

日本小児臨床薬理学会雑誌

第22巻

第1号

平成21年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 22 No. 1

2009

巻頭言	村山純一郎	
特別講演	Taking Guesswork Out of Paediatric Drug Development : Using the Knowledge of Biology in the Prediction of ADME in Children Amin Rostami-Hodjegan	1
教育講演	医学部と薬学部に期待する小児臨床薬理教育	関野 秀人 3
	小児医療に役立つ Pharmacogenomics	鈴木 洋史・他 4
啓発講演	小児感染症疾患に対する抗菌薬の適正使用 —抗菌薬管理 (Antimicrobial Stewardship) の重要性とその実現に向けて— 齋藤 昭彦	13
シンポジウム I-1 : 小児薬物療法の開発・適正化の推進に向けて —具体的疾患治療薬に対する取組み—		
	座長 伊藤 進・神谷 太郎	17
	ダウン症候群患者に対する塩酸ドネペジル療法	近藤 達郎 18
	AD/HD 治療薬	宮島 祐 19
	若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得	森 雅亮・横田 俊平 20
シンポジウム I-2 : 小児薬物療法の開発・適正化の推進に向けて —開発・適正化の推進—		
	座長 中川 雅生・石川 洋一	29
	学会薬事委員会の取組み	伊藤 進 30
	厚生労働省の取組み —規制当局の立場から—	三嶋 克彦 34
	厚生労働省の取組み —研究開発の立場から—	佐藤 岳幸 42
	The European Paediatric Regulation	Dr Agnès Saint Raymond 49
シンポジウム II : 小児治療学教育のニーズ		
	座長 伊藤 真也・松倉 誠	51
	臨床薬理学の教育現場から	立石 智則 53
	小児治療学教育のニーズ —薬剤師の立場から—	湯川 榮二 59
	看護師の立場から	井出 由美 62
原著論文		
	小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因 —子どもと保護者の治験参加モチベーションに関するアンケート調査結果から— 永縄由美子・他	67
	小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因 (第2報) —乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果から— 木下 博子・他	72

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

小児用医薬品開発の現状および小児治験に対する医師の認識 —アンケートの結果から—	中川 雅生・他	77
母体ロフラゼン酸エチル（メイラックス）投与後出生した新生児3例の経験	河田 興・他	83
マイクロ空間を有する細胞培養チップの開発	一丁田（江尻）洋子・他	87
バルプロ酸により誘導される神経線維腫症Ⅱ型原因蛋白 Merlin による神経分化過程の解析	宮本 幸・他	90
小児における医薬品の適応外使用 —特に錠剤・カプセル剤の粉碎処方の実態—	藤田 彩子・他	96
小児期発症腎疾患患者においてミゾリビン血中濃度に影響をあたえる 薬動学的パラメータの検討	富家 俊弥・他	100
急性前骨髄性白血病を発症したクローン病患儿のレチノイン酸薬物動態	瀧谷 公隆・他	104
日齢43よりパミドロネート周期的点滴静注療法を導入した骨形成不全症の1例	若林 仁美・他	108
速放性 methylphenidate から OROS [®] MPH に変更した ADHD 症例の臨床的検討	山下裕史朗・他	113
新生児集中治療室における抗菌薬の適正使用に関する調査	大久保賢介・他	116
Wilson 病に対する亜鉛製剤の服用法に関する検討	清水 教一・他	120
製薬企業経営の視点から見たアンメットニーズ医薬品の開発推進上の問題点及びその解決方法 —ウィルソン病治療薬と新生児けいれん治療薬の経験から—	塩村 仁・他	124
過去5年間にみる小児集団を対象とした母集団薬物動態試験の文献調査と評価	佐々木智啓・他	129
大西記念小児臨床薬理学会賞		
極低出生体重児（VLBWI）でのミカファンギンの薬物動態に関する検討	鈴木 雅美・他	133
一般演題（抄録）		
児童・思春期うつ病臨床試験における症例獲得の問題点 —被験者募集広告に対する反応—	長谷川 典・他	137
悪性高熱症の家族歴を有する患儿の麻酔経験	高橋晋一郎・他	138
薬物有害反応関連遺伝子マーカーを求めて（中間報告）	田中 敏博・他	139
メソトレキセート大量療法において排泄遅延を起こした急性リンパ性白血病乳児の1例	飯盛美由紀・他	140
早産・低出生体重児におけるテオフィリンの代謝変動	河内山佳英・他	141
当科における早産児の無呼吸徐脈発作に対する経口カフェイン療法	箕面寄至宏・奥 起久子	142
NICUにおける血清クレアチニン値に基づく塩酸バンコマイシンの投与設計（第2報）	藤山 綾子・他	143
川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為化比較試験（RAISE Study）	小林 徹・他	144
ランチオンセミナー		
日本におけるRSウイルス重症感染症	渡部 晋一	145
モーニングセミナー		
テオフィリン投与中の痙攣と熱性痙攣について	山岡 明子	149
第37回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		153
平成21年度論文審査協力者への謝辞		155
会 則		156
投稿規定		158
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		160
編集後記		161

【巻頭言】

第35回日本小児臨床薬理学会

平成20年12月5日（金）、6日（土）の両日に「小児医療における医薬品のあり方と今後の展望」をメインテーマとした第35回日本小児臨床薬理学会学術集会を東京新宿、NSビル30階会議室にて開催させていただきました。

我が国では約14,000種の医薬品が市販されていますが、平成19年度厚生労働科学研究レギュラトリーサイエンス部門石川班で報告書されておりますように小児に適用されるのは市販医療用医薬品の約30%でありTherapeutic orphanの域を脱却していないことから、小児科医師が日常の診療でこどもに安心して適用できる医薬品の具体的な承認・認可制度を1日でも早く確立したく、そのあり方につきましてレギュレーション、製薬技術、小児科学、小児薬物療法に精通された諸先生にご講演を依頼し、また、最新の医療技術や医薬品のトピックスを一般演題でのご口演、さらに、ランチョンセミナーでご講演いただきました。

小児用医薬品承認につきましては海外、特にEUと米国が世界をリードしていることからEUで活躍中のAgnes氏を招聘しシンポジウムに参加いただきました。EUは少なくとも中央薬事審議会に小児のための医薬品承認専門部会が設置されており、承認のスピードが我が国と比べ極めて迅速でありました。

教育講演1として厚生労働省 関野秀人先生から「医学部と薬学部に期待する小児臨床薬理教育」をテーマに学部学生のと時から成長の過程で激変する生体環境における基礎薬理の習得の重要性が強調された。引き続き開催されましたシンポジウム2「小児治療学教育のニーズ」では医師、薬剤師、看護師の立場から「こども」を保るため医学、薬学、看護学に加えられるべき教育カリキュラムについて終了時間をオーバーするディスカッションが繰り広げられました。

教育講演2として東京大学医学部附属病院 薬剤部長 鈴木洋史先生から「小児医療に役立つPharmacogenomics」についてオーダメイド医療、遺伝子治療、薬物の人体への作用の予測など具体例を示し、新規性と今後の小児医療への応用の示唆に富んだご講演をいただきました。

2日目、小児薬物療法に必須の用法・用量を判断するためには発達生理学にもとづく代謝酵素の成熟過程を理解する必要があり、特別講演の演者としてSheffield大学Amin Rostamini教授を招聘し、発育過程で変化するPK/PDパラメータのとらえ方と理論構築の考えかた、そして、構築された薬物動態学的理論を実症例に適用し得られたエビデンスにより適切な小児適正薬物療法についてご講演をいただきました。また、小児感染症への適切な治療に必須の基礎知識、抗菌剤と抗真菌剤の選択基準と使用上の諸注意、使用中の抗菌剤・抗真菌剤の効き目評価、薬剤の変更などについて国立成育医療センター 第1専門診療部 齋藤昭彦先生より日常の医療提供に有用なご講演をいただきました。

一般演題につきましても両日共に治療から臨床研究、新規性の高い、小児臨床特有の課題を克服する若き小児臨床研究者の発表が続きました。なお、本会でご口演の内容を論文にまとめ投稿され採択となりました論文が掲載されています。

第35回日本小児臨床薬理学会学術集会を通じ、日常診療、臨床研究、日常業務、新規医薬品開発研究など多方面で活動されている会員皆様の躍動によって小児に温かい医療が提供されることを確信いたしました。

本会は2日間でご一般演題24、啓発・教育講演3、シンポジウム2、特別講演1、モーニングセミナー1、ランチョンセミナー2、そしてイブニングセミナー1で構成されました本会を盛会のうちに終了することができました。これも偏に「小児への思いの強い」本会を支えていただきました関係各位、ご参加いただきました諸先生のご協力の賜であり、この場を借りて皆様に心より御礼申し上げます。

第35回日本小児臨床薬理学会年会会長

村山 純一郎

特別講演

Taking Guesswork Out of Paediatric Drug Development : Using the Knowledge of Biology in the Prediction of ADME in Children

Amin Rostami-Hodjegan

University of Sheffield and Simcyp Ltd, Sheffield, UK

In 1984 Les Benet and colleagues wrote : “At any point in the history of health care, our knowledge was considered to be quite extensive; however, in perspective, the knowledge of yesterday seems to have been very limited, just as today’s knowledge can be expected to seem one day as such”.

They extended their comments by advocating for appreciation of physiologic constraints when applying basic scientific and mathematical concepts to pharmacokinetics.

Since then, efforts to predict ADME characteristics from *in vitro* data with the aid of modelling and simulation (M&S) have been on the rise and have formed a significant part of the new move towards quantitative pharmacology. The techniques involved enable the researcher to take full advantage of investigating parts of the systems (human body), interaction of drugs with these parts in isolation, and re-assembling various different models to mimic real life scenarios. This approach can incorporate some age dependent individual attributes such as metabolism by each enzyme and inform us regarding most likely outcome of using drugs under these conditions *prior* to administration of the drugs.

The application of population pharmacokinetics in the later stages of drug development has enabled us to recognise the most relevant covariates of drug PK and PD (including the effects of age) for many drugs. However, many of these co-variates can be easily identified at earlier stages ; thus, even very first POPPK studies are “confirmatory” rather than being the first step in our “learning”. Although our understanding of how the human body works may not be extensive, available knowledge is nevertheless predictive of PK in many cases. In this context, and with the ever increasing accessibility of automated tools that incorporate the known complexities of human physiology and biology, generalisations such as “children are small adults –babies are young children” do not provide specific solutions to the assessment of drug specific aspects of PK in paediatric populations, particularly in babies and infants.



The presentation will provide a general overview of the issues related to the incorporation of existing knowledge into ADME prediction models in paediatrics and will identify the knowledge gap that exists in some areas. These will be complemented by practical examples on prediction of the exposure of neonates, infants and children to various drugs as detailed in the reference 5. Features of Simcyp Paediatric™, a platform that contains the database and library values for relevant age dependant physiological and biological parameters and is used as an aid in their paediatric drug development in many of the leading pharmaceutical companies, will be described.

Recommended references for further reading :

1. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation : a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 67–76.
2. Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children : the effects of age and disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 : 3–10.
3. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev*

Pharmacol Toxicol 2008 ; 48 : 303-332.

4. Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. Arch Dis Child 2008 ; 93 : 207-211.
5. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet 2006 ; 45 : 931-956.
6. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood : a meta-analysis. Liver Transpl 2005 ; 11 : 1481-1493.
7. Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH. Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects. Eur J Pediatr 2006 ; 165 : 819-829.
8. Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, Holford NH. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. Br J Anaesth 2004 ; 92 : 208-217.
9. Johnson TN, Tanner MS, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population : developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 51 : 451-460.
10. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. Anesthesiology 2002 ; 96 : 1336-1345.

Who are the target audience for this presentation :

The talk will be beneficial to all scientists (physicians, pharmacists, and other professionals) working in drug discovery, drug development, modeling and simulation and concerned with the design and conduct of paediatric clinical investigations. The participation of scientists who work in the interface between preclinical and clinical groups is encouraged.

What is the specific educational goal of this talk?

The goal is to propagate the knowledge of mechanistic PBPK and encourage the participants to use “Systems Information” (human body) which will give the advantage of using currently available *in vitro* data particularly for understanding the need for personalization of dosage for pediatrics.

Pre- and Post-Presentation test :

Question 1 : In predicting metabolic clearance per body weight which one of the following parameters is often playing the biggest role in determining the relative clearance in neonates compared to that in adults :

- A- Relative size of liver to the size of body compared to that in adults
- B- Microsomal protein per mg of liver tissue compared to that in adults
- C- Expression of enzymes per mg of microsomal protein relative to that in adults
- D- Concentrations of plasma proteins and haematocrit relative to those in adults
- E- Blood flow to the liver per body size compared to that in adults

Answer 1 : ???

Question 2 : Potential differences in oral drug absorption (/ bioavailability) between neonates and adults could be related to discrepancy in the following parameters. Indicate which parameter is currently less characterized in pediatrics while having major impact :

- A- Transit time in GI Tract
- B- pH differences in gastric juice
- C- Differences in passive diffusion through the gut wall
- D- Metabolic differences in gut wall
- E- Transporters in gut wall

Answer 2 : ???

教育講演

医学部と薬学部に期待する小児臨床薬理教育

関野 秀人
厚生労働省医薬食品局

Expectation to the Medical Education and the Pharmaceutical Education for Development in the Pediatric Medicines

Hidehito Sekino
Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceutical and Food Safety Bureau

医薬品の開発は、成人を中心とした被験者から得られたデータに依るところが大きい。そのため、ほぼ全ての医薬品の使用上の注意において、小児に関する記述は「安全性が確立していない。」となっている。その現実を小児医療に携わる医師や薬剤師がそのまま受け止めていたのでは、患者である小児及びその家族などは小児医療に期待を寄せなくなるであろう。小児医療に携わる医師と薬剤師は、それぞれの資質の基盤を成す医学と薬学の英知を結集して、小児薬物療法の発展につながるエビデンスを見出すべきである。

医学部と薬学部。必ずしも医師と薬剤師とは同義ではないが、それぞれが卒業した者に対して国家資格の受験資格が付与される点で共通する。また、医師と薬剤師はそれぞれの身分法によって共に「国民の健康な生活を確保する」ことが求められている。

医学の視点は、治療や予防を通じて、健康を確保することにあると考えている。そのため医学が目指す研究の方向は、まず生体の構造や機能を解明することであり、生体メカニズムや病態のメカニズムを明らかにすることが、治療や予防の手段・方法を見いだすことにつながっていく。そのため、研究領域は生体から臓器・細胞、さらに生体分子、遺伝子へと追及が進んでいく。特に、小児の領域では未知の部分が多く、生理学、解剖学の視点に加え、生化学、薬理学に基づくアプローチを重ね合わせ、できるかぎり成人との比較において、小児特有の生体機能の解明や薬剤感受性などの研究は進むことが期待される。また、生体機能や生体分子の働きなどを解明することによって、医薬品開発に資する病態モデルや臨床評価モデルなどの実験系の確立も期待されるところである。

一方、薬学の視点は、医学と同様に人の健康を確保することではあるが、一つのアプローチとして生体とそれに作用する薬物の関係に着目した研究が行われることが期待される。薬物が示す作用は、生体が本来もつメカニズムと薬物との協調関係から生じるものであり、全ての反応は受容体と薬物の結合から始まる。構造活性相関は、ある意味、生体メカニズムを支える生体分子と薬物との相性と言うことができ、友好関

係にあれば細胞内の情報伝達系が働き作用発現につながるが、薬物の人相が少し変わり、生体と薬物の関係が敵対関係になると結合した後の反応は進まない。しかも、生体と薬物との関係が有効であることが必ずしも生体にとって良い方向とは限らず、時に薬物が阻害的に働くことにより、疾病の治療につながるところが面白い部分でもある。生体メカニズムそのものは研究する側の都合によって変えることはできないため、化学の力もかりて薬物に修飾を重ね、生体内で起こる様々な吸収や代謝の過程も考慮に入れながら、当該薬物の薬効と安全性の評価につなげていくことが期待される。また、既に臨床応用されている薬物について、その化学構造や薬理作用などから薬効や安全性を推察し、それに臨床上的効果・副作用の発現状況をエビデンスとして検証を重ねることにより、臨床応用可能な薬物を見出すことも薬学に期待したい部分である。

医学、薬学における研究の推進とともに、医学、薬学の教育は、それらの視点と意欲をもつ熱意ある人材の育成に努めるべきであり、そのためには医療の実情と薬物療法の現状を直視し、小児を病から解放することへの使命感を醸成するための実践的な取り組みや体験の機会を多く提供し、医療の担い手としての問題意識の醸成に努めることが重要になる。医師、薬剤師に求められることは、それに見合う知識や技能はもとより、それ以上に医療人としての倫理観に裏打ちされた使命感と患者を本位に考えて取り組む姿勢であると考えている。臨床に従事する医師、薬剤師は勿論のこと、その他にも、生体メカニズムや医薬品の臨床評価や創製などに長けた多様な人材が多く求められており、決して画一的な集団をつくることなく、学生の個性を踏まえつつ、医療や社会あるいは学生側のニーズに対する教育が順応していく形が望ましい。教育に学生を合わせるだけの押しつけの教育では医療の発展に資する人材は生まれない。

小児医療に役立つ Pharmacogenomics

鈴木 洋史, 本間 雅, 山本 武人
 東京大学医学部附属病院薬剤部

Pharmacogenomics in Pediatric Care

Hiroshi Suzuki, Masashi Honma, Takehiko Yamamoto

Department of Pharmacy, the University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

1. はじめに

ヒトにおける薬物の反応性は、薬効・副作用の標的分子における薬物濃度 (Pharmacokinetics) と、標的分子の薬物に対する反応性 (Pharmacodynamics) によって規定される。近年の研究により、Pharmacokinetics および Pharmacodynamics を規定する因子の遺伝的多型 (Single nucleotide polymorphisms; SNPs) が薬物反応性の個人差に大きな影響を及ぼす例が、成人において数多く明らかとされてきた。一方、小児では臨床上的エビデンスが得られている例は未だわずかではあるが、本講演では小児科領域でも使用される可能性のある薬剤を中心として、有効・安全な薬物療法を行う上での Pharmacogenomics の有用性について話題提供したい。

なお、以下では SNPs のアリル頻度についての記載がなされている。ある SNP アリルの頻度が X % のとき、その SNP アリルをホモで有するヒトの割合は、 $X^2/100$ (%)、野生型アリルとのヘテロで有するヒトの割合は $2 \times (100 - X) / 100$ (%)、

SNP アリルを有さないヒトの割合は $(100 - X)^2/100$ (%) となる。なお、SNP アリルの種類は、例えば CYP2C19*2 のように、* の後に番号を記載して表現されることが多いが、これは原則として SNPs アリルが見出された順番に番号付けされる。また、通常では機能欠損のない野生型アリルが *1 として定義される。後述するように、SNPs の頻度には人種間に大きな差があることが知られている。異なる人種を対象とした臨床試験の結果に基づいて承認された薬剤により治療を行う場合には、十分な注意が必要となる。

2. 薬物代謝酵素の SNPs に基づく薬物反応性の個人差

薬物反応性個人差に影響を与える SNPs の中で、最も研究が進められているのは、薬物体内動態を規定する代謝酵素の SNPs である。代表的な例としては、図 1 に示すチオプリン-S-メチルトランスフェラーゼ (TPMT) の SNPs に基づく 6-メル

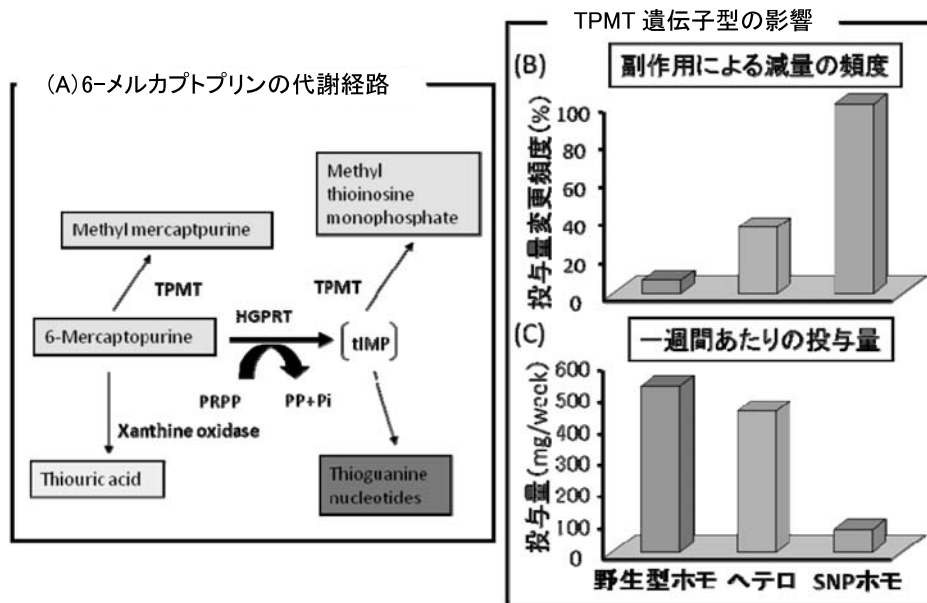


図 1 TPMT 遺伝子多型と 6-メルカプトプリンの副作用の関連性

(A) 6-メルカプトプリンの代謝経路 HGPRT : ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (B) 副作用による 6-メルカプトプリンの減量が必要となった頻度 (C) 最終的な 1 週間当たりの 6-メルカプトプリン維持投与量 (文献 2 より引用改変)

表1 CYP2D6の遺伝子多型頻度の人種差

SNPアリル	アリル頻度 (%)			
	白人	アジア人	アフリカ人	エチオピア人 サウジアラビア人
CYP2D6*4	12-21	1	2	1-4
CYP2D6*10	1-2	51	6	3-9

(文献5より引用改変)

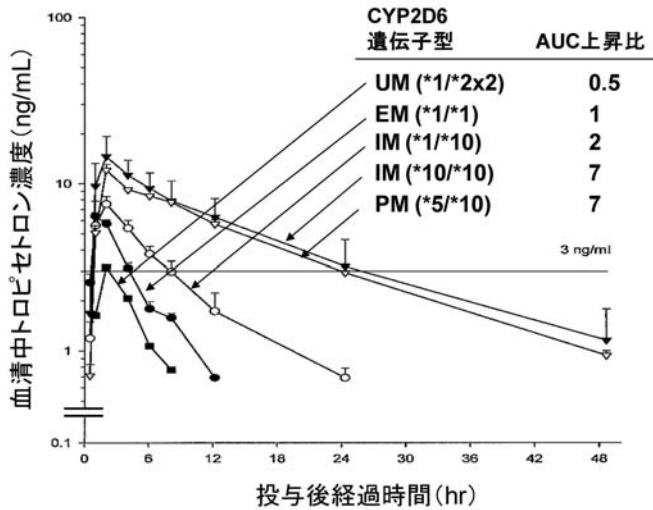


図2 CYP2D6 遺伝子多型と血清中トロピセトロン濃度推移の関連性

AUC 上昇比は、各遺伝子型の被験者におけるトロピセトロン濃度の AUC を、EM (*1/*1) の被験者における AUC で除して算出した。(文献6より引用改変)

カプトプリンの投与量調節があげられる^{1,2)}。TPMTのSNPsとしては少なくとも10種類以上が知られているが、中でもTPMT*2(80番目のアラニンがプロリンに変異)およびTPMT*3(240番目のチロシンがシステインに変異)はTPMT機能低下の原因であることから特に重要なSNPsである。TPMTは小児の白血病の治療にも用いられる6-メルカプトプリン解毒に大きく関与することが知られているが(図1A)、通常用量で6-メルカプトプリン投与を開始した場合、上述のTPMT*3アリルをホモで有する患者では副作用が原因で減量が必要となる頻度が高く、またより早期に減量が必要となることが報告されている(図1B)²⁾。さらに、最終的に設定された維持投与量はSNPアリルをホモで有する患者においては顕著に低く、野生型アリルをホモで有する患者の実に8分の1程度であることも示されている(図1C)²⁾。これら一連の結果は、SNPアリルをホモで有する患者においては、TPMT活性欠損により6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇し、副作用を発現しやすくなっていることを示唆しており、SNPアリルをホモで有する患者においては、初回投与時より6-メルカプトプリン投与量を減量して投与することが、副作用防止の観点から有効と考えられるが、筆者の知る限り、現時点でTPMTの遺伝子型に基

づきプロスペクティブに投与量を設定して投与した研究は報告されておらず、今後の臨床情報の蓄積が期待される。

なお、TPMTの遺伝子多型の頻度には人種差があることもよく知られている。例を挙げると、日本人においては酵素活性を欠損するTPMT*2およびTPMT*3の頻度はわずか0.8%に過ぎず³⁾、SNPアリルをホモで有する患者は理論的には0.0064%、すなわち15,600人に1人であるが、一方、白人ではTPMT*2およびTPMT*3の頻度は5.3%であり⁴⁾、SNPアリルをホモで有するヒトは350人に1人と計算される。ただ、人種差はあるもののTPMTのSNPアリルをホモで有するヒトの頻度は一般に低く、プロスペクティブな臨床研究を実施する上で大きな障壁となっている。

一方、薬物代謝酵素のうち、薬物代謝に大きな割合を占めるのが、肝臓や小腸の小胞体に存在するチトクロームP450系酵素群(Cytochrome P450; CYP)である。これら一連の酵素群は、ヘム蛋白質であり、一酸化炭素と結合すると450nmに吸収を有する色素(pigment)であることから、CYPと命名されている。この中で、SNPsの存在が特に臨床上の問題となりやすいのは、CYP2D6、CYP2C9およびCYP2C19である。このうち、CYP2D6のSNPs頻度については、極めて顕著な人種差が認められることが報告されており、例えば、機能が完全に欠損するSNPである*4(1846番目のGがAに変異、スプライシング異常によりCYP2D6酵素が欠損する)のアリル頻度はCaucasianでは12-21%であるのに対して、日本人を含むアジア人ではCYP2D6*4を含め活性を完全欠損するSNPアリルの頻度は1%以下である。逆に、アジア人では、活性が完全に欠損しないが、顕著に低下するSNPアリルであるCYP2D6*10(34番目のプロリンがセリンに変異)のアリル頻度が約50%であるのに対し、多人種ではCYP2D6*10のアリル頻度は低い(表1)⁵⁾。

主としてCYP2D6が代謝に関与し、小児にも投与される可能性のある薬剤としては、制吐剤のトロピセトロンを挙げることができる。韓国人成人のデータではあるが、CYP2D6*10アリルをホモで有する患者では、野生型アリルをホモで有する患者に比べて、AUC(血液中濃度-時間曲線下面積)が7倍程度まで上昇していることが報告されている(図2)⁶⁾。

一方で、CYP2C9については、東洋人でのSNPsアリルの頻度は低く、CYP2C9*3(359番目のアミノ酸がイソロイシンか

らロイシンに変異)のアリル頻度は1.8%程度であり⁷⁾, *CYP2C9**3アリルをホモで有する日本人は0.03%程度, すなわち3300人に1人である。小児にも投与される*CYP2C9*の典型的な基質としては, フェニトインやワルファリンがあげられる。フェニトインは, 薬物体内動態の非線形性のためにTDM対象薬となっているが, 図3に示すように, *CYP2C9**1/*3の患者において, *1/*1の患者に比べて低投与量から非線形性が観察されている⁸⁾。なお, ワルファリンの例および*CYP2C19*の事例については後述する。

3. 薬物代謝酵素にSNPsを有する患者における薬物間相互作用

上項では, SNPs型薬物代謝酵素を有する患者における薬物体内動態の変動, その結果として生じる副作用発現について述べた。一方で, 複数の薬物を併用することによって生じる薬物間相互作用の程度も^{9,10)}, 薬物代謝酵素のSNPsの有無により大きく影響を受けることが知られている。トリアゾール系抗菌剤ボリコナゾールは図4のように, チトクロームP450 (*CYP*)*2C19* および *CYP3A4* により代謝される。

ここで, *CYP2C19*には酵素活性をほぼ欠損するSNPsアリル (*CYP2C19**2 および *CYP2C19**3, いずれもスプライシング異常により機能を有する酵素を産生できない変異)が存在するが, SNPsアリルをホモで有するヒト (poor metabolizer; PM), 野生型アリルとSNPsアリルをヘテロで有するヒト (intermediate metabolizer; IM), 野生型アリルをホモで有するヒト (extensive metabolizer; EM) に対して, *CYP3A4*を強力に阻害するHIVプロテアーゼ阻害剤リトナビル併用下および非併用下でのボリコナゾールの体内動態を測定した例を表2に示す¹¹⁾。

ボリコナゾール単独投与の場合, PMのAUCはEMの2.9倍の値となる。一方, EMに対して, 強力な*CYP3A4*阻害作用を有するリトナビルを併用しても, ボリコナゾールのAUCは対照群の1.5倍に上昇するに過ぎない。ところが, PMに対してリトナビルを併用すると, ボリコナゾールのAUCはリトナビル非併用のEM群の約26倍にまで上昇することが示されている。ボリコナゾールとリトナビルは添付文書上も併用禁忌とされているが, このように, 薬物間相互作用の程度が, 代謝酵素のSNPsにより増強されるケースもあり, 思わぬ有害作用発症へとつながりかねず, 注意が必要である。

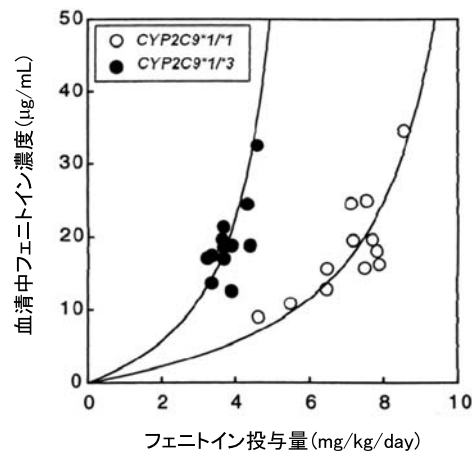


図3 各*CYP2C9*遺伝子型患者におけるフェニトインの投与量と血清中濃度の関連性

○ : *CYP2C9**1/*1, ● : *CYP2C9**1/*3 (文献8より引用改変)

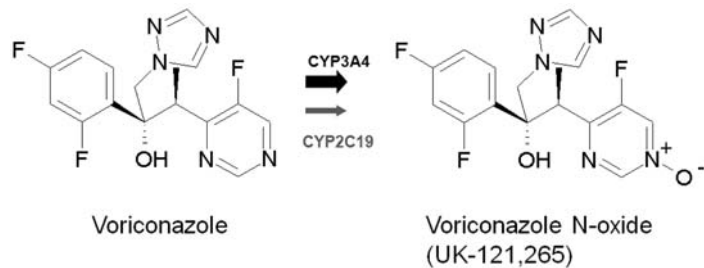


図4 ヒトにおけるボリコナゾールの代謝経路

表2 *CYP2C19*遺伝子型別のリトナビル併用によるボリコナゾールの体内動態変化

genotype	drug	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL _{Loral} (mL/min)	t _{1/2} (hr)
*1/*1 (EM)	placebo	16.5 ± 7.2	463 ± 168	8.11 ± 1.35
	ritonavir	25.5 ± 12.6	305 ± 112	11.2 ± 3.8
	(ratio)	1.54	0.66	1.37
*1/*2 (IM)	placebo	22.7 ± 10.9	343 ± 127	8.07 ± 2.22
	ritonavir	44.1 ± 23.0	190 ± 93	11.5 ± 3.5
	(ratio)	1.94	0.55	1.42
*2/*2 (PM)	placebo	48.0 ± 23.3	158 ± 54	15.2 ± 3.1
	ritonavir	435 ± 37	22 ± 11	96.8 ± 60.1
	(ratio)	9.06	0.14	6.36

(文献11より引用改変)

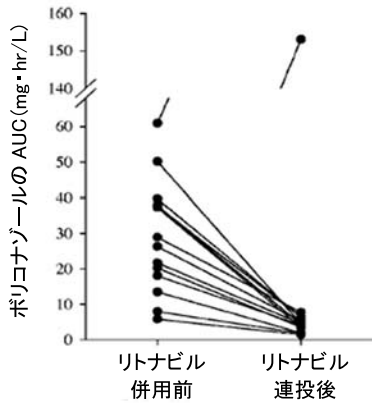


図5 リトナビル連続投与後のポリコナゾールの体内動態変化
 リトナビルを21日間連続投与した後のポリコナゾールのAUCをリトナビル併用前と比較した。ほとんどの症例でリトナビル併用によりポリコナゾールのAUCは低下しており、リトナビル連続投与時はCYP2C19誘導の影響が強く出ていると考えられるが、1症例のみAUCに大きな上昇が認められている。
 (文献12より引用改変)

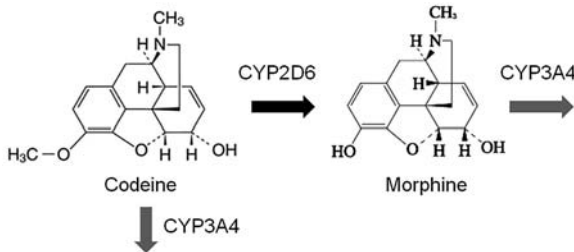


図6 ヒトにおけるコデインの代謝経路

ただし、このデータはリトナビルを単回投与した場合のものであることをここで強調しておく。すなわち、リトナビルは強力なCYP2C分子種の誘導作用を有することが知られており、実際ヒトin vivoにおいてもリトナビルを長期連続投与した場合は、ポリコナゾールのAUCは低下することが報告されている¹²⁾。これは、長期連続投与時には、リトナビルによるCYP2C19誘導作用がCYP3A4の阻害作用を上回るためと理解されている。なお、**図5**に示すように、リトナビル長期連続投与時には、ほとんどの症例でポリコナゾールのAUCは低下しているが、1症例のみ、AUCが逆に上昇する例が認められている¹²⁾。この患者がCYP2C19のPMであれば、リトナビルによるCYP2C19誘導の影響は受けず、CYP3A4阻害作用のみ惹起されるため、ポリコナゾールのAUCが上昇した、との考察が可能である。このように、薬物間相互作用は薬物の服用期間に依存することもあるため、十分な注意が必要である。

薬物代謝酵素のSNPsと薬物間相互作用について注意が必要な例はほかにも報告されている。**図6**のように、コデインはCYP2D6により代謝活性化されモルヒネを生ずるが、同時にCYP3A4により不活化される。またモルヒネの不活化にもCYP3A4が関与する。CYP2D6の遺伝子が重複し、CYP2D6活性が亢進したultra-rapid metabolizer (UM)では、コデインと共にCYP3A4の阻害剤を投与されることにより、CYP2D6により大量に生成するモルヒネをCYP3A4が解毒しきれず、モルヒネの血液中濃度が上昇して重篤な中毒症状が発症した例も報告されている¹³⁾。

4. 薬効標的のSNPsに基づく薬物反応性の個人差

薬物体内動態の支配因子となる薬物代謝酵素のSNPsによる薬効・副作用の発現は、薬物血液中濃度を測定することにより評価が可能となるため、現在まで多くの知見が得られてきた。一方で、薬効標的のSNPsに基づく薬物反応性の個人差については、一般には解析は困難であり、情報の蓄積は遅れていたが、近年、薬効標的の遺伝子多型と薬剤反応性の関連性に関する報告が増加してきている。薬効標的の遺伝子多型に関しては、アドレナリンβ2受容体のSNPsと薬物反応性の個人差に関する研究が非常に有名であるが¹⁴⁾、本稿では、最近注目を浴びている遺伝子多型に基づくワルファリンの投与設計について述べる。

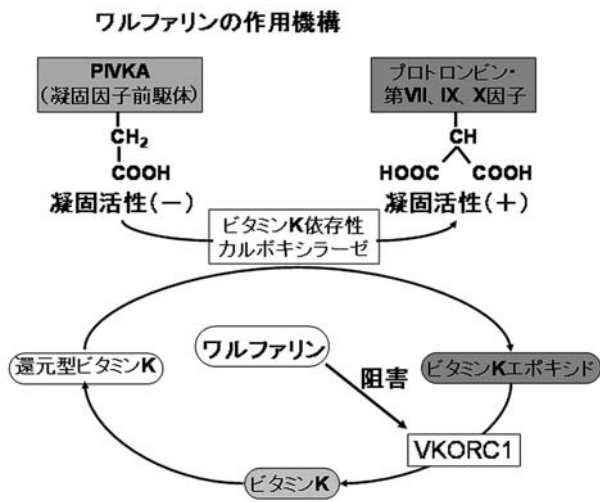


図7 ワルファリンの作用メカニズム

還元型ビタミンKはビタミンK依存性カルボキシラーゼの補酵素として機能し、凝固因子を活性化し、血液凝固を引き起こす。ワルファリンは、VKORC1を阻害することで、ビタミンKエポキシドの還元を阻害する結果、凝固因子の活性化が抑制され抗凝固作用を示す。

図7は、ワルファリンの作用を模式的に示すが、ワルファリンはビタミンKエポキシド還元酵素複合体1 (VKORC1) によるビタミンKの還元反応を阻害することにより、抗凝固作用を示す。VKORC1の遺伝子型にはハプロタイプA型とB型が存在するが、B型のほうが肝臓におけるVKORC1の発現量が高いことが知られている¹⁵⁾。日本人ではA型をホモで有するのは人口の83.7%、B型をホモで有するのは0.8%、A型とB型をヘテロで有するのは15.5%である¹⁶⁾。一方で、薬理活性を有するS-ワルファリンはCYP2C9により代謝・不活化されるが、SNPsを有する患者では野生型を有する患者に比べて血液中濃度が高くなる。これらの状況を踏まえて、

warfarin response index (WFRI) という概念が提唱されている (表3)¹⁶⁾。これは、VKORC1とCYP2C9の組み合わせにより、ワルファリンの投与量を0, 1, 2の3通りに分類するもので、この値が大きいほど、高いワルファリンの維持投与量が必要とされる (図8)。同じWFRIを示す患者でも、バラツキが大きいため注意が必要であるが、投与量設計の目安としては有用なものと考えられる。

5. SNPsに基づく重篤な薬物副作用発症

いくつかの薬物については、極めて重篤な副作用が、極めて低頻度で生ずることが報告されているが、このような idiosyncratic な毒性についても近年解析が進められてきている。代表的なものとして、重篤な皮膚/粘膜/眼障害を発症する Stevens-Johnson (S-J) 症候群があげられる。S-J 症候群を発症した患者の遺伝子型を解析したところ、漢民族では、カルバマゼピンによりS-J 症候群を発症した患者44名は全員 HLA (human leukocyte antigen; ヒト白血球型抗原) -B*1502 という遺伝子型を有していた。一方で、カルバマゼピンによりS-J 症候群を発症しなかった患者の場合には、93名中3名がこの遺伝子型を有していたに止まっている (表4)¹⁷⁾。HLA の遺伝子型が idiosyncratic な毒性の原因となることが示された例であるが、どのような機構によるのかは未だ解明されていない。複雑な機構が存在することは、同様にカルバマゼピンによりS-J 症候群あるいは Lyell 症候群 (中毒性表皮壊死症) を発症したヨーロッパ人では、HLA-B*1502 を有していたのは12名中4名に過ぎなかったこと¹⁸⁾からも容易に予想される。この人種差を生じる機構についても解明はなされていない。

また、漢民族ではアロプリノールによりS-J 症候群を発症した患者では51人中全員がHLA-B*5801という遺伝子型を有していたのに対し、S-J 症候群を発症しなかった患者では135名中20名しかこの遺伝子型を有していないことから¹⁹⁾、同じ民族においてS-J 症候群を発症した場合でも、起因薬剤の種類により、関連するHLA 遺伝子型は異なることが示唆されている。

日本人においても検討が進められており、2006年6月から2008年4月まで国立医薬品食品衛生研究所の主導で調査が行われたが、カルバマゼピンおよび芳香環含有抗てんかん薬による18例を含む58例のS-J 症候群/中毒性表皮壊死症発症者の中に、HLA-B*1502の保因者は存在しなかった。一方で、この58例には5例のHLA-B*5801の保因者が含まれており、内4例はアロプリノールによるS-J 症候群/中毒性表皮壊死症発症者であった²⁰⁾。HLA 型は人種によって頻度に偏りがあることが知られており、個々の遺伝子座が連鎖したハプロタイプが人種内で保存されている。アメリカにおいて5民族でのClass I HLA のハプロタイプが調査・比較されているが²¹⁾、そのハプロタイプ頻度が民族間で全く異なっていることが見て取れる (表5)。さらに、同じ東洋人であっても日本民族と漢民族ではハプロタイプの構成に大きな差があることも知られている。

また、HIV プロテアーゼ阻害剤であるアバカビルに関して

表3 WFRIの算出方法

VKORC1 genotype	AA	AB	BB
point	0	1	1
CYP2C9 genotype	*3/*3	*1/*3	*1/*1
point	0	0	1

VKORC1 および CYP2C9 の遺伝子多型を判定し、表4に従ってポイント化して合計点を算出する。例えば、VKORC1 が AA 型、CYP2C9 が*1/*1 であれば WFRI は2となる。(文献16より引用改変)

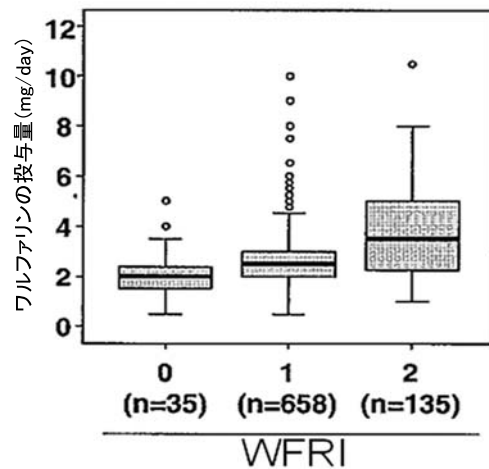


図8 WFRIとワルファリン投与量の関連性

各群内でバラつきは大きいですが、WFRIが大きいほど投与量が多い傾向が認められる。(文献16より引用改変)

は、過敏症の発症とHLA-B*5701の関連性が指摘されてきたが、欧州を中心に行われた約2000例のプロスペクティブ試験 (PREDICT-1)²²⁾の結果、投与開始前にHLA-B*5701のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施しHLA-B*5701保有者を除外した群において、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7% (23/842) および0.0% (0/802) であり、HLA-B*5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が有意に低下することが示された。また、HLA-B*5701をスクリーニングしない群で皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例23例全例がHLA-B*5701を有していた。しかしながら、日本民族における関連性については不明であり、HLA-B*5701の保有率は日本人では0.1%との報告がある。このように、HLAの遺伝子型と idiosyncratic な毒性発症の因果関係の民族差に関しては未解明な点が多いが、今後の情報の集積が期待される。

6. おわりに

以上, SNPsに基づく薬物反応性の個人差について, 小児科領域でも使用される薬剤を例として述べてきた。成人では Pharmacogenomics の医療への応用は着実に進んでおり, 米国では FDA が認可した薬剤の中で, 10%程度の薬剤について添付文書に記載がなされているほか, web (http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm) にも情報が公開されている。我が国でも SNPs 情報に基づいた薬剤投与設計が開始されている。小児では薬物解毒能力が成人と異なっており, また薬効標的の感受性についても成人と異なる可能性も考えられ, その薬剤投与設計が困難となっている。SNPs に基づく薬物反応性の個人差の解析は, 小児領域では途についたばかりではあるが, Pharmacogenomics の導入による薬剤投与設計は, 有効かつ安全な個別化医療においては重要な役割を果たすものと期待される。インフラ整備とともに多くのエビデンスが集積されることが期待される。

文献

- 1) Balis FM, Adamson PC. Application of pharmacogenetics to optimization of mercaptopurine dosing. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1983-1985.
- 2) Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 2001-2008.
- 3) Hiratsuka M, Inoue T, Omori F, Agatsuma Y, Mizugaki U. Genetic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism in a Japanese population. *Mutat Res* 2000; 448: 91-95.
- 4) Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999;9: 37-42.
- 5) Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6-13.
- 6) Kim MK, Cho JY, Lim HS, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of tropisetron in healthy Korean subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59: 111-116.
- 7) Imai J, Ieiri I, Mamiya K, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene in Japanese epileptic patients: genetic analysis of the CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 2000;10: 85-89.
- 8) Odani A, Hashimoto Y, Otsuki Y. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62: 287-292.
- 9) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet* 2007;46: 681-696.
- 10) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008;47: 669-680.
- 11) Mikus G, Schowel V, Drzewinska M. Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:126-135.
- 12) Liu P, Foster G, Gandelman K, et al. Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51: 3617-3626.
- 13) Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351: 2827-2831.
- 14) Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 519-525.
- 15) Rieder MJ, Reiner AP, Gogge BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352: 2285-2293.
- 16) Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006; 51: 249-253.
- 17) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
- 18) Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 265-268.
- 19) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 4134-4139.
- 20) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9: 1617-1622.
- 21) Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernandez-Vina MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in the-

- se populations. *Hum Immunol* 2001; 62: 1009-1030.
- 22) Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358: 568-579.

啓 発 講 演

小児感染症疾患に対する抗菌薬の適正使用

— 抗菌薬管理 (Antimicrobial Stewardship) の重要性とその実現に向けて —

齋藤 昭彦

国立成育医療センター 第1専門診療部 感染症科

Judicious Use of Antimicrobials for Infectious Diseases in Children

— Importance of Antimicrobial Stewardship and its Clinical Implementation —

Akihiko Saitoh

Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, NCCCHO

はじめに

抗菌薬の適正使用 (Judicious Use of Antimicrobials) は、患者への適切な治療を提供すると同時に、抗菌薬による副作用の減少、耐性菌の減少、医療費の減少など、その利点は計り知れない。しかしながら、その実行は決して容易ではない。その大きな障害となっているのが、それぞれの感染症疾患に対する適切な検査方法、抗菌薬の選択、投与量、投与方法、投与期間を熟知する感染症専門医、薬剤師に限られていることがあげられる。同時に、その専門家を教育する施設も限られており、特に小児科領域では、その施設は皆無に等しい。小児科領域では、各年齢における起因菌の相違、体重に基づく投与量、治療データの少なさなどから、その専門性はより高くなる。一方で、抗菌薬の使用に関して、各施設の伝統、流儀のようなものが存在し、必ずしもそれがエビデンス、または真の科学的根拠に基づいたものとはいえない現状がある。ここでは、その実現を可能にするために、抗菌薬を管理するという取り組みとして、抗菌薬管理 (Antimicrobial Stewardship) プログラムの重要性とその実現に向けての当院での取り組みについて述べたいと思う。

抗菌薬管理 (Antimicrobial Stewardship) とは

抗菌薬の適正使用を実行するにあたっては、実際に抗菌薬を処方する医師、薬剤師に対する教育、啓発がその活動の主流であるが、それだけでは、情報の提供が一方向に限られ、積極的な介入が無いだけにその教育効果の評価が難しく、また、継続的な効果を期待できない。米国小児科学会では、1997年に小児外来診療における外来での抗菌薬の適正使用ガイドラインを発行したが¹⁾、その活動の主流は外来診療に限られており、入院診療における抗菌薬の適正使用は、議論されることが少ない領域であった。

この様な状況の中、近年、Antimicrobial Stewardship (抗菌薬の管理) という概念が導入され、広がりをみせている。これは、感染症専門家、薬剤師、微生物検査師、感染管理の専門家 (感染管理専門看護師, ICN: Infection Control

Nurse) などの多くの職種のメンバーで構成されるグループによって実行され、病院内の抗菌薬の使用を監視する。アメリカ感染症学会 (IDSA: Infectious Disease Society of America) とアメリカ病院疫学学会 (SHEA: Society of Healthcare Epidemiology in America) は、連名で2007年に Antimicrobial Stewardship (抗菌薬の管理) のガイドラインを発行し、抗菌薬の適正使用を行うことによって、患者の予後の改善、死亡率を減少させ、また、医療費の削減につなげることをその最終目標としている²⁾。

ガイドラインの具体的な活動の中で、その目標達成に有用であると証明されているものは、1) 介入とフィードバックによる前向きな抗菌薬管理、2) 院内抗菌薬の制限と特定の抗菌薬に対する許可制の必要性、3) 抗菌薬の適正使用に関する教育活動、4) 各施設の Antibiogram (アンチバイオグラム) に基づくガイドラインの作成、5) 抗菌薬のデエスカレーションの促進、6) 適切な投与量の調整、7) 適切な静注抗菌薬から経口抗菌薬への変更などが挙げられる (表1, 図1)。これらによって、院内における抗菌薬の適正使用がより実現可能となり、幾つかの有益な成果が報告されている。ここでは、積極的な介入である1), 2) について述べることとする。

表1 抗菌薬の管理プログラム (ASP)
積極的 (A) / 付加的 (S) アプローチ

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • A1 介入とフィードバックによる前向きな抗菌薬管理 • A2 院内抗菌薬の制限と特定の抗菌薬に対する許可制の必要性 • S1 継続的な教育 • S2 ガイドラインとクリニカルパスの作成 • S3 抗菌薬オーダー用紙の利用 • S4 特定の感染疾患に対する複数の抗菌薬による治療 • S5 よりターゲットを絞った抗菌薬への変更 • S6 投与量の調節 • S7 静注から経口薬への変更 |
|---|

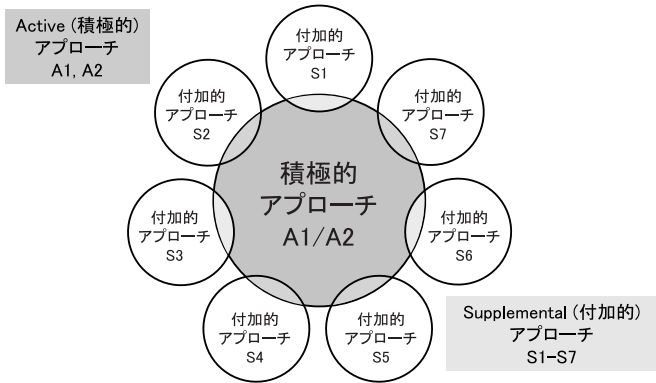


図1 抗菌薬の管理プログラム (ASP)

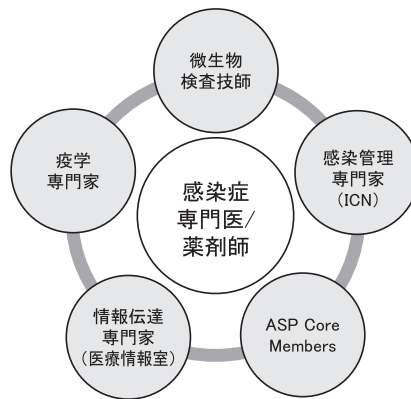


図2 国立成育医療センターにおけるASP実行チーム

1) 介入とフィードバックによる前向きな抗菌薬管理

抗菌薬を処方するのは、医師であり、それを処方する医師に介入を行うことの意義は極めて大きい。その介入の方法としては、抗菌薬が必要となる疾患に対して、ASPメンバーがその疾患に適切な抗菌薬が処方されているかどうかを検討し、そしてそれを処方医と議論する。そして、その患者の感染症疾患が治療される間、その介入を続ける。このアプローチによって、ASPのメンバーが、実際の医師の処方を管理し、抗菌薬の適正使用を行うことができる。人員の限られた状況では、感染症科、それが無い場合には、Infection Control Team (ICT) へのコンサルテーションをより活発に行うことにより、その介入を行うのが適切と考える。

2) 院内抗菌薬の制限と特定の抗菌薬に対する許可制の必要性

院内で採用されている抗菌薬を整理することは、その病院での抗菌薬の適正使用に重要である。なぜなら、対象となる患者の年齢、疾患において、どの薬剤が安全に使われ、そして、どれだけの効果があるかを吟味し、有効と考えられる抗菌薬のみを院内に残すことが重要である。院内抗菌薬の制限を行うことの利点として、院内に安全で、有効な抗菌薬が残り、適切な治療が行えること、耐性菌の発現を抑制することができること³⁾、処方する医師には教育効果も生じる。同時に、処方する抗菌薬が少ないことは、医療従事者にとって医療ミスを防ぐことにもつながる。

抗菌薬の許可制は、特定の抗菌薬の処方に制限をかける方法で、抗菌薬の乱用の防止に効果をあげてきた⁴⁾。処方する医師は、その特定抗菌薬を用いる理由、処方期間をASPメンバーに提出し、ASPメンバーはその適応を検討する。不適切使用と判断された場合には、代用薬の検討も必要となる。

当院での取り組み

当院では、院内での抗菌薬の適正使用を実現する上で、抗菌薬の管理プログラムの概念を重要なものと位置付け、幾つかの活動を行ってきた。まず、ASPの実現のためのメンバーの選定である。国内での限られた人員の中で、ASPの専属

のメンバーを選定することは難しく、我々の施設では、ASP Core Memberを選出した。このメンバーは抗菌薬の使用、耐性菌出現率の多い部門から選抜され、彼らをチームに入れることにより現場の各部門の医師の意見を取り入れるシステムを構築した(図2)。続いて、院内抗菌薬の整理を行い、既存の抗菌薬リストから、小児、妊婦により安全で、効果の確認されている薬剤を選択し、そうでないものを排除した。今後、6カ月おきに順次抗菌薬を整理し、1年後には、そのリストを完成させたいと考えている。

最後に、カルバペネム系薬剤、抗MRSA薬剤に対して抗菌薬の許可制を行う予定としており、電子カルテ上で展開するシステム確認の最終段階を行っているところである。(2009年8月より実施)

これらの他に、教育活動として、院内全職員を対象とした抗菌薬セミナーを年3回、院内対象の感染症科のカンファレンスを年12回、総合診療部の研修医対象のカンファレンスを年12回行っている。また、当院の2007、2008年度アンチバイオグラムを作成し、病院内のコンピュータで閲覧できるようにした。更には、院内での細菌検査、頻度の高い感染症疾患に対してのガイドラインを作成し院内医療従事者の教育に努めている。

最後に

抗菌薬の適正使用を行う上で、抗菌薬の管理プログラムは重要な役割を果たすものと考えられる。国内の限られた人員では、米国のガイドラインをそのまま当てはめることは不可能であるが、それぞれの状況に即した対応で多くのことが可能である。今後も、当センターにおいてこの活動を精力的に続け、最終的に患者の予後、死亡率の改善、そして耐性菌の頻度の減少につなげていきたいと考えている。

文献

1) Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, et al. Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. Pediatrics 1998;101:

163-165.

- 2) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-177.
- 3) Quale J, Landman D, Saurina G, AT Wood E, Ditore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to Control an out break of vanwmyciuresistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-1025.
- 4) Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhea by restricting clindawyciu use. *Ann Intern Med* 1994;120:272-277.

シンポジウム I-1

小児薬物療法の開発・適正化の推進に向けて

— 具体的疾患治療薬に対する取組み —

伊藤 進¹⁾, 神谷 太郎²⁾

1) 香川大学医学部小児科, 2) 昭和大学医学部小児科

Promotion of Development and Rationalization for Pediatric Therapy

Susumu Itoh¹⁾, Taro Kamiya²⁾

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

2) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Showa University

小児への有効で安全な治療法の開発は、小児医療に関係する人々の切実な願いである。一般診療において70～80%を占める小児適応外使用医薬品の適正使用への検討や新しく開発される医薬品での小児治験の推進等が望まれる。このシンポジウムでは、前者の検討であり、小児における適応症が承認されていない日本に現存する薬剤をどのようにして適応症を取得するかを検討する。本邦小児の適応外使用医薬品の解決は、小児関連学会の薬事委員が解決を希望する医薬品を選定し、そのエビデンス研究を行い、一定の手順により類型および優先順位の決定を行い、「未承認薬使用問題検討会議」あるいは「小児薬物療法根拠情報収集事業」での検討を行い、「企業治験」、「医師主導治験」および「104号通知」により行っている。その手順において、小児関連学会の薬事委員によるエビデンス研究から、エビデンスの乏しいもの、ある程度存在するものや十分に存在するものに分類される。この分類に当てはまると考えられる3つの疾患と医薬品の組み合わせを例に、適応外使用医薬品の解決のための方法論を検討した。エビデンスの乏しい例として「ダウン症候群に対する塩酸ドネペジル」、エビデンスのある程度存在する例に「注意欠陥/多動性障害に対する塩酸メチルフェニデート」、および十分エビデンスの存在する例に「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」を取り上げた。それぞれの演題は、治験に続く質の高い臨床試験をどのようにするか、ガイドラインの作成や使用規制により対象疾患にない医薬品を使用できるようにする方法や小児薬物療法根拠情報収集事業での小児薬物療法検討会議を介した104号通知を利用した適応拡大等の具体的方法を提示した。内容としては、臨床試験におけるランダム化比較試験および2重盲検法の重要性、薬物乱用を防ぐための使用規制をかけた形での承認方法や成人の用法・用量に捉われない小児薬物動態のエビデンスに基づく小児特有の最大投与量の設定を含む添付文書での適応拡大等が報告された。

ダウン症候群患者に対する塩酸ドネペジル療法

近藤 達郎

重症心身障害児（者）施設みさかえの園むつみの家

Donepezil Therapy for Down Syndrome Patients

Tatsuro Kondoh

Division of Developmental Disabilities, Misakaenosono Mutumi
The Institute for Persons with Severe Intellectual/Motor Disabilities

はじめに

ダウン症候群 (DS) 患者の中に主に成人期に急激に日常生活能力が低下する例が数多く知られており、これをアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である塩酸ドネペジルで改善することが可能かどうかについて平成14年より検討している。今回はこれまでの成果や問題点などについて最近行なったダブルブラインド検討を中心に報告する。更に、DS患者においてアセチルコリンが関係する排尿機能の悪化の有無と、それを塩酸ドネペジルが改善しうるかの検討も併せて行ったのでこれについても紹介したい。

方法

長崎大学倫理審査委員会承認後、DS患者21名（平均年齢45歳）に塩酸ドネペジルを投与する事でQOLを改善できるのかを両親や指導員の印象や東京学芸大学で平成17年に作成されたmodifiedICF評価法を使用して検討した。はじめの24週は11名と10名でのdouble-blind trialを、その後24週のopen label trialを行なった。排尿機能については70名のDS患者においてウロフロメトリーや残尿測定などで機能判定を行った。さらに、21名のDS患者にて塩酸ドネペジル投与で排尿機能の改善の有無を判定した。

結果

日常生活能力についてのmodified-ICF評価では、プラセボ群では投与前後で差異を認めなかった ($p=0.236$) が実薬群で有為に効果を認めた ($p=0.026$)。

その後のオープンラベル検討でも、当初実薬群は更に有為差を持ってQOLの上昇を ($p=0.002$)、当初プラセボ群は

有為差を持ってQOLの上昇を認めた ($p=0.035$)。排尿機能検査では、加齢と共に有為差を持って残尿率の上昇、腹圧排尿の増加、排尿機能の低下を認めた。ウロフロメトリー検査上、DS患者の約78%で異常を認めた。膀胱収縮もアセチルコリンが関与しているため、塩酸ドネペジルでこの排尿機能の改善を認めるかを検討した所、有意差を持って残尿率の減少 ($p < 0.01$) とDS患者の47.4%に尿流曲線の改善を認めた。

考察

DS患者では塩酸ドネペジルの血中濃度は健常人と比較して高い傾向があり、そのためと思われる副反応が起りやすいことを経験している。これに関しては血中濃度を指標にしつつ使用する事で安全に使用する事ができた。平成14年の本研究開始当初より継続して塩酸ドネペジル投与を行なっているDS患者もいるが、血液生化学的検査を含めて副作用は認めていない。排尿機能については、DS患者は年齢とともに障害の頻度が増加し、残尿も多くなる。これについても少なからずのDS患者で塩酸ドネペジルは改善させる。更にQOLに関しての検討は、ダブルブラインドの厳密度や評価法の認知度に不十分さはあるかも知れず、そのため基礎的な研究と言わざるをえないが、本薬剤はDS患者の排尿機能改善を含めて日常生活能力を高める可能性がある。DSは非常にポピュラーで、継続的な医療を含めてのケアが必要な疾患であるが、キャリアオーバーの問題など必ずしもうまく行っていない。今後、本薬剤がDSの健やかな人生設計の医療的サポートの一助となりうる事を期待したい。

AD/HD 治療薬

宮島 祐

東京医科大学小児科学教室

Medication for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children

Tasuku Miyajima

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

平成10年からの「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：故大西鐘壽先生）」発足当時、小児精神領域における薬剤はピモジド以外、中枢神経刺激薬を含めほとんどが適応外使用という状況であった。この問題解決のため日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会・日本小児神経学会の3医学会合同研究が行われ、薬物治療の有効性が70～80%と高率であることが公知の事実でありながら、本邦では長年適応外使用が行われていた注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の治療薬である塩酸メチルフェニデート（MPH）が最重要薬剤としてあげられた。

MPHの薬効は実行機能を司る部分と報酬系を活性化することによって考えられ、AD/HD児の行動・学習・社会機能に対し有効とされている。その一方で研究発足当時唯一のMPH薬であるリタリン[®]は、覚醒作用の効果発現が早く、成人において多幸感・依存性が生じやすいため「麻薬および向精神薬取締法」の対象薬物で第一種向精神薬に分類され、乱用・悪用など社会的問題が大きな障壁となって存在していた。これらの問題を克服し、適正使用を推進するためにはAD/HDの診断治療ガイドライン作成は不可欠とされ、小児適応拡大を目指して平成15年から小児疾患臨床研究事業「小児科における注意欠陥/多動性障害の診断治療ガイドライン作成に関する研究（宮島班）」を開始し、更に平成18年には小児薬物療法検討会議でも重要8薬剤に挙げられ、いずれも3

医学会合同で小児適応に向けて活動した。研究班では1)ガイドラインの作成、2)二重盲検法を用いたMPHの多施設共同臨床研究、3)諸外国との連携、の3つの課題に取り組み、ガイドラインは諸外国との連携も含め平成19年9月に「小児科医のための注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断治療ガイドライン」として上梓した。しかしMPHの多施設共同臨床研究には、MPHの社会的問題と薬価があまりにも低い（その他の向精神薬に共通）などの事由により企業の協力は得られず、人的・時間的問題など問題を抱えながら研究班「単独」で極めて小規模となったが実施することは可能であった（第34回本学会で発表）。一方、小児薬物療法検討会議では平成18年12月に要望書を提出したが、その後の審議からはずされ、結果として平成19年秋にリタリン[®]は適応から「うつ」除外、「ナルコレプシー」に対する厳格な使用管理が行われるようになった。この背景には同時進行でリタリン[®]の問題の多くを克服できる剤形であるMPH徐放剤（コンサータ[®]）が平成19年10月26日に小児（6歳から18歳）のAD/HDに対し承認されたことと関連する。諸外国のようにMPH速効薬も徐放薬も処方可能な国々とは異なる厳格な使用規制をかけられた本邦の現状に問題は山積みである。しかし医療者はMPHの悪用・乱用の歴史を理解し、依存の危険性に対する知識を持ち、的確な診断、適正な治療を行うことが問われていると理解しなくてはならない。

若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得

森 雅亮, 横田 俊平
横浜市立大学小児科

Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

- Process to the Approval of Indication for JIA in Japan -

Masaaki Mori, Shumpei Yokota
Department of Pediatrics, Yokohama City University

要旨

関節型若年性特発性関節炎 (JIA) の治療において、メトトレキサート (MTX) は中核的位置を占め、週1回の少量パルス療法として投与されている。MTXは臨床的にも放射線学的にも改善をもたらすことが実証され、患者のコンプライアンスも良く、この少量投与では重篤な副作用が殆どない薬剤として、国内外で多く使用されてきた。全国調査でも有効率が76%と高く、治療上必須の治療薬として認知されている。

今回、海外での承認状況に加えて、十分な文献的エビデンスの収集、本邦での使用実態調査などにより新たに小児治療を行うことなしに適応拡大が行われ、2008年3月30日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知で申請が発出された。しかも成人RAにおける用法・用量に捉われず小児の薬物動態に基づいて小児特有の最大投与量を設定することも可能となったので、その経緯・内容について詳細に述べる。

1. はじめに

関節型若年性特発性関節炎 [Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA] (若年性関節リウマチ [Juvenile Rheumatoid Arthritis: JRA]) に対する治療の中核を担っているメトトレキサート (MTX) は、無作為対照試験でプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすことが既実証されている。また患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が悪性腫瘍の治療量に比べて少量で済むためか重篤化することは殆どないことも判明されている。海外においても、米国および欧州において既に小児の慢性関節炎に対する治療薬として承認されている。本邦でも成人に対し、1999年から関節リウマチ (RA) の治療専用薬として厚生省 (当時) の承認を受け、一般に医療機関の保険診療による使用が可能となった。このことにより、多くの患者の関節腫脹・疼痛を著しく軽減し、関節炎の伸展を抑制するのに大いに役立っている。しかし、これまで小児領域では適応外使用を余儀なくされ、使用する医師の裁量に任されていた。

今回、海外での承認状況に加えて、十分な文献的エビデンスの収集、本邦での使用実態調査などにより新たに小児治療を行うことなしに適応拡大が行われ、しかも成人RAにおける用法・用量に捉われず小児の薬物動態に基づいて小児特

有の最大投与量を設定することができたので解説する。なお、本報告は厚生労働省のワーキンググループで内容が吟味され、小児薬物検討会議で協議・検討がなされた。その後、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で事前評価後適応拡大が承認され、2008年3月30日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知で申請が発出された。

2. 従来の本邦小児リウマチにおける MTX の使用状況

JIAは、小児期に発症する全身性の慢性炎症性疾患であり^{1,2)}、我が国における全国調査では本疾患は1年間に人口10万人に約1人の割合で発症するとされ、16歳未満の小児に限ると10万人に9.74人の割合で認められる^{3,4)}。本症は、慢性的に持続する炎症による関節の腫脹及び疼痛を主要な症状とし、時間の経過とともに組織破壊と線維化が蓄積する疾患であり、適切な治療が施されなければ関節の破壊に伴う変形、拘縮、更に進行した関節では骨性強直となり、重篤な機能障害をもたらす。とくに年少で発症した場合は、発育途上であるため成長障害を遺す危険性も伴う。

治療薬としては、初期の炎症に対して非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) が使用される⁵⁾。米国において JIA に承認を得ている薬剤はナプロキセン、トルメチンであり、またイブプロフェンも小児薬用量が設定されている。わが国では、上記の NSAIDs で JIA の適応を得ている薬剤は1剤もなく、鎮痛目的でイブプロフェンが使用されるのみで、他はステロイド薬が認可されているだけであった。このようにわが国において小児例に適用できる薬剤はごく限られていた。

MTXの少量パルス療法は欧米を中心に1980年代から小児の関節炎を対象として広範に臨床試験が行われ、副作用は軽微であり、これまでステロイド薬でしか治療効果が認められなかった JIA 患児に対し、数週間て関節炎抑制効果が得られることが報告された^{6~8)}。無作為比較試験でも関節型においてプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすことが実証されたことから、米国では JIA に対する治療薬として承認されている⁹⁾。また欧州共同体においては各国の承認状況は異なるものの、患児は広く恩恵を受けている^{10,11)}。しかしながらわが国では、関節リウマチ治療の専用薬として承認を得ている MTX (2mg) 製剤においても、添付文書上には

これまで「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と記載されており、JIAへの使用は正式には認可されていなかった¹²⁾。このため、一般臨床医がJIA患者の治療にあたっている施設の多くは、従来のステロイド薬とNSAIDsによる治療が継続され、小児リウマチ専門施設ではMTXを第一選択薬として用いているもののMTX2mg製剤がJIAの保険適用外であることから、抗悪性腫瘍治療薬であるが安価であるMTXの2.5mg製剤も混在して使用されていた。加えて、MTXによるJIA治療においてはMTX 2mg製剤が未承認であり、MTX 2.5mg製剤は抗悪性腫瘍治療薬の承認であるため、薬剤の適正使用時に生じた重篤な副作用に対する補償制度（医薬品副作用被害救済制度）の対象外となっていた。

JIAの患児と親の会は、小児リウマチ専門医のいる施設は限られている事、非専門施設においてはMTXが用いられる機会は少ない事が患児の関節炎の寛解率に著しい地方格差をもたらす原因となっている点を取り上げ、治療における地方格差の是正を強く求めてきた。MTXの承認及び用法・用量等を適正化することで全国の患児が等しく恩恵を得る事が可能となり、臨床現場への影響には多大なものがあるはずである。実際、小児リウマチ専門施設でMTXを本症の治療に導入して以来、この疾患における後遺症療法の必要性が減少してきている事から、早期にMTXを用いた積極的な治療へ移行する事は必要のない医療費の抑制にも資するものと期待されてきた。

さらに喫緊の問題として、JIAに対する生物学的製剤がすでに欧米では承認され、臨床に供されてMTX以上に関節炎を改善する事が報告されており、我が国においても一部の生物学的製剤の臨床試験が終了し承認され、あるいはされつつある。一部の生物学的製剤の効果、特に関節破壊に対する効果を最大にするにはMTXの併用が必要とのエビデンスも示されている^{13~15)}。しかし、生物学的製剤の問題点は医療費が高額になることであり、この点は欧米でも問題となり、医療経済学的な検討により、患者の社会貢献における費用対効果、その他の医療費に与える影響等トータルコストは軽減する事ができる場合もあるとの結果を得て承認されている。これら生物学的製剤使用の前提として「従来の治療法で十分な効果が得られない場合」との制限がついているが、従来の治療の中心となるMTXが承認されないまま生物学的製剤が臨床に供された場合、生物学的製剤が極めて安易に使用されることとなり、医療費における影響が多大なものとなる事も危惧されていた。

3. 欧米4カ国（米、英、独、仏）におけるMTXの承認状況

米国では、多関節型若年性関節リウマチ（JRA）で適応が取得されており、用法・用量として1週間に1回10mg/m²まで認められている。ドイツでは、多関節型JIA（3歳以上）に、1回投与量10~15mg/m²/週まで認められており、効果不十分の場合には高用量の20~30mg/m²/週の投与可能とされ

ている。フランスでも、JIAに対して10mg/m²で、最大20mg/m²まで増量することが認められている。英国では、成人RAのみの適応でJIAには適応がないが、National Institute for Clinical Excellence (NICE) のJIAに対する生物製剤（エタネルセプト）使用ガイドラインの中には、「JIA治療のDMARDsとしてMTXが一般的に使用されているが、英国ではMTXを含めDMARDsの使用は認められていない。しかし生物学的製剤を使用する際には、MTXが無効である場合に用いる」と記載されている。

4. 海外での文献情報 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文

1) 海外の文献検索結果

関連する文献は、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health : NIH) のU. S. National Library of Medicineの文献データベースとして開放されているPub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) (1950 ~ 2006年)、オランダのエルゼビアサービス(Elsevier Science B. V.) が運営するEMBASE (1974 ~ 2006年) を用い検索した。これら多数の報告のうち、コクランレビューで引用されている文献を中心に本報告書のJIAの適応拡大に関連する文献を選択し引用した。

2) プラセボを対象としたMTXの二重盲検無作為化比較試験

i) 18歳未満のACR基準を満たすJIA 127例（平均年齢；10.1年、平均罹病期間；5.1年）をA群46例：MTX 10mg/m²/週1回服用群（最大15mg/週まで）、B群40例：MTX 5mg/m²/週1回服用群、C群41例：プラセボ群に分けて6か月間毎週投与を行う二重盲検試験を行った⁹⁾。プレドニゾン（10mg/日以下）と2剤のNSAIDsの使用は許された。各群のプレドニンを使用している患者の割合はA群15例（33%）、B群15例（37%）、C群14例（34%）であった。有効性と安全性の評価はPediatric Rheumatology Collaborative Study Groupのガイドライン¹⁶⁾に準じた。有効性評価は114例で行い、A群では63%に改善がみられ、B群32%、C群36%に比し有意であった（*p* = 0.013）。またA群では運動時疼痛関節数（-11.0対-7.1）、疼痛重症度スコア（-19.0対-11.5）、制限運動関節数（-5.4対-0.7）、赤沈値（-19.0mm/h対-6.0mm/h）でC群に比し、ベースラインからの有意な減少がみられた。A群6例（13%）、B群8例（20%）、C群5例（12%）に副作用（SE）が認められた。胃腸障害、口内炎、頭痛、腹痛、めまいなどが主で重篤ではなかったが、A群2例（肝酵素異常、血尿）、B群1例（皮疹）は副作用のため治療を中止した。何れも投与中止後速やかに改善した。MTX 10mg/m²/週投与は治療抵抗性のJIAに対し効果的な治療法であり、少なくとも6か月の短期間の投与においては安全な治療法であると述べている。

ii) 43例の進展型少関節炎（EOA）、45例の全身型関節炎の基準を満たす16歳未満のJIA患児を対象に、多施設

プラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験を行った¹⁰⁾。EOA43例、全身型関節炎45例が登録された。MTX、プラセボは15mg/m²を週1回経口投与で開始し、2か月後に20mg/m²まで漸増した。試験は最初の4か月間MTXまたはプラセボの治療を行い、2か月間休薬した後もう一方の治療を4か月間行う方法を用いた。結果、EOA群では主要5パラメータのうち3パラメータ(赤血球沈降速度、疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価)で有意な改善がみられ、一次改善基準において有意な全般的改善が得られた。全身型関節炎群では5パラメータのうち2パラメータ(疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価)で有意な改善がみられたのみで、MTX、プラセボ療法中の全身的特性スコアに有意差はみられなかった。しかし、EOA群と全身型関節炎との間で治療効果に有意差はみられず、両疾患群のデータを総合するとMTX療法による有意な臨床的改善が示された($p = 0.006$)。また副作用については悪心、上部消化管障害、口内炎、気分の変調、ASTの上昇等が主なものであったがMTX群とプラセボ群で差が無かった。以上、短期試験においてMTX15~20mg/m²の週1回経口投与はEOA及び全身型JIAに対して有効である。長期間の有効性については今後の試験で明らかにする必要があることを述べている。

3) 他剤を対象とした二重盲検無作為化比較試験

多関節型JIA患者94例(3~17歳)を対象に、ダブルダミー法による多国間の無作為化比較試験を行った。レフルノミド(LEF)、MTXともにJIAに対し高い有効率を示すが、本試験で用いた用量ではMTXはLEFよりも有効と思われると述べている¹⁷⁾。

4) その他の無作為化比較試験

i) MTX投与における増量効果¹⁸⁾

・標準量MTX療法(8~12.5mg/m²/週、経口、皮下注または筋注)を開始したJIAの患者595例を6か月間経過観察し、ACR30%改善^{19,20)}が認められなかった80例(4歳以下~12歳以上)をMTX中用量群(15~20mg/m²/週;40例)または高用量群(30~40mg/m²/週;40例)に無作為に割り付け、さらに6か月間筋注または皮下注投与した。JIAに対するMTXの効果は15mg/m²/週での非経口投与でプラトーに達するものと思われ、MTXの効果の評価するには9~12か月の投与が必要であると述べている。

ii) MTX投与時に行われる葉酸併用が臨床効果に与える影響²¹⁾

・JIAで疾患活動性制御のために用いるMTXの効果に対する葉酸1mg/日併用投与の影響を検討するために、無作為化プラセボ対象二重盲検13週間のクロスオーバー比較試験を行った。JIA患者でMTXの毎週経口投与を行う際に1mgの葉酸併用投与は臨床効果に影響を及ぼさないと記載している。

