

# 日本小児臨床薬理学会雑誌

第26巻

第1号

平成25年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 26 No. 1

2013

巻頭言	小高 賢一	
<b>特別講演</b>		
小児における血中曝露, クリアランスの予測: クリアランスの概念 および生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルの応用	杉山 雄一・樋坂 章博	1
<b>教育講演</b>		
小児の腎機能の特徴と腎排泄性薬剤の小児での薬物動態	五十嵐 隆	3
妊娠・授乳と薬: 2012 Update	伊藤 真也	8
<b>シンポジウム I: 小児・妊産婦における医薬品の安全性と適正使用を考える</b>		
座長 中村 秀文・中川 雅生		11
小児・妊産婦に対する解熱鎮痛薬の安全性と適正使用	関口進一郎	12
小児・妊産婦における医薬品の安全性と適正使用を考える — 向精神薬の分野から —	宮尾 益知	13
ピボキシル基含有抗菌剤投与による二次性カルニチン欠乏症	大浦 敏博	14
<b>シンポジウム II: 小児の医薬品開発推進の新たな道を開く</b>		
座長 中村 秀文・尾崎 雅弘		19
PMDA 内小児医薬品ワーキンググループについて — PMDA の取り組み —	崎山美知代	20
小児医薬品開発推進に向けて — 海外動向を踏まえて —	佐藤 淳子	24
THE EU PAEDIATRIC REGULATION	Paolo Tomasi	26
臨床医の視点から小児医薬品開発について — 小児リウマチ薬の 適応拡大取得に向けての試みと成果, そして今後への展望 —	森 雅亮	29
<b>シンポジウム III: 小児薬物療法認定薬剤師育成と期待</b>		
座長 石川 洋一・河田 興		33
PICU サテライトファーマシーにおける薬剤師の取り組み	松本 智子	34
埼玉県立小児医療センターにおける薬剤師業務の現状	齋藤 恭子	36
学会による小児薬物療法認定薬剤師の育成	石川 洋一	38
NICU で求められる薬剤師 — 小児薬物療法認定薬剤師の先に —	河田 興・他	41
<b>原著論文</b>		
小児への安全かつ有効な薬物療法の提供に関する検討	富家 俊弥・他	43
早発型新生児感染症を疑って開始された抗菌薬はいつ中止されるのか? — NICU の処方箋ベースでの調査 —	藤村 尚子・他	46

(表紙裏へ続く)

日児臨薬誌

Jpn J Dev  
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

当センター新生児病棟におけるイソニアジド結核予防投与に関する使用成績調査	寺岡 知香・他	50
小児医療施設の倫理委員会に申請された適応外医薬品の開発状況	森川 和彦・他	54
高速液体クロマトグラフィーによるフロセミド血中濃度測定法の開発	岡崎 薫・他	59
小児患者に適したカンデサルタン シレキセチル粒子状製剤の開発	遠藤 隆浩・他	62
遺伝性球状赤血球症の乳児における第三世代エリスロポエチン製剤使用経験	河田 興・他	67
<b>一般演題（抄録）</b>		
リネゾリドの新生児医療機関への実態調査 （未熟児新生児領域における適応外使用薬品に関する研究）	中村 信嗣・他	73
注意欠陥多動性障害児に対するメチルフェニデート OROS 錠とアトモキセチンの効果と 有害事象，使い分けについての全国調査	宮地 泰士・他	74
小児における向精神薬治療に対するアンケート調査結果	宮島 佑・他	75
マウス胚性幹細胞を利用した hyperforin の発毒性評価	中村 和昭・田上 昭人	76
内服が困難な患児への投与を目的としたアジスロマイシン坐剤の基礎的研究	飯盛美由紀・他	77
新生児溶血性疾患に対する $\gamma$ -グロブリン療法の適応拡大への取組み	近藤 昌敏・他	78
内服薬処方せん 1 回量記載について	相良 眞一	79
新生児・乳児におけるフェノバルビタールの母集団薬物動態解析に基づく個別化投与設計	入倉 充・他	80
Niemann-Pick 病 Type C 患者における 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin の静脈内および 脳室内投与後の体内動態および至適投与条件の検討	入江 徹美・他	81
新生児領域における未承認薬・適応外薬の用量・用法の研究	國方 淳・他	83
小児におけるアセトアミノフェンの過少量処方の現状	井上 美帆・他	84
<b>モーニングセミナー</b>		
急性期川崎病のステロイド療法 - RAISE Study のインパクト -	三浦 大	85
<b>ランチオンセミナー</b>		
新生児呼吸管理の将来的肺機能に及ぼす影響	長谷川久弥	91
<b>投稿論文</b>		
低出生体重児の無呼吸発作治療を目的とした低用量ドキサプラムの投与設計	小川 由貴・他	97
小児における錠剤服薬コンプライアンスの変化と錠剤処方による改善効果の検討	嘉屋 道裕・他	102
日本小児精神神経学会医師に対する処方箋記載方法の標準化に関する意見調査	宮地 泰士・宮島 佑	106
平成 25 年度論文審査協力者への謝辞		110
第 41 回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		111
会 則		112
投稿規定		114
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		116
編集後記		117

## 【巻 頭 言】

# 第 39 回日本小児臨床薬理学会

第 39 回日本小児臨床薬理学会を平成 24 年 10 月 5 日（金）・6 日（土）の日程で、京王プラザホテル（東京都新宿区）において開催させていただきました。2 日間で 300 名を超える参加者があり、大盛況のうちに終了いたしました。今大会は「小児薬物療法の新たな道をひらく」をテーマに開催いたしました。

今回の学術集会には新しい風が吹きました。当学会が日本薬剤師研修センターと共同認定する小児薬物療法認定薬剤師制度が平成 24 年度からスタートいたしました。この記念すべき年の学術大会の運営を薬剤師の私が担当することとなり、心から感激しております。2 年前の学術集会終了後、私に白羽の矢を立てていただいた伊藤進運営委員長の先見の明に感謝いたします。しかし、例年と違う状況の中、薬剤師の参加人数が読めず、例年より少し大きな会場で開催いたしました。ほぼ満席となり少し窮屈な状況だったかもしれません。プログラムにも薬剤師の視点を入れ、認定制度をテーマにしたシンポジウムや剤形の問題に興味を持ってもらうため、一般演題発表と企業展示という形で現在の最新技術を披露させていただきました。

学術大会は当学会の特徴である現場の医師だけではなく、薬剤師をはじめとする他の医療関係者、製薬企業、製剤会社、行政、研究者等が集まり、有効で安全な薬を子どもたちのもとへより早く、より良い剤形で提供することを目的に開催しましたが、十分なディスカッションができたかと思えます。

また、当学会の学会員も数多く参加されている「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は順調に進んでおり、数多くの医薬品が子どもたちのもとへ届くようになりました。しかしながら、小児薬物療法はまだ油断のできない領域であり、この学会の存在意義は益々大きくなることと思えます。

最後に、当学術大会初めての試みとしてイギリスと電話回線を繋ぎ、ロンドンの Paolo Tomasi 先生、佐藤淳子先生と中継でシンポジウムを行った中村秀文先生をはじめ、特別講演の杉山雄一先生、教育講演の五十嵐隆先生、伊藤真也先生、シンポジウムの座長、演者の皆様、また、大会運営に関わってくれた関係者の方々に、心から感謝の意を表します。

第 39 回日本小児臨床薬理学会年会会長  
小 高 賢 一

## 特別講演

# 小児における血中曝露，クリアランスの予測：クリアランスの概念および生理学的薬物速度論（PBPK）モデルの応用

杉山 雄一<sup>1)</sup>，樋坂 章博<sup>2)</sup>

1) 理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山特別研究室

2) 東大病院 薬理動態学講座

Prediction of Blood Exposure of Drugs in Children; Application of “Clearance Concept” and “Physiologically Based Pharmacokinetic(PBPK)Modeling”

Yuichi Sugiyama<sup>1)</sup>, Akihiro Hisaka<sup>2)</sup>

1) Sugiyama Laboratory, RIKEN Innovation Center, RIKEN

2) Pharmacology and Pharmacokinetics, The University of Tokyo Hospital

## はじめに

1990年代の米国における off-label-use は、小児に使用される医療用医薬品の約3分の2、世界的に見ると上市医薬品の4分の3であると報告されている<sup>1)</sup>。未熟児、新生児、乳児、幼児まで含めると（以後、すべてを含めて小児と呼ぶ）、これら情報ははるかに限られたものとなる。理由として考えられるのは、小児を対象にした臨床試験実施の困難さである。このような状況下、規制側（特に米国FDA）が中心となり、生理学的薬物速度論モデル（PBPK model）などの数理モデルをもとにした薬物動態予測を投与量の設定に活かそうという動きがある<sup>2)</sup>。PBPK model は、小児のみならず、高齢者、腎障害時、肝障害時などの予測、薬物間相互作用の予測にも適用されようとしている<sup>2)</sup>。本発表では、PBPK model の解説をするとともに、本モデルを小児における投与量設定に利用した例を紹介したい。最後に、今後、どのような研究が必要であるかについても私見を述べたい。

