであった。また、CLB導入時にBDZ系薬物を併用していない症例も、過去にはすべてCZPまたはNZPを使用していた。

結果

最終効果判定時のCLBの1日投与量は0.17～1.05 mg/kg (Mean ± SD : 0.48 ± 0.24 mg/kg), CLBならびにN-desmethyl-CLBの血中濃度はそれぞれ53～454 ng/ml (164 ± 109 ng/ml), 330～5229 ng/ml (1631 ± 1247 ng/ml), N-desmethyl-CLB/CLB血中濃度比は2.4～46.3 (12.2 ±

11.1)であった。また、全体として、CLBの1日投与量とCLBならびにN-desmethyl-CLBの血中濃度、さらにN-desmethyl-CLB/CLB血中濃度比との間には一定の相関を認めなかった。

CLB付加後の効果は、導入後3か月の時点では、30例中7例で発作が消失するなど著明な発作頻度の改善がみられ、15例で発作頻度が50%以下に減少し、合わせて73%の症例で発作抑制効果を認めた。しかし、服用開始後6か月の最終効果判定時点では、30例中著効例が5例に減じ、有効例が15例で、合わせて67%の症例で発作抑制効果を認め、この中には3か月時点では無効であったが、最終的には有効と判定された症例が1例含まれる。したがって、一時有効例が3例で、無効7例中4例ではCLB導入直後1～2か月の時点では一時的に発作頻度が減少したが、その後CLB付加前の状態に戻り、3例では最初から

表4 臨床効果と clobazam ならびに N-desmethyloclobazam の血中濃度との関係

| 効果 | (例数) | CLB (ng/ml) | N-desmetyl-CLB (ng/ml) |
|---------|-------|-------------|------------------------|
| 著効 | (5例) | 93 ± 33 | 1686 ± 1042 |
| 有効 | (15例) | 139 ± 67 | 1044 ± 738 |
| 一時有効・無効 | (10例) | 225 ± 154 | 2316 ± 1608 |
| 計 | (30例) | 164 ± 109 | 1631 ± 1247 |

表5 Clobazam 併用前後の valproic acid ならびに zonisamide の血中濃度の変化

| 併用薬 | 症例数 | 血中濃度 (μg/ml) | |
|-----|-----|--------------|--------------|
| | | 併用前 | 併用後 |
| VPA | 26 | 98.1 ± 20.4 | 103.3 ± 18.5 |
| ZNS | 20 | 22.4 ± 7.7 | 23.7 ± 7.0 |

VPA : valproic acid ZNS : zonisamide

CLBが無効であった(表2)。てんかん分類別の効果は、症候性局在関連性てんかんではすべてが有効例であったが、著効例は潜因性局在関連性てんかんに限られていた。また、West症候群の既往例のうち、著効例は症候性1例で、有効例は症候性が2例、潜因性が1例であった。すなわち、CLBは潜因性のみならず症候性局在関連性てんかんにも等しく有効で、さらにWest症候群の既往例にも著効、有効例があることは注目されよう。

表3に臨床効果とCLBの1日投与量との関係を示すが、著効例では0.22±0.05 mg/kg、有効例では0.42±0.16 mg/kg、一時有効例と無効例ではそれぞれ0.49±0.09 mg/kg、0.78±0.21 mg/kgで、著効例、有効例は、むしろ低用量で効果を示した。

次に、臨床効果と血中濃度との関係を検討すると、前述の投与量との関係を反映して、著効、有効例のCLB血中濃度は、それぞれ93±33 ng/ml、139±67 ng/mlで、一時有効・無効例の血中濃度225±154 ng/mlより低値であった。また、N-desmethyl-CLB血中濃度は、著効、有効、一時有効・無効例でそれぞれ1686±1042 ng/ml、1044±738 ng/ml、2316±1608 ng/mlであった(表4)。

また、今回の対象はVPAならびにZNSとの併用例が多く、26例にVPA、20例にZNSを併用していたが、CLB併用前後のVPA血中濃度はそれぞれ98.1±20.4 μg/ml、103.3±18.5 μg/ml、ZNS血中濃度は22.4±7.7 μg/mlと23.7±7.0 μg/mlで、VPAならびにZNSの血中濃度にCLB併用前後で全体として変動を認めなかった(表5)。

有意な副作用は、CLB導入直後に一過性に認められた眠気を除けば、増量後に眠気が4例、多動が2例、唾液増加が1例みられたのみであった。

考 察

CLBは、最初に述べたように、わが国では1990年より抗てんかん薬としての治験が進められた。われわれも参加したLennox-Gastaut症候群ならびにその辺縁群の小児難治てんかんを対象としたCZPとの単盲検比較試験(第Ⅲ相臨床試験)⁵⁾では、有効性を解析できたCLB付加投与群34例、CZP付加投与群32例のなかで、50%以上の発作抑制効果が得られた者はそれぞれ61.8%、21.9%で、CLB群が有意に高率であった。また、発作型別の改善率は、CLB群ではミオクローニー発作を除く全発作型で50%以上を示し、治療スペクトルが広いことが示唆された。

副作用は、CLB群36例においては眠気がほとんどで、ほかにふらつき、嘔吐などを計15例(41.7%)に認めたが、重度なものはなかった。一方、CZP群40例では眠気のほか、易怒性などの神経過敏、攻撃反応、多動および喘鳴など重度な症状を含め23例(57.5%)に副作用を認めた。

また、成人の難治てんかん患者83例にCLBを付加投与した前期第Ⅱ相臨床試験⁶⁾では、50%以上の発作頻度減少例は73.1%で、すべての部分発作とほとんどの全般発作に有効であった。

今回の対象は、West症候群の既往をもつ者をも含めた、ほとんどが潜因性または症候性局在関連性てんかんに分類される患者で、全例が知的障害を合併している。そして、CLB導入時あるいは過去に、全例CZPまたはNZPを使用していたが、CLB併用後30例中5例で発作が消失するなど著明な発作頻度の改善がみられ、他に15例で発作頻度が50%以下に減少し、合わせて67%の症例で発作抑制効果を認めた。すなわち、CLBは他のBDZ系薬物が無効な多くの症例に適応を有するといえよう。マウスを用

いた保護係数, すなわち協調運動能低下作用 ED₅₀ 値/抗痙攣作用 ED₅₀ 値は, CZP, NZP など他の BZP 系抗てんかん薬よりも高値を示す⁷⁾。

CLB の臨床効果は投与量ならびに血中濃度と相関せず^{6,8)}, 低用量すなわち導入量で効果を示す例が多い⁹⁾。一方, 耐性が出現し, 一時的に発作が減少しても, その後短時間で発作が再度増強することがある^{6,8~10)}。

このことに関連し, CLB の血中濃度は通常の投与量の範囲内では 50~300 ng/ml, N-desmethyl-CLB 濃度は CLB の 10 倍以上を示す⁸⁾。また, N-desmethyl-CLB には CLB の 1/5~1/4 の生物学的力価があると考えられ⁷⁾, CLB の効果を血中濃度から評価する際には, CLB のみならず N-desmethyl-CLB 濃度も考慮する必要があるが, 実際には CLB の効果を両者の血中濃度と併せて判断することはきわめて困難である。さらに, CLB の生物学的半減期は 10~30 時間であるが, N-desmethyl-CLB の半減期は 40~120 時間と長く⁸⁾, CLB の体内動態が定常状態に達するには長時間を要す。

BDZ 系薬物は, 長期間連用すると効果の減弱 (耐性) を生ずることがよく知られている。前述のように, CLB でも同様の現象がみられるが, BDZ 系以外の薬物でも, 難治な症例では効果の減弱をよく経験することから, これには生体側の要因 (てんかん原性の強さ) も考慮すべきであろう。

CLB は肝で代謝され, 主として CYP3A4 で脱メチル化を受けるが, CLB には肝酵素誘導作用はない。相互作用に関し, CLB が併用薬の血中濃度に影響をおよぼすことはないと思われるが⁸⁾, CLB との併用により PHT, PB, CBZ, VPA の血中濃度が上昇したとの報告もある¹¹⁾。一方, 肝酵素誘導作用がある PHT, PB, CBZ との併用により CLB の血中濃度が低下する¹²⁾。また, VPA との併用により CLB の血漿蛋白結合比率が低下し, クリアランスが増して CLB の血中濃度が低下することがある^{11,12)}。CLB の血中での蛋白結合比率は, VPA と同様 85~90%⁸⁾ と高い。

今回の研究では, 併用例が多い VPA と ZNS について, CLB 併用前後の血中濃度の変化をみたが, 両薬物とも CLB 併用前後の定常状態で血中濃度に変化を認めなかった。