5) 体内動態に関する文献

i) 小児に対してMTXを経口投与した際の体内動態

Balisらが報告し、ある一定量以上を経口投与する際には吸収の飽和を考慮しなければならない事を示唆している²²⁾。4~14歳の小児(急性リンパ球性白血病;14例、皮膚筋炎;1例)に対しMTX 6.8~28.1mg/m²を経口投与した場合、12mg/m²以上を投与した患者では1.5±0.6時間から2.5±1.1時間へと吸収相が延長($p < 0.05$)し、吸収率も87%から51%へ低下した($p < 0.05$)ことから、吸収における飽和メカニズムが示唆されたと述べている。

ii) JIAにおける体内動態

Ravelliら²³⁾は、重度のJIA33例(1~19歳)にMTXを6.4~11.2mg/m²/週の経口投与を行い血漿中MTX濃度について検討した。他のNSAIDsとの併用に比ベサリチル酸の併用投与はMTXの3時間後の血漿中濃度を高めた(平均値:0.23対0.39μM)。奏効例(15例)と非奏効例(7例)との間、及び血清トランスアミナーゼ上昇を呈した例(15例)と呈しなかった例(7例)の間ではMTX投与量及び血漿中MTX濃度に差異は認めない。また、Albertioniら²⁴⁾は、JIA患者13例(5~16歳)のMTX 0.14~0.24mg/kg(中央値0.21mg/kg)を単回経口投与し、MTX及びその代謝物7-OHMTXの体内動態を検討した。小児のMTXの曲面下面積(AUC)が成人よりも低いことから、JIA治療においては成人よりも多量のMTXを要することが報告されているが、これはMTXの体内動態が年齢とともに変化することから説明できると考えられると述べている。

iii) 薬物相互作用

Dupuisらは相互作用の知られているNSAIDsの影響について検討している²⁵⁾。小児慢性関節炎患者7例(8~18歳)に対して、MTX単独(5~8.9mg/m²週、経口)またはNSAIDs(トルメチン、インドメタシン、ナプロキセン、アスピリン)を併用した場合のMTX体内動態の変化について検討した。その結果、7例中6例は複数のNSAIDの投与を受けており、NSAIDsが同時投与された患者では、平均のMTX消失半減期に有意な延長が認められた(1.7±0.5時間vs1.2±0.1時間; $p = 0.03$)。しかしながらMTXのクリアランス(10.6±5.5 L/時間vs13.1±3.5 L/時間; $p = 0.19$)、AUC(2.1±1.0 μmol/L・時間vs1.5±0.6 μmol/L・時間; $p = 0.08$)及び分布容積(Vd)(23±6.2 vs 21.9±6.4 L; $p = 0.53$)に有意な変化は認められていない。これらの結果から著者らは、NSAIDsの量を増やす場合や、追加してNSAIDsを加える場合にはMTXの量を減らす事も考慮するよう述べている。

iv) 食事の影響

一部の小児には食事の影響が認められるため空腹時の投与を勧めている。Pinkertonら²⁶⁾は、小児急性リンパ球性白血病10例(年齢3~15歳)を対象に、経口投与MTX(15mg/m²)の吸収に対する食事の影響を検討した。各患児にMTXを3回ずつ投与した。まず空腹時(A)に、次にミルク中心食とともに(B)、最後にオレンジ中心食とともに(C)投与した。それぞれの平均値はCmax(A:0.91, B:0.55, C:0.71μM)、Tmax(A:1.30, B:2.15,

C:1.88時間) AUC (A:2.18, B:1.56, C:1.91 μ M/L \cdot 時間)であった。ミルク食とともに投与すると、MTXの血中濃度が有意に低下 ($p < 0.05$) し、どちらの食事でもMTXの吸収に遅延がみられた。また、ミルク食摂取群における吸収相のAUCは絶食群に比べて有意に低値 ($p < 0.05$) であった。また、Dupuisら²⁷⁾は、2.8歳から15.1歳の14名の患者(10名は女性)を対象に食後服用、前夜から絶食後服用、静脈内投与を3週間実施し、評価できた13名を対象に比較している。血液サンプルは経口後0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間に、静脈内投与では0, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間で採取している。平均の排出速度定数は食後服用、空腹時服用、静脈内投与でそれぞれ 0.27 ± 0.065 , 0.26 ± 0.067 , 0.25 ± 0.11 /時間であった。AUCもそれぞれ 1.87 ± 0.83 , 1.50 ± 0.51 , $1.85 \pm 0.80 \mu\text{mol/L} \cdot \text{時間}$ であり排泄速度定数、AUCに差は認められなかった。最高血中濃度(Cmax)については空腹時服用が 0.65 ± 0.33 であるのに対し食後服用は $0.39 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$ と有意に低く ($p = 0.0022$)、また最高血中濃度到達時間も空腹時が 0.94 ± 0.41 時間であるのに対し食後服用は 1.32 ± 0.68 時間と差 ($p = 0.1464$) が認められ、空腹時服用のバイオアベイラビリティが 1.1 ± 0.51 で食後服用の 0.88 ± 0.35 よりも高い結果 ($p = 0.0211$) を報告している。

v) 臨床薬動学的検討

Bannwarthらはイムノアッセイ法を用いて、MTXの低用量間歇投与を行った際の臨床薬動学的検討を報告している²⁸⁾。MTX低用量 ($\leq 10\text{mg/m}^2$) の経口投与では、食後であっても空腹時であっても、平均70%の吸収率であった。MTXの血清アルブミンとの平均結合率は、42~57%であった。関節リウマチの患者では薬物動態学的パラメータと臨床効果と毒性の間のはっきりした関係は見出せなかったと報告している。この中で小児の場合年齢により薬物動態が変動することを考慮しておくべきとも述べている。

vi) MTXの血中濃度と毒性の関係

WallaceらはMTXの血中濃度と毒性の関係について報告している²⁹⁾。JIA患者23例(4.3~18.8歳)にMTX $0.11 \sim 0.6 \text{ mg/kg/週}$ を1.6年間(中央値)経口投与し、血中薬物濃度の測定及び臨床的観察により、安全かつ有効な投与量を検討した。併用薬剤はNSAIDs(イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、ピロキシカム、サリチル酸、スリダグク又はトルメチン)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキンであった。7例で血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇が認められ、3例で投薬を一時中断した他は中止及び減量せずに回復した。この3例も酵素値正常化の後、低用量で投薬を再開したが、問題なかったと記載されている。血中薬物濃度に併用薬による影響は認められず、21例で有意な症状の改善がみられ、MTX投与量は 0.6mg/kg/週 までなら安全であるとしている。

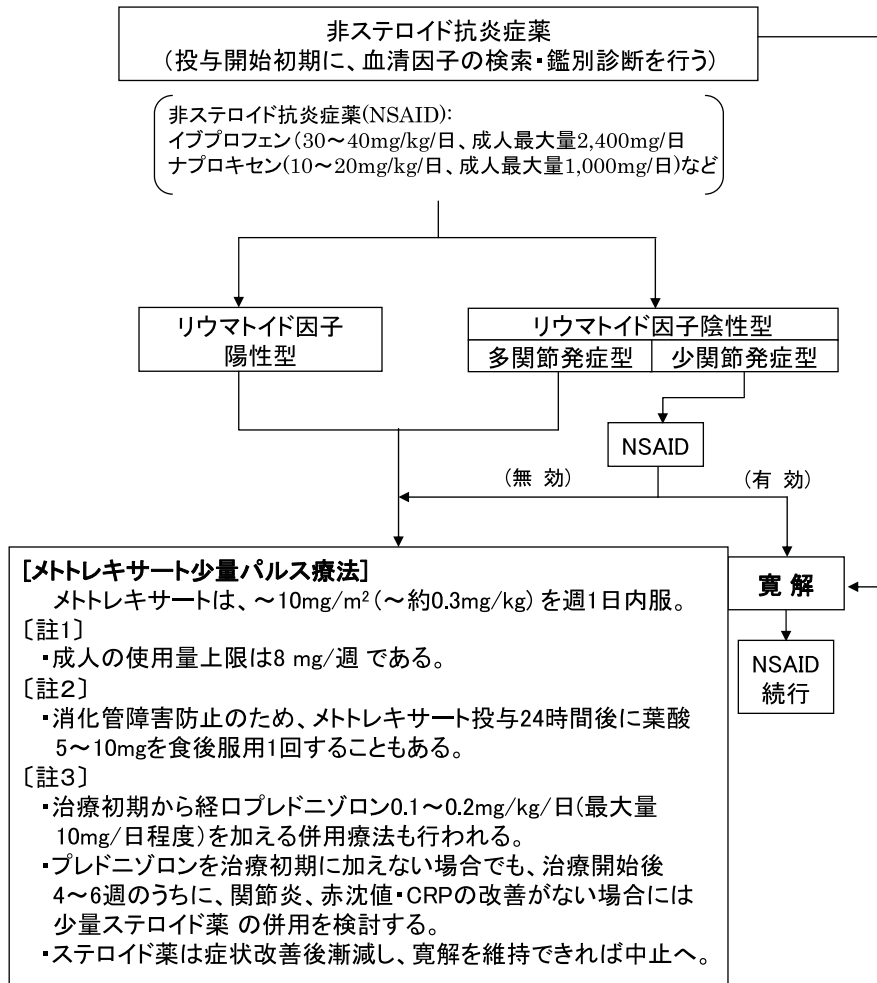
6) その他の比較試験

ワクチン予防接種の影響についてB型肝炎予防接種を対象にした検討もなされている³⁰⁾。

血清学的にB型肝炎表面抗原(HBsAg)陰性の39名のJIA患者を対象とし41名の健常な小児と比較検討し、JIA患者は免疫抑制薬投与の影響を受けずに、B型肝炎予防接種に対して十分な反応を示し、投与方法は、0, 1, 3か月投与よりも、0, 1, 6か月投与のほうが好ましいとしている。

5. Peer-review journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) コクランレビュー³¹⁾では、コクランControlled Trials Register (CCTR) やMEDLINEで無作為化比較試験に絞って検索し、レビューを行った。選択基準は、JIA患者を対象にプラセボまたは標準的ケアとMTX投与を比較している無作為化比較試験若しくは比較臨床試験とした。MTX治療よりJIA患者の機能的な能力、可動域、クオリティオブライフ、全体的な満足や疼痛への影響について組織的レビューを行った。このレビューではJIA患者を対象とした2試験^{9,10)}について評価が行われている。レビューの結果、MTX投与によりプラセボと比較して関節可動域、疼痛関節数、腫脹関節数、医師の評価、親の評価において改善が認められ、MTXによる治療により障害の度合を最低限臨床的な意味をもつ ($> 20\%$) 改善を得る事ができると評価した。
- 2) Gianniniらは3つの無作為化プラセボ対照試験に登録された520例のJIA患者を対象に、MTXの2つの低用量投与 [5-MTX ($5\text{mg/m}^2/\text{週}$); 10-MTX ($10\text{mg/m}^2/\text{週}$)], D-ペニシラミン (10mg/kg/日)、ヒドロキシクロロキン (6mg/kg/日)、オーラノフィン ($0.15 \sim 0.20\text{mg/kg/日}$) の効果と安全性をメタ解析で比較検討した³²⁾。この結果、10-MTXのみが評価項目である医師の総合評価、総合指数および赤血球沈降速度でプラセボと比較して明らかな改善を示した。治療効果は全ての関節評価で10-MTX群がもつとも大きな値を示した。短期的な安全性に関しては何れの投与群においても差は認められなかった。JIAの第一薬物治療として、MTXの低用量投与が有用と考えられた。また、最小有効量は $10\text{mg/m}^2/\text{週}$ であると結論付けている。
- 3) Ravelli Aらのレビューでは、JIAに対するMTX療法について、投与量及び投与経路、毒性、治療開始時期、投与中止時期、各種発症時期の異なるJIAに対するMTXの有効性に差があるかどうか、JIAに対してもDMARDsとして作用するかどうか、ならびにMTXとその他の第二選択薬剤との併用意義について概説している³³⁾。詳細を要約すると、MTXはJIA患者の治療において効果的で、よく許容され、安価な薬剤である。MTXがJIAで長期の予後を変えるとまでは言及していないが、多くの小児の短期的中期的な結果を明らかに変化させた、と述べている。成人RAの最近の研究では、MTXを新しい抗TNF- α 製剤であるエタネルセプトやインフリキシマブとの併用投与を推奨する結果が出ている。



* NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug,
 MTX: methotrexate, PSL: prednisolone
 * 上記の治療を3か月行い改善しない場合は、リウマチ専門医を取得している小児科医へ生物学的製剤の適応などについて相談する。
 (参考: <http://www.ryumachi-jp.com/authori/promoibo.html>)

(「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き(2007年)日児誌 111:1103-1112,2007.」³⁹⁾より抜粋)

図 関節型若年性突発性関節炎の治療チャート

6. 学会または組織機構の診療ガイドラインへの記載状況 (図)

JIA (JRA) に MTX を使用する治療の手引きとして、2007年8月、日本小児リウマチ学会より「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き (2007年)」が公表されている³⁴⁾が、現在本検討会議と並行して、MTX の適正使用に必要な事項をさらに詳しくまとめた改訂版の検討が進められている。

また、海外のガイドラインでは、NICE が JIA 治療におけるエタネルセプト使用のガイドライン¹¹⁾を出しており、「JIA の治療には NSAIDs や DMARDs が使用される。DMARDs として使用される薬剤は主に MTX である。MTX は多関節型 JIA に対して約 85% の効果が期待できるのでまず最初に使用される薬剤であり、少なくとも 3 か月間 MTX を $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ (明らかな

副作用が認められない最大量) で治療を行っても効果が得られない場合に生物学的製剤であるエタネルセプトを使用する。」と、MTX 治療の位置付けについて述べている。

7. 国内での使用実態

2000 年に行われた小児リウマチ専門 8 施設へのアンケート調査 (対象症例 70 例 (男:女 = 19:51), 発症年齢 平均 6.9 歳, 罹病期間 平均 8.2 年, MTX 治療開始年齢 平均 13.2 歳) では、約 73% の例が MTX 併用療法により寛解に入ることが確認された。しかも MTX の継続使用は 1~3 年が 25%, 3 年以上が 61% に及んでおり、約 80% が長期使用に充分対応できていた³⁵⁾。

また、本報告書作成のために行った JIA 68 例の使用実態

調査（男：女＝9：59）の結果では、MTXの体表面積当たりの1週間投与量は最低3.12mg/m²、最高17.26mg/m²、中央値7.19mg/m²、平均8.73±3.72mg/m²、絶対量では最低2mg/週、最高20mg/週、中央値7.5mg/週、平均8.37±3.70mg/週で、本邦成人の最大規定量の8mg/週を超えた量を使用している症例は26/68例（38.2%）も認められた。MTXの投与期間は最短3か月、最長20年7か月、中央値8年、平均5.11±4.12年で、有害事象は10例（14.7%）で認められ、嘔気・嘔吐4例、下痢1例、頭痛1例、倦怠感1例、水痘の併発1例、関節炎の増悪1例、十二指腸潰瘍1例（主治医からNSAID増量後症状増悪したことより因果関係が薄いとコメントあり）と十二指腸潰瘍例以外は非重篤であり、いずれも速やかに軽快している。週当たりの投与回数は1回18例、2回50例、平均1.74±0.44回で3回以上に分割して投与されている症例はなかった。

8. 適応拡大の取得

上述したように、薬物の承認過程が類似している欧米4カ国（米、英、独、仏）の承認状況、海外での文献情報（無作為比較試験、薬物動態試験）、Peer-review journalの総説・メタ・アナリシス等の報告状況、教科書等への標準的治療としての記載状況、国内での使用実態調査結果を基に、厚生労働省小児薬物療法検討会議にて関節症状を伴うJIAに対して適応拡大に関する討議がなされた。

1) 有効性の総合評価

コクランレビューの評価では、「JIAにおけるMTXの有効性を示したエビデンスは少なく、そのほとんどが非比較対照臨床試験に基づくものである。比較対照試験からのデータは統計学的に有意な臨床症状の改善効果を示したと述べているが、未だ問題点が残る。」とされているが、国内外の代表的な教科書、主要雑誌の総説、ガイドライン等における本剤の記載は多く存在しており、多くの報告では奏効率を70～90%としている。MTXは無作為対照試験でプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすこともすでに実証されている。米国やドイツでは効能・効果が「多関節型JIA」とされており、教科書的にも「多関節型JIA」についての有効性についてのみ記載されているものもあるが、全身型や少関節型においても有効であるとの報告もある。また、フランスでは「多関節型」に適応が制限されていないこと、英国においてはMTX製剤に直接の承認は与えられていないが、NICEが出しているJIA治療におけるエタネルセプト使用のガイドラインの中で、現在最も強力な治療手段である生物学的製剤を使用する前提はMTXによる治療で効果が得られない場合とされており、特に多関節型に対象が限られてはいない。また我が国のガイドラインにも「全身型においても関節炎症状のみが主病態と考えられる場合は投与を行う。」とされていることから、我が国における効能・効果は「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」とすることが適当であると判断した。

以上のことから我が国で承認するに足るエビデンスは十分にあると考えられる。

2) 安全性の総合評価

対象とする年齢の小児のPKデータから、経口投与によりCmaxは0.4～1.0μMの値が報告されておりMTXの毒性域である0.1μM以上の濃度となるが、Tmaxは1～2時間で得られ、T1/2は1～2時間であることから速やかに毒性域濃度を脱する。二重盲検等の対照薬を用いた比較試験やその他の主たる試験、副反応及び症例報告も報告検討されており、安全性のエビデンスも確立されている。MTX投与において注意すべき事として、NASIDsと併用する場合には吸収の遅延、Cmax及びAUCの増加等も認められるとの報告があるため慎重に行う必要があるが、この点についてはすでに我が国の添付文書でも注意喚起されている。

JIA治療に対するMTXの副作用については、Nelson Textbook of Pediatrics 第17版（2004年）に総括されている。MTX投与は小児の忍容性が高く、投与が低用量であるため、がん治療に用いるときと比べ副作用は軽微であり、質的にも異なっている。成人RAにMTXを投与する際に認められる肝毒性については小児においても注意が必要であるものの、長期のMTX投与を受けているJIA患児に対して行われた肝生検の結果では大部分の症例で異常は認められなかった。成人で初回のEBウイルス感染後にリンパ増殖性障害が認められる例が報告されているが、本剤と直接の関係は否定できないかもしれない。

本邦での、リウマトレックス®カプセル2mgによる成人RA治療の再審査結果（2006年12月26日付）³⁶⁾では、安全性評価対象症例3,839例における副作用発現率は18.62%で、器官別大分類毎の副作用発現率は「肝臓・胆管系障害」5.37%（206例）が最も高く、ついで「消化管障害」4.74%（182例）、「一般的全身障害」2.27%（87例）の順となっており、重篤化が懸念される「呼吸器系障害」は1.48%（57例）、「白血球・網内系障害」は1.38%（53例）であったとされる。Nelson Textbook of Pediatricsの副作用頻度に比べると、消化器系及び肝機能の頻度が低いが、この調査で投与量が明確な患者の平均MTX投与量は6mg/週以下（分割投与）が97.77%（1,712/1,751）を占めており、体表面積あたりの投与量が小児に比べてはるかに少ないことが起因しているのではないかと推測される。重篤なより懸念される副作用である白血球減少症、間質性肺炎については、この成人RAの国内調査と比べてNelson Textbook of Pediatricsの小児における頻度がむしろ低い結果となっている。

今回行った使用実態調査では、有害事象は10例（14.7%）で認められ、嘔気・嘔吐4例、下痢1例、頭痛1例、倦怠感1例、水痘の併発1例、関節炎の増悪1例、十二指腸潰瘍1例（主治医のコメントによるとNSAID増量後に発現し、本剤との因果関係は薄いとコメントあり）と十二指腸潰瘍以外は非重篤であり、いずれも速やかに軽快しており、安全性上に大きな問題はないと判断された。

これら調査結果と、添付文書・文献・教科書等に掲載された副作用について総合的に判断すると、国内外で安全性プロフィールに特記すべき違いは明らかではなく、本邦小児に対して承認を行う上での安全性上の問題はないと判断した。

表 添付文書改訂の記載内容

- ・対象医薬品：リウマトレックス®カプセル2 mg及びその同効品全て
- ・予定効能・効果：関節症状を伴う若年性特発性関節炎
- ・予定用法・用量：通常、1週間あたりメトトレキサートとして4～10mg/m²を経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。
投与方法としては、1週間あたりの投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初回投与日から翌日にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを毎週繰り返す。
- ・用法・用量に関連する使用上の注意：本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳台半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。

3) 用法・用量の妥当性

小児については、欧米では前述のとおり、10mg/m²/週を初回投与量とし、20mg/m²/週または30mg/m²/週を最大とすることが一般的である。国内における小児の用法・用量については、4) で述べたとおりであって、4mg/m²/週から欧米の一般的な初回量である10mg/m²/週の間で多くの症例が投与されている。また、MTXは用量依存的に効果が現れる薬剤であるが、用量依存的に現れる肝機能障害、粘膜障害や骨髄抑制等の副作用もあること、発育の程度によりMTXの排泄速度に差異が認められることなどから、国内において用量を設定するには、実態を踏まえ、4～10mg/m²/週と幅をもって示すとともに、適宜増減を設定することが望ましい。最大量については一義的に量を定めるような要因は明確ではないが、使用実態調査の最大量が17mg/m²/週であること、米国において20mg/m²/週を超えて投与する際の安全性の検討は十分でないこと等が重要な情報である。

また、用法については、海外においては週1回投与が一般的であるが、国内の使用実態調査の結果では、週2回の分割投与が行われている実態があること、小児においては、成人と比べて自己管理が難しいことから、服薬コンプライアンスを向上させることも重要であり、1週あたりの投与回数を検討する必要があること、国内成人RAに対する用法は3回分割投与であることなどから、週1回または2～3回の分割投与と設定することが適当であると考えられる。

なお、我が国でのMTXの成人RAにおける用法・用量は、1週間単位の投与量を6mgとして12時間毎に3回に分けて服用するのを基本とし、8mgを上限としている。欧米では7.5mg/週から開始し、20mg/週を最大とすることが一般的である。国内においても、リウマトレックス®カプセル2mgの成人RA治療の再審査結果では、6mg/週以下の症例が98%と報告されているが、エンブレル®の全例調査の中間解析(2007年6月)では併用されたMTXの用量は、8mg/週以上が38.8%、10mg/週以上が5.7%と報告されている³⁷⁾。また、日本リウマチ財団の調査(2000年)でも39.8%の医師が8mg/週を超える用量の必要性を訴えている³⁸⁾。このような現状を踏まえ、本

剤を製造販売している企業は、成人の用法・用量を再検討するとしており、現在の成人の用法・用量と今回の小児の提案は必ずしも整合しないが、今後とも小児を含め新たなデータ等に基づき用法・用量を適時適切に見直すこととし、現段階においては上記の提案が最も適当であると考えている。また、本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、JIAにおける10歳台半ば以上の年齢の患者への投与量については特に注意することが必要であると考えられる。

以上の討議内容から、JIAに関するMTXの適応拡大は妥当であるとされ、厚生労働省小児薬物療法検討会議および薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で承認された。

9. おわりに

今回、JIAにおけるMTXの適応拡大が承認されたことを報告した。海外での承認状況に加えて、十分な文献的エビデンスの収集、本邦での使用実態調査など地道な作業によって製薬会社による小児治験を行うことなしに適応拡大が行われたこと、成人RAにおける用法・用量にかかわらず小児の薬物動態に基づいた最大投与量(10mg/m²)が設定されたことが注目に値すると思われた(表)。

今後も小児リウマチ領域で必要不可欠な薬剤については、小児の特性を十分に鑑みて、十分な文献的エビデンスの収集、使用実態調査を行い、適応拡大あるいは適応取得を図っていく必要がある。

文献

- 1) Harrington J, Kirk A, Newman S. Developmental issues in adolescence and the impact of rheumatic disease. In 'Adolescent Rheumatology', eds. Isenberg DA and Miller JJ. Martin Dunitz, London, 2000; pp.21-34.
- 2) Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis, Polyarthritis, Oligoarthritis, Systemic arthritis. In 'Textbook of Pediatric Rheumatology 5th', eds. Cassidy JT, Petty RE,

- Laxer RM and Linsley CB, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; pp206-303.
- 3) Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 242-244.
 - 4) 横田 俊平. 若年性関節リウマチの実態調査とQOL向上の医療・行政的政策立案. 平成12年度厚生労働科学研究 2000.
 - 5) Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 73-77.
 - 6) Cassidy JT. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr* 1998; 133: 179-180.
 - 7) Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 197-200.
 - 8) Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis. *Therapy* 1999; 81: 766-772.
 - 9) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U. S. A. -U. S. S. R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049.
 - 10) Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1849-1857.
 - 11) National Institute for Clinical Excellence March 2002. Technology Appraisal No35. Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. <http://www.nice.org.uk/>
 - 12) リウマトレックス®カプセル 2mg 添付文書 2007年2月改訂 (第8版)
 - 13) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-1563.
 - 14) Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 21-27.
 - 15) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile RA. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
 - 16) Brewer EJ Jr, Giannini EH. Standard methodology for Segment I, II, and III Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group studies. I. Design. *J Rheumatol* 1982; 9: 109-113.
 - 17) Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
 - 18) Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2191-2201.
 - 19) Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
 - 20) Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, et al. Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 38-41.
 - 21) Hunt PG, Rose CD, Mellvain-Simpson G, Tejani S. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2230-2232.
 - 22) Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA. Pharmacokinetics of Oral Methotrexate in Children. *Cancer Res* 1983; 43: 2342-2345.
 - 23) Ravelli A, Di Fuccia G, Molinaro M, et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1573-1577.
 - 24) Albertioni F, Flato B, Seideman P, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 507-511.
 - 25) Dupuis LL, Koren G, Shore A, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol* 1990; 17: 1469-1473.
 - 26) Pinkerton CR, Welshman SG, Glasgow JF, Bridges JM. Can Food Influence the Absorption of Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia? *LANCET*. 1980; 2: 944-946.
 - 27) Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol* 1995; 22: 1570-1573.
 - 28) Bannwarth B, Pehourcq F, Lequen L. Pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis: therapeutic implications. *Therapie* 1997; 52: 129-132.
 - 29) Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, Salmonson KL, Wedgwood RJ. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 677-681.
 - 30) Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al.: Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1128-

1130.

- 31) Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001 ; CD003129.
- 32) Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative Efficacy and Safety of Advanced Drug Therapy in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993 ; 23 : 34-46.
- 33) Ravelli A, Martini A. Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis ; Answers and Questions. J Rheumatol 2000 ; 27 : 1830-1833.
- 34) 横田俊平, 森 雅亮, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎 初期治療の手引き (2007年). 日児誌 2007;111: 1103-1112.
- 35) 相原雄幸, 森 雅亮, 横田俊平. 小児特発性関節炎に対するMTX療法. リウマチ 2000 ; 40 : 336. (抄録)
- 36) リウマトレックス®カプセル 2mg 適正使用情報 Vol.12 再審査申請資料 (使用成績調査及び特別調査) の概要 2007年1月作成
- 37) エンブレル®皮下注用 25mg 適正使用情報 Vol. 6 全例調査の中間報告Ⅱ (n=7,091例) 2007年6月作成
- 38) 川合眞一. メトトレキサートおよびサラゾスルファピリジンの慢性関節リウマチ患者における臨床用量調査. リウマチ 2002 ; 42 : 76-79.

シンポジウム I-2

小児薬物療法の開発・適正化の推進に向けて

—開発・適正化の推進—

中川 雅生¹⁾, 石川 洋一²⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院, 治験管理センター/小児科

2) 国立成育医療センター 薬剤部

Symposium : For the Future Development and Promotion of Proper Medical Treatment for Children

Masao Nakagawa¹⁾, Yoichi Ishikawa²⁾

1) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

2) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

薬物療法を適正に行なうには治験を含む臨床試験で得られたエビデンスが不可欠である。しかし、これまで本邦において小児を対象とした臨床試験はあまり進まず、さらに製薬企業にとって小児は市場になりにくいなどの理由から、国内で小児に使用できる医薬品開発に遅れを生じてきた。

この数年、小児領域において適応外使用に対する意識が高まり始め、日本小児科学会薬事委員会による「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」¹⁾の策定や厚生労働省未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議²⁾による適応外使用問題解決に向けた取組みが行われることになった。一方、小児を対象とする治験推進に向け、厚生労働省科学研究費による治験実施のための環境整備や大規模治験ネットワークを利用した治験の実施が行われている。すなわち、エビデンス収集による適応外使用問題の解決と同時に、小児の臨床試験を活性化し、新しい小児用意薬品開発を推進する試みがなされてきている。

このシンポジウムでは、小児に使用できる医薬品の開発や薬物療法を適正に行うためにどういった取り組みが必要かをテーマとして取り上げ、4名のシンポジストに各々異なった立場からお話いただいた。最初に香川大学医学部小児科の伊藤進先生には日本小児科学会薬事委員の立場から、「学会薬事委員会の取組み」というタイトルで小児科学会が果たすべき役割と現在の活動状況についてお話しいただいた。次いで、厚生労働省医薬食品局審査管理課の三嶋克彦先生に「厚生労働省の取組み—規制当局の立場から—」というタイトルで、小児薬物療法やドラッグ・ラグ解消に向けた規制当局の取組みについてお話しいただいた。同じく厚生労働省医政局研究開発振興課の佐藤岳幸先生には「厚生労働省の取組み—研究開発の立場から—」というテーマで、小児医療に不可欠な医薬品開発を促進するための治験実施基盤の整備や科学研究費補助金による治験・臨床研究推進等の取組みについてお話しいただいた。最近、米国に次いで欧州でも欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMEA) の小児規則 (Paediatric Regulation) により小児の臨床試験を推進していくような法律や規則が設けられた。このシンポジウムの最後に、EMEAの小児分野で中心的な活動をされている Agnes Saint Raymond 先生に欧州での小児用医薬品開発に向けた法制化の流れと現在の状況について御講演頂いた。

4名のシンポジストの発表や全体討論を通し、学会や行政による小児に使える医薬品開発と薬物療法の適正化に向けた取組みと解決すべき課題が明確になり、今後の活動の方向が具体的に見えてきたという印象を受けた。

文献

- 1) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン. 日児誌 2004; 109: 76-77.
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>

学会薬事委員会の取組み

伊藤 進

香川大学医学部小児科

The Measure in Committee on Drug of Japan Pediatric Society

Susumu Itoh

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

はじめに

日本小児科学会薬事委員会は、小児医薬品の開発および適正使用の推進に力を注いでいる。また、日本小児臨床薬理学会および医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス事業の研究班も薬事委員会と一体となって活動をしている。これらの活動の目的は、有効で安全な医薬品の小児への使用である。そのためには、適応疾患に対する医薬品の臨床治験を行い、医薬品の用法・用量を決めることである。しかし、小児の臨床治験は、経済性、小児治験を行う環境の未整備等の理由で本邦において極めて僅かな医薬品にしか行われていない。これらの現状を踏まえて「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」の目標を立て活動している。ここにその活動内容を紹介する。

1. 小児科学会薬事委員会とは

小児科学会のホームページに掲載されている。薬事委員会は33の各種委員会の一つであり、薬事委員8名、専門委員2名および薬事担当理事2名からなっている。業務の中で日本小児科学会社会保険委員会との重複もあり、昨年度より合同小委員会を開催している。

1) 活動内容

薬事委員会の活動は、メールを介して処理をする一般的な業務と年度目標を立てて行なっているアクションプランによる活動がある。その一般的な業務は、日本小児科学会各分科会から医薬品に関する要望書が提出されているが、日本小児科学会長名で厚生労働省等への提出書類に関して、内容を吟味し日本小児科学会理事会に提出することである。日本小児科学会で承認が得られれば、要望先へ提出されるとともに厚生労働省の関係者も出席している日本医師会の疑義解釈委員会へ送られその会議での周知がなされるようになっている。最近1年間で検討した要望書は、「キノ系抗菌薬の小児への適応拡大に関する要望書」、「新生児・小児のエンドトキシン由来の重症敗血症の治療方法の追加に関する要望書」、「トシリズマブに対するDPCの取り扱いに関する要望書」、「若年性特発性関節炎に対するエタネルセプトの早期承認に関する要望書」と「ドルミカム注射液10mg」の既承認効能・効果（鎮静）における小児用法・用量追加について」などであった。また、企業から提出される供給停止薬についても小児科学会の各分科会の薬事委員と小児科学会の

薬事委員が検討して、供給停止により問題となる医薬品については日本医師会の疑義解釈委員会を通じて企業側への再検討を要望している。また、薬事委員会からも要望書や意見書を直接提出している。

一方、日本小児科学会薬事委員会は「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン(平成19～20年度)」を作成して、その達成を目標に活動している。その主な内容は、1) 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションの1つとする、2) 適応外使用医薬品全体の類型分類と優先順位付けを進め、それぞれについての解決の方策を探る、3) 試薬、各医療機関で化学合成あるいは剤形を変更して使用している薬品、もしくは個人輸入医薬品等の問題解決の枠組みを作る、4) 小児の治験体制を整備する、5) 製薬企業へのインセンティブの法令化についての働きかけ、6) 小児治験の要請権、義務化についての働きかけ、7) 製造販売後使用成績調査・試験を活用した小児の情報収集の枠組み作り、8) 妊娠および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実に向けての活動、9) 病院の小児医薬品採用に関する働きかけ、10) 一般社会の啓発活動、である。

2) アクションプランの達成度の評価

「適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションの1つとする」に関する小項目における評価では、それぞれ(ア)この問題を学術集会、小児科学会雑誌などで積極的かつ継続的に取り上げる:平成16年度以来、小児科学会学術集会にてこの問題を取り上げたシンポジウムや講演を行っている、(イ) 治験・臨床試験を理解する小児科医の育成をはかる:医師主導治験、臨床試験や機構への医師の派遣が不十分ではあるがなされている、(ウ) 治験実施を業績として認める(例えば小児科専門医の研修単位として認める)方向での働きかけを行う:全く行われていない、(エ) 各分科会及び関連学会に薬事委員会を設立し取り組みを強化し、厚生労働科学研究伊藤班(旧松田班)での活動を恒常的な小児科学会での活動へ発展させる:日本小児科学会の分科会及び日本小児神経学会に薬事委員会が作られ活発に活動している、(オ) 製薬企業や行政からの小児医薬品開発に関する諮問を受けられるような専門委員会を学会内に作る:作られていない。小児科学会薬事委員会や小児関連学会の薬事関係

委員が企業の相談に乗る程度である、(カ)アクションプランに従い、必要に応じて関係機関へ要望書を提出する：各関連学会からの小児医薬品に関する要望書を日本小児科学会の薬事委員会にかけ、日本小児科学会理事会に提出している。「適応外使用医薬品全体の類型分類と優先順位付けを進め、それぞれについての解決の方策を探る」では、小児関連学会の薬事委員により適応外使用医薬品のエビデンス研究により(ア)欧米諸国で承認され、国内にない医薬品(未承認薬)、(イ)薬物療法根拠情報収集事業での類型分類、(ウ)薬物療法根拠情報収集事業での優先度決定基準への分類がなされている。「製薬、各医療機関で化学合成あるいは剤形を変更して使用している薬品、もしくは個人輸入医薬品等の問題解決の枠組みを作る」では、(ア)実態把握を行い、解決の方策を探り、関係機関との話し合いをもつ：実態把握については、厚生労働省の研究班である程度なされている(① 試薬の転用医薬品、② 院内製剤医薬品、③ 投与経路の変更、④ 錠剤粉碎化、⑤ カプセルはずし、⑥ 個人輸入医薬品 など)が、関係機関との話し合いはもたれていない。(イ)製薬企業によって開発され、正式に承認されることが好ましい。そのためには、製薬企業へのインセンティブ、プロトコル作成支援、補助金制度などの体制作りについて、関係機関との話し合いが必要：特許期間・再審査機関の延長や薬価優遇や機構での相談料等などに対して薬事委員会として要望書等の働きかけを行っている。「小児の治験体制を整備する」では、(ア)①現在進行中の医師主導治験を基にした治験の基盤作り：従来、治験は製薬企業が医療機関に対して依頼して行うものであったが、平成15年7月薬事法改正に伴い、医師又は歯科医師が自ら治験を実施する者(治験届書を提出する治験責任医師となる医師又は歯科医師)となり治験を企画・実施することが可能となった。日本医師会が、日本医師会内に治験促進センターを設置し、厚生労働科学研究費補助金による治験推進事業を平成15年8月より実施している。小児科領域での医薬品も採択され、小児でなされており、クエン酸フェンタニルと静注用フェノバルビタールの2品目の治験が終了している。②治験活性化5ヵ年計画における中核病院、拠点病院を活用し、小児の治験ネットワークを整備する：中核病院は、高度に専門的な知識や経験が要求される等、実施に困難を伴う治験等を計画・実施できる専門部門及びスタッフを有し、基盤が整備された病院とした。厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」事前評価委員会において、治験等の実績、研究の具体性、研究成果の長期的活用内容等を評価し、10機関採択した。小児関連として、国立成育医療センターが採択されている。また、拠点医療機関は、中核病院や他の拠点医療機関、地域の医療機関とも連携して治験等を円滑に実施できる体制を有する医療機関とした。医療施設運営補助金「治験拠点病院活性化事業」事前評価会議において、治験実績、治験実施体制、人材等を評価し、30機関採択した。小児関係では、東京都立清瀬小児病院、神奈川県立こども医療センター及び大阪府立母子保健総合医療センターが採択されている。③小児薬物療法根拠情報収

集事業及び未承認薬使用問題検討会議への援助：小児関連学会の薬事委員による適応外使用医薬品及び未承認薬の選定およびエビデンス研究を継続的に行っている。④今後の予算獲得を円滑にするためにも、小児科領域の実績を上げることが必要：薬事委員会の活動により成果の得られた医薬品については次の項で示す。(イ)小児治験体制整備支援を関係機関に働きかける。①治験管理体制の立ち上げの援助のみでなく、人件費についての援助が必須：医師主導治験では可能になっている。②小児治験・臨床試験を理解した人材の育成：医師主導治験、今後整備される小児治験ネットワーク及び小児臨床薬理学会により行われる。小児の医師主導治験により、それに関係した医療機関の小児科医の教育がなされている。(ウ)小児臨床試験の体制整備にも繋げられるような枠組み作りに向けて積極的に取り組む：中核病院である国立成育医療センターを中心として行われる。「製薬企業へのインセンティブの法令化についての働きかけ」では、(ア)特許期間・再審査期間の延長、薬価優遇、優遇税制：日本小児科学会として、要望書および意見書を行政へ提出している。その成果については次項で記載する。(イ)治験相談、審査の優先や、相談料、審査料の減免：これについても機構への意見書を提出している。(ウ)特許切れ・再審査期間終了後の古い医薬品や、個人輸入薬、試薬などの開発のインセンティブや支援体制：厚生労働科学研究費補助金による研究班での調査に止まっている。(エ)小児医薬品の薬価基準のさらなる見直しの要望：(イ)と同じ。「小児治験の要請権、義務化についての働きかけ」では、(ア)法令化が必要：厚生労働科学研究費補助金による研究班での米国及びEUの調査に止まっている。(イ)小児医薬品開発の諮問委員会、必要あれば規制当局に担当部署の設置、①委員会の質の維持が重要：検討がなされていない。②小児科医を規制当局に派遣し、薬事行政を理解した小児科医を増やすことが必要：薬事委員会として小児関連学会の薬事委員を介して機構への小児科医の派遣を依頼しているが、現実的には少人数に止まっている。③小児臨床試験のトレーニングを受けた小児科医が必要：医師主導治験と今後の小児臨床治験ネットワークによりトレーニングされた小児科医を作る。「製造販売後使用成績調査・試験を活用した小児の情報収集の枠組み作り」では、(ア)学会として製薬企業の製造販売後使用成績調査に協力し、結果判定会議にも参加できるように提言する、また必要に応じて調査結果を企業と共有し、臨床に役立てるように努力する：日本薬事委員会として、製造販売後使用成績調査への協力はしている。また、小児薬物療法検討会議の枠組みに必要時の製造販売後使用成績調査が組み入れられている。(イ)公的な研究費による使用実態調査(副作用情報の収集も含む)：現状ではなされていない。(ウ)重篤副作用発生時に薬物濃度測定やゲノム薬理学の観点から試料収集・保存を含め、透明性を高めた有害事象報告システムの構築に協力する：厚労省からの一般公募による重篤副作用マニュアル「新生児薬物離脱症候群」に小児科学会として応募・受理され、薬事委員会が日本未熟児新生児学会の薬事委員会の協力を得て作成

表1 未承認薬使用問題会議での小児医薬品

医薬品名	対象疾患
①承認を受けたもの	
一酸化窒素	34週以上の新生児遷延性肺高血圧症を伴う低酸素血症
Laronidase	ムコ多糖体蓄積症 I型
Recombinant human iduronidase 2-sulphata	ムコ多糖体蓄積症 II型 (ハンター症候群)
Recombinant human acid α -glucosidase	糖原病 II型 (ポンペ病)
ジアゾキサイド	高インスリン血症による低血糖症
②国内治験実施あるいは準備中	
ルファナマイド	レノクス・ガストー症候群
ペグアスパラガーゼ	急性リンパ芽球性白血病
フォスフェニトイン	てんかん様重積症ほか
フェニル酢酸ナトリウム	尿素サイクル異常症
オクスカルバゼピン	てんかん部分発作
クロファラビン	小児急性リンパ性白血病
スチリペントール	乳児重症ミオクロニーてんかん
③開発企業募集中	
システアミン	シスチノーシス (シスチン蓄積症)
ベタイン	ホモシスチン尿症
経口リン酸塩製剤	原発性低リン血症クル病

表2 小児薬物検討会議の医薬品

医薬品名	対象疾患	経緯
アセトアミノフェン	小児の解熱・鎮痛	添付文書の改訂
A型ボツリヌス毒素	脳性麻痺における下肢痙縮の改善等	添付文書の改訂
メトトレキサート	若年性特発性関節炎	添付文書の改訂
酢酸フレカニド	頻脈性不整脈	添付文書の改訂
メチルフェニデート	注意欠陥/多動性障害	コンサータの承認
シクロホスファミド	小児リウマチ性疾患	成人を含め検討
アシクロビル	新生児単純疱疹ウイルス感染症	小児に広め添付文書の改訂
シプロフロキサシン	β -ラクタム剤無効の重症感染症	本会議検討未

した。また、厚労省の研究班において有害事象報告システムの構築の研究を行っている。(エ) 添付文書に反映させることを目標：医師主導治験及び小児薬物療法検討会議を通じて添付文書に反映させている。「妊娠および授乳中の医薬品投与の安全情報充実に向けての活動」では、(ア) 関連学会、関連機関との連携必要：母体疾患での服薬と乳汁移行についても本薬事委員会での検討対象としている。(イ) 海外での取り組みを参考に、日本における取り組みについての検討を行う：日本の医薬品の添付文書での対応では困難なことは既に報告されている。個別での対応がなされていて、LacMed Database が最も最新のデータを供給している。(ウ) 情報収集し、添付文書に反映させることを目標：現状では反映されていない。「病院の小児薬品採用に関する働きかけ」では、「学会の要望で開発した小児医薬品の採用問題につ

いて」の提言を日本小児科学会の一般向けホームページの最新情報、学会からの提言・主張および小児科学会雑誌に掲載した。「一般社会への啓発活動」では、各薬事委員が医療関係者や一般社会への啓発活動を行っている。

2. 活動を通じて成果を得た医薬品等

小児関連の医薬品で、未承認薬使用問題会議において解決された医薬品、国内治験中及び開発企業募集中の医薬品を表1に示した。小児薬物療法検討会議で解決した薬品および検討中の医薬品を表2に示した。また、医師主導治験において、治験が終了して添付文書が改訂された医薬品にクエン酸フェンタニルがあり、改訂内容については表3に示した。治験が終了して既に販売されている医薬品に静注用フェノバルビタール (ノーベルバル注250mg) がある。治験中

表3 フェンタニル注射液0.1mg「三共」、フェンタニル注射液0.25mg「三共」 2007年9月

1. 改訂の概要（小児適応拡大分）
- (1) 「効能又は効果」の項の「全身麻酔、全身麻酔における鎮痛」として、小児が適応され、「用法及び用量」の項に、「バランス麻酔又は大量フェンタニルに用いる場合」の用法・用量を追記しました。
通常、小児には、下記の用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。
[バランス麻酔又は大量フェンタニルに用いる場合]
麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.02～0.1mg/kg（フェンタニルとして1～5 μ g/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として2mL/kg（フェンタニルとして100 μ g/kg）まで投与できる。
麻酔維持：フェンタニル注射液として0.02～0.1mL/kg（フェンタニルとして1～5 μ g/kg）ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
- (2) 「禁忌」の項より「2歳以下の乳児・小児」を削除しました。
- (3) 「慎重投与」の項に「低出生体重児・新生児・乳児」を追記しました。
- (4) 「小児等への投与」の項を新設し、低出生体重児、新生児及び乳児に対する注意を記載しました。
7. 小児等への投与：低出生体重児、新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は、低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔呼吸抑制を起こしやすい。〕。

表4 104号通知で解決された適応外使用医薬品

薬品名	適応症
静注用プロスタノジン 20 [®]	動脈管依存性先天性心疾患
γ -グロブリン	川崎病 2g/kg 1日1回投与方法
アブニション注 15mg [®]	未熟児無呼吸発作
アブネカット経口 10mg [®]	未熟児無呼吸発作
アスピリン	川崎病
アドレアシン注 [®]	小児固形癌
注射用イホマイド [®]	小児固形癌
メスナ	小児固形癌
シスプラチン	小児固形癌
カルボプラチン	小児固形癌
コスメゲン [®]	小児固形癌
ペンタサ錠 250 [®]	小児の潰瘍性大腸炎及びクローン病

あるいは治験準備中の医薬品に、塩酸イリノテカン、アルギニン、インフルエンザワクチン（H5N1株）およびリツキシマブがある。小児関連薬事委員会のエビデンス研究により、104号通知で解決された医薬品を表4に示した。全体の小児適応外使用医薬品から見れば非常に僅かな品目であるが、見向きもされない状態からの脱却から考えれば大きな成果である。小児治験の活性化のために、製薬企業へのインセンティブとして再審査期間の延長と小児薬価における成果がある。医薬発第1324号（平成12年12月27日）で、「小児用に使用される可能性のある薬剤は、開発段階において、小児用量を同時に検討することを求める。既発売製品は、再審査期間中の小児用量の検討を求める。上記の検討を行う場合、計画内容を勘案し、通常6年の再審査期間を最大10年まで延長する」としている。医政経発0213001号（平成20年2月13日）において「薬価算定制度の見直しに伴う優遇措置（対新規収載品、2年後に既存品に適用予定）として、小児の有用性が証明された薬剤に対し、薬価の5～20%を加算する」との通知がなされた。さらに、審査機構での審査料金

の値上げに対して、小児用医薬品の相談料の減額を要求するパブリックコメントを薬事委員会が提案した。

おわりに

諸外国では、小児薬物療法の問題を国策として捕らえて解決に努力している。しかし、日本ではどうであろうか？

この総説を通じて、小児科医が丸丸となって日々の診療で行われている薬物療法を適正なものにするために努力していること、行政や企業も見放していないことが分かっていたら幸いです。

文献

適応外使用医薬品のプライオリティリスト及びチェックリストの作成方法については、日本小児臨床薬理学会HPより、薬剤の乳汁移行はLact Med data baseより検索してください。

厚生労働省の取組み

—規制当局の立場から—

三嶋 克彦

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課

An Action of Ministry of Health, Labour and Welfare
— From a Situation of the Regulation Authorities —

Katsuhiko Mishima

Ministry of Health Labour and Welfare, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Evaluation and Licensing Division

○ スライド1

厚生労働省医薬食品局審査管理課の三嶋です。

本日の内容としては、一つ目は新薬の承認審査を取り巻く状況。二つ目はそれに対する厚生労働省の取組み。最後に、小児薬物療法検討会議の説明を考えております。

スライド1

厚生労働省の取組み
— 規制当局の立場から—

平成 20 年 12 月 5 日 日本小児臨床薬理学会
厚生労働省医薬食品局
審査管理課
三嶋 克彦

○ スライド2

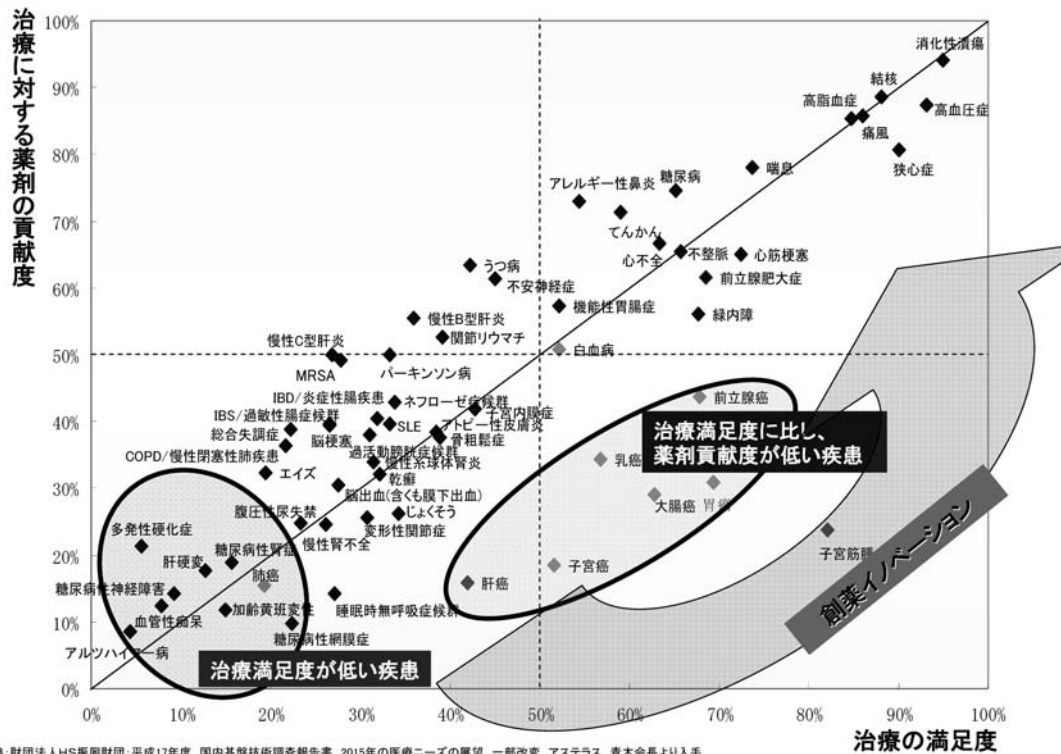
このシートは、治療満足度と医薬品の貢献について現したものです。財団法人HS振興財団の報告書より引用したものです。医師へのアンケートをもとに作成されており、横軸に治療の満足度、縦軸に治療に対する薬剤の貢献度が示されています。

治療満足度と医薬品の貢献ともに非常に高いものとして、消化性潰瘍を挙げています。一昔前までは、手術というのが一つの選択肢としてあったと思うのですが、現在では、薬で治すというのが一般的である、このように薬の医療現場での貢献が見えてきます。

一方で、中央下の癌などの疾病は、データによれば、満足度はおよそ6割程度ですが、薬の貢献度はまだまだ低い状態です。

また、左下の囲んでいる疾患については、治療満足度が

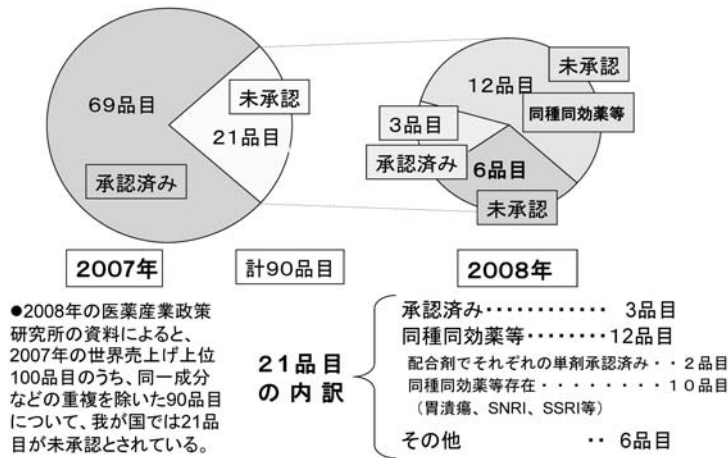
スライド2 治療満足度と医薬品の貢献



出典:財団法人HS振興財団:平成17年度 国内基礎技術調査報告書 2015年の医療ニーズの展望 一部改変 アステラス 青木会長より入手

スライド3 ドラッグ・ラグとは??

欧米で承認済みで繁用されているにもかかわらず、我が国では約2割の医薬品が未承認??



そもそも低く、まずは治療法の開発、革新的な新薬の開発が求められている領域であると言えます。今後、社会の高齢化が進むに従って、「糖尿病性の」や「加齢性の」といった疾病の治療法の開発は、ますます求められると考えられます。

創薬のイノベーションといったものが、図の右上に向かって進むよう、医療現場や患者は強く求めていると思います。

○ スライド3

最近、報道等で「欧米で承認済みで繁用されている医薬品の3割が我が国で未承認である」、即ちドラッグ・ラグの話題が出ます。これについてどのように考えるのか、少しご説明します。

2008年の医薬産業政策研究所の資料によると、2007年の世界売上げ上位100品目のうち、同一成分などの重複を除いた90品目について、我が国では21品目が未承認とされています。

これを2008年の状況で改めて振り返ってみますと、この未承認とされる21品目のうち、3品目については既に承認済みです。また、残りの18品目のうちの12品目というのは、SSRIやSNRI等の同種同効薬があったり、配合剤でそれぞれの単剤が承認済みであったりする品目です。従って、このデータをもって、我が国の医療の質の確保に大きな支障が生じていることが示されているというようなものではないのではないかと思います。

○ スライド4

未承認薬使用問題検討会議についてご説明させていただきます。本検討会議は、欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品について、欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験実施につなげることにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的としております。

平成17年1月より年4回定期的開催し、これまでに18回開催しております。

○ スライド5

これまでに、43品目を取り上げております。これらの品目こそ、ドラッグ・ラグとして我が国への一刻も早い導入が求められている未承認薬と考えています。検討会議で取り上げられた当時は、左の円グラフであるように、29品目が治験に入っていない段階であったのが、現在では、18品目が承認済みであることも含めて、およそ4分の3の品目について、開発が進められている状態でございます。

スライド4 未承認薬使用問題検討会議の概要 (1)
(平成17年1月～平成20年9月まで：計18回開催)

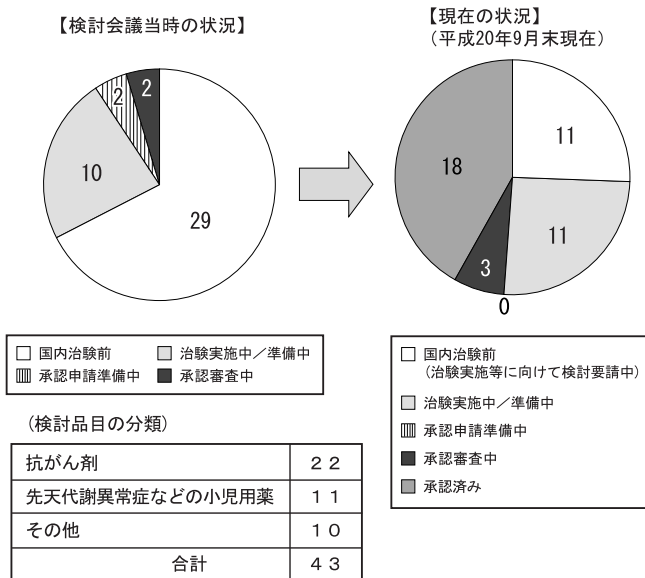
目的

欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品について、

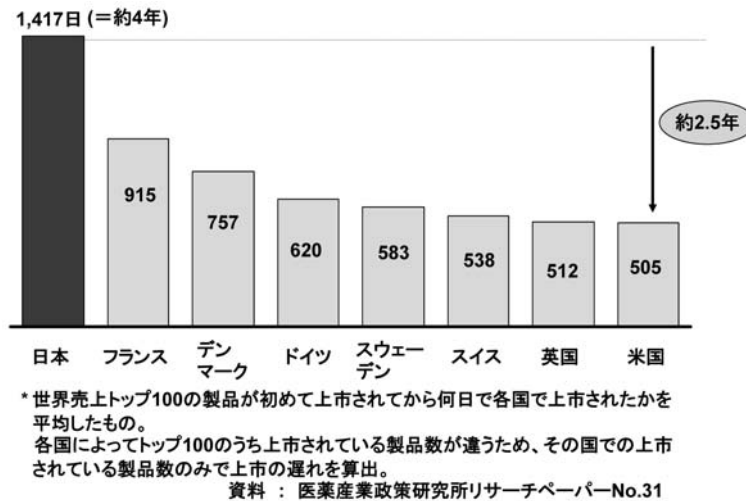
- ・欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、
- ・臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに、
- ・当該未承認薬について確実な治験実施につなげる

ことにより、その使用機会の提供と安全確保を図ること。

スライド5 未承認薬使用問題検討会議の概要 (2)
未承認薬使用問題検討会議での検討状況
(平成17年1月～平成20年9月)

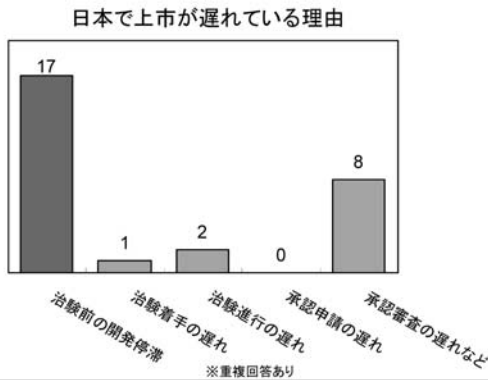


スライド6 ドラッグ・ラグの現状



スライド7 日本で上市が遅れている理由

未承認薬使用問題検討会議において検討され、早期に国内に導入されることが望ましいと指摘を受けた30品目のうち、日本で開発に着手された23品目について開発企業に調査



企業側の国内導入に関する意思決定等の遅れ(治験に入らない)

○ スライド6

総的にみると、日本以外の国で初めて承認されてから、日本での承認に至るまで約4年懸かっています。米国を見ますと、米国以外の国で承認がなされてから、米国での承認までには、それでも1.5年を要しています。日本と米国との差が2.5年ありますので、少なくとも米国なみにしようというのが、一つの目標となります。

○ スライド7

では、なぜ日本では、これほど遅れるのか。その最大の原因はなにか。会議の説明については、後で改めて行いますが、未承認薬使用問題検討会議において検討され、早期

に国内に導入されることが望ましいと指摘を受けた30品目のうち、日本で開発に着手された23品目について開発企業に調査した結果を示しています。

最大の原因は、治験前の開発停滞、即ち治験になかなか入らない、企業側の国内導入に関する意志決定が遅れているというものでした。

よく報道等であるのは「海外の治験結果のみをもって承認することはできないか?」「欧米の評価結果をもって承認することはできないか?」という意見です。

これについては、先生方、既にご存じのとおり、人種差という問題をクリアしておく必要があります。日米欧の3極で承認されている医薬品の多くが、日本人と欧米人とで用法・用

スライド8 革新的医薬品等創出のための5カ年戦略

- 世界最高水準の医薬品を国民に迅速提供
←ドラッグ・ラグの解消
治験, 審査, 薬価, 企業戦略
- 医薬品等産業を日本の成長の牽引役に
←日本市場からグローバル市場へ
国際競争力の強化

(平成19年4月 厚生労働省・文部科学省・経済産業省による策定, 平成20年4月 内閣府, 厚生労働省, 文部科学省, 経済産業省による改定)

量がことなり, 副作用の発現についても違いがみられるとことがあります。ですので, 原則として, 日本人の臨床試験のデータを求めるという姿勢は変わりません。

○ スライド8

現在, 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略のもと, 取り組みを行っておりますので, ご紹介いたします。

これは, 平成19年に厚生労働省, 文部科学省, 経済産業省により策定され, 今年になって, これに内閣府が加わり改訂されたものです。

「世界最高水準の医薬品を国民に迅速提供」「医薬品等産業を日本の成長の牽引役に」という二つの大きな目標があります。今日は, 一つめの目標についての取り組みについてご説明します。

○ スライド9

新薬上市までの期間を平成19年度からの5年間で2.5年短縮する目標, 具体的には, 申請から承認までの承認審査の期間を1年間短縮し, その前の開発から申請までの期間を1.5年する。そのような目標を立てています。2.5年間の短縮に当たっては, 治験相談或いは審査体制の拡充強化を図るべく, 医薬品医療機器総合機構の審査担当者の人員拡充を進めております。

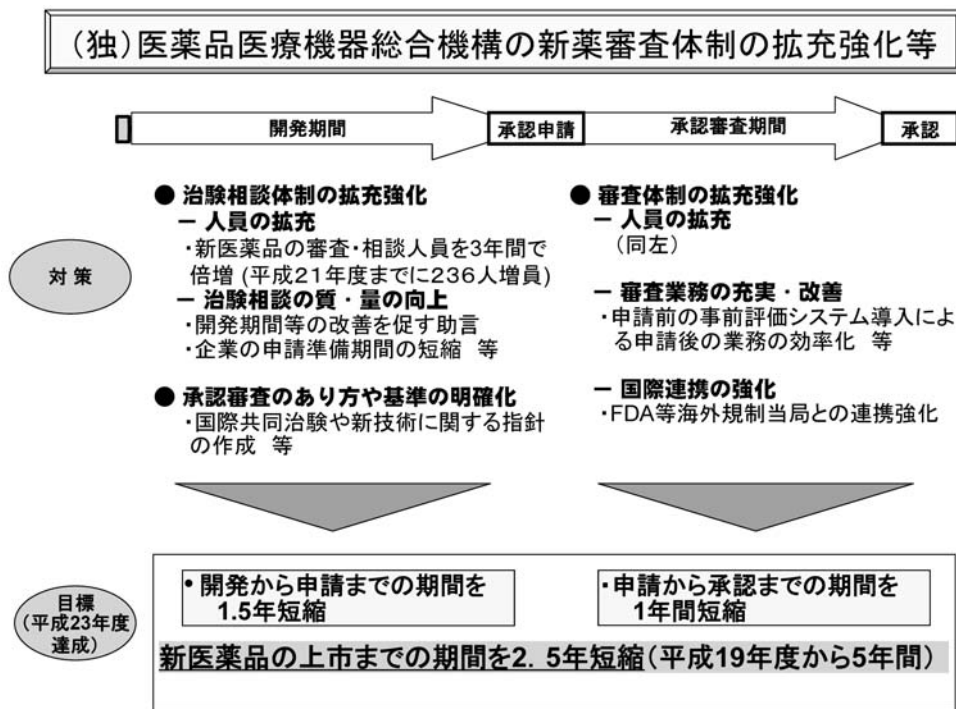
○ スライド10

審査官の増員については, 平成18年4月に197名おりました医薬品医療機器総合機構の医薬品審査の担当官を平成20年4月には277名, 対前年71名の増員をしました, 平成21年までの3年間で236名増員していくという目標に向かって, 着実に向かっていると考えます。また, 担当官のトレーニングにも力を入れており, 質・量の充実が図られているとります。

○ スライド11

ドラッグ・ラグの解消には, 国際共同治験の推進が重要であると考えております。従来のブリッジング・スタディでは, 海外と比べ, 国内開発の開始時期が遅れてしまいます。そのため, 他国と同時に治験を開始することで, これまでお話ししてきたドラッグ・ラグの解消に有効であると考えられます。そのため, 厚生労働省としても, 考え方を示した通知の発出などを行って参りましたが, 現在, 医薬品医療機器総合機構で行われる治験に関する対面助言では, 国際共同治験に関する相談の割合が増加しつつあります。

スライド9

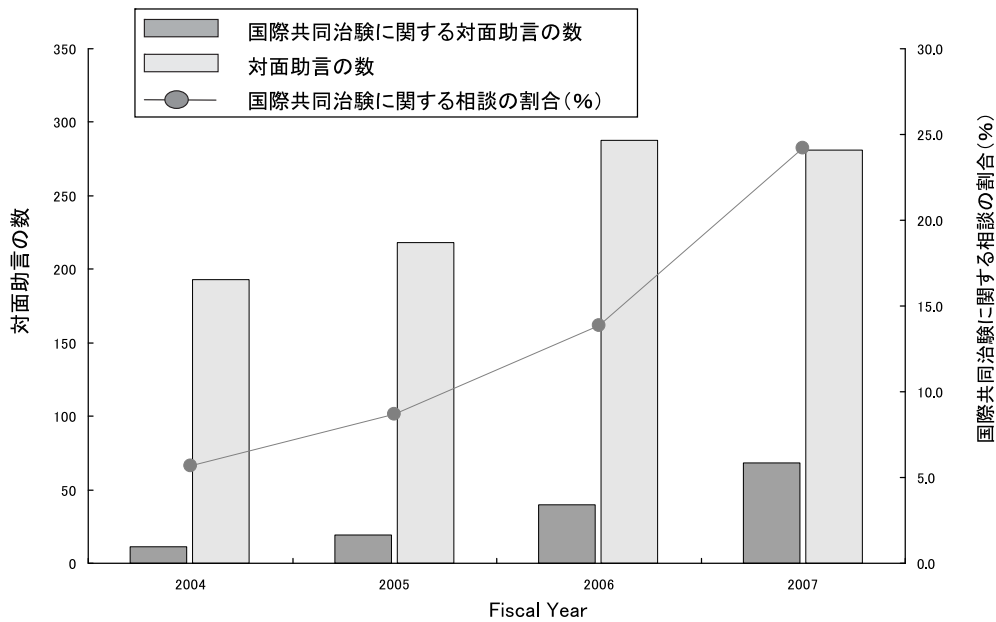


スライド10 医薬品医療機器総合機構における医薬品審査官の増員

平成18年4月 197名
 平成19年4月 206名 (対前年+9名)
 平成20年4月 277名 (対前年+71名)

目標
 平成21年度までの3年間で、236名増員

スライド11 国際共同治験に関する対面助言



スライド12 治験届からみた国際共同治験

- ・ 2007.4～2008.3に提出された治験届 508件中
- ・ 18社から38件の国際共同治験の届出を受付
- ・ 開発の相の内訳
 - P-I 1件, P-II 5件, P-III 32件
- ・ 薬効分野の内訳
 - がん 17件, 循環器 5件, 中枢系 4件, 呼吸器 3件

○ スライド12

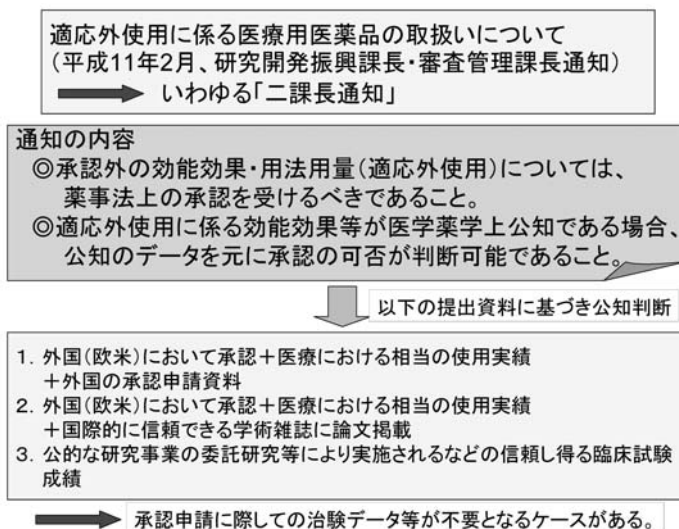
実際の治験届の数を見てみると、国際共同治験の届け出数は、2007年4月から一年間の間、全体の508件中38件でした。国際共同治験は、第Ⅲ相試験が多く、薬効分類で見ると「がん」が多いことが判ります。

○ スライド13

有効で安全な医薬品を、迅速に提供するために厚生労働省として行った取り組みについて、以下、ご説明いたします。

本スライドは、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」という通知の内容を示したものです。適応外使用に係る効能・効果等が医学薬学上公知である場合、承認申請に際しての治験データ等が不要となるケースがあることを示しております。

スライド13



スライド14 適応外使用に係る医療用
医薬品の取扱いについて
(二課長通知)に基づく承認実績

	承認数(有効成分数)
平成11年	2
平成12年	6
平成13年	5
平成14年	8
平成15年	7
平成16年	18
平成17年	7
平成18年	10
平成19年	4
計	67

○ スライド14

実際に、通知発出後から、平成19年までの間で、計67成分が、本通知に基づく申請で承認されております。

○ スライド15

最後に、小児薬物療法検討会議について、ご説明いたします。

ここに示しますように、小児への薬物療法には、小児に対する医薬品の用法・用量が必ずしも明確でない、添付文書の「使用上の注意」において、「小児への使用について安全性が確立していない」等と記載されているケースが多い等の問題があり、医師の使用経験によるところが大きいとの課題があります。

スライド15 小児に使用される医薬品が抱える問題点

- ・小児に対する医薬品の用法・用量が、必ずしも明確でない。
 - ・添付文書の「使用上の注意」において、「小児への使用について安全性が確立していない」等と記載されているケースが多い。
- 医師の使用経験によるところが大きい。

スライド16 「小児薬物療法検討会議」について

- (検討会議)
- 平成18年3月に第1回検討会を開催
 - 小児科領域の薬物療法に造詣の深い医学・薬学の専門家で構成(座長:国立成育医療センター名誉総長 秦 順一)
- (検討事項)
- 小児薬物療法に関するエビデンスの収集
 - 収集したエビデンスの科学的評価
 - 評価したエビデンスの情報提供

○ スライド16

そこで、平成18年3月より、小児薬物療法検討会議を開催しております。ここでは、小児薬物療法に関するエビデンスの収集、収集したエビデンスの科学的評価、評価したエビデンスの情報提供を行うこととしています。

スライド17 「小児薬物療法検討会議」 検討の流れ

1. 小児関係学会からの要望の把握
2. 「小児薬物療法検討会議」における検討
 - 担当委員へのエビデンス等調査・レポートの作成依頼
 - ワーキンググループでの検討
 - 担当委員から検討会議への報告・議論
(必要に応じ参考人から意見聴取)
 - 検討会議における評価
 - 追加のエビデンスが必要と評価された場合は
 - ・ 国内使用実態調査等による更なるエビデンス収集
 - ・ 検討会議における更なる検討
3. 検討会議の評価公表・医療関係者への情報提供
 - 必要に応じ、添付文書の改訂，承認事項の一部変更など

スライド18 報告書に記載すべき事項

1. 当該薬物療法の小児科領域における医療上の必要性（総論）
2. 我が国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要
3. 文献情報
 - (1) 欧米4カ国での承認状況
 - (2) 無作為比較試験・薬物動態試験等の公表論文としての報告状況
 - (3) Peer-review journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況
 - (4) 教科書等への標準的治療としての記載状況
 - (5) 学会等の診療ガイドラインへの記載状況
4. 国内での使用実態
5. 有効性の総合評価
6. 安全性の総合評価
7. 用法・用量の妥当性
8. 追加国内使用実態調査の必要性
9. その他

スライド19 「小児薬物療法検討会議」で検討を開始した薬物療法

	薬物名称	検討を開始する適応
1	酢酸フレカイニド	頻脈性不整脈
2	メチルフェニデート	注意欠陥及び多動性障害
3	シプロフロキサシン	β -ラクタム剤無効の重症感染症
4	メトトレキサート	若年性特発性関節炎
5	シクロホスファミド	小児リウマチ性疾患
6	アセトアミノフェン	小児科領域の解熱
7	A型ボツリヌス毒素	眼瞼痙攣，片側顔面痙攣，痙性斜頸及び脳性麻痺における下肢痙縮の改善
8	アシクロビル	新生児単純疱疹ウイルス感染症

○ スライド 17

検討会議は、スライドのような流れで進めております。

まず、関係学会からの要望の把握、そこでワーキンググループ（WG）にて検討していただき、報告書をまとめていただいた後に、本検討会議にてご議論して頂くスキームになっております。

○ スライド 18

WGにてとりまとめて頂く報告書の内容について示しました。報告書の作成をしていただく先生におかれましては、ただでさえご多忙の通常業務に加えて、ご尽力を賜り恐縮でございます。

○ スライド 19

これが最後のスライドですが、現在、この表にあります品目について、優先的に報告書のとりまとめを行っているところで。このうち、アセトアミノフェン、メトレキセート、ボトックスについては、検討会にあげて議論していただいたところです。

小児の薬剤の開発には、成人とは違った様々なハードルがあります。今後とも関係学会の先生方のご協力も頂きながら、医療上の必要性が高い薬剤を迅速に提供できるよう行政としても汗をかいていく所存でございますので、よろしくお願いいたします。

以上でございます。

厚生労働省の取組み

－研究開発の立場から－

佐藤 岳幸

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室長

Japan's Policies for Clinical Trials, Research and Development on Pediatrics

Takeyuki Sato

Director, Office of Clinical Trial Promotion, Research and Development Division,
Health Policy Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

1. 小児分野に係る治験・臨床研究の現状と問題点について

わが国は、平成9年以降、GCP省令の施行やICH-E5ガイドラインを踏まえた外国データの受入れの拡大に伴い、国内で実施される治験数の低迷が続いていた(図1)。厚生労働省では、平成15年度に「全国治験活性化3カ年計画」を策定し、大規模治験ネットワークや人材育成等の取組みを進めた結果、それまで低迷が続いていた国内で実施される治験数は増加傾向に転じた。

この勢いをさらに進めるため、平成18年度に、治験推進に関するこれまでの取組みや課題について、現状を把握するとともに、その評価を行い、文部科学省と共同で「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し、患者の新規治療薬・機器へのアクセスを容易にし、また国民が安心して治験・臨床研究に参加できる体制の確保を目的として活発な活動が継続されている。

その結果、近年、治験実施数が徐々に増加するなどの成

果が見られている。

しかしながら、小児の治験は「市場規模が小さい」、「同意取得が困難」、「診察や検査に時間がかかる」などの理由で実施が困難であり、その結果、多くの薬剤が適応外使用されているという現状がある(図2)。

この適応外使用や未承認薬使用の問題を解決するための取組みの一つとして、治験や臨床研究の強力な推進が求められているところである。

2. 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略について

平成19年4月に厚生労働省、文部科学省及び経済産業省により「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」が策定された。