## 1) 生理学的薬物速度論モデル（PBPK model）

医薬品が投与されて最終的に薬効を発揮する組織に移行するまでの諸過程は、生理解剖学的パラメータ（組織容積、血流など）と、血中、組織中の蛋白への結合性、生体膜透過性、薬物トランスポーターおよび代謝酵素と薬物の相互作用を表す生化学的パラメータを用い、連立微分方程式により表現することが可能である。従って、これらパラメータをモデル式に組み込むことにより、“薬の投与量、投薬頻度、投与経路”、“投与される患者の病態、生理的状態（年齢、性、肝腎機能）”という入力情報から“血中濃度、組織中濃度推移”という出力を予測することが可能になる<sup>3)</sup>。

生理的状態（年齢、性、肝腎機能）により生理解剖学的パラメータがどのように変化するかについては、ある程度の情報が集まっている。例えば、小児における血流の変動や糸球体濾過速度（GFR）の変動などがそれに相当する<sup>4)</sup>。最も情報収集が困難なのは、生化学的パラメータで

ある。例えば、小児における各種代謝酵素やトランスポーターの量、特性などが、小児発達の段階でどのように変化するかを推測することは容易ではない。

## 2) PBPK model を用いた解析の実例

今年になって、米国FDAのチームより“小児を対象にした臨床試験のデザインにPBPK modelを用いた事例”を示した論文が発表された<sup>5)</sup>。FDAにsubmitされた4化合物を取り上げ、種々の代謝酵素によるクリアランス、腎排泄クリアランスの小児発達における変動について、従来からよく用いられてきた体重をもとにしたアロメトリックスケーリングによる方法、薬物動態の予測に用いられるソフトウェアであるSimCYPを用いた解析結果を比較している<sup>6)</sup>。まだ、例数が少なく結論を出すことはできないが、実例がさらに積算することにより、モデル予測の妥当性が支持されることが期待される。SimCYPのグループは、2006年にクリアランス経路の異なる11薬物の血中曝露のシミュレーションを行い、個体間変動も含めある程度の予測に成功している<sup>6)</sup>。また、Edgintonら（Bayer Technology Services）<sup>4)</sup>も、ソフトウェアPK-Simを用いて、5つの化合物の小児と成人の薬物動態（血中曝露）の相対値をある程度予測することに成功している。

## 3) 今後の展望

薬物動態の予測におけるPBPK modelの有用性については、多くの実例と理論的な根拠があり疑う余地がない。最近では、薬物間相互作用の予測にPBPK modelを用いることも、FDAドラフトガイダンス内で推奨されている<sup>7)</sup>。いずれのソフトウェアを用いても、計算法の基盤に大きな違いはない。最重要かつ困難なパートは、クリアランスの支配要因である代謝酵素やトランスポーターの発現量の小児発達における変化と個体間変動をできるだけ正確に知ることである。現在は、体外に取り出された肝臓を用いて測定された値を基盤にした

いわゆる“bottom-up”法で使われている種々パラメータの小児発達曲線を是正していくことが必須である。これらのデータが積算されることにより、将来的には、はるかに多くの薬剤で適切な小児用量を推測できるようになることは間違いない<sup>8)</sup>。

## 文献

- 1) Milne CP, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin Ther* 2008;30:2133-2145.
- 2) Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:259-267.
- 3) 杉山雄一. 編著 遺伝子医学 MOOK Vol.7 最新創薬学 2007 - 薬物動態学特性の解析は創薬のキーワード - .
- 4) Edginton AN, Schmitt W, Willmann S. Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1013-1034.
- 5) Leong R, Vieira ML, Zhao P, Mulugeta Y, Lee CS, Huaug SM, Burokart GJ. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:926-931.
- 6) 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.
- 7) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf>
- 8) 樋坂章博. 小児用量の予測の可能性. *月刊薬事* 2010;52:85-90.

# 教育講演

## 小児の腎機能の特徴と腎排泄性薬剤の小児での薬物動態

五十嵐 隆

国立成育医療研究センター 総長・理事長

The Characteristics of Renal Function in Children and Pharmacokinetics of Renal Excretory Drugs in Children

Takashi Igarashi

National Center for Child Health and Development

### 要旨

小児の腎機能の発達、小児の糸球体濾過率の評価法、腎排泄性薬剤の小児での薬物動態、小児の腎機能低下時の薬物代謝の特性について最近の知見をふまえて概説した。小児に薬物を投与する際には、糸球体濾過率のみを目安にするのではなく、薬物の尿細管における動態の特性をも評価して、投与量を調節することが必要である。

### 緒言

Children are not miniature adults.

小児の腎機能を正しく評価することは極めて難しい。小児は常に成長・発達しており、腎糸球体や尿細管も同様である。本稿では、小児の腎機能の特徴と腎排泄性薬剤の小児での薬物動態について解説する。

### 1. 小児の腎機能の発達<sup>1~4)</sup>

#### 1) 糸球体機能の発達

体表面積換算での糸球体機能は2歳あるいは3歳までに成熟するとこれまで考えられてきた。すなわち、糸球体濾過率 (glomerular filtration rate : GFR) は体表面積換算すると出生時に成人の約1/10から1/5、生後2週間後に約2/5、生後2ヶ月に約1/2、1歳で約2/3、2歳から3歳ではほぼ同等となる (表1)。

出生後に児のGFRが増加するのは腎皮質近傍のネフロンが機能し始めることと、ネフロン1個あたり (特に皮質部に存在するネフロン) のGFRが増加する (サイズが大きくなる) ことによる。

早産児では在胎36週相当までネフロン形成が続くが、病的早産児の出生後の環境は母体という環境に比べネフロン数の増加にとってふさわしくない。

胎児期のネフロン数を減少させる要因として、低出生体重 (特に、胎児成長障害、児の蛋白栄養障害、児のビタミンA欠乏など)、薬剤 (母体へのアミノグリコシド、シクロスポリン、糖質コルチコイドなどの投与)、代謝疾患 (母のhyperglycemia) などが知られている。

#### 2) 糸球体濾過率の評価

一般にGFRの正確な評価は小児では困難である。糸球体機能の評価法として最も正確な方法はイヌリンクリアランス法である。しかしながら、同法は煩雑であるため、日常臨床では血清クレアチニン値を糸球体機能の大まかな目安として用いている。小児の血清クレアチニンの年齢毎 (一部は男女別) 基準値を表2に示す。血清クレアチニン値はGFRに反比例し、筋肉量に比例するため、発育してゆく小児では加齢と共に基準値が上昇する。ヒトでは筋肉1kgあたり1日に50mgのクレアチニンが産生される。イヌリンクリアランス法、クレアチニンクリアランス法の測定について、表3に示す。

臨床現場では、年齢や性別に準じた血清クレアチニンの基準値を参考に、基準値よりも高値の場合にGFRが低下したと判断する。ただし、血清クレアチニン値はGFRが正常の1/2以下になってから上昇し始める。従って、血清クレアチニン値の評価のみではGFRの軽度の低下に気づくことはできない。近年、システインプロテアーゼインヒビターであるシスタチンCも小児のGFR機能の評価の目安として用いら

表1. 小児の糸球体濾過率 (GFR) の発達

age	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
Preterm 32 week	4 - 12
Term (at birth)	8 - 42
4 - 7 day	20 - 53
15 - 30 day	30 - 90
3 month	46 - 125
12 month	63 - 150
3 year	101 - 179
7 year	110 - 156
10 year	95 - 162
12 year	110 - 136
13 - 19 year	110 - 136

(Barakat AY: Renal Disease in Children, Springer-Verlag, New York, 1990)

表2. 小児の血清クレアチニン基準値

(日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012 より一部改変)

月齢・年齢	2.5%	中央値 (50.0%)	97.5%
3-5ヶ月	0.14	0.20	0.26
6-8ヶ月	0.14	0.22	0.31
9-11ヶ月	0.14	0.22	0.34
1歳	0.16	0.23	0.32
2歳	0.17	0.24	0.37
3歳	0.21	0.27	0.37
4歳	0.20	0.30	0.40
5歳	0.25	0.34	0.45
6歳	0.25	0.34	0.48
7歳	0.28	0.37	0.49
8歳	0.29	0.40	0.53
9歳	0.34	0.41	0.51
10歳	0.30	0.41	0.57
11歳	0.35	0.45	0.58
12歳男	0.40	0.53	0.61
12歳女	0.40	0.52	0.66
13歳男	0.42	0.59	0.80
13歳女	0.41	0.53	0.69
14歳男	0.54	0.65	0.96
14歳女	0.46	0.58	0.71
15歳男	0.48	0.68	0.93
15歳女	0.47	0.56	0.72
16歳男	0.62	0.73	0.96
16歳女	0.51	0.59	0.74