最後に, CLB の副作用^{5,6,8~10)} は, 国内開発試験時に大日本製薬 (株)¹¹⁾ がまとめた対象小児 133 例のデータでは, 眠気 47 例, ふらつき・めまい 18 例がほとんどで, 他の BDP 系抗てんかん薬に比べ, 多動や喘鳴を認めることは少なかったという。これらは多くの場合一過性と思われるが^{5,6,8~10)}, 今回のわれわれの対象でも, CLB を導入後増量した段階で, 眠気を 4 例, 多動 2 例, 唾液増加を 1 例に認めたのみであった。

CLB は多くの発作型に対して CZP と同等以上の効果を示し, 他の BDZ 系抗てんかん薬と比較して中枢神経系の副作用も少ない。しかし, 耐性の出現など既存の BDZ 系薬物使用時の問題がすべて解決されたわけではなく, 使用法を熟知する必要がある¹³⁾。

(本論文の要旨は, 2001 年 9 月, 第 28 回日本小児臨床薬理学会ならびに第 35 回日本てんかん学会において発表した。)

文 献

- 1) Gastaut H, Low MD. Antiepileptic properties of clobazam, a 1,5-benzodiazepine, in man. *Epilepsia* 1979; 20: 437-446.
- 2) Brachet-Liermain A, Jarry Ch, Faure O, Guyot M, Loiseau P. Liquid chromatography determination of clobazam and its major metabolite N-desmethylclobazam in human plasma. *Ther Drug Monit* 1982; 4: 301-305.
- 3) 三浦寿男, 皆川公夫, 加藤 譲, 金子次雄, 須藤芳正. Benzodiazepine 系抗てんかん薬 clonazepam の血中濃度に関する研究 (予報) —測定方法ならびに血中の濃度/投与量の相関について—. *脳と発達* 1979; 11: 25-34.
- 4) 安保賢一, 三浦寿男, 高梨 栄, 他. HPLC と EIA (MARKIT[®]) による zonisamide の血中濃度測定値の相関と zonisamide 血中濃度モニタリングに関する一考察. *TDM 研究* 1991; 8: 142-144.
- 5) 山磨康子, 重松秀夫, 小国弘量, 大田原俊輔, 中島光好. 抗てんかん薬 clobazam (NH-15) の第三相臨床試験—小児難治てんかんを対象とした clonazepam との単盲検比較法による検討—. *てんかん研究* 1997; 15: 110-121.
- 6) 八木和一, 清野昌一, 武田明夫, 河合逸雄, 扇谷明. NH-15 (clobazam) の臨床試験—難治てんかんに対する前期第二相および長期投与試験—. *精神神経薬理* 1995; 17: 161-173.
- 7) 町田幸一, 糸井マナミ, 北条雅一, 吉田洋一. 抗てんかん薬 clobazam の抗けいれん作用 (第 1 報) —マウスを用いた試験—. *基礎と臨床* 1994; 28: 2593-2612.
- 8) Shorvon SD. Benzodiazepines: clobazam. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed, Raven Press, New York, 1995; pp. 763-777.
- 9) 渡辺雅子, 八木和一, 大田原俊輔, 清野昌一. 新しい抗てんかん薬クロバザムの有効性および効果耐性発現に関する臨床研究. *てんかん研究* 2002; 20: 11-18.
- 10) 八木和一. 新規抗てんかん薬 clobazam. *臨床精神薬理* 2000; 3: 1273-1280.
- 11) 大日本製薬 (株) 資料
- 12) Bun H, Monjanel-Mouterde S, Noel F, Durand A, Cano J-P. Effects of age and antiepileptic drugs on plasma levels and kinetics of clobazam and N-desmethylclobazam. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 136-140.
- 13) 砂押 渉, 三浦寿男. ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬: クロバザム. *臨床と薬物治療* 2000; 19: 907-908.

川崎病急性期における免疫グロブリン製剤投与前後の血清IgG値上昇について

二瓶浩一, 四宮範明, 井沢雅子, 斉藤美雪,
川下尋子, 池田周子, 細野稔彦, 青木継稔
東邦大学医学部附属大橋病院小児科 (同第二小児科学教室)

Changes in Serum IgG Levels after Intravenous Infusion of Gammaglobulin in the Acute Phase of Kawasaki Disease

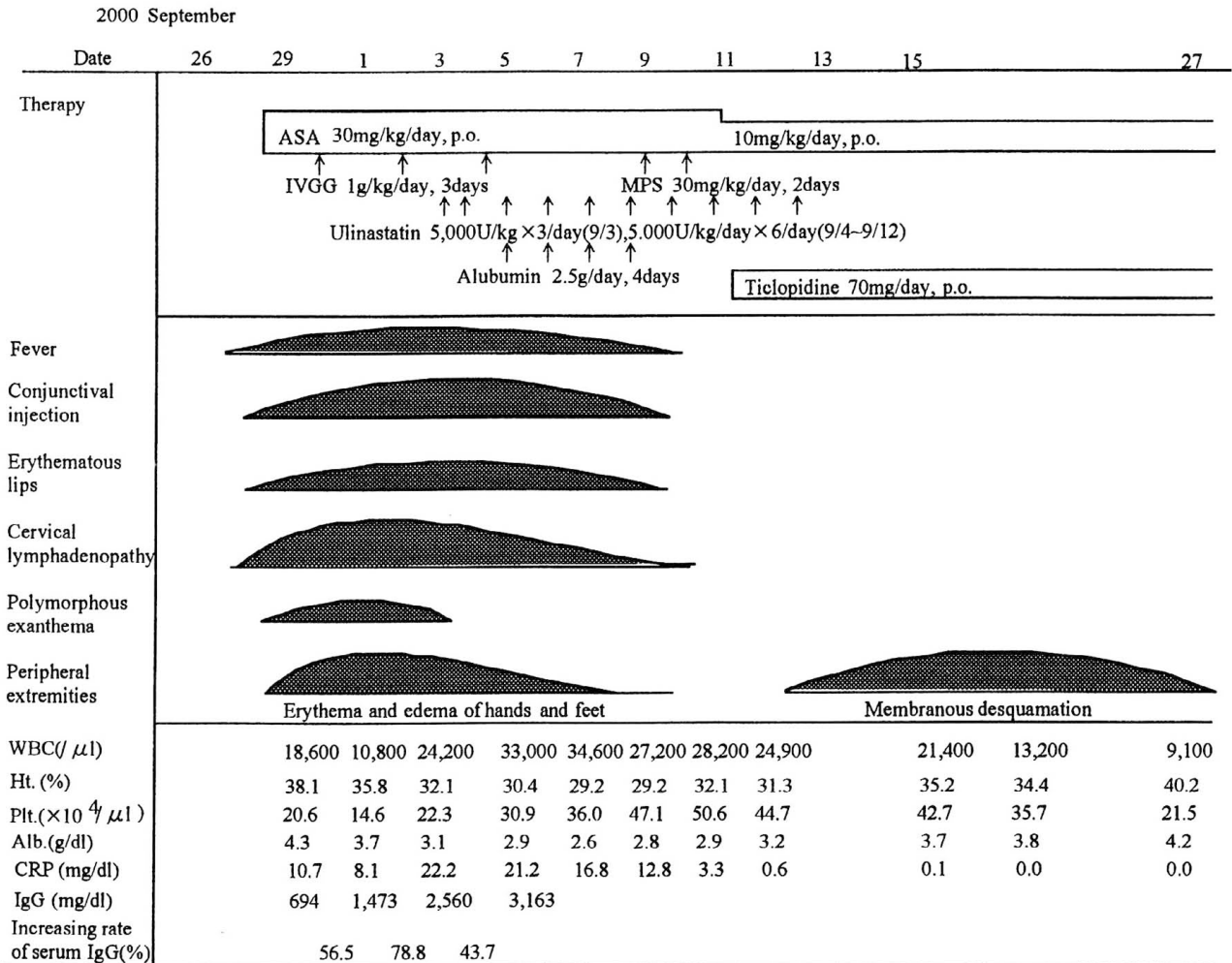
Koichi Nihei, Noriaki Shinomiya, Masako Izawa, Miyuki Saitoh,
Hiroko Kawashita, Chikako Ikeda, Toshihiko Hosono, Tsugutoshi Aoki
Second Department of Pediatrics, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine

はじめに

冠動脈病変 (coronary artery lesions : CAL) の発症の可能性が高い急性期川崎病患者に対して, 免疫グロブリン製剤経静脈投与 (intravenous infusion of gammaglobulin : IVGG) が行われる^{1,2)}。しかしIVGGが無効で, 他の治療法を必要とする症例も存在する^{3,4)}。われわれはIVGG治

療抵抗性の急性期川崎病症例は, 血清IgG値が十分に上昇しないこと, その血清IgG値の上昇程度の把握には血清IgG値上昇率 (increase rate of serum IgG level : IRG) を算出することが有用であることを報告した^{5,6)}。計算式は, 3か月以降の児に関しては以下の通りである⁶⁾。