この戦略は、わが国の優れた研究開発力をもとに、革新的医薬品・医療機器の国際的な開発・提供体制へわが国が参加していくとともに、わが国で開発される革新的医薬品・医

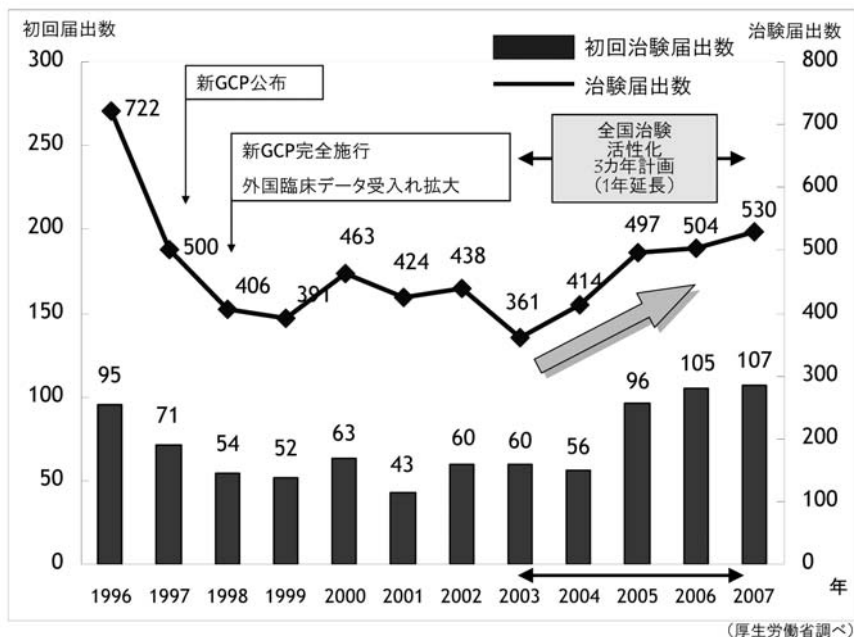


図1 治験届出数の推移

治験・臨床研究が実施されにくい理由

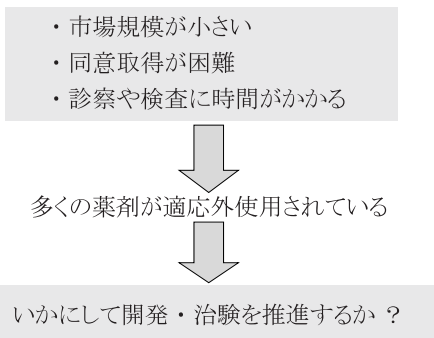


図2 小児分野の治験・臨床研究の難しさ

療機器の、世界市場におけるシェアが拡大されることを通じて、医薬品・医療機器産業を「日本の成長牽引役」へ導くとともに、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供することを目標としている。

このような目標に沿うよう政策の整合性を図るため、研究から製品の上市に至る過程を支援する一貫した政策パッケージを策定することとし、特に、日本先行の開発や、日本参加の世界同時開発とそのための国際共同治験が、革新的医薬品・医療機器の開発の原則となるよう、研究開発・審査段階における諸施策を講ずるとともに、薬価・診療報酬についても医療保険制度と調和を図りつつ、革新的なものや国内外

の最新の治療法が適正に評価される制度としていくという考えのもと、この戦略が策定されている。

この戦略に基づき、産官学による「官民対話」の結果、先端医療開発特区（いわゆる「スーパー特区」）等の施策を取り入れ、さらに内閣府も関係府省の一員として、平成20年5月に改訂された（図3）。

3. 新たな治験活性化5カ年計画について

新たな治験活性化5カ年計画は、治験だけではなく、臨床試験を推進することにより、最新の医療が1日も早く患者に提供されるようにすること、最新医療の標準化と日本の医療水準の向上を目指し、5つの重点的取組事項を定めている（図4）。

この計画では、治験・臨床研究の推進により最新の医療が1日も早く臨床現場に提供され、患者さん達が新しいより有効でより安全な医薬品や医療機器の恩恵に享受できるよう、重点的な取組事項として「新たな治験活性化計画のための5つのアクションプラン」を定めている。具体的なアクションプランとしては、「① 中核・拠点医療機関の体制整備」、「② 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保」、「③ 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加の促進」、「④ 治験の効率的実施及び企業負担の軽減」及び「⑤ 治験・臨床研究の規制の適正化及び被験者保護の向上等」である（図5）。

現在、厚生労働省では、各種検討会において、臨床上必要な医薬品等を確実に治験につなげるための検討を行う一方で、この「新5カ年計画」に基づく治験実施基盤の整備

平成19年4月
平成20年5月(改訂)
内閣府・文部科学省
◎厚生労働省・経済産業省

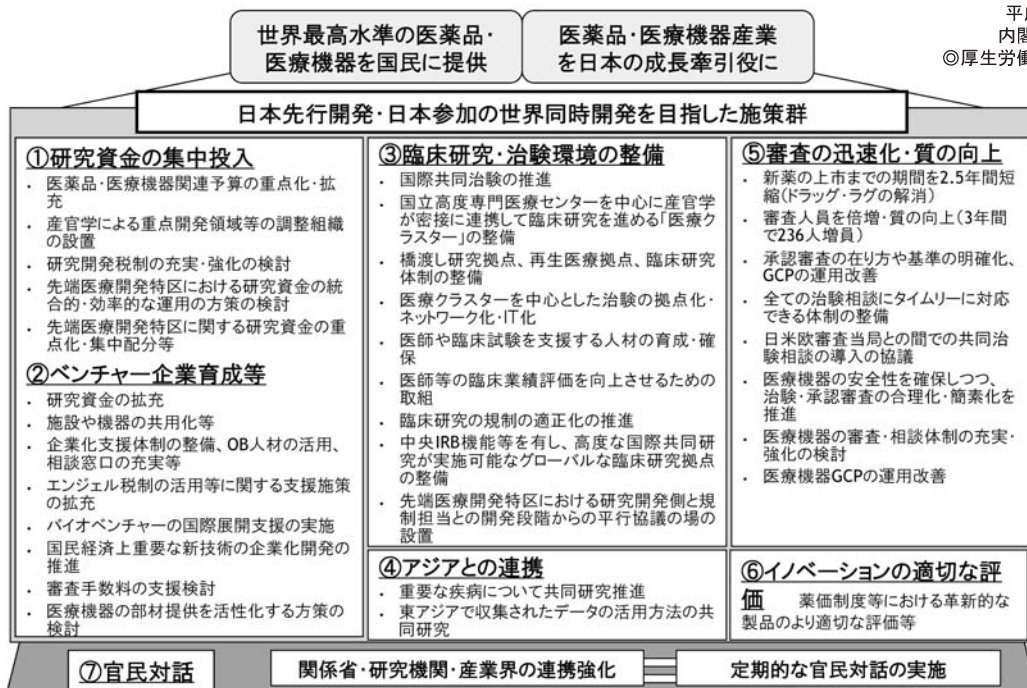


図3 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略の概要

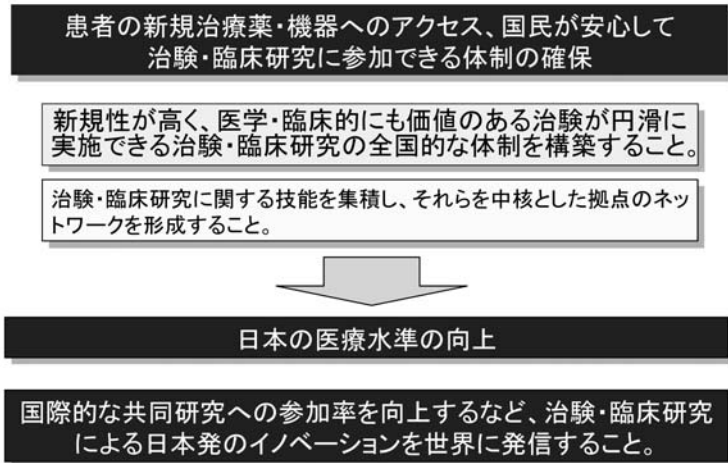


図4 新たな治験活性化5カ年計画の目標

- (1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備
 - 治験や臨床研究を企画・運営出来る中核病院を10カ所整備
 - 治験・臨床研究を円滑に実施できる拠点医療機関を30カ所整備
- (2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する
 - 医師、コーディネーター(GRC)、生物統計家、データマネージャーの養成・確保 等
- (3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する
 - 患者の治験・臨床研究への参加しやすさの向上
 - 患者の治験・臨床研究へのインセンティブの向上 等
- (4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する
 - 治験契約に係る様式の統一化や企業と医療機関の役割分担の明確化
 - 治験・臨床研究実施体制の公表 等
- (5) その他の課題
 - 省令やガイドラインの見直し(国際基準との整合、被験者保護の仕組み) 等

図5 新たな治験活性化5カ年計画の概要
文部科学省・厚生労働省 平成19年3月30日

- (1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備
 - 治験中核病院・拠点医療機関を指定。相互の連携を強化する場として、協議会を設置し、1年目の治験・臨床研究基盤整備状況調査を実施 等
- (2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する
 - CRC(初級・上級)養成、ローカルデータマネージャー、IRB研修を実施 等
- (3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する
 - 臨床研究登録情報検索ポータルサイト運用開始 <http://rctportal.niph.go.jp/>
 - 平成20年10月16日 世界保健機構(WHO)によるJapan Primary Registries Networkの認定
 - 製薬協による「チーム・治験」キャンペーン 等
- (4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する
 - 治験の依頼等に係る統一書式の作成、統一書式入力支援ソフト作成・公開、導入状況の調査を実施
 - 治験等効率化作業班、治験情報IT化検討チーム設置 等
- (5) その他の課題
 - GCP省令等の改正
 - 平成20年7月「臨床研究に関する倫理指針」を改定

図6 新たな治験活性化5カ年計画の進捗状況
平成20年10月30日現在

等を行っているところである。新たな治験活性化5カ年計画が開始されてから、1年半を経過したに過ぎないが、様々な施策を遂行しているところである(図6)。

4. 治験中核病院・拠点医療機関の整備について

新たな治験活性化5カ年計画において、わが国の治験の効率、質、コストの改善及び臨床研究の推進のためには、これまでの治験ネットワークの形成や支援に加えて、中核病院・拠点医療機関の機能及び体制の強化が必要であるとされている。

中核病院とは、高度に専門的な知識や経験が要求されるなど、実施に困難を伴う治験・臨床研究を計画及び実施できる専門部門及びスタッフを有し、基盤が整備された病院である。中核病院においては、①医師主導治験を含む臨床研究が円滑に実施され、他機関との共同研究を主導できるよう、研究計画の立案・統計解析、データマネジメントなどを行うことができること、②他の共同研究を行う医療機関に対して、治験・臨床研究に関するコンサルティング機能を提供できる水準の医療機関であること、③治験ネットワークにおいて治験手続等が円滑に実施される、拠点医療機関とともに治験事務等においても効率化を図っていることが求められる。

拠点医療機関とは、中核病院や他の拠点医療機関とも連携して、治験・臨床研究を円滑に実施できる体制を有する医療機関である。拠点医療機関においては、①治験・臨床研究の拠点として症例の集積性が高いこと、②中核病院・拠点医療機関と連携し、治験・臨床研究を着実に実施できること、③地域においても、治験・臨床研究を実施するモデル医療機関として研究を医師等に提供できる水準の医療機関であることが求められる。

治験中核病院及び拠点医療機関は、地域的なバランスなども配慮して指定しているが、小児専門医療機関としては、中核病院として「国立成育医療センター」が、拠点医療機関として「東京都立清瀬病院」、「神奈川県立こども医療センター」及び「大阪府立母子保健総合医療センター」がそれぞれ指定され、活動を行っているところである(図7)。

5. 国民への普及啓発について

新たな治験活性化5カ年計画において、治験・臨床研究に対する一般国民や患者の要



図7 治験中核病院・拠点医療機関の整備

- 近年、臨床研究情報の登録・公開が世界的に求められている。
- 現在日本では、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)、財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)、日本医師会治験促進センター(JMACCT)の3機関があり、それぞれ臨床研究、企業治験、医師主導治験を中心に登録。

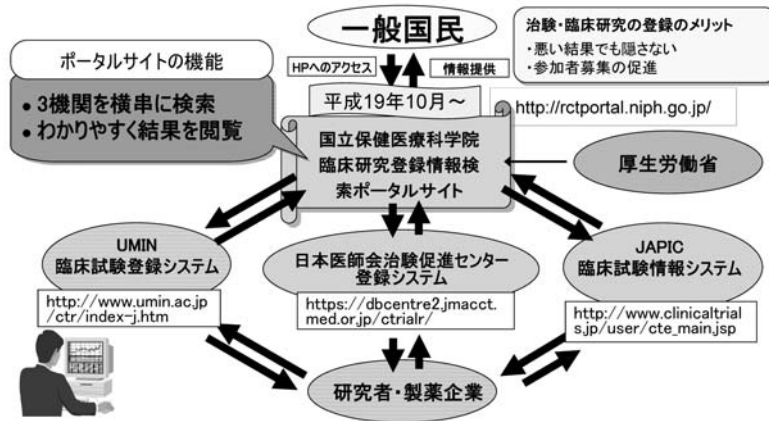


図8 治験・臨床研究登録の検索

請に応え、国民等への啓発等については一層の充実を図る必要があるとされている。

治験・臨床研究の啓発情報・実施情報の入手環境の整備に関して、テレビや新聞・雑誌・広告といった幅広い年齢層に受け入れやすい報道媒体を通じて、啓発活動が提供されるよう、頻度や地域性も踏まえた効果的な活用を図っているところである。日本製薬工業協会では、平成20年11月17日より治験キャンペーン「グッドコミュニケーション08-09」と題して、新聞・交通広告、ウェブサイトなどで展開しているところである。

また、国民が治験・臨床研究に係る情報に容易にアクセ

スすることを可能にするため、臨床研究登録データベースの内容を充実し、専門的知識を有しない人でも検索しやすく、わかりやすい一元的なポータルサイトを国立保健医療科学院のウェブサイト (<http://rctportal.niph.go.jp/>) 上に設置した。このポータルサイトでは、臨床研究等の事前登録システムである、UMIN 臨床試験登録システム、財団法人日本医薬情報センター (JAPIC) 臨床試験情報システム及び社団法人日本医師会治験促進センター登録システムの3つのデータベースの登録情報を一箇所で横断的に検索できるようになっている (図8)。

なお、このシステムがわが国における治験・臨床研究登録



図9 厚生労働科学研究について

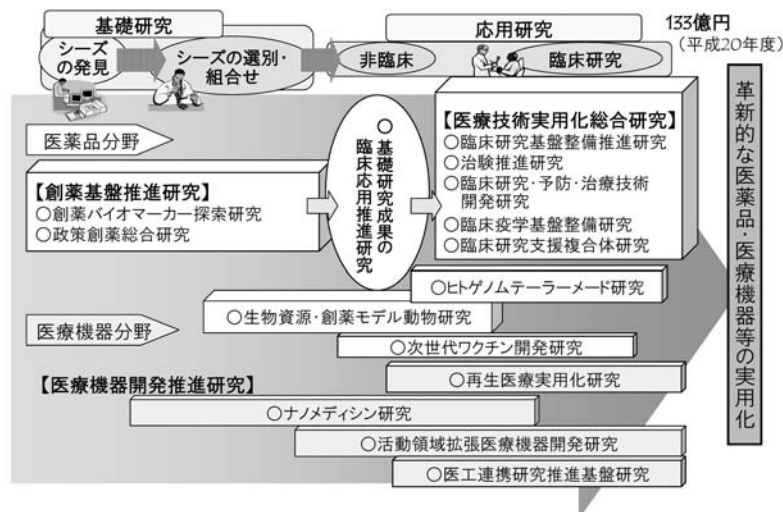


図10 厚生労働科学研究における医薬品・医療機器等の研究開発事業の全体像

機関 (Japan Primary Registries Network) として、世界保健機関が指定する治験・臨床研究登録機関 (全世界で8番目) として認められ、平成20年10月16日に公表された。

6. 厚生労働科学研究費等による研究支援について

厚生労働省では、各種検討会において、臨床上に必要な医薬品等を確実に治験につなげるための検討を行い、さらに新たな治験活性化5カ年計画に基づく治験・臨床研究の実施基盤の整備を行う一方で、厚生労働科学研究費補助金による治験・臨床研究の推進につとめているところである。

少子高齢化の進展、疾病構造の変化、国民を取り巻く環

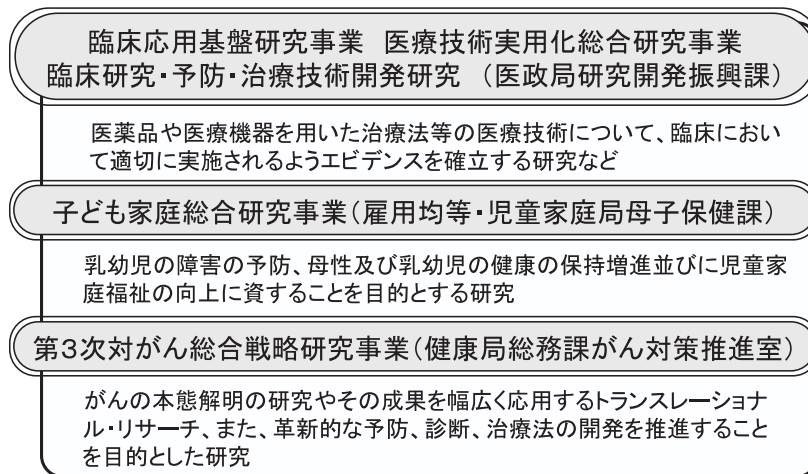
境の変化、国民のニーズの多様化・高度化等に的確に対応した厚生労働行政が求められている。

行政施策は、適切かつ妥当な科学的根拠に立脚する必要がある、そのためには、厚生労働省所管の国立試験研究機関等における研究のみならず、産官学の各分野が協力して新しい知見を生み出す必要がある。そのような目的のために厚生労働科学研究が行われている (図9)。

厚生労働科学研究事業は、行政施策研究、厚生科学基盤研究、疾病・障害対策研究、健康安全確保総合研究の四分野から構成されている。外部の専門家の意見や行政上の必要性等を踏まえ、研究事業ごとに国民の保健医療、福祉、生活衛生、労働安全衛生等の課題を解決する「目的志向型の研究課題設定」を行い、その上で原則として公募に

時期	過程	内容
11-12月	公募	厚労省HPに掲載
2-3月	評価・採択	委員会にて採択課題を決定
3月	採択通知	申請者に委員会結果を郵送
4月	交付申請	補助金の交付申請書を提出
6月頃	交付 研究実施	主任研究者宛に研究費を交付 研究を実施 ※健康危険情報を得た場合は、所管課に速やかに報告する。
3-4月頃	研究報告	委員会にて採択課題を決定

図11 研究事業の1年の流れ
研究報告書は国立保健医療科学院のホームページで公開



※詳細は 厚生労働省ホームページを参照

図12 厚生労働科学研究費補助金における小児関連研究事業（一部）

より研究課題及び研究班を募集し、評価委員の評価を経て採択課題を決定している。

厚生労働科学研究における医薬品・医療機器等の研究開発事業は、基礎研究の段階から応用研究の段階まで各段階に応じて研究事業を展開しており、その研究の成果を革新的な医薬品・医療機器の実用化に結びつけるよう支援を行っているところである（図10）。

研究事業は、各研究事業の評価委員や外部有識者の意見等を踏まえ、厚生科学審議会科学技術部会で審議し、決定される。そして、厚生労働省のウェブサイト上に研究事業が掲載され11月から12月の間に公募が行われる。さらに、評価・採択、交付申請等があり、最終的に研究報告がなされる（図11）。研究報告書は、国立保健医療科学院の「厚生労働科学研究成果データベースホームページ」（<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>）で公開されている。

厚生労働科学研究費補助金における小児関連研究事業としては、「臨床応用基盤研究事業 医療技術実用化事業 臨床研究・予防・治療技術開発研究」において、医薬品や医療機器を用いた治療法等の医療技術について、臨床において適切に実施されるようエビデンスを確立する研究などが行われているところである（図12）。

7. 治験推進研究事業について

医師主導治験や地域治験ネットワークのモデル研究の実施や様々な啓発活動を通じて、治験実施基盤の整備を行うため、社団法人日本医師会治験促進センターは、平成15年度より厚生労働科学研究費補助金「治験推進事業」を実施している。

本事業に基づく医師主導治験では、日本医学会分科会より治験候補薬・候補機器の推薦を受け、治験候補薬・候補

1. 日本医学会分科会より治験候補薬・治験候補機器の推薦
2. 治験候補薬・治験候補機器リストの公表
3. リストに対して研究課題（研究者）を募集
4. 外部委員会による研究課題の評価
5. 研究課題の採択
6. 大規模治験ネットワーク登録医療機関の中から治験実施医療機関を募集
7. 治験実施医療機関の採択
8. 治験促進センターと治験実施医療機関との契約を経て治験開始

図13 治験推進研究事業（医師主導治験）

※詳細は（社）日本医師会治験促進センターホームページを参照

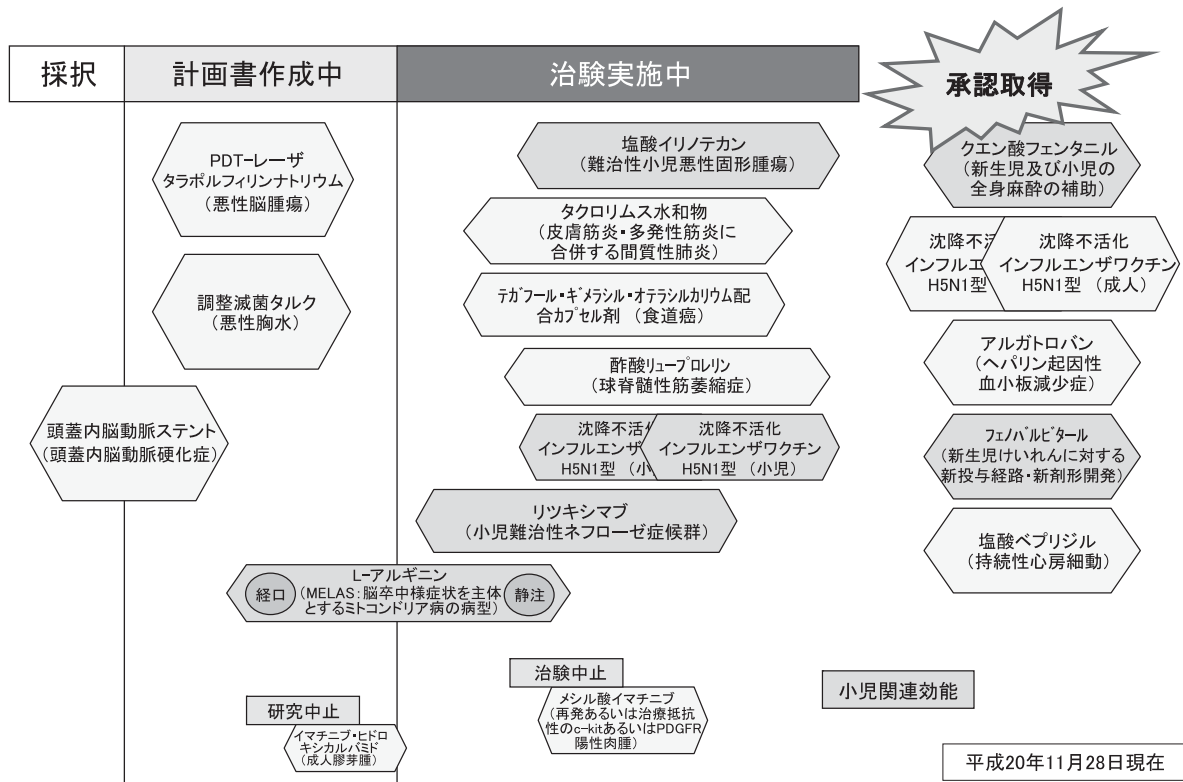


図14 治験推進研究事業における医師主導治験の実施状況

機器リストの公表，同リストに対して研究課題（研究者）を募集するという流れとなっている（図13）。

治験推進事業における医師主導治験では，実際に医師主導治験が実施中のものだけでなく，治験の成果として薬事法に基づく製造販売承認を取得したものが6件ある（図14）。この製造販売承認を取得した医薬品の中で，小児を対象としたものとしては，クエン酸フェンタニル製剤（適応：新生児及び小児の全身麻酔の補助）及びフェノバルビタール製剤（適応：新生児けいれんに対する新投与経路・新剤形開発）の2件がある。

8. まとめ

以上のような厚生労働省の取組みにより治験・臨床研究の活性化が図られつつあるものの，小児を対象とした医薬品等の開発や治験・臨床研究は全体に比べると，そのスピードは遅く，まだまだ努力すべきことも多いと考える。

より有効で，より安全な医薬品を，より早く医療の現場（小児患者のもと）に提供することは，関係者全員の協力と努力が不可欠である。治験・臨床研究に対する理解を高め，これを推進し，わが国における医薬品・医療機器の開発促進や医療の向上を関係者一丸となって目指したいと考える。

The European Paediatric Regulation

Dr Agnès Saint Raymond

Scientific Advice, Paediatrics and Orphan Drugs Sector

A new European law, Regulation (EC) No 1901/2006 (the Paediatric Regulation) entered into force on 26 January 2007. It aims to increase the availability of medicines intended for children, to make information on those medicines widely available and to stimulate high quality paediatric research. This Regulation includes a set of rewards and incentives to compensate for the obligation to develop medicines for paediatric use.

Making medicines available for children means changing paradigms in drug development. Medicines were mostly developed for children where there was a commercial interest linked to the size of the market. The new European law creates the obligation to develop where there is a paediatric need and benefit; public health becomes the driving force. The legislation creates a number of measures to serve its objectives. A Paediatric Committee has been created at the European Medicines Agency, including experts from all Member States and additional members, in particular patients' organisations representatives. The Committee evaluates and decides on paediatric investigation plans (PIP), on the basis of the proposal submitted by industry early in the development, Paediatric plans should cover all relevant age groups, including the neonate if necessary.

Established since July 2007, the Committee assesses monthly a large number of PIPs or requests for waivers (21%). To date, more than 500 different indications have been reviewed and the resulting decisions are publicly accessible on the EMEA website.

As a reward for new products developed in accordance with a PIP, an extension of the patent by 6 months can be granted.

The Committee has identified knowledge gaps and areas

where more research is needed for paediatric drug development. This is where the help of learned societies is of utmost importance: methodology of clinical trials, endpoints, modelling and simulation for kinetics as well as efficacy demonstration are examples of such areas. Simultaneously, more research is needed on the safety of use of medicines and during clinical trials. This is of paramount importance to protect the children.

Global paediatric development is addressed and this was initiated by a close cooperation with the FDA through monthly teleconferences, training and exchange of personnel. This presentation is an opportunity to establish a similar cooperation with Japan.

Paediatric research will be stimulated also with the creation of an EMEA Network of paediatric research coordinating networks and centres in Europe. Research can be funded including for products devoid of commercial interest, but which still constitute the main armamentarium against diseases of children. The Paediatric Regulation includes provisions for the funding of research into off-patent medicines through the Framework Programmes.

One of the other objectives of the Paediatric Regulation was to increase transparency. This includes making all paediatric trials of the European database (EudraCT) accessible to the public, both for protocol and results-related information. The European Paediatric Regulation is producing dramatic changes in the way medicines are developed for all children, in parallel with the US initiative. This will create a new stimulus for paediatric research. With the collaboration of academics, prescribers, industry and regulators, this will lead to better medicines for children.

シンポジウムⅡ

小児治療学教育のニーズ

伊藤 真也¹⁾, 松倉 誠²⁾

1) トロント大学/トロント小児病院 臨床薬理

2) 崇城大学 薬学部 薬学科 医療薬学講座 薬物治療学教室

Needs of Pediatric Therapeutics Education

Shinya Ito¹⁾, Makoto Matsukura²⁾

1) Division of Clinical Pharmacology & Toxicology

Department of Pediatrics Hospital for Sick Children University of Toronto

2) Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences Sojo University

Therapeutics「治療学」の分野の中で、臨床薬理学はその中心にある。医学を含め、様々な臨床科学の中で治療学・臨床薬理学教育の重要性はいまさら強調するまでも無い。しかしまた、そのニーズが実際にどのように認識され、現場での教育がどれほど効果的におこなわれているのかは、なかなかはっきり見えてこない。さらに、治療学の一分野である小児薬物治療に焦点を当てると事態はより混沌としている。

このシンポジウムでは3人の演者にそれぞれの立場から小児治療学教育を改善するにはどうしたらよいかを話していただいた。弘前大学の立石教授は卒前医学教育のカリキュラムの中で治療学がどう教えられているのかを小児科の立場を超えて広く議論してくれた。第一薬科大学の湯川先生からは、薬剤師教育のなかでの小児薬物治療の教育の現状を考慮してもらった。さらに昭和大学病院総合周産期母子医療センターの井出さんは新生児・乳児を扱う第一線の看護師としての苦労から新生児薬物治療の知識・技能のギャップを浮き彫りにした。続く討論では、滋賀医科大学の中川病院教授が指定発現として意見を述べられ、小児薬物治療も含めた治療学教育も、その基盤にある臨床研究方法論の教育もきわめて貧弱である現状と、卒前教育に薬物治療の臨床研究参加を通じた教育を取り入れるようカリキュラムの見直しが必要であるとの具体的な提言が示された。これを可能にするには臨床薬理学、さらに小児薬物治療学を専門とする教育者としての医師・薬剤師・看護師育成が先決である。とにかく小児も含めた薬物治療学・臨床薬理学教育のニーズはあるが、それが広く認識されているとはいえないようだ。

これらの議論に基づいて、私見ではあるが、カナダの現状も踏まえて、日本の治療学教育（小児薬物治療も含めて）に関して以下（次ページ）の提案をしたい。医学教育に焦点を当てるが薬剤師・看護師の教育にもそのまま置き換えて考えても良い。

1. まず、最近の急激な医学・薬剤情報のパブリックへの浸透に対応して5～10年後の医師に必要とされる知識と技能は何なのかを探り理想の医師像を決める。これには、複雑化する薬物情報・臨床研究データをその限界も含め正確に理解して患者家族にわかりやすく説明できる技術を持つことも含まれる。小児や成人の薬物動態や薬剤疫学などの基本的な知識も必要だろう。患者さんに代表される一般の人たちの意見を聞くことも重要だ。
2. これが決まれば、そのような医師を作るべく卒前・卒後医学教育カリキュラムの改訂が可能になる。ただし、カナダのように医師卒後教育・生涯教育が体系的に定められて運営されているとは言いがたい日本では、医師卒後教育のシステムとその運営自体を改善することが同時におこなわれる必要がある。とにかく薬物治療学・臨床薬理学が教育・研修オブジェクティブとして明記されれば当然、国家試験や、専門医試験にも出され、レジデントもその知識・技能の獲得に躍起になるであろう。
3. この過程を通して治療学・臨床薬理学・小児薬物治療学さらには臨床研究の方法論などを医学教育・レジデント教育の中に新たに位置づける。これにより教える側の人的資源の必要性が概算できる（全国的に何人くらいの教員や、講座などが必要かということ）。これは何も大学教員だけに頼る必要は無いのであって、大学以外の施設の医師や専門家の参加も重要になる。

これらを本当は国が引き受けてやってくれば最高だが、我々の学会と成人のほうと共同で始めても良い。この3段階を1年で終わらせて、行政当局へ試案として提出する。かなり手間のかかる作業になるが、こうしないと何も進みそうに無い。

臨床薬理学の教育現場から

立石 智則

弘前大学大学院医学研究科臨床薬理学

From an Educational Point of View in Clinical Pharmacology and Therapeutics

Tomonori Tateishi

Hirosaki University Graduate School of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

臨床薬理学は薬物の人体における作用と動態を研究し、合理的薬物治療を確立するための科学である。この理念のもと、我が国の幾つかの医学部に臨床薬理学講座が設置され、また日本臨床薬理学会が活動を始めて20有余年が経過した¹⁾。この間の薬物治療学を含む医療の発展は著しく、分子標的薬や抗体医薬に代表される、これまでにない極めて有用な多くの新規医薬品が開発され、広く臨床現場で使用されている。このような画期的新薬の開発や臨床応用とともに、ヒトゲノムプロジェクトや蛋白質解析技術の進展により pharmacogenomics / pharmacoproteomics という概念も導入され、臨床薬理学のめざす薬物療法の個別化が、より明確となり、新たな展開をもたらすものと期待されている。

その反面、古くはクロロキンやサリドマイド薬害に始まり、薬害エイズ・薬害肝炎等の多くの薬害事件やいわゆるローカルドラッグ、ドラッグラグ等、医薬品に係わる様々な問題が世間の注目を集め、これらへの対応も喫緊の課題である。このような臨床薬理に関連した事項についての学部教育は、医学教育モデル・コア・カリキュラム²⁾がその指針となるが、臨床薬理学の観点から見ると、このカリキュラムには多くの改善点があるように思われる。個人的見解を述べ、また一つの例と

して筆者が行っている弘前大学医学部での臨床薬理学教育を紹介するが、これは提案というような大それたものではなく、あくまでも一つの例として示すもので読者諸兄のご意見を仰ぎたい。講義は医学部4年生学生を対象に行っているが、今回、試験にあわせ臨床薬理の授業についてアンケートを実施した。その結果より得られた学生の臨床薬理教育への印象も併せて記し、問題提起とした。更に文部科学省が公表した薬害教育に関する調査結果より読み取れる臨床薬理に関連する教育や教員の現状についても考察を加えた。

1. 医学教育モデル・コア・カリキュラムのなかの薬理学・臨床薬理学教育と実際の薬物療法

医学教育モデル・コア・カリキュラムは日本の医学生が基本的診療能力を習得するための教育目標として作成されたものであるが、薬理学・臨床薬理学についてもこのコア・カリキュラムに基づいた教育が行われることとなった³⁾。ここではどのような記載になっているか、確認するところから稿を始めたい。表1に該当する項目とその一般目標・到達目標を記載した。臨床薬理学を専門とする立場からはF医学・医療と

表1 医学教育モデル・コア・カリキュラムにある薬理学・臨床薬理学関連事項

B 医学一般

2 個体の反応

(4) 生体と薬物

一般目標：薬物・毒物の生体への作用について、個体・細胞・分子のレベルにおける作用機序と、生体と薬物分子との相互作用を理解し、的確な薬物療法を行うための基本的な考え方を学ぶ。

【薬理作用の基本】到達目標：

- 1) 薬物・毒物の濃度反応曲線を描き、その決定因子を説明できる。
- 2) 薬物の受容体結合と薬理作用との定量的関連性を理解し、活性薬と拮抗薬を説明できる。
- 3) 薬物・毒物の用量反応曲線を描き、有効量・中毒量・致死量の関係を説明できる。

【薬物の動態】到達目標：

- 1) 薬物・毒物の吸収、分布、代謝と排泄を説明できる。
- 2) 薬物の生体膜通過に影響する因子を説明できる。
- 3) 薬物投与方法を列挙し、それぞれの薬物動態を説明できる。

【薬物の評価】到達目標：

- 1) 薬物の評価におけるプラセボの意義を説明できる。

(表1 次頁に続く)

(表1 つづき)

E 診療の基本

2. 薬物治療の基本原則

一般目標：診療に必要な薬物治療の基本（薬理作用，副作用）を学ぶ。

到達目標：

- 1) 薬物の蓄積，耐性，タキフィラキシー，依存，習慣性や嗜癖を説明できる。
- 2) 主な薬物アレルギーを列挙し，予防策と対処法を説明できる。
- 3) 中枢神経作用薬（向精神薬，抗うつ薬，パーキンソン治療薬，抗けいれん薬，全身麻酔薬）の薬理作用を説明できる。
- 4) 自律神経作用薬（アドレナリン作用薬，抗アドレナリン作用薬，コリン作用薬，抗コリン作用薬）の薬理作用を説明できる。
- 5) 循環器作用薬（強心薬，抗不整脈薬，降圧薬）の薬理作用を説明できる。
- 6) 呼吸器作用薬（気管支拡張薬）の薬理作用を説明できる。
- 7) 消化器作用薬（潰瘍治療薬，消化管運動作用薬）の薬理作用を説明できる。
- 8) 利尿薬の薬理作用を説明できる。
- 9) ステロイド薬および非ステロイド系抗炎症薬の薬理作用を説明できる。
- 10) 抗菌薬（抗生物質，合成抗菌薬）の薬理作用を説明できる。
- 11) 抗腫瘍薬の薬理作用を説明できる。
- 12) 主な薬物の副作用を概説できる。
- 13) 年齢による薬剤投与の注意点を説明できる。
- 14) 薬物動態的相互作用についての例を挙げて説明できる。
- 15) 処方箋の書き方，服薬の基本・コンプライアンスを説明できる。
- 16) 生物製剤の薬理作用と副作用を説明できる。
- 17) 和漢薬を概説できる。

※ 12)～17)は，卒業時までの到達目標

F 医学・医療と社会

7. 臨床研究と医療

一般目標：医療の発展における臨床研究の重要性について学ぶ。

到達目標：

- 1) 副作用報告と有害事象報告の意義を説明できる。
- 2) 臨床研究，臨床試験，治験と市販後臨床試験の違いを概説できる。
- 3) 研究目的での診療行為に要求される倫理性を説明できる。
- 4) 研究デザイン（二重盲検法，ランダム化比較試験，非ランダム化比較試験，観察研究，ケース・コントロール研究，コホート研究，メタ分析）を概説できる。
- 5) 診療ガイドラインの種類と使用上の注意を列挙できる。
- 6) 薬物に関する法令と医薬品の適正使用に関する事項を列挙できる。

※ 2)～6)は，卒業時までの到達目標

社会 7. 臨床研究と医療の項についても押さえておきたいところである。表1には記載しなかったが，A基本事項のなかにもインフォームドコンセント【1- (4)】や医療の評価・検証と科学的研究【4- (4)】等の事項にも関連性があるかもしれない。

このようにコア・カリキュラムのなかで治療学・臨床薬理学に関連する項目はいくつか挙げられるが，臨床薬理学が目標とする合理的薬物療法や薬物療法の個別化という観点からみると，不十分といわざるを得ない。思いつまま素朴な疑問を列挙してみる。

そもそも薬物を選択する場合には疾患の正確な診断とともに病態生理を理解し，薬物を論理的に選択する方法を習得する必要があるが，その観点が欠けるのではないか。また，薬物を選択した後は，用法・用量における個別化・最適

化を考慮することはいうまでもない。

薬物の負の面，例えば薬物有害反応や薬害事件を示し，再発防止の対策を理解させることが必要であろう。これとも関連するが，医薬品に関連する我が国固有の諸問題を将来医師となる学生へ提示し，医療人として意識を共有することも意義あることと思われる。

これらに加え，現在のコア・カリキュラムの中で多少触れられてはいるものの，薬物療法はどのようにしてその根拠を作るのか，その根拠をどのように利用するかも，是非盛り込んでもらいたい。

これらのことは，コア・カリキュラムの行間にあることで，教員が各自それを察知し，学生に教育すべきことかもしれない。しかし，臨床薬理学的観点をもちた教員が如何に少ないかは，文部科学省が公表した薬害教育に関する調査結果から

表2 売上高からみた2007年度の世界のトップ12医薬品

順位	商品名	会社名	売上高 (億ドル)	薬効別分類
1	リピトール	ファイザー	126.57	高コレステロール血症治療薬
2	プラビックス	サノフィ・アベンティス	82.94	抗血小板薬
3	セレタイド	グラクソ・スミスクライン	68.98	気管支喘息治療薬
4	エボジェン	アムジェン	53.74	エリスロポエチン製剤
5	エンブレル	アムジェン	52.75	抗TNF α 製剤 (抗関節リウマチ薬)
6	ネキシウム	アストラゼネカ	52.16	プロトンポンプ阻害薬 (胃酸分泌抑制薬)
7	リツキサン	ロシュ	50.75	B細胞リンパ腫治療薬
8	ディオバン	ノバルティス	50.12	降圧薬 (アンギオテンシン受容体拮抗薬)
9	レミケード	シュering・プラウ	49.75	抗TNF α 製剤 (抗関節リウマチ薬)
10	ジプレキサ	リリー	47.61	非定型抗精神病薬
11	リスパダール	ヤンセン	46.97	非定型抗精神病薬
12	ハーセプチン	ロシュ	44.64	乳がん治療薬

(治験君メールマガジンNo.3, 2008年5月7日号より, 著者改変)

も窺い知れる。これについては後の3.の項で述べる。

ところで、臨床現場ではどのような薬物が使用されているのであろうか。売上高からみた2007年度の世界のトップ12医薬品を表2に示す⁴⁾。売上高の順序のため、高価な医薬品が相対的に上位を占めるが、何れも比較的最近臨床に導入された医薬品である。このように新規医薬品の開発は目覚しく、往々にして臨床現場では学部在学中や研修期間中には教えられなかった医薬品を使いこなすことが求められる。しかし、新規医薬品が出現した場合にそれを安全に、かつ効率よく自家薬籠中の物とするための技能や態度はいつ習得するのであろうか。自らの過去を振り返ってみても、薬物療法の多くは研修医時代のOn-the-job trainingで習得し、使用経験の無い薬物を初めて患者に使用する時の系統だった教育は行われていない、というのが一般的であろう。望まれる技能・態度、情報収集の方策等の教育を学部在学中あるいは卒後研修中のいつ、誰が、どのように行いか検討すべき課題ではなからうか。また、繰り返しになるが医薬品は利用するばかりでなく、治験にも積極的に参加することが新規医薬品開発につながる。そのためにも治験を含む臨床試験・臨床研究の意義や適正な実施について医師としての経験の浅いうちから理解を深めることも必要であろう。

2. 弘前大学医学部臨床薬理学教育とそれに対する学生の評価

医学教育モデル・コア・カリキュラムについて筆者なりの意見を述べたが、実際に筆者がどのような教育を行っているか、実習を含めて表3に示した。前述のようにあくまでも問題提起であり、読者諸兄の忌憚ないご批判をお願いしたい。

講義は医学部4年生を対象に7回行っている。授業内容に関して臨床薬理学会での統一見解はなく、鳥取大学長谷川教授がまとめられた報告書⁵⁾を参考に、あくまでも筆者の個人的考えで設定したものである。薬物療法の各論は臓器別系統講義に委ね、臨床薬理学では総論の部分を担当することとした。この授業を補足するものとして2つの実習がある。何れも学生自身が被験者となり、2年生薬理学実習では運動負荷による心拍数増加に与える β 遮断薬の影響をみる臨床試験を模した実習と5年生臨床実習ではプロトンポンプ阻害薬オメプラゾール代謝活性とCYP2C19遺伝子型との関連を検討する実習⁶⁾を行っている。

今回の発表に合わせ、本年度臨床薬理の授業終了後、授業内容に関するアンケートを実施した(表4)。その結果より、学生が臨床薬理にどのような印象をもっているか推察したい。まず、臨床薬理の研究領域に関する質問であるが、個別化した薬物療法を目指す学問であること、それから派生して臨床試験を推進する役割があることについて理解できているようである。しかしながら、授業内容が将来役立つか、については辛口の評価が目立つ。授業内容は題目から判るように、総論が中心となっているため、学生の関心を集めるためには、臨床薬理の観点を利用して優れた成果を挙げている具体的な事例を紹介すべきであったかもしれない。反面、薬物有害反応や薬害事件の事例紹介は比較的理解しやすい話題であったのかもしれない、興味を持って受け止められていることがわかる。初めて聞く話題の項に薬害に関する授業を挙げた回答が20%強あった。

出席しない理由、あるいは授業を聴いた感想として、薬物や臨床薬理の話題は実感がわかない、興味を持っていないの項を選択した学生がおよそ1/3を占め、薬物の話題が如何に学

表3 弘前大学医学部での臨床薬理学授業概要と各授業の題目・内容および臨床薬理関連実習

授業科目名	系統別講義(臨床薬理)	対象学生	4年
【授業の概要】 臨床薬理学は薬物療法の理論的背景であり、薬物療法の個別化をめざすものである。ここでは臨床薬理学の主要な柱である薬物動態学・薬力学の学習を通し薬物療法における個体差について造詣を深め、よりよい臨床試験・薬物療法についての知識を得る。			
講義内容			
1	(題目:臨床薬理学総論・臨床薬理の目指すもの)	基礎薬理と臨床薬理の違いから臨床薬理の必要性を考え、薬物療法における臨床薬理の意義について述べる。	
2	(題目:医薬品開発と適正な臨床試験・治験)	新規医薬品開発のためには臨床試験が不可欠であるが、適正な臨床試験・治験について解説する。	
3	(題目:薬物有害反応と薬害事件)	薬物療法には危険性が必ず伴うが、薬物の有害反応の種類について解説する。また、日本では数多くの薬害事件が発生しているが、その原因と対策について述べる。	
4	(題目:薬物療法の個体差と薬物動態)	薬物療法には大きな個体差が見られるが、それを血中薬物濃度の面から解説する。	
5	(題目:薬物動態パラメータを利用した薬物療法)	薬物の体内動態を理解するための薬物動態パラメータについて説明し、それをを用いた薬物投与設計について述べる。	
6	(題目:腎排泄型薬物と薬物療法)	腎排泄型薬物と腎機能障害時の用量調整について解説する。併せて乳児・小児期、妊産婦、高齢者での薬物療法の留意点について述べる。	
7	(題目:肝代謝型薬物と薬物療法)	肝代謝型薬物と肝機能障害時の用量調整について解説する。併せて乳児・小児期、妊産婦、高齢者での薬物療法の留意点について述べる。	

臨床薬理関連実習

2年生 薬理学実習：運動負荷による心拍数増加に与えるβ遮断薬の影響
β遮断薬薬効の理解と薬効評価の方法の理解

5年生 臨床実習：プロトンポンプ阻害薬オメプラゾール代謝活性とCYP2C19遺伝子型との関連
薬物動態での個体差成立の理解

生にとって身近に感じるできないものであるか、を如実に示していた。5年生の臨床実習を前にして、病態を中心とした膨大な詰め込み授業の中で、薬物療法まで手が回らない学生に、如何に興味を持たせるか、改めて授業の難しさを感じざるを得ない。

3. 薬害問題に対する取組状況調査結果より読み取る我が国の薬物療法教育

文部科学省ではここ数年、医学部、歯学部、薬学部、看護学部等における薬害問題に対する取組状況調査を実施しており、その結果をH20年9月10日に公表している⁷⁾。文部科学省は薬害防止に関する教育を含め、薬害の歴史、実状に関する教育の充実を目指しているが、その現状把握を目的

として行われたものである。調査内容としては比較的簡単で1. 薬害被害について学ぶ授業を実施しているか、2. 薬害被害者の声を聞く授業等を実施しているか、の2点である。その結果、薬害関連の授業は全国79医学科のうち74医学科で実施されており、薬害被害者の話を直接聞く機会を設けている、との回答も22医学科に上った。表5に示すように、各大学の簡単な取組状況も示されており、それぞれの大学での該当する授業科目名が記載されている。この授業科目名をみるにより、担当教員の専門領域を凡そ推測することができる。大別すると、臨床薬理学講座あるいはその関連科目講座が担当している大学は20(24%)、基礎薬理学講座が担当する大学は23(29%)、公衆衛生・法医学等の社会医学や医療安全学講座が担当する大学は24(31%)、その他総合医学等分類不明あるいは未実施が12(15%)であった。

表4 医学部4年生93名を対象に、臨床薬理の授業終了後実施した授業に関するアンケートとその結果

以下は臨床薬理学についてのアンケートです。率直な意見・感想を記入してください。

問1. 薬理学に加え、なぜ臨床薬理学が必要だと思いますか？相応しいと思うものに○を記入してください(複数回答可)。括弧内は7回中4回以上出席した69名の中で○を選択したものの割合(%)。○としたもの(出席良好者)

薬物の作用機序を細胞レベルでより正確に知るため。	12% (7%)
病態の薬物による制御を分子生物学的に解明するため。	14% (12%)
疾病と遺伝子との関連を検討するため。	26% (29%)
人における倫理的科学的試験方法を検討するため。	44% (51%)
患者における薬物の有効性や安全性を検討するため。	97% (96%)
多種多様な患者にあわせた薬物療法を開発するため。	72% (74%)

問2. 試験勉強後の臨床薬理授業内容に対するイメージは以下のどれですか？

将来役立ちそう、どちらでもない、興味が持てないをそれぞれ1、0、-1ポイントとして平均を求めた(中間の場合、0.5、-0.5とした)。括弧内は7回中4回以上出席した69名の平均値。

1回目: 臨床薬理の目的・意義	0.42 (0.49)
2回目: 臨床試験・治験について	0.63 (0.64)
3回目: 薬物有害反応・薬害について	0.94 (0.94)
4回目: 薬物療法の個体差と薬物動態	0.77 (0.75)
5回目: 薬物動態パラメータと薬物投与	0.63 (0.67)
6回目: 腎排泄型薬物と薬物投与	0.73 (0.78)
7回目: 肝代謝型薬物と薬物投与	0.72 (0.77)

問3. あなたの臨床薬理授業の出席回数は以下のどれですか？

7回中4回未満。	24名(25.8%)	⇒ 問4へ
7回中4回以上。	69名(74.2%)	⇒ 問5へ

問4. 出席率は50%未満でしたが、授業に出席しなかった理由は以下のどれですか(複数回答可)？

薬物に興味を持ってない	○としたもの 6名(25%)
授業の内容に興味を持ってない	4名(17%)
他の科目の勉強が忙しい	11名(45%)
友人の授業ノートを借りて勉強する主義	6名(25%)
過去の既出問題で試験対策をする主義	5名(21%)

問5. 授業を聞いて持った感想は以下のどれですか(複数回答可)？

薬物に興味を持ってない	○としたもの 14名(20%)
授業の内容に興味を持ってない	6名(9%)
他の授業との重複があった	39名(57%)
初めて聞く話題があった	30名(43%)
初めて聞いた話題:	
薬害事件	15名
薬物有害反応	3名
医薬品開発と治験	2名
臨床試験の倫理とIRB	1名

薬物療法を教育する際に、日本における薬害事件の発生は伝えておくべき事項と考えられるが、それを誰が担当するか、については議論があろう。もし学内に臨床薬理学を専門とする教員が居れば、安全な薬物療法の意義や方法を理解しており、薬害の予防教育を行うのには適任であると思われるが、臨床薬理関連の授業で取り扱っている大学は1/4に限られ、如何に臨床薬理を専門とする教員が少ないか、を物語る。このように多くの医学科で、臨床薬理を専攻する教員が不在であることは、合理的薬物療法や薬物療法の個別化という観点からの医学教育が行われていない可能性も示唆する。臨床

薬理学の必要性は誰しも認める場所ではあろうが、興味や関心を持って携わる若手の医師は見当たらず、現在いくつかの大学に居る教員が退職する10年先にはどのような状況になるのか、空恐ろしさを感じざるを得ない。

4. おわりに

これまで思いつくまま、臨床薬理学教育の問題点を述べてみた。繰り返しとなるが、以下4点としてまとめ、結語としたい。

1. 薬物治療学教育は薬物の紹介に止まらず、薬物療法の技術・技能から医療人として望まれる薬物療法への姿勢や

表5 文部科学省の実施した医学部、歯学部、薬学部、看護学部等における薬害問題に対する取組状況調査結果（一部）

薬害問題に対する各大学の取組状況（平成20年度 医学部医学科）

1. 薬害被害について学ぶ授業の実施
2. 薬害被害者の声を直接聞く授業（特別講義など）の展開

大学名	1	2	1. に該当する授業科目名	2. に該当する授業科目名又は特別講演名
北海道大学	○	×	「衛生学」「一般教育演習「薬と社会」	
旭川医科大学	○	×	「社会医学基礎Ⅰ」「医療文化史」「社会福祉論」「臨床医学概論Ⅱ」「臨床薬剤・薬理・治療学」	
弘前大学	○	×	「臨床薬理学」「薬物治療の基本原則」「医療リスクマネジメント」	
東北大学	○	○	「医の倫理学・社会学」「薬理学Ⅰ」「薬理学Ⅱ」	「医の倫理学・社会学（薬害肝炎を問う）」
秋田大学	○	×	「基本的診療知識【薬物療法・検査】」「臨床研究と医療【EBMと臨床研究】」	
山形大学	○	検討中	「全身性疾患学：免疫・アレルギー」	（課題として認識しているが、カリキュラムの過密、人材等の理由で実施に至っていない。）
筑波大学	○	○	「機能・構造と病態Ⅱ（麻酔・救急・臨床薬理）」	「薬害「サリドマイドについて」サリドマイド被害者による講演」
群馬大学	○	○	「臨床薬理学」	「臨床薬理学「薬害・被害者の立場から」」
千葉大学	○	×	「薬理学ユニット」「衛生学ユニット」	
東京大学	○	×	「チュートリアル（PBL）」「医学序論」「医の原点」（今年度のプログラムを計画中）」「医療安全管理学」「輸血医学」	
東京医科歯科大学	○	検討中	「薬理学」「臨床実習Ⅰ（感染・血液・検査）」	（薬害被害者への講演依頼が難しいが、例えば、患者家族からの発言、等として実施することについて検討中。）
新潟大学	○	×	「基礎薬理」「病態薬理Ⅰ」「病態薬理Ⅱ」「総合臨床医学」	

態度を習得する機会を提供するべきであろう。

2. 医学教育モデル・コア・カリキュラムは薬物治療学に関して知識の提供に終始し、薬物療法の技術・姿勢教育の観点は乏しいのではないかと。学生にとって薬物療法は身近なものではないため、学部教育の低学年では基本的薬物の教育とし、薬物療法の技術や姿勢等の教育は臨床実習との連携が、より効果的ではないだろうか。
3. 薬物治療学の理念は「個別化」と「EBM」である。医療人は薬物治療学に関する情報を適正に利用することはもちろんのこと、情報を作る責務もある。卒前・卒後教育の中で伝える義務があろう。
4. このような教育は不可欠と考えるが、現在の学部教育の中で完備されているとは言い難く、教育内容とともに担当する人材の養成についても早急に検討が必要ではないか。

文献

- 1) 海老原昭夫. 臨床薬理学の歴史. 日本臨床薬理学会編臨床薬理学 第2版, 医学書院, 東京, 2003; pp12-16.
- 2) 医学教育モデル・コア・カリキュラム（平成19年度改

訂版）. 文部科学省ホームページ (http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/033/toushin/1217987_1703.html).

- 3) 吉岡俊正. 薬理学教育と医学教育モデル・コア・カリキュラム. 日薬理誌 2003; 122: 402-406.
- 4) 井山良一. 世界のトップ12医薬品ランキングを見る. 治験君メールマガジン No3, 2008年5月7日号 So-net M3, Inc.
- 5) 長谷川純一. 医学部における臨床薬理学教育のあり方. 平成11年度臨床薬理研究振興財団学術奨励賞研究報告書 平成12年9月.
- 6) 立石智則. 医学部学生に対する Omeprazole を用いた CYP2C19 遺伝子型と代謝活性関連の臨床薬理実習—薬物動態の個体差の理解を目的として—. 臨床薬理 2008; 39: 269-273.
- 7) 文部科学省 医学部, 歯学部, 薬学部, 看護学部等における薬害問題に対する取組状況調査結果について. (依頼) 20高医教第14号 平成20年9月.

小児治療学教育のニーズ

— 薬剤師の立場から —

湯川 榮二

第一薬科大学臨床薬剤学

Need of Pediatric Pharmacotherapy for Education on Pharmaceutical Sciences

Eiji Yukawa

Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, Daiichi University, College of Pharmaceutical Sciences

はじめに

新生児・小児への医薬品の適正な使用を考えた場合、薬物動態、薬効・薬理作用、副作用・毒性作用の個人差や変動要因の解明とそれらを考慮した合理的な薬物の患者個別投与計画の設定は不可欠である。しかし、新生児・小児の薬物治療の基礎となる薬物動態情報については従来から不足が指摘されている。新生児・小児における医薬品の薬用量を合理的に設定し、患者個別に投与量の調節を行うためにも、開発段階あるいは市販後早期に薬物動態の特性を明らかにする努力がなされるべきである。

また、薬学における卒前、卒後教育で新生児・小児薬物治療に関する教育が十分に行われているかを振り返ると、それはかなり乏しいといわざるを得ない。薬学教育の中では、薬理学、薬物動態学、薬物治療学等において先端的な講義がされても、果たして実務的な教育がどれほど行われているであろうか（図1）。薬学教育（図2）が6年制となったからには、新生児・小児薬物治療に関する充実した講義と実務的な教育が必要である。実務的な教育は、医療現場においても実践されることが必要であり、臨床薬剤師にその役割を担っていただくことになる。

医療現場において新生児・小児の安全で有効な薬物治療を教育し、実践するためには新生児・小児の薬物治療に精通した薬剤師（専門薬剤師）の育成もきわめて重要となる（図3）。そこで、臨床薬剤師による患者個別化薬物治療へのアプローチ研究について紹介する。

臨床薬剤師による患者個別化薬物治療へのアプローチ研究 — 新生児における薬物動態変動要因の把握 —

新生児個々の病態生理学的・薬剤学的要因を考慮した薬物動態の把握と評価を実施することは、新生児の薬物治療の効果を上げ、副作用を少なくするために必須の事柄であり、母集団薬物動態解析が有用である。

1) テオフィリン

早産児無呼吸発作は、1500g未満の低出生体重児の25%、1000g未満の低出生体重児の84%にみられる。現在、その治療にテオフィリンが使用されているが、有効治療域(5μg/mL～13μg/mL)が狭く、頻脈、腹満、嘔吐、低カリウム血症、高血糖などの副作用が生じやすい。また、患児の成長過程に伴う体重の増加や代謝クリアランスの変動により投与量から血中濃度の予測は困難であるため母集団薬物動態解析を試みた。

- 薬理学、薬物動態学、薬物治療学など—
薬物動態の年齢依存性
- 臨床薬物動態学、薬剤学実習—
薬物治療の個別適正化

薬学教育の中では、薬理学、薬物動態学、薬物治療学などにおいて先端的な講義がされても、果たして実務的な教育がどれほど行われているであろうか。

実務的な教育は、医療現場においても実践されることが必要であり、新生児・小児の薬物治療に精通した薬剤師(専門薬剤師)の育成もきわめて重要となる。

図1 薬学における小児治療学教育

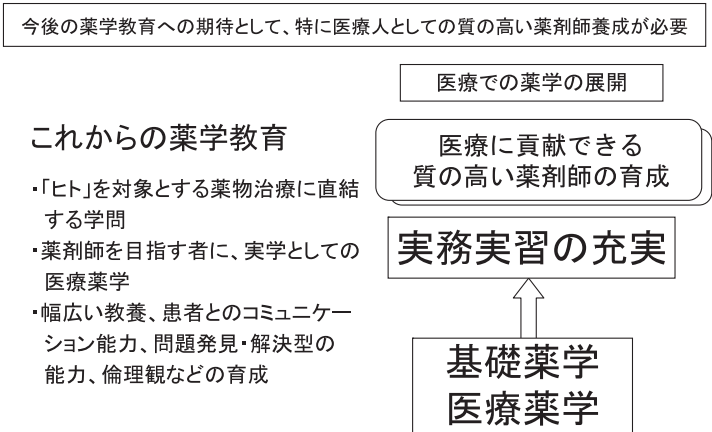


図2 薬学教育の充実に関する基本的な視点

育薬と操薬

—薬物治療の患者個別化へのアプローチ—

- ・ 日常の TDM 業務から得られる断片的な血中濃度データは薬物動態変動の解明に利用し難いと考
えてしまいが、工夫の仕方 (NONMEM 解析等の利用) によっては変動要因情報を引き出すことが
できる
—薬物治療に精通した

専門薬剤師に期待

- ・ 今後は、薬物代謝酵素・薬物トランスポーター等の遺伝子多型の情報に基づいた母集団薬物動態パ
ラメータが、薬物治療の患者個別化に重要である
患者個別化投与計画 → 医薬品適正使用

図3 薬物治療の患者個別化へのアプローチ

テオフィリン (製剤としてアミノフィリン) が経口および静脈内投与された低出生体重児 107 人より得られた血中濃度値 167 点から最終的に得られた薬物動態値¹⁾は、 $CL (mL/hr) = [6.98 \cdot \text{体重} (kg)^{2.17} + 0.244 \cdot \text{受胎後週数} (weeks)] \cdot 1.24^{\text{oxygen support}}$, $Vd (L/kg) = 0.492$, $F = 0.660$ (経口剤) であった。つまり、低出生体重児のクリアランスは体重と受胎後週数の影響を受ける。低出生体重児の肺機能は未熟なため酸素供給が必要になることが多いが、酸素供給の有無がクリアランスを変化させることが知られており、この解析では 24% の上昇をもたらした。また、アミノフィリン末をミルクに懸濁して投与していたため、バイオアベイラビリティ (F) が低い値になったと考えられる。

2) ジゴキシン

ジゴキシン (ジゴシン[®]) を経口投与された患児 71 人より血中濃度データ 129 点が収集された。NONMEM 解析には一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデル式 (ADVAV2, TRANS2) を用いた。測定点がすべてトラフであるため、吸収速度定数 ($k_a = 0.47 hr^{-1}$)²⁾ や分布容積 ($7.5 L/kg$)³⁾ は文献値を用いた。解析から得られたクリアランス (CL/F) は $CL/F (L/hr) = 0.0261 \cdot \text{生後体重} (kg)^{0.645} \cdot \text{体内残留ジゴキシン濃度}^{-0.724} \cdot \text{在胎週数}^{0.8}$ であった⁴⁾。新生児のクリアランスは生後体重および在胎週数の影響を受け、更に薬物排泄機能の未成熟なため体内残留ジゴキシン濃度の上昇と共に非線形的にクリアランスは低下することが明らかとなった。

おわりに

薬物の吸収、分布、代謝及び排泄には年齢差、個人差があり、治療に有効な薬物濃度も個々で異なる。これらの点に治療薬物モニタリングの実施と母集団薬物動態解析の意義がある。また、各々の薬物動態学的特徴を考慮した患者個別化投与計画を進める必要があり、薬物治療個別適正化の流れを図4に示した。

しかし、最適な薬物治療に際しては、投与量を血中濃度

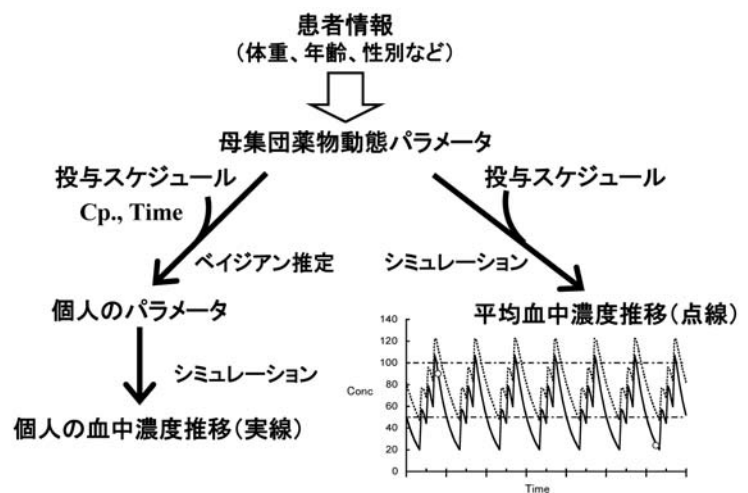


図4 薬物治療個別適正化の流れ

面から規定する必要性もあるが、併用薬物間の相互作用の問題も含めて、血中濃度のみを根拠に薬物治療を行うべきではなく、個々の臨床経過と合わせて投与量を決定することが重要である。それ故に臨床薬剤師による実務的な教育が薬学生のために実践される必要性を強く感じる。

文献

- 1) Fukuda T, Yukawa E, Kondo G, et al. Population Pharmacokinetics of Theophylline in Very Premature Japanese Infants with Apnoea. J Clin Pharm Ther 2005 ; 30 : 591-596.
- 2) Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V. Estimation of characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm 1977 ; 5 : 445-479.
- 3) Morselli PL, Assael BM, Gomeni R, et al. Digoxin pharmacokinetics during human development. in Morselli,

Granttini and Sereni (Eds) Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology pp.377-392, Raven Press, New York 1975.

- 4) Yukawa E, Akiyama K, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese neonates. J Clin Pharm Ther 2007; 32: 381-386.

看護師の立場から

井出 由美

昭和大学病院総合周産期母子医療センター NICU

Message from Clinical Nurse

Yumi Ide

Showa University Hospital Neonatal Intensive Care Unit

1. はじめに

私は、現在、NICUに勤務し、看護師として業務を行うとともに、臨床におけるスタッフの教育にも携わっています。今回のシンポジウムのテーマは、「小児治療学教育のニーズ」です。看護の分野からテーマに関連させて考えてみると、現在の看護基礎教育において、看護学生が治療学について学習する時間は、極めて少ないのが実状です。疾患や治療、薬剤に関する教育は、専門基礎科目と称され、たいていの場合、養成機関に入学後間もない頃や看護および医療に関する知識があまりない頃に受講するカリキュラムの構成が多いようです。小児に関する科目としては、小児看護学を中心に発達心理学などがありますが、実践的な治療や薬理に関連した内容はあまり扱われていないように思います。また、継続教育では、各施設が独自に取り組んでおり、新人は業務をしながら徐々に知識および技術を習得している現状です。

チーム医療が盛んに叫ばれる昨今、医師や薬剤師だけでなく、看護師は治療や薬剤に関する知識をこれまでに以上に必要とされます。ここでは、医療安全の視点と私の臨床経験から「小児治療学ニーズ」に関連させて考えた私見を述べ、現在の看護教育におけるこの分野に関する取り組みについて情報提供をしたいと思います。

2. ヒヤリハット報告から考える治療学教育ニーズ

表1と表2は、日本医療機能評価機構の2006年10月から12月の第22回ヒヤリハット報告事例収集・分析・提供事業の報告¹⁾から、どのような場面で誰がヒヤリハット報告をしているか示しています。ヒヤリハットが発生した場面について上位10場面でも最も多いのが、処方・与薬の場面で、全体の23.2%を占めています。そして、ヒヤリハットの当事者としては、他の職種と大きな差をつけて、看護師が圧倒的に多く、全体の75%に上るという報告がなされていました。この中でも特に、新卒、1年目の看護師によるものが、多い傾向にあるとされています。

この要因として考えられることは、まず1つ目に、臨床実習の変化が考えられます。図1²⁾は保健師助産師看護師学校養成所指定規則に規定された看護師の教育時間の変化を示しています。昭和26年の指定規則制定時は、総教育時間が5077時間でしたが、平成8年には2895時間となり、カリキュラム改正毎に教育時間が減っていることが分かります。特に、指定規則に規定された実習時間が大きく減っています。ちょうど、私が大学に入学したのが平成8年に当たります。私自身の経験を振り返ってみると、実習で経験する内容は、清潔や排泄、食事といった日常生活援助が主体であると思われま

表1 ヒヤリ・ハットが発生した上位10場面¹⁾

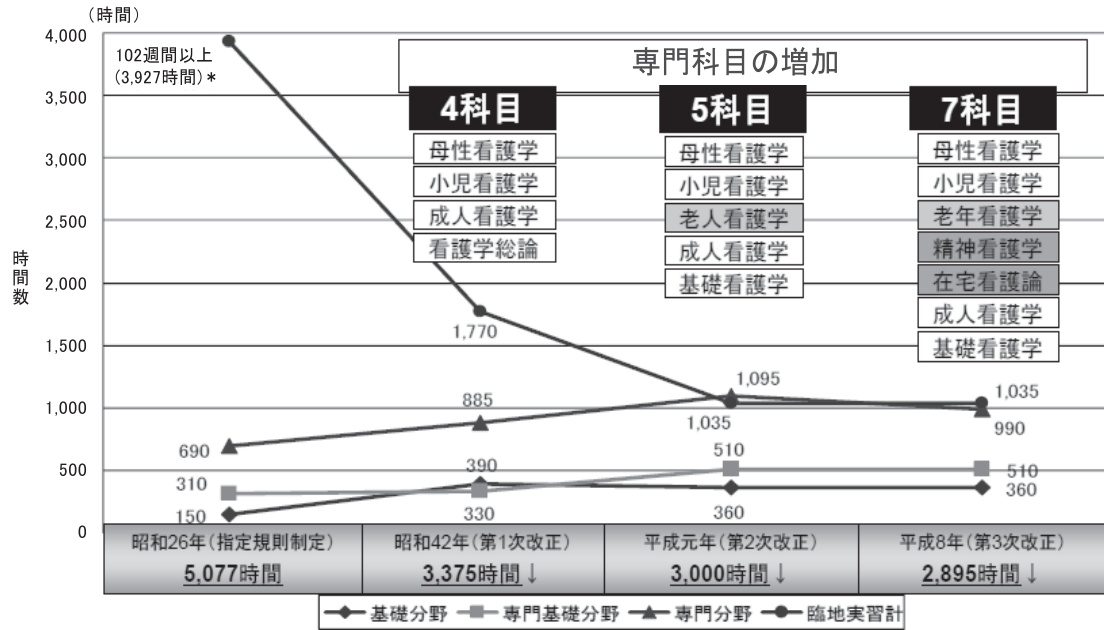
日本医療機能評価機構 第22回ヒヤリハット報告
(2006年10月～12月)

順位	発生した場面	件数 (%)
1	処方・与薬	11131(23.2)
2	ドレーンチューブ類の使用・管理	7467(15.5)
3	その他の療養生活	6011(12.5)
4	療養上の生活	4977(10.4)
5	検査	3274(6.8)
6	調剤・製剤管理等	1566(3.3)
7	情報伝達過程	1437(3.0)
8	給食・栄養	1378(2.9)
9	オーダー・指示出し	686(1.4)
10	手術	604(1.3)
	その他	9531(19.7)
	合計	48062(100.0)

表2 ヒヤリ・ハット当事者の上位10場面¹⁾

日本医療機能評価機構 第22回ヒヤリハット報告
(2006年10月～12月)

順位	当事者の職種	件数 (%)
1	看護師	39678(75.0)
2	医師	1997(3.8)
3	薬剤師	1421(2.7)
4	准看護師	720(1.3)
5	臨床検査技師	669(1.3)
6	診療放射線技師	588(1.1)
7	調理師・調理従事者	511(1.0)
8	助産師	498(0.9)
9	事務職員	377(0.7)
10	看護助手	256(0.5)
	その他	6150(11.6)
	合計	52865(100.0)



■平成8年より単位制が採用された。実習は1単位 = 45時間として算出(保健師助産師看護師学校養成所規則より)
 ■*昭和26年の実習時間は、週38.5時間×102週以上(病棟実習82週以上、外来実習20週以上の計)より換算

図1 看護基礎教育時間の変遷²⁾

す。もちろん日常生活援助も重要な看護業務ですが、実習のなかで診療や治療にかかわることは、現状では難しい状況です。教育方法や社会的な背景の変化による影響も大きいと思いますが、実習と実践のギャップは、大きいようです。

また、2つ目に、薬理学や生理学といった、専門基礎科目の履修は、比較的、入学後間もない1年目あるいは2年目に履修することが多く、臨床実践と関連させて学習することが困難であると考えられます。しかし、実際の臨床場面では、看護師は、日常的に薬の準備を行い、直接、患者に投与し、診療や治療にかかわる行為が多くあります。医師の指示のもとに行う行為であっても、直接、患者に接するという立場は、エラーの最終的なチェック機構にもなります。未然に防止された医療事故(誤薬エラー)のうち約9割が看護師によってくい止められています³⁾。さらに、日本看護協会の新卒看護職員の早期離職等実態調査によると、新卒看護師は医療事故に対して重大な責務を自覚し、医療事故を起こすことへの不安を感じ、新卒看護師の多くが仕事を続けていく上での悩みとして医療事故に係わる内容を挙げている⁴⁾と報告しています。

医療安全の視点から、臨床での業務に即して看護師に対する薬物治療に関する教育の重要性が理解されます。そして、実践に即した十分な知識を得ていることは、安全な医療の提供を可能にするとともに看護師の不安を解消し、人材の確保にとっても影響を及ぼすと考えられます。

3. 臨床の看護実践から考える治療学教育ニーズ

さて、ここからは、私の経験をもとに、2つの事例から、治療学教育のニーズについて考えてみたいと思います。

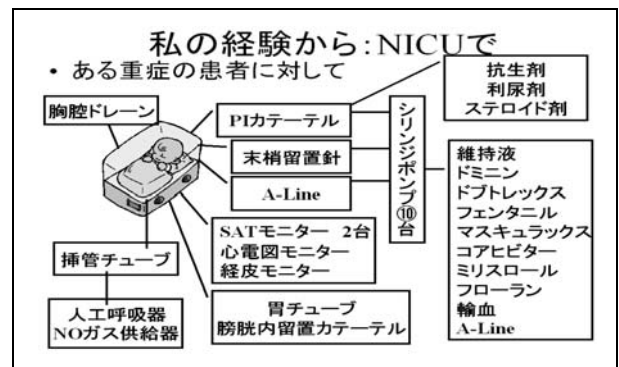


図2 NICUで受け入れる重症患者への治療状況の一例

私が勤務するNICUでは、重症な患者さんも珍しくありません。図2のように、小さな体に複数のカテーテルやチューブ類が挿入され、多数のME機器が装着されています。そして、多数の薬剤が微量ずつ投与されていることもあります。患者の状態の変化に合わせて、目まぐるしく治療も変更しなければなりません。頻回な点滴の変更もありますし、微量な薬剤で点滴を作成することもあります。

もちろん、実際には、突発的にこのような重症患者を受け入れる場合や患者の急変の可能性もあります。そして、このような患者を受け入れる際には、より迅速な対応が求められます。処置に携わる全てのスタッフが、病状やこれから行われる治療や処置を十分に理解する必要があります。特に、看護師は、医師の指示をある程度予測しながら、準備を進めていることも求められます。また、常にベッドサイドで患者の

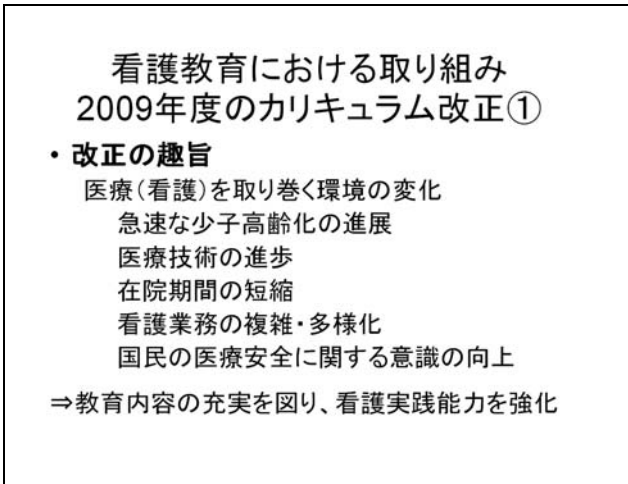


図3 2009年度カリキュラム改正の趣旨

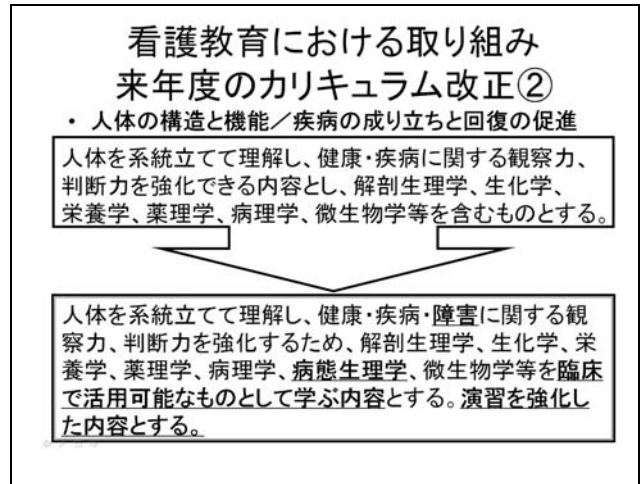


図4 「人体の構造と機能/疾病の成り立ちと回復の促進」分野の改正内容

変化を観察しています。単純に患者の変化を察知するだけでなく、その要因を把握していることも必要です。

しかし、NICU看護に関しては、看護基礎教育ではほとんど取り扱われていないため、スタッフはこのような患者の治療やケアを行っていくためには、仕事をしながら自己学習を深めていったり、経験的に習得していつている現状があります。当院では、今年度、増床に伴って看護師が増員され、新たに12名のスタッフを迎えました。継続教育は、各施設が独自に取り組んでいることと思われます。また、スタッフの頻繁な入れ替わりによって、ケアの水準を維持することにも、大変な労力を要します。

2つ目の事例は、私が、大学院生時代に実習で経験した事例です。患者は、幼少期から極度のアレルギー体質で、長期間にわたりアトピー性皮膚炎を患っている15歳の方でした。これまでも何回も入退院をくり返していました。今回は、スギ花粉によってアレルギー症状が増悪し、入院となりました。顔は、全体的に、赤みや張れが目立ち、頸部や背部、肘には、出血も認められました。

その患者に自分の病気や治療について、どの程度、理解しているのか、確認してみると、内服薬や吸入薬の服用を忘れがちであったり、ステロイド軟膏の適切な使用量についても理解されていませんでした。15歳という年齢からすると、セルフケアを習得できる時期であると考えられます。

小児では、子どもたちの成長発達に合わせて、セルフケアの獲得を目指した関わりが重要となります。特に慢性疾患の子どもたちは、長期にわたり病気とともに成長発達を遂げるのです。子どもたちが自分の病気や治療について興味を示すことや理解を促すためには、それぞれのケースに合わせた説明方法を用いることが効果的であると考えます。看護師は、子どもたちの理解度やセルフケアの獲得状況をとらえることができるとしますので、治療や薬の説明を医師や薬剤師に任せるのではなく、どうしたら伝わるのかということについて、

看護師も一緒に考えることができればよいのではないかと思います。そのためには、治療や薬剤に関する十分な知識が求められます。

4. 看護基礎教育におけるカリキュラム改正

現場ではさまざまな課題や困難に直面していますが、そのような現状を踏まえ、看護教育においても新たな取り組みがなされています。今年度(2009年4月から)、保健師助産師看護師学校養成所指定規則が改正されます⁵⁾。改正の趣旨(図3)としては、急速な少子高齢化の進展、医療技術の進歩、在院期間の短縮、国民の医療安全に関する意識の向上など、医療や看護を取り巻くさまざまな環境の変化があり、現状に即して教育内容の充実を図り、看護実践能力を強化することが挙げられています。

このシンポジウムのテーマに関連した改正内容を具体的に示しますと、『人体の構造と機能』『疾病の成り立ちと回復の促進』の分野において、図4のように「臨床で活用可能なものとして学ぶ内容とする。演習を強化する内容とする。」という文言が追加されています。実際には、これからの授業の内容が、どのように変化していくのかということが期待されることかと思いますが、看護教育に携わっていらっしゃる先生もおられると思いますので、「臨床で活用可能な」ということに配慮した授業を是非、お願いしたいと思います。

その他のカリキュラム改正のポイント(図5)としては、「看護の統合と実践」という分野が新設され、チーム医療および他職種との協働の中で看護師としてのメンバーシップおよびリーダーシップを理解することを目指しています。また、この分野においても、実習が課されています。新卒者のリアリティショックに配慮して、複数の患者を受け持つことや1勤務帯を通しての実習、夜間の実習など、実務に即した実習を行うこととされています。これに伴い、総教育時間が現行の2895時間から3000時間に延長されます。

さらに日本看護協会は、「今こそ看護基礎教育改革を」の

**看護教育における取り組み
来年度のカリキュラム改正③**

- ・ **看護の統合と実践(新設)**
チーム医療および他職種との協働の中で、看護師としてのメンバーシップおよびリーダーシップを理解する。
看護管理 医療安全 災害看護 国際看護
看護技術の総合的な評価
- ・ **臨地実習:看護の統合と実践(新設)**
実務に即した実習を行う。
複数の患者を受け持つ、1勤務帯を通して、夜間
- ・ **総教育時間の延長**
3000時間以上の講義・実習等を行う。(現行2895時間)

図5 改正のポイント

1. 子どもの成長・発達、健康状態を専門的方法を用いて独自に判断できる。
2. 子どもやその家族の生活状況、セルフケア能力を判断できる。
3. 子どもやその家族の必要としている看護を高度な技術を用いて実践できる。
4. 小児看護領域における援助および方略などを開発できる。
5. 他領域との調整を図り、ケアを推進することができる。
6. この領域において、倫理的判断能力を発揮し、相談にのることができる。
7. 小児看護の発展を考え、研究成果を活用する。

図6 小児看護専門看護師教育課程教育目標

表3 認定看護師および専門看護師分野と認定者数⁶⁾

認定看護師分野	認定者数	専門看護師分野	認定者数
救急看護	356	がん看護	128
皮膚・排泄ケア	815	精神看護	52
集中ケア	417	地域看護	9
緩和ケア	572	老人看護	14
がん化学療養看護	268	小児看護	27
がん性疼痛看護	322	母性看護	17
感染管理	765	慢性疾患看護	25
糖尿病看護	174	急性・重症患者看護	26
不妊症看護	72	感染症看護	1
新生児集中ケア	113	家族支援	3
透析看護	74	合計	302
手術看護	116		
訪問看護	65		
乳がん看護	78		
摂食・嚥下障害看護	108		
小児救急看護	62		
認知症看護	61		
合計	4438		

※認定看護師、専門看護師の名称は、(社)日本看護協会の認定資格として、広告が可能です。 2009年4月1日現在

提言³⁾において、看護師教育の4年制大学化を打ち出しています。さまざまな問題があるものの医学教育における臨床研修制度や薬学教育の6年制化など、他分野における教育改革が進められてきた経緯があり、今後、看護基礎教育に関しても議論が深められていくことと思います。

5. 看護分野における専門性の向上

もう1つの取り組みとして、継続教育の1つの方向性である上級ライセンスの取得を目指した教育です。日本看護協会の資格認定制度として、専門看護師および認定看護師があります。表3は、専門看護師(10分野)および認定看護師(19分野)の専門分野と各分野の認定者数を示します。専門看護師は、複雑で解決困難な問題をもつ個人、家族および集団に対して水準の高い看護ケアを効率よく提供する役割があり、大学院修士課程(図7)での教育を必要とします。関連する小児看護専門看護師は、27名が認定されています。認定看護師は、熟練した看護技術と知識を用いて、水準の高い看護実践をする役割があり、養成機関において6ヶ月以上の教育を必要とします。関連の深い小児救急は62名、新生児集中ケアは113名が認定されています。専門看護師および認定看護師も、必要な教育および一定期間の専門分野における臨床経験を経て、認定試験に合格しなければなりません。

小児救急と新生児集中ケアの認定看護師教育課程の中には、薬理や薬剤、病態生理、治療に関連した内容も含まれています。まだまだ、教育が始まったばかりであり、認定者数が十分ではありませんが、今後、臨床でリーダーシップを果たして欲しいと思います。

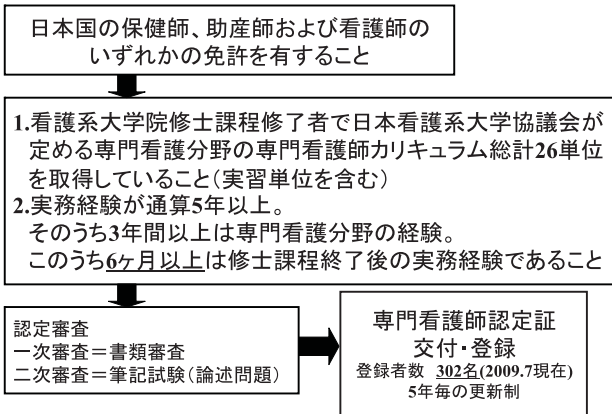


図7 日本看護協会
専門看護師制度の概要：取得プロセス

5. まとめ

医療を取り巻く状況の変化によって小児医療は危機的な状況にありますが、高度な知識やスキルをもった人材の活用やさまざまな職種によるチーム医療の充実によって、子どもたちへの医療の質が向上することを期待しています。また、新しい資格をもった人材を効果的に活用するために看護の分野における取り組みに関するこの情報提供が役立てばと思います。

文献

- 1) 日本医療機能評価機構 第22回ヒヤリハット事例収集・分析・提供事業. 2007.
- 2) 斉藤訓子, 太田真理子, 齊藤淳子, 茅賀秀樹. 「看護基礎教育4年制大学化」推進にいたる過程と展望. 看護教育 2008 ; 593 : 908-914.
- 3) 日本看護協会. 安全な医療の保証には看護教育改革が必須 今こそ看護基礎教育改革を 日本看護協会政策提言資料. 日本看護協会ホームページ 2008.
<http://www.nurse.or.jp/home/kisokyouiku/pdf/imakoso.pdf>.
- 4) 日本看護協会. 新卒看護職員の早期離職等実態調査報告書. 日本看護協会, 東京, 2005.
- 5) 「看護教育」編集室 資料「保健師助産師看護師学校養成所指定規則等の改正案について」. 看護教育 2008 ; 584 : 5-9.
- 6) 日本看護協会. 専門看護師および認定看護師登録者一覧 日本看護協会ホームページ 2009.