基準値は、中央値を中心に95%の範囲で下限(2.5パーセンタイル)から上限(97.5パーセンタイル)までとして示した。

表3. GFR 評価法

(五十嵐隆：小児腎疾患の臨床，改訂第5版，診断と治療社，東京，2012より作成)<sup>5)</sup>

1. イヌリンクリアランス法(簡易法)

検査開始15分前に水500mLを飲む。1%イヌリンを含む生理食塩液を30分間300mL/hrで点滴し、その後の90分間を100mL/hrで点滴する。開始45分の時点で採血し、完全に排尿し、水を180mLのむ。開始105分の時点で採血、採尿(60分蓄尿)する。イヌリンの血中濃度は2回の採血結果の平均を用いる。

$$\text{イヌリンクリアランス (Cin)} = \frac{[\text{Uin} \times \text{尿量}]}{[\text{Sin} \times 60]}$$

ただし、Uin：尿中イヌリン濃度(mg/dL)，Sin：血清イヌリン濃度(mg/dL)，尿量：60分間の尿量(mL)，60：60分

2. クレアチンクリアランス法(24時間法)

24時間蓄尿し、尿量を測定する。血液、尿中のクレアチン濃度を測定する。

$$\text{クレアチンクリアランス (Ccr)} = \frac{[\text{Ucr} \times \text{尿量}]}{[\text{Scr} \times 1,440]}$$

ただし、Ucr：尿中クレアチニン濃度(mg/dL)，Scr：血清クレアチニン濃度(mg/dL)，尿量：24時間の尿量(mL)，1,440：24時間を分で示した値

表4. 小児の血清シスタチンCの基準値

(日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012 より一部改変)

月齢・年齢	2.5%	中央値 (50.0%)	97.5%値
3-5ヶ月	0.88	1.06	1.26
6-11ヶ月	0.72	0.98	1.25
12-17ヶ月	0.72	0.91	1.14
18-23ヶ月	0.71	0.85	1.04
2-11歳	0.61	0.78	0.95
12-14歳男	0.71	0.86	1.04
12-14歳女	0.61	0.74	0.91
15-16歳男	0.53	0.75	0.92
15-16歳女	0.46	0.61	0.85

基準値は、中央値を中心に95%の範囲で加減(2.5パーセンタイル)から上限(97.5パーセンタイル)までとして示した。

表 5. 成人 (18 歳以上) における GFR 評価法

<p>&lt; 体表面積補正をした eGFR : 推算糸球体濾過量 eGFRcr &gt;</p> <p>男性 : <math>eGFRcr \text{ (mL/min/1.73m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287}</math></p> <p>女性 : <math>eGFRcr \text{ (mL/min/1.73m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \times 0.739</math></p> <p>Cr : 血清クレアチニン濃度 (mg/dL), 酵素法にて測定</p> <p>以上の推定式は体表面積が 1.73m<sup>2</sup> の標準的体型 (170 cm, 63 kg) に補正した値である。</p>	
--	--

表 6. Schwarz の eGFR 換算式

<p>小児の eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = k (係数) x 身長 (cm) / 血清 Cr (mg/dL)</p> <p>* 計算式の血清 Cr の測定には Jaffe' 法を使用する。</p> <p>* 酵素法から Jaffe' 法への換算は、Jaffe' 法 = 酵素法 + 0.2 として計算する。</p> <p>* Schwartz の eGFR 換算式の k (係数) は以下に従う。</p>	
年齢	k
低出生体重児 (1 歳未満)	0.33
正常出生体重児 (1 歳未満)	0.45
2 - 12 歳	0.55
女兒 (13 - 21 歳)	0.55
男児 (13 - 21 歳)	0.7

表 7. 暫定的な 18 歳未満の小児の eGFR 換算式

<p>男児 :</p> <p><math>eGFR (\%) = [(-1.259 a^5 + 7.815 a^4 - 18.57 a^3 + 21.39 a + 2.628) / \text{血清 Cr 値}] \times 100</math></p> <p>女児 :</p> <p><math>eGFR (\%) = [(-4.536 a^5 + 27.16 a^4 - 63.47 a^3 + 72.43 a^2 - 40.06 a + 8.778) / \text{血清 Cr 値}] \times 100</math></p> <p>ただし, a は身長 (m)</p>
---

れている (表 4)。血清シスタチン C 値は筋肉量に依存しない。血清シスタチン C は GFR が 80ml/min 以下に低下すると上昇する。

近年成人では慢性腎臓病 (CKD) のステージ分類のために推定糸球体濾過量 (eGFR) が広く用いられる (表 5)。小児の eGFR の計算にこれまでは Schwartz の eGFR 換算式が用いられてきたが、不正確であることが問題視されている (表 6)。現在わが国独自の小児 eGFR の計算式を小児 CKD 対策委員会にて検討中である (表 7)。

### 3) 尿細管機能の発達

尿細管機能は糸球体機能に比べ出生時にはかなり完成している。これまでヒトにおいては在胎 34 週までに尿細管機能が成熟するものと考えられてきた。しかしながら、最大尿濃縮力は新生児では 210 ~ 650 mOsm/kg H<sub>2</sub>O と低値で、2 歳までに成人と同等の 1,200-1,500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O まで濃縮可能となる (表 8)。新生児や乳児の尿濃縮力が低いのは、集合管における抗利尿ホルモン (ADH) 感受性が低いことが

主な原因である。また、新生児、乳児の尿希釈力は成人とほぼ同等だが、負荷された水分を一定時間以内に排泄する機能は生後 7 日では成人の 1/2、生後 2 週から 2 か月頃に成人と同等となる。近位尿細管の重炭酸イオン再吸収閾値も新生児では低く、発育とともに上昇する。血液中の重炭酸イオン濃度が成人レベルになるには小学校高学年以降である。

## 2. 腎排泄性薬剤の小児での薬物動態<sup>5)</sup>

### 1) 腎における薬物排泄機構の特徴

薬物動態に大きく影響を与える臓器は肝と腎である。一般に腎における薬物排泄機構には以下の様な特徴がある。

(1) GFR が高いほど一般に腎排泄性の薬物は速やかに腎から尿中に排泄される。

従って、GFR が成人より低い体出生体重児、新生児では体重あたり同一の量の薬剤を投与すると、血中濃度が高い時間が成人より長くなる。

(2) 糸球体から排泄された薬物は尿細管で双方向性輸送 (再



表 8. ヒトの最大尿濃縮力

月齢・年齢	最大尿濃縮力 (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)
preterm	370-680
term	210-650
15-30day	780-1100
2month	1040-1390
4month	950-1260
12month	1000-1390
2year	1040-1390
8year	1100-1420
12year	1110-1430
13-19year	1130-1460
adult	1200-1500

(Barakat AY: Renal Disease in Children, Springer-Verlag, New York, 1990)

吸収・分泌)を受ける。

- (3) 糸球体濾過による排泄よりはるかに効率的に尿中に排泄される薬物・物質が存在する(尿細管での積極的排泄)。
- (4) 蛋白結合率が高い薬物は糸球体から濾過されにくい。
- (5) 利尿薬など蛋白結合が高く糸球体濾過を受けにくい薬剤も、一度管腔側に排泄されると尿細管管腔側にて機能する輸送体に強力に作用する。

2) 多くの薬物・物質が一つの輸送体により輸送される

尿細管においては、薬剤一つ一つに専属する輸送体が存在するわけではない。たとえば、インドメサシン、メソトレキサート、cyclic AMP, cyclic GMP, セフェム系抗菌薬、利尿薬、プロベネシド、バルプロ酸、パラアミノ馬尿酸、プロスタグランジン E2, 尿酸、 $\alpha$ ケトグルタル酸などの多数の薬物・物質が近位尿細管管腔側膜に発現する一種類の有機アニオントランスポーターである OAT1 inorganic anion transporter<sup>1)</sup> によって輸送される。では、何故一種類の輸送体が複数の薬物・物質を輸送することができるのであろうか? その理由は、OAT1 は様々な基質結合部位を有するために、OAT1 はそれらの薬物・物質を基質として輸送体と結合することが可能なためである。その結果様々な薬物・物質が輸送体内に取り込まれ、輸送されることになる。現在、OAT には 1-4 までの亜系が知られており、腎排泄型薬物の多くが OAT によって排泄されることが明らかとなった。腎近位尿細管の管腔側膜に OAT1, OAT2, OAT3 が、基底膜側に OAT4 が存在する。これらの輸送体の近位尿細管細胞における発現量や活性は必ずしも小児では成人と同じではないので、注意が必要である。