血清IgG値上昇予測量 (mg/dl)



ASA:Acetylsalicylic acid, IVGG:Intravenous infusion of gamma globulin, MPS:Methylprednisolone

図1 T. T. 1Y10M Clinical course

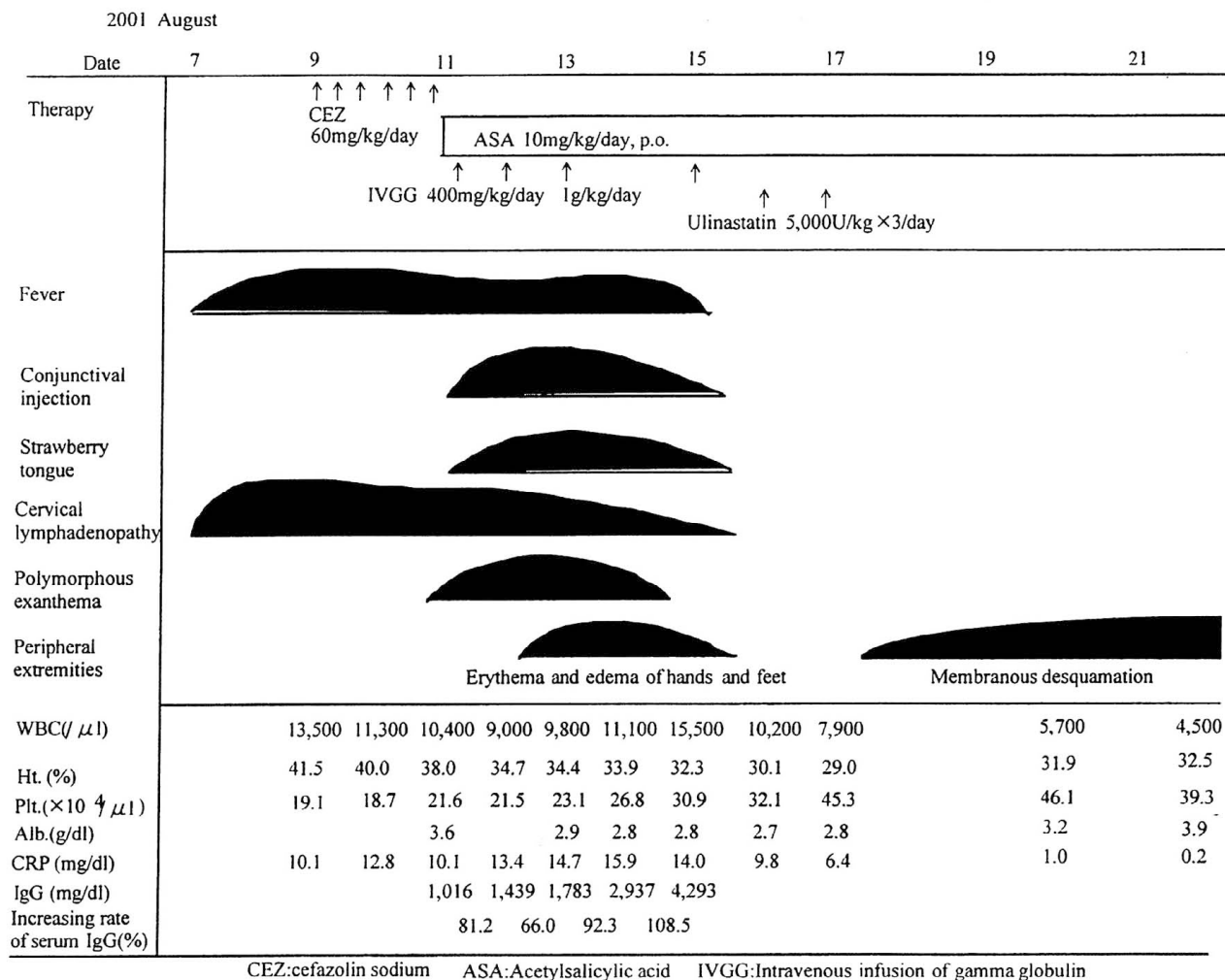


図2 R. F. 9Y5M Clinical course

= IVGG 総投与量 (mg/dl) / 体重 (kg) × 0.75
IRG (%)

= (実際の上昇量/上昇予測量) × 100

今回この指標を元に川崎病急性期管理を行った2例を呈示し、その有用性を報告する。

症例1 (図1)⁶⁾

1歳10カ月、男児。4日間の発熱、頸部リンパ節腫脹、発疹にて川崎病を疑われ近医より紹介入院した。入院時、眼球結膜の充血、口唇発赤、右頸部リンパ節腫脹、体幹を中心とした不定形発疹、手足の硬性浮腫および指趾先端の発赤を認め、川崎病診断の手引き⁷⁾の主要5症状を認める事より川崎病と診断した。

アスピリン30 mg/kg/日、分3経口投与にて治療を開始し、第5病日に原田スコア²⁾を満たした事から、IVGG1g/kg/日を行った。この時の血清IgG値上昇量は779 mg/dl、血清IgG値上昇率は56.5%であった。IVGG終了後も解熱しなかったため、第7および第9病日に初回と同量のIVGGを行った。第2回および第3回のIVGG施行時の血清IgG値上昇量は1087 mg/dlと603 mg/dlであり、IRGは78.8%と43.7%であった。計3回の1 g/kg/日のIVGGが終了

した第10病日において未だ解熱せず、主要血液検査所見においても末梢血白血球数33,000/μl、CRP21.2 mg/dlであり、炎症反応は著明高値であった。このため同日よりウリナスタチンの経静脈投与を5,000U/kg×3/日にて開始した⁸⁻¹⁰⁾。心エコー図検査は第10病日より連日行い、第11病日より両側冠動脈の拡張傾向を認め炎症反応も著明高値を持続していたことから、ウリナスタチンは5,000U/kg×6/日に増量した¹⁰⁾。以降も解熱せず、第14病日には右冠動脈に直径4.3mmの小動脈瘤が明らかになったため、家族への十分な説明を行った上でメチルプレドニソロン30 mg/kg/回の経静脈投与によるステロイドパルス療法を行った³⁾。2日間のステロイドパルス療法終了後速やかに解熱し、炎症反応も次第に改善した。右冠動脈の小動脈瘤は5.2 mmを最大径として以降退縮傾向を認めた。しかし川崎病罹患半年後に施行した冠動脈造影検査にて、右冠動脈セグメント1には直径3.5 mmの小動脈瘤が残存した。

症例2 (図2)

9歳5カ月、女児。3日間続く発熱と両側頸部リンパ節

腫脹を主訴に入院した。各種炎症反応の上昇も認めため化膿性リンパ節炎を疑い、cefazolin sodium 60 mg/kg/日の経静脈投与を開始した。しかしその後も解熱せず、第5病日には両側眼球結膜充血、莓舌、体幹を中心とした不定形紅斑、手足の硬性浮腫および指趾先端の発赤を認め、川崎病と診断した。同日よりアスピリン10mg/kg/日の分3経口投与を開始し、原田スコアは満たさなかったが経口摂取が出来ず消耗が強かったためIVGG400 mg/kg/日を開始した。以降2日間、同量にてIVGGを行ったが解熱せず、CRPは引き続き上昇しIRGは81.2%および66.0%と次第に低下した。このためIVGGの用量を400 mg/kg/日から1g/kg/日に増量し第7および第9病日に施行し、第10病日より解熱した。患児は以降順調に経過し、心合併症を始めとした有意な合併症なく退院した。

考 察

川崎病急性期にIVGGがどのような機序で有効かは未だ明らかではない¹¹⁾が、血清IgG値の上昇がIVGGの効果に密接に関連している^{5,6,12)}。IVGGにおける血清IgG値上昇度の把握にはIRGの算出が有用であり、70%以下が予後不良の指標とされる⁶⁾。

1例目の症例は総計3g/kgにも及ぶIVGGにもかかわらず解熱せず、ステロイドパルス療法を余儀なくされた症例であった。この間のIRGは56.5%、78.8%および43.7%と低値を推移しており、白血球数やCRPの急激な上昇がみられた第8病日以前に、いわゆるIVGG不応例¹¹⁾の可能性は予測しえたのかもしれない。これによりIVGGの1回投与量を早期に2g/kg/日に変更したり¹³⁾、またステロイドパルス療法³⁾や他の治療法をより早期に考慮できれば本症例の経過はより良好であった可能性がある。