原著論文

小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因

—子どもと保護者の治験参加モチベーションに関するアンケート調査結果から—

永縄 由美子¹⁾, 中川 雅生^{2,3)}, 大野 雅樹⁴⁾, 竹内 義博³⁾

- 1) 滋賀医科大学医学部医学科 2) 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター
3) 滋賀医科大学小児科 4) 京都女子大学発達教育学部児童学科

Analysis of Encouraging or Discouraging Factors for Participating in Pediatric Clinical Trials :
Survey on Children and Their Guardians

Yumiko Naganawa¹⁾, Masao Nakagawa^{2,3)}, Masaki Ohno⁴⁾, Yoshihiro Takeuchi³⁾

- 1) Faculty of Medicine 2) Clinical Trial Control Center
3) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science
4) Faculty of Human Development and Education, Kyoto Women's University

要旨

小児治験の推進には、被験者になる子どもとその保護者の参加へのモチベーションおよび参加中の服薬アドヒアランスに伴う様々な心理社会的側面を把握することが重要である。そこで、治験参加へのモチベーションを促進または阻害する心理社会的要因を明らかにするため、医療機関と教育機関の子どもとその保護者を対象者に小児治験の参加に対する意識調査を行った。

2007年5月1日～8月31日に滋賀県内の5つの医療機関と京都府内の教育機関3施設、茨城県内の教育機関2施設に通う子どもとその保護者を対象に小児治験に関する意識調査を実施した。回答者個人の属性と「小児治験を知っていたか」、「治験に参加するか」を質問し、参加する、しないとした理由を尋ねた。さらに参加意思を高揚する条件について尋ねた。回答に含まれるキーワードを基に各回答を分類し、治験参加モチベーションを促進する要因および阻害する要因の抽出を試みた。

治験に参加するとした理由は、意思、感情、期待、経験、状況、認識のカテゴリーに分類され、その内意思が最も多かった。治験に参加しない理由は、意思、感情、疑問、経験、状況、認識に分類され、感情の中の恐怖感が最も多かった。治験に参加するための条件は、安全、危機、説明、内容、利益に分類され、その内安全が最も多かった。

他人へ貢献したいという意思や、新しい薬ができるかもしれない、病状が改善するかもしれないという期待感が治験参加を促進する大きな要因となっていること、治験に対する不安感や恐怖感などの感情が治験参加を阻害する要因となっていることが明らかとなった。

以上より、治験参加を促進するためには、安全性や疑問点に対する説明と同時に、子どもと保護者の心理的サポートが重要課題であると考えられた。

緒言

本邦における小児用医薬品の開発は十分ではない。その理由の一つとして、小児を対象とした治験の推進が欧米に比べ遅れていることがあげられる。治験を推進し、小児に安心して使用できる医薬品を開発するには、行政、製薬企業、医師、そして患者である小児とその保護者の治験参加に対するモチベーションを促進することが重要である。そのためには、小児と保護者の治験参加へのモチベーションや参加中のアドヒアランスに影響を与える心理社会的側面を把握することが不可欠と思われる。

そこで、医療機関を受診中の小児とその保護者に対し、小児の治験に参加することへの意識調査を実施した。また、一般の教育機関に通学する小児と保護者に対しても同様の調査を行い、それらの結果から、小児の治験参加に対するモチベーションを促進する要因と阻害する要因について検討したので報告する。

対象と方法

2007年5月1日から8月31日の4か月間に滋賀県内の5つの医療機関に通院中あるいはそのうちの1つの医療機関に入院中の小児患者とその保護者を対象に、小児治験に対する意識調査を実施した。また、2007年6月1日から7月20日の間に京都府内の3つの教育機関(2つの小学校と1つの中学校)及び茨城県内の2つの教育機関(1つの中学校と1つの高等学校)に通学する小学1年生から高校3年生の児童や生徒とその保護者に対しても、小児治験に対する意識調査を実施した。調査の実施にあたり、滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得た。また、調査の趣旨に対し理解と協力の承諾を得られた医療機関と教育機関のみを調査実施の対象機関とした。回答にあたっては匿名化により個人の特徴ができないように配慮し、各機関に設置した回収箱により回収した。

表1 治験参加の要因に関するカテゴリー分類とサブカテゴリー（代表的キーワード）

	カテゴリー	サブカテゴリー
外的要因	経験 n = 20	回復・虚弱・治験参加・長期服薬・定期入院・適応外使用 難治性・病状不安定・副作用
	状況 n = 15	薬アレルギー・手術・職業・身体・生活・探索・服薬・不明・罹患・その他
内的要因	意思 n = 135	協力・貢献・試行・実行・治癒・治療・病状の改善
	期待 n = 132	医学の進歩・医薬品の開発・医療の進歩・苦痛の軽減・子どもの利益 診察の質的向上・新薬の効果・病状の改善・報酬の授与
	感情 n = 71	安心・親心・共感・興味・懸念・好奇心・自己犠牲・自己効力・使命・ 信頼・不安・憐憫
	認識 n = 56	安全・価値・可能性・子どもの立場・消極的選択・専門性・前臨床試験・ 治癒・治療・適応外使用・必要性

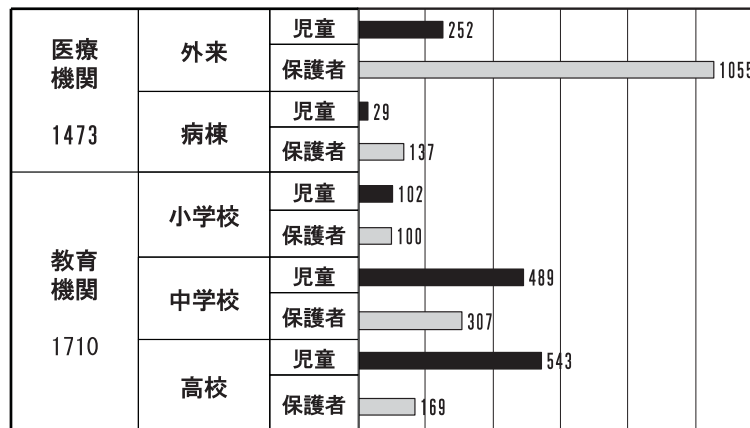


図1 回答者の属性

調査は質問表を用い、内容は回答者個人の属性（医療機関の場合、年齢、性別、入院経験の有無、受診理由、発症の時期、病名、教育機関の場合、年齢、性別、医療機関受診の頻度、入院経験の有無、病名）、「小児を対象とした治験があることを知っていたか」（「はい」、「いいえ」、「わからない」いずれかの選択方式）、「主治医から治験参加の依頼があったら参加するか」（「はい」、「いいえ」、「わからない」いずれかの選択方式）とその理由（自由記載）、さらに、「もし、こうであれば参加する」あるいは「もし、こうでなければ参加する」といった条件について質問した（回答は自由記載）。最後に「小児の治験について思うこと」を自由記載していただいた。これらの質問のうち、主治医から治験参加の依頼があった場合、治験に「参加する」あるいは「参加しない」と回答したそれぞれの理由（自由記載）、「もし、こうであれば参加する」あるいは「もし、こうでなければ参加する」という条件についての質問に対する回答（自由記載）を分析の対象として、治験参加のモチベーションを促進する要因と阻害する要因、さらに参加意思を高揚する要因（参加する条件）の抽出を試みた。具体的な分析方法は、「治験参加

を促進する要因」の場合、「治験に参加する理由」の自由記述からキーワードを抽出し、類似した意見をカテゴリー化（表1のサブカテゴリー）していった。カテゴリー化の作業中に矛盾や不自然さがみられた場合、再度視点をかえてキーワードのグループ化を行い、より大きなカテゴリー（表1のカテゴリー）に集約していくという作業を繰り返し行った。「治験参加を阻害する要因」については「治験に参加しない理由」の自由記述から、「参加意思を高揚する要因（参加する条件）」については「もし、こうであれば参加する」あるいは「もし、こうでなければ参加する」という自由記述からキーワードを抽出し、同様の作業を行なった。抽出したキーワードをどのようにカテゴリー分類するかについては既存のモデルがないため、心理学に素養を持つ者と言語学の専門家が担当した。

結果

小児と保護者合わせて3185名から回答が得られ、記載が全くなかった2名分を除く3183名分を有効回答として解析対象とした。回答者の属性を図1に示す。医療機関を受診している小児281名、保護者1192名、教育機関に通学している

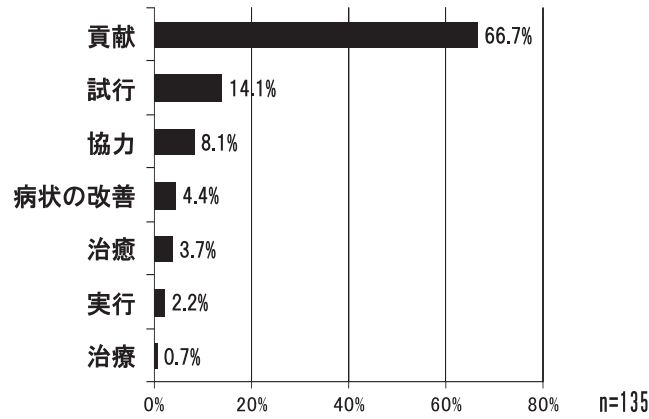


図2 治験参加の要因「意思」のサブカテゴリー（代表的キーワード）と件数

表2 治験に参加しない要因の 카테고리分類とサブカテゴリー（代表的キーワード）

	カテゴリー	サブカテゴリー
外的要因	状況 n = 144	欠如・健康・告知・困難・女兒・身体・生活・治療中・年齢・一人っ子・病状・服薬・不足・不明
	経験 n = 21	アレルギー・危機・救急受療・恐怖・薬の不適合・薬の変更・情報・処方ミス・身内のトラブル・入院経験・病気・副作用の個別性・服薬・薬疹・有害事象
内的要因	感情 n = 1463	安心・親心・覚悟・危機・危惧・義務・恐怖・拒否・苦痛・怪訝・懸念・嫌悪・困難・困惑・自尊・切迫・対抗・躊躇・抵抗・漠然・被害悲観・非整合感・否定・不安・不信・負担・不憫・不愉快・満足・矛盾・面倒・勇気・要求
	認識 n = 750	悪化・安全・危険・薬・権利・権力・子どもの将来・子どもの尊重・試験段階・実験台・実質的負担・情報不足・生命危機・他者・治療・不必要・不明・未保障・有害事象・利得・その他
	意思 n = 146	回避・確認・拒否・尊重・治癒・治療・服用・優先
	疑問 n = 35	安全・意志表示・危険・薬・子どもの尊重・信頼・当事者意識・内容・必要性・副作用・負担・保障・補償・無謀・目的

小児 1134 名（小学生 102 名，中学生 489 名，高校生 543 名），保護者 576 名より回答が得られた。

「小児を対象とした治験があることを知っていたか」という質問に対し、「はい」と回答したのは 513 名（16.1%）、「いいえ」と回答したのは 2645 名（83.1%），無回答が 25 名（0.8%）であった。医療機関を受診している回答者の認知度（14.3%）と教育機関からの回答者の認知度（17.7%）とに有意差はなく，また，小児と保護者の認知度は，医療機関受診中の小児 10.3%，教育機関の小児 15.6%，医療機関受診中の小児の保護者 15.3%，教育機関の保護者 21.9% で，いずれも教育機関の方に認知度が高い傾向にあったが有意差はなかった。また，すでに報告しているので詳細は省略するが，小児の年齢（学年）が小さいほど認知度が低い傾向がみられた¹⁾。

「治験参加の依頼があったら参加するか」という質問に対しては、「はい」と回答したのは 563 名（17.7%）、「いいえ」と回答したのは 2406 名（75.6%），無回答（わからないを含む）が 214 名（6.7%）であった。

「治験に参加する理由」の代表的キーワード（サブカテ

ゴリー）とカテゴリー分類を表 1 に示す。例えば，記述例「他の子どもたちの役に立ちたいから」のキーワードとして役に立ちたいはサブカテゴリーとして「貢献」，大きなカテゴリーとして「意思」に分類し，「治験をすることで新しい薬ができるから」のキーワードである新しい薬ができるのサブカテゴリーは「医薬品の開発」で大きなカテゴリーは「期待」という要領で分類した。「経験」や「状況」は心理面より環境の要素が強いので大きく「外的要因」とし，「意思」，「期待」，「感情」，「認識」は心理的側面が強いため「内的要因」とした。「内的要因」の方が「外的要因」より参加促進の要因としては件数が多かった。参加促進の要因として最も件数の多かった「意思」に分類されたキーワードで件数が多かったのは貢献で 90 件（66.7%），次いで試行の 19 件（14.1%），協力の 11 件（8.1%）であった（図 2）。図には示さないが，「期待」に分類されたキーワードで件数が多かったのは病状の改善で 48 件（36.4%），次いで医薬品の開発の 40 件（30.3%），新薬の効果の 26 件（19.7%）であった。

一方，「治験に参加しない理由」の代表的なキーワード（サブカテゴリー）とカテゴリー分類を表 2 に示す。例えば，

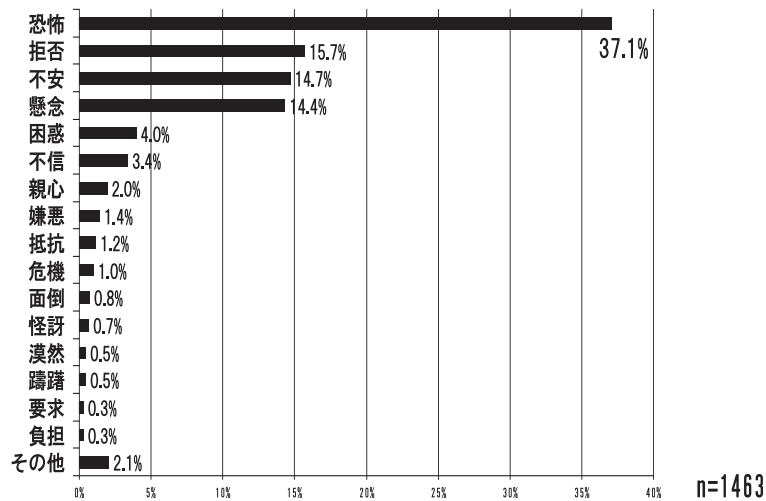


図3 治験不参加の要因「感情」のサブカテゴリー（代表的キーワード）と件数

表3 治験に参加する条件のカテゴリー分類とサブカテゴリー（代表的キーワード）

	カテゴリー	サブカテゴリー
外的要因	安全 n = 695	安全・管理・実績・責任・対応・補償・保障/保証・無害
	危機 n = 391	生命・治療・病状
	利得 n = 367	開発・公益・効果・個別的要望・サポート・報酬
	説明 n = 154	説明・安全・医師・情報提供・病院
	状況 n = 70	依頼・勧奨・身体・対話・年齢・病状
	内容 n = 59	薬・その他
内的要因	知情意 n = 102	安心・意思・興味/関心・困窮・信用/信頼・納得・不満・理解・確信

「怖い気がする」のキーワードとして怖い「感情」, 「本当に効くかどうかわからない」のキーワードである効くかどうかわからない「認識」に分類された。「経験」や「状況」は「外的要因」とし, 「感情」, 「認識」, 「意思」, 「疑問」は「内的要因」とした。「内的要因」の方が「外的要因」より参加を阻害する要因としての件数も多かった。参加を阻害する要因として最も件数の多かった「感情」に分類されたキーワードで件数が多かったのは恐怖（怖い）で543件（37.1%）, 次いで拒否230件（15.7%）, 不安215件（14.7%）, 懸念211件（14.4%）であった（図3）。

「参加意思を高揚する（参加する）条件」に記載されたキーワードを抽出したところ, 「安全」（695件）, 「危機」（391件）, 「利得」（367件）, 「説明」（154件）, 「状況」（70件）, 「内容」（59件）, 「知情意」（102件）の7つのカテゴリーに分類することができた。例えば, 「絶対に安全なら」のキーワードとして絶対に安全は「安全」, 「他に治療法（薬）がないなら」のキーワードである他に治療法（薬）がないは「危機」に分類された。各カテゴリーの代表的なキーワードを表

3に示す。「知情意」以外はすべて外的要因としたが, 外的要因が多くを占めた（図4）。

考察

今回の調査で, 小児を対象とした治験の認知度が16.1%と低いことが改めて明らかになった。医療機関を受診している回答者の認知度と教育機関からの回答者の認知度に有意差がなく, むしろ小児と保護者のいずれにおいても教育機関の方に認知度が高い傾向にあったことから, 小児を対象とした治験に対する社会の一般的な認知度がこの数字として表されていると判断できる。すでに大野ら¹⁾が報告したように, 小児においては年齢が長ずるにつれ治験を知っている比率が増加し, 保護者においてもその子どもさんの年齢が高くなるほど治験に対する認知度が増加していたことは, 疾患の罹患の有無が治験の認知度に影響を与えているのではなく, 成長や教育に伴う社会からの情報量が認知度を高める大きな要因となっていると推測された。さらに, 治験の依頼があったら参加すると回答した割合は17.7%であったが, 大野らの報告にあるよ

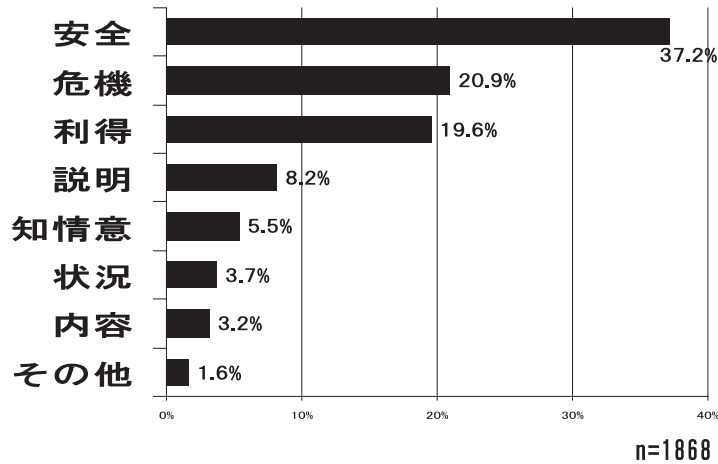


図4 治験に参加する「条件」のサブカテゴリー（代表的キーワード）と件数

うに治験の認知度と参加の意思はよく相関しており¹⁾、認知度の低さが本邦において小児を対象とした治験が推進されない大きな原因の一つであると考えられた。

以上より、小学生等の年齢の低い小児や保護者に対し、小児を対象とした治験があることの情報提供と普及啓発をいかに進めるかが本邦における小児治験推進の重要な課題と思われた。

もう一つ今回の調査で明らかになったことは、他の人の役に立ちたいという意思や、新しい薬ができるかもしれない、あるいは病状が改善するかもしれないという期待感が治験参加を促進する大きな要因となっていることである。効果のある薬ができ病状が改善するという自分自身へのメリットを期待するだけでなく、同時に社会に貢献することの重要性を理解していることが反映された結果であると考えられる。一方で、参加しない理由として多くを占めたのは恐怖や不安、懸念や拒否といった感情や、危険、信頼できるのかといった疑問であり、これらは治験に対する情報不足、マイナスイメージに原因があると推測された。治験に対する正しい知識の普及啓発が大切であることを認識する必要性を示した結果であった。

治験に参加する条件として、絶対に安全であること、他に治療法（薬）がない等、かなりきびしいものが多くあげられていた。これは、病状の改善を得る方法が他にないなら治験に参加せざるを得ないが、それでもなお安全性の保障が必要という、実際に小児の治験に参加することをイメージした場合の小児自身や保護者の複雑な心理状態をよく表現していると思われる。

以上のことから、小児を対象とした治験参加のモチベーションを促進するためには、安全性や疑問点の解消など治験に関する正しい情報提供の方法や技術だけでなく、被験者となる小児とその保護者が抱く複雑な感情をいかに把握し対応するかという心理的な支援が不可欠であると考えられた。

結語

小児を対象とした治験の促進には、小児を対象とした治験があることを知ってもらうことと同時に治験に関する正しい情報提供が大切で、そのための啓発活動を積極的に行なう必要がある。また、被験者となる小児やその保護者に対する心理的な支援も不可欠であると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、調査にご協力いただきました教育機関の生徒、保護者、教職員の皆様方、患者様と保護者の皆様方、さらに、診療にお忙しい中、調査の場をご提供いただきました医療機関の施設長をはじめ小児科の先生方に厚くお礼申し上げます。また、この調査の企画と実施、解析にご助力いただきました京都女子大学大学院発達教育学研究科の原純子氏、ならびにデータの解析に多大なご協力を頂きました名古屋市立大学医学部附属病院の佐々木滋先生、京都大学国際交流センターの植崎勝則先生、NPO法人タイラー基金の植山こずえ氏に心からお礼申し上げます。

この研究は、厚生労働科学研究費補助金「医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究」の補助を受け実施した。

文献

- 1) 大野雅樹, 中川雅生, 竹内義博. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成—2. 子どもと保護者からみた治験参加のモチベーション—, 厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」平成19年度総括・分担研究報告書(研究代表者: 中川雅生), 2008; pp.135-214, .

小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因（第2報）

— 乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果から —

木下 博子¹⁾, 原 純子²⁾, 藤本 保¹⁾, 大野 雅樹³⁾, 中川 雅生^{4,5)}, 竹内 義博⁵⁾

1) 大分こども病院, 2) 京都女子大学大学院発達教育学研究科, 3) 京都女子大学発達教育学部
4) 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター, 5) 滋賀医科大学小児科

Analytical Evaluations Using Questionnaires on Encouraging or Discouraging Factors for Children and Their Parents
in Participating into the Pediatric Clinical Trials

Hiroko Kinoshita¹⁾, Junko Hara²⁾, Tamotsu Fujimoto¹⁾, Masaki Ohno³⁾, Masao Nakagawa^{4,5)}, Yoshihiro Takeuchi⁵⁾

1) Oita Children's Hospital

2) Faculty of Human Development and Education, Kyoto Women's University Graduate School

3) Faculty of Human Development and Education, Kyoto Women's University

4) Clinical Trial Control Center, Shiga University of Medical Science

5) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

要旨

本研究では、保護者の治験参加意思に影響する心理状態について検討した。調査対象は、当院において現在治験参加中である0～6歳の被験児24名と治験に参加していない保育園児89名、計113名の乳幼児の保護者とした。調査は、治験参加に関する聞き取り調査（保育園児のみ）および不安感情に関する心理検査を行った。その結果、①保護者の治験認知と参加意思とは有意な関連がないこと、②現在治験参加中の保護者は、参加していない保護者に比べて、1) 性格的傾向は不安感情が有意に低く、日常生活において安心や幸せを感じている 2) 何かに失敗した時に過剰に落胆したり、固執し続けたりしない傾向があることが明らかになった。このことから、保護者の日常的な安心感や幸福感、および不安を感じやすい性格的傾向が治験参加への促進因子になり得り、治験実施とは直接関係のない日常生活からくる不安や不安になりやすい性格的傾向が治験参加への阻害因子になる可能性があると考えられた。

はじめに

厚生労働省は、「治験活性化5カ年計画」で小児治験の推進を重要課題として掲げているが、被験者本人である子どもと保護者の積極的な参加は小児治験の活性化のために必要不可欠である。しかし、臨床の場において被験者のリクルートは決して容易とはいえない。治験参加について問い合わせる保護者に、実施に際する情報を詳細にわかり正確かつ懇切丁寧な説明を繰り返しても、参加を躊躇する保護者は少なくない。また、同意取得後の取り下げや、開始後に中止を申し出るケースにも幾度となく遭遇する。

治験そのものに対する説明方法をいかに工夫しても、保護者が表すためらいや迷いを払拭することは容易なことではない。その様な場面を幾度も経験しながら、いかに正確な情報を提供しようとも、それが一方的な説明となっている限りは不十分であり、不安感情をはじめとする保護者の心理状態に配

慮することが治験参加意思を促進するために重要な点ではないかと考えてきた。そこで、本研究では、保護者の治験参加意思に影響する心理状態について検討した。

目的

先行研究では、特に0～6歳の乳幼児の保護者が治験参加に最も拒否的であること¹⁾、治験参加に際する保護者感情として、恐怖感、拒否感に続いて不安感が非常に多いこと²⁾が明らかにされている。本研究では、①0～6歳の乳幼児（以下、未就学児）の保護者の特性不安（日常的に不安に感じやすい性格的傾向）と治験参加意思とに関連があるか②保護者の治験参加意思が促進および維持されていくために配慮する必要があると思われる心理状態があるかを検討した。

対象と方法

調査期間：2008年6月18日から9月19日

調査対象者：調査への協力が得られた大分こども病院で実施中の治験に「参加中の被験児」24名の保護者（以下、被験児群と略す）と近隣のキッドワールド保育園に在籍する「治験に参加していない園児」89名の保護者（以下、園児群と略す）の計113名を対象とした。

調査内容：両群に①治験参加に関する聞き取り調査（園児群のみ）②不安に関する心理検査を行った。被験児群は、治験参加目的で来院した際の治験薬接種あるいは採血の直後に、また園児群は、16時から19時の間に園児を迎えに来園した際に実施した。具体的な調査内容については以下の通りである。

1. 治験参加に関する聞き取り調査

園児群に対する治験参加に関する ①園児、保護者に関する属性（園児：年齢・性別、保護者：年齢・続柄・就業時間・変則勤務・職業・医療関係者の存在・子どもの数）②小児を対象とした治験があることを知っているか③大分こども病院で小児治験を実施していることを知っているか ④

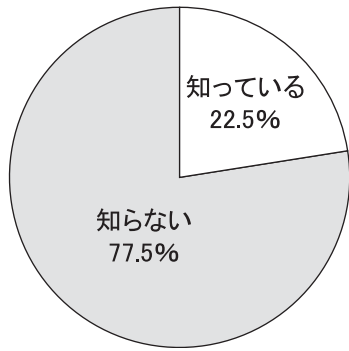


図1 保護者の治験認知 (n = 89)

図は、「小児を対象とした治験があることを知っているか」という質問に対する、保育園児（治験に参加していない）89名の保護者の回答である。約8割の保護者が小児治験を知らなかった。

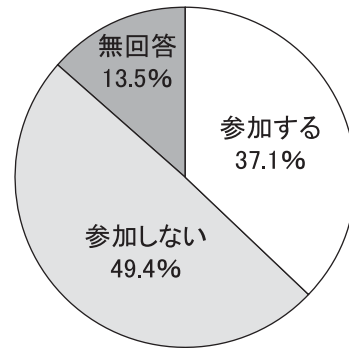


図2 保育園児の保護者の治験参加意思 (n = 89)

図は、保育園児の保護者89名に、「治験に参加できる状況であれば参加したと思うか」と尋ねた結果である。全体の約半数が「参加しない」と答えた。

もし治験に参加できる状況であれば参加したと思うかを質問した。その際に、「治験が何かを知らない」という保護者には、医薬品開発の過程を説明した後に回答を依頼した。

2. 不安に関する心理検査

不安に関する心理検査には日本版STAI (State-Trait Anxiety Inventory)³⁾を使用した。日本版STAIは、原著者Spielbergerと共に英語版「STAI-Y」に改良を重ね、日本の文化的要因を考慮して開発された、「状態-特性不安検査」である。

「今まさにどのように感じているか」というこの瞬間の自分に当てはまる「状態不安」と「普段どのように感じているか」という普段のいつもの自分に当てはまる「特性不安」を測定する質問紙で、対象は中学生以上となっている。それぞれ不安心理に関する20項目の質問に対し、状態不安は、「全くあてはまらない」「いくらか」「まあそうだ」「非常によくあてはまる」、特性不安は、「ほとんどない」「ときたま」「しばしば」「ほとんどいつも(しょっちゅう)」の4件法で、被験者があてはまると思うものに○をつけるチェック式である。20項目中には同数の不安存在、不在項目が配分されている。合計得点によってlevel I (非常に低い) からlevel V (非常に高い) の5段階評価で不安度が解釈される。なお、本検査紙の質問にはいくつかの反転項目が含まれているが、読みやすくすることを目的として、本稿においては全項目を肯定した場合に不安得点が高くなるように内容を同一方向に統一して記載した(例. 幸せな気持ちになる→幸せな気持ちにならない)。

倫理上の配慮: 本調査内容については大分子ども病院の倫理委員会の承認を受けた。

分析方法: 群間における回答比率についてはPearsonの χ^2 検定を、また、特性不安得点の平均値の比較についてはt検定、分散分析、Scheffe法による多重比較を用いて有意差を判定した(有意水準は5%とした)。いずれの統計学的処理も、SPSS 16.0 for Windowsを用いた。

結果

1. 属性

回答者は、両群共に9割以上が母親(被験児群91.7%、園児群95.5%)であった。保護者の平均年齢は被験児群33.7±5歳、園児群32.7±6.6歳で、いずれの群も30代が最も多かった(被験児群68.8%、園児群59.6%)。対象児の平均年齢は、被験児群2.1±1.6歳、園児群3.1±1.7歳だった。

2. 園児群における治験認知(図1)

園児群の69名(77.5%)が、小児を対象とした治験があることを知らなかった。知っていると答えた20名(22.5%)のうち14名(70%)が、当院での治験実施を知っていた。Pearsonの χ^2 検定による統計学的検討で、一般的な治験認知と当院の治験実施に対する認知との関連において有意差が認められた($p=0.000$)。

3. 園児群における治験参加意思(図2)

「もし治験に参加できる状況であれば参加したと思うか」との質問に、全体の約半数の44名(49.4%)が参加しないと答え、「参加する」と答えた保護者は33名(37.1%)だった。残り12名(13.5%)は「わからない」「どちらとも言えない」「すぐには答えられない」等の理由により無回答とした。また、家族・親族に医療関係者がいる保護者は、「参加する」と答えた比率が高い傾向にあった($p=0.050$)が、その他の保護者の属性および治験認知との間(図3)には、統計学的な差は見られなかった。

4. 被験児群と園児群における特性不安の比較

特性不安の平均値は、両群(被験児群38.3±9.4点、園児群43.4±10.7点)いずれもlevel III(普通)の範囲内であったが、園児群はlevel IV(高い)とのボーダーに位置していた。t検定により両群の平均の差について統計学的検討を行ったところ、被験児群の特性不安は、園児群に比べて有意に低かった($p=0.035$)(図4)。各特性不安項目は、「他の人のように幸せだったらと思う」という羨望・不幸感情

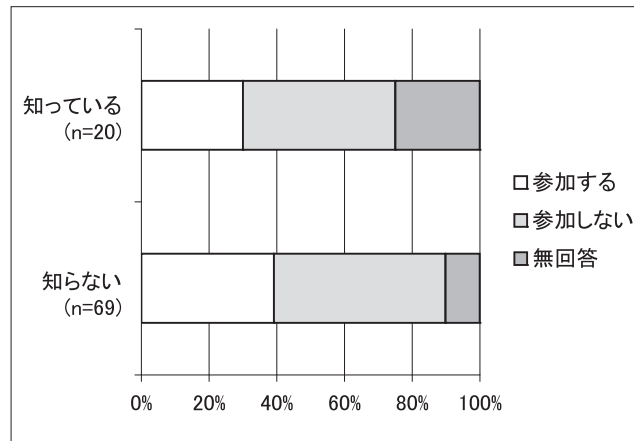


図3 園児群の治験認知と治験参加意思

図は、小児治験認知度別の治験参加意思を示している。参加意思と治験認知には有意な関連は見られなかった。

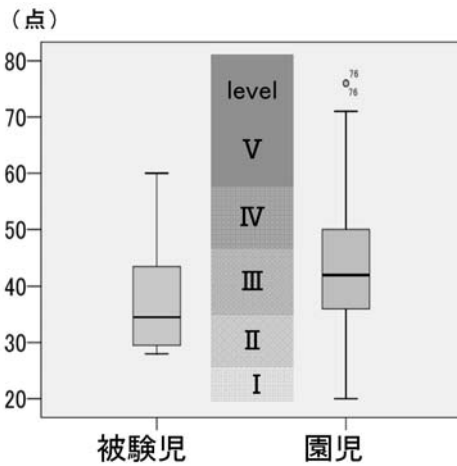


図4 被験児と園児、2群間の特性不安の比較

被験児群 24 名、園児群 89 名の特性不安を比較した。特性不安の平均値は、被験児群 38.3 ± 9.4 点、園児群 43.4 ± 10.7 点だった。いずれもレベルⅢ（普通）の範囲内だった。両群の平均値の差について統計学的検討を行ったところ、特性不安は被験児群が園児群に比べて有意に低かった。

($p=0.000$)、「幸せな気持ちにならない」という不幸感情 ($p=0.021$)、「安心していない」という不安感情 ($p=0.007$)、「何かで失敗するとひどくがっかりしてそのことが頭を離れない」という落胆・固執感情 ($p=0.024$)、「あせって物事を着実に運べない」という焦燥感情 ($p=0.048$) が、被験児群は園児群よりも有意に低かった。また、「心が休まっていない」という不安定感情 ($p=0.050$) および「満ち足りた気分にならない」という不満感情 ($p=0.054$) が、被験児群は園児群よりも有意に低い傾向にあった (表 1)。

5. 参加意思による特性不安の比較

園児群のうち治験に「参加する」群、「参加しない」群の 2 群と被験児群の 3 群間で特性不安を比較すると、特性不安

が最も高かったのは、「参加しない」群 (44.9 ± 11.5 点) で、最も低かったのは被験児群 (38.3 ± 9.4 点) だった。分散分析により、被験児群の特性不安は、「参加しない」群より有意に低かった ($p=0.039$) (図 5)。3 群間の特性不安項目では、Scheffe 法の多重比較により、「他の人のように幸せだったと思う」という羨望・不幸感情と、「安心していない」という不安定感情が、被験児群は他の 2 群より有意に低かった ($p < 0.050$)。また、「幸せな気持ちにならない」という不幸感情は、被験児群が「参加しない」群に比べて有意に ($p=0.016$) 低かった。また、「何かで失敗するとひどくがっかりしてそのことが頭を離れない」という落胆・固執感情は、被験児群が「参加しない」群に比べて有意に低い傾向を示した ($p=0.088$)。さらに、「危険や困難を避けて通ろうとする」という危険回避感情は、「参加しない」群が「参加する」群より有意に高かった (表 2)。

考察

1. 園児保護者の治験認知と参加意志

治験に参加していない園児群の保護者の約 8 割が、小児治験の実施について知らなかった。この結果は昨年度の先行研究¹⁾で示された「教育機関（小学校・中学校・高校）の保護者」の治験認知度とほぼ等しい比率であり、未就学児の保護者も就学児の保護者同様に治験について知らない人が多いことが明らかになった。

また本調査では、家族・親族に医療関係者がいると答えた保護者に、治験に参加すると答えた人の割合が多い傾向にあったものの、その他の属性および治験認知との関連は見られなかった。小児科医を対象とした小児治験に対するアンケートでは、「小児治験に関する社会への啓発」が課題として挙げられ⁴⁾、一般社会への周知の必要性が学会で問題提起されることも少なくない。しかし、本調査結果からは、たとえ多くの人が治験について知ったとしても、必ずしも多くの被験者の獲得につながるとは限らないということも考えられる。

表1 被験児と園児2群間の特性不安項目の比較

分類名	STAI 設問項目	高群	低群	平均の差	p値
羨望・不幸	他の人のように幸せだったらと思う	園児群	被験児群	-.749	.000
不幸	幸せな気持ちにならない	園児群	被験児群	-.441	.021
不安	安心していない	園児群	被験児群	-.539	.007
落胆・固執	何かで失敗するとひどくがっかりしてそのことが頭を離れない	園児群	被験児群	-.470	.024
		園児群	被験児群		
焦燥	あせってしまい物事を着実に運べない	園児群	被験児群	-.338	.048
不安定	心が休まっていない	園児群	被験児群	-.368	.050
不満	満ち足りた気分にならない	園児群	被験児群	-.339	.054

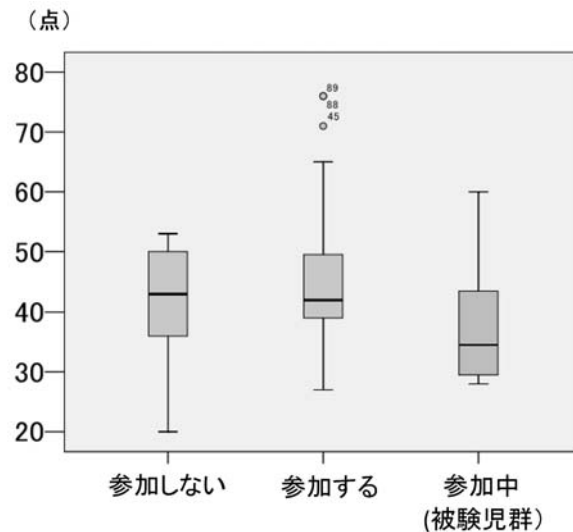


図5 参加意思による特性不安の比較

園児群のうち治験への参加意思による「参加しない」群、「参加する」群の2群と被験児（参加中）群の3群間で特性不安を比較した。その結果、現在治験参加中である被験児群の特性不安が最も低く、最も高かったのは「参加しない」群だった。被験児群の特性不安は、「参加しない」群より有意に低かった。

表2 参加する・参加しない・参加中（被験児），3群間の特性不安項目の比較

分類名	STAI 設問項目	高群	低群	平均の差	p値
羨望・不幸	他の人のように幸せだったらと思う	参加する	参加中	.716	.022
		参加しない	参加中	.784	.007
不幸	幸せな気持ちにならない	参加しない	参加中	.591	.016
不安	安心していない	参加する	参加中	.655	.017
		参加しない	参加中	.542	.043
危険回避	危険や困難を避けて通ろうとする	参加しない	参加する	.508	.023
落胆・固執	何かで失敗するとひどくがっかりしてそのことが頭を離れない	参加しない	参加中	.504	.088

2. 保護者の治験参加意思と特性不安

今回の分析結果からは、現在治験へ参加している保護者は、参加を拒否する保護者より「特性不安」が有意に低く、「日常生活において安心感や幸福感があると同時に、何かで失敗してもあまり落胆や固執しない傾向にある」ことがわかった。このことから、日常生活における保護者の「安心感」や「幸福感」と「不安になりにくい性格的傾向」が治験参加への促進因子として考えられる。反対に、治験実施とは直接関係ない「日常生活上の不安」および「不安になりやすい性格的傾向」が、治験参加への阻害因子になる可能性もあると考えられる。

実際に、治験参加希望の申し出があった保護者に対して治験の概略を説明していると、メリットのみを尋ねて治験参加を同意される保護者がいる一方で、予測される副作用等のデメリットばかりを気にして話が進まない保護者もいる。その度に、「何故理解してもらえないのだろう。この治験の何に対して不安があるのだろう」とこれまで理解出来ずにいた。しかし、今回の調査を通して、保護者の表す不安感情は治験実施そのものに対してだけでなく、一人ひとりの性格的な心理状態と一人ひとりを取り巻く日常的な社会生活にも起因しているのではないかとという視点を新たに得た。即ち、治験参加に躊躇する保護者に対しては、治験に関する説明への理解度のみならず、個々の「特性不安」という側面についても理解していく必要があるのではないと思われる。

以上のことから、保護者の「特性不安」へ配慮することも、参加意欲の促進や服薬遵守の維持、向上のために有効であると考えられた。現場のCRCとして、目の前の被験者とその家族を「集団」として捉えるのではなく、「個人」の感情や性格傾向に関する実態の把握と個々に応じた適切な介入方法の工夫に努めながら小児治験の更なる質の向上を目指すことを今後の課題としたい。

謝辞

調査協力にご快諾頂いた被験児の保護者の皆様及びキッドワールド保育園児の保護者の皆様に心から感謝申し上げます。また、当該施設の職員にも、調査遂行上多大な協力をお願いしました。

本研究は平成20年度厚生労働科学研究費補助金「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成」(主任研究者：中川雅生／課題番号：H18-臨研(教育)-若手-003)の補助を受けて行われた。

文献

- 1) 大野雅樹. 小児の臨床研究／試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成—2. 子どもと保護者から見た治験参加のモチベーション—. 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者：中川雅生). 2008; pp.135-214.
- 2) 永縄由美子, 原純子, 植山こずえ, 大野雅樹, 中川雅生, 竹内義博. 小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因(第1報)—子どもと保護者の治験参加モチベーションに関するアンケート結果から—. 第35回日本小児臨床薬理学会プログラム・抄録集. 2008.
- 3) 水口公信, 下仲順子, 中里克治. 日本版 STAI 状態・特性不安検査 State-Trait Anxiety Inventory 使用手引. 三京房, 京都, 1991.
- 4) 大野雅樹. 小児の臨床研究／試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成—1. 医療者側から見た治験参加のモチベーション—. 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」平成18年度総括・分担研究報告書(主任研究者：中川雅生). 2007; pp. 171-191.

小児用医薬品開発の現状および小児治験に対する医師の認識

—アンケートの結果から—

中川 雅生^{1,2)}, 原 純子³⁾, 小嶋 なみ子⁴⁾, 大野 雅樹⁵⁾, 土田 尚⁶⁾, 竹内 義博²⁾

- 1) 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター 2) 滋賀医科大学小児科
3) 京都女子大学大学院発達教育学研究科 4) 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
5) 京都女子大学発達教育学部児童学科 6) 国立成育医療センター総合診療部

Analytical Evaluations on the Physicians' notion Using Questionnaire about the Present Medical Development for Children and Pediatric Clinical Trials

Masao Nakagawa^{1,2)}, Junko Hara³⁾, Namiko Kojima⁴⁾, Masaki Ohno⁵⁾, Nao Tsuchida⁶⁾, Yoshihiro Takeuchi²⁾

- 1) Clinical Trial Control Center, Shiga University of Medical Science
2) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science
3) Human Development and Education, Kyoto Women's University Graduate School
4) Division of Allergy, National Center for Child Medical Health and Development
5) Human Development and Education, Kyoto Women's University
6) Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Medical Health and Development

要旨

小児医療に従事する医師が小児に使用できる医薬品の現状や小児を対象とした治験に対しどのように考えているかを明らかにする目的で調査を実施した。

2008年7月に全国126の大学附属病院、33の小児専門医療機関に調査用紙を送付し、小児医療に従事する医師に匿名で回答を求めた。調査の内容は、医師個人の属性に関するもの（臨床経験年数、専門領域、治験参加の状況等）8項目、小児用医薬品開発、適応外使用や小児治験の現状に関する考え40項目、小児治験の課題に関する考え20項目、小児治験の参加に関する考え4項目と、小児治験についての自由記載とした。属性と自由記載以外の回答は、「全く思わない」「そう思わない」「そう思う」「非常に思う」の4段階評価尺度を用いた。

791名から返送があり、790名の回答を解析対象とした。回答した医師の臨床経験年数は5年以上10年未満が193名と最も多く、以後順次減少していた。最も少なかったのは5年未満で45名であった。95%以上の医師は「小児に使用できる医薬品が少ない」、「適応外使用せざるを得ない」と現状を認識しており、「小児の適応拡大と小児用医薬品開発の推進が必要」と回答した。「治験に積極的に取り組んでいる」と回答したのは32.0%であったが、「今後取り組みたい」という回答が70.7%あった。小児治験に参加するには「時間的余裕がない」と回答したのは61.5%であった。今後の課題として、90%以上の医師が「治験の必要性の啓発」、「CRCの配置」と「有害事象発生時の支援体制整備」、「小児治験に精通した医師やCRCの育成」、「行政的支援」、「心理社会的問題解決」、「医師と患者家族との信頼関係構築」が必要と回答した。「今後治験に取り組むたい」と回答した医師の比率には臨床経験年数による差はなかったが、「積極的に治験に取り組んでいる」「知識・技能がある」と回答した医師の割

合は臨床経験年数の多い医師ほど多くなり、「治験に対する患児の理解や同意取得の方法がわからない」「治験に関する作業内容がわからない」という回答は、臨床経験年数が少ない医師ほど多かった。

小児医療に従事する医師は小児用医薬品開発と小児治験の必要性を認識しており、小児治験推進には、医学生や臨床経験の浅い医師への教育と治験実施のための環境整備が必要と考えられた。

緒言

本邦における小児用医薬品の開発は十分ではなく、小児の診療において医薬品の適応外使用が日常的に行われている^{1,2)}。その理由の一つとして、小児を対象とした治験の推進が欧米に比べ遅れていることがあげられる。治験を推進し、小児に安心して使用できる医薬品を開発するには、製薬企業、患者である小児と保護者、そして医師のモチベーションを高めていく必要がある。

平成15年に「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」³⁾が公表されたが、このアクションプランには「適応外使用解決と小児治験推進」が掲げられ、具体策として学術集会、学会誌で適応外使用問題を継続的に取り上げ啓発活動を展開する、あるいは治験・臨床試験に精通した小児科医の育成等が設定されている。アクションプランが公表され5年が経過した現在、小児医療に従事する医師が小児に使用できる医薬品が少なく適応外使用を余儀なくされている現状についてどのように考えているか、また、診療業務の中で小児を対象とした治験をどのように位置づけ、どのように取り組んでいるかを明らかにする目的で調査を実施した。

対象と方法

2008年7月に全国126の大学附属病院, 33の小児専門医療機関の長に調査用紙と返信用封筒を送付し, 小児医療に従事する医師に配布を依頼した。各医師には匿名で回答を求め, 返信用封筒による郵送により個別に回収した。調査の内容は, 医師個人の属性に関する質問として, 所属機関(国公立か私立か, 大学附属病院か小児病院か), 臨床経験年数(5年ごとに区分), 卒後年数, 所属診療科, 専門領域, 治験の参加回数等の8項目, 小児治験の実施に関する質問40項目, 小児治験の課題に関する質問20項目, 小児治験の参加に関する質問4項目と, 小児治験についての自由記載とした。属性と自由記載以外の回答は, 「全くそう思わない」「そう思わない」「そう思う」「非常にそう思う」の4段階評定尺度を用いた。回答の回収期間は2008年9月10日までとした。

調査結果の統計的処理には, SPSS Ver. 16 for Windowsを使用した。回答者の属性(臨床経験年数等)と小児治験に対する意識の差異を4段階評定尺度で示したものについては分散分析により検討した。等分散性についてはLeveneの検定を用い, 分散分析, 等分散性とも $p < 0.05$ のときに有意とした。

結果

期間内に回収できた調査用紙は791枚で, 属性のみが記載されていた1枚を除く790枚を有効回答として解析の対象とした。回答のあった医師の所属機関と診療科を図1に, 臨床経験年数を図2に示す。大学附属病院の医師が66.5%, 小児病院の医師が30.8%で, 小児科医が80.9%であった。臨床経験年数5年以上10年未満の医師が193名と最も多く, 以後10年以上15年未満155名, 15年以上20年未満138名, 20年以上25年未満114名, 25年以上30年未満83名, 30年以上59名の順に減少していた。最も少なかったのは5年未満で45名であった。

小児に使用できる医薬品に関する質問と, 各質問に対する回答の比率を図3に示した。小児用として承認された医薬品数が稀少である, 他国で小児用に承認されている薬剤の国内承認を進める必要がある, 適応外使用問題を解決することが望ましい, 未承認薬でも必要とする患児がいるため使用せざるを得ない

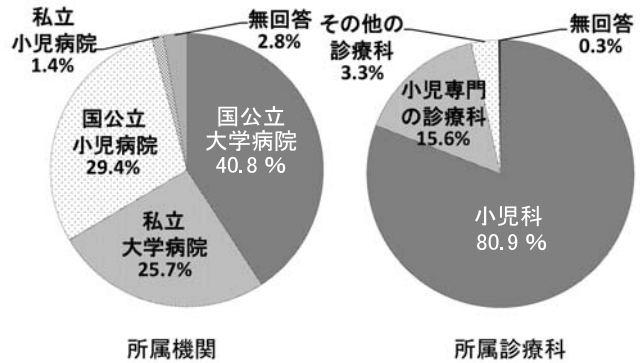


図1 回答があった医師の所属機関と診療科

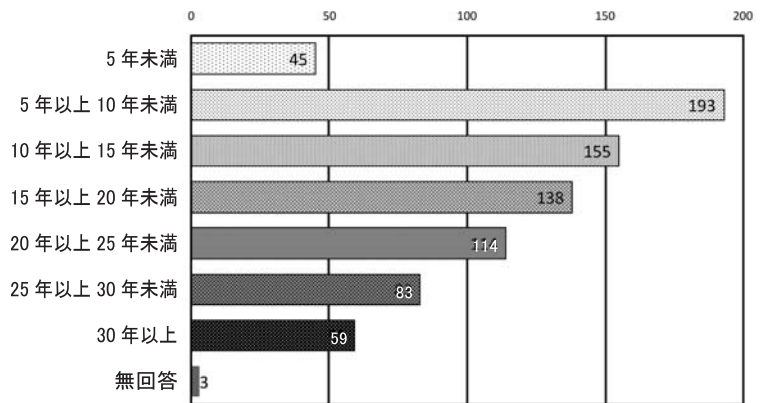


図2 回答があった医師の臨床経験年数の内訳

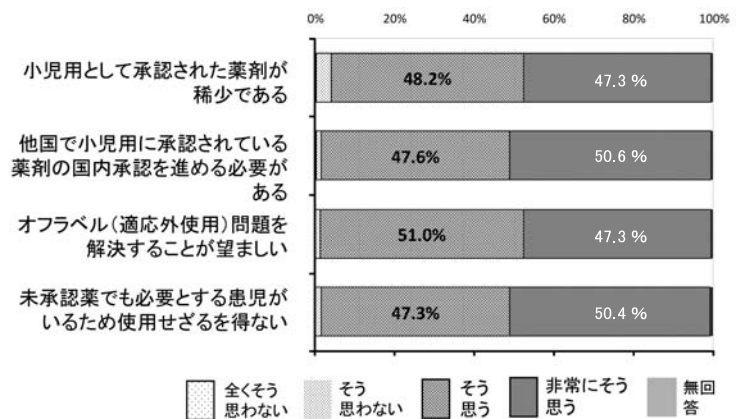


図3 小児に使用できる医薬品の現状と承認, 適応外使用についての回答

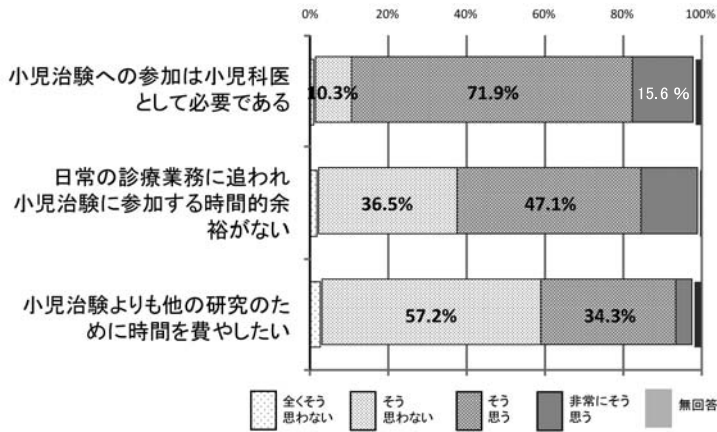


図4 小児治験に関する項目への回答

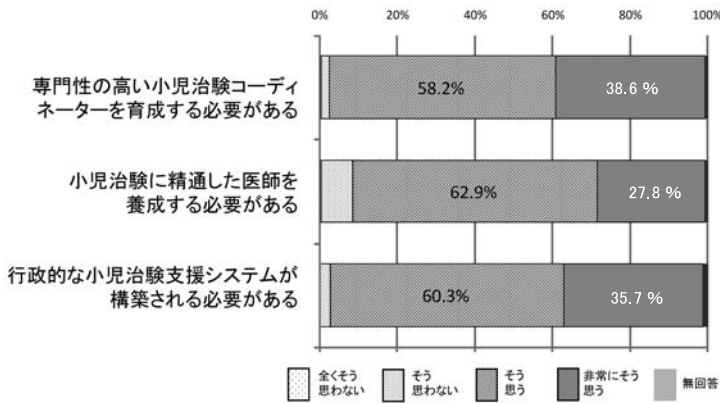


図5 小児治験の今後の課題に関する項目への回答

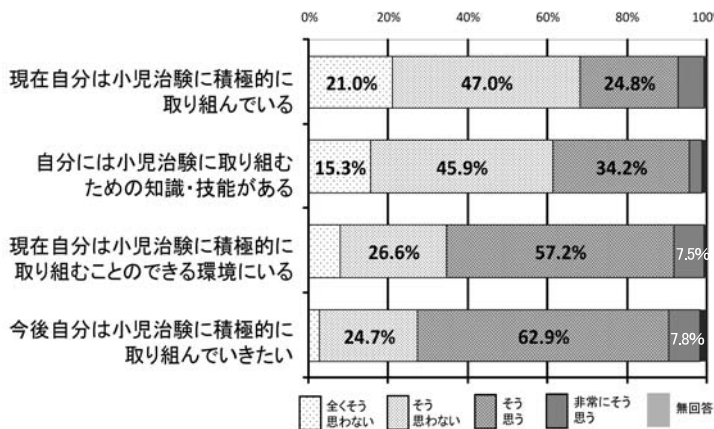


図6 小児治験への参加に関する項目への回答

という質問に対し、「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師は各々 50.4%、47.3%であった。

小児治験への参加に関する質問と、各質問に対する回答の比率を図4に示した。小児治験への参加は小児科医として必要であるという質問に対し、「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師は各々 15.6%、71.9%であった。日常の診療業務に追われ治験に参加する時間的余裕がないという質問に「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師は各々 14.4%、47.1%であった。小児治験よりも他の研究のために時間を費やしたいという質問に対し、「非常にそう思う」「そう思う」を合わせた回答は 38.6%であった。

小児治験の今後の課題に関する質問と、各質問に対する回答の比率を図5に示した。専門性の高い小児治験コーディネーター (CRC) を育成する必要がある、行政的な小児治験支援システムが構築される必要がある、という質問に対し、「非常にそう思う」「そう思う」を合わせた回答はいずれも 95%以上であった。また、小児治験に精通した医師を育成する必要があるという質問にも 27.8%の医師が「非常にそう思う」、62.9%が「そう思う」と回答した。

小児治験への取り組みに関する質問と、各質問に対する回答の比率を図6に示す。現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいるという質問に対し、「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師は合わせて 32.0%であった。自分には小児治験に取り組むための知識・技能があるという質問には、4.6%の医師が「非常にそう思う」、34.2%の医師は「そう思う」と回答した。一方、現在自分は小児治験に積極的に取り組むことのできる環境にいるという質問に対し、「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師を合わせると 64.7%、また、今後自分は小児治験に積極的に取り組んでいきたいという項目に対し、「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師は各々 7.8%、62.9%であった。

医師の臨床経験年数と治験参加回数との関係を図7に示す。5年ごとに区分した医師の臨床経験年数と治験参加回数の間には相関があり、臨床経験年数が増えるにつれ治験参加回数は有意に増加していた ($p < 0.001$)。医師の臨床経験年数と治験に対する取り組み姿勢との関係を図8に示した。臨床経験5年未満の医師で、小児治験に積極的に取り組んでいる(「非常にそう思う」「そう思う」と回答したのは 2.3%であったが、5年以上10年未満の医師では 18.2%、以後10年以上15年未満 24.9%、15年以

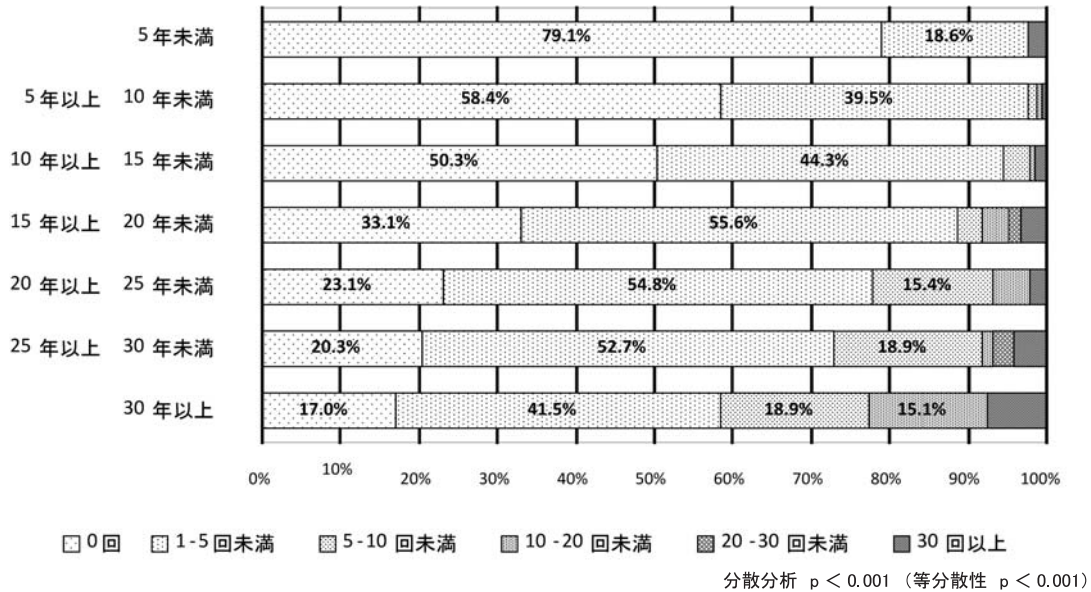


図7 臨床経験年数ごとにみた小児治験への参加回数

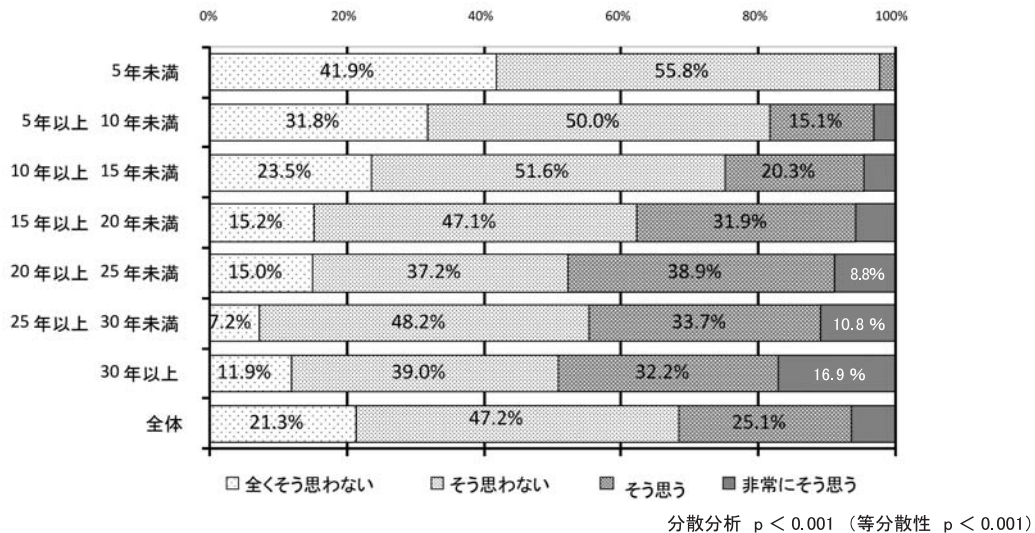


図8 臨床経験年数からみた小児治験への取り組み姿勢

上20年未満37.7%，20年以上25年未満47.8%と増加し，25年以上30年未満44.5%，30年以上49.1%と20年以上では横ばいとなった。小児治験に取り組むための知識・技能があるという項目の回答を臨床経験年数ごとにみた結果を図9に示した。臨床経験5年未満では「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師はいなかったが，臨床経験年数を経るごとに漸次増加し，「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師は25年以上30年未満で67.4%，30年以上で68.9%となった。小児治験に取り組める環境にいるかという項目に対し臨床経験年数ごとにみた結果を図10に示す。「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師を合わせると全体の65.5%を占めた。「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師の割

合が最も少なかったのは5年以上10年未満の医師で，各々6.8%，48.4%であった。「非常にそう思う」あるいは「そう思う」と回答した医師の割合は10年以上15年未満60.1%，15年以上20年未満69.5%，20年以上25年未満75.3%と増加し，25年以上30年未満75.9%であった。臨床経験5年未満の医師で「非常にそう思う」「そう思う」と回答した医師の割合は，各々4.7%，60.5%で合わせると65.2%となり全体の中で占める割合とほぼ同じであった。今後小児治験に積極的に取り組んでいきたいという項目について臨床経験年数ごとにみた結果を図11に示した。「非常にそう思う」あるいは「そう思う」と回答した医師の割合は全体で72.2%で，最も少なかった5年以上10年未満の医師の66.1%と最も多かつ

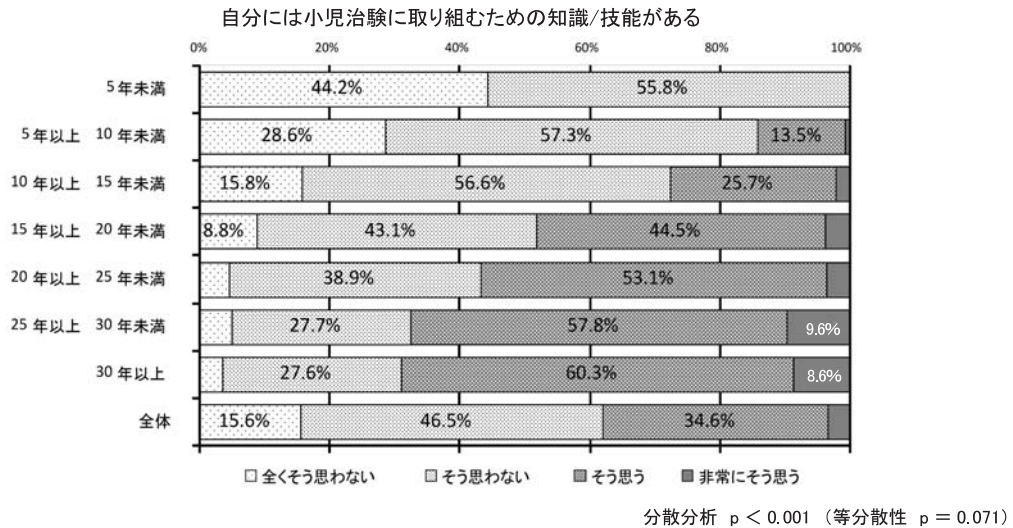


図9 臨床経験年数ごとにみた小児治験参加への知識・技能

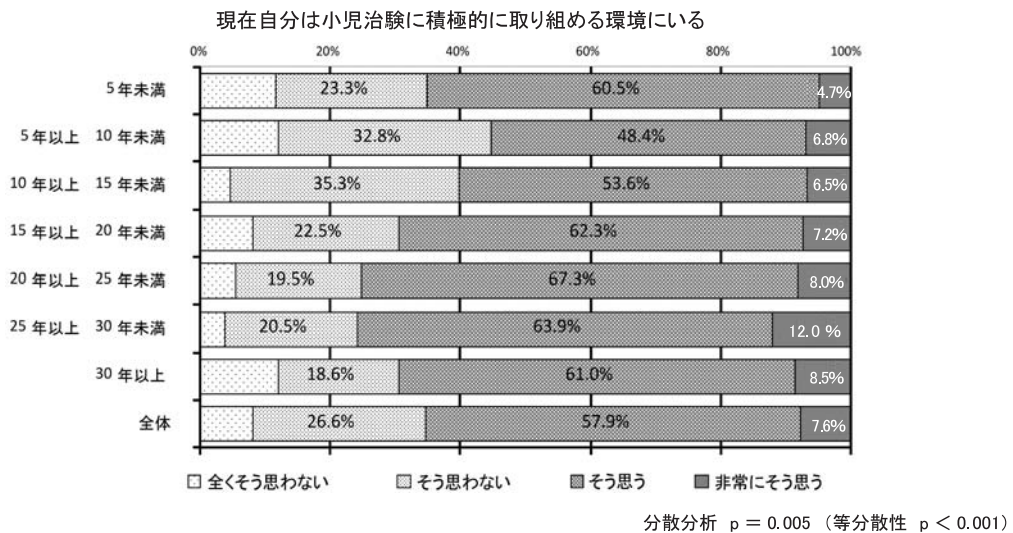


図10 臨床経験年数ごとにみた小児治験に取り組める環境について

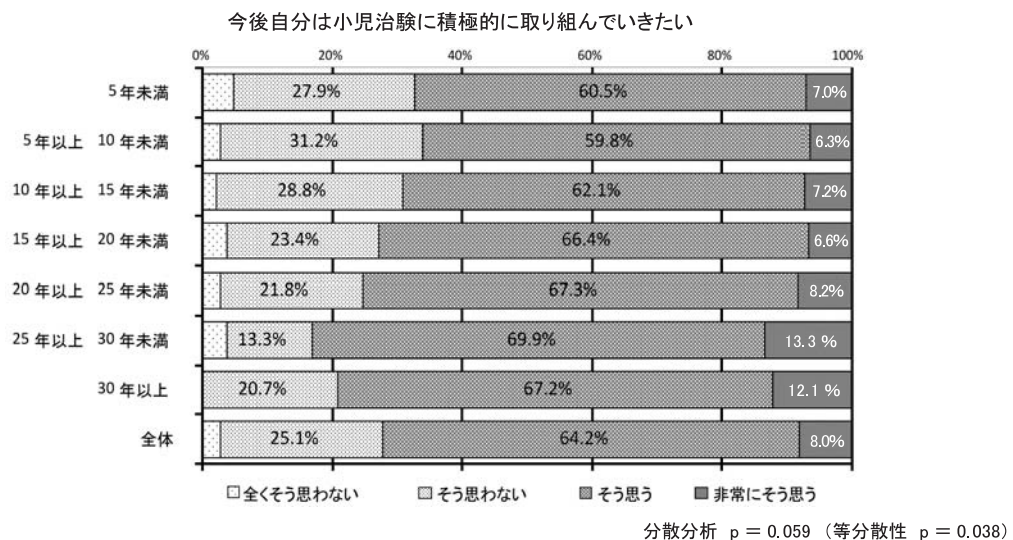


図11 臨床経験年数ごとにみた今後の小児治験への取り組み姿勢

た25年以上30年未満の医師の83.2%との間に有意差はなかった。

考察

小児に使用できる医薬品に関する質問の結果から、小児医療に従事する多くの医師は国内で小児に使用できる医薬品が十分でなく適応外使用せざるを得ない現状にあると認識しており、海外ですでに承認されている医薬品の国内承認を進め、適応外使用問題を解決する事が望ましいと考えていることが改めて明らかとなった。

また、小児治験への参加と取り組みに関する回答から、小児医療に従事する医師の9割は治験に参加する必要があると考えていることも明らかになったが、積極的に参加できているという回答は32%で、実際には参加できていない現状が示された。これを臨床経験年数ごとに層別解析してみると、治験参加回数は臨床経験年数と関係があり、臨床経験年数を重ねた医師ほど多いという結果であった。この最も大きな理由として、臨床経験年数が少ない医師は自分には小児を対象とした治験に取り組むための知識や技能がないと考えており、卒業後、臨床経験を積んでいく中で必要な知識や技能を習得しているものと推測された。調査前には、臨床経験が浅いうちは臨床の技術を習得することが目標となり、診療業務に時間をとられ治験に参加する時間的余裕がないのではないかと予想されたが、時間的余裕がないという回答は61.5%にとどまった。小児治験に積極的に取り組める環境にいるという回答が最も少なかったのは臨床経験年数5年以上10年未満の医師で、この経験年数の医師は日常の臨床の場で中心的役割を担っており、治験に参加する時間的余裕がないと感じていることがその理由と推察された。治験に積極的に取り組める環境にいると回答した医師は全体で65.5%で、さらに今後取り組んでいきたいと回答した医師は72.2%に達することから、小児治験に関する今後の課題として多くの医師が考えているように、CRCの育成を含め治験支援システムが構築されればさらに小児を対象とした治験は活性化される可能性が示唆された。

今回の調査で、小児医療に従事する医師が小児に使用できる医薬品の現状や小児治験に対しどのように考えているかを知ることができたが、調査や解析の方法に少し問題があったと考えている。まず、母集団の総数、すなわち各々の医療機関に勤務し調査用紙が配布された医師の総数、各所属機関(大学附属病院か小児専門病院か、国公立か私立か)ごとの医師の数、5年ごとに区分した臨床経験年数別の医師の数が正確にわからないため、全体の回答率、所属機関ごとの回答率、臨床経験年数ごとの回答率を算出することができなかった。医療機関に調査用紙を送付し、該当する医師に配布していただくという方法で実施した今回の調査の限界と思

われた。次に回答のバイアスである。有効回答の所属機関ごとの比率は大学附属病院の医師が66.5%、小児病院の医師が30.8%で、専門領域では小児科医が80.9%であったこと、さらに5年ごとに区切った臨床経験年数において回答数に差がみられたことは、属性による回答の偏りを考慮しておかねばならない結果であった。最も基本的な点では、回答いただいた医師が今回の調査で取り上げた内容に関心が深く、問題意識が強いことで回答にバイアスが生じている可能性は否めない。また、解析対象とした790名の所属機関やそこで従事する医師の数、臨床経験年数、専門領域により、小児に使用できる医薬品の現状や小児治験に対する取り組み方についての回答に差が出ることも予想される。例えば、治験の参加や取り組み方、実施上の知識・技術面で大きく影響すると考えられる臨床経験年数については各臨床経験年数による層別解析を試みたところ、明らかに臨床経験年数は医師が小児治験に参加することを促進する要因である事が示された。今回の調査は小児医療に従事する医師全体の考えを知る事が大きな目的であったためここではすべての層別化はしなかったが、将来、層別化した結果を検討していく予定である。

以上をまとめると、小児医療に従事する医師は、医薬品の適応外使用問題解決の必要性とそのための小児用医薬品開発推進、そして小児治験の必要性を認識しており、小児治験推進のためには、医学生や臨床経験の浅い医師への治験に対する教育とCRCの育成を含めた実施のための環境整備が必要と考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、診療にお忙しい中、調査にご協力いただきました各医療機関の施設長の先生をはじめ小児医療に従事する先生方に厚くお礼申し上げます。

この研究は、厚生労働科学研究費補助金「医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究」の補助を受け実施した。

文献

- 1) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析, 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽), 平成13年度研究報告書, 2002; pp.33-55.
- 2) 藤田彩子, 千葉幹夫, 山路昭, 中川雅生. 小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査, 日本小児臨床薬理学会誌 2007; 20:94-97.
- 3) 日本小児科学会薬事委員会, 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン, 日誌 2004; 109:76-77.