複数の薬物・物質が同一の輸送体によって輸送される事実を利用して、OAT の基質となる 2 種類の薬物を同時に投与することにより、薬物の半減期を延長することができる。たとえば、ペニシリン-G は単独投与では血中における半減期

は約 2 時間程度と短い。そこで、ともに OAT1,3 の基質であるペニシリン-G とプロベネシドとを同時投与すると、血中の半減期を 2 倍以上に延長することが可能である。

### 3. 小児の腎機能低下時の薬物代謝

1) 腎機能低下時に考慮すべき薬物代謝

GFR が未熟あるいは低下している場合には、薬物代謝に関する以下の問題を考慮することが必要である。

- (1) 慢性腎不全の患者では嘔吐しやすいために薬物の吸収が結果として低下する。さらに、消化管浮腫が生じることが多く、薬剤の吸収が低下する。さらに、高 P 血症の治療に用いる phosphate binders は他の薬剤と結合して不活性物質を形成し、薬剤の吸収を低下させる。
- (2) 慢性腎不全時は蛋白合成が低下し、血中蛋白が低下する。蛋白結合性の高い phenytoin や mycophenolateなどを服用すると、free の薬剤濃度が増加する。
- (3) 腎不全物質は臓器の薬剤 receptor と結合するため、free の薬剤濃度が上昇する。従って、血中濃度が高くても、薬効は必ずしも高くない。
- (4) 薬剤の oxidative reaction を担う cytochrome P-450 の活性は phenytoin により亢進する。その結果、cyclosporin の代謝を促進させ、血中濃度を低下させる。Erythromycin は cytochrome P-450 の活性を低下させる。その結果、cyclosporin の代謝を低下させ、血中濃度を上昇させる。
- (5) 薬物の血中濃度が透析により影響を受ける。

2) 腎機能低下時の小児への薬剤投与の際にチェックすべき項目

腎機能低下時の小児に薬剤を投与する際にチェックすべき項目を表 9 に示す。Step 3 では、投与された薬剤の 20% 以上(薬剤そのものとその代謝産物の合計)が腎か

表 9. 腎機能低下時の小児への薬物投与時にチェックすべき項目

Step 1: 腎機能低下の原因解明、急性か慢性か
Step 2: GFR の推定 (eGFR)
Step 3: eGFR に応じた投与薬剤量の調整が必要かを確認
Step 4: 投与薬剤の量・投与間隔を調整
Step 5: 透析による薬剤への影響を評価 (補充が必要か?)
Step 6: 安全のための特殊な薬剤モニタリングが必要かを判断
Step 7: 他の投与薬剤との相互作用を評価

表 10. GFR 低下時の薬物投与量の調節

薬剤	腎機能の正常時の投与量	GFR : 50-30ml/min	GFR : 30-10ml/min	GFR : < 10ml/min
Amikacin	15mg/kg/day	40%	20%	10%
Cefotiam	50-100mg/kg/day	Normal dose	50%	20%
Azithromycin	10mg/kg/day	Normal dose	Normal dose	Normal dose
Acyclovir	1,500mg/m <sup>2</sup> /day	60%	30%	10%
Carbamazepine	10-30mg/kg/day	Normal dose	Normal dose	Normal dose
Cisplatin	20mg/m <sup>2</sup> /day	contraindicated	contraindicated	contraindicated
Cyclosporine	3-10mg/kg/day	Normal dose	Normal dose	Normal dose

ら排泄される薬剤を対象とする。Step 5 では、血液透析が十分に行われると血中 gentamicin も血中から除去されるため透析終了時に投与するなどの配慮や、腹膜透析では血中 gentamicin の除去能が不確かなため聴力障害を起こしやすい点に注意するなどの対応が必要である。Step 6 では、末期腎不全の患者に聴覚・腎毒性の強い gentamicin を投与する場合などが一例である。さらに、Step 7 では、p450 の機能を抑制する ketoconazole や erythromycin と cyclosporine とを腎移植を受けた患者に併用すると cyclosporine の血中濃度が中毒域にまで上昇し、移植腎に傷害が生じる可能性があるため、十分な注意が必要となる。

### 3) 腎機能低下時の薬物投与量

一般に、GFR に応じて尿細管機能も発達する。従って、小児に腎排泄性薬剤を投与する場合、体表面積補正しない eGFR を指標とするのが原則である。しかしながら、薬物投

与の際には、GFR だけでなく薬物の尿細管における動態の特性を評価して、投与量を調節することが必要となる。種々の薬物の腎機能低下時の対応について、表 10 に示す。

### 文献

- 1) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009.
- 2) Barakat AY. Renal Disease in Children, Springer-Verlag, New York, 1990.
- 3) Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology, Academic Press, San Diego, 2009
- 4) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社, 東京, 2012.
- 5) 五十嵐 隆. 小児腎疾患の臨床, 改訂第 5 版, 診断と治療社, 東京, 2012.

# 妊娠・授乳と薬：2012 Update

伊藤 真也  
トロント大学

Drugs in Pregnancy and Lactation : 2012 Update

Shinya Ito

Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto

薬剤起因性胎児異常や母乳を介する薬剤毒性の情報量は依然として少ない。近年、大規模データベース研究やコホート研究が行われて状況は改善されつつあるものの、問題点も多い。その主なものをあげると以下のようになろう。1) 検出されたシグナルの再現性検証が不十分のまま公表される、2) 研究結果の臨床現場向けの翻訳が不十分である、さらに3) 長期的副作用の研究が少ない。2012年12月現在のアップデートとして、これらの点に焦点をあわせて最新知見の整理と将来への展望を議論する。

## A. 副作用シグナルの再現性

### 1. 検出されるシグナルの大きさと再現性

サリドマイドやイソトレチノインのように胎児異常発生頻度の比較的大きい薬（約30%）は副作用シグナルが検出されやすく、検証結果も一貫していて、情報の有用性は高い。しかし先天奇形の自然発生頻度をわずかに上回るような微細なリスクの有無を確定するのは容易ではない。例えば“Omics”データに基づく微小な疾病リスク検出では、再現コホートの確認データがなければエビデンスとしての価値がないと考えるのが今の趨勢である。これは薬剤の胎児毒性研究にも当てはまる。最近では、胎児薬物安全情報センターのネットワークなどを通して、データの再現性評価も逐次おこなわれ、臨床現場でのこれらの情報の有用性は高まっているが、それにつれて明らかになりつつあるのは、「初期にはリスクが過大評価され追試でそれが低く修正される、あるいは否定される」という、臨床研究全般に見られる特徴である。その典型的な事例として選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）と胎児心奇形や新生児遷延性肺高血圧症との

因果関係の有無、またリチウム暴露によるEbstein 奇形の発生頻度などがある。

### 2. Paroxetine を含めた SSRI への暴露と先天性心疾患

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）のひとつである paroxetine は、若い女性におけるうつ病の頻度が比較的高いこともあって、妊娠中の暴露もまれではない。2006年に米国食品医薬局（FDA）が paroxetine の妊娠初期（first trimester）の使用は胎児の先天性心疾患のリスクをあげる、という判断をしたが、その後の研究結果で関連が疑問視されたこともあり、現場は混乱した。2009年の Merlobら<sup>1)</sup>のまとめを見ると、関連があるとする報告と、関連に否定的な報告が拮抗していることが明らかである。前向きコホート研究のみに限って、また SSRI 全体としてまとめてみても同様である。これを、因果関係の検証のひとつの目安である Hill の指標に照らし合わせてみたのが表1である。これからわかるとおり、この暴露と異常発生に因果関係があるというのはやや無理があるというのが妥当な結論である。

### 3. 「観察結果」再現の重要性

近年、特に基礎医学の部門で、観察結果の再現性を重要視する動きが活発化している。例えば、癌関連の分野で華々しく発表されて重要と考えられる実験結果のうち、何と90%ほどが再現不能であったとする衝撃的な報告が最近話題になった<sup>2)</sup>。このような動きを受けて、The Reproducibility Initiatives といったメカニズムが作られ、雑誌に発表される前に独自にデータの再現性を確認するといったことまでおこなわれるようになってきた。なぜこれほどまでに再現性の欠如