一方2例目は川崎病治療開始時は原田スコアを満たさず、IVGGの適応は必ずしもない症例であったが、患児の消耗が強いためIVGG 400 mg/kg/回にて治療を開始した。しかし当初の予想に反しCRPは次第に上昇し、IRGは81.2%から66%へと低下したため、IVGGの1回投与量を増量したところ解熱した。IVGGを1g/kg/回に変更後のIRGは92.3%と108.5%であり、本例は血清IgG値の上昇がIVGGの投与量増量後十分得られ、IVGGが有効であった症例と思われた。

これまで述べてきたように川崎病急性期にIVGGを施行する場合、血清IgG値の上昇程度、特にIRGを把握する事はその管理において有用と考えられる。IRGは各種免疫グロブリン製剤間による相違はなく⁶⁾、またこれまでの我々の経験から、IVGG投与量の変更時や追加施行時においても有効な指標と思われる。

川崎病急性期のIVGG施行時にIVGGの追加や他の治療法に切り替える明確な指標は今のところ存在せず、各施設における経験的判断にて行われているのが現状と思われる。このような中で血清IgG値の上昇度、特にIRGをモニタリングする事は、これら不明な点の指標となる可能

性があり、冠動脈病変防止の観点からみた川崎病の治療成績を向上させ得ると考えられた。今後更に検討を続ける予定である。

文 献

- 1) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-1058.
- 2) Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 805-810.
- 3) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel R. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-149.
- 4) 今川智之, 横田俊平. 川崎病における血漿交換療法. *小児科臨床* 1997; 50: 2217-2221.
- 5) 二瓶浩一, 川瀬周子, 細野稔彦, 四宮範明, 青木継稔. 川崎病患児における、 γ -グロブリン投与前後の血清IgG値の変動について. *日児誌* 1997; 101: 382.
- 6) 二瓶浩一, 井沢雅子, 池田周子, 細野稔彦, 四宮範明, 青木継稔. 川崎病患児における免疫グロブリン製剤投与前後の血清IgG値に関する検討. *日児誌* 2001; 105: 1207-1213.
- 7) 厚生省川崎病研究班. 川崎病診断の手引き 改訂第四版. *日児誌* 1984; 88: 2693-2694.
- 8) 岡田昌彦, 中井伸一, 大門和枝, 本間彰, 林正, 仁藤敏昭. ショック症状を呈した重症川崎病に対するウリナスタチンおよびアンチトロンビンIII製剤の効果. *日児誌* 1993; 97: 1234-1239.
- 9) 中野正大, 山田祥子, 林幸恵, 森下雅之, 岩城利充, 豊田桃三. 急性期川崎病に対する新しい治療法: ウリナスタチン療法について. *小児科臨床* 1996; 49: 435-444.
- 10) 中野正大, 野田映子, 上條善則, 他. ウリナスタチン療法の川崎病冠動脈病変予防効果について. *Prog Med* 2000; 20: 1415-1422.
- 11) 菌部友良. 川崎病免疫グロブリン療法の問題点. *日児臨薬誌* 2000; 13: 63-68.
- 12) 岩佐充二, 矢守信昭, 安藤恒三郎, 他. 川崎病のガンマ・グロブリン追加療法の検討. *日児誌* 1998; 102: 16-22.
- 13) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-1639.

小児科臨床における ADHD の診断と methylphenidate による薬物治療の問題点

—1997-2000年の神戸大学医学部附属病院小児科発達行動外来での臨床経験から—

永瀬裕朗¹⁾, 北山真次¹⁾, 相馬 収²⁾, 岡田由香³⁾, 稲垣由子⁴⁾, 中村 肇¹⁾

1) 神戸大学医学部小児科, 2) 兵庫県立こども病院脳神経内科,

3) 神戸大学発達科学部, 4) 甲南女子大学人間科学部

Current Problems in Diagnosis and Medication of Methylphenidate against ADHD Patients in Pediatric Practice
— Clinical Experience from 1997 to 2000 in Developmental-Behavioral Pediatric Clinic in Kobe University Hospital —

Hiroaki Nagase¹⁾, Shinji Kitayama¹⁾, Osamu Sohma²⁾, Yuka Okada³⁾, Yuko Inagaki⁴⁾, Hajime Nakamura¹⁾

1) Department of Pediatrics Kobe University Graduate School of Medicine

2) Kobe Children's Hospital

3) Faculty of Human Development, Kobe University Graduate School of Cultural Studies and Human Science

4) Faculty of Human Development and Education of Konan Women's University

要 旨

1997年から2000年に神戸大学小児科発達行動外来を注意欠陥/多動性障害でよく見られる症状を主訴に受診した初診患者を対象とし、それらの診断、診断別初診時学年、methylphenidateの効果について検討した。これらの対象患者総数は増加傾向にあったが、注意欠陥/多動性障害は4年間の対象患者47例中14例であった。2000年の初診患者での初診学年の分布を診断別でみると、各疾患で特徴的な分布が見られた。2000年の注意欠陥/多動性障害の初診患者9例中8例にmethylphenidateを投与し、経過を追跡できた7例中6例で有効であった。この結果を元に小児科における注意欠陥/多動性障害の診断・治療の問題点について考察した。

緒 言

注意欠陥/多動性障害(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder:以下ADHD)は米国精神医学会の診断基準Diagnostic and Statistic Manual fourth edition(以下DSM-IV)の疾患分類の一つである。近年マスコミなどで学級崩壊など教育における問題と重ねて報じられることもあり、当科発達行動外来においても集中力の欠如、多動などADHDの主要症状を主訴に受診する患者が増加している。ADHDのDSM-IVの診断基準を図1¹⁾に示す。要約すると7歳未満から発達水準に相応しない不注意、多動-衝動性のいずれか、または両方があり社会的不適応をきたす障害といえる。しかし多動や落ち着きのなさを示す疾患はADHD以外にも数多くあり(図2)、こうした鑑別疾患の中からADHDの確定診断を導くことの難しさが指摘されている²⁾。治療面においてはmethylphenidateが70~80%の症例で有効であると言われているが³⁾、本邦においてはADHDへの投与は保険で認められていない。このようにADHDの臨床では診断・治療の両面において問題が

ある。今回我々はADHDでよくみられる主訴で当外来を受診した患者の最終診断とmethylphenidate投与例について検討し、小児科におけるADHDの診断・薬物治療の問題点について考察した。

対象と方法

当科発達行動外来の1997年から2000年の初診患者のうちADHDでよくみられる1)不注意、2)多動・衝動性、3)協調性の欠如、4)学習困難のうち一つ以上を主訴に受診した患者を「ADHD周辺群」と定義し、該当した47例についてDSM-IVのI軸、II軸をベースに、精神遅滞のみ(以下MRのみ)、広汎性発達障害(以下PDD)、ADHD、その他の疾患、I軸、II軸の診断保留に分類した。「MRのみ」とはPDD、ADHDまたはその他の疾患の合併のないMRの診断のみがたった症例である(図3)。また「I軸、II軸の診断保留」とは養育者等の訴えがあるものの社会的には不適応を起こしておらず、また児自身には問題が認められなかった症例である。ADHD周辺群の1997年から2000年の初診患者数の変遷、2000年の初診患者の初診時学年、ならびに2000年のADHD初診患者のうちmethylphenidate投与例のDSM-IVでの下位分類、薬物治療効果、副作用について検討した。効果判定は養育者、担任教諭からの情報と行動観察をもとに2人以上の当外来担当医で行った。

結 果

1997年から2000年のADHD周辺群初診患者数は図4のとおりである。全体でみると2000年に著明に増加した。各診断別ではADHDは2000年に9例と1999年以前の1から2例に比べて増加していた。MRのみも同様に1999年以前では2例から3例であったが、2000年には8例と増加していた。またPDDは1997、1998年には1例もみられな

A.(1)か(2)どちらか：

(1)以下の不注意の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しないもの：

不注意

(a)学業、仕事、またはその他の活動において、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な過ちをおかす。

(b)課題または遊びの活動で注意を持続することがしばしば困難である。

(c)直接話しかけられた時にしばしば聞いていないように見える。

(d)しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやり遂げることができない(反抗的な行動または指示を理解できないためではなく)。

(e)課題や活動を順序立てることがしばしば困難である。

(f)(学業や宿題のような)精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。

(g)(例えばおもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、道具など)課題や活動に必要なものをしばしばなくす。

(h)しばしば外からの刺激によって容易に注意をそらされる。

(i)しばしば毎日の活動を忘れてしまう。

(2)以下の多動性-衝動性の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月以上持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しない：

多動性

(a)しばしば手足をそわそわと動かし、またはいすの上でもじもじする。

(b)しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる。

(c)しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高い所へ上ったりする(青年または成人では落ち着かない感じの自覚のみに限られるかも知れない。)