母体ロフラゼパ酸エチル（メイラックス）投与後 出生した新生児3例の経験

河田 興¹⁾, 大橋 育子²⁾, 小谷野 耕佑²⁾, 中村 信嗣²⁾, 久保井 徹²⁾,
大久保 賢介²⁾, 日下 隆²⁾, 磯部 健一²⁾, 伊藤 進²⁾

- 1) 現 国立病院機構香川小児病院 総合周産母子医療センター新生児科
2) 香川大学医学部附属病院総合周産母子医療センター新生児部, 香川大学医学部小児科

Three Newborn Cases of Maternal Ethyl Loflazepate Use

Kou Kawada¹⁾, Ikuko Ohashi²⁾, Kosuke Koyano²⁾, Shinji Nakamura²⁾, Toru Kuboi²⁾,
Kensuke Okubo²⁾, Takashi Kusaka²⁾, Kenichi Isobe²⁾, Susumu Itoh²⁾

- 1) Neonatal Division of Maternal and Children's Center, National Kagawa Children's Hospital
2) Neonatal Division of Maternal and Perinatal Center, Faculty of Medicine, Kagawa University,
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

要旨

ロフラゼパ酸エチルが母体へ投与された後、出生した新生児3例を経験した。新生児の離脱症状とともにロフラゼパ酸エチル血中濃度について検討した。出生直後から易刺激性や興奮時の振せんが認められた。分娩時におけるロフラゼパ酸エチルの胎盤移行率は0.85-1.2で、出生後数時間で血中濃度は急激に減少するものの、その後血中濃度は再上昇を繰り返す。新生児からの排泄時間は非常に長いことが判明した。ロフラゼパ酸エチルが投与された母体から出生した新生児については比較的長期にその影響が残り、離脱症状などの観察が必要と考えられた。

緒言

ロフラゼパ酸エチルは、各種の神経症及び心身症に対し効果を示すベンゾジアゼピン系の抗不安薬である¹⁾。神経症における不安、緊張、睡眠障害などに効果を認め、成人での半減期は122時間と半減期の長い薬物である²⁾。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は長期連用などによる依存が形成されることから、長時間作用型ベンゾジアゼピン系のロフラゼパ酸エチルは血中濃度の変動が少なく使用しやすいとされている。添付文書では妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与可能とされている。今回、

分娩前の妊婦3例に対するロフラゼパ酸エチル投与例における出生児の新生児経過とともにその薬物動態を検討したので報告する。

対象および方法

2002～2008年に香川大学医学部附属病院でロフラゼパム酸エチルが母体に投与されて出生した新生児3例とその母体について検討した。母体併用薬、原疾患については診療録の記載を確認し、出生後の新生児経過の臨床症状についてはチェックリストを使用して記載し観察した。両親の同意のもとで、臍帯血及び児のロフラゼパム酸エチル血中濃度測定を実施した。

結果

母体の背景及び母体併用薬を表1に示す。それぞれヒステリー性人格障害、うつ病、パニック障害の診断でロフラゼパム酸エチルが使用された。2例についてはパロキセチンが併用されていた。2例が初産であった。

〈症例1〉

母は35歳の初産。20歳発症のヒステリー性人格障害にてロラゼパム1.5 mgを在胎32週まで不定期に内服していた。

表1 ロフラゼパ酸エチル使用母体の背景

	Case 1	Case 2	Case 3
母の疾患	ヒステリー性人格障害	うつ病	パニック障害
分娩前投与量	(1mg × 2回)	1mg	2mg
母の年齢	35歳	40歳	25歳
分娩回数	初産	初産	3回経産
併用薬	(ロラゼパム)	パロキセチン 10mg	パロキセチン 20mg 半夏厚朴湯 3包 (エチゾラム 10mg)
			括弧は頓用薬

表2 新生児所見

	Case 1	Case 2	Case 3
在胎期間	38週1日	38週6日	38週6日
出生体重	2368g	2712g	2913g
頭囲	31.0cm	30.5cm	31.5cm
性別	女児	女児	女児
外表奇形	なし	なし	なし
Apgar score	-/8	8/10	8/8
出生時pH	7.310	7.290	7.198
最低血糖値(mg/dL)	48	43	60
最高ビリルビン値(mg/dL)	15.2	13.3	11.4
哺乳開始時期	日齢3	日齢4	日齢1
栄養方法	人工乳	人工乳	母乳
合併症・症状	低体温 多血症 易刺激性	低体温 無呼吸発作 易刺激性	一過性多呼吸 嘔吐・哺乳不良 易刺激性

その後は母の希望でロラゼパムはほとんど内服していなかった。在胎37週6日に腹痛増強し不眠を強く訴え、同日及び翌日にロフラゼブ酸エチル 1mg ずつ計2回内服した。最終のロフラゼブ酸エチルの内服は分娩9時間前であった。在胎38週1日、病院のトイレで新生児を娩出した。

〈症例2〉

母は40歳の初産。うつ病の診断でパロキセチンを10mgとロフラゼブ酸エチル 1mgの内服を続けて妊娠、38週6日出産した。

〈症例3〉

母は25歳の3回経産婦。本児の妊娠前よりパニック障害の診断で、ロフラゼブ酸エチル 1mg、パロキセチン 20mg、半夏厚朴湯 3包、頓用でエチゾラム 10mgを使用しながら妊娠し、38週6日出産した。

出生時新生児所見

いずれの3例も正期産で、頭位経膈分娩で出生した。出生時所見を表2に示す。全例女児であった。1例が低出生体重児であった。全例、胎児ジストレスは認めず、外表奇形は生じなかった。臍帯動脈血もしくは初回採血時の血液ガス分析では著明なアシドーシスは認めなかった。2例で低体温を認めた。1例では新生児一過性多呼吸を認めた。

出生後の経過

症例1では低体温、多血症を認めた。易刺激性と興奮時の振せんが日齢7まで持続したが、他の逸脱症状は認めず、経過は順調であった。

分娩後、母親の不安症状の悪化が著しく、育児や母乳栄養は不可能となった。日齢3より人工乳を使用して腸管栄養を開始した。祖父母への退院指導を行った後、日齢12退院した。

症例2では低体温を認めた。啼泣後を中心に無呼吸を認めた。分娩後、母親の不安症状の悪化が著しく、日齢4より人工乳を使用して腸管栄養を開始した。易刺激性が遷延した。日齢7退院した。

症例3では新生児一過性多呼吸に対して器内酸素を25%で使用した。酸素は日齢1に中止した。日齢1より母乳で腸管栄養を開始した。直接授乳も開始したが、哺乳不良と頻回の嘔吐が認められた。易刺激性も退院まで持続した。日齢6体重は増加傾向で退院した。

ロフラゼブ酸エチル血中濃度測定

ロフラゼブ酸エチル血中濃度測定については前回の報告³⁾と同様に行った。測定は明治製菓株式会社の協力で行われた。

採血後、速やかに血漿分離し、測定まで-20℃で検体を保存した。

ロフラゼブ酸エチルは初回通過効果で活性体であるM-1となり、血中に検出される2種の活性代謝物(M-1, M-2)の分離定量は困難であるため両者の和をGC-MS法で測定し、血中濃度とした。

結果

分娩時の母体血中濃度は症例1, 症例2, 症例3の順に41.0ng/mL, 107ng/mL, 122ng/mLであった。胎児/母体濃度比で示す胎盤移行率は各々1.2, 1.1, 0.85であった。

生後144時間までの新生児の血中濃度の変化を図2に示す。各々の血中濃度は母の薬剤使用量が多いほど母体及び児の血中濃度は高く、初期の血中濃度に差を認めた。しかし、いずれの症例も生後数時間で速やかに低下し、その後8-24時間には再上昇した後、低下し、48-96時間で再度上昇し120-145時間には減少した。

考案

胎盤移行率について

今回の検討では胎児/母体濃度比は0.85-1.2であった。胎児/母体濃度比については、バルプロ酸⁴⁾や同じベンゾジアゼピン系のジアゼパム⁵⁾においては蛋白結合の差により胎児と母体とにおいて遊離血中濃度が一定になることから、妊娠

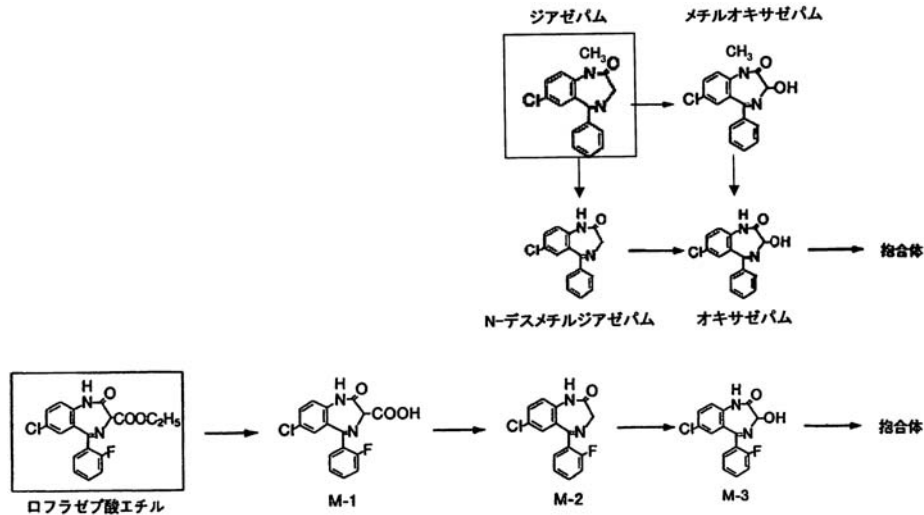


図1 ロフラゼパ酸エチルとジアゼパムの代謝

ロフラゼパ酸エチルは初回通過効果を受け活性体であるM-1となる。濃度測定においてM-1とM-2の分離は困難である。M-2とN-デスマチルジアゼパム、M-3とオキサゼパムの構造は類似している。

後期において胎児総血中濃度が母体総血中濃度を上回る事が知られている。ロフラゼパ酸エチルにおいてもほぼ同様の現象が生じているものと推察された。

新生児の薬物消失について

生後数時間で児の血中濃度は半減した。一般に出生後、新生児では遊離脂肪酸 (FFA) の急激な上昇を認め、FFAはアルブミンとモル比で2:3とほぼ母体と同様の濃度まで上昇する⁶⁾。ジアゼパムにおいては、このFFAの上昇によりアルブミンのセカンドサイトへのFFAの結合が増加し⁷⁾、ジアゼパムやその代謝物のN-dimethyl diazepamは溢れ出て血漿中の遊離型が増加し、児でフロッピー症状を呈することが知られている⁸⁾。生後数時間の急激な血中濃度の低下は、児にフロッピー症状は認めなかったものの遊離型が組織へ速やかに移行して血中濃度の低下が生じたためと考えられた。

図1に示すようにロフラゼパ酸エチルの代謝物の構造がジアゼパムの代謝物の構造と類似することから、その代謝にはCYP2C9, CYP2C19, CYP3A, とグルクロン酸抱合酵素が大きく作用していると考えられる。生後8-12時間、48-96時間における二度の血中濃度上昇は、経管栄養が開始されることで胆汁中へ排泄された薬物は腸管のグルクロナダーゼにより脱グルクロン酸抱合され、腸管再吸収が増加して生じたと考えられた。ラットにおいては胆汁排泄後の薬物代謝物の50%以上が再吸収されることが報告されている⁹⁾。成人においてもロフラゼパ酸エチルの半減期は122時間と報告されるように、新生児からの排泄も極めて遅いことが示された。このように排泄が遅いことと腸管再吸収があることが3例において少なくとも生後二度の血中濃度再上昇が観察された理由と考えられた。

児の症状

母体ジアゼパム投与により新生児で生じるようなフロッピー症状は本児には認めなかった。これは母体へのロフラゼパ酸

エチル総投与量が1-2mgと比較的少量であった可能性がある。一方、パロキセチンなど併用他剤の影響は否定できないが、出生直後から認められた易刺激性や興奮時の振せんや新生児一過性多呼吸及び低体温や多血症、その後の哺乳障害と遷延する頻回の嘔吐は、薬剤の離脱症状もしくは薬剤の耽溺と考えられた。しかし、症状と血中濃度との関係は明確には指摘できなかった。

この様に、ロフラゼパ酸エチルが投与された母体から出生した新生児については長期にその影響が残ることが推察され、離脱症状などの十分な観察が必要で、さらに長期的な経過の観察が必要と考えられた。

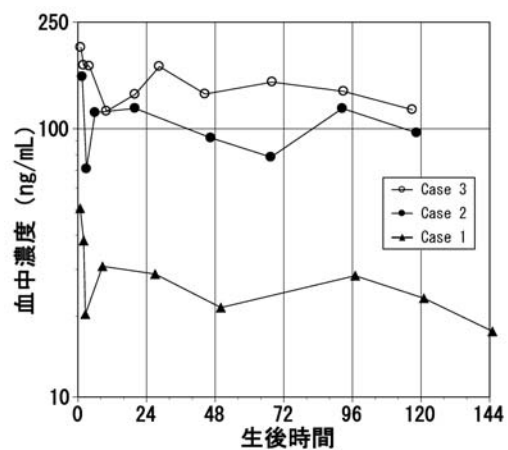


図2 出生後のロフラゼパ酸エチル血中濃度変化

生後数時間で児の血中濃度は半減し、8-24時間には再上昇した後低下し、48-96時間で再度上昇し120-145時間には減少した。各症例において少なくとも二度の血中濃度上昇を認めた。

謝辞

ロフラゼパ酸エチル血中濃度の測定を行っていただいた明治製菓株式会社に深謝します。

文献

- 1) Chambon JP, Perio A, Demarne H, et al. Ethyl loflazepate: a prodrug from the benzodiazepine series designed to dissociate anxiolytic and sedative activities. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1573-1577.
- 2) 相澤一雅, 柴山真有美, 港谷明則, 他. ヒトにおける Ethyl Loflazepate(CM6912)の吸収, 代謝及び排泄. *薬理と治療* 1986;14:535-548.
- 3) 河田興, 河田真由美, 黒見徹郎, 他. 母体ロフラゼパ酸エチル(メイラックス)投与後出生した新生児例の経験. *日本小児臨床薬理誌* 2003;16:87-89.
- 4) Nau H, Krauer B. Serum protein binding of valproic acid in fetus-mother pairs throughout pregnancy: correlation with oxytocin administration and albumin and free fatty acid concentrations. *J Clin Pharmacol* 1986;26:215-221.
- 5) Krauer B, Nau H, Dayer P, Bischof P, Anner R. Serum protein binding of diazepam and propranolol in the foeto-maternal unit from early to late pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:322-328.
- 6) Roux JF, Romney SL. Plasma free fatty acids and glucose concentrations in the human fetus and newborn exposed to various environmental conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:268-276.
- 7) Panjehshahin MR, Yates MS, Bowmer CJ. A comparison of drug binding sites on mammalian albumins. *Biochem Pharmacol* 1992;44:873-879.
- 8) Nau H, Luck W, Kuhn W. Decreased serum protein binding of diazepam and its major metabolite in the neonate during the first postnatal week relate to increased free fatty acid levels. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:92-98.
- 9) Davi H, Guyonnet J, Sales Y, Cautreels W. Metabolism of ethyl loflazepate in the rat, the dog, the baboon and in man. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1061-1065.

マイクロ空間を有する細胞培養チップの開発

一丁田 (江尻) 洋子^{1,2)}, 鶴田 仁志¹⁾, 中村 和昭²⁾, 水谷 玲子²⁾, 田上 昭人²⁾

1) 株式会社クラレ 新事業開発本部, 2) 国立成育医療センター研究所 薬剤治療研究部

Development of a Novel Cell Culture System with Micro-Space Cell Culture Plate

Yoko Itchoda (Ejiri)^{1,2)}, Hitoshi Tsuruta¹⁾, Kazuaki Nakamura²⁾, Reiko Mizutani²⁾, Akito Tanoue²⁾

1) New Business Development Division, Kuraray Co., Ltd,

2) Department of Pharmacology, National Research Institute for Child Health and Development

要旨

生体内で細胞は、複雑な三次元組織構造をしており、細胞間相互作用や細胞周囲に存在するコラーゲンなどの細胞外マトリクス等の相互作用により、高度にその機能が維持されている。このような生体内環境を模倣した様々な培養方法が近年多く提案されるようになってきた。例えば、ゲル上もしくはゲル内部で、スフェロイド状の細胞塊を形成させる三次元培養法が挙げられる。この方法は、細胞機能を維持できる点で優れているが、ゲル化させる工程が必要となり操作が複雑となる。そこで、株式会社クラレでは、このような複雑な前処理工程なしで、三次元培養可能な新しい培養容器を開発することとした。これは、底面にマイクロメートルオーダーの規則的な凹凸が配置された培養容器(以下 マイクロ空間培養容器)で、二次元表面の培養容器と同等の観察性と操作性を有している。

本検討では、高さ50 μm の壁で仕切られた、幅が200 μm の正方形のマイクロ空間を有する培養容器を用い、ヒト肝細胞をもつキメラマウス(フェニックスバイオ社より入手)由来の肝実質細胞を培養して、細胞塊の形成、主要なCytochrome P-450 (CYP) 酵素群のmRNA発現量、及び、CYP1A2, 3A4の代謝活性能について検討した。

その結果、マイクロ空間培養容器では、幅50~150 μm の細胞塊が形成され、主要なCYP酵素のmRNA発現量及びCYP1A2, 3A4の代謝活性が、平面培養と比較して、有意に高い値を示した。そのことから、簡便に高機能の肝細胞塊が作製できる培養容器として有用であることが示唆された。

緒言

近年、バイオテクノロジーの発展により、多くの細胞培養法が開発され、様々な研究に利用されるようになってきた。特に、医薬品の安全性・有効性・体内動態などを確認するために行われる薬物代謝や毒性試験などでは、*in vitro*の結果から*in vivo*を予測することは非常に重要であり、細胞を用いた多くの*in vitro*試験が行われているようになってきた。よく用いられている簡便な培養法は、単層培養法であるが、細胞形態や細胞外環境が生体内(*in vivo*)と大きく異なっているため、十分な細胞機能を保持することが困難であるという問題があった。このような背景から、生体内における細胞外環

境を人工的に*in vitro*で模倣することでこの問題を解決しようとする試みが多くなされてきた。例えば、肝細胞について、単層培養した場合、細胞は平坦な敷石状の形態を示すのに対し、マトリゲルを用いて培養した場合は、肝細胞の球形化、凝集体形成、極性を促進することが知られている¹⁾。また、コラーゲンゲルで肝細胞を挟み培養するコラーゲンサンドイッチ培養法の場合、胆管形成や薬物代謝機能が長期間維持できることが知られている²⁾。さらに、中空糸内部に、肝細胞を充填して三次元培養する方法が開発されており、アルブミンやアンモニア代謝等が長期間維持できることが知られている³⁾。これらのような三次元培養は、細胞機能が高度に維持できる点で優れているが、一般的な二次元表面の培養容器を用いて培養した場合に比べ操作性や観察性に劣る。

そこで、株式会社クラレでは、一般的な二次元表面の培養容器と同等の操作性と観察性を有し、三次元培養可能な培養容器を開発することとした⁴⁾。開発にあたり、UV-リソグラフィ(UV-LIGA)プロセスという微細加工技術を用い、数十 μm ~数百 μm オーダーの規則的な凹凸を培養容器の底面に作製した。材質はポリスチレンで、培養容器の底面の厚さは、150~200 μm であるため、観察性に優れている。

本研究では、この培養表面にマイクロオーダーのパターンを有する培養容器を用いた肝細胞培養への利用の可能性について検討したのでここに示す。

実験方法

1. 細胞培養

細胞は、ヒト肝細胞を持つキメラマウス⁵⁾を用い、コラゲナーゼ法により分離した(株式会社フェニックスバイオ社)。実験には、分離後の生存率が70%以上のものを用いた。培養には、コントロールとして、24ウェルカルチャーグレードのプレート(日本バクテックインソル)に、0.03%コラーゲンType1(新田ゼラチン株式会社)をコートしたものを使用した(以下 Flat)。マイクロ空間培養容器は、図1に示した高さ50 μm の壁で仕切られた、幅200 μm のマイクロ空間が配置された培養容器(株式会社クラレ)を用いた(以下 Micro3D)。

培養開始から4時間までは、0.5mg/L Insulin (SIGMA), 10⁻⁷ M dexamethasone (SIGMA) 及び10%ウシ胎児血清を含む、Dulbecco's modified Eagle's medium (GIMCO) 培地を

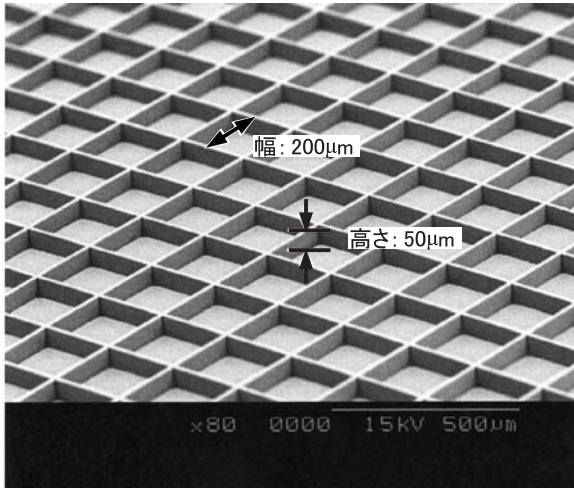


図1 マイクロ空間培養容器表面
空間の幅:200µm, 高さ:50µm (Micro3D)

用い、その後は、ヒト肝細胞無血清培地 (TOYOBO) を用いて培養を行った。培地は毎日交換し、最長で11日間培養した。

2. 分析

CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19, 及び2D6を合わせると、医薬品の薬物代謝に関わるCYP種の95%を占めるといわれている⁶⁾。そこで、これら5種のCYPについて、mRNA発現量をリアルタイムPCR法により測定した (フェニックスバイオ社、論文投稿準備中)。加えて、CYP1A2, 3A4の代謝活性を測定した。CYP1A2の代謝活性は、フェナセチン添加後、代謝産物であるアセトアミノフェン濃度を、CYP3A4の代謝活性は、

ミダゾラム添加後、代謝産物である1'-hydroxymidazolamの濃度をliquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 法により分析し⁷⁾ (積水メディカル株式会社にて分析)、 10^5 細胞あたりの代謝産物生成速度で表した。反応時間はいずれも30分で行った。反応後の細胞に、0.1Mクエン酸/0.1%クリスタルバイオレットを用いて核を染色した後、ピペッティング操作により細胞を剥離、紫に染色された核の数を、血球カウンターを用いて測定し細胞数とした。

3. 統計学的解析

分析はいずれも4検体を用いて行い、得られた値を平均値±標準誤差 (SEM) で示した。統計学的解析はフィッシャーの分散分析法 (Two-way factorial ANOVA) を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果及び考察

1. 形態観察

細胞の形態を、位相差顕微鏡を用いて観察した。細胞播種4時間後には、Micro3D, Flat共にほとんどの細胞が接着していた (図2A, E)。Micro3Dでは、培養3日目から、マイクロ空間中心部に細胞が集まり始め、一部のマイクロ空間で細胞塊が観察された (図2B △)。培養5日目には、ほとんどのマイクロ空間内で細胞塊が形成されていた (図2C)。11日間培養したところ、培養5日目と同様の形態が維持されていた (図2D)。一方、Flatでは、培養期間中、細胞が凝集することなく、敷石状の単層の形態が観察された。(図2E)。

2. mRNA発現

培養5日目のCYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19, 及び2D6のmRNA発現解析の結果を図3に示した。その結果、CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4では、Flatと比較して、有意に高いmRNA発現量を示した。高いものでは約5倍のmRNA発現量となった。

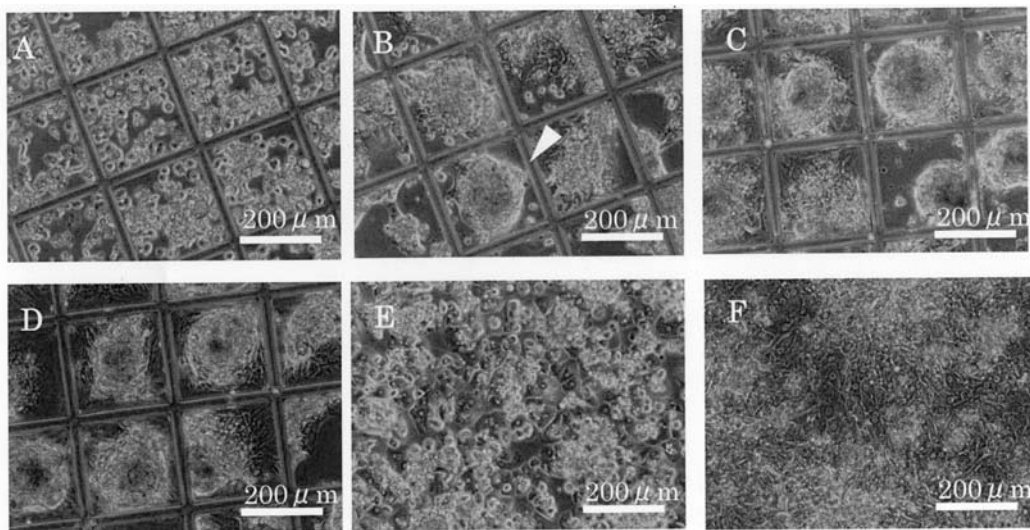


図2 形態の経時変化

A : Micro3D (4時間), B : Micro3D (Day3), B : Micro3D (Day5), D : Micro3D (Day11) E : Falt (4hr) F : Falt (Day5)

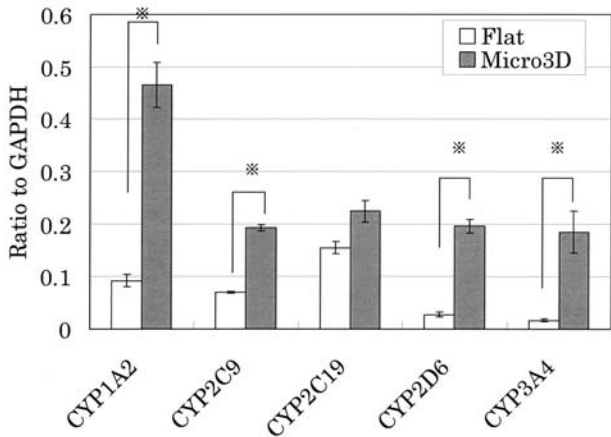


図3 CYP 酵素の mRNA 発現解析

Data presented as mean ± S. E. M. ※ P < 0.05.

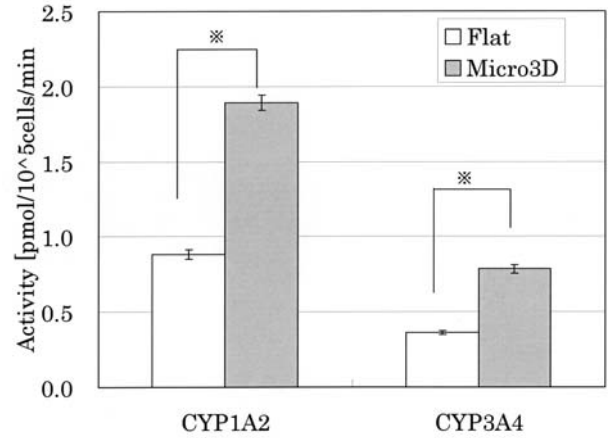


図4 CYP1A2, CYP3A4の代謝活性

Data presented as mean ± S. E. M. ※ p < 0.05.

3. CYP1A2 及び CYP3A4 の代謝活性

前述したように、CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4 で Flat と比較して高い mRNA 発現量を示したことから、これら4種のうち、CYP1A2 及び 3A4 について、代謝活性を測定した。その結果、培養5日目の CYP1A2 及び CYP3A4 の代謝活性は、Flat の約2倍の活性値を示し、マイクロ空間培養容器で培養した場合、これらCYPの代謝能が向上することが示された。

考察

Flat と、Micro3D で培養した際の細胞塊の形成、主要な薬物代謝酵素の発現、代謝活性能について比較検討した。その結果、Micro3D を用いた培養は、細胞懸濁溶液を入れ、CO₂ インキュベータ内に静置するだけで、簡単に三次元構造体が作製できる、優れた方法であることが示された。また、CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4 の mRNA 発現量及び CYP1A2, 3A4 活性は、Flat と比較して、有意に高い値となった。これは、三次元構造（細胞塊）の形成により、細胞間の相互作用が維持・回復されたためと推察される。細胞塊の形成は、マイクロ空間の壁により、細胞の動きが制限され、細胞同士の接着が促進されたことによるものと推察された。この細胞塊の直径は 50µm ~ 150µm、高さが 50µm 以下（マイクロ空間の壁より低い）であった。一般に、細胞塊の中心部は栄養分や酸素が不足し、細胞死が引き起こされることがある。これまでに Glicklis R⁸⁾ らの研究で、最大 100 ~ 150µm の直径の肝細胞塊が良好な細胞生存率を示すことが報告されており、本検討で得られた細胞塊についてもその中心部の細胞は生存していると考えられた。今後は、細胞塊の内部構造を詳細に解析し、細胞塊構築と機能維持のメカニズムを明らかにする予定である。

また、ヒト凍結及び新鮮肝細胞を用いた、三次元構造体の形成、その組織学的検討、さらに、CYP の mRNA 発現及び薬物代謝能等の解析を行う予定である。

文献

- 1) Moghe PV, Berthiaume F, Ezzell RM, Toner M, Tompkins RG, Yarmush ML. Culture matrix configuration and composition in the maintenance of hepatocyte polarity and function. *Biomaterials* 1996;17:373-385.
- 2) LeCluyse E, Audus K, Hochman J. Formation of extensive canalicular networks by rat hepatocytes cultured in collagen-sandwich configuration. *Am J Physiol* 1994; 266:C1764-C1774.
- 3) Funatsu K, Ijima H, Nakazawa K, Yamashita Y, Shimada M, Sugimachi K. Hybrid artificial liver using hepatocyte organoid culture. *Artif Organs* 2001;25:194-200.
- 4) 福田始弘, 田崎剛. マイクロ空間培養プレート. 酒井康行, 民谷栄一 監修. 動物実験代替のためのバイオマテリアル・デバイス, 初版, シーエムシー出版, 東京, 2007; pp. 104-110.
- 5) Tateno C, Yoshizane Y, Saito N, et al. Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* 2004;165:901-912.
- 6) Guengerich, FP. In Vitro Techniques for Studying Drug Metabolism. *J Pharmacokin and Biopharma* 1996; 24: 521-533.
- 7) Lu C, Berg C, Prakash SR, Lee FW, Balani SK. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. III. In vitro-in vivo correlation with fluconazole. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1261-1266.
- 8) Glicklis R, Merchuk JC, Cohen S. Modeling mass transfer in hepatocyte spheroids via cell viability, spheroid size, and hepatocellular functions. *Biotechnol Bioeng* 2004; 86:672-680.

バルプロ酸により誘導される神経線維腫症Ⅱ型原因蛋白 Merlin による神経分化過程の解析

宮本 幸¹⁾, 鳥居 知宏¹⁾, 草川 森士¹⁾, 水谷 玲子¹⁾, 三部 篤¹⁾, 中村 和昭¹⁾, 山内 淳司^{1,2)}, 田上 昭人¹⁾

1) 国立成育医療センター研究所・薬剤治療研究部

2) 東京工業大学大学院・生命理工学研究科

Valproic Acid Upregulates Neurofibromatosis 2 Tumor Suppressor Merlin to Promote Neuronal Differentiation

Yuki Miyamoto¹⁾, Tomohiro Torii¹⁾, Shinji Kusakawa¹⁾, Reiko Mizutani¹⁾, Atsushi Sanbe¹⁾,

Kazuaki Nakamura¹⁾, Junji Yamauchi^{1,2)}, Akito Tanoue¹⁾

1) Department of Pharmacology, National Research Institute for Child Health and Development

2) Department of Biological Sciences, Tokyo Institute of Technology

はじめに

バルプロ酸 (VPA) は、双極性障害の治療薬や抗けいれん剤として広く臨床で用いられている。しかし、僅かではあるが、その副作用として神経管欠損などの胎児発生障害を起こすことも知られている。最近、VPA が特異的に中枢神経系神経細胞の分化誘導を引き起こすことが報告されてきている。つまり、神経分化を早期かつ過剰に促進することにより、催奇形性を惹起する可能性が考えられている。これらの報告をふまえて、我々は、VPA による神経分化誘導を介した催奇形性のメカニズムの一端を明らかにする目的で、中枢神経系のモデル分化細胞であるマウス神経芽腫 N1E-115 細胞を用い、シグナル伝達経路の解析を行った。これまでの研究から、VPA が N1E-115 細胞の神経分化を誘導すること、それらが Jun キナーゼ (JNK) の活性化による細胞接着班蛋白 Paxillin のリン酸化を介すること、が明らかとなった。しかしながら、逆に細胞にリン酸化 Paxillin (活性変異体) を発現させても神経分化を誘導しなかった。従って、VPA による神経分化には Paxillin のパートナー蛋白の存在が考えられた。そこで次に、VPA 添加により誘導される一連の遺伝子群を明らかにするために Genechip を用いた網羅的解析を行った。その結果、発現誘導される遺伝子群に、神経線維腫症Ⅱ型原因遺伝子 (その遺伝子産物は Merlin 蛋白と呼ばれる) が含まれることが明らかとなった。RNA 干渉法で、Merlin 及びそのエフェクターである β II-Spectrin の機能を阻害したところ、VPA による N1E-115 細胞の分化誘導が強く抑制されることが明らかとなった。また、神経線維腫症Ⅱ型を引き起こすことが知られている遺伝子変異をもった Merlin を発現させても、VPA による分化誘導が抑制された。さらに、未分化状態の N1E-115 細胞に Merlin を強制発現させたところ、単独発現では神経分化を誘導しなかったのに対し、その結合タンパク質である Paxillin と共発現させることにより、神経分化を強く誘導することが判明した。以上のことから、VPA は Merlin の発現を誘導することによって、Paxillin との結合が促進され、神経細胞の分化を制御していることが明らかとなった。これらの知見により、VPA の神経分化誘導のメカニズムに関する研究をさらに促進させ

ることが期待される。

神経栄養因子的作用をもつバルプロ酸

バルプロ酸 (VPA) は、抗てんかん薬や躁病等の気分障害の治療薬として幅広く用いられている薬物である。一方で、長期投与を行う場合、神経管欠損などの催奇形性が問題となることがある。VPA は低分子量の分岐脂肪酸骨格構造を有し、主に、セロトニンに代表される神経伝達物質の再取り込み阻害作用を示すことにより、その機能を発現すると考えられてきた。しかし、最近になってこのような古典的な抗てんかん薬や気分障害治療薬が神経前駆細胞の増殖・分化・成熟を促進することが分かってきた^{1,2)}。すなわち、これらが神経栄養因子 (NGF) や脳由来神経栄養因子 (BDNF) などに代表される神経栄養因子^{3~12)}と類似した効果を発揮するというものである^{13,14)}。そこで、我々は VPA が神経栄養因子様機能を有するが故に早期神経分化を誘導してしまい、催奇形性を引き起こすのではないかと考え研究を始めた。この研究過程で、VPA 添加によって、細胞接着班蛋白 Paxillin^{15,16)} とその結合蛋白である神経線維腫症Ⅱ型原因遺伝子産物 Merlin が発現誘導され、神経分化が引き起こされることが判明した。VPA による N1E-115 細胞の神経分化作用は濃度及び添加時間に依存することが判明している¹⁶⁾。しかしながら、神経分化のメカニズムの詳細過程に関しては、不明な点が多く残されていた。そこで、神経線維腫症Ⅱ型を誘発する変異をもつ Merlin を用いることによって、そのメカニズムの解明に着手した。

神経線維腫症Ⅱ型変異をもつ Merlin (Q538P) は VPA による神経分化を阻害する

Merlin は、その N 末端領域で細胞接着因子受容体や Paxillin などの細胞膜内部に存在するシグナル伝達因子に直接結合する。一方、その C 末端領域では β II-Spectrin などに結合し細胞外からの接着シグナルを細胞骨格系に伝達する重要な役割を担っている。つまり、Merlin は細胞接着シグナルを細胞内に伝えることにより細胞接着阻害 (コンタクトインヒ

Figure 1

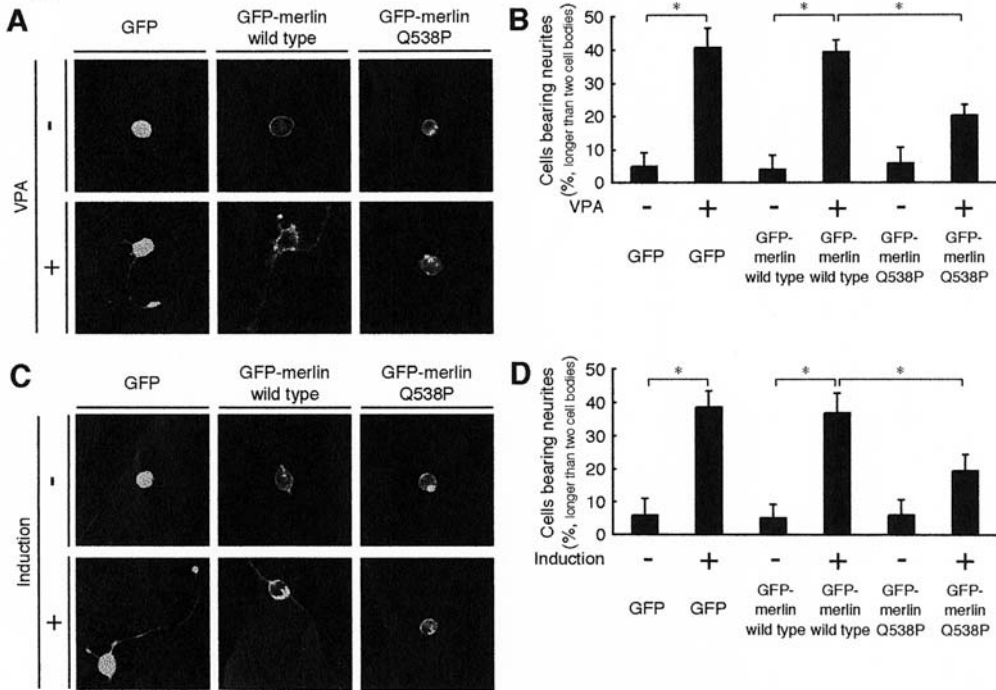


図1 神経線維腫症II型変異をもつMerlin (Q538P)はVPAによるN1E-115細胞の神経分化を阻害する (A, B) GFP (green fluorescence protein), GFP-merlin, GFP-merlin Q538Pをトランスフェクションし, VPA (3 mM)を48時間添加した。そのときの蛍光顕微鏡画像と突起伸長データの統計である。(C, D) GFP, GFP-merlin, GFP-merlin Q538Pをトランスフェクションし, 血清を48時間除去し神経分化誘導を行った。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$).

ピシオン)を誘発し細胞周期を停止させる機能をもっている。Merlinはこのような重要な機能を司るため、ヒトではMerlin類似蛋白が10数種類あり互いに細胞内でその役割を相補しあっている。しかし、それらのなかでも主にMerlinが多く発現している末梢神経系グリア細胞であるシュワン細胞などにおいては、アミノ酸変異による機能不全が、シュワン細胞間の不完全な接着阻害を引き起こして神経線維腫症II型を発症させてしまうことが報告されている^{1,2,17,18}。

Merlinの538番目のGlnは、そのエフェクター蛋白のひとつである β II-Spectrinと結合に必要なアミノ酸残基であるため、このアミノ酸に変異が生じると軽度～中程度の神経線維腫症II型を引き起こす¹⁹。538番目のGlnをProに変異したmerlin変異体をN1E-115細胞にトランスフェクションしたところ、VPAによる神経突起の伸長を阻害し、この変異体がドミナントネガティブ的に作用することが判明した(図1)。また、血清除去による通常の神経分化過程にもMerlinが関与することが明らかとなった。現在までMerlinのシュワン細胞以外での役割はほとんど知られていないため、ここで我々の研究によりはじめて神経分化過程にMerlinが重要な役割をしている可能性が示されたことになる。おそらく、 β II-Spectrinを介した細胞骨格へのシグナル異常が神経突起形成を阻害していると考えられる。ただ、538番目のGlnの変異では完全に神経突起伸

長が阻害されたわけではないので、 β II-Spectrin以外の分子もMerlin下流の細胞骨格系を維持していることが推定される。

神経線維腫症II型変異をもつMerlin (W60CまたはF62S)はVPAによる神経分化を強く阻害する

60番目のTrpや62番目のPheに変異が生じると中程度以上の神経線維腫症II型を発症する²⁰。神経線維腫症II型は良性の腫瘍を生じる場合がほとんどであるが、これらの変異によって稀に悪性の腫瘍を引き起こすことがある。先にも述べたように、これらのアミノ酸残基は、Paxillinなどの上流のシグナル伝達因子との結合に必須かつ細胞外からのシグナルを直接受けると考えられている領域に含まれている。特に、この2つのアミノ酸はPaxillinとの結合に重要であると考えられている。N1E-115細胞においても、60番目のTrpがCysに変異したものや62番目のPheがSerに変異したものをトランスフェクションするとVPAによる神経突起伸長が強く阻害される(図2)。特に、62番目のPhe変異においてはほとんど神経突起が抑制されているのが観察された。また、血清除去による神経分化もこれらの変異により阻害されることが判明した。

Figure 2

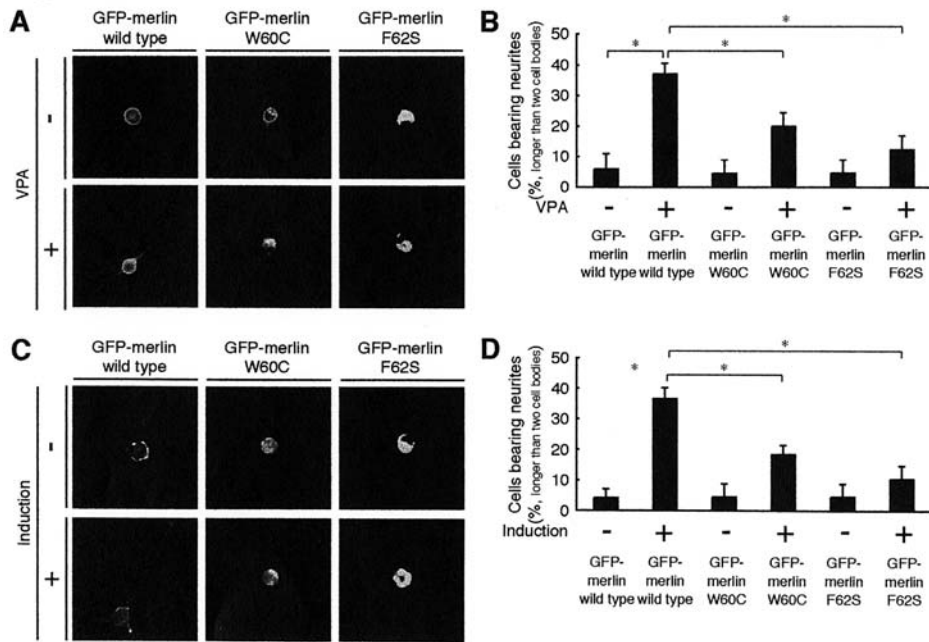


図2 神経線維腫症Ⅱ型変異をもつMerlin (W60C, W62S) はVPAによるN1E-115細胞の神経分化を阻害する (A, B) GFP-merlin, GFP-merlin W60P, GFP-merlin W62Sをトランスフェクションし, VPA (3 mM) を48時間添加した。そのときの蛍光顕微鏡画像と突起伸長データの統計である。(C, D) GFP-merlin, GFP-merlin W60P, GFP-merlin W62Sをトランスフェクションし, 血清を48時間除去し神経分化誘導を行った。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$).

Figure 3

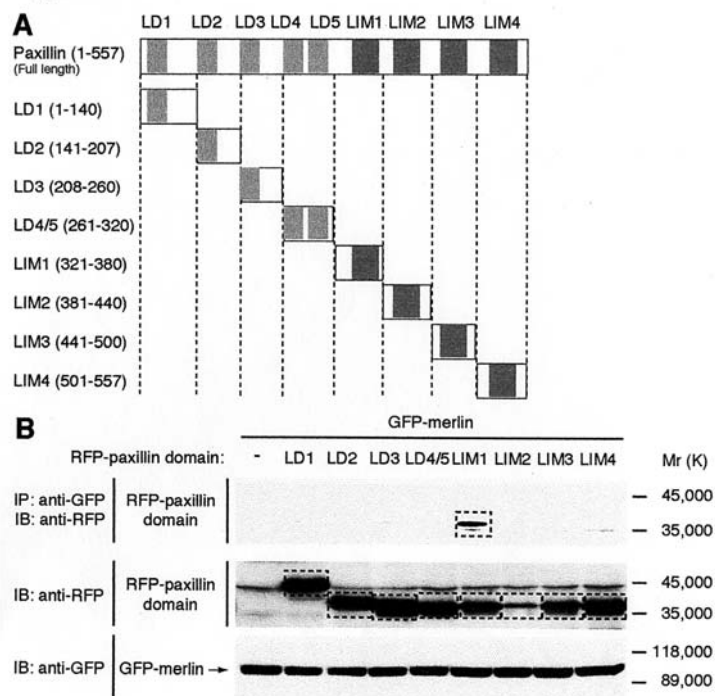


図3 PaxillinのLIM1領域はMerlinと特異的に結合する (A) Paxillinの各領域の名称とその領域のコンストラクト。(B) GFP-merlinとRFP (red fluorescence protein) タグの付いたPaxillinの各領域のコンストラクトを293T細胞にトランスフェクションして, 抗GFP抗体で免疫沈降 (IP) 後, 抗RFP抗体でウエスタンブロット (IB) した。

Figure 4a

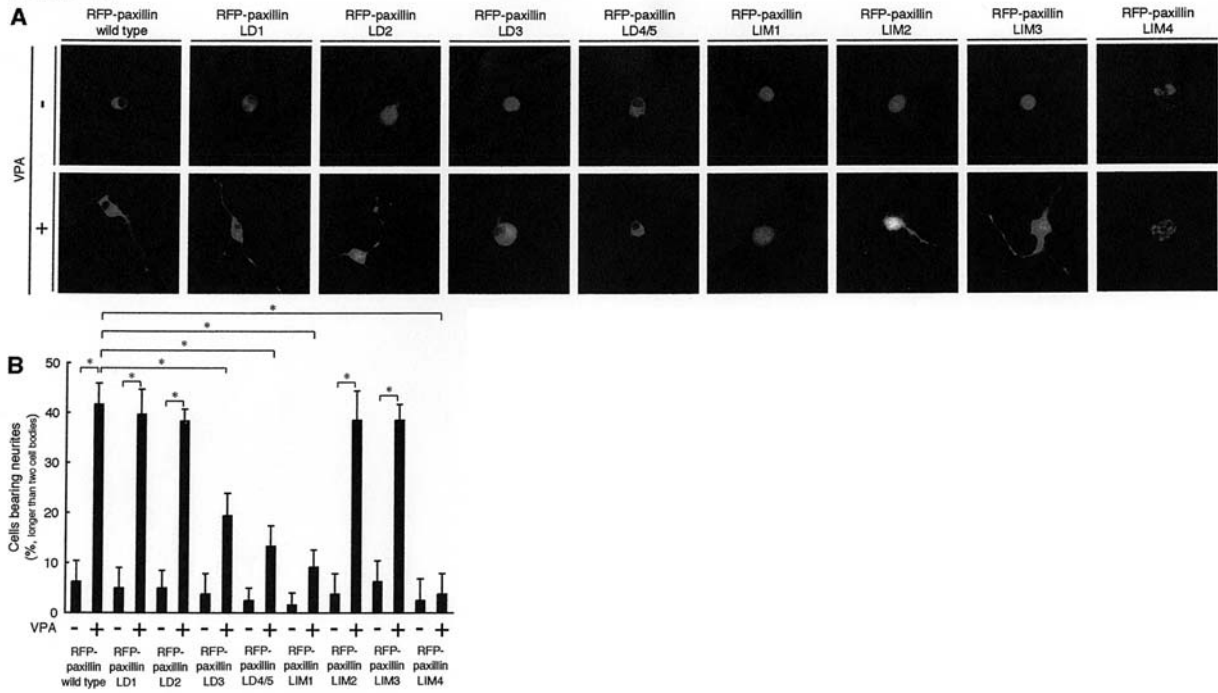


Figure 4b

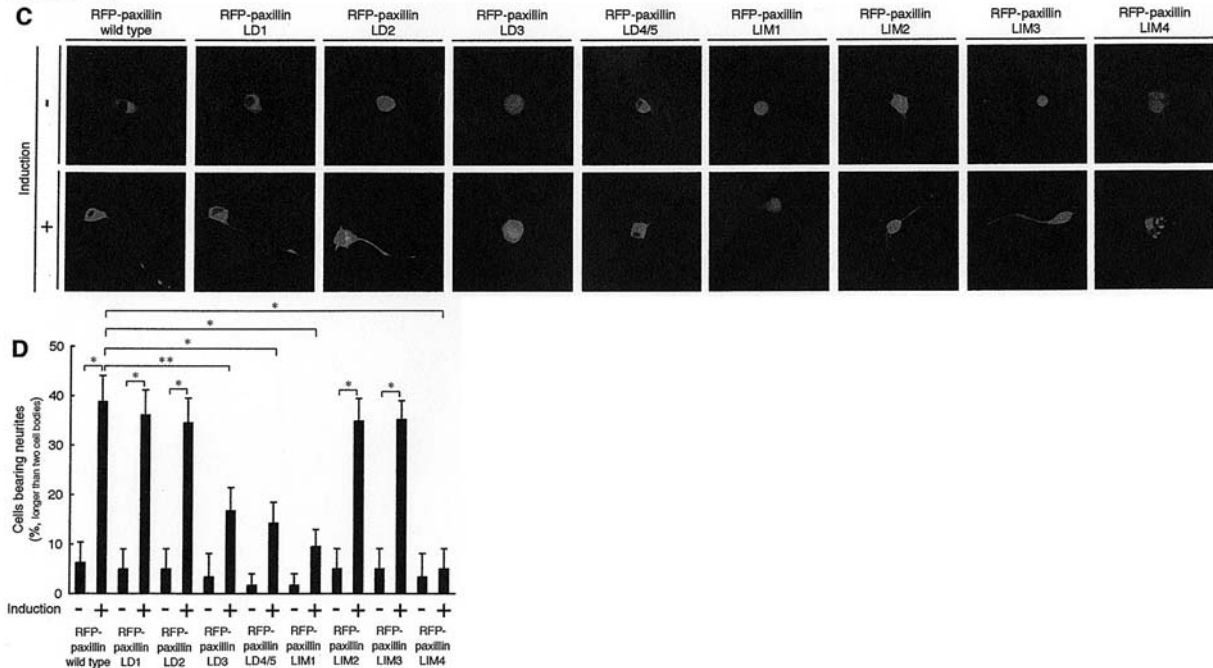


図4 PaxillinのLIM1領域と他のいくつかの領域がN1E-115細胞の神経分化に関与している (A, B) Paxillinの各領域のコンストラクトをトランスフェクションし、VPA (3mM) を48時間添加した。そのときの蛍光顕微鏡画像と突起伸長データの統計である。(C, D) Paxillinの各領域のコンストラクトをトランスフェクションし、48時間、血清を除去し神経分化誘導を行った。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$; **, $p < 0.015$).

従って、MerlinとPaxillinとの特異的相互作用がVPA刺激や血清除去による神経分化に必須であることが明らかとなった。

PaxillinのMerlin結合部位の同定とその神経突起誘導への関与

MerlinとPaxillinとの相互作用をさらに詳細に調べる目的で、Paxillin側のMerlin結合部位の同定とその領域の神経分化における機能解析を行った。Paxillinは、触媒活性領域がなく蛋白-蛋白相互作用に関与する領域をもつアダプター蛋白であり、N末端からロイシンに富んだ配列(LD)を5箇所、ジンクフィンガー領域(LIM)を4箇所有する。まずこれらのどの部分がMerlinに結合するかを明らかにするために、これらの部分断片をMerlinとともに細胞に発現させ免疫共沈降を行った。その結果、Paxillinの第一番目のLIM領域のみがMerlinに結合することが判明した(図3)。次に、LIM1領域をN1E-115細胞に発現させるとVPAや血清除去による神経分化が阻害されるかどうかということ調べた。図4に示されるように、確かにLIM1領域が神経突起形成にドミナントネガティブの効果をもつことが分かった。まとめると、PaxillinのLIM1領域がMerlinの60/62番目のアミノ酸に結合して神経突起形成を制御していることが明らかとなった。しかしながら、Paxillinの他の領域(LD3, LD4/5, LIM4)も神経突起形成にドミナントネガティブ的に作用した。これらはおそらく、LD3, LD4/5, LIM4領域が既知または未知の結合蛋白を介して神経突起形成に関与していることを示唆していると考えられる。

結び

以上のことから、VPAによる神経突起形成に、Paxillin→Merlin→βII-Spectrin経路が関与していることが明らかになった。また、この経路は血清除去による神経分化にも関与していることが分かり、神経分化過程の重要な経路のひとつであることが判明した。当研究室からの既に発表されたいくつかの報告^{9,10,15,16)}のデータを合わせると、VPAの神経分化誘導メカニズムは少なくとも神経分化のモデルとして用いたN1E-115細胞においては、(1) VPAによる神経分化がVPAの特性のひとつであるHDAC (histone deacetylase) 阻害経路を介さず未知の経路によるGadd (growth arrest and DNA-damage-inducible) 45aの発現上昇を介すること、(2) それ直接MEKK4からはじまるMAPキナーゼ経路を活性化して、(3) Paxillin-Merlin経路にシグナルを伝達することであると考えられる。今後、VPAの効果は葉酸の添加により抑制されるが、本実験系では強い保護効果が見られなかったため、葉酸が直接神経細胞に効いているのか、それとも間接的に関与しているのか検討しなければならない。勿論、葉酸がこれらの経路に及ぼす影響も検討せねばならない。さらにVPA自体がこの神経分化に関与しているか詳細な検討が必要とされるが、VPAの類似体であるパロプロミド添加においても同様の神経分化作用が観察されるため、おそらくVPA自体が直接神経細胞に影響していると考えられる。一方で、血清除去による神経分化のときには、新規シグナル伝達因子であるDock

(Dedicator of cytokinesis) 6が特異的に活性化されMEKK4からはじまるMAPキナーゼ経路を活性化する。つまり、Gadd45aがVPA刺激による特異的なバイオマーカーとしての役割をもつと考えられ、一方で基本的な神経分化過程にはDock6が関与しているため、Dock6は薬物刺激以外のバイオマーカーとしての可能性をもっている。さらに、この両方の経路が本研究で見出されたPaxillin-Merlin相互作用を介して神経分化を制御しており、重要なコントロールとしてのマーカー分子としてさらなる研究に役立つと期待される。今後さらにこれらのマーカー分子の解析を進め、初代培養細胞レベルばかりではなく、生体レベルでの実験を加えることによって、VPAの催奇形性の誘導メカニズムを明らかにすることが必要である。

文献

- 1) Manji HK, Drevets W C, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-547.
- 2) Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron* 2003;38:157-160.
- 3) Yamauchi J, Chan JR, Shooter EM. Neurotrophin 3 activation of TrkC induces Schwann cell migration through the c-Jun N-terminal kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14421-14426.
- 4) Yamauchi J, Chan JR, Shooter EM. Neurotrophins regulate Schwann cell migration by activating divergent signaling pathways dependent on Rho GTPases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8774-8779.
- 5) Yamauchi J, Chan JR, Miyamoto Y, Tsujimoto G, Shooter EM. The neurotrophin-3 receptor TrkC directly phosphorylates and activates the nucleotide exchange factor Dbs to enhance Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:5198-5203.
- 6) Yamauchi J, Miyamoto Y, Tanoue A, Shooter EM, Chan JR. Ras activation of a Rac1 exchange factor, Tiam1, mediates neurotrophin-3-induced Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14889-14894.
- 7) Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A, Wu CB, Mobley W C. TrkB binds and tyrosine-phosphorylates Tiam1 leading to activation of Rac1 and induction of changes in cellular morphology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10444-10449.
- 8) Chan JR, Jolicœur C, Yamauchi J, et al. The polarity protein Par-3 directly interacts with the p75 neurotrophin receptor to regulate myelination. *Science* 2006; 314:832-836.
- 9) Yamauchi J, Miyamoto Y, Sanbe A, Tanoue A. JNK phosphorylation of paxillin, acting through the Rac1 and Cdc42 signaling cascade, mediates neurite extension in N1E-115 cells. *Exp Cell Res* 2006;312:2954-2961.
- 10) Miyamoto Y, Yamauchi J, Sanbe A, Tanoue A. Dock6, a

- Dock-C subfamily guanine-nucleotide exchanger, has the dual specificity for Rac1 and Cdc42 and regulates neurite outgrowth. *Exp Cell Res* 2007;313:791-804.
- 11) Miyamoto Y, Yamauchi J, Chan JR. Cdk5 regulates differentiation of oligodendrocyte precursor cells through the direct phosphorylation of paxillin. *J Cell Sci* 2007; 120:4355-4366.
 - 12) Kimura K, Teranishi S, Yamauchi J, Nishida T. Role of JNK-Dependent Serine Phosphorylation of Paxillin in Migration of Corneal Epithelial Cells during Wound Closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:125-132.
 - 13) Yuan PX, Huang LD, Jiang Y M, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276:31678-31683.
 - 14) Einat H, Yuan PX, Gould TD, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2004;23:7311-7316.
 - 15) Murabe M, Yamauchi J, Fujiwara Y, Hiroyama M, Sanbe A, Tanoue A. A Novel embryotoxic estimation method of VPA using ES cells differentiation system. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352:164-169.
 - 16) Yamauchi J, Miyamoto Y, Murabe M, et al. Gadd45a, the gene induced by the mood stabilizer valproic acid, regulates neurite outgrowth through JNK and the substrate paxillin in N1E-115 neuroblastoma cells. *Exp Cell Res* 2007;313:1886-1896.
 - 17) Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363:515-521.
 - 18) Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993;72: 791-800.
 - 19) Scoles DR, Huynh DP, Morcos PA, et al. Neurofibromatosis 2 tumour suppressor schwannomin interacts with ? II-spectrin. *Nat Genet* 1998;18:354-359
 - 20) Fernandez-Valle C, Tang Y, Ricard J, et al. Paxillin binds schwannomin and regulates its density-dependent localization and effect on cell morphology. *Nat Genet* 2002; 31:354-362.

小児における医薬品の適応外使用

—特に錠剤・カプセル剤の粉碎処方の実態—

藤田 彩子¹⁾, 千葉 幹夫¹⁾, 松田 雅史¹⁾, 山路 昭¹⁾, 中川 雅生²⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院・薬剤部

2) 滋賀医科大学医学部附属病院・治験管理センター/小児科

Investigative Studies on the Off-label Use in Pediatric Inpatients and Outpatients,
Focusing on the Prescription of Powdered Tablets and Capsules

Ayako Fujita¹⁾, Mikio Chiba¹⁾, Masashi Matsuda¹⁾, Akira Yamaji¹⁾, Masao Nakagawa²⁾

1) Department of Hospital pharmacy, Shiga University of Medical Science

2) Department of Pediatrics & Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science

要旨

小児における医薬品の適応外使用の実情、特にその頻度と錠剤・カプセル剤の粉碎処方に焦点を当てて調査した¹⁾。

平成20年7月1日から同年7月31日の1か月間に滋賀医科大学医学部附属病院のすべての診療科において、15歳未満の小児に対し処方された薬剤について外来・入院別に適応外使用の頻度及び錠剤・カプセル剤の粉碎処方の件数と理由を調査した。外来で内服薬及び外用薬が処方された小児患者数は678人、処方薬剤は283品目、1,143剤で、そのうち適応外使用は204品目(72.1%)、617剤(54.0%)だった。注射剤を処方された小児患者は52人、処方薬剤は41品目、123剤、そのうち適応外使用は29品目(70.7%)、83剤(67.5%)だった。入院で内服薬及び外用薬が処方された小児患者数は67人、処方薬剤は140品目、777剤であった。そのうち適応外使用は102品目(72.9%)、574剤(73.9%)だった。注射剤を処方された入院患者は58人、144品目、2,371剤だった。そのうち適応外使用は104品目(72.2%)、1,924剤(81.1%)だった。

粉碎処方の件数と理由について、外来で粉碎処方された小児患者数は50人であり、粉碎処方薬剤は32品目90剤だった。また、粉碎件数は68件(複数の患者に対して、一つの医薬品が粉碎処方された場合の医薬品に人数を乗じたものを件数とした)だった。その理由(重複を含む)は『薬用量が規格単位に合わないため』が59件(86.8%)、『嚥下能力がないため』が57件(83.8%)、『経管投与のため』が8件(11.8%)だった。入院で粉碎処方された小児患者数は17人、粉碎件数は33件、粉碎処方薬剤は12品目、148剤だった。その理由(重複を含む)は、『嚥下能力がないため』が27件(81.8%)、『薬用量が規格単位に合わないため』が24件(72.7%)、『疾病により嚥下障害を来したため』が3件(9.1%)だった。

今回の調査結果は、外来、入院とも処方された薬剤の約7割が適応外使用されていること、粉碎の理由は、錠剤・カプセル剤を内服できない、処方量が規格に合わない、あるいは散剤や水剤等の適切な剤形がない等の理由によりやむをえず行なわれていることが明らかとなった。剤形変更を余儀な

くされる医薬品の安定性や薬物動態に関する十分な情報はなく、治療効果、用法・用量の設定、副作用発現への影響を考慮する必要があると思われた。

はじめに

2006年3月1日から2006年6月30日までの4か月間に滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に入院中の小児患者を対象に医薬品の適応外使用の実態調査を実施し、処方された医薬品237品目のうち152品目(64%)が適応外使用であることを明らかにした¹⁾。滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟において処方する医師は小児科医のみであるが、小児の診療に従事するすべての医師が医薬品の適応外使用を行っているのは事実であり、どれくらいの頻度で適応外使用が行なわれ、それを医師が認識しているかどうかを明らかにする事は小児の薬物療法の適正化を図る上で重要である。そこで、適応外使用調査の対象を、滋賀医科大学医学部附属病院入院中、あるいは外来受診した15歳未満の小児患者すべてに拡大し、これらの患者に処方されたすべての医薬品について調査した。前回の調査では、適応外使用のうち錠剤やカプセルの粉碎化など剤形変更による使用が多くを占めていたので、今回は特に剤形変更の頻度とそれを必要とした理由について調査した。また、剤形変更が臨床現場において問題となるのは、医薬品の安定性、及び薬物動態などに関する情報がないため、適切な服薬指導が困難であることにある。そこで、前回の調査で粉碎処方された医薬品について、錠剤を粉碎した場合の薬物の安定性及び薬物動態に関する情報の有無と、それを入手することが可能かどうかを調査したのでその結果をあわせて報告する。

対象と方法

2008年7月1日から同年7月31日の1か月間に滋賀医科大学医学部附属病院において、15歳未満の小児患者に対し処方されたすべての薬剤を外来及び入院別に抽出した。

1) 適応外使用の頻度

全ての患者の疾患名、年齢、処方された薬剤の用法・用量について調査し、全処方医薬品のうち適応外であった医薬

品の割合、また全処方薬のうち適応外の処方の頻度を調査した。医薬品の適応外使用の判定については、添付文書の記載内容に基づき、下記の①～④に当てはまるものとした^{2,3)}。

- ① 承認を受けている効能・効果および用法・用量以外の目的で使用する場合
- ② 小児に対する使用が、禁忌となっている医薬品を使用する場合
- ③ 医療用医薬品として認められていない院内製剤、個人輸入医薬品、試薬等を使用する場合
- ④ 添付文書中の「使用上の注意」に「小児に対する安全性が確立されていない」等の記載がある、あるいは小児に対する用法・用量が明記されていない医薬品

2) 粉碎処方箋の件数と理由

上記の適応外の処方箋のうち、錠剤・カプセル剤の粉碎処方をされた薬剤を抽出した。さらに粉碎処方がなされた理由として、下記の①～④に分類し粉碎処方ごとに調査した。

- ① 薬用量が規格単位に合わないため
- ② 嚥下能力がないため
- ③ 経管投与のため
- ④ 疾病により嚥下障害を来したため

3) 錠剤の粉碎化使用に係る情報の調査

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟において、2006年7月1日から2007年6月30日の1年間に錠剤を粉碎化する処方が指示された医薬品を対象に、各医薬品を製造あるいは販売する製薬会社に対し、自記式のアンケート(図1)調査を実施した。

質問の概要は下記のとおりである。

- ① 粉碎時の医薬品情報の有無
- ② 粉碎時の安定性情報の有無
- ③ 粉碎時の薬物動態に関する情報の有無
- ④ 粉碎時の医薬品情報提供の可否

結果

1) 適応外使用の頻度 (図2～4)

外来で内服薬及び外用薬が処方された小児患者数は678人であり、処方薬剤は283品目、1,143剤だった。そのうち適応外使用は204品目(72.1%)、617剤(54.0%) (図2)で、内訳をみると内服薬は197品目中145品目(73.6%)、916剤中461剤(50.3%)、外用薬は86品目中59品目(68.6%)、227剤中156剤(68.7%)だった(図3)。注射剤を処方された小児患者は52人で、処方薬剤は41品目、123剤だった。そのうち適応外使用は29品目(70.7%)、83剤(67.5%)だった(図4)。

入院で内服薬及び外用薬が処方された小児患者数は67人であり、処方薬剤は140品目、777剤だった。そのうち適応外使用は102品目(72.9%)、574剤(73.9%) (図2)で、内訳をみると内服薬は96品目中66品目(68.8%)、658剤中497剤(75.5%)、外用薬は44品目中36品目(81.8%)、119剤中77剤(64.7%)だった(図3)。注射剤を処方された入院患者は58人で、144品目2,371剤だった。そのうち適応外

錠剤粉碎時の情報

1) 粉碎時の情報
あり なし

2) ありの場合
どのような場合ですか？
①安定性
②薬物動態(特に吸収)
③その他

3) 情報を提供いただくことは可能ですか？

図1 アンケート調査内容

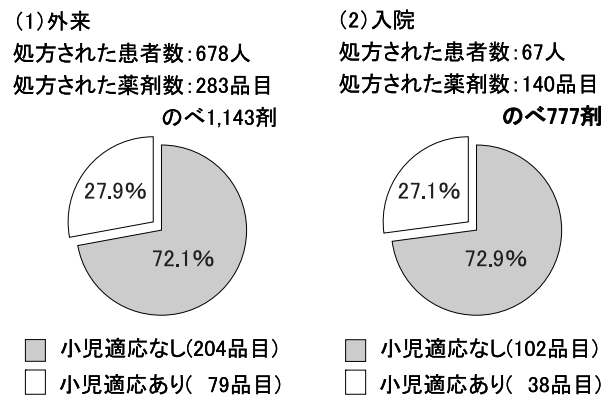


図2 適応外使用<内服薬・外用薬>の頻度

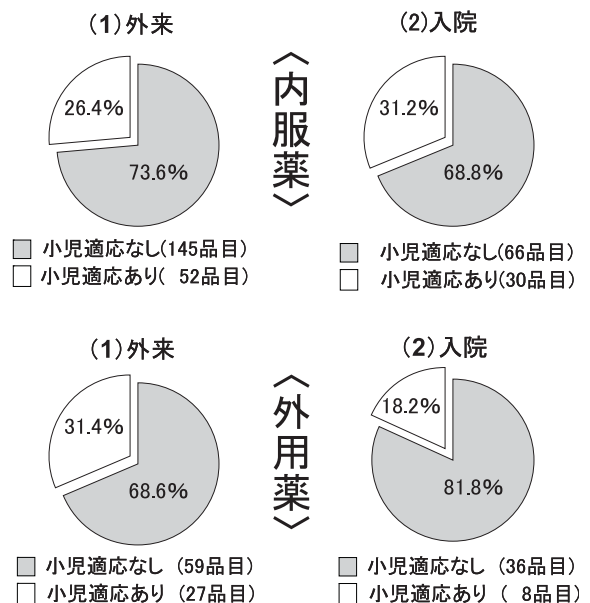


図3 適応外使用<内服薬・外用薬>の内訳

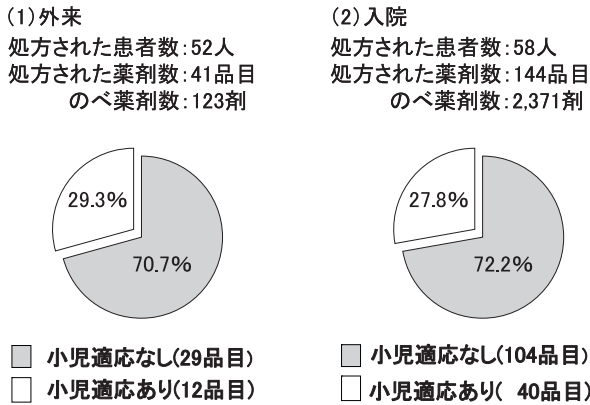


図4 適応外使用(注射薬)の頻度

使用は104品目(72.2%), 1,924剤(81.1%)だった(図4)。

粉碎処方の件数と理由について、外来で粉碎処方された小児患者数は50人であり、粉碎処方薬剤は32品目、90剤だった。また、粉碎件数は68件(一つの医薬品が複数の患者に対して粉碎処方された場合の医薬品に人数を乗じたものを件数とした)だった。その理由(重複を含む)は『薬用量が規格単位に合わないため』が59件(86.8%),『嚥下能力がないため』が57件(83.8%),『経管投与のため』が8件(11.8%)だった。

入院で粉碎処方された小児患者数は17人であり、粉碎処方薬剤は12品目、148剤だった。また、粉碎件数は33件だった。その理由(重複を含む)は、『嚥下能力がないため』が27件(81.8%),『薬用量が規格単位に合わないため』が24件(72.7%),『疾病により嚥下障害を来したため』が3

件(9.1%)だった(図5)。

2) 錠剤の粉碎化使用に係る情報の調査⁴⁾

滋賀医科大学医学部附属病院小児科の外来および入院において、2006年7月1日から2007年6月30日の1年間に錠剤を粉碎化する処方が出されたのは85品目の医薬品だった。これら85品目を製造あるいは販売する製薬会社28社に図1のアンケートを送付したところ、28社すべてから回答が得られた(アンケート回収率100%)。

① 粉碎時の医薬品情報の有無

85品目のうち、粉碎時の情報があると回答されたのは68品目(80.0%),ないと回答されたのは17品目(20.0%)だった。

② 粉碎時の安定性情報の有無

85品目のうち、粉碎時の安定性情報があると回答されたのは66品目(77.6%),ないと回答されたのは19品目(22.4%)だった。

③ 粉碎時の薬物動態に関する情報の有無

85品目のうち、粉碎時の薬物動態に関する情報があると回答されたのは2品目(2.4%),ないと回答されたのは83品目(97.6%)だった。

④ 粉碎時の医薬品情報提供の可否

85品目のうち、粉碎時の医薬品情報提供が可能かという質問に対し、粉碎時の情報があると回答された68品目すべてにおいて提供が可能であるという回答が得られた。

考察

滋賀医科大学医学部附属病院において、外来、入院とも小児に対し処方された薬剤の約7割が適応外使用であること

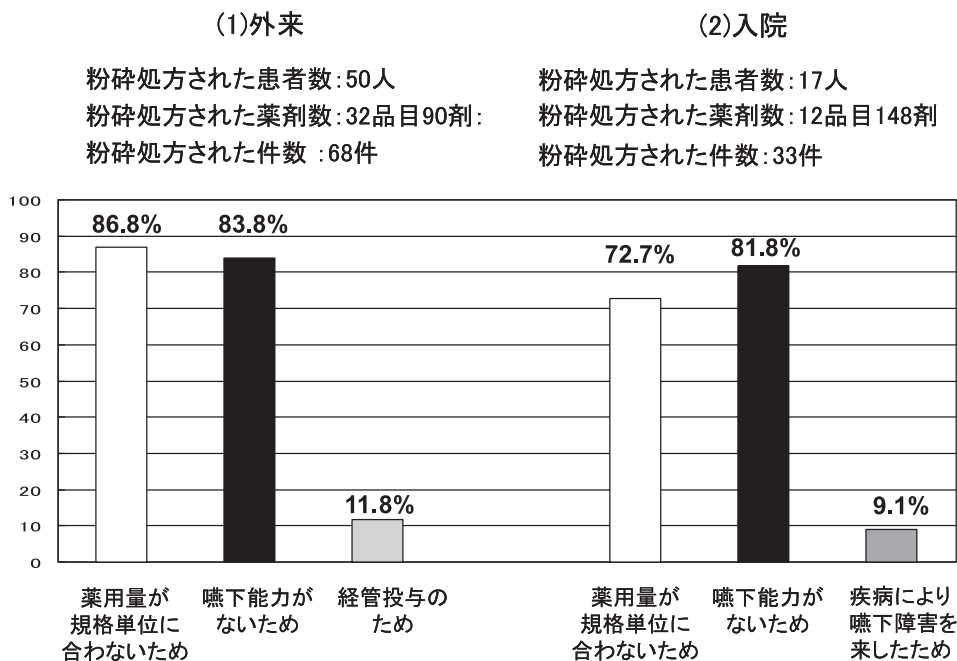


図5 粉碎処方の件数と理由

が明らかとなった。これは、今までに小児の領域で適応外使用の頻度を調査した報告^{2,3)}とよく一致した数字だった。

診療科領域ごとの検討では、眼科領域で適応外使用が8割以上を占め、他の診療科（小児科、泌尿器科、皮膚科、耳鼻咽喉科、外科）と比べ多い傾向がみられた。これは、国内で小児適応のある点眼薬が少なく、当院では未採用の「オゼックス点眼液0.3%[®]」（一般名：トシル酸トスフロキサシン）のみであることが深く関係していると考えられた。

入院と外来とを比較すると、入院患者の処方外用薬の適応外使用の頻度が8割と高い傾向が見られた。この外用薬の内訳は、抗菌薬・副腎皮質ホルモン剤の皮膚用薬、抗菌薬・眼圧低下作用のある点眼薬等で大半を占めることが明らかとなった。入院患者に対する包括医療制度が導入された、平成15年4月からにより、小児適応の有無にかかわらず一律に処方されることに起因していると考えられる。今後、外用薬の小児適応の拡大が必要と考えられる。

適応外使用された内服薬958剤（外来処方、入院処方を含む）のうち、錠剤の粉碎等の剤形変更は238剤で約25%を占めた。現在、保険調剤診療報酬において、錠剤の粉碎・脱カプセルにより散剤などとして調剤した場合に技術料として「嚥下困難者用製剤加算：80点」が認められている。しかし、本来、承認された剤形のみ医薬品の品質が保証されているので、散剤が市販されている場合は散剤を使用し、錠剤の粉碎等は避けることが推奨されている。疾病の治療に医薬品は不可欠であり、薬を最も効果的に使用するためには、適正な薬剤と剤形の選択及び薬用量の設定が重要なファクターとなる。今回、錠剤の粉碎処方がされた医薬品44品目のうち、細粒、顆粒、ドライシロップ等の散剤が存在するのは12品目（27.3%）あったが、当院で採用されているのはそのうち4品目（9.1%）で、これらは散剤への変更が可能だった。しかし、経管投与等のため、『顆粒や水に難溶の散剤では、経管チューブが閉塞する』、『ドライシロップ剤では、量が多いので投与しにくい』などの理由から、散剤への変更を拒否し、錠剤の粉碎を希望する患者の保護者もいた。錠剤の粉碎は薬物動態を含め品質保証の観点から問題のある投与方法ではあるが、それが患者に明らかにされていない現状において患者には必要な使用方法となっている。包括医療制度により入院期間が短縮され自宅で療養する人が増えていることから、保護者等の介護者のニーズに応じた処方を考慮しなければならず、粉碎時の薬物の情報は不可欠であると考えられた。

一方、剤形変更に伴う問題として、小児患者にとって錠剤の粉碎による苦味や刺激感、不快臭などが服薬拒否の原因となることがあげられる。一般的に薬物のこのような影響を防止するため、フィルムコート錠や糖衣錠、あるいはカプセル封入などの製剤的工夫が行われている⁵⁾が、粉碎によりこれらの効果が失われるためである。例えば、メキシレチン製剤やアプリンジン製剤は舌のしびれ感や麻痺、アマンタジン製剤の強い苦味などがある。その対策として、調剤時に乳糖を賦形する、またオブラート・お薬服用ゼリーの使用、単シロップなどの矯味剤の添加を薦めるなどの工夫が考えられるが、い

ずれも確実な効果は得られない。

以上のように小児用の散剤や水剤は積極的に開発されない状況、さらには小児用の剤形があっても患者のニーズを考慮しなければならない状況があり、錠剤の粉碎使用は適応外ながら不可避と思われる。しかし、製薬会社に対し実施した調査の結果から、錠剤の粉碎時の薬物動態に関する情報は極めて少ないことが明らかとなった。前述したように、錠剤の粉碎により剤皮の崩壊や薬物分子を微細化することになり、消化管における製剤の放出や溶解に影響を与え薬物動態に変化が生じる結果、期待した治療効果が得られない可能性がある⁶⁾。薬物動態に関する情報がないと用法・用量を決めることができず、臨床的に極めて重大な問題である。粉碎時の薬物動態に関する情報の提供と入手は、小児の薬物療法において安全性を確保するうえで可及的速やかに取り組むべき課題と考えられた。

おわりに

稿を終えるにあたり、錠剤あるいはカプセル剤の安定性並びに薬物動態に関する調査にご協力いただきました製薬企業の方々に感謝申し上げます。

この研究の一部は厚生省労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究（研究代表者：伊藤 進）の補助を受けて実施した。

文献

- 1) 藤田彩子, 千葉幹夫, 山路昭, 中川雅生. 小児科病棟における適応外薬剤の使用状況. 日本小児臨床薬理学会誌 2007;20:94-97.
- 2) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析, 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及び対策に関する研究」平成11年度研究報告書(主任研究者:大西鐘壽), 2000;pp.52-99.
- 3) 辻 繁子, 森田 修之. 小児薬物治療の処方実態と添付文書における安全性に関する記載. 月刊薬事 2005;47:89-97.
- 4) 中川雅生. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成19年度研究報告書(主任研究者:伊藤進), 2008;pp.51-53.
- 5) 佐川賢一, 矢後和夫. 錠剤・カプセル剤のハンドブック 第4版, 2006;pp.2-11.
- 6) 田中利明. PMSにおける臨床薬物動態試験. 月刊薬事 2000;42:1015-1020.