表 1. SSRI (paroxetine を含む) への胎内暴露と先天性心疾患の因果関係の判定

Hill の指標*	説明	判定
強固な関連	相対危険度が比較的高い	高いとは言えない
用量-反応関係	暴露の程度と異常発生に関連がある	認められない
再現性	多くの研究で結果が再現される	再現性は低い
特異な関連	暴露が無いときにはその異常発生が少ない	比較的多い
時間的関連	暴露と異常の時間的つながりがある	明らかなたながりがある
生物学的関連	発生メカニズムが推定される	不明である

\*：一部改変して示す

がみられるのかは、簡単に答えられる問いではない。統計的に不適切な実験方法（意図的であるかないかは、また別の問題）がおそらく最も多い原因であろうと筆者は推測している。この「データの再現性を保証する」ことの重要性は論を待たないが、胎児の薬剤毒性など薬物治療に伴う有害事象 (Adverse Drug Reactions: ADR) の領域では、再現性を確かめるのも容易ではない。医学の領域では何らかのシグナルの検出を意図する場合、通常はP値を0.05に設定して帰無仮説棄却の目安にする。つまり、「本当はシグナルなど無い」と仮定して、それでも偶然にシグナルが存在するかのよう結果を検出してしまふ統計的な確率を5%（ほぼ標準偏差の2倍の起こりにくさ）に置き、P値がそれ以下なら「どうやら検出されたシグナルは偶然ではない」ということになる。ただこの5%というのもきわめて人為的なもので、例えば素粒子物理学の分野で Higgs Boson 発見のシグナルを確認した際には標準偏差の5倍の起こりにくさ（5シグマ基準: P値 0.0000003）を用いていた。おそらく我々もシグナル存在を判断するのに（それが微小であればあるほど）このような厳格な基準を使うべきなのだろうが、薬害・副作用情報の発信過程をなるべく透明にする、という薬事行政上、公衆衛生上の義務を考えると、そこまでサンプルサイズが増えるのを待っているのもつらい。では再現性が確認されるまでどうするか。

「シグナルが比較的大きく（例えば相対危険度が3-4倍を大きく上回る）また特異的でメカニズムなども推定されるような場合は再現性が未確認であるが臨床に使える情報として使う。シグナルが小さく因果関係が弱い場合は未確認情報として扱う。」このようなスタンスで、しかも再現性の確認がすむまでは、シグナルの大小に関係なく未確認情報として灰色の領域に分類してはどうだろうか。「副作用がある」でも「副作用が無い」でもない中間領域である。もちろんリスク説明とコミュニケーションに最新の注意を払うべきなのは言うまでもない。

#### 4. Topiramate の場合

抗てんかん薬として開発された topiramate は胎内暴露と口蓋裂の関連が指摘されている。この薬を上記の考え方でとらえると次のようになる。実際には2012年に発表された報告も含めて<sup>3~6)</sup>、再現性が確認されたとは言いがたい。関連の強固さは相対危険度で2-3倍だが再現性が低く、メカニズムも推定不能で、未確認情報として考慮に入れるが、臨床現場で妊娠中絶などの医学的判断材料にするのは無理があると考えられる。

## B. 研究結果の臨床応用

### 1. オピオイド（コデイン、モルフィンなど）と母乳

詳細な症例報告だけで副作用メカニズムの重要情報をもたらす例があるが、その解釈が臨床現場に届かず教訓が最大限にいかされない場合があることに留意する必要がある。例えば母乳を介した新生児のコデイン（モルフィン）毒性の

経験からは「長期使用を避ける」というオピオイド全般にあてはまる実際の情報が得られるが、それが臨床現場に浸透しているとはいいがたい。これは、コデインを含む鎮痛剤を分娩後に処方された母親が2週間近く服用を続け、その間母乳栄養を受けていた児がモルフィンの副作用で死亡するという悲劇的な例に端を発している<sup>7)</sup>。コデインはその約10%がモルフィンに変換されて薬効を生じると考えられているが、この例では母親がCYP2D6（コデインをモルフィンに変換する酵素）の機能が高いUltra-rapid metabolizerであったことが薬理遺伝学的観点からも重要な点であった。しかし、そのことが強調されるあまり、薬物動態上の臨床に重要な基本的事実が忘れられるきらいがある。日本人ではUltra-rapid metabolizerの遺伝型は頻度が少なくほとんど問題とならないが、だからといってこれから学ぶべきことは無いと考えるのは早計に過ぎる。モルフィンが母乳中に移行するが、母親が治療目的で使った場合に母乳栄養児が1日あたり摂取する用量はそれほど多くなく、乳児の鎮痛剤として直接使う用量をかなり下回る。しかし少量でも長期間暴露が続くとクリアランスが低い乳児では蓄積が起こり、このことが、問題となるのである。従って、正しいメッセージは、「モルフィンやコデインも含めた全てのオピオイドは、乳児の呼吸抑制と言う観点から、母乳栄養中の女性患者ではせいぜい3-4日の短期の使用に限り、しかも児の綿密な観察をする」ということになる。薬理遺伝学的観点も含めた実際の解釈が重要であり、臨床薬理学の専門家がこれを広く伝えていく義務を負う。

## C. 長期的副作用の研究

### 1. パルプロ酸と先天異常

最近胎内暴露した児の長期フォローの研究結果、特に知能指数などの指標を用いた中枢神経系への毒性評価が徐々にあらわれてきた。例えばパルプロ酸暴露の知能指数への悪影響<sup>8)</sup>などは他の抗けいれん薬との対比からその概要が明らかになってきた。しかし、この分野全体ではまだ研究が少なく、臨床現場の不安は大きい。

## D. 最後に

以上述べた3つの問題点をどう克服するかについて簡単な答えはないが、実行可能な手段として次の二つが重要と考える。ひとつはエビデンス確立をめざした大規模な臨床研究を支えられる全国的なネットワークの確立である。もうひとつは、研究結果の正確な解釈とその臨床応用を治療現場に浸透させるというKnowledge Translationへの努力である。また母乳栄養中の母親の薬物治療の安全性については、大規模な臨床研究を遂行することがさらに難しく、いつまでたっても情報不足ということになる。それを補う意味で、薬物の母乳排泄を記述する薬物動態モデルを作ってシミュレーションを行い得ることが示された<sup>9)</sup>。Population PKの手法を使って広くサンプルを収集する仕組みも考えられており、今後の発展が期待される。

## 文献

- 1) Merlob P, Birk E, Sirota L, Linder N, Berant M, Stahl B, Klingler G. Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:837-841.
- 2) Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012; 483:531-533.
- 3) Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71:272-276.
- 4) Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305:1996-2002.
- 5) Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-1699.
- 6) Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, Hernandez-Diaz S. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:e1-7.
- 7) Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368:704.
- 8) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-1605.
- 9) Panchaud A, Garcia-Bournissen F, Csajka C, et al. Prediction of infant drug exposure through breastfeeding: population PK modeling and simulation of fluoxetine exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:830-836.

## シンポジウム I

### 小児・妊産婦における医薬品の安全性と適正使用を考える

中村 秀文<sup>1)</sup>, 中川 雅生<sup>2)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター, 2) 滋賀医科大学 小児科

Optimal Use and Safety of Drugs in Children and Pregnant Women

Hidefumi Nakamura<sup>1)</sup>, Masao Nakagawa<sup>2)</sup>

1) Division for Clinical Trials/Clinical Research Center/National Center for Child Health and Development

2) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

小児・妊婦における医薬品情報は必ずしも豊富ではなく、特に適応外医薬品については、製薬企業も十分な情報提供を行えないのが現状である。そのような状況の中で、臨床現場では医師や薬剤師が工夫を凝らして、適正な医薬品使用を行おうと最大限の努力をしている。

このシンポジウムでは臨床現場でよく遭遇する、あるいは最近問題提起されている3つの医薬品領域に絞って、小児・妊産婦における医薬品の安全性と適正使用について、それぞれの領域の第一線で活躍されている先生方にご紹介いただいた。アセトアミノフェンに代表される解熱鎮痛薬の適正な使用方法や安全性については、意外と患者や保護者に対して十分な周知が行われていない。一般用医薬品としても販売されており総合感冒薬にも含まれていること、また投与経路が経口だけではなく坐剤等も用いられていること等にも十分な配慮が必要である。また最近、添付文書の安全性についての記載が改訂された妊婦に対するアセトアミノフェンの使用については、今でも第一選択薬であり投与をやめるほどの安全性の懸念はない。最も頻用されている解熱鎮痛薬について過少投与や過量投与、また不必要な中止などが行われる可能性があるということについて、我々は十分に認識し適切な説明をしていかねばならない。最近診断が進み「発達障害」の児が増えている小児児童精神科領域における医薬品については、いくつかの治療薬について小児適応が取られているものの、適応外使用医薬品も多く、また疾患についての理解も必ずしもすべての医師に十分になされていない可能性がある。適応外使用が進んでから、治験を実施しようとするとなかなか症例の登録が難しいという問題もある。またピボキシル基含有抗菌剤投与による二次性カルニチン欠乏症については、日本小児科学会誌においても注意喚起されたところであるが、耳鼻科など他の領域の医師には十分に周知されていない可能性があり、薬剤師や他領域の医師も含めた情報の共有が必須である。