(d)しばしば静かに遊んだり余暇活動につくことができない。

(e)しばしば“じっとしていない”またはまるで“エンジンで動かされるように”行動する。

(f)しばしばしゃべりすぎる。

衝動性

(g)しばしば質問が終わる前にだし抜けて答えてしまう。

(h)しばしば順番を待つことが困難である。

(i)しばしば他人を妨害し、邪魔する(例えば、会話やゲームに干渉する)。

B.多動性-衝動性または不注意の症状のいくつかが7歳未満に存在し、障害を引き起こしている。

C.これらの症状による障害が2つ以上の状況において(例えば、学校[または仕事]と家庭)存在する。

D.社会的、学業的または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在しなければならない。

E.その症状は広汎性発達障害、精神分裂病、またはその他の精神病性障害の経過中にのみ起こるものではなく、他の精神疾患(例えば、気分障害、不安障害、解離性障害、または人格障害)ではうまく説明されない。

「注意欠陥/多動性障害、混合型」：

過去6ヵ月間A1とA2の基準をともに満たしている場合。

「注意欠陥/多動性障害、不注意優勢型」：

過去6ヵ月間、基準A1を満たすが基準A2を満たさない場合。

「注意欠陥/多動性障害、多動性-衝動性優勢型」：

過去6ヵ月間、基準A2を満たすが基準A1を満たさない場合。

図1 注意欠陥/多動性障害の診断基準 (DSM-IV)

1. 精神遅滞 (Mental Retardation)
2. 広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders)
 - ・自閉性障害・アスペルガー障害など
3. 運動能力障害
 - ・発達性協調運動障害
4. 注意欠陥/多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)
5. 反抗挑戦性障害
6. 行為障害
7. コミュニケーション障害
 - ・表出性言語障害・受容-表出混合性言語障害、音韻障害・吃音症
8. 分離不安障害
9. 反応性愛着障害
 - ・被虐待など

図2 多動や落ち着きのなさを示す疾患

かったが、2000年には5例の初診患者があった。

I軸、II軸の診断保留の患者は1997年に1例、1998年に2例、2000年に4例見られた。その他の疾患は全例反応性愛着障害で1997年から1999年にかけて1から2例ずつ見られた。次に2000年のADHD周辺群の初診時学年は図5のとおりであった。26例中21例が小学校低学年以下で受診していた。診断別でみるとMRのみは就学前で8例中6例が、PDDが小学校低学年で5例中4例、またI軸、II軸の診断保留の症例は就学前と小学校低学年で2例ずつ受診していた。ADHDは全学年群で2例から3例の受診患者があった。2000年のADHD初診患者9例中のうち8例にmethylphenidate0.2~0.4 mg/kgを1日1~2回投与し

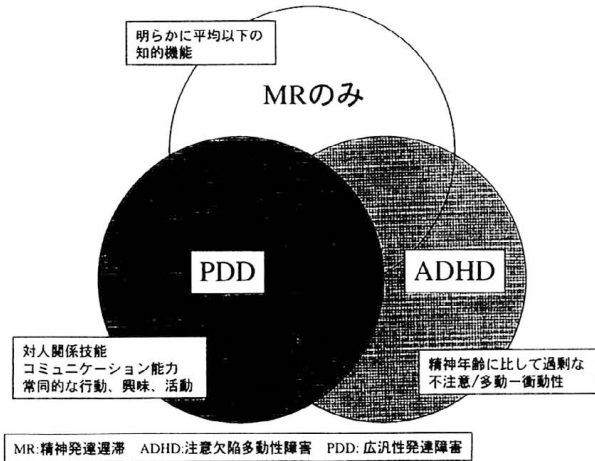


図3 今回の検討における診断分類

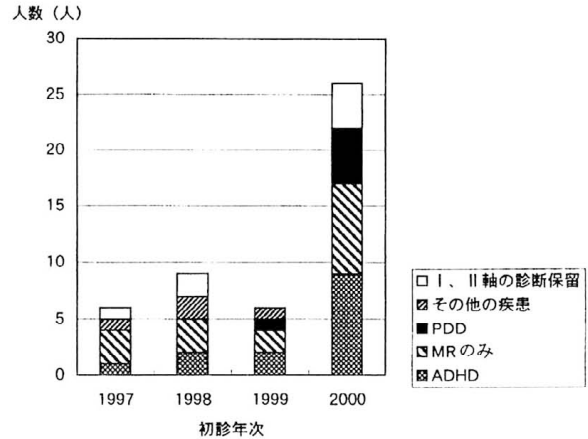


図4 ADHD周辺群の初診患者数の変遷

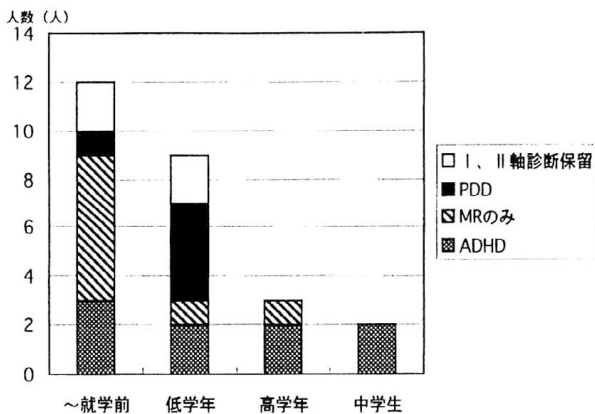


図5 ADHD周辺群の診断別初診時学年 (2000年)

| 年齢 (歳) | 下位分類 | 1回投与量 | 投与回数 | 効果 | 副作用 |
|--------|--------|---------|-------|--------------------|-----|
| | | (mg/kg) | (回/日) | | |
| 7 | 混合型 | 0.2 | 2 | 有効 (成績が向上) | 悪心 |
| 4 | 混合型 | 0.3 | 2 | 有効 (衝動的な行動が減少) | なし |
| 6 | 混合型 | 0.2 | 2 | 有効 (多動・衝動性が減少) | なし |
| 9 | 混合型 | 0.4 | 2 | 有効 (成績が向上・忘れ物が減った) | 不明 |
| 6 | 混合型 | 0.2 | 1 | 効果不明 | 不明 |
| 9 | 不注意優勢型 | 0.3 | 1 | 有効 (集中力があがった) | なし |
| 14 | 不注意優勢型 | 0.2 | 1 | 有効 (学習が改善) | 興奮 |
| 13 | 不注意優勢型 | 0.3 | 1 | 不変 | なし |

図6 Methylphenidate 投与例

た。経過を追跡できている7症例中6例で多動、衝動性の減少、成績の向上などが認められ有効と判断し、1例で不変であった。副作用は悪心、興奮がそれぞれ1例ずつ認められた。1例は投与年齢が4歳と後述する当科の適応基準から外れているが、集団生活における不適応が著しかったため投薬し不適応の改善をみた (図6)。

考察

ADHDの受診患者数の増加は児童精神科でも報告されているが⁴⁾、当外来においてもADHDの初診患者数が2000年に急増したことがわかった。また診断別ではADHD以外のADHD周辺群も同様に増加していたが、初診時学年での各疾患の分布に一定の傾向が見られた。すなわちMRのみは就学前、PDDは小学校低学年、I軸、II軸の診断保留は小学校低学年以下での初診が多く、ADHDはすべての学年群でほぼ均等の分布を示した。ADHD周辺群におけるADHDの割合は1997年から2000年の全体で見ると47例中14例で約3割であったが、学年別では2000年の就学前から低学年の初診患者では21例中5例にすぎず、診断がつかない4例とほぼ同数であった。特に低年齢群では診断がつかない症例も含めADHD以外の症例が多かった。

ADHD周辺群の増加傾向の背景には上林が指摘するところの「メディアの力」⁵⁾等が考えられるが、今回の検討では実際にADHDと診断される例は決して多くなく、その傾向は特に低年齢群が目立った。DSM-IVをはじめとした操作的診断基準は診断項目に単純に当てはめていくと過剰診断となりえるため、使用に先立って十分な臨床経験が必要であると指摘されている^{2,6,7)}。近年では多くの一般書にこうした診断基準が取り上げられているが、今回の結果は早期受診、早期治療につながるという利点と過剰診断が増えるという危険性を示唆しているのではなかろうか。次に薬物治療についてであるが、本邦においてはmethylphenidateの保険適応は「ナルコレプシー、抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬と

1. DSM-IVにてADHDと診断される。
2. 6～15歳であること
3. 本人及び両親の同意が得られる。
4. 精神発達遅滞を認めない。
5. 環境調節によっても症状の改善を見込めない。

図7 ADHDに対するmethylphenidate適応基準
(神戸大学小児科発達行動外来)