小児期発症腎疾患患者においてミゾリビン血中濃度に 影響をあたえる薬動学的パラメータの検討

富家 俊弥¹⁾, 阿部 祥英²⁾, 日比野 聡²⁾, 三川 武志²⁾,

辻 祐一郎³⁾, 渡邊 修一郎²⁾, 板橋 家頭夫²⁾, 村山 純一郎¹⁾

1) 昭和大学病院薬剤部, 2) 昭和大学医学部小児科学教室, 3) せんぽ東京高輪病院小児科

Study of Pharmacokinetic Parameters Affect on the Serum Concentration of Mizoribine in Patients
with Pediatric-onset Renal Disease

Toshiya Fuke¹⁾, Yoshifusa Abe²⁾, Satoshi Hibino²⁾, Takeshi Mikawa²⁾,
Yuichiro Tsuji³⁾, Shuichiro Watanabe²⁾, Kazuo Itabashi²⁾, Jun-Ichiro Murayama¹⁾

1) Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

2) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

3) Department of Pediatrics, Sempo Tokyo Takanawa Hospital

序言

ミゾリビン (MZR) は糸状菌 *Eupenicillium brefeldianum* の培養液より発見されたイミダゾール系の核酸物質で核酸代謝においてプリン合成系を阻害する作用を示し、「日本薬局方ミゾリビン錠」として免疫抑制薬に分類されている。1984年に腎移植における拒絶反応の抑制, 次いでループス腎炎, ネフローゼ症候群, 慢性関節リウマチの保険適用が承認され, さらに近年は小児期発症の腎疾患に対するMZRの有効性も数多く報告されている^{1~9)}。小児腎疾患の治療で有効に使用するには, 単位体重あたりの投与量を成人よりも多くする必要はあることは知られているが, その要因を検討した報告は少なく^{10~13)}。当科では以前より小児への適正使用を目的としてMZRの臨床効果と血中濃度の相関を検討している^{11,13,14)}。今回, 当科に入院し, MZR適用となった小児期発症腎疾患患者が12症例となったことからMZRの薬物動態 (Pharmacokinetics; PK) パラメータを算出し, 小児腎疾患へのMZR適用における投与設計の注意点を再検討したので報告する。

対象および方法

昭和大学病院小児科に入院した小児期発症の腎疾患患者で, 2008年に報告した10例に新規の2例を加えた全12例を対象とした¹⁴⁾。12例の内訳は男児6例, 女児6例で平均年齢は10.3±4.3歳 (2~19歳) であった。疾患の内訳は微小変化型ネフローゼ症候群4例, ループス腎炎3例, IgA腎症2例, 紫斑病性腎炎1例, 巣状糸球体硬化症1例, ネフローゼ症候群 (腎生検未実施) 1例であった (表1)。なお, MZR投与量は1.5~9.5mg/kg/回で血中クレアチニン値は全例とも0.2~0.7mg/dLの範囲にあり, 明らかな腎機能障害を認めなかった症例はなかった。

本検討については昭和大学医学部の倫理委員会の承認を得ており, いずれの症例もMZR投与と血清および尿中濃度の測定に関して保護者からインフォームド・コンセントを, 担当患児からインフォームド・アセントを得た。

MZRの血中濃度を測定するにあたり, 留置針にて静脈を確保し, MZR服用直前 (症例1を除く), 服用後0.5~12時間に7~10回にわたって血液を採取後, 血清を分離して濃度測定に供するまで-20℃で凍結保存した。尿はMZR服用後から次の服用まで蓄尿して採取後, 凍結保存した。MZR濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC法) を用いて測定した。

MZRのPKパラメータはノンコンパートメントで解析した¹⁵⁾。すなわち, 最高濃度到達時間 (T_{max}), 最高血中濃度 (C_{max}) は実測値を用い, 生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は消失相の傾き (kel) を最小二乗法により算出し, $\ln(2)/kel$ より求めた。血中濃度下面積 (Area under serum concentration-time curve; AUC) は最終測定時点 t までの面積を台形法により算出した (AUC_{0-t})。 $AUC_{0-\infty}$ は, AUC_{0-t} に最終測定実測値 C_t を kel で除すことにより求めた面積を加算することで求めた。平衡状態分布容積 (steady-state volume of distribution: V_d^{ss}/F) は平均滞留時間を求めて算出した。MZRの尿中未変化体排泄率 (f_u) は蓄尿から得られた尿中未変化体排泄量を1回投与量で除して百分率で示した。

表1に示した12症例を対象にMZR血中濃度の推移を延べ31回測定した (症例11は2回, 症例1, 症例3, 症例4は3回, 症例10は4回, 症例7は5回, 症例8は6回測定した)。尿中濃度は延べ28回測定した (症例1, 症例3, 症例11は2回, 症例4は3回, 症例10は4回, 症例7は5回, 症例8は6回測定した)。腎機能障害を認めた症例や消化器手術の既往がある症例はなかった。

得られた各パラメータは中央値 (最小~最大) で示した。統計解析はSpearman順位相関係数検定 (危険率5%) で行い, 回帰式は単回帰分析を用いて求めた。

なお, 当科の病棟運営上, 栄養課からの配膳の都合により, MZR朝分の内服は食前, 夕分の内服は食後になることが多く, 今回は双方を包括して検討したので, 食事による影響に関しては詳細な検討は行っていない。

表1 対象患者

症例	1		2		3		4		5		6	
発症年齢	11		6		9		7		9		2	
MZR血中濃度	15		19		6		10		8		9	
測定時年齢	15		19		6		10		8		9	
性別	女		男		男		男		男		男	
診断	LN		NS		AGN		HSPN		NS		NS	
臨床病名	LN		NS		AGN		HSPN		NS		NS	
病理診断	WHO Vb		FSGS		IgAN		ISKDC III		MCNS		MCNS	
身長 (cm)	145.0	147.3	114.2	137.4	137.4	142.2	120.7	123.5	125.5	148.2	92.2	
体重 (kg)	49.8	40.6	20.6	27.9	31.0	34.4	20.6	21.0	24.6	33.4	15.8	
投与量 (mg/day)	250	300	80	100	120	150	80	80	150	100	60	
	分2	分2	分2	分2	分2	分2	分2	分2	分2	分2	分2	
単位体重あたりの投与量 (mg/kg/回)	2.5	3.7	1.9	1.8	1.9	2.2	1.9	1.9	3.0	1.5	1.9	
BUN (mg/dL)	6.1	17.6	7.9	19.5	13.3	15.1	17.6	13.5	11.9	18.0	8.7	
Cr (mg/dL)	0.4	0.6	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.3	0.3	0.5	0.3	

症例	7			8			9		10			11		12
発症年齢	11			8			13		8			3		4
MZR血中濃度	14			15			8		10			18		9
測定時年齢	14			15			8		10			18		9
性別	女			女			男		女			女		女
診断	LN			NS			NS		LN			NS		NS
臨床病名	LN			NS			NS		LN			NS		NS
病理診断	WHO IV G (A)			WHO III (C)			IgAN		MCNS			WHO IV G (A)		-
身長 (cm)	142.0	142.8	142.8	121.8	122.0	131.6	168.6	133.5	133.0	133.3	94.0	93.6	119.4	
体重 (kg)	28.2	31.5	31.9	20.6	23.0	27.2	52.4	28.2	33.4	35.6	14.6	14.7	24.6	
投与量 (mg/day)	200	200	200	100	100	100	200	150	150	300	75	140	100	
	分2	分1	分1	分2	分2	分2	分2	分2	分1	分1	分1	分1	分1	
単位体重あたりの投与量 (mg/kg/回)	3.5	7.1	6.3	2.4	2.2	1.8	1.9	2.7	4.5	8.4	5.1	9.5	4.1	
BUN (mg/dL)	12.1	14.1	12.2	7.4	5.7	8.6	10.2	9.5	12.6	10.9	8.5	9.7	13.7	
Cr (mg/dL)	0.4	0.5	0.4	0.2	0.3	0.4	0.7	0.3	0.4	0.4	0.2	0.2	0.4	

LN, lupus nephritis; HSPN, Henoch-Schonlein purpu MCNS, minimal-change nephrotic syndrome;
 NS, nephrotic syndrome; FSGS, focal segmental glomeru ISKDC, International Study of Kidney Disease in Children;
 AGN, acute glomerulonephritis; IgAN, immunoglobulin A nephr WHO, World Health Organization;

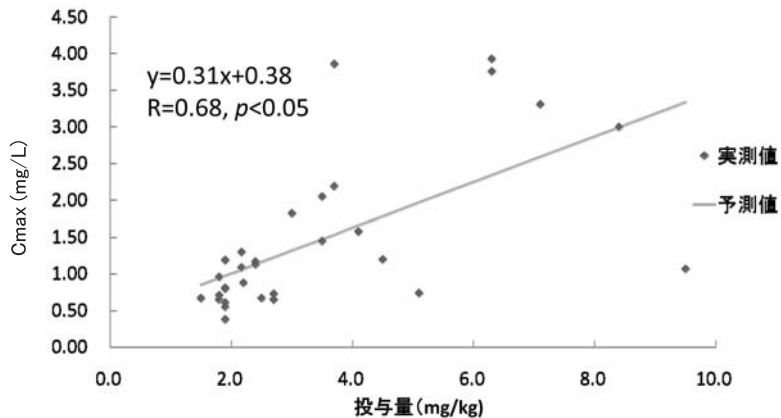


図1 MZR投与量とC_{max}の相関

結果

小児期発症腎疾患患者12例から得られたMZRの投与量の中央値は2.5mg/kg/回(1.5~9.5mg/kg/回)であった。得られた各パラメータの中央値はT_{max} 3.0 h (2.0~4.5h), C_{max} 1.09mg/L (0.38~3.93mg/L), T_{1/2} 2.0 h (0.85~4.6h), AUC 6.32 mg·h/L (1.93~24.36mg·h/L), Vd^{ss}/F 1.7L/kg (0.9~6.0L/kg), fu 45.8% (17.2~85.1%)であった。

1. MZR投与量とC_{max}の相関

投与量とC_{max}との間に強い正の相関(R=0.68, p<0.05, y=0.31x+0.38)を認めた(図1)。

2. 年齢とVd^{ss}/F, 年齢とfuの相関

年齢とVd^{ss}/Fの間には負の弱い相関(相関係数-0.38, p=0.032)を認めたが(図2), 年齢とfuの間には相関を認めなかった(r=0.33, p=0.090)。

3. C_{max}とfu, AUC_{0-∞}とfuの相関

fuとC_{max}に強い正の相関を認め(相関係数0.77, p<0.0001), fuとAUC_{0-∞}の間にも正の相関が認められた(相関係数0.42, p<0.05)。

考案

近年, 小児期発症の腎疾患に対するMZRの有効性を示

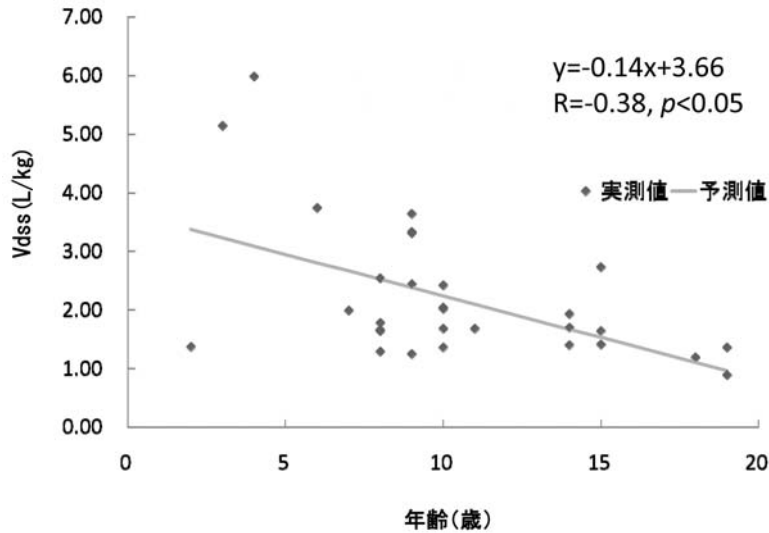


図2 年齢とVd^{ss}/Fの相関

ず報告が増えているが^{1~9)}, 腎炎におけるMZRのPKに関する詳細な報告は腎移植における報告と比較するとその数は少ない。特に, 小児に対するMZR投与に関してVd^{ss}/Fを含めたPKパラメータに関する報告は少ない^{11,13,14)}。

MZRの薬理効果がC_{max}, AUC, トラフ値のいずれに依存するかは議論があるが^{4,7,8,16,17)}, Sondaらは1mg/Lの濃度でリンパ球機能が50%抑制されると報告している¹⁸⁾。また, MZRはその結合蛋白である14-3-3蛋白に結合してグルコシルコリド受容体転写活性を増強するが, その作用は10μM, つまり, 血清中濃度で2.6mg/L以上で有意であると報告されている¹⁹⁾。さらに, 高用量のMZR投与により, C_{max}やAUCが上昇して効果があったとする報告があることから^{7,8,17,18)}, 一定の血中濃度に到達することがMZRの効果発現に必要と考えられる。なお, 今回の検討で得られた回帰式から算出すると, C_{max}を2.6mg/L以上にするためには計算上7.2mg/kg/回以上の投与量が必要となり, 「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版」で推奨されている投与量4.0 mg/kg/回よりも高用量を投与する必要があることになる²⁰⁾。

MZRは服用後体内で腸管から吸収され, ほとんど代謝を受けずにほぼ全てが未変化体のままで尿中に排泄される²¹⁾。したがって, MZRのf_uはMZRの吸収率に相当するパラメータと考えられる。また, MZRは極めて水溶性が高く, 小児は成人よりも細胞外液量が多いため, 分布容積の違いが小児と成人におけるMZRのPKの相違に關与する可能性がある²²⁾。よって, 成人と同等のMZR投与量でも小児においてC_{max}とAUC_{0-∞}が低値になる一因を考える際, 可能性として, 小児では小児の方がMZRの吸収率が低い(①), 小児の方が分布容積が大きい(②), ①と②の双方を満たす(③), のいずれかの3つが考えられる。

今回, 年齢とVd^{ss}/Fの間には負の弱い相関を認めたが, 年齢とf_uの間には相関を認めなかったことから, 小児では単位体重あたりのMZR投与量が成人よりも高用量必要とされ

るのは, 年齢が小さいほどVd^{ss}/Fは大きくなるが, 吸収率は關与しない可能性が考えられた。

したがって, 分布容積が成人より大きくなることが予想される小児では, 適正な血中濃度を得るために単位体重あたり成人よりも高用量のMZRを必要とすることが小児腎疾患に対するMZRの投与設計における注意点と判断する。

これまで主に我々が得たデータと成人で得られたデータとの比較により, 分布容積の相違に注目してきた^{10,11,14)}。今回, MZR投与症例の蓄積により, 成人を含まない母集団では年齢とVd^{ss}/Fの間に負の相関があることを見いだすことができた。今回の結論は我々のデータのみからの解析から得られたものだが, 症例数が多いとはいえず, 今後も症例を蓄積し, 継続してパラメータを見直す必要があると考えている。

本研究は平成18年度昭和大学学術奨励金の援助を受け, 第35回日本小児臨床薬理学会で一部を発表した。

謝辞

稿を終えるにあたり, これまでMZR濃度測定やPKパラメータの解析にご協力いただきました服部徳幸氏, 堀池浩兄氏, 吉田健一氏, 齋藤光倫氏, 八木信行氏, 伊東裕通氏, 鈴木忠清氏をはじめ, 旭化成ファーマの関係者に深謝いたします。

文献

- 1) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58:317-324.
- 2) Hamasaki T, Mori M, Kinoshita Y, Saeki T, Sakano T. Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:625-627.
- 3) Nagaoka R, Kaneko K, Ohtomo Y, Yamashiro Y. Mizori-

- bine treatment for childhood IgA nephropathy. *Pediatr Int* 2002;44:217-223.
- 4) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S. Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2003;60:390-394.
 - 5) Tanaka H, Tsugawa K, Tsuruga K, et al. Mizoribine for the treatment of lupus nephritis in children and adolescents. *Clin Nephrol* 2004;62:412-417.
 - 6) Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, et al. Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 2004;24:576-581.
 - 7) 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量治療の再発抑制効果と安全性. *日腎会誌* 2006;48:365-370.
 - 8) Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, et al. High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephritic syndrome with cyclosporin nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1744-1749.
 - 9) Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Efficacy of prednisolone and mizoribine therapy for diffuse IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:147-153.
 - 10) 阿部祥英, 関真由美, 中田雅之, 他. 小児期発症腎疾患におけるミゾリビンの体内動態に関する検討. *日児腎誌* 2004;17:85-89.
 - 11) 阿部祥英, 宮沢篤生, 三川武志, 他. 小児期発症腎疾患患者における低用量および高用量ミゾリビンの薬物動態に関する検討. *日児腎誌* 2005;18:91-96.
 - 12) 上村治, 牛嶋克実, 山田拓司, 金原有里. 小児におけるミゾリビン内服時の血中濃度および尿中排泄量の検討—bio-availability は年齢によって変化する—. *日児腎誌* 2007;20:9-13.
 - 13) Abe Y, Mikawa T, Fuke T, et al. Pharmacokinetic study of mizoribine in child-onset glomerulonephritis. *Pediatr Int* 2008;50:615-619.
 - 14) 富家俊弥, 阿部祥英, 日比野聡, 他. 小児期発症腎疾患患者におけるミゾリビンの薬物動態と投与設計に関する検討. *日児腎誌* 2008;21:10-16.
 - 15) 高田寛治. ノンコンパートメント解析法. *薬物動態学*. じほう, 東京, 2002;pp.81-96.
 - 16) Tanaka H, Tsugawa K, Nakahata T, Kudo M, Suzuki K, Ito E. Implication of the peak serum level of mizoribine for control of the Serum anti-dsDNA antibody titer in patients with lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2005;63:417-422.
 - 17) Abe Y, Tsuji Y, Hisano M, et al. Pharmacokinetic Study of mizoribine in an adolescent with lupus nephritis. *Pediatr Int* 2004;46:597-600.
 - 18) Sonda K, Takahashi K, Tanabe K, et al. Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 1996;28:3643-3648.
 - 19) Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, Zillacus J, Itoh H. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;274:87-92.
 - 20) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 他. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日本腎臓学会雑誌* 2005;47:790-803.
 - 21) 村瀬潤一, 水野公雄, 川井邦男, 他. Bredinin のラットにおける吸収, 分布, 代謝および排泄. *応用薬理* 1978;15:829-835.
 - 22) Gladtko E. The importance of pharmacokinetics for pediatrics. *Eur J Pediatr* 1979;131:85-91.

急性前骨髄性白血病を発症した クローン病患者児のレチノイン酸薬物動態

瀧谷 公隆, 井上 彰子, 河上 千尋, 井上 敬介, 宮崎 敬士, 青松 友槻, 余田 篤, 玉井 浩
大阪医科大学 小児科

Pharmacokinetics of All-trans Retinoic Acid in a Crohn's Disease Patient with Acute Promyelocytic Leukemia

Kimitaka Takitani, Akiko Inoue, Chihiro Kawakami, Keisuke Inoue,
Hiroshi Miyazaki, Tomoki Aomatsu, Atsushi Yoden, Hiroshi Tamai
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

序論

急性前骨髄性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) の ATRA (all-trans retinoic acid) 療法は, その融合遺伝子 PML/RARA を分子標的とした分化誘導療法である^{1,2)}。ATRA 療法を行なうことで, 非常にマイルドに白血病細胞に作用し, 骨髄抑制が少なく, 容易に寛解導入を行えるようになった。小児科領域においても, ATRA は APL の寛解導入剤としてその地位は確立している^{3,4)}。ATRA は脂溶性の薬剤であり, 食事あるいは合併症が, ATRA の吸収・代謝に影響を及ぼす可能性がある。以前我々は, 日本の APL 患児における ATRA 薬物動態を検討してきた^{5~14)}。さらに消化管障害あるいは腎不全が合併した場合には, ATRA の代謝に影響を与えることを報告した^{10,11)}。今回我々は, クローン病の経過中に APL を発症した症例において, ATRA 血中動態を測定し得たので報告する。

症例

13歳の女兒。平成18年7月, 12歳の時に, 肛門周囲膿瘍にて近医を受診する。平成19年2月に膿瘍が難治性のため, 下部消化管内視鏡を施行したところ, クローン病を疑わ

れる。なお, 腹痛あるいは下痢などの他の腹部症状は, 認めない。同年3月に精査および加療目的にて, 当科に紹介入院となる。消化管検査(上部消化管内視鏡, 小腸造影)の結果, 小腸大腸型クローン病と診断される。メサラジン投与(2500mg/日)および食事療法(経腸栄養剤)にて, 治療開始となる。症状および検査所見が改善したため, 外来にて経過観察していた。8月よりプレドニゾロン(45mg/日)を開始し, 以後2-4週間毎に, 投与量を5mgずつ漸減していた。経腸栄養剤および食事療法も併用し, 外来での経過は順調であった。11月下旬に39℃の発熱, 下血を認め, 入院となった。

入院時身体所見

身長156cm, 体重49kg, 血圧96/50 mmHg, 心拍数112/分, 呼吸数18/分, 体温36.6℃。顔色は不良で, 眼瞼結膜に貧血を認める。肺野は清で, 心音は整・収縮期雑音を認める。腹部所見は, 平坦, 軟, 圧痛を認めず。また肝脾触知せず。

入院時検査所見(表1)

血液検査にて貧血(Hb 6.5g/dL)を認める。骨髄検査(細

表1 入院時検査所見

1) 血液検査

WBC	1360/ μ L	BUN	5mg/dL
Pro-my	0.5%	Cre	0.39mg/dL
Myelo	0.5%	CRP	1.2mg/dL
Neut	40%		
Lym	56%		
RBC	165万/ μ L	PT	97%
Hb	4.7g/dl	APTT	34.4sec
PLT	21.8万/ μ L	Fibrinogen	284mg/dL
		ATIII	100%
TP	5.0g/dL	D-dimer	1.44 μ g/mL
Alb	2.7g/dL	FDP	3.6 μ g/mL
T-Bil	0.2mg/dL	TAT-III	4.36ng/mL
AST	8U/L		
ALT	6U/L	RBP	2.3mg/dL
LDH	101U/L	sIL-2R	553U/mL

2) 骨髄検査

有核細胞数: 21.25万/ μ L
 Pro-My 68.8%, Myeloblast 1.1%, Faggot (+)
 表面マーカー: CD4, CD11b, CD13, CD15, CD16, CD33 陽性
 PML-RARA: FISH 73%, キメラ mRNA 3.0 \times 10⁴ copies/ μ g RNA
 WT1 mRNA: 1.7 \times 10⁵ copies/ μ gRNA
 染色体: 46, XX (40細胞分析)



1) 入院時

バウヒン弁の近傍に、血液が付着している潰瘍を認める。

2) 第47病日

(寛解導入療法第1コース終了後)
盲腸に比較的深い潰瘍が残存しているが、再生上皮が見られ、治癒過程である。終末回腸にも炎症性ポリープを伴った治癒過程の潰瘍を認める。

3) 第160病日

(強化療法第3コース終了後)
盲腸、終末回腸ともに潰瘍瘢痕化を認める。
ひだのひきつれを認める。内視鏡的寛解である。

図1 下部消化管内視鏡所見

胞数 $212,500/\mu\text{L}$ 、前骨髄球 68.8%) にて、APL と診断した。上部消化管内視鏡では、異常を認めなかった。下部消化管内視鏡では、上行結腸、盲腸に数か所の潰瘍を認めた(図1)。潰瘍底に血液の付着を認め、出血源と考えられた。小腸造影では、空腸に線状潰瘍、敷石様変化を認めるが、明らかな狭窄部位は認めなかった。

入院経過 (図2)

寛解導入療法第1コースとして、ATRA ($45\text{mg}/\text{m}^2$ 、経口投与、第1-35日)、シタラビン (Ara-C $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、静脈投与、第8-14日)、ダウノルビシン ($45\text{mg}/\text{m}^2$ 、静脈投与、第8-10日) を開始した。クローン病に対しては、メサラジンの投与および経腸栄養剤のみの絶食とした。ATRA 内服開始時の血中濃度測定を行ったところ、最高血中濃度 (C_{max}) $14\text{ng}/\text{mL}$ 、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) 4.1時間であり、 C_{max} の低値および T_{max} の遷延を認めた。そこで、開始11日目から投与量を2倍に増量し、食事摂取を開始した。この時点では C_{max} ATRA $32\text{ng}/\text{mL}$ であり、データの改善を若干認めた。治療開始15日目の骨髄では前骨髄球の分化を確認した。クローン病に関しても、第47病日の下部消化管内視鏡検査にて潰瘍病変の改善を認めた(図1)。

寛解導入療法第2コース (ATRA $135\text{mg}/\text{m}^2$ 、経口投与、第4-10日; Ara-C $3\text{g}/\text{m}^2 \times 2$ 回、静脈投与、第1-3日; ミトキサントロン (MIT) $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、静脈投与、第1日; メトトレキサート (MTX) /Ara-C/ハイドロコルチゾン (HDC)、髄腔内投与、第1日)。ATRA 投与量を3倍に ($135\text{mg}/\text{m}^2$) 増量した時の ATRA 薬物動態 (45日目) は、 C_{max} $877\text{ng}/\text{mL}$ および T_{max} 2.0時間であった。23日目の骨髄検査では寛解に至り、70日目に PML/RARA 融合遺伝子も消失した。

強化療法第1コース (ATRA $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、経口投与、第

4-10日; Ara-C $3\text{g}/\text{m}^2 \times 2$ 回、静脈投与、第1-3日; MIT $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、静脈投与、第1日; MTX/Ara-C/HDC、髄腔内投与、第1日)。ATRA 投与量 ($90\text{mg}/\text{m}^2$) を減量したところ、75日目の ATRA 薬物動態では、 C_{max} $581\text{ng}/\text{mL}$ および T_{max} 1.9時間であった。

強化療法第2および3コース (ATRA $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、経口投与、第4-10日; Ara-C $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、静脈投与、第1-5日; ピラルビシン $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、静脈投与、第1日; MTX/Ara-C/HDC、髄腔内投与、第1日)。130日目の ATRA 薬物動態 ($45\text{mg}/\text{m}^2$) では、 C_{max} $316\text{ng}/\text{mL}$ および T_{max} 1.2時間であった。

治療開始11か月後現在、維持療法中 (90日毎に ATRA $45\text{mg}/\text{m}^2 \times 15$ 日) であるが、APL では分子生物学的寛解を、クローン病では臨床的寛解を維持している (図1および2)。

考察

APL の ATRA 療法は、成人のみならず、小児においても、重要な寛解導入剤である^{3,4)}。ATRA 単独の寛解導入療法では、再発しやすいことから、化学療法との併用により、高率な寛解率を維持している。また ATRA 以外の寛解導入の治療法 (亜砒酸および新規レチノイド化合物 Am80) も開発され、治療の幅も広がっている^{15,16)}。白血病発症時において、生活習慣病以外の他疾患を併発していることもある。このような場合、それぞれの病態を考慮して、白血病治療を行う必要がある。炎症性腸疾患に造血器腫瘍を発症した報告も散見される^{17~19)}。しかし、炎症性腸疾患と造血器腫瘍の関係については、明らかではない¹⁷⁾。今回、我々は、クローン病罹患中に APL を発症した女兒において、ATRA 薬物動態を検討した。

寛解導入療法開始日では、 C_{max} ATRA ($14\text{ng}/\text{mL}$) および T_{max} ATRA (4.1時間) であり、 C_{max} の低値および T_{max}

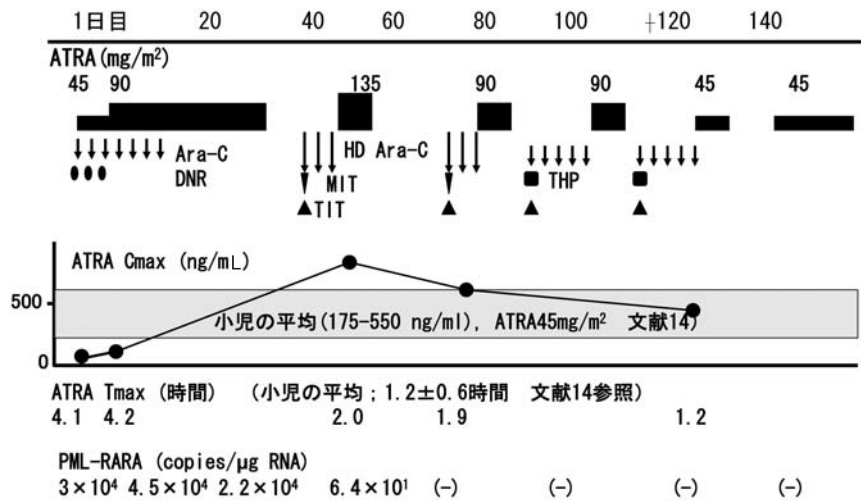


図2 入院経過およびATRA薬物動態

の遷延を認めた(図2)。小児のATRA薬物動態(45 mg/m²)において、CmaxおよびTmaxの平均値は、それぞれ352±173.6ng/mL、1.2±0.6時間である¹⁴⁾。そのため、ATRA(135 mg/m²)に増量したところ、Cmax ATRA(877ng/mL)は、上昇した。治療開始130日目のCmax ATRA(316ng/mL、45 mg/m²)は、既報告の範囲内であった。すなわち、クローン病の病状が強い場合は、Cmax ATRAが抑制された。またクローン病の病状が落ち着くと、Cmax ATRAは改善した。治療開始時におけるATRA Cmaxの低値は、クローン病の活動状態が影響していることが考えられた。化学療法開始後、クローン病の病勢が落ち着いたので、ATRA薬物動態が改善したことが示唆された。

ATRA薬物動態を検討したクローン病の症例は少ない。佐々木らは、クローン病において小腸切除後のAPL発症例においてATRA動態を報告している²⁰⁾。この報告におけるクローン病の病状は比較的落ち着いている時期の薬物動態であり、この患者のATRA薬物動態は、正常範囲内であった。ATRAは脂溶性であり、主に小腸で吸収される。この症例から、たとえ小腸切除による短腸であっても、小腸におけるATRAの吸収は正常であったと考えられる。我々の症例では、クローン病の急性期では、ATRA薬物動態のパラメーター(Cmax)は、低値を呈した。これは、ATRA吸収が抑制されていたことが示唆される。クローン病の病態の改善とともに、ATRA薬物動態も改善してきたことから、小腸病変がATRA薬物動態に影響していた可能性がある。

今回の症例では、ATRA投与後23日目で、骨髄の寛解に至った。この時のATRA薬物動態は、まだ低値であった。しかし、APL細胞は分化傾向を示したため、この症例におけるAPL細胞はATRA感受性が高かったことが推測される。分子生物学的寛解は、70日目であった。この時は化学療法剤を併用しているため、ATRA単独の効果か否かは、不明である。いずれにしても、クローン病の急性期では、ATRA薬物動態への影響が考えられるため、そのAPLの治療戦略には

ATRA薬物動態に留意することが必要である。APLのATRA療法において、消化器系疾患を合併する場合、ATRA薬物動態を考慮するべきであることが示唆された。

追記

この論文の内容は、下記の雑誌に掲載された。

Reduced plasma all-trans retinoic acid level in a Crohn's disease patient with acute promyelocytic leukemia
Kimitaka Takitani, Akiko Inoue, Chihiro Kawakami, Hiroshi Miyazaki, Tomoki Aomatsu, Atsushi Yoden, Kaoru Suzuki, Hiroshi Tamai
Leukemia & Lymphoma. 2009 ; 50 : 300-302.

謝辞

いつも多大な事務および実験に協力して下さる小児科研究室補助員の吉村由美子氏、本田和美氏に深謝いたします。またATRA薬物動態を解析して下さった大阪医科大学附属病院薬剤部の鈴木薫先生に感謝いたします。なおこの研究は、日本白血病基金、大阪対ガン協会、母子健康協会、大阪難病研究財団、科学研究費補助金(課題番号:14770377)の助成を受けました。

文献

- 1) Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. Blood 2008;111:2505-2515.
- 2) Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia as a paradigm for targeted therapy. Semin Hematol 2004;41:27-32.
- 3) Mantadakis E, Samonis G, Kalmanti M. A comprehensive review of acute promyelocytic leukemia in children. Acta Haematol 2008;119:73-82.
- 4) Gregory J Jr, Feusner J. Acute promyelocytic leukaemia in children. Best Pract Res Clin Haematol 2003 ; 16 :

- 483-494.
- 5) 瀧谷公隆, 川村尚久, 山口 仁, 他. All-*trans* retinoic acid の単独投与で3年間寛解を維持している再発急性前骨髄性白血病の1例. 臨床血液 1995;36:147-152.
 - 6) Takitani K, Tamai H, Morinobu T, et al. Pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid in pediatric patients with leukemia. Jpn J Cancer Res 1995;86:400-405.
 - 7) Takitani K, Tamai H, Morinobu T, et al. 4-oxo retinoic acid for refractory acute promyelocytic leukemia in children with all-*trans* retinoic acid therapy. J Nutr Sci Vitaminol. 1995;41:493-498.
 - 8) Takitani K, Koh M, Zhu CL, et al. Expression of retinoic acid receptor-target genes during retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2003;17:646-648.
 - 9) Takitani K, Inoue A, Koh M, et al. Pharmacokinetics of low-dose all-*trans* retinoic acid in Japanese children with cancer. J Nutr Sci Vitaminol 2004;50:219-221.
 - 10) Takitani K, Nagai K, Kanbe E, et al. Pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid in acute promyelocytic leukemia patients on dialysis. Am J Hematol 2003;74:147-148.
 - 11) Takitani K, Nakao Y, Kosaka Y, et al. Low plasma level of all-*trans* retinoic acid after feeding tube administration for acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol 2004;76:97-98.
 - 12) Takitani K, Hino N, Terada Y, et al. Plasma all-*trans* retinoic acid level in neonates of mothers with acute promyelocytic leukemia. Acta Haematol 2005;114:167-169.
 - 13) 瀧谷公隆, 玉井 浩. 急性前骨髄性白血病患児におけるレチノイン酸薬物動態の検討. 日小臨薬誌 2005;18:132-134.
 - 14) Takitani K, Koh M, Inoue A, Kawakami C, Kuno T, Tamai H. Pharmacokinetics of all-*trans* retinoic acid in adults and children with acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol 2006;81:720-721.
 - 15) Chou WC, Dang CV. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in therapy and molecular basis of response to arsenic therapies. Curr Opin Hematol 2005;12:1-6.
 - 16) Ohnishi K. PML-RAR α inhibitors (ATRA, tamibaroten, arsenic trioxide) for acute promyelocytic leukemia. Int J Clin Oncol 2007;12:313-317.
 - 17) Friedman S. Cancer in Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:621-639.
 - 18) Caspi O, Polliack A, Klar R, Ben-Yehuda D. The association of inflammatory bowel disease and leukemia-coincidence or not? Leuk Lymphoma 1995;17:255-262.
 - 19) Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF, Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. Inflamm Bowel Dis 2001;7:106-112.
 - 20) 佐々木紀彰, 緒方憲太郎, 榎屋愛, 他. クロウン病を合併した残存小腸120cmの急性前骨髄球性白血病患者における経口レチノイン(all-*trans* retinoic acid: ATRA)の体内動態. 医療薬学 2007;33:66-69.

日齢43よりパミドロネート周期的点滴静注療法を導入した骨形成不全症の1例

若林 仁美¹⁾, 富家 俊弥¹⁾, 村瀬 正彦²⁾, 宮沢 篤生²⁾, 佐々木 寛²⁾, 水野 克巳²⁾, 板橋 家頭夫²⁾, 村山 純一郎¹⁾
1) 昭和大学病院薬剤部, 2) 昭和大学医学部小児科学教室

A Short-Term Evaluation of Cyclic Intravenous Pamidronate Therapy in 43-days Old Infant with Osteogenesis Imperfecta

Hitomi Wakabayashi¹⁾, Toshiya Fuke¹⁾, Masahiko Murase²⁾, Atsuo Miyazawa²⁾,
Hiroshi Sasaki²⁾, Katsumi Mizuno²⁾, Kazuo Itabashi²⁾, Jun-Ichiro Murayama¹⁾
1) Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital
2) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

要旨

重症型の骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta) に対するビスフォスフォネート製剤の有効性が示されて以来, 我が国でも多くの有効例が報告されているが, 小児科領域でのビスフォスフォネート製剤の使用は症例数も少なく, 且つ保険適応外であり効果および副作用を注意深く観察する必要がある。今回, 骨形成不全症Ⅲ型と診断された児に「骨形成不全症の診療ガイドライン」に従ってパミドロネート注射剤を周期的点滴静注療法により日齢43から2か月間隔で投与した。その結果, 呼吸状態が安定すると共に運動が活発化し, 現在順調に経過している1症例を経験した。小児科領域では有効性が報告されているにも関わらず依然として保険適応外使用を余儀なくされている薬剤が多数存在する。エビデンスのある多くの治療薬が小児に対しても適応拡大となり, 最適な治療を選択し提供できる環境づくりも我々の責務である。

緒言

骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta) は易骨折性や進行性の骨変形といった骨脆弱性症状を主徴とする先天性骨疾患である。成長障害, 青色強膜, 歯牙形成不全, 難聴など多彩な結合組織症状を示し, 発生頻度は約2万出生に1人といわれる¹⁾。主にI型コラーゲン遺伝子の変異に伴い結合組織の主要成分であるI型コラーゲンが質的・量的異常を来すことで発症する²⁾。病型分類として現在最も広く用いられているSillenceの分類では遺伝形式, 臨床像, X線像によって骨形成不全症をI~IV型に分類している³⁾が, 現在では他の遺伝子欠損や遺伝子変異が原因で発症した例の報告もあり, さらにいくつかの型に分類されている^{4~7)}。

Glorieuxらは重症型であるII型・III型の骨形成不全症例に強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤を投与し, 骨折回数の減少, 骨密度の増加が認められたことを報告している⁸⁾。これ以降, 我が国においてもビスフォスフォネート製剤を積極的に使用し乳児の成長障害改善などを認めた有効例が多く報告されている^{9~13)}。日本小児内分泌学会はパミドロネート二ナトリウム (Disodium 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate pentahydrate) (以下パミドロネート)

注射剤の使用により多くの乳児に成長障害改善が認められていることから, 最近「骨形成不全症の診療ガイドライン」(以下ガイドライン)を作成し, パミドロネート注射剤の有効かつ安全な使用基準を提示した¹⁴⁾。パミドロネート注射剤は骨形成不全症や小児に対する使用が保険適応外の薬剤であり, 乳児への使用症例報告も十分ではないため効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

今回, 当院小児科に入院した骨形成不全症Ⅲ型の児に日齢43よりパミドロネート注射剤の周期的点滴静注療法を導入し, 大きな副作用なく投与でき, 自発運動の活発化を認めた症例について治療経過を報告する。

症例

患者: 在胎37週1日, 出生体重2,500g, 女児。

家族歴: 骨系統疾患および他の先天性疾患なし。

妊娠分娩歴: 前医で不妊治療により妊娠した。胎児超音波検査で多発骨折, 胸郭低形成を指摘されたため当院へ母体搬送となる。在胎37週1日, 体重2,500g, 予定帝王切開で出生し, Apgar score 1分値5点, 5分値9点であった。

入院時現症: 体重と頭囲は在胎週数相当であったが, 身長は44cmと在胎週数に比して-1.5SDの低身長を認めた。また, 青色強膜と四肢関節屈曲および不自然な角度での伸展を認めた。皮膚色はやや蒼白で, 陥没呼吸を認めたため経鼻的陽圧換気を開始した。

入院時検査所見: 血液生化学検査 (Table 1) でクレアチンキナーゼが639IU/L (新生児基準値¹⁵⁾: 216±80IU/L) と高値を示した。単純X線写真では四肢に多発骨折と骨変形, 胸部に肋骨の数珠状の変形, および狭いベル型の胸郭を認め (Figure 1), 本患児は骨形成不全症Ⅲ型と診断された。

倫理的配慮: ガイドラインに準じ早期からパミドロネート注射剤の周期的点滴静注療法を導入を考慮したが, 骨形成不全症に対するパミドロネート注射剤の投与は保険適応外使用であるため, 昭和大学医学部医の倫理委員会にて承認を得た後, 児の両親に本剤を治療に使用する理由, 期待される効果, 起こり得る副作用について十分に説明し, 文書で同意を取得して治療開始となった。

Table 1 入院時血液検査所見

白血球 WBC	21800 / μ L	アスパラギン酸, 2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素 AST	39 IU/L
ヘモグロビン Hb	15.2 g/dL	アラニン, 2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素 ALT	9 IU/L
血小板 Plt	44.7×10^4 / μ L	乳酸脱水素酵素 LDH	474 IU/L
総蛋白 TP	5.8 g/dL	アルカリフォスファターゼ ALP	466 IU/L
アルブミン Alb	3.6 g/dL	クレアチンキナーゼ CK	639 IU/L
尿素窒素 BUN	9.0 mg/dL	カルシウム Ca	10.3 mg/dL
クレアチニン Cr	0.5 mg/dL	リン P	5.5 mg/dL

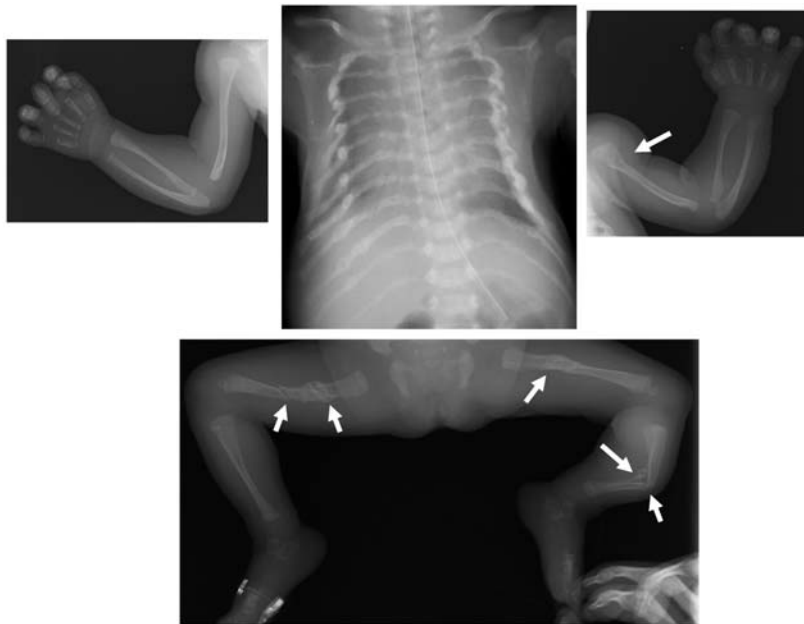


Figure 1 入院時単純X線写真

治療経過：用法・用量は0.5mg/kg \times 3日間投与を1クールとし、投与間隔は2ヶ月とした¹⁴⁾。パミドロン酸の濃度が0.1mg/mLとなるよう生理食塩液で調製し、点滴時間は5時間とした。一般に本剤投与により発熱、感冒様症状、白血球減少、低カルシウム血症などの副作用が現れることがあるため投与期間中は体温を測定、血液学的検査として白血球数、血清カルシウム濃度、血清リン濃度を測定することとした。パミドロン酸注射剤の臨床試験において特に初回投与時に副作用（おもに発熱）の発現頻度が高いことが報告されているため、初回クールに限り1日目に0.25mg/kgを投与して状態を観察し、症状の軽快後、残り2日間0.5mg/kgを投与することとした¹⁰⁾。また、低カルシウム血症の予防目的で乳酸カルシウムとアルファカルシドールの内服を併用した。治療効果の評価目的で

血中骨型アルカリフォスファターゼ（以下骨型ALP）、尿中I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド（以下尿中NTX）およびDual X-ray absorptiometry法（以下DXA法）により骨密度（以下BMD）を測定した。

本症例に対して日齢43に0.25mg/kgの投与を行った。日齢44にパミドロン酸の副作用と考えられる38.6 $^{\circ}$ Cの発熱を認めたが、クーリングにより日齢45には解熱した。それ以降は発熱することなく日齢49、50に0.5mg/kgを投与して1クール目を終了した。呼吸状態の改善に伴い経鼻酸素投与に移行したが、夜間に二酸化炭素の貯留傾向を認めたため夜間のみ陽圧呼吸管理を続けた。経過中の血清およびイオン化カルシウム値に変動を認めなかったことから、乳酸カルシウムとアルファカルシドールの内服はパミドロン酸投与時のみの併用

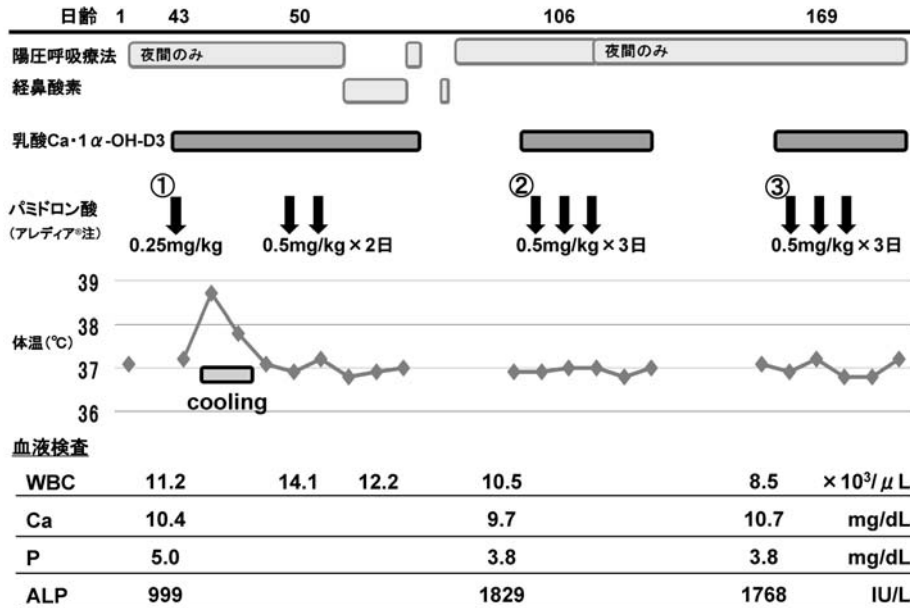


Figure 2 治療経過

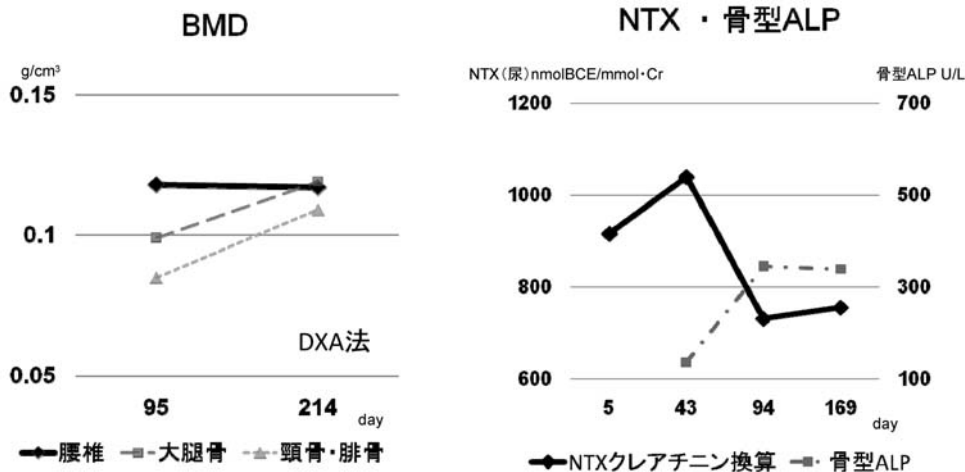


Figure 3 骨密度 (BMD), 骨代謝マーカーの推移

とした。その後3クール終了まで発熱も無く呼吸状態は安定、白血球数の変動や肝・腎障害を認めず現在に至っている (Figure 2)。治療後から児の運動が活発化し、上肢を動かしておもちゃを叩くなどの動作が多く観察された。

入院時に既に存在した骨折の仮骨形成と、治療開始直前までに計11ヶ所の骨折をX線画像所見で認めた。2クール目終了までの約4ヶ月間で新規骨折が計9ヶ所であった。

腰椎BMDは1クール後(日齢95)と3クール後(日齢214)で変化を認めなかった。大腿骨と頸骨・腓骨BMDは低値ながらも共に増加した。ALPは出生後から増加し日齢94には1,829 IU/L (1-12ヵ月基準値¹⁵⁾: 286±57 IU/L) と高

値を示した。骨型ALPもこれに伴って340 IU/Lと上昇した。一方、尿中NTXは治療開始後に低下を認めた (Figure 3)。

考察

本症例は子宮内骨折、骨折に伴う四肢の変形、胸郭尾側の膨隆によるベル型胸郭、青色強膜などの所見を総合的に判断し骨形成不全症Ⅲ型と診断された。Ⅲ型は進行性の骨変形と成長障害を示し、活動性は著しく制限され歩行不能となる例が多い重症型である。

ビスフォスフォネート製剤は最近10年間で小児の重症型骨形成不全症に対する効果的な治療法として位置づけられるよ

うになった⁹⁻¹³⁾。

パミドロン酸注射剤は悪性腫瘍による高カルシウム血症、乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法との併用）に保険適応がある。投与されたパミドロン酸は骨に吸着して破骨細胞に取り込まれ、細胞内メバロン酸経路においてファルネシル二リン酸合成酵素の活性を阻害することにより、破骨細胞の機能喪失やアポトーシスを誘導し骨吸収を抑制すると考えられている¹⁶⁾。すなわち、パミドロン酸はその作用機序から骨吸収の亢進を示す骨形成不全症への効果を十分に期待できる薬物であり、その有効性に関しては数多く報告されている。しかし骨形成不全症や小児への投与には保険適応ではないのが現状である。

パミドロン酸注射剤の主な副作用は発熱、トランスアミナーゼの上昇、貧血、嘔気、悪寒とされる。特に発熱は10%以上の頻度で認められ、発生機序としてインターロイキン1 (IL-1) およびインターロイキン6 (IL-6) の関与が考えられている^{17,18)}。発熱の多くは2-3日で自然軽快するか、非ステロイド性抗炎症薬やアセトアミノフェンにより速やかに解熱するといわれている^{19,20)}。本症例でも初回投与翌日に38.6°Cの発熱を認めた。クーリングにより解熱し治療を要さなかったことから同機序による発熱であったと推測された。その他の副反応は認めなかった。本剤を乳児期早期から使用した報告例は少ないが、注意深く観察して投与することにより本症例に対して安全に使用することができた。また、パミドロン酸注射剤の使用後に呼吸状態が増悪するとの報告例があり²¹⁾、本症例で当初危惧したが増悪は認めなかった。

通常、ビスフォスフォネート製剤の治療効果は年単位の長期継続評価が必要である。今回、治療開始から約5か月の短期経過で、total BMDは増加傾向にあるものの、有効性の指標としておもに比較される腰椎BMDにおいて日齢95、日齢214の測定では変化を認めなかった。乳児を対象とした報告では各症例で治療に良好に反応しBMDは増加している^{10,11,20)}。初期のBMDが低値の場合の治療反応性への影響は不明であるが、パミドロン酸注射剤投与後に測定したBMDは0.12g/cm²未満と著しく低く、治療開始前はさらに低値であったと推測され、これが骨折を生じた最大の理由と考えられた。児の成長と治療の継続により長期的には腰椎BMDの増加が期待される²²⁾。一方で体動の活発化により治療下で骨折が生じる例¹³⁾もあり、本症例でも治療経過中に児が活発に四肢を動かすようになったことから、周期的点滴静注療法導入後の新たな骨折は体動が増加したことも大きく関与していると推察された。ビスフォスフォネート製剤による治療が劇的な骨痛改善をもたらすことが示されており¹⁴⁾、本症例での四肢運動の活発化は、発達による要因だけでなく骨痛の改善による要因も関与したと考えられる。また、治療の評価には該当しないが、薬剤管理指導を通し、児の体動の活発化は保険適応外の薬剤を使用することに対する両親の不安を払拭するほどの安堵感を与えているような印象を受けた。

ALPは新生児期に成人の約3倍程度と最も高値を示し、その後徐々に低下する¹⁵⁾。本症例では出生後から徐々に増加、乳児期に高値を示し、骨型ALPもそれを反映して高値となっ

た。通常、骨型ALPは乳児期に高値を示すがその後低下し、思春期に再び増加してピークを示す²³⁾。骨型ALPの上昇は骨形成の亢進状態を示しており、依然として繰り返される骨折の治癒過程における骨新生の影響と考える。一方、尿中NTXは他の報告^{10,11,13)}同様に低下し、これはビスフォスフォネート製剤による骨吸収抑制作用の発現によるものと推察された²⁴⁾。両マーカーとも今後数年間の継続投与、あるいは成長により低下すると予想される^{12,25)}。

本症例はビスフォスフォネート製剤以外の薬剤では治療効果が期待できないことからパミドロン酸注射剤を慎重に使用したが、短期的に骨痛の改善によると考えられる体動増加と骨吸収抑制による尿中NTXの低下を認め、発熱以外の副作用を認めず使用することができた。今後は薬剤の副作用だけでなく成長や発達を含め長期的に影響を観察、評価する必要がある。

骨形成不全症に対するビスフォスフォネート製剤の投与期間に関する統一した見解はないが、骨折予防の観点から少なくともBMDが正常域に達するまで慎重な観察下での投与が必要であり、本症例の治療期間は長期に及ぶと考えられる。現在、海外ではさらに強力な骨吸収抑制作用を示すビスフォスフォネート製剤であるゾレドロン酸を用いた研究が進行中である²⁶⁾。ゾレドロン酸の骨吸収抑制作用はパミドロン酸の約850倍と推測されている²⁷⁾。ゾレドロン酸は投与時間が15～30分程度と格段に短く希釈液量も少ないという利点があるため、臨床応用されれば長時間に及ぶ安静保持や大量の輸液負荷が難しい小児患者にとってより負担の少ない治療法になることが期待される。

ビスフォスフォネート製剤の登場により骨形成不全症治療は進展し、患者や家族に大きな利益がもたらされるようになった。しかし、本剤の骨形成不全症に対する使用は保険適応外である。同様に小児科領域ではやむを得ず保険適応外使用する医薬品の有効性と安全性が報告され、広く認知されているにも関わらず依然として保険適応外使用を余儀なくされる医薬品が多数存在する。これらは治療開始までに倫理的、臨床薬理的エビデンスの収集と吟味など多様な手続きを要するため治療が遅れること、保険適応外であるため治療費の自己負担が生じること、さらに有害事象が発生した際に副作用の被害救済制度が適用されないことなど、多くの解決すべき課題を抱えているのが現状である。その解決策のひとつとして、すでにエビデンスのある多くの治療薬が小児に対して安全に使用できるよう、小児への適応拡大が望まれる。現在、厚生労働省主導で「小児薬物療法検討会議」、 「未承認薬使用問題検討会議」が開催されており、進展は遅いもののより良い解決に向かっていく。様々な面で不安を抱くことなく、最適な治療を選択し提供できる環境づくりも我々の責務であると考える。

なお、この論文の一部は第35回日本小児臨床薬理学会で発表した。

文献

- 1) Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. *Adv Pediatr* 1988;35:391-426.
- 2) Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990;46:293-307.
- 3) Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in Osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-116.
- 4) Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15:1650-1658.
- 5) Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17:30-38.
- 6) Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002;31:12-18.
- 7) Cabral WA, Chang W, Barnes AM, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007;39:359-365.
- 8) Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of Pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-952.
- 9) 篠原麻由. 骨形成不全症に対するビスホスフォネートの効果. *日小児会誌* 2002;106:1427-1433.
- 10) 井上勝, 難波範行, 上田晃三, 他. 乳児骨形成不全症に対する pamidronate 治療. *日内分泌会誌* 2003;79:68-72.
- 11) 井上勝, 田中弘之. ビスホスフォネートにより著明に改善した乳児骨形成不全症の症例. *治療学* 2003;37:87-90.
- 12) 木里頼子, 西久保敏也, 石川直子, 桑原勲, 上辻秀和, 田中弘之. 骨形成不全症ⅡA型に対するパミドロネート治療. *日小児会誌* 2005;109:43-48.
- 13) 松林みのる, 海野大輔, 大野綾子, 有井直人, 寒竹正人, 金子堅一郎. 生後1ヵ月よりビスホスホネート治療を開始した骨形成不全症の乳児. *小児臨* 2007;60:1561-1565.
- 14) 田中弘之, 田中敏章, 神崎晋, 他. 骨形成不全症の診療ガイドライン *日小児会誌* 2006;110:1468-1471.
- 15) 「小児内科」「小児外科」編集委員会編. 小児臨床検査のポイント. 東京医学社, 東京, 2005.
- 16) Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2978.
- 17) Gallacher SJ, Fraser WD, Cruickshank AM, Shenkin A, Boyle IT. The response of plasma interleukin-6 (IL-6) to Pamidronate. *Bone* 1990;11:384.
- 18) 橋本眞明, 入来正躬. 発熱のメカニズム—発熱性サイトカインの中核作用機序. *医のあゆみ* 1993;11:855-856.
- 19) 粉川庸三, 尾浦正二, 金子政弘, 山本修司, 木下貴裕. パミドロネート90mgの60分投与の安全性. *乳癌の臨床* 2006;21:363-365.
- 20) DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35:1038-1045.
- 21) Munns CF, Rauch F, Mier RF, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35:231-234.
- 22) Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;87:562-563.
- 23) Tobiume H, Kanzaki S, Hida S, et al. Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker for bone formation and response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2056-2061.
- 24) 日本骨粗鬆症学会. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版). *Osteopor Jpn* 2004;12:191-207.
- 25) Mora S, Prinster C, Proverbio MC, et al. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int* 1998;63:369-374.
- 26) Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:55-63.
- 27) Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-751.

速放性 methylphenidate から OROS[®] MPH に変更した ADHD 症例の臨床的検討

山下 裕史朗, 渋谷 郁彦, 原 宗嗣, 大矢 崇志, 永光 信一郎, 松石 豊次郎
久留米大学医学部小児科

Clinical Analyses of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Switched
from Immediate-release MPH to OROS^R MPH

Yushiro Yamashita, Ikuhiko Shibuya, Munetsugu Hara, Takashi Ohya, Shin-ichiro Nagamitsu, Toyojiro Matsuishi
Department of Pediatrics & Child Health, Kurume University School of Medicine

要旨

速放性 methylphenidate (IR MPH) から OROS[®] MPH (コンサータ[®]) に切り替えた小児例について、IR MPH と比較したコンサータ[®] の効果、副作用、保護者の満足度を検討した。

対象は、7～17歳、35名の IR MPH を内服している ADHD 児で、コンサータ[®] 変更前後の ADHD、反抗挑戦性障害スケール、副作用チェックリスト、保護者満足度を検討した。35名全員で変更可能で、変更後4週間での保護者による評価で、ADHD、反抗挑戦性障害スケールは有意に改善し、88%の保護者が切り替えに満足していた。IR MPH と比較して目立った副作用もなかった。IR MPH からコンサータ[®] 変更は ADHD 症状の改善に役立ったが、ただ1例、保護者が子どもの夜間学習時の集中困難を訴えた。

Abstract

The purpose of this study was to assess the impact of switching from immediate release (IR) methylphenidate (MPH) to OROS[®] MPH (Concerta[®]) in Japanese children with ADHD. Children with ADHD aged 7～17 (n=35) who were maintained on their current IR MPH regimen (5～45mg), were switched to 18～54 mg OROS[®], once daily depending on pre-study daily IR MPH dose. ADHD and oppositional defiant disorder (ODD) symptoms, side effects checklists by parents, and parental satisfaction were evaluated after 4 weeks switching from IR MPH. Switching was successful in all the children. Parents ADHD rating scale and ODD symptoms had significantly improved. Approximately 88% of parents were satisfied with the switching. The side effects were almost the same with IR MPH. Switching from IR MPH to OROS[®] improved symptom control in children with ADHD. Only one parents complained of their son's difficulty in learning due to inattention at night time.

緒言

注意欠陥多動性障害 (Attention deficit hyperactivity dis-

order: ADHD) の治療をめぐって、わが国では平成19年秋から20年はじめにかけて大きな転換期を迎えた。近年のリタリン[®] の乱用や高値での売買、流用などの社会的問題から、平成19年10月に速放性 methylphenidate (リタリン[®]) の適応が、それまでのナルコレプシー、難治性および遷延性うつ病からナルコレプシーに限られ、厳しい流通規制がとられたため、実質的には、ADHD への適応外使用ができなくなった。新たに保険適応を得た長時間作用型 MPH (コンサータ[®]) が、平成19年12月から使用可能となり、リタリン[®] を内服していた ADHD 児がコンサータ[®] にすべて変更を余儀なくされた^{1,2)}。

リタリン[®] からコンサータ[®] へ切り替えた小児例のリタリン[®] と比較したコンサータ[®] の効果、副作用、保護者の満足度を検討した。

対象と方法

平成20年1月～2月にリタリン[®] からコンサータ[®] へ処方変更した久留米大学小児科小児神経外来受診中の ADHD 小児例について、保護者へ副作用チェックリスト (食欲低下、運動チック、頭痛、腹痛、元気がない、すぐ泣く、孤立、幻覚・幻聴、睡眠障害など12項目の症状の有無と「あり」の場合は、軽度、中等度、重度かを選択)、ADHD と反抗挑戦性障害の Rating Scale (DSM-IV TR をベースとしたもので各4段階評価)、内服変更4週間以降のメリットとデメリットの自由記載、満足度 (5段階評価) を質問紙を用いて調査した。コンサータ[®] 投与量は、適正使用ガイド³⁾ に準じた。

結果

今回、切り替えた小児の年齢は7歳～17歳で、すべて男児であった。35名全員で切り替え可能であり、錠剤が内服できない児はいなかった。リタリン[®] 内服量は、5～45mg (Mean±SD; 17.6±8.8mg)、コンサータ[®] 変更後の内服量は、18～54mg (Mean±SD; 27.0±11.6mg) と有意に増加した (p<0.01)。保護者による評価が可能であった30例のコンサータ[®] 変更前・後の ADHD-RS スコアは、改善21例、変化なし6例、増悪3例であった。ADHD-RS、反抗挑戦性障害 RS と

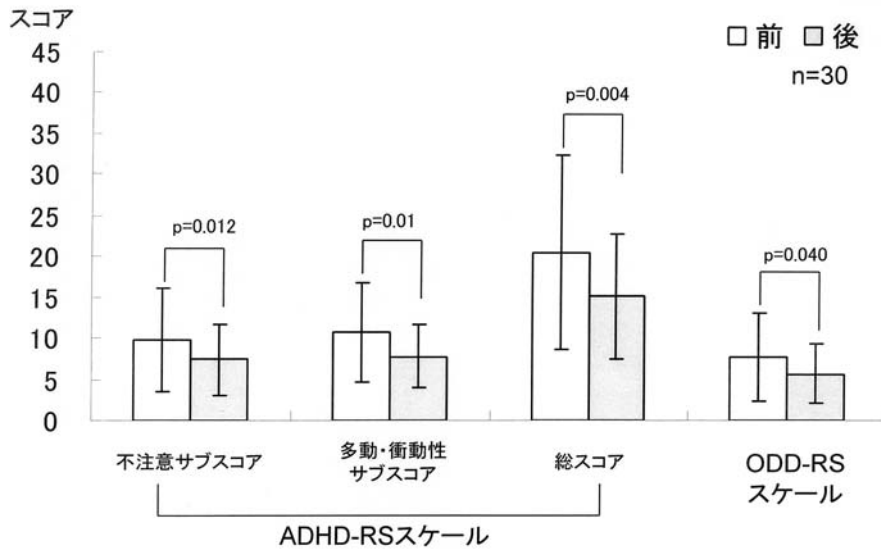


図1 コンサータ前後のADHD, 反抗挑戦性障害 Rating Scale 変化 保護者評価

も切り替え前後で有意にスコアが改善した (図1, $p < 0.05$)。保護者満足度は、とても満足1例, 満足11例, まずまず20例, 不満3例, とても不満0例 (平均3.3) であった (図2)。副作用としては、リタリン®と比較して、特に目立ったものはなく、食欲低下7例 (20%), 睡眠障害 (2例は食欲低下例と重複) 5例 (14%), チック, 腹痛, 頭痛各1例 (3%) であった。1名のみ運動性チックのため投与を中止したが、チックは軽微であった。保護者からの意見として、効果持続が長い (4例), 昼の服薬が不要で良い (3例), 服薬直後におとなしくなりすぎない (2例) などが利点としてあげられた。欠点として効果の立ち上がりにやや時間がかかる (2例), 夕のリタリン®内服時と比較して、夕食以後の効果がなく、受験勉強が困難 (中学3年の1例) になった。ただし、立ち上がりに時間がかかると保護者が述べた2例は、朝食後ではなく、朝食前に服薬することによって、問題は解決した。夜間の受験勉強に集中できないケースでは、朝食後に27mgを内服し、昼食前にさらに27mg内服することによって、朝1回の54mg内服よりも、夕食後の集中がやや改善したが、速放性 methylphenidate を夕食後に内服していた時のほうが、集中が良く書字もきれいであった。

考察

海外では、多くの国で様々な剤形の MPH や非中枢神経刺激薬が市販されており、わが国のように速放性 MPH から OROS® MPH へ大幅な切り替えを行ったという研究はほとんどない³⁾。

Remschmidtらは、ドイツ5箇所と英国6箇所で multicenter open-label study を行い、速放性 MPH から OROS® MPH への切り替え後、21日での効果や副作用に関して報告している⁴⁾。105名の6~16歳のADHD児が対象となり、99名 (94.3%) が、切り替えに成功した。

切り替え前後でIOWA Connors 評価尺度の不注意/多動と

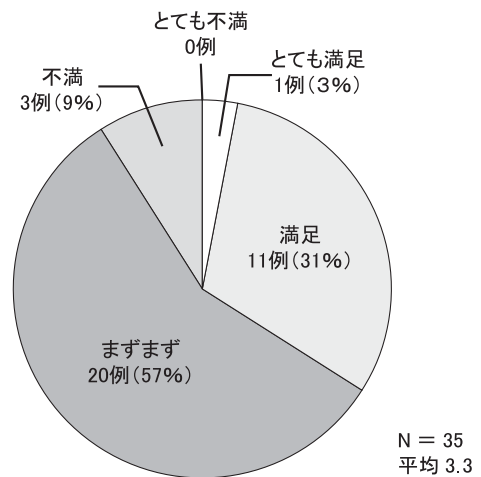


図2 保護者の治療満足度

反抗挑戦性スコアは、保護者、教師評価とも有意な改善を示した。我々の症例も、保護者のみの評価であるが、Remschmidt同様ADHD症状や反抗挑戦性障害症状が有意に改善した。これは、おそらくコンサータ®が朝から帰宅後まで長時間作用しているため、帰宅直後の宿題などの課題遂行や、保護者への反抗的態度や指示への不服従などの反抗挑戦性症状が目立たないため、保護者評価が良くなったものと推測する。保護者満足度は、満足 (31%) とまずまず (57%) をあわせると88%と満足度が高いことも、保護者が家庭での効果を速放性 MPH よりも感じている事実を反映しているものと考えられる。Pelhamらも、模擬クラスを利用した夏季治療プログラムの中で速放性 methylphenidate の1日3回投与と、OROS® MPH 1日1回朝投与の効果について経時的行動評価や教師・保護者への質問紙を用いて比較している。模擬クラスでの行動評価や課題遂行は、両者で有意差はなく、保護者のADHD

評価尺度3つのうち2つが、OROS[®] MPH1日1回朝投与のほうが、速放性 methylphenidate の1日3回投与よりも、有意に良かったと報告している⁵⁾。また、保護者満足度もOROS[®] MPHのほうが高かった。

副作用に関しては、Remschmidtらは、頭痛、腹痛、チックを2%以上に認めたとしている。8例(7.6%)は効果不十分、5例(4.8%)は副作用のため中止しているが、その内訳は、睡眠障害、頭痛、攻撃性、体重減少であった。Pelhamらの報告では、食欲低下や睡眠障害は、速放性 methylphenidate の1日3回投与と、OROS[®] MPH1日1回朝投与では、差がなかったと報告している⁵⁾。我々の症例では、効果不十分が3例(8.6%)、1例(3%)は、軽い運動チックの出現のため中止した。リタリン[®]使用時のおとなしくなりすぎる(米国の文献では、「ゾンビ様になる」と表現している)問題がなく、自然な効き目であるということをメリットとしてあげた保護者が2名いた。これは、コンサータ[®]の特徴であり、立ち上がりがゆっくりであることがメリットでもあり、デメリットにもなりうる。持続時間は約12時間であり、夕食前までは効いていても、受験勉強が必要な小児では、夕食後にコンサータ[®]の効果が切れたときが問題になりうる。朝の立ち上がり時、夜間に少量のリタリン[®]を使用したり、非中枢神経刺激薬で効果持続が24時間であるアトモキセチン(平成21年夏にわが国でも市販)を併用することで解決可能かもしれない。今回、投薬を受けた小児自身への聴き取り調査は行っていないが、OROS[®] MPH使用によって、学校での内服が避けられるというメリットは、内服を忘れやすいADHD児には大きなメリットであり、また学校での内服によるスティグマを避けられるという意味でも大きい。

結論

コンサータ[®]は、リタリン[®]と比較して同等以上の効果があり、学校で内服しなくて良いメリットがある。副作用も大差ない

が、立ち上がりや夜間の効果にやや問題がある。速放型 MPH (リタリン[®]) が併用できれば、よりオーダーメイドの薬物治療が可能になる。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費「発達障害の新しい診断・治療法開発に関する研究」(19A-6)、文部科学省科学研究費基盤研究(C)「ADHDのSTPの効果に関する脳科学的検討」(19591231)研究費によって行われた。

文献

- 1) 渡部京太. 長時間作用型薬物について: 長時間作用型メチルフェニデートとselective NRIs. 齋藤万比古, 渡部京太編. 第3版注意欠陥多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京, 2006; pp.153-156.
- 2) 齋藤万比古, 鈴木祐貴子. ADHDの薬物療法. 臨床精神医学 2008; 37: 167-174.
- 3) 市川宏伸, 齋藤万比古, 宮島祐, 山下裕史朗監修. コンサータ錠適性使用ガイド. ヤンセンファーマ株式会社, 東京, 2007.
- 4) Remschmidt H, Hoare P, Ettrich C, et al. Symptom control in children and adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS[®] MPH Results of a 3-weeks open-label study. Eur Child Adolesc Psychiatry 2005; 14: 297-304.
- 5) Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. Pediatrics 2001; 107: E105. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/6/e105>.