このようなシンポジウムに職種横断的に小児・妊婦の薬物治療に関わる医療従事者が参画し、最新の状況や問題点について理解し意識を共有することにより、少しでも現場での医薬品安全性についての理解が向上し、また適正使用が進むことを期待したい。

## 小児・妊産婦に対する解熱鎮痛薬の安全性と適正使用

関口 進一郎

慶應義塾大学医学部 小児科学教室

Safe and Judicious Use of Analgesic Antipyretic Medications in Children and in Pregnant and Parturient Woman

Shinichiro Sekiguchi

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

解熱鎮痛薬が、本シンポジウムで取り上げられる他の医薬品群（向精神薬、抗菌薬）と大きく異なる点が2つある。第一に、解熱鎮痛薬は特定の疾患に対して投与する薬剤というより、発熱、痛みというありふれた症状の患者に対して投与する薬だという点である。第二に、解熱鎮痛薬は医療用医薬品としてだけでなく、一般用医薬品としても入手できる点である。解熱鎮痛薬が比較的「身近な」薬であるがゆえに、不適切な使用や、薬に関する誤った認識を生みやすい。以下に挙げるのは、医療機関に受診した際に患者さんのご家族が話した言葉の抜粋である。

「私もこの子と同じように高い熱が出ていて、頭も痛くてつらいんですけど、妊娠中だと薬を飲んではいけないんですよ。子どもの世話もあるし、家事もしなければならぬので、薬を飲めると楽なんですけどね」（発熱、3歳男児の母、妊娠6か月）。

「とにかく早く熱が下がってほしかったので、解熱薬の坐薬と粉ぐすりを両方いっぺんに使いました。きのう2種類処方してもらったので」（初めての発熱、7か月女児の両親）。

「\*\*科医のお父さんに相談したら、ジクロフェナク坐剤を使いなさいと言われたので、昨晚2回使いました」（発熱

40°C、6歳男児の母）。

「薬に頼るような子になるといけないので、痛み止めは飲ませないようにしています」（月経痛、14歳女性の母）。

このような疑問に答え、不適切使用をくりかえさないようにし、解熱鎮痛薬が安全かつ適正に使用されるためには、日常診療や妊産婦検診、乳幼児健診の現場あるいは処方箋薬局などで、妊産婦や子どもの親・家族に対して十分な情報提供がなされる必要がある。それが実現されるためには、医療者自身が医薬品情報に対する認識を高め、少なくとも書籍やインターネットを通じて必要な医薬品情報を手に入れる方法を知っている必要がある。

小児科領域の解熱と鎮痛とに広く用いられているアセトアミノフェンについては、いくつかの課題が残されている。術後の疼痛、未熟児・新生児の疼痛に対して、十分な臨床効果を得るためには1回量として高用量が必要であり、反復投与すると添付文書上の1日上限を超えることになる。術後の疼痛、未熟児・新生児に対する適正な用法・用量を、別に設定する必要があるかもしれない。さらに、現在アセトアミノフェン静注薬が開発されているが、これを小児科領域の現場でどのように利用していくか、今後の議論が待たれる。

## 小児・妊産婦における医薬品の安全性と適正使用を考える — 向精神薬の分野から —

宮尾 益知

独立行政法人 国立成育医療研究センター こころの診療部

Today's Therapy in Child Psychiatry

Masutomo Miyao

Department of Development and Behavioral Pediatrics

我が国において小児に対する医薬品の適応外使用が行われていることは周知の事実であり、特に向精神薬においては、小児に適応が認められているものがほとんどないのが現状である。今回は、私の現在勤務している独立行政法人国立成育医療研究センター こころの診療部すなわち、児童精神部門で10年以上治療を行ってきた経験から述べていきたいと思う。このように期限を区切り、お話ししようと思うのは、私が成育の心の診療部に勤務する以前は小児科医として医療の現場に踏み込み、2年目からは小児神経科医と長い間、てんかん、脳性麻痺、変性疾患などの治療にあたってきた。そのため、向精神薬と抗てんかん薬などの共通点、相違点を周知していることがある。しかし、抗てんかん薬は新しい薬をほとんど、小児への適応が認められて、血中濃度を含めて科学的に作用機序などが理解されていると思われるし、私もそのような観点から薬剤を選択し治療を行ってきた。一方向精神薬は、対象疾患の病態が十分わかっていないことと診断を含め客観的診・評価診断ができないことから使用が経験的な判断から行われていることも問題であると思われ

る。特に小児においては、評価方法に加え、保護者を通しての治験への協力が得がたい。加えて、最近10年ぐらいの「発達障害ブーム？」が挙げられる。

現在児童精神科部門では、過去とことなり来院する児の大多数が「発達障害」である。すなわち、広汎性発達障害（自閉症スペクトラム）、注意欠陥／多動性障害、学習障害、発達障害の併存障害などであり、それ以外の疾患はまれであるとさえいえる。もちろん、過去の児童精神科で扱われていた子供達の病態の基板としての「発達障害」を考えることであれば良いのであるが、診断名、病態をすべて記することは間違いであると考えている。

発達障害は精神疾患ではなく、認知障害であるといった考えは児童精神科領域において十分ではないと思われる。そのため、精神疾患としての治療が行われ認知障害としての基盤が理解されないことも起こりうる。

このような観点から、小児児童精神科領域における抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、中枢神経刺激薬などについての現状と問題点について述べる。



# ピボキシル基含有抗菌剤投与による二次性カルニチン欠乏症

大浦 敏博  
 仙台市立病院 小児科

Secondary Carnitine Deficiency Due to Pivalate-Conjugated Antibiotics

Toshihiro Ohura  
 Sendai City Hospital

## はじめに

腸管からの吸収を良くする為にピボキシル基 (PI) を側鎖につけた経口抗菌薬 (表 1) が我が国で頻用されている。PI を有する抗菌薬は、腸管からの吸収時に加水分解され抗菌活性体とピバリン酸になる。ピバリン酸はカルニチン抱合を受け、ほぼ 100%ピバロイルカルニチンとして尿中に排泄される (図 1)。この結果体内のカルニチンが消費され、二次性カルニチン欠乏症が生じる危険性は以前より報告されていた<sup>1,2)</sup>。今回国内で報告されたカルニチン欠乏例 17 症例について検討を行った。

## カルニチン代謝

カルニチンは長鎖脂肪酸がミトコンドリア内に輸送される際の必須物質である。カルニチン欠乏状態ではミトコンドリアの長鎖脂肪酸β酸化系が機能せず、エネルギー産生、ケトン体産生が障害を受ける。空腹、飢餓時にはこの脂肪酸β酸

化によるエネルギーを用いて糖新生系、尿素回路系等の機能が維持される。その為カルニチン欠乏状態では飢餓時にエネルギーが枯渇し、低血糖、高アンモニア血症など脂肪酸代謝異常症類似の症状 (図 2) が出現することになる。

## 症例呈示

典型例を提示する。症例は1歳女児、周産歴、既往歴に特記すべきこと無し。

現病歴：夕食を少量摂取後嘔吐あり、そのまま就寝。翌朝起床時目がうつろでもうろう状態のため救急外来受診。来院時四肢の強直あり、血液検査で血糖 10mg/dl と低血糖を認めしたが、ブドウ糖点滴にて軽快。ケトン性低血糖が疑われた。1回目の低血糖発作から1か月半後、再び上肢の硬直、JCS200 の意識障害があり救急外来を受診した。血糖値は 12mg/dl と低下していた。

検査データ：表 2 に救急外来受診時の検査データを示す。

表 1. ピボキシル基を含む抗菌薬

成分名	略号	販売名
セフトラム ピボキシル	CFTM-PI	トミロン, ソマトロン テラセフロン, テラミロン
セフカペン ピボキシル	CFPN-PI	フロモックス セフカペンピボキシル塩酸塩 (各社)
セフジトレン ピボキシル	CDTR-PI	メイアクト セフジトレンピボキシル (各社)
テビペネム ピボキシル	TBPM-PI	オラペネム
ピブメシリナム塩酸塩	PMPC	メリシン