の併用、難治性うつ病、遷延性うつ病」に限られているため当科では原則的に図7に示す適応基準に照らした上で投与している。今回のmethylphenidateによる治療効果は従来報告されている70～80%という有効率とほぼ一致した。また副作用については悪心、興奮がそれぞれ1例ずつで見られたが、ともに症状は軽度であり投与中止には至らなかった。このような高い治療効果を反映している為かmethylphenidateはADHDの治療薬として多くの文献で言及されており、実質的には本邦においても第一選択薬となってきた。しかし保険外使用、薬物依存等の問題点から、第一選択薬とすることへの警鐘も鳴らされている⁸⁾。今後の適正使用のためにも早期の臨床試験と保険適応の確立が待たれる。

文 献

- 1) 高橋三郎, 大野裕, 染谷俊幸訳. DSM-IV精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 東京, 1995.
- 2) 生地新. AD/HDの診断. 精神科治療学 2002; 17: 15-26.
- 3) Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 85S-121S.
- 4) 佐藤泰三. 公立精神病院における児童青年期精神科医療の現状と課題 都立梅ヶ丘病院の臨床から. 精神医学 1999; 41: 1277-1283.
- 5) 上林靖子. AD/HD: その歴史的展望. 精神医学 2002; 17: 5-13.
- 6) 山崎晃資. 児童期精神障害とその分類—ICD-10とDSM-IV—. 小児科診療 2000; 10: 1559-1566.
- 7) 宮本信也. 小児の精神(発達)障害の分類と診断: ICD-10とDSM-IVの特徴と使い方. 小児内科 2000; 32: 1263-1271.
- 8) 山田佐登留. AD/HDの薬物療法の現状. 精神科治療学 2002; 17: 35-42.

一般演題 (抄録)

- ・小児に投与する薬剤中に含まれている propylene glycol は安全か
尿有機酸分析における propylene glycol の検出の経験
—vehicle としての問題点—
山口 修一・他
- ・新生児における Cefozopran (CZOP) の薬物動態
坂田 宏・他
- ・クロモグリク酸ナトリウムの吸入時薬物動態
佐倉 伸夫・他
- ・プロポフォールによる鎮静時の循環動態の変化
—アトロピン前投与の効果—
馬渡 英夫・他

一般演題 (抄録)

小児に投与する薬剤中に含まれている propylene glycol は安全か 尿有機酸分析における propylene glycol の検出の経験

— vehicle としての問題点 —

山口 修一, 松本 智尋, 千葉 正道, 山口 明, 山本 英明, 会津 克哉, 望月 弘
埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科

The Questionable Safety of Propylene Glycol in Drugs for Child Use
and Precautions of the Organic Acid Analysis of Urine for Inborn Errors of Metabolism
—the Problem of the Vehicle—

Shuichi Yamaguchi, Tomohiro Matsumoto, Masamichi Chiba, Akira Yamaguchi,
Hideaki Yamamoto, Katsuya Aizu, Hiroshi Mochizuki
Division of Endocrinology and Metabolism

propylene glycol (1,2 propanediol; 1,2-PD, 以下 PG) は、医薬品、化粧品の vehicle として最も安全な化学物質として米国 FDA から認められ、広く用いられている。しかし、米国 EPA¹⁾ および ATSDR²⁾ は、これまでの副作用とみられる報告をふまえて 1997 年に PG の毒性に関する報告をした。これまでに新生児から成人における PG 投与後の急性毒性と思われる症例が、14 例報告されている。PG の代謝に及ぼす影響としては、高乳酸血症 (lactic acidosis)、血漿 osmolality の上昇などがある³⁾。先天代謝異常症検査の尿分析において、PG を検出した例を経験した。その由来は PG 含有薬品の投薬によると考えられた。PG は、人体、特に乳幼児において、どのような影響があるのかを検討する必要があると思われた。

方 法

尿の有機酸分析は核磁気共鳴分析法 (NMR) を用いた。我々の方法⁴⁾ を用い Varian Unity-300 で分析した。

結 果

患者は痙攣を主訴に入院し、尿の有機酸分析を行った。NMR にて PG の signal が検出された。この患児は phenobarbital elixir を投与されており、この薬剤に vehicle として PG が含まれており、それが由来で尿中に PG が排泄されていると考えられた。この患児への phenobarbital elixir の投与を中止し、他の薬剤に変更後は PG の尿中排泄は消失した。

考 察

FDA が安全であるといっていたものの、PG がどのような状況で毒性を表すのかは人体での検討がなされていない³⁾。PG を含む薬剤は、当センターで購入している薬剤だけでも注射薬、経口薬、軟膏などをあわせて 40 品目近くあ

る。これまでに、先天代謝異常症の検査で原因不明の高乳酸血症などにおいて PG の関わりについても注意をすべきと考える。また、生体への PG の毒性に関しての調査、研究も必要であろう。それまで、とりあえずは、PG 含有薬品については、薬品そのものの効果のみならず、PG の存在とその影響について警告すべきと思われる。PG 分析に NMR が有用であると Meshitsuka ら⁵⁾ が報告しており、われわれも同様の結果を得た。スクリーニングとして最も容易と思われる。

文 献

- 1) USEPA (U. S. Environmental Protection Agency) May 7, 1997 Federal Register notice. 62 Fed. Reg. 24, 925.
- 2) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), Toxicological Profile for Ethylene Glycol and Propylene Glycol, ATSDR, U. S. Department of Health and Human Service. September 1997; PB98-101108.
- 3) LaKind JS, McKenna EA, Hubner RP, Tardiff RG. A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. Crit Rev Toxicol 1999; 29: 331-65.
- 4) Yamaguchi S, Koda N, Eto Y, Aoki K. Rapid screening of metabolic disease by proton NMR urinalysis. Lancet 1984; 2 (8397): 284.
- 5) Meshitsuka S, Inoue M, Seki A, Koeda T, Takeshita K. Screening of urine by one-dimensional and pulsed-field gradient two-dimensional ¹H NMR spectroscopy: intoxication by propylene glycol in an infant patient. Clin Chim Acta 1999; 279: 47-54.

新生児における Cefozopran (CZOP) の薬物動態

坂田 宏, 白井 勝, 梶野 真弓, 佐藤 敬, 小久保 雅代
旭川厚生病院小児科

Pharmacokinetics of Cefozopran in Newborns

Hiroshi Sakata, Masaru Shirai, Mayumi Kajino, Takashi Sato, Masayo Kokubo
Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

はじめに

CZOPは新生児の細菌感染症に適応が認められている数少ない抗菌薬の一つである。しかし、新生児特に低出生体重児あるいは腎機能障害時における薬物動態の成績は充分とはいえないので検討を行った。

対象・方法

対象は2000年1月から2001年3月までに当院NICUに入院し、子宮内感染が疑われて出生日からCZOPを投与された新生児6名である。原則的にCZOPは12時間ごとに20 mg/kgを注射用蒸留水で敵宜しく希釈し、5分間かけて静注した。

血中濃度は生後3日目に投与終了後0.5・1・2・4・6時間に末梢から採血し、E. coli NIHJ 株を検定菌としたbioassayで測定した。

結果

6例の成績を示す(在胎期間, 出生体重, 血清クレアチニン, 半減期の順。

正期産成熟児は2例で, Case1 (38.0 weeks, 2922g, 0.8 mg/dl, 1.9 hours) とCase2 (40.4 weeks, 3170g, 1.0 mg/dl, 3.0 hours)。早期産低出生体重児も2例でCase3 (35.7 weeks, 1532g, 1.0 mg/dl, 2.2 hours) とCase4 (29.6 weeks, 1356g, 0.4 mg/dl, 2.5 hours)。腎機能障害も2例で, Case5 (38.3 weeks, 2460g, 1.9 mg/dl, 16.6 hours) とCase6 (37.6 weeks, 2780g, 1.5 mg/dl, 18.8 hours) であった。

考察

今回の成績では成熟児と低出生児の間では大きな差はみられなかった。半減期から考えると8時間毎の投与が望ましいと考えられた。血清クレアチニンが1.5 mg/dl以上の腎機能障害では半減期が16時間以上とかなり遷延していたので投与間隔も少なくとも24時間あけるべきと思われる。

クロモグリク酸ナトリウムの吸入時薬物動態

佐倉 伸夫, 藤高 道子, 加藤 恭博, 川口 浩史
広島大学医学部小児科

Pharmacokinetics of Inhaled Disodium Cromoglycate

Nobuo Sakura, Michiko Fujitaka, Yasuhiro Kato, Hiroshi Kawaguchi
Hiroshima University, School of Medicine, Department of Pediatrics

目的

グロモグリク酸ナトリウム (DSCG) は小児気管支喘息に頻用される吸入剤であるが, 吸入の巧遅で効果が一定せず薬効判定が困難であった。我々は臨床応用可能なDSCG血中濃度測定法を開発し, 効果的吸入法を検討した。