新生児集中治療室における抗菌薬の適正使用に関する調査

大久保 賢介¹⁾, 河田 興³⁾, 久保井 徹²⁾, 安田 真之²⁾, 日下 隆²⁾, 今井 正¹⁾, 磯部 健一¹⁾, 伊藤 進¹⁾

1) 香川大学医学部小児科

2) 香川大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部

3) 国立病院機構香川小児病院 総合周産期母子医療センター新生児科

Research on Optimal Use of Antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit

Kensuke Okubo¹⁾, Kou Kawada³⁾, Toru Kuboi²⁾, Saneyuki Yasuda²⁾,

Takashi Kusaka²⁾, Tadashi Imai¹⁾, Kenichi Isobe¹⁾, Susumu Itoh¹⁾

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

2) Neonatal Division of Maternal and Perinatal Center, Faculty of Medicine, Kagawa University

3) Neonatal Division of Maternal and Children's Center, National Kagawa Children's Hospital

要旨

抗菌薬は新生児の感染症治療において必須であり、重症新生児を管理すればするほど、また感染症を危惧すればするほどその使用頻度は増加する。一方、適正な抗菌薬の使用が耐性菌獲得や院内感染、医療経済の点からも臨床現場に求められている。そこで今回我々は、適正な抗菌薬投与を行えているかを検討することを目的として、平成17年1月～平成19年12月の3年間における当院総合周産期母子医療センター新生児集中治療室(NICU)における抗菌薬使用の実態を調査したところ、入院数が右肩上がり増加するにもかかわらず、使用頻度には減少傾向がみられた。入院児の重症度など他の因子の関与を考慮する必要があるが、平成17年度より安易な抗菌薬の予防投与の中止を病棟全体で心がけたことが大きな要因と思われた。特に感染症ハイリスク児には全例抗菌薬投与を行っていた方針を変更し、ハイリスク児であっても詳細な母体情報の収集、経時的な児の臨床症状の推移、CRP等炎症反応の変化を注意深く検討した上で総合的に抗菌薬の投与を個々の児において判定するようになったことも重要であった。今回のような一面的な検討のみでは一概に抗菌薬使用の是非を述べることはできないが、こうした調査を通じて抗菌薬使用の適正化を図る意識を高める取り組みが大切であると思われた。

緒言

新生児の感染症治療において抗菌薬は必須であり、新生児集中治療室(NICU)に入院する早産児に投与される薬剤の中で抗菌薬は最も使用頻度の高い薬剤である¹⁾。近年、新生児医療の進歩に伴い1000g未満の児が多く救命されるようになったが、体重が小さく週数が早く生まれた児ほど、感染症の危険性は増し、抗菌薬の使用頻度は増加する。また、新生児の細菌感染症は母子感染(垂直感染)が大きな位置を占めるという点で、他の小児期と極めて異なった特徴を持っている。

すなわち、

- 1) 通常は病原とならない細菌でも症状を呈し得ること

- 2) 同じ細菌であっても発現症状は年長児や成人と異なること
- 3) 疾患に特有な症状を発現しがたいこと
- 4) 局所感染から容易に敗血症や髄膜炎等全身感染に進展しやすいこと

などの特徴を有している²⁾。

そのため、新生児の臨床現場では感染症を危惧すればするほどより早期からの予防投与を行う傾向にあり、明らかな症状、検査所見がないにもかかわらず、急激な状態悪化を防ぐための抗菌薬の empiric therapy が行われている。NICUにおいて抗菌薬の empiric therapy は避けられないが、不必要な抗菌薬の使用を極力少なくする努力が必要である³⁾。

目的

適正な抗菌薬投与を行えているかを検討することを大きな目的として、当院NICUにおける最近3年間の抗菌薬使用の実態を調査した。また、平成19年1月～12月の1年間については、より詳細な抗菌薬の使用状況を把握することを目的として、使用した全抗菌薬の種類と本数を調査するとともに、それらが新生児に対して適応がある状態であるかについても検討した。さらに、県内のもうひとつの総合周産期母子医療センターでの抗菌薬の使用状況とも比較検討することで、当院の使用状況の評価を行った。

方法

- 1) 当院NICUにおける平成17年1月～19年12月までの3年間における抗菌薬(抗真菌薬は除く)の使用頻度の推移について、入院診療記録より後方視的に調査した(ここではNICU入院児が入院期間中に抗菌薬を一度でも使用したかを検討)。
- 2) 平成19年1月～12月の1年間に当院NICUに入院した児157名について、抗菌薬使用の有無、使用薬剤、使用本数について病院医療情報部診療データより検索、調査した(1人の児が複数回使用した抗菌薬をすべて検討)。

- 3) 上記の使用薬剤が、新生児に対して適応があるか否かを2008年版日本医薬品集にて確認した。
- 4) 県内のもう一つの総合周産期センターにおける上記1年間の抗生剤使用状況を同様の方法にて検索、調査し、当院の使用状況と比較した。

結果

- 1) 図1に示すようにNICU入院数は平成17年が116人であったが、18年、19年とそれぞれ、121人、157人と増加していた。それに対して抗菌薬を全く使用しなかった児も平成17、18、19年と61人、71人、99人と増加傾向であった。そこで、抗菌薬の使用頻度の年次推移をみると、平成17年は47.4%で、その後18年、19年と、それぞれ、41.3%、36.9%と減少している傾向がみられた (pearsonのカイ二乗検定：p=0.054)。
- 2) 2007年の抗菌薬を使用した患者数は58名で全体の36.9%であった。使用薬剤数は8剤で、のべ使用総数は562本だった。使用本数が多い順に、アンピシリン/クロキサシリンナトリウム (ABPC/MCIPC) 1g, 256本, 硫酸アミカシン (AMK) 100mg, 210本, セファゾリンナトリウム (CEZ) 1g 28本, 塩酸バンコマイシン (VCM) 0.5g, 26本, ピペラシリンナトリウム (PIPC) 1g, 17本, セフォペラゾンナトリウム/スルバクタムナトリウム (CPZ/SBT) 1g, 10本, アンピシリン (ABPC) 1g, 8本, メロペネム三水和物 (MEPM) 0.5g, 7本であった (表1)。
- 3) この8剤のうち新生児への適応がある薬剤は、表2のように4剤 (ABPC, ABPC/MCIPC, AMK, VCM) であった。特にABPC/MCIPCだけは、新生児領域でよく行う予防投与の適応があった。残る4剤 (PIPC, CEZ, CPZ/SBT, MEPM) はすべて小児に対する適応はあるが、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していないとの記載があった。なかでもMEPMは新生児の使用において副作用報告ありとの注意喚起の記載があった。
- 4) 県内のもう一つの総合周産期センターにおける上記1年間の入院数は290人と当院NICUの入院数の約1.8倍と多く、院外出生や循環器疾患等重症患者を扱う割合が高いことが判明した。そのためか、そこでの抗菌薬の使用状況は図2に示すような結果であった。NICU入院児の約8割に抗菌薬の使用がみられ、14種類の抗菌薬の使用が認められた。そのうち当院では使用していない薬剤が7種類 (塩酸セフォタキシム (CTM), セフォタキシムナトリウム (CTX), セフトジジム (CAZ), 硫酸アルベカシン (ABK), 塩酸セフォゾラン (CZOP), フロモキシエフナトリウム (FMOX), パニペナム・ベタミプロン (PAPM/BP)) みとめられた。これら7種類のうち、新生児への適応がある薬剤はCAZ, CZOP, FMOXの3種類であり、残り4剤は、小児への適応はあるが新生児への適応の記載がないものが1剤 (CTX), 低出生体重児、新生児に対する安全性が確立されていないものが3剤 (ABK, CTM, PAPM/BP) であった (表2)。なかでもABKは

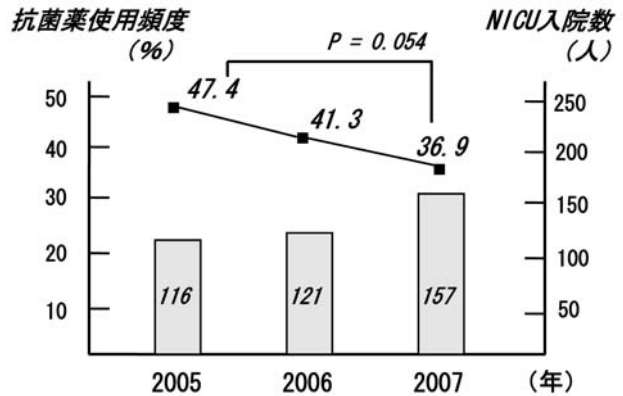


図1 抗菌薬使用頻度とNICU入院数の推移

表1 当院NICUでの抗菌薬使用内訳

(2007年1月～12月の1年間)

◇抗菌薬を使用した患者数は58名で全体の36.9%

◇使用薬剤数は8剤で、使用総数は562本

◇使用本数が多い順に

アンピシリン/クロキサシリンナトリウム (ABPC/MCIPC) 1g	256本
硫酸アミカシン (AMK) 100mg	210本
セファゾリンナトリウム (CEZ) 1g	28本
塩酸バンコマイシン (VCM) 0.5g	26本
ピペラシリンナトリウム (PIPC) 1g	17本
セフォペラゾン/スルバクタムナトリウム (CPZ/SBT) 1g	10本
アンピシリン (ABPC) 1g	8本
メロペネム三水和物 (MEPM) 0.5g	7本

表2 新生児への適応症

◆ペニシリン系			
ABPC	○		
ABPC/MCIPC	◎		新生児の細菌感染予防
PIPC	△		
◆アミノグリコシド系, グリコペプチド系			
AMK	○	VCM	○
ABK	▲		
◆セフェム系			
CEZ	△	CTX	△
CAZ	○	CZOP	○
FMOX	○	CTM	△
CPZ/SBT	△		
◆カルバペネム系			
MEPM	▲	PAPM/BP	△

◎ 適応症に「新生児の細菌感染予防」があり

○ 新生児に適応あり

△ 小児に適応はあるが新生児には安全性が確立していない

▲ 新生児への使用で副作用ありと注意喚起あり

◆香川大学 (NICU 9)		◆香川小児病院 (NICU 9+18)			
入院数 157人 (院外出生 31)		入院数 290人 (院外出生 81)			
抗菌薬使用 58人 (36.9%)		抗菌薬のべ使用 779人 (約80%) (重複使用込み)			
ABPC/MCIPC	40 (人)	CTM	182	PIPC	27
AMK	30	ABPC/MCIPC	164	AMK	26
CEZ	5	CTX	108	CZOP	25
VCM	5	MEPM	52	PAPM/BP	21
PIPC	2	CAZ	47	FMOX	19
CPZ/SBT	2	ABK	39	VCM	13
ABPC	1	CEZ	33	ABPC	3
MEPM	1				

図2 県内の総合周産期母子医療センターとの比較
(2007年1月～12月)

1. 臨床症状、検査所見

- ◇ 感染症を発症しているか
- ◇ 抗菌薬の効く感染症か
- ◇ 抗菌薬投与が必要な状況か

安易に使用しない意識が大切

- ・ 多呼吸等の鑑別
- ・ CRPの変化を評価 (6時間後の上昇あるか?)

2. 薬剤のPK/PD

- ◇ 適応症はどうか
- ◇ 投与量、投与間隔、投与期間
- ◇ 副作用はどうか

- 週数、体重、個々の全身状態 (肝、腎機能等) に対応

3. 個々の患者背景

- ◇ 母体状況 (発熱、前期破水、保菌)
- ◇ 保菌状況、院内の流行菌はどうか
- ◇ 在胎週数、修正週数、出生体重
- ◇ カテーテル等の処置はどうか

- ・ 院外出生児でも正確な母体情報入手

図3 NICUにおける抗菌薬使用方針

使用上の注意の中の重要な基本的注意内に、特に低出生体重児、新生児では防御機能が未熟であるため、容易に症状が増悪するおそれがあるとの記載や、腎の発達段階にあるために血中濃度測定や投与間隔について調整する等の具体的な注意喚起の記載が認められた。

考察

NICUの入院数は平成17年以降右肩あがりに増加しているが、使用頻度には減少傾向がみられた。入院児の重症度など他の因子の関与も考えられるが、1500g未満の極低出生体重児の出生数も大きく変動しておらず、病棟に入院する児の重症度も著変ないことから、病棟スタッフ全員の感染への取り組みがこの減少に反映されているものと思われる。特に、平成17年度よりハイリスク感染症児の入院時における安易な抗菌薬の予防投与の中止を病棟全体で心がけたことがよい影響を示したと考えられた。具体的な対策としては、定期的な入院児の保菌状況調査の徹底や、安易な抗菌薬の予防投与

の中止 (感染症ハイリスク児においても詳細な母体情報の収集や、経時的な児の臨床症状の推移、CRP等炎症反応の変化を注意深く検討した上で抗菌薬の投与を判定) 等があげられる (図3)。それまで感染症ハイリスク児には全例抗菌薬投与を行っていたが、平成17年度よりその方針を変更し、感染症ハイリスク児であっても上記事項を検討した上で総合的に抗菌薬の投与を個々の児において判定するようになったことが大きな要因と思われた。

母体情報、羊水や胎盤情報、定期的な保菌状況、Serial CRPの重要性等は日常診療ではよく知られるようになっているが^{4,5,6,7)}、ともするとおろそかになりがちであり、安易に抗菌薬投与をおこなってしまう傾向にある。特に臨床に継続してあたれるスタッフ数や休日、深夜帯のスタッフ数もその方針に大きく影響してくると思われる。また、NICUの現場では早発型感染症のように劇的に症状が悪化してしまう症例もあるため、予防的な抗生物質の投与、empiric therapyは避けられないが、このような症例の多くは感染症ではないので、感染が否定された時点で早期に投与を中止し、薬剤による副作用を最小限にするとともに薬剤耐性菌による細菌叢形成やそれによる敗血症の発症を阻止することが重要である⁸⁾。また新生児感染予防においては無菌の新生児に正常な細菌叢を定着させることが早期新生児期の一番自然な強力な感染予防となり得るので、可能な限り早期からのカンガルーケアや授乳などの母子愛着形成も大切と思われる⁹⁾。

平成19年の1年間については使用した抗菌薬の種類や本数、新生児に適応があるかどうかをより詳細に検討したが、頻用している抗菌薬のほとんどが新生児への適応があるものであった。一方、県内のもうひとつの総合周産期母子医療センターNICUでは、セフェム系の抗菌薬の使用が多く、頻用しているもの (CTM, CTX, MEPM, ABK) に新生児への適応がないものが多かった。抗菌薬の使用頻度や使用種類は、入院患者の重症度、手術を要する患者数に加えて、院内患児の保菌状況や、NICUに常時勤務する医師数 (多いほどより細かく児を観察できる) 等にもよるが、少なくとも当院では抗菌薬の乱用はされていないことが確認できたとともに、新生児の適応がある医薬品の選択に関しても配慮がうかがわれた。また、抗菌薬の使用に関しては、耐性菌への対応も考えて2-3ヶ月ごとに第一選択薬を変更するというサイクリング療法を推奨している施設¹⁰⁾もあり、多種類の抗菌薬を使用することに関する是非は今回の検討では述べるできない。

今回のような一面的な検討では一概に抗菌薬使用の有用な指針を述べることはできないが、こうした調査を通じて抗菌薬使用の適正化を図る意識を高める取り組みが大切であると思われた。特に、さまざまな耐性菌や医療費の高騰、院内感染が問題になっている昨今において、ひとりひとりが意識しながら丁寧に医療をすすめていくことが、患児への適切な治療の提供につながると思われた。また、新生児の用法・用

量が記載されていない医薬品だけでなく、記載されている医薬品においても、より有効な副作用が軽減できる用法・用量の設定を考慮しながら、PK/PDパラメーターを活用し^{11,12)}、よりよい抗菌療法を進めていくことを目指していきたいと考える。

文献

- 1) Lesko SM, Epstein MF, Mitchel AA. Recent pattern of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr* 1990;116:995.
- 2) 神谷賢二, 小川雄之亮. 新生児感染症の種類と特徴. 小川雄之亮編. *NICUの感染防止ハンドブック*, メディカ出版, 大阪, 1990;pp.11-33.
- 3) Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infants. In: Remington JS, Klein JO, eds, *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infants*. 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 1995;pp.835-890.
- 4) 安次嶺馨. ハイリスク児における細菌感染症に対する抗生物質の選択について. 厚生省心身障害研究, ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究. 平成5年度報告書, 1994;pp.70.
- 5) 志村浩二. ハイリスク新生児における重症感染症の動向と感染対策の検討. 厚生省心身障害研究, 新生児期の疾患とケアに関する研究. 平成7年度報告書, 1996; pp.18.
- 6) 安次嶺馨. 新生児敗血症と母体菌血症. *日本未熟児新生児医学会雑誌* 1998;10:19.
- 7) 佐久間泉. 感染症モニタリング. *日本周産期新生児医学会雑誌* 2007;43:824-828.
- 8) 後藤玄夫. 新生児敗血症. *小児科診療* 2004;67:349-354.
- 9) 北島博之. 感染予防の基本. 特集正常新生児のケア. *ペリネイタルケア* 2002;21:300-306.
- 10) 坂田宏, 小原郁司. NICUにおける抗菌薬サイクリング療法の効果. *日本環境感染学会誌* 2008;23:111-116.
- 11) 佐藤淳子. 小児における抗菌薬適正使用 — PK/PDの観点から—. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2006;19:1-4.
- 12) 伊藤進, 大久保賢介, 河田興. 薬物療法における新生児の特殊性. *周産期医学* 2003;33:652-657.

Wilson病に対する亜鉛製剤の服用法に関する検討

清水 教一, 中村 浩章, 井上 美沙子, 青木 継稔
東邦大学医療センター大橋病院小児科

Time Schedule of Zinc Treatment for Wilson Disease Patients

Norikazu Shimizu, Hiroaki Nakamura, Misako Inoue, Tsugutoshi Aoki
Department of Pediatrics, Toho University Ohashi Medical Center

要旨

Wilson病は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓を始め、中枢神経、角膜、腎臓などの諸臓器に銅の過剰な蓄積が生じる。Wilson病は銅キレート薬や亜鉛製剤にて治療が可能な疾患である。現在、亜鉛薬の服用方法は、食前1時間あるいは食後2時間が推奨されている。しかし、以前には食後あるいは食前の内服が実施されてきた。本研究にて筆者らは、服薬法の違いにおける亜鉛薬の吸収効率の差について検討した。対象は、銅キレート薬との併用にて亜鉛薬を食後に服用したWilson病症例1例、銅キレート薬と併用しながら食後内服から食後2時間内服へ変更した1例、ならびに亜鉛薬単独内服にて食後2時間あるいは食前1時間に服用した2例である。これらの症例の血中亜鉛濃度と尿中亜鉛排泄量を測定した。亜鉛薬を食後に内服した症例に対し食後2時間にて内服した症例では血中亜鉛濃度は明らかな高値をしめした。また、服薬時間を食直後から食後2時間に変更した1例においては、尿中亜鉛排泄量が明らかに増加した。これらの結果より、日本人の食生活においても、亜鉛薬の食前・食直後内服は亜鉛薬の治療効果を低下させる可能性が考えられた。

緒言

Wilson病は、様々な臓器に銅が過剰に蓄積することにより、種々の臨床症状を呈する銅蓄積疾患である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式をとる。病態の中心は、肝細胞内の銅輸送障害である。肝臓から胆汁中への銅排泄が障害され、肝細胞中へ銅が蓄積して肝障害を引き起こす。また活性型セルロプラスミンの合成も障害され、血清セルロプラスミン値の低下が生じる。さらに肝臓より流出した「非セルロプラスミン結合銅」は身体の諸臓器に蓄積する。本症の臨床的三主徴は、肝硬変、錐体外路症状ならびにKayser-Fleischer角膜輪である。その他に精神症状や腎障害など、多様な症状が出現しうる。発症年齢は3～50歳台と幅広く分布しており、本邦における発症年齢のピークは10-11歳頃である^{1,2)}。Wilson病の発症頻度は、本邦においては約30,000～35,000人に1人と、先天性代謝異常症としては頻度の高い疾患といえる²⁾。

本症は、無治療にて放置されれば肝不全にて死亡したり、神経症状にて心身ともに荒廃する予後不良な疾患である。し

かし、治療法が確立されている数少ない遺伝病のひとつでもある。治療薬としては、銅キレート薬であるD-ペニシラミンと塩酸トリエンチン、ならびに酢酸亜鉛薬が用いられている^{3,4)}。特に亜鉛薬は、酢酸亜鉛が2008年4月に本邦において正式に販売が開始された。

現在、亜鉛薬の服用方法は、食前1時間あるいは食後2時間が推奨されている⁴⁾。しかし、以前、特に銅キレート薬との併用においては食後あるいは食前の内服が推奨され実施されてきた^{5,6)}。本研究にて筆者らは、服薬法の違いにおける亜鉛薬の吸収効率の差について検討した。

症例

症例は、D-ペニシラミンとの併用にて亜鉛薬を食後に服用したWilson病症例1例、D-ペニシラミンと併用し食後内服から食後2時間内服へ変更した1例、ならびに亜鉛薬単独内服にて食後2時間あるいは食前1時間に服用した2例である。

1. 症例1: 30歳, 男性。11歳時に家族内検索にてWilson病と診断された。19歳頃より数年間の怠業の後に精神症状が出現した。27歳時にD-ペニシラミンとポラプレジンクを併用した。D-ペニシラミンは、1,200mg/日を分2にて昼食ならびに夕食の3時間後に内服していた。ポラプレジンクは、亜鉛として50mg/日を昼食後と夕食後の2分割にて内服した。
2. 症例2: 34歳, 男性。11歳時に神経症状にて発症した。怠業などがあり、31歳時に肝不全状態となったが、内科的治療にて改善した。D-ペニシラミン1,400mg/日を分2にて昼食から3時間後と就寝前に、硫酸亜鉛150mg/日(亜鉛として)を朝食後と夕食後の2分割にて服用していた。なお、本症例は当科検査入院中に朝食ならびに夕食後2時間内服に変更した。
3. 症例3: 48歳, 男性。13歳発症の神経型Wilson病。現在も構音障害、振戦、歩行不安定などの神経症状が認められる。D-ペニシラミン1,000mg/日分3食後2時間内服から酢酸亜鉛150mg/日(亜鉛として)へ変更し、3分割し食後2時間に内服している。
4. 症例4: 31歳, 女性。13歳発症の肝型Wilson病。D-ペニシラミン治療にて肝障害は改善し、現在は臨床症状ならびに検査値の異常は認められない。D-ペニシラミン1,400mg/日分3食後2時間内服から酢酸亜鉛150mg/日

表1 亜鉛薬服薬時の血中亜鉛濃度

症例	血中亜鉛濃度($\mu\text{g/dl}$)	
	内服開始前	服用中
1	98	104
2	—	84
3	79	245
4	91	221

(正常値: 64-111 $\mu\text{g/dl}$)

(亜鉛として)へ変更し、3分割し食前1時間に内服している。

方法

上記症例の血中亜鉛濃度を測定した。症例1については、亜鉛薬服用開始前と服用開始後4週の時点にて測定を行なった。症例2では、当科入院時はすでに亜鉛薬を食後服用していたため、入院時時点での測定を行なった。症例3および4に関しては、亜鉛薬への変更前、変更後4週、8週および12週の時点での測定を行なった。また、症例1を除く3例に関しては、尿中亜鉛濃度の測定も行なった。症例2では、亜鉛薬の服薬法の変更前、変更後3日および変更後7日での尿中亜鉛濃度測定を行なった。症例3と4では、亜鉛薬服用開始前と開始後4週、8週および12週での測定を行なった。なお、症例2は亜鉛薬の内服時間変更に伴い、D-ペニシラミンの内服時間を朝食1時間前と夕食1時間前に変更した。

血中ならびに尿中亜鉛濃度の測定は、株式会社SRLに依頼した。

結果

表1に亜鉛薬内服前と内服開始後4週時点での血中亜鉛濃度を示す。症例2においては、入院時に硫酸亜鉛を食直後内服していた時の値を示した。また本症例は当科受診前より硫酸亜鉛薬内服を行なっていたため、服薬前の血中亜鉛濃度は不明である。症例1および2においては、いずれも血中亜鉛濃度は正常範囲であった。また、症例1はポラプレジンク服薬開始前に比べ、服薬開始4週後も血中亜鉛濃度の明らかな上昇は認められなかった。食後2時間に内服した症例3および食前1時間に内服した症例4においては、酢酸亜鉛薬服薬開始4週後に血中亜鉛濃度の明らかな上昇が認められた。また、亜鉛薬の内服を継続することにより、血中亜鉛濃度は投与開始12週後においても高値が維持されていた(図1)。

症例3および4における亜鉛薬投与前後における尿中亜

鉛排泄量の推移を図2に示す。酢酸亜鉛150mg/日を食後2時間あるいは食前1時間にて内服することにより、尿中亜鉛濃度は0.82および0.92 ($\mu\text{g/mg}$) /creatinineから2.69ならびに6.89 ($\mu\text{g/mg}$) /creatinineと大きく増加し、投与開始12週後においても高値を維持していた。

症例2は、当科入院中に硫酸亜鉛を食直後の内服から食後2時間での内服に変更した。食直後に亜鉛薬を内服していた時の尿中亜鉛排泄量は0.86 ($\mu\text{g/mg}$) /creatinineであった(図3)。しかし、食後2時間での内服に変更してから4日後には尿中亜鉛排泄量は3.66 ($\mu\text{g/mg}$) /creatinine、7日後には7.51 ($\mu\text{g/mg}$) /creatinineと明らかな増加を示した(図3)。

考察

Wilson病に対する亜鉛薬の作用機序は、腸管からの銅の吸収阻害であると考えられている^{7,8)}。亜鉛は腸管粘膜上皮細胞において金属キレート化作用を有する蛋白であるメタロチオネインの産生を誘導する。メタロチオネインは銅との親和性が高く、食事の銅は優先的に錯体を形成し腸管粘膜細胞内にとどまることとなる。そして、これらの細胞の剥落とともに糞便中に排出される。その結果、亜鉛製剤は食事の銅の血液中への移行を阻害すると考えられている^{7,8)}。この亜鉛薬の治療機序を十分に発揮させるためには、亜鉛薬が腸管粘膜内を通過する、すなわち十分に吸収される必要がある。亜鉛は、繊維質や乳製品などと結合する性質を持っているため、パン、牛乳、卵、コーヒーなどと一緒に内服すると、その吸収が阻害されることが報告されている^{9,10)}。そのため、亜鉛薬の内服時間は、食前1時間あるいは食後2時間での内服が推奨されている^{4,11)}。しかし、これらはすべて欧米での食事による報告結果に基づいている。今回検討した4症例についてその食生活を確認したところ、全例いわゆる「和洋折衷」の典型的な現代日本人の食生活を送っていた。亜鉛薬を食後に内服した症例1および2の血中亜鉛濃度は、それぞれ104 $\mu\text{g/dl}$ および84 $\mu\text{g/dl}$ であったが、食後2時間にて内服した症例3および4においては245 $\mu\text{g/dl}$ ならびに221 $\mu\text{g/dl}$ と明らかな高い値を示した(表)。亜鉛薬を食前1時間ないし、食後2時間にて内服した酢酸亜鉛薬の治験においても、血清亜鉛濃度は約170-180 $\mu\text{g/dl}$ と高い値で推移していた⁴⁾。なお、今回の検討では症例1はポラプレジンク、症例2は硫酸亜鉛、そして症例3と4は酢酸亜鉛を内服した。服薬後の血中亜鉛濃度の上昇率より、酢酸亜鉛は硫酸亜鉛の約90%の吸収率を有すると考えられる¹²⁾。また、同一症例がポラプレジンクと酢酸亜鉛を異なった時期に服薬し、それぞれの血中亜鉛濃度を測定して比較した結果より、両薬剤はほぼ同等の吸収率を有すると推察される(data not shown)。血中亜鉛濃度が上昇した症例3、4においては、それに伴い尿中亜鉛排泄量も増加した(図1、2)。これは、亜鉛薬が十分量吸収されれば尿中亜鉛排泄量も上昇することを示唆している。これら2症例では酢酸亜鉛内服により尿中銅排泄量は速やかに減少した。服薬開始4週後には亜鉛治療の基準値である0.1 ($\mu\text{g/mg}$) /creatinine 以下となり⁴⁾、十分に吸収された亜

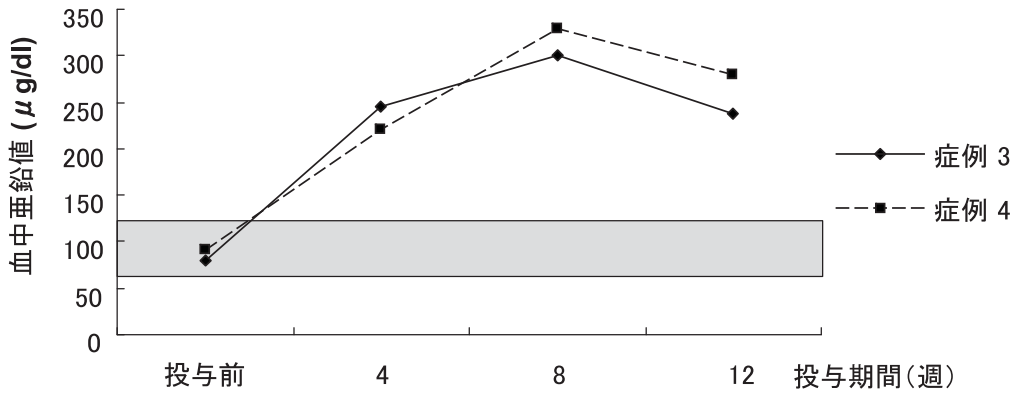


図1 症例3,4における血中亜鉛値の推移
(斜線は血中亜鉛濃度正常範囲)

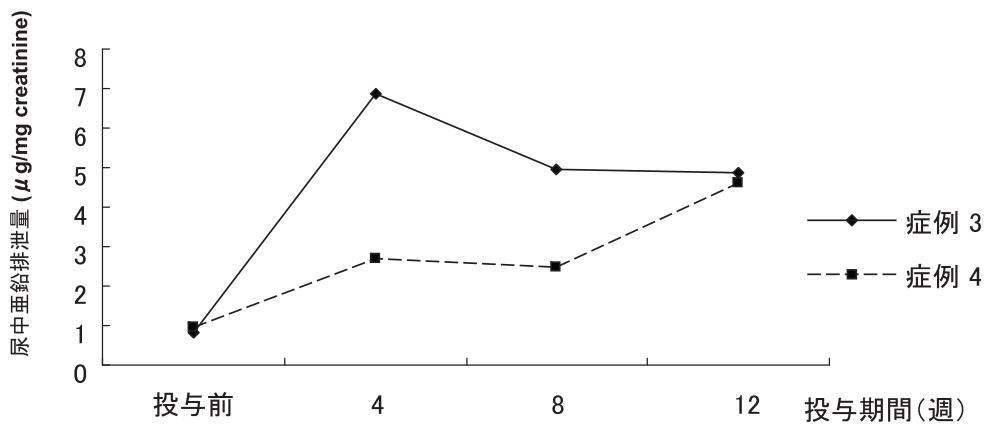


図2 症例3,4における尿中亜鉛排泄量の推移

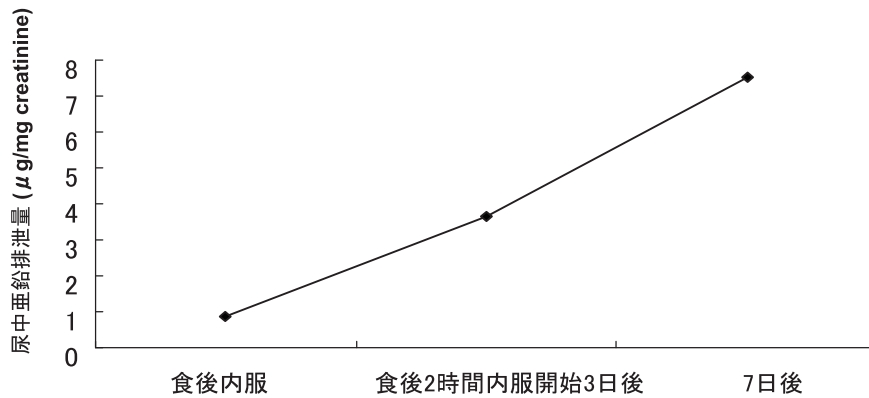


図3 症例2における服薬時間変更後の尿中亜鉛排泄量の推移

鉛薬による除銅効果が確認された。同一症例にて亜鉛薬の食直後内服と食後2時間内服の両方を行なった症例2において、内服方法を変更した後、尿中亜鉛排泄量は速やかに上昇した。これは、内服法の変更により亜鉛の吸収効率が上がったためと考えられる。日本人の食生活においても、食前や食直後の内服では亜鉛薬の吸収が阻害されるため、治療効果が低下する可能性が高いと考えられた。特に、急性期

の治療として、銅キレート薬と亜鉛薬を併用する場合には、この点を十分考慮した服薬スケジュールをたてる必要があると考えられた。

文献

- 1) 清水教一. Wilson 病. 日本臨床 2001;59:383-389.
- 2) Aoki T, Suzuki M, Fujioka Y, et al. Nationwide survey of

- clinical features of Wilson's disease in Japan. Lam STS, Pang CCP eds, Neonatal and Perinatal Screening, the Asian pacific perspective, The Chinese University Press, Hong Kong, 1996;pp.25-28.
- 3) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999;41:419-422.
 - 4) 清水教一, 藤原順子, 山口之利, 他. 本邦における Wilson 病に対する酢酸亜鉛製剤 (NPC-02) の有効性と安全性に関する検討. *日先天代謝異常会誌* 2008 ; 24 : 71-80.
 - 5) 青木継稔. Wilson 病の薬物療法. *薬事新報* 2000 ; 2090:17-25.
 - 6) 清水教一. Wilson 病. *小児内科* 2001;33:172-173.
 - 7) Lee DY, Brewer GJ, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. *J Lab Clin Med* 1989;114:639-645.
 - 8) Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992;120:380-386.
 - 9) Oelshlegel Jr FJ, Brewer GJ. Absorption of pharmacologic dose of zinc. *Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease*, Alan R Liss, Inc., New York, 1997: pp.299-316.
 - 10) Pecoud A, Donzel P, Schelling L. Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:469-474.
 - 11) Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001;137:191-198.
 - 12) Oelshlegel FJ, Brewer GJ. Absorption of pharmacologic doses of zinc. In *Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease*, 1977;pp.299-316, Alan R Liss, Inc, New York.

製薬企業経営の視点から見たアンメットニーズ医薬品の 開発推進上の問題点及びその解決方法

— ウィルソン病治療薬と新生児けいれん治療薬の経験から —

塩村 仁¹⁾, 大関 三夫¹⁾, 下川 正孝¹⁾, 中野 和夫¹⁾, 本田 嘉宏¹⁾, 松尾 武文²⁾

1) ノーベルファーマ株式会社, 2) 兵庫県立淡路病院

New Settings to Accelerate Development of Unmet-needs Medicines from Pharmaceutical Business View Point.

— Our Experience of Two Drugs for Wilson's Disease and Neonatal Seizures —

Jin Shiomura¹⁾, Mitsuo Ohzeki¹⁾, Masataka Shimokawa¹⁾, Kazuo Nakano¹⁾, Yoshihiro Honda¹⁾, Takefumi Matsuo²⁾

1) Nobelpharma Co., Ltd. 2) Hyogo Prefectural Awaji Hospital

要旨

アンメットニーズ（医療ニーズが強いにもかかわらず、供給メーカーがない）医薬品であった医薬品2品目（ウィルソン病治療薬「ノベルジン®カプセル」及び新生児けいれん・てんかん重積状態治療薬「ノーベルパール®静注用」）の開発経験から、問題点及びその解決方法を検討した。

アンメットニーズ医薬品の開発の問題点として、公費補助を受けることができる条件、対象及び金額が企業の開発インセンティブを刺激するに十分でないこと、及び薬価算定方法に十分な経済合理性がないことが考えられた。今後、アンメットニーズ医薬品を開発を促進するためには、公費補助枠及び補助額の拡大と適応条件の緩和、及び薬価算定方法（原価計算方式）の改善を行う必要がある。

緒言

医薬品を開発するには、多額の開発費を必要とするが、開発途中で失敗するリスクも高い。そのため、企業にとって新医薬品を開発は、市場規模が大きいものが優先され、売上が期待できない新医薬品を開発は後回しにされる。この結果、これらの医薬品は、医療ニーズが高いにもかかわらず、アンメットニーズ状態となり放置されている。このような状況を打開するためには、日本の医薬品企業の直面する問題点を把握し、その対応を検討する必要がある。

当社は、これまでアンメットニーズ医薬品である3品目の開発を行い、いずれも2008年に製造販売承認を受けた。1番目は同年1月に承認されたウィルソン病治療薬「ノベルジン®カプセル」であり、2番目は同年4月に承認された子宮内膜症に伴う月経困難症治療薬「ルナベル®配合錠」、3番目は同年10月に承認された新生児けいれん・てんかん重積状態治療薬「ノーベルパール®静注用」である。

今回、これらのうち、小児用にも使用される「ノベルジン®カプセル」と「ノーベルパール®静注用」について、承認までの開発費用、製造販売後に必要と予測される費用及び薬価算定方法等を考察し、アンメットニーズ医薬品開発のリスクと採算性及びその問題点を明らかにするとともに、その問題点の解決方法を検討した。

アンメットニーズ状態にある医薬品

現在アンメットニーズ状態にある医薬品の該当条件として以下の3点が挙げられる。

- (1) 小児用医薬品（乳幼児を含めた小児用剤の開発、同じく、小児での用法・用量、使用上の注意設定、さらには、関連することとして妊婦での用法・用量、使用上の注意設定）
- (2) 希少疾病用医薬品（難病治療薬）
- (3) 欧米では使用できるのに日本で認可されていない未承認薬

アンメットニーズ状態の原因

アンメットニーズ状態を招く原因として、以下の3点が挙げられる。

- (1) 日本の治験環境等
日本の治験環境の問題点として、治験を十分理解している専門医が少ないこと、治験に時間がかかり、費用が欧米、アジア諸国と比較し高いこと、承認審査期間が長いこと等が指摘されている。しかし、厚生労働省を初めとした関係諸機関の様々な対策（医薬品医療機器総合機構の要員増、治験相談制度の充実、医師主導治験の導入、未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法根拠情報収集事業による検討等）により、日本の治験環境は、急速に改善されつつある。図1に、未承認薬使用問題検討会議で検討された未承認薬の動向を示したが、アンメットニーズ状態が大きく改善されつつある。

- (2) 公費補助
アンメットニーズ医薬品に対する代表的な公費補助は、希少疾病用医薬品指定に伴う助成金である。開発費用が最大50%まで公的に補助される。かつては人件費が公費補助の対象外だったが、改善され、今では人件費も開発費用に算入されるようになった。ただし、まだ以下のような問題点が存在する。

- ① 希少疾病用医薬品に対する公費補助の予算総額は、近年増額されていない¹⁾。また、本助成制度では、最大50%まで補助であるが、実際には補助金の総額が

【検討会議当時の状況】(平成17年1月)

【現在の状況】(平成20年12月)

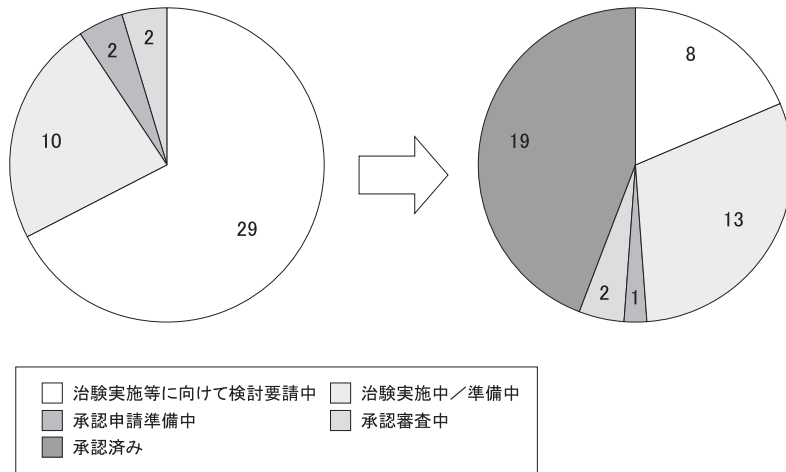


図1 未承認薬使用問題検討会議での検討状況の推移(平成17年1月~平成20年12月)

* 第19回未承認薬使用問題検討会議配布資料 参考資料6より引用

予算で決まっているため、その年に指定された希少疾病用医薬品の数によって、1件あたりの公費補助が変動し、50%に満たない。

② 公費補助が必ずしも開発インセンティブと直結しない大手製薬企業に対しても、資金力のない医薬ベンチャー等、言い換えれば公費補助が開発インセンティブとして100%近く有効である中小零細企業と同じ基準で公費補助が行われている。

③ 希少疾病用医薬品の指定には、国内の対象患者数5万人未満であることが条件とされている²⁾。しかし、わが国では疫学データが不備のため、5万人以下であることを製薬企業が確実に証明することは不可能である。このため指定時の患者数推定は、過大とならないように算定されており、現実には対象患者数が2万人程度以下でないと指定を受けることが難しい。最近の事例として当社では、悪性胸水治療薬及びてんかん重積状態治療薬が、いずれも患者数が5万人以下であることの証明が不十分であるとの理由で希少疾病用医薬品の指定を受けることができなかった。

④ 製造販売後の安全性情報は、開発時の臨床データが必ずしも十分でない希少疾病用医薬品では、特に重要である。希少疾病用医薬品では通常、販売後に投与された患者全員についての製造販売後調査が承認条件とされる。製造販売後の安全性情報の収集等に関わる費用は、後述の具体例でも判るように、開発時の費用に匹敵する額である。にもかかわらず、これらにかかる費用は、すべて公費補助の対象外である。

表1 ノベルジン®カプセル及びノーベルパール®静注用に係る費用概要

時期	項目	ノベルジン	ノーベルパール
承認まで	製造方法等の検討費用	176.2	112.7
	臨床・非臨床開発費用	487.9	109.6
	治験相談・承認申請関連手数料	25.6	31.1
	小計	689.7	253.4
製造販売後	安全性情報収集等の費用	631.5	234.9
	医薬品の適正使用情報伝達費用	23.7	129.0
	小計	655.2	363.9
総計		1,344.9	617.3

(単位: 百万円)

(3) 薬価

以上にも増して、アンメットニーズ状態を招く最大の原因は、薬価である。これについては、別項で記述する。

アンメットニーズ医薬品の開発費及び製造販売後の安全性情報に関わる費用の実例

「ノベルジン®カプセル」及び「ノーベルパール®静注用」の2薬剤における開発に係わる費用を表1に示した。

(1) 開発費用及び製造販売後の安全性情報に関わる費用
「ノベルジン®カプセル」及び「ノーベルパール®静注用」の承認申請までの開発費用はそれぞれ689.7百万円及び253.4百万円であった。「ノーベルパール®静注用」の臨床・非臨床開発費用が「ノベルジン®カプセル」に比べ小額であるのは、「ノーベルパール®静注用」の臨床試験費用が社団法人日本医師会の厚生労働科学研究費補助金による治験推進研究事業として採択され、医師主導治験として実施されたためである。この費用は、表1に含まれていない。

また、両薬剤とも、開発費用に匹敵する額の製造販売後の安全情報に関わる諸費用が見込まれている。具体的には、

直後調査及び使用成績調査における調査とそれに伴う人件費、調査票の印刷代等である。「ノーベルパール®静注用」に比べて「ノベルジン®カプセル」の費用が高額となるのは、それぞれの製造販売後調査が承認時に以下のように異なって定められたためである。ただし、「ノーベルパール®静注用」の製造販売後調査が、相談結果により継続となった場合、製造販売後の費用は、増加することとなる。

<p>「ノーベルパール®注用」 新生児けいれん:2年間、200例(150~180施設)とし、2年間あるいは200例が収集できた時点で一旦集計・解析を行うとともに、その結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)へ報告し、調査継続の可否について相談する。 てんかん重積状態:本剤が投与された症例を調査対象とし、症例収集目標を400例(小児200例,成人200例)の調査を行う。</p> <p>「ノベルジン®カプセル」 全例を対象に、長期使用に係る特定使用成績調査を実施する。</p>

(2) 公費補助

両薬剤とも希少疾病用医薬品に指定され、開発費用について公費補助を受けた。これらは、「ノベルジン®カプセル」及び「ノーベルパール®静注用」の承認までの開発費用のそれぞれ約21%, 24%に相当した。希少疾病用医薬品への公費補助は、最大50%とされているが、公費補助の予算総額が決まっているため、その年に指定された希少疾病用医薬品の数が多い場合、公費補助の割合は、必然的に低くなる。

両薬剤とも、比較的小規模の臨床試験にも関わらず、高額の開発費用を要している。市場規模を考えると、希少疾病用医薬品の公費補助や日本医師会の医師主導治験なくして、これらの開発は、不可能であった。

(3) 薬価への配慮

両薬剤とも、原価計算方式により薬価が算定された。上記2薬剤の治療対象であるウィルソン病、新生児けいれん、てんかん重積状態の患者数は、それぞれ1,000人、4,300人、9,400人と推定された。いずれの薬剤も、薬価算定時に推定した対象患者より、現実に投与される患者数が20%以上少なくなると赤字に転落する。また、「ノーベルパール®静注用」では、製造販売後の安全性情報収集が当初予定数より多くなると赤字になる。

薬価

新薬の薬価算定方法は、類似薬効比較方式か、原価計算方式のいずれかによる。前者によりアンメットニーズ医薬品を算定すると、比較薬となる類似薬が古いことが多いので、低い薬価算定になることが多かった。この方式は2008年のルー

表2 原価計算方式による薬価計算方法

<p>薬価は、①~④項の合計から算定される。</p> <p>①製品総原価 製造原価:原薬,製剤,包装までの資材費,製造経費,労務費 一般管理販売費:製造方法等研究開発費,非臨床試験・臨床試験開発費,PMS経費,労務費</p> <p>②営業利益 $(①+②) \times 19.2\%$ (2008年薬価算定基準改定で$\pm 50\%$の範囲で設定)</p> <p>③流通経費 $(①+②+③) \times 7.6\%$</p> <p>④消費税 $(①+②+③) \times 5\%$</p>
--

ル改定³⁾により、原則として10年以上前に薬価収載された医薬品は、比較薬から除外され、新原価計算方式が採用されることとなったため、相当解消された。原価計算方式の対象は、過去10年以内に類似薬が存在しない、あるいは類似薬が全く存在しない画期性の高い新薬であり、アンメットニーズ医薬品はこのいずれかに相当する場合が多い。

原価計算方式の薬価算定方法を表2に記載した。

算定薬価は、①製品総原価(製造原価及び一般管理販売費)、②営業利益(①+②の19.2%が原則)、③流通経費(①+②+③の7.6%)、④消費税(①+②+③の5%)の総和により計算される。開発費及び製造販売後の安全性情報関連費は、一般管理販売費に含まれる。

しかし、原価計算方式には、以下の欠陥がある。

原価計算方式による新薬薬価算定の問題点

(1) 開発費用と利益率の考え方の欠陥

表2で示した原価計算方法では、営業利益率として19.2%を原則としているが、これは製薬37社の平均営業利益率で、各社財務諸表から日本政策投資銀行が算出したものである。この財務諸表上の営業利益は、売上から試験研究費を含めた一般管理販売費を差し引いたものであるが、ここでの試験研究費と表2で言う薬価計算上の「開発費」とは、同一ではない。これが欠陥である。医薬品開発には大きなリスクが伴う。新薬は、新しい化合物を見出し、製造及び管理に関する試験、非臨床試験及び臨床試験を実施して、申請した後、当局審査を経て認可となるが、成功確率は、極めて低い。探索研究、基礎開発研究、非臨床試験、臨床試験を経て医薬品が、実際に認可となる確率は、探索研究からの確率で、1/6000と言われている⁴⁾。

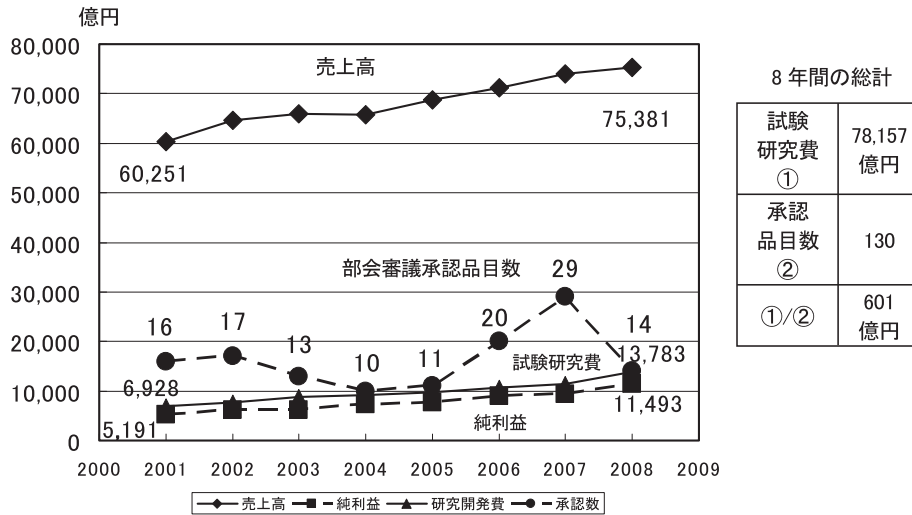


図2 外資を除く国内製薬企業34社の1品目の開発費（約600億円）
* 各社財務諸表及び厚生労働省公表資料より作成

医薬品1品目あたりの開発費は、100億円とも200億円とも言われるが、日本では約600億円と計算される（図2）。すなわち、外資を除く我が国の東京証券取引所上場の専業製薬企業34社が、2001年から2008年の8年間に費やした試験研究費総額は、各社財務諸表より計算すると約7兆8千億円であった。この間に医薬品部会審議を経て承認となった新医薬品は、厚生労働省資料より数えると130品目であり、これらから計算すると新医薬品1品目あたりの開発費は、約600億円となる。これが、財務諸表上の試験研究費であるが、これには認可となった新医薬品に『直接』費やされた開発費のみならず、失敗した候補医薬品の開発費が含まれる。

一方、表2にある薬価計算上の開発経費には、当該医薬品に『直接』費やされた経費だけが含まれており、財務諸表上の試験研究費と算定根拠が異なる。したがって、営業利益として19.2%を認めるというのは、一見高い利益率を寛容しているように見えるが、現行の計算方法は、医薬品の成功確率が低いというリスクを勘定に入れていないという欠陥を持っている。このことは、表3に示すモデルにより証明できる。

すなわち、現行の原価計算方式では、5品目開発し、2品目失敗したら企業の得られる利益は、ほぼゼロとな

表3 現行原価計算方式算定での粗利益モデル

(1) 以下の原価計算で算定される新医薬品を5品目同時に開発、申請する。

項目	各項目の単価	対薬価%	現行ルール
①製品総原価			
製造原価	300 円/単位	21.3%	
一般管理販売費	700 円/単位	49.8%	
(内、開発費)	(350) 円/単位	(24.9%)*1	
②営業利益	238 円/単位	16.9%*2	①+②の19.2%
③流通経費	102 円/単位	7.2%	①+②+③の7.6%
④消費税	67 円/単位	4.8%	①+②+③の5.0%
推定薬価	1,407 円/単位	100.0%	

*1: 開発費の対薬価比率 (24.9%) を「r」とする。

*2: 現行ルールを適用した場合の営業利益の対薬価比率 (16.9%) を「p」とする。

(2) 5品目の10年間想定売上合計が、各100億円と仮定し、成功品目数により、5品目の利益合計を計算する。

成功品目数(n)	成功品目の営業利益合計(*1)	失敗品目の開発費合計(*2)	5品目の利益合計(*3)
5	84.5	0.0	84.5
4	67.6	24.9	42.7
3	50.7	49.8	0.9
2	33.8	74.7	-40.9
1	16.9	99.6	-82.7
0	0.0	124.5	-124.5

計算式 *1: 売上 (100億円) × n × p

*2: 売上 (100億円) × (5-n) × r

*3: *1 - *2

る。医薬品の成功確率が前記のごとく非常に低いことを考えると、現行の原価計算方式では、開発に着手する経済合理性がないと言える。

- (2) 薬価がいくらで算定されるか、開発着手以前に予測不能現行の原価計算方式は、開発着手時に薬価がいくらになるか、まったく想定できないので、上記と相まってアンメットニーズ医薬品開発の逆インセンティブとなっている。
- (3) 市場拡大にもとづく薬価の再算定
原価計算の前提となる売上数量予測が、効能・効果の拡大等により薬価算定時より大きくなると、再算定して薬価を下げるという議論がなされている。製薬会社の業界団体もこれを容認するような発言をしている。本来、原価計算の方法に欠陥があるのであるから、それを適正化するのが先決であるが、その議論はなされていない。また、市場が拡大した時に値下げするならば、反対に市場が思ったより小さかったら値上げするべきである。

問題点の解決方法

アンメットニーズ医薬品の開発を促進する上での問題点の解決方法を以下に提案する。

- ① 開発費の公費補助の拡大
希少疾病用医薬品の指定制限等を医療事情に応じて緩

和するとともに、アンメットニーズ医薬品に対する公的予算額を大幅に増額し、公費補助を真に必要とする開発意欲のある企業に対する開発費の補助枠を拡大する。

平成21年度の補正予算でこの点を改善する動きがある

(21年4月末日時点の情報)ことは、大いに歓迎される。

- ② 製造販売後の安全性情報収集関連費用への公費補助の充実
製造販売後の安全性情報等の収集・伝達経費に対しても、安全性の担保の観点から積極的に公費補助を行う。
- ③ 原価計算方式の改善
アンメットニーズ医薬品等の画期性の高い新薬に対して、前記のごとく現実にそぐわない面があるので改善する必要がある。

文献

- 1) 独立行政法人医薬基盤研究所情報公開資料：平成17年度～平成21年度計画
- 2) 薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の2第1項
- 3) 薬価算定の基準について。(平成20年2月13日付, 保発第0213001号)
- 4) 日本製薬工業協会HP http://www.jmpa.or.jp/medicine/med_qa/development/q03_83.html

過去5年間に見る小児集団を対象とした 母集団薬物動態試験の文献調査と評価

佐々木 智啓, 家入 一郎, 樋口 駿
九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野

Survey on the Literature for the Pediatric Population Pharmacokinetic Studies in this Recent 5 years

Tomohiro Sasaki, Ichiro Ieiri, Shun Higuchi

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

要旨

過去5年間における小児集団を対象とした population pharmacokinetics (PPK) の原著論文について、文献データベース PubMed を用いて文献調査を行った。調査の結果 2003～2008年10月までに167報の原著論文が見られ、各年あたりの報告数には増加傾向が見られた。欧米における報告が多く見られ、国内における報告数は調査期間で13報であった。海外においては PPK を目的とした前向き臨床研究、また過去の小児薬物動態試験の積極的な活用が見られた一方で、国内においては日常 TDM 業務から得られたデータを基にした報告が大半を占めていた。本結果は海外と比較し、小児を対象とした薬物動態試験、PPK を目的とした前向き臨床研究の実施頻度が低いことを示唆するものであり、今後本領域の積極的な情報収集が期待される。

緒言

小児薬物療法を考える上で、成人と大きく異なる点の一つとして、薬物体内動態の違いが挙げられる。単に体格の違いに起因する薬の分布過程の違いに加え、身体組成の違いや、主要排泄臓器である腎臓、肝臓が発達過程にあるため、発達の度合いによって薬物の排泄能が変動するという複雑な特徴を持っている¹⁾。これらのことから、単に成人のミニチュアサイズという考えでは新生児・小児の薬物動態の把握は困難であり、対象集団、対象薬物に対して別個に薬物動態情報を収集する必要がある。

母集団薬物動態解析法 (population pharmacokinetics ; PPK) は一個人からの情報が少ない場合においても、集団として十分なデータがあれば、評価が可能な薬物動態解析手法である²⁾。混合効果モデル法を用いた PPK においては、集団における薬物動態パラメータの平均値やその個体差を同時に算出し、個体差の原因となっている体重や年齢などの背景因子の影響度を評価し、パラメータとの回帰関係を記述することが可能となる。さらに、データの欠測によるパラメータ推定への影響も少ない。このような利点から、特に対象の脆弱性、倫理的観点から複数回の採血が困難な小児集団に対して、PPK は非常に有用な手法である。

本手法は元来临床現場を起点として広く認知されていたが、

その有用性から近年においては医薬品の開発段階においても、臨床試験に関する ICH ガイダンス中に取り上げられたことを筆頭にその普及が進んでいる³⁾。本邦においても2001年、当局は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中において PPK の活用について言及しており⁴⁾、医薬品開発における PPK の活用例は増加している⁵⁾。

本検討では、近年における小児集団を対象とした PPK 試験の現状を把握し、また国内の実施状況について考察することを目的として文献調査を行った。

対象と方法

2003年～2008年10月までに発表された小児 PPK 解析の原著論文を対象とし、米国国立医学図書館の文献データベースである PubMed を用いて “Population pharmacokinetics”, “Pediatric”, “Infant (s)”, “Children” をキーワードとして文献検索を行った。得られた文献の中からサンプルサイズに関わらず、混合効果モデルを用いて PPK 解析を行ったものを PPK 解析報告として採用し、発表年、試験実施地域、対象薬剤、試験デザイン、例数、対象年齢の中央値 (または平均値) について抽出し集計、要約した。また、国内における報告について以上の観点から、海外における結果と比較検討した。なお、本検討においては、対象集団の年齢中央値が16歳以下である場合を小児 PPK 報告とみなした。

結果

文献検索の結果、該当する論文は調査期間で167報見られた。発表された年ごとに分類を行った結果を図1aに示す。各年20-30報程度の報告があり、特にこの5年間においては増加傾向が見られた (2008年については10月末迄の報告数)。試験の実施された地域ごとに分類すると (図1b)、欧州、北米における報告数が多く、全体の70%近くを占めていた。一方で国内における報告は、13 (7.8%) 報であった。

PPK 試験の対象薬剤について表1にまとめた。最も多かったのが抗菌薬、次いで抗悪性腫瘍薬、抗炎症薬、抗てんかん薬と続いていたが、比較的幅広い医薬品が対象となっていた。また、抗体医薬品等の生物製剤についての報告も見られた。

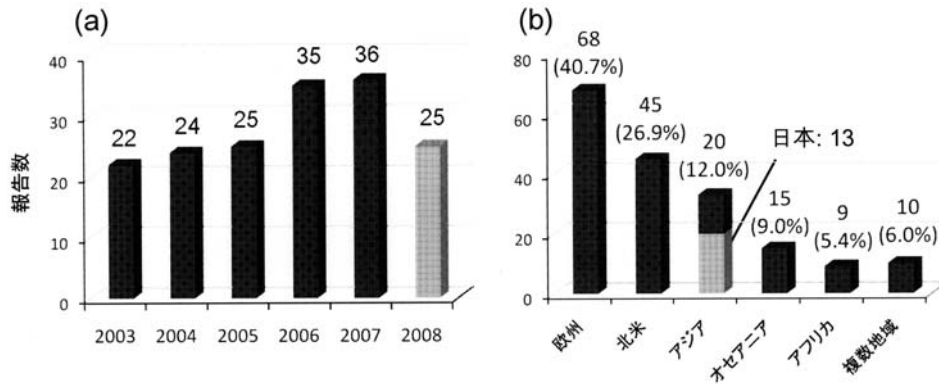


図1 近年における小児 PPK 報告数の年次推移 (a) と地域別報告数 (b)

表1 小児 PPK の対象薬剤別報告数

薬物名	報告数	薬物名	報告数
抗菌薬	33	抗ウイルス薬	12
Amikacin	2	Abacavir	1
Amoxicillin	1	Enfuvirtide	2
Arbekacin	2	Ganciclovir	1
Biapenem	1	Lamivudine	1
Cefepime	2	Lopinavir	1
Ceftriaxone	1	Nerfinavil	3
Ciprofloxacin	2	Stavudine	1
Ethambutol	1	Zidovudine	2
Flucloxacillin	1	麻酔薬	12
Gatifloxacin	1	Ketamine	1
Gentamicin	6	Levobupivacaine	2
Meropenem	2	Midazolam	3
Netilmicin	1	Norketamine	1
Panipenem	1	Propofol	3
Penicillin G	1	Ropivacain	2
Piperacillin/Tazobactam	1	循環器作用薬	10
Teicoplanin	1	Amlodipine	1
Tobramycin	2	Carvedilol	1
Vancomycin	4	Clonidine	1
抗悪性腫瘍薬	20	Digoxin	2
13-cis-retinoic acid	1	Milrinone	3
Actinomycin D	1	Sotalol	1
Busulfan	8	Tinzaparin	1
Clofarabine	1	呼吸器作用薬	8
Cyclophosphamide	1	Montelukast	3
Daunorubicin	1	Pranlukast	1
Irinotecan	1	Albuterol	1
Melphalan	1	Theophylline	3
Methotrexate	3	免疫抑制薬	7
Temozolomide	1	Cyclosporin	3
Topotecan	1	Mycophenolic acid	1
抗炎症薬	16	Tacrolimus	3
Acetaminophen (Paracetamol)	4	抗アレルギー薬	6
Ibuprofen	4	Cetirizine	1
Indomethacin	2	Fexofenadine	1
Ketorolac	3	Epinastine	1
Tramadol	3	Levocetirizine	2
抗てんかん薬	15	Desloratadine	1
Carbamazepine	1	抗真菌薬	6
Clonazepam	1	Amphotericin B	2
Lamotrigine	1	Itraconazole	1
Levetiracetam	1	Micafungin	2
Oxcarbamazepine	2	Voriconazole	1
Phenobarbital	1	その他	15
Phenytoin	2	Allopurinol	1
Rufinamide	1	Baclofen	1
Valproate	5	Chromium 51 EDTA	1
抗マラリア薬	12	Daclizumab	1
Amodiaquine	1	Desmopressin	1
Artemether	1	Dichloroacetate	1
Artesunate	2	Dimethylacetamide	1
Chlorocycloguanil	1	Epoetin delta	1
Chloroproganil	1	Etanercept	1
Chloroquine	1	Imatinib	1
Dapsone	1	Leflunomide	1
Desethylamodiaquine	1	Morphine	2
Quinine	1	Oxycodone	1
Sulfadoxine	2	Sumatriptan	1

PPK 試験デザインの詳細について、図2にまとめた。対象集団の年齢の中央値は3.2歳となっており、1歳以下を対象とした試験が全体の34%を占めていた。さらに1歳以下を対象とした試験の内、生後1か月以下を対象とした試験が65%と多く（データ未提示）、特にこれら新生児期の体内動態把握のための試験が多く実施されていることが示された。

また、PPK データ背景の内訳についてまとめた結果を図3に示す。今回はデータの背景について、日常TDMデータの活用、開発段階における phase II, phase III データの活用、それ以外の前向き臨床研究、既報データの活用、その他の5つに大別した。全体においては前向き臨床研究、既報の小児薬物動態試験のデータを基にした PPK 報告が約半数を占めていた。

これらに対して特に国内の PPK 実施状況についてまとめたものが図4、表2である。国内においては計13報の報告が見られたが、特徴として海外と比較し、TDMデータの活用による PPK 報告が非常に多く見られた。

考察

近年における小児 PPK 報告数には明らかな増加傾向が見られた（図1a）。この増加傾向は、薬物動態評価における PPK 利用の普及に加えて、米国規制当局であるFDAによる Pediatric exclusivity（小児医薬品開発実施時における6ヶ月間の特許保護期間延長）や、欧州におけるEMAによる小児開発推進等の施策によるものと考えられ、今後も更に高まっていくであろうことが予想される。対象薬物についても広い領域において PPK が実施されており（表1）、PPK の浸透を示す結果となった。

対象被験者の年齢分布（図2a）が示すように、多くの試験が1歳以下、特に生後1か月以下の新生児、早産児を対象として行われていた。新生児期においては様々な代謝酵素が未発達な状態であり、またその発達の度合いも酵素系により異なる¹⁾。加えて、体組成、腎糸球体濾過、尿細管分泌また血漿蛋白量等、薬物動態に大きな影響を及ぼす生理学的因子が成人とは異なっており、特にその体内動態を予測することが困難な時期である。本結果は如何にこのような時期における体内動態把握が重要視され、情報が求められているか

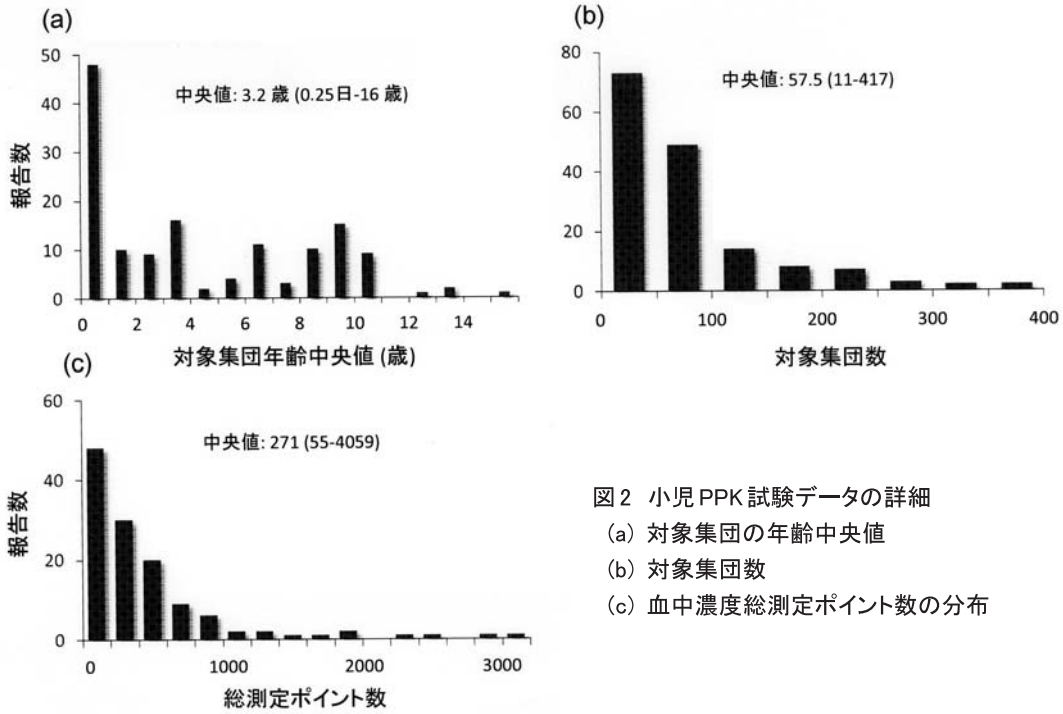


図2 小児 PPK 試験データの詳細
 (a) 対象集団の年齢中央値
 (b) 対象集団数
 (c) 血中濃度総測定ポイント数の分布

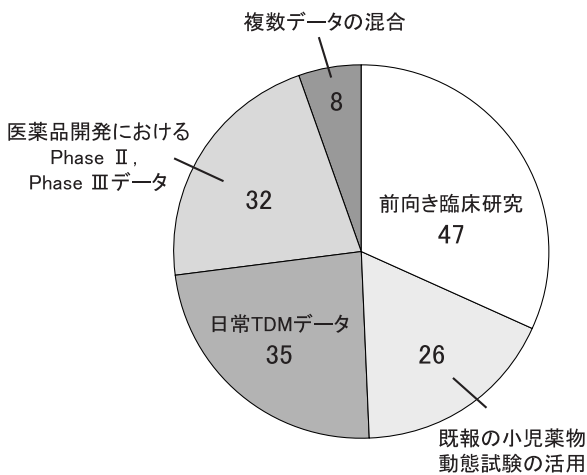


図3 小児 PPK データ背景の内訳

を物語った結果と考えられる。更に、動脈管開存症治療時の indomethacin や左心形成不全症候群時の milrinone, また extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 使用時の薬物動態変動等, 新生児, 未熟児特有の薬剤使用に関するデータも多く見られた^{6,7)}。これらの試験については現場の薬剤師, 医師が主体となった前向き臨床研究により行われていることから, 臨床現場における需要が試験を後押ししていることが推察された。

一方で国内における報告に着目すると, 日常的な TDM 業務から得られたデータを基にした PPK 報告が大多数を占めており (図 4a), 対象薬物についても TDM 対象薬が過半数を

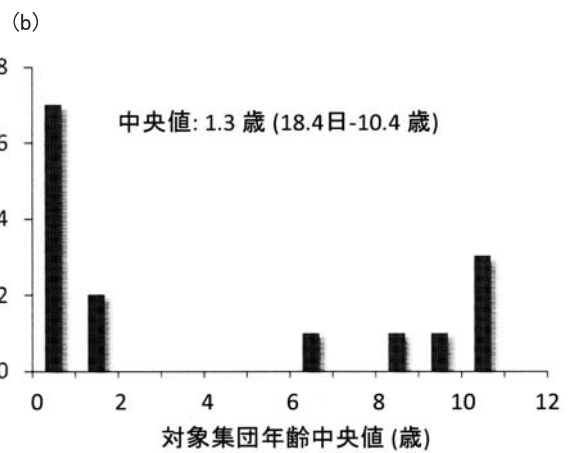
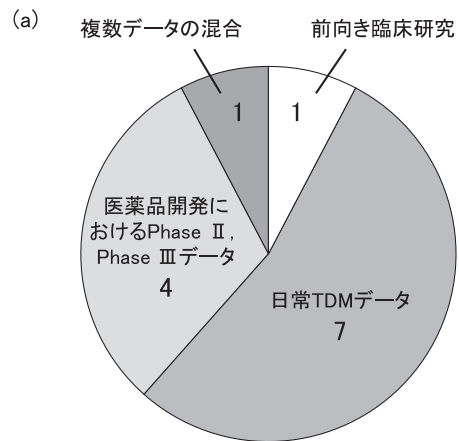


図4 国内における小児 PPK 試験の概要
 (a) データの内訳, (b) 対象集団年齢について

表2 国内における薬剤別報告数

薬物名	報告数
抗菌薬	5
Arbekacin	2
Biapenem	1
Panipenem	1
Vancomycin	1
抗てんかん薬	3
Clonazepam	1
Phenobarbital	1
Valproate	1
呼吸器作用薬	3
Pranlukast	1
Theophylline	2
その他	5
Busulfan	1
Digoxin	1
Epinastine	1
Micafungin	1
Tacrolimus	1

占めていた(表2)。本結果は海外と比較し、小児を対象とした薬物動態試験, PPKを目的とした前向き臨床研究の実施頻度が低いことを示唆する結果と言える。

前述したように、新生児・早産児といった特殊集団における体内動態は既存の原則, 知識の適応が困難な領域であり、薬物投与時における体内動態把握の必要性は議論の余地のないところである。今回の結果は、原著論文のみを対象としたものであり、申請資料等他の情報源を参照することにより、結果は幾分異なることも予想されるが、小児薬物療法の適正化のため本領域における試験実施, 薬物動態情報の蓄積が急務と言える。

文献

- 1) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–1167.
- 2) Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:185–209.
- 3) ICH harmonized tripartite guideline, Studies in support of special populations: Geriatrics. Recommended for adoption at step4 of the ICH process on 24 Jun 1993.
- 4) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知。「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」について, 医薬審第1334号平成12年12月15日.
- 5) Nakade S, Kitagawa J, Higashi R, et al. A survey of population pharmacokinetic study on new drug applications in Japan. *Jpn J Ther Drug Monit* 2009;26:21–27.
- 6) Smyth JM, Collier PS, Darwish M, et al. Intravenous indometacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:249–258.
- 7) Zuppa AF, Nicolson SC, Adamson PC, et al. Population pharmacokinetics of milrinone in neonates with hypoplastic left heart syndrome undergoing stage I reconstruction. *Anesth Analg* 2006;102:1062–1069.