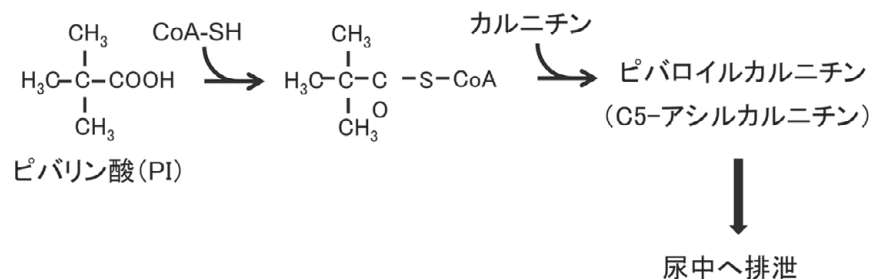


図 1. 体内でのピボキシル基の代謝経路

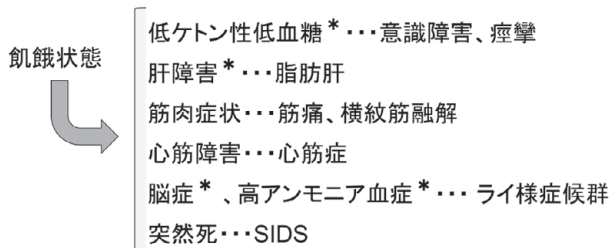


表 2. 検査データ

項目	初回	2回目
GOT/GPT (IU/L)	40/23	170/57
CPK (IU/L)	93	67
FBS (mg/dl)	10	12
Ketone ( $\mu$ mol/L)	517	93
NH <sub>3</sub> ( $\mu$ g/dl)	114	319

\*、ピボキシル基含有抗菌剤投与例でみられた症状

図 2. 脂肪酸 $\beta$ 酸化異常症の症状

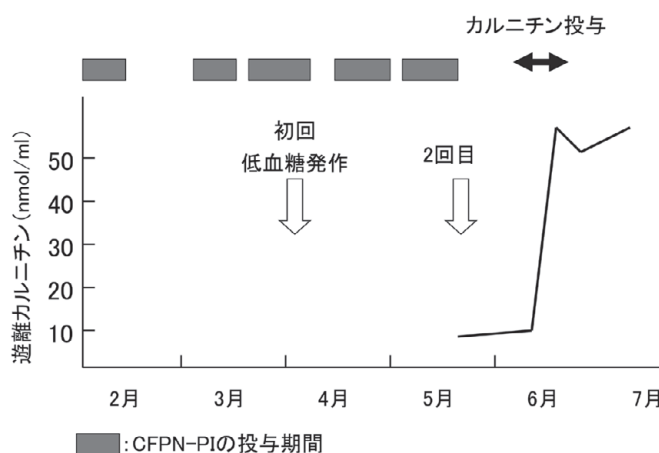


図 3. 症例の経過

低ケトン性低血糖に加えて軽度の高アンモニア血症を認めため、2回目の低血糖時の検体を用いて、ろ紙血のタンデムマス分析、尿中有機酸分析が施行された。その結果遊離カルニチンが9.6nmol/ml (正常33.9 ± 9.9) と低下、C5-アシルカルニチンが上昇しており代謝異常症が疑われた。C5-アシルカルニチンはイソ吉草酸血症で上昇するが、尿中有機酸分析ではイソ吉草酸血症に特徴的な代謝産物は検出されず、低ケトン性ジカルボン酸尿症のみ認められた。あらためて母親より病歴を聴取すると、この間感冒症状に対してセフカペンピボキシル (CFPPN-PI) を間歇的に服用しており、C5-アシルカルニチンはPIの代謝産物であるピバロイルカルニチンであると判明した。

経過：CFPPN-PIの服用期間を図3に示した。4か月の間にCFPPN-PIが間欠的に投与されている。血中遊離カルニチンはエルカルチン®の投与により、速やかに正常化し、中止後も低下は認めていない。

### 国内報告例のまとめ

国内では2003年以降PI含有抗菌薬投与中の患児が重篤な低血糖による意識障害、痙攣を来したという報告が相次いでいる。報告された17症例を表3に示した<sup>3~7)</sup>。報告された17例の年齢及び投与された期間をみると発症年齢は

11か月から4歳までの乳幼児に集中しており、特に1歳が10名と過半数を占めていた(表4)。対象疾患は急性上気道炎と中耳炎がほとんどであった。10例で1か月以上長期投与されていたが、単独ではなく複数のPI含有抗菌薬を切り替えながら使用されている症例の多いことが特徴であった。尿路感染症予防の目的で8~12か月という長期間にわたり使用された例も報告されている。

全例に共通する症状としては低カルニチン血症と低血糖、意識障害、痙攣であったが、痙攣が重積し入院時に急性脳症が疑われた症例や退院時に軽度左半身麻痺を残した症例もあった。投与中止後の血中カルニチン濃度の回復が遅くカルニチン投与が必要であった例も複数報告されており、長期投与された場合、血中カルニチン濃度の正常化には長期間かかることを銘記しておく必要がある。注目すべきことは報告例の中に2週間以内の短期投与で発症した症例が4例含まれていることである。また、妊娠27週より分娩時まで腎盂腎炎予防の為PI含有抗菌薬を投与された母体より出生した児が新生児スクリーニングで低カルニチン血症と診断された例も報告されている。その後の検査で母体の低カルニチン血症が明らかとなった<sup>8)</sup>。妊婦の服用により出生児に低カルニチン血症が生じる危険性が明らかとなったことから、妊婦への投与はより慎重でなければならない。

表3. 国内報告例の年齢、性別と薬剤投与期間<sup>3)</sup>

症例	報告年	年齢性別	薬剤と投与期間
1	2003	1歳, 男児	CDTR-PI 約1か月 (間欠的)
2	2004	1歳, 女児	CFPN-PI, CFDR-PI 1回目の発作時 19日間 (間欠的) 2回目の発作時 31日間 (間欠的)
3	2005	4歳, 男児	CFPN-PI, CDTR-PI, CFDR-PI 間欠的投与 (52日間 / 72日間で)
4	2007	1歳, 男児	CDTR-PI 6か月間 (難治性中耳炎に対して)
5	2008	11か月, 男児	発症前2か月間に間欠的に使用 CDTR-PI 13-15mg/kg 17日間 CFPN-PI 11-15mg/kg 10日間 服薬中止後9日目に発症
6	2008	2歳, 男児	発症前14日間に CDTR-PI 4日間, CFPN-PI 7日間 (間欠的)
7	2009	3歳, 女児	発症前27日間に CFPN-PI 15日間, CDTR-PI 7日間 (間欠的)
8	2009	11か月, 女児	複数のピボキシル基含有抗生剤を使用 (投与期間不明)
9	2010	1歳, 男児	CDTR-PI 13.5mg/kg 10日間 (間欠的), 18mgに増量2日間
10	2010	1歳, 男児	CDTR-PI, CFPN-PI, CFTM-PIを6か月に87日間 (間欠的)
11	2010	1歳, 男児	CFPN-PI, CDTR-PI 併せて6日間
12	2011	1歳, 女児	CDTR-PI 18mg/kg, 7日間
13	2011	3歳, 男児	CFTM-PI 100mg/日, 12か月間 (予防投与)
14	2011	1歳, 男児 <sup>4)</sup>	TBPM-PI 常用量, 8か月間 (予防投与)
15	2011	2歳, 男児 <sup>5)</sup>	CDTR-PI, CFPN-PI, 8か月間
16	2012	1歳, 女児 <sup>6)</sup>	CDTR-PI, 約6か月間 (感冒症状に対して)
17	2012	1歳, 女児 <sup>7)</sup>	CFPN-PI, CFTM-OI, CDTR-PI, 40日間

表4. 国内報告例17例の年齢と投与期間

発症年齢	1歳未満	2人
	1歳	10人
	2歳	2人
	3歳	2人
	4歳	1人
	5歳以上	0人
投与期間	~1週間	2人
	1週間<	4人
	1か月<	5人
	6か月<	5人 (最長12か月)
		(1人投与期間不明)

結語

ピバリン酸は体内ではほぼ100%カルニチン抱合を受け代謝される。PI含有抗菌薬を乳幼児に常用量で25日間投与した場合、体内カルニチン保有量の約50%が失われると考えられている<sup>9)</sup>。ピバリン酸投与により膨大な量の体内カルニチンが消費されることから、生来筋量の少ない乳幼児へは慎重に投与すべきである。また、カルニチン含量の少ない特殊ミルクや経腸栄養剤使用者、重症心身障がい児、バルプロ酸ナトリウム服用中の患者などへのPI含有抗菌薬投与も同様に慎重な投与が望まれる。使用する場合は短期間にとどめ、長期投与が必要であれば低カルニチン血症に対する対策をとるべきであろう。

謝辞

貴重な症例をご紹介して頂いた鈴木資先生 (いわき市立総合磐城共立病院, 現東北大学小児科)、窪田満先生 (手稲溪仁会病院, 現埼玉県立小児医療センター) に深謝します。