方法

血中濃度測定は我々の開発したHPLC法を用いた¹⁾。DSCG効果は吸入療法開始前後の喘息点数(発作点数+治療点数)の減少率で判定した。

結果

同じ吸入法でもDSCG吸入法5分の血中濃度(C5)は個人差が大きく, 約10倍の差があった。喘息発作予防効果はC5が4 ng/ml以上で認められた²⁾。

この濃度を期待する吸入法はインヘラー単独使用では困難で, 超音波吸入器使用が効果的であった。また, 超音波吸入器使用でもDSCG単独吸入器よりは気管支拡張剤併用吸入が勝っていた。吸入器はコンプレッサー式よりも超音波式が勝っていた。インヘラー単独ではC5を4 ng/ml以上にするのは困難でもスプレーを附属させれば可能である。その際, インヘラー吸入は2パフ吸入が推奨されているが, スペー

サーへは一度に2パフを噴霧して1回で吸入するよりは, 1パフ噴霧毎吸入を2回繰り返す法が効果的であった³⁾。

考察

従来DSCGの吸入効率は尿中排泄量でモニターされてきたが, 口腔粘膜からの吸収などの他の影響を排除できず, 不正確であった。HPLCによる吸入後の血中濃度測定で効果的吸入法を確立できた。しかし, これらの効果的吸入法といえども, 個人差があり効果不十分で血中濃度が4 ng/mlに達しない例では増量あるいは増回が必要である。

文献

- 1) Kato Y, Muraki K, Fujitaka M, Sakura N, Ueda K. Plasma concentrations of disodium cromoglycate after various inhalation methods in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 154-157.
- 2) Kato Y, Muraki K, Fujitaka M, Sakura N, Ueda K. Disodium cromoglycate use in children and adolescents with asthma: correlation between plasma concentrations and protective effects for various inhalation methods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 553-558.
- 3) submitting

プロポフォールによる鎮静時の循環動態の変化 —アトロピン前投与の効果—

馬渡英夫¹⁾, 塩津麻美¹⁾, 藤田直人¹⁾, 西村真一郎¹⁾, 上田一博¹⁾, 田中裕之²⁾

1) 広島大学医学部小児科, 2) 麻酔蘇生科

Effects of Pretreatment with Atropine on the Hemodynamic Response to Propofol Sedation in a Child

Hideo Mawatari¹⁾, Mami Shiotsu¹⁾, Naoto Fujita¹⁾, Sin-Ichiro Nishimura¹⁾,
Kazuhiro Ueda¹⁾, and Hiroyuki Tanaka²⁾

Department of Pediatrics¹⁾, and Anesthesiology and Critical Care Medicine²⁾,
Hiroshima University, School of Medicine

プロポフォールは投与中止後、速やかに覚醒することから、検査の際の鎮静に適している。しかし、血圧低下や徐脈の副作用も知られている。我々はEwing sarcomaの3歳女兒に対し、プロポフォールを使用して1日に2回、計18回の鎮静を行って、放射線療法を施行した。導入は2.5 mg/kgを3分以上かけて静脈内投与し、4-8 mg/kg/hで維持した。

自発呼吸下に酸素を3 L/分マスクにて投与した。5回目の鎮静で収縮期血圧が80 mmHgに低下、心拍数も68/minに低下したものの、アトロピン0.01 mg/kgの静注により速やかに回復した。その後の13回はアトロピンの前投与を行ったので、その効果について検討した。

プロポフォールによる収縮期血圧の前値からの低下は平均18.0 mmHgから、アトロピンの前投与により3.7 mmHgに抑えられた。同様に拡張期血圧の低下も平均14.5 mmHgから4.6 mmHgに、心拍数の低下も平均17.3/minから7.5/minに抑えられた。アトロピンの前投与を行った方が循環動態の変動が少なく、かつアトロピンそのものによる重篤な副作用は認められなかった。治療に要した平均時間は11.9分、プロポフォール中止後、覚醒するまでの平均時間は17.5分であった。

プロポフォールは小児の長期間の鎮静に用いることは推奨されていないものの、短時間の鎮静には適しており、アトロピンの前投与を行うことでより安全に鎮静を行えると思われた。

資 料

資料：ランチョンセミナー

乳児のRSV感染症の臨床的インパクトとその対策

武内 可尚
川崎市立川崎病院

Clinical Impact and Management of Respiratory Syncytial Virus Infections in Infants

Yoshinao Takeuchi, M D
President, Kawasaki Municipal Hospital

RSVは、北半球では晩秋から春に至る冬期に毎年流行する非常にポピュラーな呼吸器系ウイルスである。川崎市立川崎病院小児科での20年に及ぶ疫学調査では、毎年12月に流行のピークを示し、小児科外来に「かぜ」で受診する3歳未満児の40%以上がRSVに感染していることがわかっている(図1)。

RSVはparamyxovirus科に属するRNA型ウイルスで、直径150nmのいびつな球形をしている。表面に多数の棘が突出しているが、他のパラミクソウイルスの仲間の麻疹ウイルス、パラインフルエンザウイルスなどと違って、血球を凝集する性質はない。RSVは当初チンパンジーの鼻かぜのウイルスとして

デビューしたが、翌年Chanockによりrespiratory(呼吸器由来の) syncytial(合胞を形成する) virus(ウイルス)と命名された。

RSVには生涯何度でも感染する。まず1歳の誕生日までに70%の乳児が初感染し、2歳までに事実上100%の乳幼児が罹患する。しかも半数の乳幼児は2度目の感染を経験する。RSV感染に伴う症状は、血中のRSVに対する中和抗体レベルと逆相関することも解っている。

RSVに感染すると、2~5日の潜伏期の後、水様性鼻汁、咳が出現して外来に受診することになる。この時点では、全くの普通感冒・「かぜ」以外の何物でもない。発熱は受診す

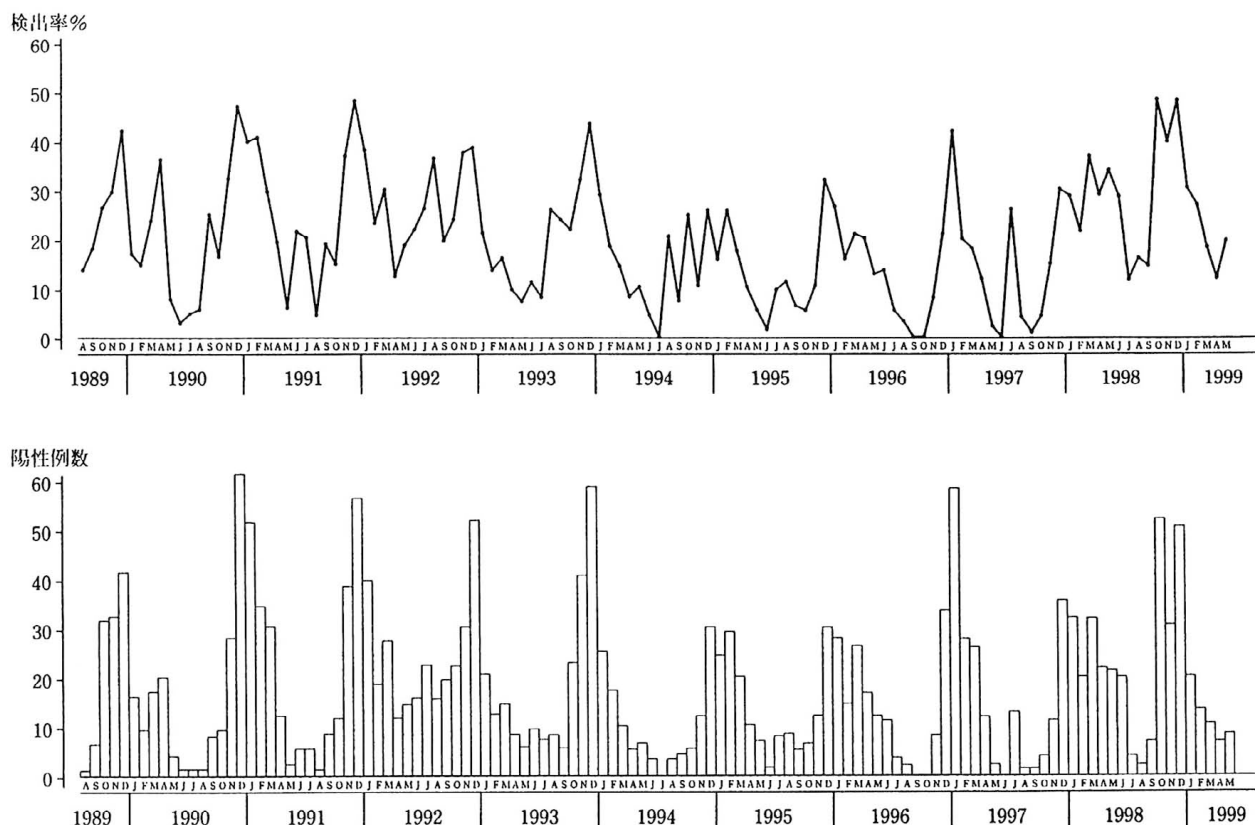


図1 RSV検出状況(3歳未満児)
(川崎市立川崎病院小児科)