極低出生体重児 (VLBWI) での ミカファンギンの薬物動態に関する検討

鈴木 雅美¹⁾, 赤松 智久¹⁾, 野村 滋¹⁾, 賀来 卯生子¹⁾, 采元 純¹⁾, 高橋 秀弘¹⁾, 岡崎 薫¹⁾,
柿沼 亮太¹⁾, 近藤 昌敏¹⁾, 西田 朗¹⁾, 福岡 憲泰²⁾, 河田 真由美³⁾, 伊藤 進³⁾

1) 東京都立八王子小児病院 新生児科

2) 香川大学医学部附属病院薬剤部, 3) 香川大学医学部 小児科

An Evaluation of Prophylactic Micafungin in Very Low Birth Weight Infants by Pharmacokinetics

Masami Suzuki¹⁾, Tomohisa Akamatsu¹⁾, Shigeru Nomura¹⁾, Uiko Kaku¹⁾, Jun Unemoto¹⁾, Hidehiro Takahashi¹⁾,
Kaoru Okazaki¹⁾, Ryota Kakinuma¹⁾, Masatoshi Kondo¹⁾, Akira Nishida¹⁾, Noriyasu Fukuoka²⁾,
Mayumi Kawada³⁾, Susumu Itoh³⁾

1) Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital

2) Department of Pharmacy, Kagawa University Hospital

3) Department of Pediatrics, Kagawa University

要旨

2007年6月から2008年5月までに当院に入院した極低出生体重児 (VLBWI: very low birth weight infant) に対してミカファンギン (MCFG) 予防投与を行い, 全25例で有効かつ安全に使用できた。薬物動態パラメータの検討では, 分布容積 Vd (L/kg) = 0.717 ± 0.270, 消失速度係数 ke (1/hr) = 0.0982 ± 0.022, クリアランス CL (L/hr · kg) = 0.069 ± 0.027, 血中消失半減期 T_{1/2} (hr) = 7.515 ± 2.015 であり, これまでのHeresiらの報告と同様に, 小児や成人と比べて分布容積やクリアランスは大きく, 半減期は短いという結果を得た。しかし, チトクロームや腎機能が未熟である新生児とくに低出生体重児での, このような結果を説明するためには, 薬物代謝の発達過程を含めたさらなる研究が必要である。

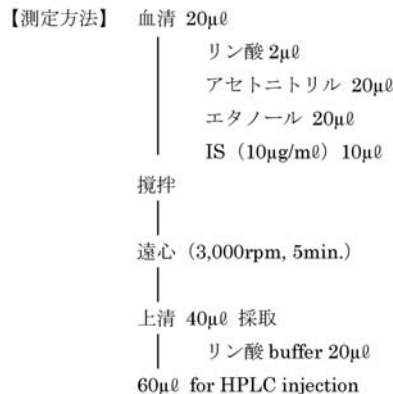
緒言

近年の周産期医療技術の向上に伴い, きわめて未熟な児が治療の対象となる機会が増加し, VLBWIにおける免疫能の未熟性, 皮膚の脆弱性, あるいは人工呼吸管理や血管カニューレーションといった侵襲的治療などの点から, 感染症の合併が注目されるようになってきた。全身性カンジダ感染症はその重要な感染症のひとつで, VLBWIにおいては1.6~9%, ELBWI (extremely low birth weight infant) では4~15%に認められるとされている^{1,2)}。この真菌感染症は, 死亡や神経学的後遺症に大きく影響していることが報告されており, 真菌感染症の予防ならびに早期治療は, ELBWIの管理において非常に重要となっている。MCFGは, 本邦で小児に適応のある唯一の静注用抗真菌剤であるが, 新生児・低出生体重児に対する安全性は確立されておらず, 適切な用法も不明である。今回, われわれはVLBWIにおけるフルコナゾールの予防投与が真菌感染予防に効果的であるとの多くの報告を基に^{3,4,5,6)}, MCFGをVLBWIに予防投与し,

薬物動態及びその有効性・安全性について検討したので報告する。

対象と方法

対象は, 2007年6月から2008年5月までに当院NICUに入院したVLBWIで, 気管内挿管および中心静脈ルート管理を要し, MCFGの予防投与ならびに血中濃度測定について, 両親からの承諾を得られた25名とした。投与方法は, 生後12~24時間に初回投与を開始し, 挿管および中心静脈ルート管理を中止するまでの間, MCFG 1mg/kgを1時間かけて1日1回点滴静注した。MCFG血中濃度測定は, 初回投与時の投与開始後2, 8, 12, 24時間と, 最終投与開始後24時間に採血を行い, 図1に示すように, 血清20μlを用いて



【測定条件】 カラム: TSK gel ODS-80TM (4.6×150 mm, 5μm Tosoh)
HPLC システム: LC-10AD (Shimadzu)
カラム温度: 50℃
移動相: 0.02M リン酸二カリウム / アセトニトリル = 59 / 41
流量: 1ml/分
蛍光波長 Ex: 273nm, Em: 464nm

図1 MCFG血中濃度の測定方法と測定条件

表1 対象児の背景と各薬物動態パラメータの結果

	出生体重		
	1000g未満	1000~1500g	全体
症例数	9	11	20
在胎週数(週)	28.2±2.2	31.0±2.4	29.7±2.8
出生体重(g)	878.0±118.7	1229.6±140.9	1071±224
性別(男児/女児)	3/6	5/6	8/12
Vd(L/kg)	0.805±0.233	0.646±0.288	0.717±0.270
ke(1/hr)	0.100±0.022	0.096±0.022	0.098±0.022
CL(L/hr·kg)	0.078±0.022	0.062±0.029	0.069±0.027
T _{1/2} (hr)	7.336±2.132	7.661±2.005	7.515±2.015

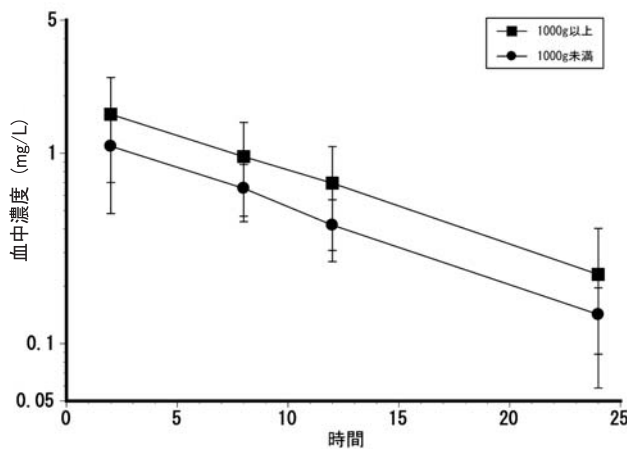


図2 出生体重別のMCFG血中濃度グラフ

出生体重別にMCFG投与開始後2, 8, 12, 24時間の平均血中濃度をプロットし, ±SDを示した。縦軸の血中濃度は対数で表示している。

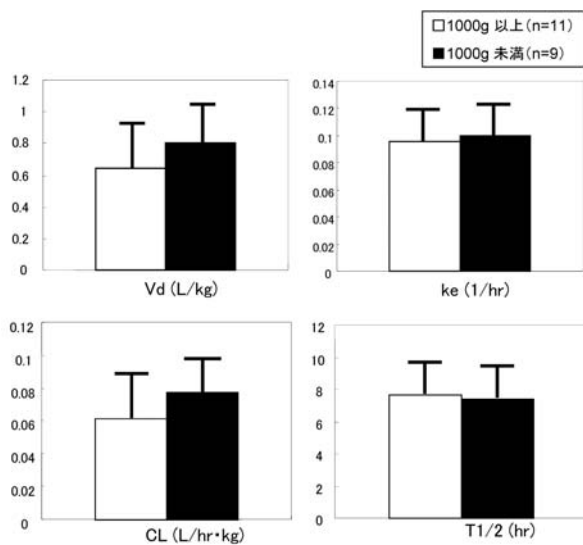


図3 出生体重での各薬物動態パラメータの比較

いずれのパラメータも, 出生体重による有意差を認めなかった。

高速液体クロマトグラフィーで測定し, 薬物動態パラメータを算出した。なお, 本プロトコールは八王子小児病院の倫理委員会にて承認を得ている。

結果

今回のVLBWIへのMCFG予防投与期間は, 平均13日間(4~31日)であった。投与期間中, 全例で真菌感染症を予防でき, また明らかな副作用もなく安全に使用できた。全対象25名のうち, 結果的に5名の児で検体の大きな欠落や採血時間のミスが発生したため, 今回は実際に1時間程度のズレを含むほぼプロトコール通りに採血, 測定できた20例での pharmacokinetics の検討を行った。表1に示すように, 20名の平均在胎週数は29.7±2.8週(25週2日~34週3日), 平均出生体重は1071±224g(624~1476g)であった。図2に出生体重別にみたMCFG血中濃度の推移を示す。この結果より one compartment model の first order kinetics を用いて解析した。全症例における各薬物動態パラメータは分布容積 Vd (L/kg) = 0.717±0.270, 消失速度係数 ke (1/hr) = 0.098±0.022, クリアランス CL (L/hr·kg) = 0.069±0.027, 血中消失半減期 T_{1/2} (hr) = 7.515±2.015 であった(表1)。対象を出生体重1000g未満と1000~1500gの2群に分けて比較した場合では, いずれの薬物動態パラメータも有意差を認めなかった(図3)。また, 対象を在胎週数28週および32週で区切り, 在胎週数別に3群に分けて比較した場合でも, いずれのパラメータにも有意差を認めなかった(図4)。データでは示さないが, 各群における appropriate for date児と small for date児との比較においても有意差を認めなかった。

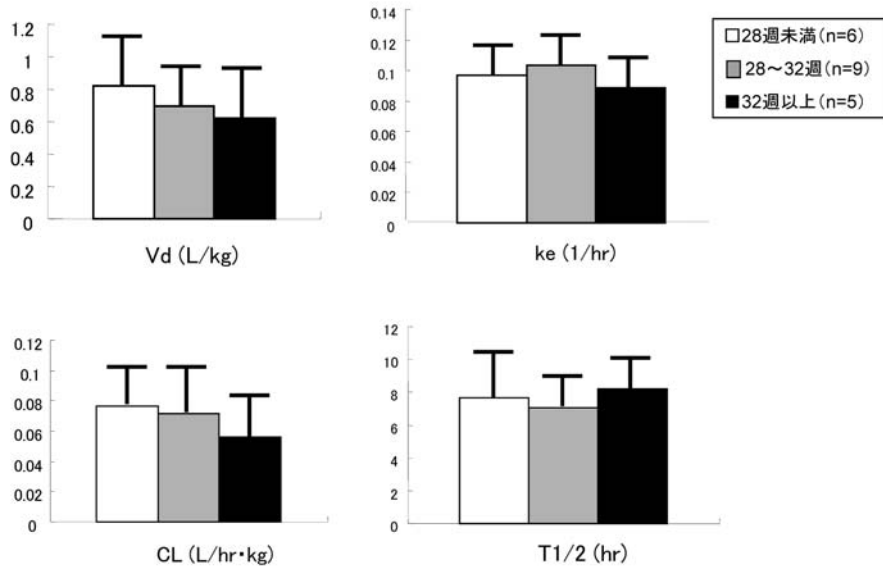


図4 在胎週数での薬物動態パラメータの比較
いずれのパラメータも、在胎週数による有意差を認めなかった。

表2 今回の結果とこれまでの報告との比較⁷⁾

	Vd (L/kg)	ke (/hr)	CL (L/hr · kg)	T _{1/2} (hr)
本症例				
1000 g 未満 (n=9)	0.805±0.233	0.100±0.022	0.078±0.022	7.3±2.1
1000 g 以上 (n=11)	0.646±0.288	0.096±0.022	0.062±0.029	7.7±2.0
Heresi ら新生児 ⁷⁾ (>1000g, n=15)	0.435±0.111	0.088±0.020	0.039±0.012	8.3±1.8
Seibel ら小児 ⁸⁾ (2~8歳, n=33)	0.335±0.160	0.064±0.016	0.023±0.009	11.5±2.9
成人 ⁹⁾ (n=48)	0.256±0.052	0.055±0.01	0.015±0.003	13.1±3.0

考察

MCFGは深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属に対して優れた抗真菌活性を示すキャンディン系の抗真菌剤である。その作用は真菌細胞壁の1,3-β-Dグルカン合成酵素を特異的に非競合阻害する選択性の高い抗真菌剤である。MCFG初回投与開始後24時間の平均血中濃度は0.19mg/L(出生体重1000g以上での平均は0.23mg/L, 1000g未満での平均は0.14mg/L)で、*Candida parapsilosis*を除くカンジダおよびアスペルギルス属に対するMIC(カンジダ属で0.0156~0.125mg/L, アスペルギルス属で0.0078~0.0156mg/L)を十分に超えており、新生児でも1mg/kgというMCFGの投与量は適切と思われた。また、MCFG最終投与開始24時間後の血中濃度の平均は0.27mg/L(出

生体重1000g以上での平均は0.29mg/L, 1000g未満での平均は0.25mg/L)で、初回投与開始24時間後の血中濃度よりは有意に上昇していたものの、蓄積性の問題はほとんどないものと思われた。

今回の結果を、これまでに報告されたMCFGのpharmacokineticsの検討結果と比較してみると(表2), Heresiら⁷⁾の1000g以下の低出生体重児での結果とほぼ同様に、より大きい乳児や小児⁸⁾, 成人⁹⁾と比べてVd, CLは大きく、T_{1/2}は短くなっていた。Heresiらの低出生体重児での結果と同様に、小児や成人と比べて新生児でVdが大きいことは、新生児は細胞外水分量が大きいことが影響していると思われる。さらに、Heresiらの結果よりも、われわれのほうがよりVdが大きかったことは、Heresiらは深在性真菌の治療としての投与の

ため生後3～8週(平均 5.9 ± 2.0 週)の児を対象としているのに対し、われわれは予防投与の目的で生後24時間以内の児を対象としたため、細胞外水分量の影響がより大きかったものと考えられた。しかし、肝臓チトクローム系酵素による代謝や腎機能が未熟な新生児では、薬物代謝過程において一般的にCLは低く、 $T_{1/2}$ は延長するということを考えると、MCFGにおいては新生児のほうがCLが高く、 $T_{1/2}$ が短縮したという事実は予想に反した結果である。それは、MCFGの生体での分布過程が大きく関与していると考えられる。しかし、狭義の代謝過程のみを考えると成人においてMCFGは通常CYP1A2, CYP2D6, CYP2C, CYP3A4といったチトクロームで代謝されることが確認されているが、新生児ではこれらの活性は未熟であり、この結果を説明する仮説として、たとえばCYP3A7など、胎児期にすでに発現し、血液胎盤関門を通過して胎児に到達した薬物を代謝する役割を担っているチトクローム系の関与^{10,11)}や他の代謝経路、血漿蛋白結合率、薬物輸送体の発達変化など、新生児とくに未熟児特有の代謝過程¹²⁾の存在を含めて、さらなる検討が必要であると思われる。

文献

- 1) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002 ; 110:285-291.
- 2) 川上義. 新生児カンジダ症. *小児科* 2005;46:1539-1545.
- 3) Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants : a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F198-F200.
- 4) McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, Ong G, Sweet DG. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F454-F458.
- 5) 大城誠. 超低出生体重児に対する抗真菌薬の予防投与. *小児科診療* 2007;70:645-649.
- 6) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660-1666.
- 7) Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The Pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1110-1115.
- 8) Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin(FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-3324.
- 9) Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1331-1336.
- 10) Kearns GL, Adbel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-1167.
- 11) 越前宏俊. 小児のくすり:PK/PDの基礎知識. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2006;19:157-159.
- 12) 伊藤進. 新生児の薬物代謝の特徴. 小川雄之亮, 多田裕, 中村肇, 仁志田博司 編. *新生児学*. 初版. メディカ出版, 大阪, 1995;pp.801-805.

一般演題 (抄録)

児童・思春期うつ病臨床試験における症例獲得の問題点 —被験者募集広告に対する反応—

長谷川 典¹⁾, 岩井 得峰²⁾, 榊原 孝一²⁾

1) ソルベイ製薬株式会社開発本部・開発企画部, 2) 臨床推進部

The Issues in Subjects Enrollment in the Clinical Study in Children and Adolescents with Depression/Depressive State
— The Feedback on Subject Recruitment Advertising —

Mifumi Hasegawa¹⁾, Tokumine Iwai²⁾, Koichi Sakakibara²⁾

1) Development Planning Department, Solvay Seiyaku KK

2) Clinical Development Department, Solvay Seiyaku KK

はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) であるマレイン酸フルボキサミンの, 児童・思春期うつ病対象臨床試験 (プラセボ対照並行群間二重検試験法による製造) の実施において, 被験者組み入れ促進のために行った各種手段の結果, 特に, 新聞折込み被験者募集広告の結果と, これを踏まえた小児対象臨床試験における症例獲得の問題点について述べる。

方法

本試験では, 症例獲得には困難が伴うと予測していたので, 試験開始直後から, 参加医療機関内でのポスター掲示, 案内冊子の配置, あるいは近隣医療機関への紹介依頼といった手段を講じたものの, 症例獲得の効果が小さかった。そこで新聞折込みチラシ配布による被験者募集広告実施に踏み切った。このチラシ記載内容については, 本試験に参加していない精神科医, 児童精神科医, 小児科医, 生命倫理専門家及び弁護士から成る検討委員会の検討を経て決定した。

結果

参加医療機関周辺の全国23エリアでの配布に対する反応が予測を大きく下回ったため, 急遽, 大都市圏における集中追加配布も行った。しかし, 追加配布に対する反応はさらに低いもので, 配布地域の人口比に沿った反応も得られなかった。最終的には, この広告に対する電話から医療機関への紹介, 来院, 診断, 同意を経て試験に組み入れとなった症例数はきわめて少なかった。

考察

近年, 小児のうつ病が成人と同程度の有病率であるとの研究報告が発表されている。しかし, 今回の広告の結果は, 成人を対象とする広告とは大きく異なって低反応であり, スポット的な広告だけでは潜在する患者を医療機関まで導くことは困難で, 疾患の継続的な啓蒙が必要であると考えられた。また, 小児を対象とした臨床試験での症例獲得の遅れは試験の長期化による企業の負担増につながり, 小児用薬開発にとっての大きな障害となる。出来るだけ短期間に試験を終了させるためには, 医療機関の積極的な試験参加と, 積極的な症例組み入れの努力が欠かせないと考える。

悪性高熱症の家族歴を有する患児の麻酔経験

高橋 晋一郎¹⁾, 小山 大輔²⁾, 村上 雅洋¹⁾

1) 福島県立医科大学麻酔科学講座, 2) 福島県立会津総合病院内科

Anesthetic Management of a Pediatric Patient with a Family History of Malignant Hyperthermia

Shin-Ichiro Takahashi¹⁾, Daisuke Koyama²⁾, Masahiro Murakami¹⁾

1) Department of Anesthesiology, Fukushima Medical University

2) Department of Internal Medicine, Aizu General Hospital

揮発性吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬によって誘発される悪性高熱症は、高熱、筋強直、頻脈、不整脈、高カリウム血症、高CK血症、ミオグロビン尿症などを呈する筋疾患である。特効薬であるダントロレンが常備されるようになり、死亡率は低下したが、未だに発症者の10人に1人が死亡している。

悪性高熱症の家族歴が、麻酔科術前外来では把握されることなく手術前夜になり発覚し、事なきを得た症例を経験した。確定診断に至るまでの一般的な問題点を含めて報告する。

患児は2歳女児。麻酔科外来受診時点で特に既往や問題点のない症例と判断され、鼠径ヘルニアに対しての修復術が予定された。手術前夜に入院となった患児を見舞いに来ていたその祖父が、研修医と言葉を交わしたが、スタッフがその会話の内容から患児の祖父が悪性高熱症で受診していた患者と認識し、急遽悪性高熱症患者に準じた麻酔を行うことを決定した。麻酔器から吸入麻酔薬の気化器を取り外し、酸素と空気を一定時間麻酔器に流すことで回路内部の吸入麻酔薬を洗い出し、二酸化炭素吸収剤を交換した。麻酔はプロポフォール、フェンタニル、ベクロニウムを使用した完全静脈麻酔で行い周術期に特に問題はなかった。

悪性高熱症は吸入麻酔や脱分極性筋弛緩薬使用下でのみ発症し、普段は何ら症状を呈さないことから、患者の家族は病識に乏しくなりやすい。本症例における患児の母親も危険性や遺伝性の認識に乏しく、自身が他院で卵巣嚢腫核出

術を受けた際も家族歴は麻酔科医に伝わっていなかった。情報を正しく伝え、理解させることが発症予防への最優先事項であると考えられた。また、確定診断のためには筋生検を行い、薬剤による筋線維の反応性を観察する必要があるが、北米グループ、ヨーロッパグループ、本邦とでそれぞれ検査方法が異なっており、世界的な統一基準はない。本邦での検査法はカルシウム誘発性カルシウム遊離速度測定検査であるが、行っているのは広島大学麻酔科のみである。

小児に対しての検査は侵襲が大きくなることなどから推奨されず、ヨーロッパグループでは5歳以下を適応外としている。遺伝子検査も本邦ではあまり進んでいない。悪性高熱症の原因である1型リアノジン受容体遺伝子は15000塩基、106エクソンに及ぶ非常に長い遺伝子であり、さらに変異部位が広く分布していることから、検査には時間、コスト、労力がかかることも理由のひとつである。2006年になりようやく日本人の悪性高熱症患者58名の遺伝子検査結果の解析が発表された。当院でも独自に本症例の家族の遺伝子検査を進めている最中である。

このように現在のところ悪性高熱症患者の家族が素因を遺伝しているかどうか、非侵襲的に判断する手段に乏しく、小児ではさらに限られてしまう。今回は素因者として扱うことで危険を回避できたが、次世代のためにも診断法、検査法の確立が急務である。

薬物有害反応関連遺伝子マーカーを求めて（中間報告）

田中 敏博^{1,2)}, 坂口 佐知^{1,2)}, 井上 美帆^{1,2)}, Facundo Garcia-Bournissen^{1,2)},
伊藤 真也^{1,2)}, Bruce C. Carleton²⁾, Michael Hayden²⁾
1) トロント小児病院臨床薬理学部門, 2) for GATC Investigators

Genotype-Specific Approaches to Adverse Drug Reactions : Preliminary Results

Toshihiro Tanaka^{1,2)}, Sachi Sakaguchi^{1,2)}, Miho Inoue^{1,2)}, Facundo Garcia-Bournissen^{1,2)},
Shinya Ito^{1,2)}, Bruce C. Carleton²⁾, Michael Hayden²⁾

1) Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, The Hospital for Sick Children/University of Toronto
2) for GATC Investigators

はじめに

The Genotype-Specific Approaches to Therapy in Childhood (GATC) Projectは、Genome Canadaの支援を得て、カナダ国内の小児病院および小児関連の10の施設が参加する調査研究プロジェクトである。

目的

ADRに関連する遺伝子マーカーを検索し、その発生の予測、予防に供する。

対象

18歳以下で、ADRの既往のある症例と、同一薬の使用においてADRを経験しなかった対象例。

方法

血液または口腔粘膜のDNA検体を用い、薬物動態に関与する220の遺伝子の、3072の一塩基多型 (SNPs) を収載したパネル上で、ADR症例と対象例の遺伝子型を解析した。

結果

これまでに、1,474例のADR症例と、10,868例の対照例が

登録されている。重大なADRとして知られるanthracyclineによる心毒性と、cisplatinによる聴覚障害に関して、優先的に解析を進めており、その中間解析結果を示す。

- 1) anthracyclineによる心毒性 (ADR 52例, 対照 222例) : 主要な薬物代謝酵素の遺伝子で、リスクの上昇に関連すると考えられるバリエーションが見出された ($p < 0.00005$, odds ratio :OR=5.3)。このほかに、2つの薬物トランスポーターと別の薬物代謝酵素の遺伝子においても、関連するバリエーションが見つかった ($p=0.00057$, OR=2.2; $p=0.0035$, OR=2.7; $p=0.003$, OR=4.4)。
- 2) cisplatinによる聴覚障害 (ADR60例, 対照 44例) : 主要な薬物代謝酵素の遺伝子で、リスク上昇に関連すると考えられるバリエーションが見出された ($p=0.0001$, OR = infinity)。または、薬物トランスポーターにおいても、関連するバリエーションが見つかった ($p < 0.002$, OR=3.0)。

結論

anthracyclineによる心毒性とcisplatinによる聴覚障害には、遺伝的な感受性が存在することが示唆される。小児のADRに関連する遺伝子マーカーの同定には、GATC Projectのような多施設ネットワークを基盤としたアプローチが有効であると思われる。

メソトレキセート大量療法において排泄遅延を起こした急性リンパ性白血病乳児の1例

飯盛 美由紀¹⁾, 持永 早希子¹⁾, 古賀 しのぶ¹⁾, 西 眞範²⁾, 藤戸 博¹⁾

1) 佐賀大学医学部附属病院薬剤部, 2) 同小児科

A Case of Acute Lymphocytic Leukemia Child Delayed Excretion of Methotrexate in Treated with High Dose Methotrexate

Miyuki Iimori¹⁾, Sakiko Mochinaga¹⁾, Shinobu Koga¹⁾, Masanori Nishi²⁾, Hiroshi Fughito¹⁾

1) Department of Pharmacy, Saga University Hospital

2) Department of Pediatrics, Saga University Hospital

はじめに

葉酸代謝拮抗薬であるメソトレキセート (MTX) は、抗悪性腫瘍薬として多くの悪性腫瘍に広く用いられている。急性リンパ性白血病 (ALL) の治療にも MTX 大量療法が行われるが、MTX の体外排泄状況の把握、並びに MTX による副作用発現の予測のために血中濃度のモニタリング (TDM) が必要である。さらに、小児においては内臓機能に個人差が大きく、年齢や体格によって薬物動態が大きく異なるため、投与設計の際に TDM を行うことの意義は大変大きい。今回、ALL 乳児において MTX 大量療法 48 時間後における血中濃度が目標血中濃度の 8 倍を示した事例を経験したので、薬剤管理指導業務における取り組みと共に報告する。

症例

患者：1 歳女児

主訴：顔面蒼白・発熱

現病歴：持続する微熱と顔面蒼白のため近医を受診し、頸部リンパ節腫大、肝脾腫、汎血救減少を指摘され、当院小児科を紹介受診。精査の結果、B-Precursor ALL (L2) と診断された。

治療経過：九州山口小児がん研究グループのプロトコール JACLS ALL HR-02 にて治療を開始。Induction therapy と consolidation therapy に続く sanctuary therapy の MTX 療法において、MTX 3g/m² を投与。投与開始前からバクタの服用を中止し、メイロンによる尿のアルカリ化が行われた。投与開始 42 時間目から leucovorin (LV) 15mg/m² が投与

された。MTX 投与 48 時間後に血中濃度を測定したところ、8.10μM と危険限界値である 1μM の約 8 倍を示した。JACLS プロトコールに準じて LV を 3 時間毎に増加し、血中濃度の測定を継続したところ、MTX 投与開始から 8 日後に危険域を下回り 0.08μM となった。その後、MTX の大量療法は中止され、その他の治療は継続された。また maintenance phase において MTX 150mg/m² が投与されたが、72 時間後の血中濃度は 0.11μM と危険域には達していなかったため、以後、外来にてこの治療は継続された。その後、98 週までのプロトコールは全て終了し、現在、ALL は経過観察にてコントロール良好である。

考察

MTX の排泄遅延を起こす要因としては、患者の肝・腎機能障害、薬物相互作用、MTX 代謝酵素の遺伝子多型などが考えられる。当患者の腎機能に関しては、Schwartz の式より算出したクレアチニンクリアランスは正常範囲であった。また、薬物相互作用で問題になる非ステロイド系炎症剤の併用もなく、バクタの内服も事前に中止していた。本症例における排泄遅延の直接的な要因は明らかではないが、TDM により、予測される有害事象の回避と治療継続が可能となった。薬剤師は TDM や薬剤管理指導を通して治療の状況を説明し、患者や家族が安心して薬物療法を受けることができるように支援していくことが必要であり、今後の課題と対策について検討したい。

早産・低出生体重児におけるテオフィリンの代謝変動

河内山 佳英¹⁾, 近藤 裕一²⁾, 川瀬 昭彦²⁾, 石塚 洋一¹⁾, 入倉 充¹⁾, 湯川 榮二³⁾, 入江 徹美^{1,4)}

1) 熊本大学大学院医学薬学研究部薬剤情報分析学

2) 熊本市立熊本市市民病院総合周産期母子医療センター新生児科

3) 第一薬科大学臨床薬剤学, 4) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Variations in Theophylline Metabolism in Premature and Low-Birth-Weight Infants

Yoshie Kochiyama¹⁾, Yuichi Kondo²⁾, Akihiko Kawase²⁾, Youichi Ishitsuka¹⁾,

Mitsuru Irikura¹⁾, Eiji Yukawa³⁾, Tetsumi Irie^{1,4)}

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

2) Department of Neonatal Medicine, General Perinatal Mothers and Children's Medical Center, Kumamoto City Hospital

3) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University

4) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

背景・目的

早産・低出生体重児は、呼吸中枢や呼吸筋が未発達な状態での出生を余儀なくされるため、啼泣後や哺乳後、睡眠中などに無呼吸発作（早産児無呼吸発作、以下AOP）を起こすことがある。AOPを起こすと患児は低酸素状態や徐脈になり、発達中の脳や諸臓器の機能低下の恐れがあるため、適切に処置する必要がある。AOPの薬物治療には、長年にわたりキサンチン製剤（アミノフィリン、テオフィリン、カフェインなど）が汎用されてきた。中でも、テオフィリンに比べ有効域が広く、副作用が少ないなどの理由で米国ではカフェイン製剤がAOP治療薬として認可されている。米国とは異なり本邦では静注用アミノフィリン製剤と経口用テオフィリン製剤が認可されており、これらが日常診療で第一選択薬として用いられている。早産・低出生体重児では、投与されたテオフィリンがカフェインへと代謝される特有の代謝経路が知られている。本代謝活性は成長に伴い消失し、小児では血清中カフェイン濃度は検出限界以下となる。本代謝経路に関しては詳細な検討が行われておらず、活性代謝物カフェインが実際治療効果に影響しているかを検証した報告は見当たらない。そこで我々は、本代謝活性の変動因子および活性代謝物カフェインの治療効果への影響を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

方法

2001年9月～2008年6月までの期間に、熊本市立熊本市市民病院新生児医療センターにおいてアミノフィリンもしくはテオフィリンが投与された早産・低出生体重児を対象とした。患児の血清中テオフィリンおよびカフェイン濃度を高速液体クロマトグラフィーにて同時定量し、血清中カフェイン濃度/血清中テオフィリン濃度（C/T）比を代謝活性の指標として用い、その変動因子を検討した。また、C/T比の高い患児と低い患児の無呼吸発作回数を比較することで、活性代謝物の治療効果への影響を検討した。

結果

対象となった患児は193名、採血ポイントは260ポイントであった。採血ポイントが3ポイント以上得られた患児10名においてC/T比の変動因子を検討したところ、採血時の受胎後週数が33週付近まではC/T比が上昇し、それを過ぎるとC/T比が下降する傾向が見られた。全採血ポイントで見た場合も同様の現象が確認された。また、対象患児のうち、ほぼ純粋に薬物のみによる治療効果が検討できる患児をC/T比が高い群と低い群に分け無呼吸発作回数をを用いて治療効果を比較したところ、C/T比が高い群においてより優れた治療効果が得られた。

当科における早産児の無呼吸徐脈発作に対する 経口カフェイン療法

箕面寄至宏, 奥 起久子
川口市立医療センター 新生児集中治療科

Oral Caffeine Therapy for Apnea in Preterm Infants

Yoshihiro Minosaki, Kikuko Oku
Neonatal Medicine Department of Pediatrics, Kawaguchi Municipal Medical Center

目的

キサンチン誘導体（テオフィリン・カフェイン）は新生児領域では無呼吸の治療に使用される薬剤である。しかし、カフェインに関しては、テオフィリンに対する優越性、安全性の報告があるにもかかわらず、本邦では静注用製剤がないこと、血中濃度はコマーシャルベースでは測定できないことなどから広く使用されてこなかった。当科におけるカフェイン経口投与時における薬物動態、効果および安全性に関し検討したので報告する。

対象および投与方法

在胎34週以下で、無呼吸徐脈発作の認められる早産児のべ71名に対して、Nasal-CPAPを併用しながら、アミノフィリン静注、無水カフェイン経口を投与した。カフェイン剤は日本薬局方無水カフェインを院内薬局で水溶液に調整（無水カフェイン10mg/mL）しておいたものを使いやすい投与量に再調整して投与した。経管栄養が確立した時点で、アミノフィリン静注からカフェイン経口投与に変更するが、アミノフィリン静注、カフェイン経口（10mg/kg）を変更時1回のみオーバーラップさせ、その後、無水カフェイン（2.5-3.5mg/kg q24hr）を維持投与した。また無呼吸徐脈発作が再度頻発した場合は、無水カフェイン3回分（6-10mg/kg）を再ローディングした。体重の増加につれて薬用量を増量することはせず、

徐々に体重あたりのカフェイン投与量は減少するものとした。無呼吸徐脈発作が減少してきたところで、主治医の判断で中止し、原則的にカフェイン中止後1週間以上経過を見た後に退院させることとした。

結果

アミノフィリン静注によるトラフ値の平均はテオフィリン8.7mg/L、カフェイン4.4mg/Lであり、51.2%がカフェインに代謝されていた。初回ローディング後はカフェイン14.8mg/L（有効域8~25）となった。投与開始後任意の時間（4~53日後）に採血をしたところ、カフェインの血中濃度は平均13.8mg/Lであり、日数のたった児では低下傾向にあった。中毒域（50以上）となっていた例はなかった。無呼吸徐脈発作が頻発した場合の再ローディングでは、平均11.4mg/L血中濃度が上昇し、有効血中濃度上限近くとなり無呼吸のコントロールが可能となった。また、カフェインの血中濃度と尿中濃度はほぼ等しく、代謝されずにそのまま排泄されていた。

結語

カフェインは半減期が長い、有効血中濃度と中毒域との差が大きく使いやすい薬物があり、尿量が十分であれば血中濃度のチェックも不要と考えられ、経口カフェイン療法は比較的 안전한治療法と考えられた。

NICUにおける血清クレアチニン値に基づく 塩酸バンコマイシンの投与設計 (第2報)

藤山 綾子¹⁾, 湯川 榮二²⁾, 石塚 洋一¹⁾, 入倉 充¹⁾, 入江 徹美^{1,4)}, 川瀬 昭彦³⁾, 近藤 裕一³⁾

- 1) 熊本大学大学院医学薬学研究部薬剤情報分析学
- 2) 第一薬科大学臨床薬理学
- 3) 熊本市立熊本市市民病院総合周産期母子医療センター新生児科
- 4) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Evaluation of the Creatinine-Based Dosing for Vancomycin Hydrochloride in NICU
— the Second Report —

Ayako Fujiyama¹⁾, Eiji Yukawa²⁾, Youichi Ishitsuka¹⁾, Mitsuru Irikura¹⁾, Tetsumi Irie^{1,4)}, Akihiko Kawase³⁾, Yuichi Kondo³⁾

- 1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
- 2) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University
- 3) Department of Neonatal Medicine, General Perinatal Mothers and Children's Medical Center, Kumamoto City Hospital
- 4) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

目的

新生児集中治療室 (NICU) に入院する新生児は、低出生体重児や早産児、重症疾患児であるため免疫が弱く、また気管内挿管のような侵襲的処置を受けるため感染症に罹りやすい。事実、多くのNICUにおいて入院児の黄色ブドウ球菌検出率が高く、その多くがMRSAとなっており、NICU内でMRSAによる重症感染症が起こりやすいといえる。このような患者に塩酸バンコマイシン (VCM) が頻用されるが、新生児における血中濃度のばらつきは大きく、また腎機能の未熟な新生児において適切な投与量の設定が困難である。そこで本研究では、Capparelliら (J Clin Pharmacol, 2001; 41: 927-934) が提唱した血清クレアチニン値に基づいたVCMの投与方法を導入し、その有用性について検討を行った。

方法

対象となった患児は、熊本市市民病院新生児医療センターにおいて1999年3月から2005年8月までにVCMが投与され血清中濃度が測定された患児40名78ポイント、および血清クレアチニン値に基づく投与方法を導入した2005年2月までの36名53ポイントであり、昨年の第1報より12名19ポイント増えた。2005年9月以降の患児においては血清クレアチニン値に基づく投与方法が行われたか2群に分け、2005年8月以前と合わせて3群の血清中濃度を比較した。VCMによる治療効果について第1報ではCRP値の変化を基に判断したが、

今回はVCM投与中止理由を基に判断し、VCMによる治療奏功率を血清クレアチニン値に基づく投与方法導入前後で比較した。

結果・考察

トラフ濃度の有効域を5-15mg/Lとした場合、VCMの血清中濃度が有効域内にあった患児は、2005年8月以前では48ポイント中21ポイント (44%)、2005年9月以降、血清クレアチニン値に基づく投与方法が行われた患児では26ポイント中21ポイント (81%)、それ以外の投与方法が行われた患児では18ポイント中9ポイント (50%) であった。この血清クレアチニン値に基づく投与方法の導入によりVCMの血清中濃度を適正に維持することが可能になった。VCMによる治療奏功率は血清クレアチニン値に基づく投与方法の導入前が52% (46例中24例)、導入後が67% (42例中28例) であった。治療奏功率に有意な差はなかったものの、血清クレアチニン値に基づく投与方法導入前にみられたVCMの血清中濃度が高くなり、または血清クレアチニン値が上昇したためにやむを得ず投与を中止するという患児が、血清クレアチニン値に基づく投与方法導入後は有意に減少した。これらを総合して考えると血清クレアチニン値に基づくVCMの投与方法は有用であると思われる。今後は、VCMの有効血中濃度を明確にし、より有効で安全な投与方法を構築するために母集団薬物動態解析を行う予定である。

川崎病に対する新規治療法を開発するための 多施設共同無作為化比較試験 (RAISE Study)

小林 徹¹⁾, 佐地 勉²⁾, 森川 昭廣¹⁾, 市田 藤子³⁾, 小川 俊一⁴⁾, 中村 哲也⁵⁾,
野村 裕一⁶⁾, 竹内 一夫⁷⁾, 三浦 大⁸⁾, 荒川 浩一¹⁾

- 1) 群馬大学大学院小児科学分野, 2) 東邦大学医療センター大森病院小児科, 3) 富山大学小児科,
4) 日本医科大学小児科, 5) 群馬大学医学部附属病院臨床試験部, 6) 鹿児島大学大学院小児発達機能病態分野,
7) 埼玉大学教育学部, 8) 東京都立清瀬小児病院循環器科

Randomized Controlled Trial to Assess Immunoglobulin Plus Steroid Efficacy for Kawasaki Disease (RAISE Study)

Tohru Kobayashi¹⁾, Tsutomu Saji²⁾, Akihiro Morikawa¹⁾, Fukiko Ichida³⁾, Shunichi Ogawa⁴⁾, Tetsuya Nakamura⁵⁾,
Yuichi Nomura⁶⁾, Kazuo Takeuchi⁷⁾, Masaru Miura⁸⁾, Hirokazu Arakawa¹⁾

- 1) Gunma University Graduate School of Medicine, Department of Pediatrics
2) Toho University School of Medicine, 1st Department of Pediatrics
3) Toyama University, Department of Pediatrics
4) Nippon Medical School, Department of Pediatrics
5) Gunma University Hospital, Clinical Investigation and Research Unit
6) Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Science, Department of Pediatrics
7) Saitama University, Faculty of Education
8) Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Department of Cardiology

背景

日本において小児分野における大規模多施設共同臨床試験の実施は困難を伴う。

我々は川崎病患者を対象に、冠動脈瘤減少を目指した日本初の大規模臨床研究を2008年10月に開始した。

研究デザイン: 多施設共同前方視的無作為化比較試験。対象はリスクスコアを用いて層別化された、免疫グロブリン (IVIG) 抵抗例であることが予想される重症川崎病患者。標準治療であるIVIG療法とIVIG + プレドニゾン (PSL) 初期併用療法の2群に最小化法を用いた動的無作為割付を行い、IVIG + PSL療法の優越性を検証することを研究目的とした。プライマリーエンドポイントは登録中の冠動脈病変合併頻度とし、PROBE法を用いてエンドポイントの盲検化を行う。先行研究から計算した目標症例数は重症川崎病患者392症例と設定した。エンタリー率を40%と仮定すると研究期間3年として年間1000症例(日本で発症する総川崎病発症数の約10%)の総川崎病患者数が研究遂行に必要である。

研究の特徴: 研究開始前に2年間の準備期間をもうけ、厚生労働科学研究費(医療技術実用化研究事業)の資金援助を得た。研究デザインの段階より二名の生物統計家に協力を依頼してエンドポイント、副反応の判定基準、目標症例数、

中間解析や中止基準を含む統計学的事項を詳細に検討し決定した。

また、無作為割付や研究者向け情報発信はUMIN INDICEの技術的サポートをいただき研究を遂行する上でのWebシステムの構築を行った。研究実施に必要な情報を発信するための研究者向けメーリングリスト・ホームページの他に、研究内容を広く公開するための一般用ホームページ(<http://raise.umin.jp/>)も作成した。臨床を行う小児科医の労力を軽減しエンドポイント解析精度を高めるため、病態や研究の説明を行う家族向け・研究者向けDVDを作成した。

作成にあたり川崎病の子供をもつ親の会の協力をいただいた。このような研究準備を重ねた結果、大学の枠を超えた40以上の施設が初期施設として研究に参加した。

考察

臨床研究の立案と準備には多大な労力を要する。前方視的な臨床試験を実施するためには、研究実施前に綿密な計画をたて、多方面に向けて情報発信をおこない、研究者の意思統一を行うことが重要であると考えられる。今後日本の小児科領域においても研究デザインを重視した前方視的な臨床研究が行われることが望まれる。

モーニングセミナー

テオフィリン投与中の痙攣と熱性痙攣について

山岡 明子
埼玉医科大学小児科

The Convulsion During the Theophylline Dosage and the Febrile Convulsion

Akiko Yamaoka
Department of Pediatrics, Saitama Medical School

はじめに

テオフィリンは1937年に気管支喘息の急性発作に対する臨床的有用性が報告され¹⁾、現在でも気管支喘息の治療に広く用いられている。テオフィリンは有効血中濃度と中毒出現濃度が隣接しているため、その使用に際しては血中濃度のモニタリングには十分な注意が必要である。しかし1990年代になり、血中濃度が治療域であっても痙攣の原因となることが報告され²⁾、その因果関係に係わらず、テオフィリン投与中に生じた痙攣を全てテオフィリン関連痙攣と呼んで問題視するようになった。後遺症を残すような痙攣重積型脳症の原因とも言われている³⁾。

このような状況の中、小田島らはテオフィリン投与中の痙攣を詳細に検討し、多くの症例が神経学的素因を有していること、中毒例は3歳以下の低年齢児、発熱していた症例に多いが、予後は比較的良好なこと、後遺症・死亡症例は発熱していた症例、神経学的素因を有する症例に多いことなどを報告した^{4~6)}。

しかし、現時点においても血中濃度が治療域以下である場合はテオフィリンと痙攣の因果関係の有無を明確に証明することは困難であり、熱性痙攣、てんかん、その他痙攣などとの鑑別も必要である。そこで今回我々は、熱性痙攣に着目し検討を行った。また、その他のキサンチン誘導体についても検討しテオフィリン血中濃度が治療域以下である場合の痙攣誘発性の有無について考察した。

尚、本稿の内容の詳細は過去に報告した文献^{7~9)}に掲載されている。

1. テオフィリン投与中の痙攣と熱性痙攣の関係対象および方法

テオフィリン投与中に発症した痙攣は、テオフィリン製剤を製造販売している2社(田辺三菱製薬(株)、エーザイ(株))に1987年10月から2004年4月までに報告された334例(経口剤255例、静注剤79例)のうち、発症月が明らかであった234例と発症年齢が明らかであった331例をそれぞれ対象とした。

また、熱性痙攣は2006年1月から12月までに埼玉医科大学病院小児科の時間外外来を受診し熱性痙攣と診断された269例を対象とした。さらに熱性痙攣に関しては、他の施設における疫学的調査の文献^{10,11)}も引用し、それぞれについて月別症例数の分布および年齢分布を調べた。なお、テオフィリン投与中の痙攣については、発熱の有無、血中濃度、予後、神経学的素因の有無に関して分類した検討も行った。

結果

<月別症例数の分布>

1) 熱性痙攣の季節分布 (図1)

① 自施設の熱性痙攣(n=269)の月別症例数の分布(図1;灰色直線)をみると、12-1月が最多であり、その後は徐々に減少傾向となるが、4月以降は徐々に増加傾向となり、5-7月にやや多くなる。その後、8月に最少となり、9月以降はわずかに増加し、12月に最多になるという分布であった。

② 倉内らの報告文献¹⁰⁾(図1;灰色点線)、古荘らの報告文献¹¹⁾(図1;灰色点線)も類似の傾向であった。以上より、熱性痙攣の季節分布は、ほぼ同様の傾向がみられ、12-1月が最多であり、3-4月はやや少なく、5-7月にやや増加し、8-9月に最少となり、以後は増加していくという分布であった。

2) テオフィリン投与中の痙攣の月別症例数の分布

テオフィリン投与中の痙攣全体及び発熱の有無、血中濃度、予後、神経学的素因の有無による分類のいずれも熱性痙攣の分布とほぼ類似の傾向を示していた。

発熱の有無により分類した発熱ありの症例の分布を示す(図1;黒色直線)。

<年齢分布>

1) 熱性痙攣の年齢分布

① 自施設例 (n=269)

1歳台が94例(34%)と最も多く、次いで2歳、0歳、3歳の順であった。0-6歳までで全体の97%を占めていた(図2上段)。

熱性痙攣とテオフィリン投与中の痙攣；発熱あり (n = 119)

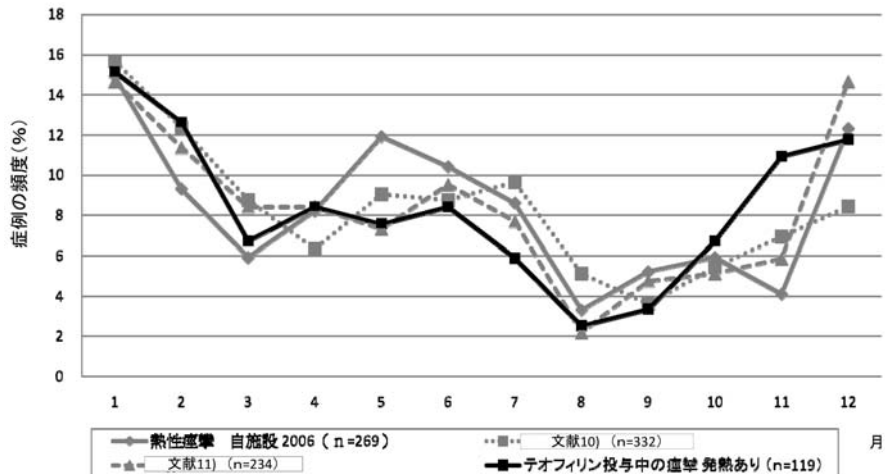
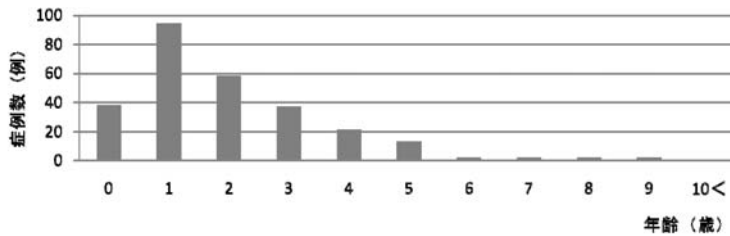


図1 季節分布の比較

熱性痙攣 [自施設] (2006年: n = 269)



テオフィリン投与中の痙攣 (発熱あり: n = 166)

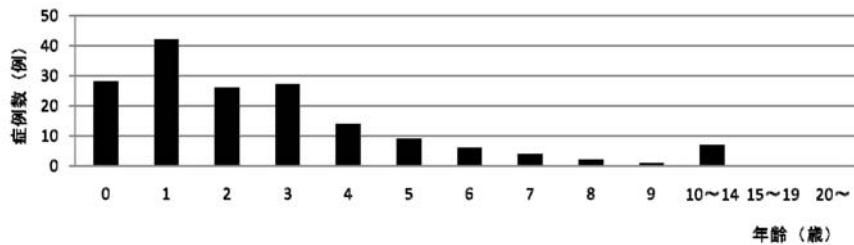


図2 年齢分布の比較

② 倉内らの文献¹⁰⁾は、古荘らの文献¹¹⁾も類似の傾向がみられた。

上記より、熱性痙攣の年齢分布は、1歳が最多であり、次いで0歳、2歳が多く、以後漸減していく傾向がみられた。また、0-6歳で全体の約9割を占めていた。

2) テオフィリン投与中の痙攣の年齢分布

① 発熱の有無による分類において、発熱ありの症例 (n=166) の年齢分布は、1歳が42例 (25.3%) と最多であり、次いで0歳、2歳、3歳がほぼ同数であり、4歳以降は漸減し、10~14歳でやや多くなる傾向がみられた (図9)。0-6歳で全体の92%を占めていた。10~14歳でやや多くみられる以外は、熱性痙攣の年齢分布と類似していた (図2下段)。

② 予後を回復・軽快、後遺症あり・死亡、不明に分類し、そのうちの後遺症あり・死亡の症例の年齢分布は、平成13年度の森島らによるインフルエンザ脳症の疫学研究で報告されたインフルエンザ脳炎・脳症の年齢分布¹²⁾のうち軽度・重度後遺症及び死亡の症例の年齢分布と類似の傾向を示していた。

考察

今回我々が検討したテオフィリン投与中の痙攣は、過去約17年分の症例をまとめたものである。発熱していた時のテオフィリン投与中の痙攣は、熱性痙攣と発症月、年齢分布が酷似していた。テオフィリン投与中の痙攣の全体像も、この発熱時の症例数が多いことに基づいて熱性痙攣と似ていた

が、ほぼ完全に一致していたのは発熱時のもので、症例数も発熱時の方が非発熱時より多かった。

テオフィリン投与中の痙攣の予後不良例は、発熱している症例に多いことが報告されており⁶⁾、平成13年度の森島らによるインフルエンザ脳症の疫学研究¹²⁾における予後不良例の年齢分布とも類似していた。また、脳炎・脳症の月別分布や年齢分布が、今回報告した熱性痙攣の分布と類似した傾向ととらえられ得る報告もあり^{13,14,15)}、両者の関係についても興味深い。

これらの結果より、テオフィリン投与中の痙攣として報告されている症例は熱性痙攣と類似した季節及び年齢依存性があると思われる、予後不良例は年齢分布において脳炎・脳症と類似の傾向を示していた。すなわち、テオフィリン関連痙攣として報告されている症例の中には、テオフィリン投与中にたまたま偶然に発症した熱性痙攣やウイルス性脳炎・脳症が混在する可能性が示唆された。

2. テオフィリンとその他のキサンチン誘導体について

テオフィリン投与中の痙攣の報告例の中には、最終服用から1週間以上経過してから生じた症例やテオフィリン血中濃度が5mg/L未満の症例も多数みられる。これらの痙攣にテオフィリンが本当に関与しているのかどうか、テオフィリン血中濃度が治療域以下でも痙攣誘発性があるかどうかを考えるにあたり、テオフィリン以外のキサンチン誘導体について検討した。

キサンチン誘導体の薬理作用

キサンチン誘導体にはカフェイン (1,3,7-trimethylxanthine)、テオフィリン (1,3-dimethylxanthine)、テオブロミン (3,7-dimethylxanthine) があり、これらはともにメチルキサンチン類に分類される化合物である。これら3種類の化合物はキサンチン骨格にメチル基 (-CH₃) が2個または3個結合したもので、化学構造が互いに類似しており (図1)、薬理作用に強度差はあるが¹⁾、定性的にはほとんど同じ特徴をもっている。痙攣誘発作用についても同様であり、易てんかん性ラットにおけるキサンチン誘導体の痙攣誘発作用については、カフェイン、テオフィリン、テオブロミンの順番で痙攣誘発性が強いという報告がある¹⁶⁾。

カフェインやテオフィリンの代謝は肝薬物代謝酵素チトクロームP450のサブタイプのうち主にCYP1A2による脱メチル化が主であり、カフェインの約4%がテオフィリンに代謝される。また新生児にはメチル化経路が存在し、テオフィリンのメチル化によってカフェインが生成される。

キサンチン誘導体の日常での摂取量

メチルキサンチン類、特にカフェインは、古くから嗜好品として親しまれてきた、緑茶、紅茶、コーヒー、ココア、コーラなどほとんどの飲料に含まれている。缶コーヒーでは1缶に100mg以上のカフェインが含まれている。またお茶にはテオフィリンも少量ながら含まれている。

東京都H島 (幼稚園児, 保育園児, 小学生), 埼玉県, 神奈川県 (小学生) において、小児がどれくらいお茶を飲

むか調査したところ、ほとんどの小児は毎日お茶を飲んでいることが分かった。1日3杯飲むという回答が最も多く、飲まないと答えた児はわずかであった。また、母体がカフェインを摂取していると、新生児・乳児でも胎盤や母乳を介してカフェインを摂取しているという報告がある^{17,18)}。

ほとんどの小児が日常的にキサンチン類を摂取していると思われる。

考察

テオフィリンが治療域以下の濃度で痙攣誘発性があるかどうかの確証はないが、もし誘発性があったらカフェインも危険なのではないだろうか。

テオフィリンを使用している間に起こった痙攣はすべてテオフィリン関連痙攣、使用しないで起こった痙攣がテオフィリン非関連痙攣と分類されているが、日本ではキサンチンフリーのケースは極めて少ないと思われるため、同様に考えると日本人がおこす痙攣はほとんどキサンチン関連痙攣ということになってしまう。

キサンチンが実際に痙攣にどの程度関与するのか、テオフィリン血中濃度が治療域以下での痙攣では本当にテオフィリンの関与があるのかどうか、十分に検討していく必要があると思われる。

本研究において先見的な指針を与えて下さいました故小田島安平教授に感謝の意を表しますとともに心よりご冥福をお祈り申し上げます。

文献

- Herrmann G, Aynesworth MB, Martin J. Successful treatment of persistent extreme dyspnea "status asthmaticus": use of theophylline ethylene diamine (aminophylline, U.S.P.) intravenously. 1938. J Lab Clin Med 1990;115:512-525.
- 平野幸子. テオフィリン関連痙攣. 小児科 1994; 35: 1385-1391.
- 塩見正司. テオフィリンは治療域濃度であっても、痙攣重症型急性脳症の原因となる. 小児科臨床 2006; 59: 187-196.
- 小田島安平, 中野裕史, 加藤哲司. テオフィリン投与中の痙攣症例に関する臨床的検討 特に痙攣発症に影響を及ぼす因子について. アレルギー 2006;55:1295-1303.
- 小田島安平, 岡田邦之, 加藤哲司, 中野裕史. テオフィリン投与中の痙攣症例に関する臨床的検討 第II報 中毒例からみた投与上の留意点と予後に関する検討. アレルギー 2007;56:691-698.
- 小田島安平, 中野裕史, 加藤哲司, 岡田邦之. テオフィリン投与中の痙攣症例に関する臨床的検討 第III報 後遺症・死亡症例からみたテオフィリンの安全性に関する検討. アレルギー 2008;57:536-542.

- 7) 山岡明子, 加藤哲司, 小田島安平. テオフィリン投与中のけいれんと熱性けいれんの季節分布および年齢分布に関する検討. 小児科臨床 2009;62:965-973.
- 8) 小田島安平. 気管支喘息薬の再評価「テオフィリン薬を中心に」. アレルギー・免疫 2008;15:538-545.
- 9) 山岡明子, 小田島安平. 嗜好品から生まれた喘息薬:テオフィリンの歴史. アレルギーの臨床 2008;28:1051-1056.
- 10) 倉内 恵, 安藤達也, 今立明宏, 他. 痙攣を主訴に来院した小児の臨床的検討. 厚木病院医誌 2002;22:13-17.
- 11) 古荘純一, 石井ちぐさ, 遠藤隆. けいれんを主訴に救急外来を受診した小児の臨床的検討 熱性けいれんを中心に. 公立昭和病院医学雑誌 1997;10:4-8.
- 12) 森島恒雄. インフルエンザの臨床経過中に発症する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書. 平成14年3月, p10.
- 13) 西野正人, 嶋緑倫, 奥野毅彦, 西野さやか, 高塚英雄, 吉岡章. 奈良県における小児急性神経疾患の発生状況 1997年～2000年の4年間の年次調査. 小児科臨床 2003;56:1005-1014.
- 14) 川崎幸彦, 細矢光亮, 村井弘通, 他. 福島県下過去15年間におけるインフルエンザ流行期間中に発症した小児期急性脳炎・脳症の検討. 小児科臨床 2004;57:345-351.
- 15) 吉川秀人, 山崎佐和子, 阿部裕樹, 渡辺徹, 阿部時也. 小児期発症急性脳炎・脳症の臨床的検討. 小児科臨床 2004;57:2223-2228.
- 16) DeSarro A, Grosso S, Zappala M, Nava F, De Sarro G. Convulsant effects of some xanthine derivatives in genetically epilepsy-prone rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997;356: 48-55.
- 17) Khanna NN, Somani SM. Maternal coffee drinking and unusually high concentrations of caffeine in the newborn. J Toxicol Clin Toxicol 1984;22:473-483.
- 18) Ryu JE. Caffeine in human milk and in serum of breast-fed infants. Dev Pharmacol Ther 1985;8:329-337.

ランチョンセミナー

日本におけるRSウイルス重症感染症

渡部 晋一

倉敷中央病院 総合周産期母子医療センター

Severe RS Virus Infection in Japan

Shinichi Watabe

General Perinatal Medical Center, Kurashiki Central Hospital

緒言

RSウイルス感染症は小児の気道感染の病原ウイルスとして最も重要である。他の気道感染症の病原ウイルスと異なり、飛沫感染よりも接触感染による伝播が多いことより院内感染や施設内感染を引き起こすことも多い。RSVは夏季でも検出され、小児のICU入室の原因病原体として最多(35.6%)である。RSV感染でICU入室した小児は基礎疾患を有するものが多い。またRSV感染でICU入室に入室した小児は、細気管支炎と痙攣・脳症・脳炎が多く、心筋炎が続いた。RSV感染でICU入室に入室した症例22例中4例が死亡し、3例は心筋炎であった。RSV感染でICU入室した小児に、生後2歳未満の超早産児は少なく、むしろlate preterm児が多いことから、late pretermで出生した児に対する、RSV感染予防を徹底する必要がある。

RSV 感染症の特徴

当院は岡山県で最も多くの小児救急患者を受け入れている。その中でRespiratory Syncytial Virus (以下、RSV) 感染症は、冬季流行する小児感染性疾患としてはインフルエンザ、ロタウイルスとならび接する機会が多い疾患である¹⁾。加えてRSウイルス感染症は、これらウイルス性感染症の中で頻度、重症度ともに最も重要である¹⁾。RSVは小児の呼吸疾患では、全年齢において主要な病因ウイルスとなっている²⁾。通常、4～5日の潜伏期間の後、咳嗽、鼻水などの上気道症状をみとめる。そのうち約30%が喘鳴を主とする下気道症状を呈し、肺炎に至ることも多い。老人や未熟児、循環器疾患を基礎疾患に有する児、特に生後1ヵ月未満の乳児で重症化しやすい³⁾。感染力は非常に強く、鼻汁や喀痰中のRSウイルスは患者の皮膚や衣服、眼部、手指で1～2時間、作業台の上では7～8時間の間感染性を保つと言われ⁴⁾、主たる感染経路は接触感染であることから、保育園などの保育施設での水平感染や病院内での医療従事者を介しての院内感染などの報告も多い^{5,6)}。

RSV感染症の流行は冬から春にかけてで、1月がピークと

言われている⁷⁾。RSV抗原の診断キットは、RSV感染症が疑われる入院中児にのみ保険適用がある。そのため外来でのRSV感染症の実態把握が難しく、感染動向を正確に把握するには外来でのRSV抗原診断キットの保険適用拡大が望まれる⁷⁾。当院では、2003年12月よりRSウイルス感染が疑われる場合には、入院患者以外にも一般小児科外来受診者、小児救急外来受診者を対象に鼻汁RSV抗原検査を実施している。RSウイルス抗原の検出は児の鼻腔吸引液を検体とし、2004年2月までは酵素免疫測定法(enzyme immunoassay法、以下EIA法)を使用し、2004年3月以降は、免疫クロマトグラフィー法(以下、免疫クロマト法)を使用した。2003年12月当時は2歳以下の乳幼児しか保険適用はなかったが、2歳以上の小児も検査対象とした。2000年1月から2008年3月までの、当院におけるRSウイルス検出状況を表1に示す。RSウイルス感染症と診断した症例は、2003年12月より検査キットの小児科外来・救急外来への導入を期にほぼ倍増した。典型的な症状を呈さなくても、実際の外来診療の現場ではいかにRSウイルス感染症が潜在的に多く存在しているかを物語っている。また当院のRSウイルス感染症は10月から流行を始め、12月と1月でピークに達し、その後漸減する。しかし春先の3月、4月でも相当数の罹患児がいることが示された。また2006年からは、鼻汁が多い症例や喘鳴を認める症例に対しては4月以降もRSウイルス抗原検査を実施した。結果、2007年には4月から9月の流行期以外と考えられる季節でも、RSウイルス感染症の児が多いことが判明した。特に8月に相当数のRSV感染症患者がいることが示され(図1)、今後、夏季においても喘鳴を伴う気管支炎の乳幼児例においてはRSV抗原検索の必要性が示唆される^{7,8)}。外来でのRSウイルス抗原検査は適応外のため費用は病院負担となる。しかしハイリスク小児のRSウイルス感染症を早期に診断し、また院内感染のリスクを軽減するためにも、RSウイルス抗原検査が現場の診療においては非常に重要である。

RSV 感染の重症例

RSV 感染症は時に重症化しICU入室となることも多い。2007年12月から2008年3月までの冬季4か月に、何らかの感染症でICUに入院した小児患者は61例で、その約半数である30例でRSV抗原が陽性となった(図2)。また別の検討では、当院ICUに入室した小児感染症例132例の内、約1/3に当たる43例でRSV抗原が陽性となった(表2)。中でも基礎疾患の有する児は重篤しやすいといわれる。2006年7月から2008年3月までの半年間に当院ICUに入院した小児患者22例中基礎疾患を有したのは半数の11例であった。内訳は染色体・奇形症候群3例、脳炎・脳症後2例、その他、骨系統疾患、神経・筋疾患、脳奇形、先天性心疾患、脳性麻痺、肺・気道病変各1例であった。22例中4例が死亡し、内3例は心筋炎であった(表3)。

RSV 感染症の治療

重症化したRSV感染症の治療としては、ステロイド投与、ヘリウムガス吸入、体外式膜型人工肺(Extracorporeal Membrane Oxygenation:ECMO)、Airway Pressure Released Ventilation(APRV)や高頻度振幅換気(High Frequency Oxygenation:HFO)などがある。近年、ICUの重症患者において、免疫を調整することのできる栄養剤であるOxepaの有効性が報告されている。Oxepaはエイコサペンタエン酸、γリノレン酸、抗酸化ビタミン(ビタミンC、E、βカロチン)を含有する。我々はRSV感染症ではないが、21トリソミーのARDS症例に対してOxepaを使用し、著明な酸素化改善を認めた。重症RSVにおいても免疫調整を図ることで、酸素化の改善に効果が期待され、今後、重症RSV感染症における治療の一助となり得る

RSV 感染症の予防

RSV感染症は重篤化することが多く、予防を第一とするべきである。RSVヒト化モノクローナル抗体であるパリーブツマブはRSVのF蛋白に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体で、RSVが宿主

表1 月別のRSV抗原検出件数(2000年以降)

	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	計
1月	15	16	23	25	29	20	38	131	45	342
2月	4	6	7	16	3	15	12	67	44	174
3月	2	5	2	0	7	9	24	47	28	124
4月	2	3	0	3	0	1	18	52		79
5月	0	3	0	2	0	0	5	68		78
6月	0	1	0	1	0	0	0	56		58
7月	0	0	0	0	0	0	2	35		37
8月	0	0	0	0	0	0	0	42		42
9月	0	0	0	0	0	1	3	14		18
10月	0	0	0	1	0	13	6	39		59
11月	6	13	1	13	12	25	18	53		141
12月	27	43	20	50	39	57	98	100		434
計	56	90	53	111	90	141	224	704	117	1586

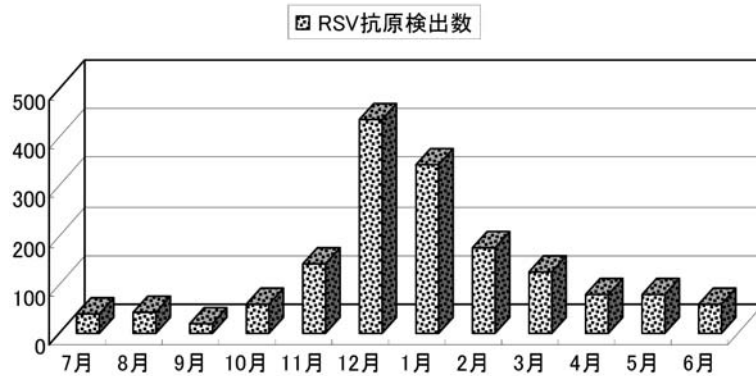


図1 2000年1月から2008年3月における月別のRSV抗原検出件数

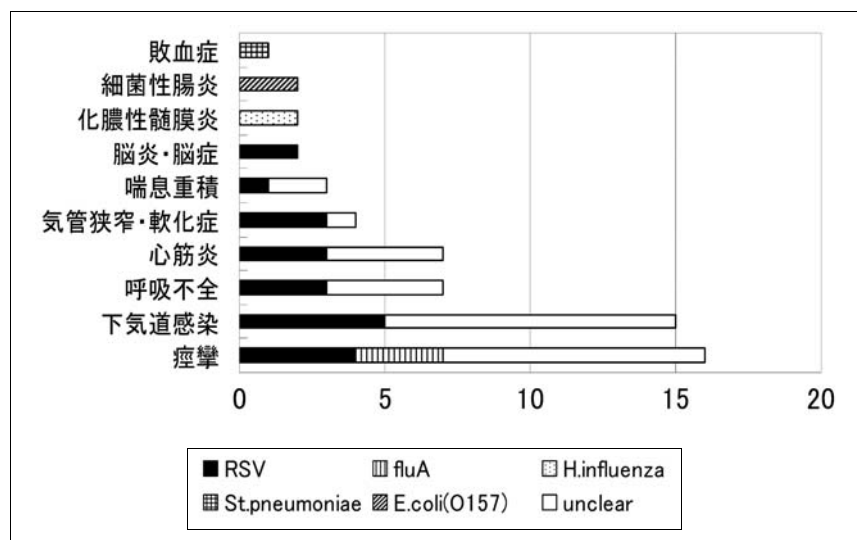


図2 ICU入室小児感染症症例の原因病原体(2007年12月から2008年3月)

表2 感染症でICU入室した小児における起炎菌・ウイルス (2003年1月から2008年3月)

クループ症候群・急性喉頭蓋炎 (3例)	<i>H.influenzae</i> (BLPAR) : 3例
化膿性髄膜炎 (6例)	<i>H.influenzae</i> (BLPAR) : 3例 <i>S.pneumoniae</i> : 3例
急性細気管支炎 (26例)	<i>RS virus</i> : 25例 <i>h-metapneumo virus</i> : 1例
急性気管支炎・気管支肺炎 (31例)	<i>RS virus</i> : 11例 <i>H.influenzae</i> (BLPAR) 8例 <i>S.pneumoniae</i> : 7例 <i>P.aeruginosa</i> : 2例 <i>Pneumocystis carinii</i> : 1例 <i>Inf l uenza virus type A</i> : 1例
痙攣重積 (27例)	<i>Inf l uenza virus type A</i> : 3例 <i>HHV-6</i> : 2例 <i>RS virus</i> : 2例 <i>Varisela</i> : 1例
脳炎・脳症 (9例)	<i>Inf l uenza virus type A</i> : 4例 <i>RS virus</i> : 2例
心筋炎・心筋症 (22例)	<i>RS virus</i> : 5例
呼吸不全 (2例)	<i>RS virus</i> : 1例
溶血性尿毒症症候群 (2例)	<i>E. coli</i> : 2例

表3 RSV抗原陽性例でのICU入室症例 n = 22 (2006年7月2008年3月)

No	性	年	月	年齢	主病名	合併症	基礎疾患	呼吸管理	備考	転帰
1	女	06	12	4カ月	無呼吸		13 trisomy	○		生
2	男		12	2歳4カ月	脳症	痙攣重積		○		生
3	男		12	1カ月	細気管支炎			○		生
4	女		1	0カ月	無呼吸	副腎機能不全		○		生
5	女	07	1	5歳4カ月	心筋炎	喘息	ヘルペス脳炎後	○	喉頭気管分離術後	死
6	男		1	11カ月	痙攣重積	突発性発疹		○		生
7	女		1	5カ月	心筋炎			○	PCPS、剖検あり	死
8	女		2	1カ月	細気管支炎			○		生
9	男		2	10カ月	細気管支炎	痙攣重積	Dandy-Walker variant	○		生
10	男		2	1カ月	細気管支炎	敗血症		○		生
11	女		2	4カ月	肺炎		TAPVR, UAV, CAVC	○	HOT	生
12	男		3	1歳4カ月	痙攣重積	flu A		○		生
13	女		3	4歳	痙攣重積		ELBW、PVL	○		生
14	女		4	2カ月	無呼吸	痙攣重積	18 trisomy、PDA	○	HOT	生
15	女		4	8歳	心筋炎		重症仮死後	○	気管切開後。剖検あり	死
16	男		7	11カ月	心筋炎			○	鳥取よりヘリコプター搬送	生
17	男		12	13歳	脳症			○		生
18	男		12	1カ月	痙攣重積			○		生
19	男	08	1	0カ月	細気管支炎		CCAM	○		生
20	男		2	1歳8カ月	気管支炎		SMA-1	○	NPPVにて退院	生
21	女		2	4歳	ARDS	痙攣重積	4P-症候群	○	在宅人工呼吸器中	死
22	男		3	3歳	肺炎		致死性骨形成不全症	○	在宅人工呼吸器中	生

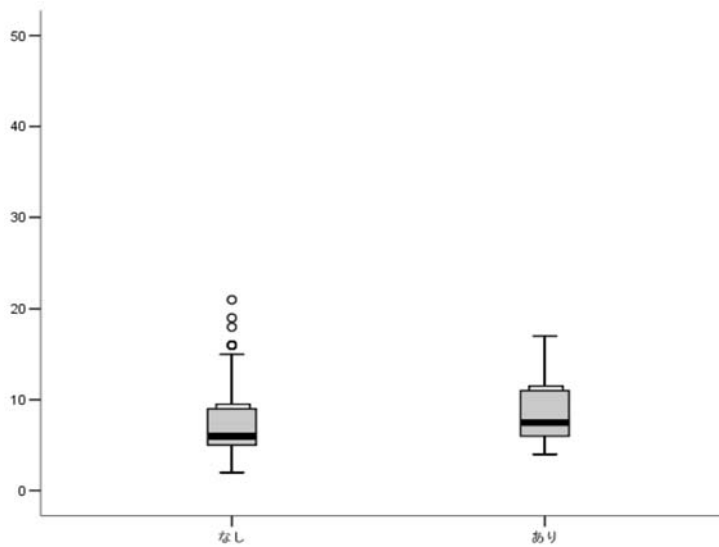


図3 パリビズマブ投与群と非投与群の入院日数の比較
(パリビズマブ非投与群は適応外の症例)

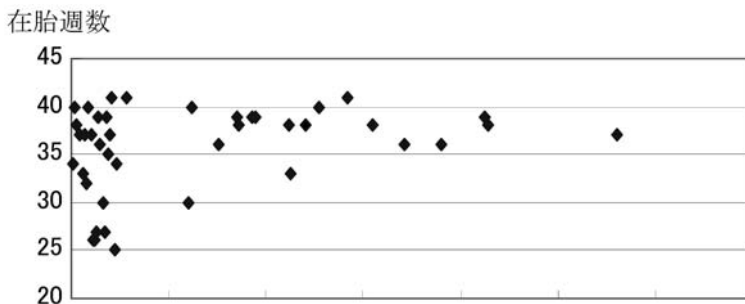


図4 パリビズマブ非投与例における、
RSV感染症による出生週数別の入院症例数

細胞に接着・侵入する際に必要なF蛋白に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。RSV感染の重篤化の抑止力となる可能性がある。RSV感染症は重篤化することが多く、表のようなハイリスク児では予防を第一とするべきである。RSVヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブはRSV感染の重篤化の抑止力となる可能性がある。当院で3歳未満の児でのパリビズマブ投与群19例と非投与群184例(全例非適用群)の比較を行なったパリビズマブ投与群はいずれもRSV感染症が重篤化しやすいハイリスク群であり、RSV罹患により重篤化することが予想されるが、両群間で入院期間に有意差はなかった(図3)。今後の課題として、神経・筋疾患群、免疫不全患者への適応拡大、在胎34週から35週で出生したlate preterm児への投与の徹底などが上げられる。late preterm児は産科施設や、パリビズマブ投与経験のない施設でフォローされていることも多い。当院

NICU退院児での検討ではパリビズマブ非投与例における、RSV感染による入院例は在胎34週以上より、むしろlate preterm児に多いことが示された(図4)。今後、パリビズマブによるRSV感染症予防の徹底を図るには、late preterm児への投与を徹底する必要がある。

まとめ

RSV感染症は冬季のみに流行するのではない。鼻汁、喘鳴症状を認める児に対して積極的に抗原検査をすることで、通年的に流行するウイルス感染症であることが判る。RSV感染症はしばしば重症化し、気道感染以外にも脳炎、心筋炎などの原因となる。ハイリスク児におけるRSV感染症予防にはパリビズマブ投与を積極的に進める必要がある。特にlate pretermで出生した児に対する投与の徹底と、神経・筋疾患、免疫不全患者などへの適応拡大が必要と思われる。

文献

- 1) 堤裕幸. 呼吸器感染症 起炎微生物からウイルス性呼吸器感染症 ウイルス性呼吸器感染症の動向. 日本胸部臨床 2000; 59:S162-S169.
- 2) 寺嶋 周. 小児科診療 1998;10:1695-1700.
- 3) 松村真司. 予防法と治療法トピックス 要介護高齢者にとってのかぜ症候群 臨床と薬物治療 2000;19:1213-1216.
- 4) 永井和恵. 感染対策 ICT ジャーナル 2008;2:180-184.
- 5) Valenti WM, Clarke TA, Hall CB, Menegus MA, Shapiro DL. Concurrent outbreaks of rhinovirus and respiratory syncytial virus in an intensive care nursery: epidemiology and associated risk factors. J Pediatr 1982;100:722-726.
- 6) Wilson CW, Stevenson DK, Arvin AM. A concurrent epidemic of respiratory syncytial virus and echovirus 7 infections in an intensive care nursery. Pediatr Infect Dis J 1989;8:24-29.
- 7) 渡部晋一. [薬剤の臨床]岡山県西部地区における2006年から2007年にかけて流行したRSウイルス感染症についての検討. 小児科診療 2007;70:1755-1762.
- 8) 渡部晋一. [冬のウイルス感染症] II. RSウイルス感染症未熟児・新生児とRSウイルス感染症. 小児科診療 2007; 70:2254-2260.