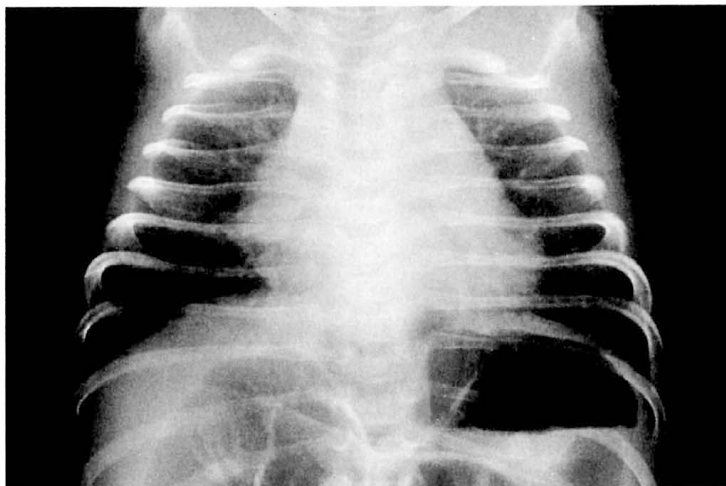


図2 RSV細気管支炎(2ヵ月, F)の胸部X線写真
(川崎市立川崎病院小児科)

る乳幼児の半数ぐらいに認められる。咽頭発赤は著明ではない。咳がつづく内、喘鳴が聞こえるようになる。受診したその日に胸部ラ音が聴取される例もある。胸部X線写真では肺炎像は認められない。更に憎悪する例では、呼吸数が1分間に60以上になり、明らかな呼吸苦がみえてとれるようになる。このような状態になっても無熱の例も少なくない。特に生後3ヶ月未満児ではそうである。この時点で胸部X線撮影をすると、横隔膜が下方に押し下げられ、肋骨の間は拡大し水平化、肺そのものが膨らんでいる所見が認められる(図2)。肺炎像は認められない。即ち細気管支炎 bronchiolitis である。上気道から下気道にRSVの感染が拡大すると、気管支から肺泡道に至る細気管支の繊毛上皮がRSVで破壊され脱落し、炎症性滲出物とともに細気管支内腔を埋めつくす。このため、細気管支は閉塞し呼吸はトラップされるため、肺の過膨張が生じる。低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じ呼吸性アシドーシスに陥る。こうなったら酸素 TENT や輸液だけではなかなか改善されず、気管内挿管による人工換気が必要となる。基礎疾患のない健康な乳児では、2~3日で抜管できるが、もし未熟児上がりで気管支肺異形成 BPD などの慢性肺疾患 (CLD) を持っているような乳児では、集中治療が長引き、その間に合併症を併発したりして、難治であるばかりか、命を落とすことにもなる。左右短絡があつて肺高血圧を伴っている心不全児や、免疫不全児も RSV にきわめてハイリスクである。

アメリカでは、年間9万~10万人の乳児がRSVで入院するといわれている。人口比で考えると、日本でも4万人ほどの乳児がRSVで入院することになる。川崎市立川崎病院の小児科には1983, 84年に128例のウイルス学的に証明されたRSV感染例が入院した。インフルエンザでの入院例数よりも多く、年間の小児科総入院例数の6%であった。1999, 2000年の2年間では148例のRSV入院症例が認められたが、小児科全入院症例数に対してはやはり6%であった。我々の小児科では0歳児のRSV感染症での平均入院日数は11日、平均医療費は43万円余であった。別に、ICUに収容された例で

は200万円前後であった。

このようなRSV感染による重篤な健康被害ならびに経済的損失を防止するため、アメリカでは30年前、不活化ワクチンの開発を試みた。しかしそのワクチンで感作された乳児はその後RSVに感染すると、より重篤な肺炎を発症する事が解った。それでもRSVの感染防御の標的である fusion protein (Fタンパク) を精製して抗原とした成分ワクチンが試作され治験がおこなわれた。ただし、RSVに既感染であることが解っている幼児を対象にした。ワクチン接種でRSVに対する中和抗体は上昇し、つぎのRSV感染は防御できた。そしてアレルギー反応も生じなかった。しかし未感染乳児に対する治験はおこなわれていない。精製されたFタンパクであってもアレルギー反応が起こることが考えられる事と、低月齢

の乳児に成分ワクチンを接種してもなかなか抗体が上昇しないので、十分な効果が期待できない事がワクチン開発が頓挫した理由とおもわれる。すなわちワクチンによる能動免疫はとりあえず諦められた。

母親から経胎盤性に十分な抗RSV中和抗体をもらって生まれてきた新生児や低月齢乳児の場合、RSV感染が重篤化しない事実がある。呼吸器感染症でも下気道の免疫はIgGが大きく担っているわけであるから、血中の中和抗体は下気道感染の重症化防止に役立っている証拠と考えられる。そこで高力価のRSV中和抗体を含むヒトの血清を集め、 γ -globulin 製剤として、ハイリスク乳児に静注する方法が実施に移された。RSV-IGIV法と呼ばれる。 γ -globulinによる受動免疫を定期的に乳児に施して、冬期の数ヶ月間のRSVシーズンを乗り切る作戦である。確かにこの方法は成功し、アメリカでは認可された。日本でもこれの治験を行うべく、未熟児やRSVの専門家が集まってアメリカやヨーロッパでの成績を検討してきた。しかし、この高力価RSV γ -globulinはいくつかの問題をかかえていた。第1は、ヒトの血液製剤であることから未知の病原体が含まれている可能性、第2は、15ml/kgという大量の製剤を4時間かけてゆっくり静注しなければならないので、低出生体重児の循環血液量からみて、これだけの容量負荷・タンパク負荷をかけることはかなり危険が伴うのではないかと考えられた。またこれを1ヶ月に1度くり返すことの繁雑さと費用から考えて、少なくとも日本の実状では導入は難しいということになった。そうこうしている内に、アメリカのMedImmune社では、マウスでRSVモノクローナル抗体を大量に産生させることに成功し、ヒトIgGの超可変領域にマウスの抗体を遺伝子工学的手法で置換させたヒト化モノクローナル抗体の作製に成功した。これをMEDI-493と呼んだ。このヒト化モノクローナル抗体の抗RSV中和抗体の力価は、RSV-IGIVに比べ100倍も高く、そのため15mg/kgの少量で十分な有効血中濃度が得られることがわかった。これがアメリカで認可された。

2000年に、RSVシーズンの後半から日本で治験が行われ、

毎月1回筋注することで有効血中濃度も保てることが実証された。1ヶ月後のトラフ濃度を海外のデータと比べても日本人の方が少し高値を示すほどであった。

この抗RSVヒトモノクローナル抗体製剤は一般名をパリビズマブ (Palivisumab)、製品名をシナジス (Synagis) と呼ぶ。1バイアル50mgと100mgの2種類があるが、いずれも注射用水で用時溶解し、100mg/mlの濃度に調整して、15mg/kgを大腿前外側部に筋注する。これをRSVシーズン中、最大5回まで1ヶ月おきにくり返す。

シナジスは、RSV感染症の治療用には適応が認められていない。あくまでも予防にのみ用いられる。その条件は、RSV流行期を間近にひかえた、あるいは流行期に生まれた ①在胎期間28週以下の早産児で、12ヶ月以下の新生児及び乳児 ②在胎期間29週～35週の早産児で、6ヶ月以下の新生児および乳児 ③過去6ヶ月以内に気管支肺異形成 (BPD) の治療を受けた24ヶ月齢以下の新生児及び乳児となっている。

肺高血圧を伴った先天性心疾患児もRSV感染で心不全が

コントロールできなくなることから、このようなケースにもシナジスによるRSVの予防が強く要望されている。アメリカでもなく治験が終了するときいている。大量の γ -globulinの静注と異なり、少量の筋注で済むシナジスは、心不全への負担を心配することなく使用できるので、早く成果を手にしたところである。また、院内感染の防止目的にも使えるようになることを期待している。

シナジスは、2002年今年1月17日に輸入が許可された。薬価は4月にならないと決まらないようだが、全国の未熟児関係施設では早く入手したいという申し込みが多数寄せられている。

抗RSV薬のリバビリンが、いろいろな理由でわが国での治験も行われなかったこと、そしてアメリカでも、使い勝手の悪さや、臨床的効果がいまいち不明瞭である点、そして高価であることなどから、ほとんど使われなくなっている。従って、抗RSVヒトモノクローナル抗体であるシナジスの登場は、大変な福音である。その必要性を十分に理解して早期に認可してくださった日本の厚生労働省当局に深く感謝している。