文献

- 1) Melegh B, Kerner J, Bieber LL. Pivampicillin-promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. *Biochem Pharmacol* 1987;36:3405-3409.
- 2) Holme E, Greter J, Jacobson CE, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B, Jodal U. Carnitine deficiency induced

- by pivampicillin and pivmecillinam therapy. Lancet 1989;2:469-473.
- 3) 伊藤 進, 吉川徳茂, 板橋家頭夫, 他. ピボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起. 日本小児科学会雑誌 2012;116:804-806.
  - 4) 浜平陽史. テビペネムピボキシルの長期内服による二次性カルニチン欠乏症の1例. 日本小児救急医学会雑誌 2011;10:264.
  - 5) 魚住加奈子, 制野勇介, 竹下佳弘, 高原賢守, 中條悟, 毎原敏郎. ピボキシル基含有抗生物質の長期投与により低血糖発作を繰り返した1例. 日本小児救急医学会雑誌 2011;10:265.
  - 6) 村山友美, 佐藤英利, 小川洋平, 長崎啓祐, 菊池透, 内山聖. セフジトレンピボキシルの長期内服により非ケトン性低血糖, 痙攣, 意識障害を呈した1例. 日本小児科学会雑誌 2012;116:887.
  - 7) 井上雅貴, 伊藤忠彦, 河村正成, 小玉浩弥, 石田智之, 岩間直. ピボキシル基を有するセフェム系抗菌薬の投与後に低カルニチン血症及び低血糖を来たしたと考えられた1歳女児例. 秋田県医師会雑誌 2012;62:138-139.
  - 8) ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について. PMDAからの医薬品適正使用のお願い. 2012年4月. [http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/tekisei\\_pmda\\_08.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_08.pdf)
  - 9) Nakajima Y, Ito T, Maeda Y, et al. Detection of pivaloylcarnitine in pediatric patients with hypocarnitinemia after long-term administration of pivalate-containing antibiotics. Tohoku J Exp Med 2010;221:309-313.

## シンポジウムⅡ

### 小児の医薬品開発推進の新たな道を開く

中村 秀文<sup>1)</sup>, 尾崎 雅弘<sup>2)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター, 2) 日本製薬工業協会

Facilitation of Pediatric Drug Development

Hidefumi Nakamura<sup>1)</sup>, Masahiro Ozaki<sup>2)</sup>

1) Division for Clinical Trials/Clinical Research Center/National Center for Child Health and Development

2) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association Regulatory Affairs

平成22年より開始された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」、また抱き合わせた形で同年に試行導入された「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の効果は大きく多くの医薬品の適応拡大が行われた。また「未承認薬開発支援事業」による公費による一部未承認薬の開発の経済的支援により、過去に「未承認薬問題検討会議」の検討に基づいて開発企業の募集が行われながらもなかなか開発企業が見つからなかった小児希少疾病医薬品についても、ようやく開発が開始された。昨年の本学会では、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の佐藤淳子先生よりPMDA内に小児医薬品ワーキンググループ(WG)が設立されたことが公表されたが、このWGの活動状況についても注視しアカデミアとしての協力体制を考えていくべきであろう。また、平成24年3月に発出された、「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」では、開発が進みにくい分野への取組の強化として、小児疾患、希少・難治性疾患等への取組の項が設けられ、研究グループの育成、開発企業や研究者へのインセンティブや財政上の支援などについて謳われている。小児医薬品開発と臨床研究の推進に向けて今後さらなる取組が進められることが期待される。

本シンポジウムでは、臨床医の立場から、横浜市立大学医学部小児科の森 雅亮先生に、臨床医として実際に小児医薬品開発に取り組んできた立場から、小児リウマチ薬の適応拡大取得に向けての試みと成果、そして今後への展望について解説いただいた。また、PMDAの小児医薬品WGに参画している崎山美知代先生には、本WGにおける取組の状況を中心にPMDAにおける最新動向をご紹介いただいた。さらに、PMDAの佐藤淳子先生には、国際業務調整役(欧州担当)事務代理としてEMAに赴任されていることから、EUにおける取組について、日本人の視点から特に日本で今後検討できそうな取組の内容や特徴等に焦点を当てて紹介いただいた。そして欧州医薬品庁(EMA)の小児医薬品部門長(Head of Paediatric Medicines)のPaolo Tomasi先生には、欧州における法令化と体制整備の成果について、具体的なデータや、体制整備のポイント、これまでの取組の苦労話などを紹介いただいた。

EMAのお二人には直接会場にお越しいただけなかったため、ロンドンから遠隔でウェブ会議システムを使って参加いただいたが、参加者との議論も円滑に行うことが出来た。単発のシンポジウムで結論を出すことは困難であるが、今後「小児の医薬品開発推進の新たな道を開いていく」ために、この学会をプラットフォームとして、また海外の関係者との十分に連携し、産官学による継続した議論・検討を行っていく必要があると考えられた。

# PMDA 内小児医薬品ワーキンググループについて — PMDA の取り組み —

崎山 美知代

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部

Pediatric Drugs Working Group in the PMDA — Efforts of the PMDA —

Michiyo Sakiyama

Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

## はじめに

小児医薬品は、医療現場におけるニーズが高いにもかかわらず、小児に対する効能・効果や用法・用量が明記されている医薬品が少なく、採算性等の問題から開発されることなく放置されている Therapeutic Orphan とも言われる状況にある。また、小児の用法・用量が記載されている医薬品においても、成人での承認取得後、小児の用法・用量取得までにタイムラグがある場合が多く、小児医薬品の開発が順調に進められているとは言い難い。その対策として、厚生労働省は、薬価での小児加算の導入、小児の用法・用量設定のために臨床試験が計画された医薬品に対する再審査期間の延長、小児薬物療法情報収集検討事業、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等の取り組みを行ってきたが、状況が打開されたとは言い難い状況である。

医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）においては欧州 European Medicines Agency（以下、「EMA」）や米国 Food and Drug Administration（以下、「FDA」）等海外規制当局とも情報交換を行いつつ、小児薬物療法の充実に向け、様々な取り組みを始めているところであり、平成23年11月にPMDA内に小児医薬品ワーキンググループ（以下、「小児WG」）が設立された。

本項では、PMDAの取り組み、特に小児WGについて、設立後から現在までの取り組み、今後の活動予定並びに展望について紹介する。

## 小児WGについて

小児WGは、「PMDA横断的基準作成プロジェクト」の一つである「小児・オーファン医薬品プロジェクト」の中のワーキンググループである。

「PMDA横断的基準作成プロジェクト」はレギュラトリーサイエンス研究成果や、審査情報・審査経験を効率的に体系化し、基準・ガイドライン等を作成するためにPMDA内を横断的に活動するプロジェクトであり、PMDAにおける審査の科学的な考え方の透明化、審査基準等の国際連携推進効率化、医薬品・医療機器の開発促進、審査の迅速化を目的としており、現在10個のプロジェクトがある（図1）。

小児WGは、小児医薬品をめぐる問題点を調査・整理し、海外規制当局との情報交換、連携等を通じて、中・長期的視野で、本邦における小児を対象とした医薬品の迅速化及び開発促進の方策を検討する目的で設立され（図2）、小児科医を含む承認審査業務担当者、安全対策業務担当者等が参加している。

## 小児WGの取り組みについて

欧米では、本邦とは異なり、小児医薬品開発に関する法規制によって、小児を対象とした治験が義務化されており、FDAとEMAにおいては、小児医薬品開発に関する情報共有や意見交換を目的に定期的に電話会議が実施されている。2009年からPMDAは暫定的オブザーバーとして参加

- マイクロドーズ臨床試験プロジェクト
- 医薬品製法変更等プロジェクト
- コンパニオン診断薬プロジェクト
- 小児・オーファン医薬品プロジェクト
  - ・ 小児医薬品ワーキンググループ
  - ・ オーファン医薬品ワーキンググループ
- QbD評価プロジェクト
- 新統計プロジェクト
- ナノ医薬品プロジェクト
- 国際共同治験プロジェクト
- 心血管系リスク評価プロジェクト
- オミックスプロジェクト

図1. 横断的基準作成プロジェクト

- 過去の審査・相談事例を調査・整理し、小児を対象とした臨床開発に関する基準を提案する（長期的タスク）
- EMA-FDA間の小児薬物療法に関する定期的な電話会議（月1回）に参加し、小児用医薬品の開発・安全対策に関する情報交換を行うと共に、PMDA-厚生労働省間、及びPMDA内での情報共有体制を構築する
- EMA, FDA, WHO等、海外規制当局の取り組みや連携状況について積極的に調査・情報収集を行い、国内での対応方針を検討する

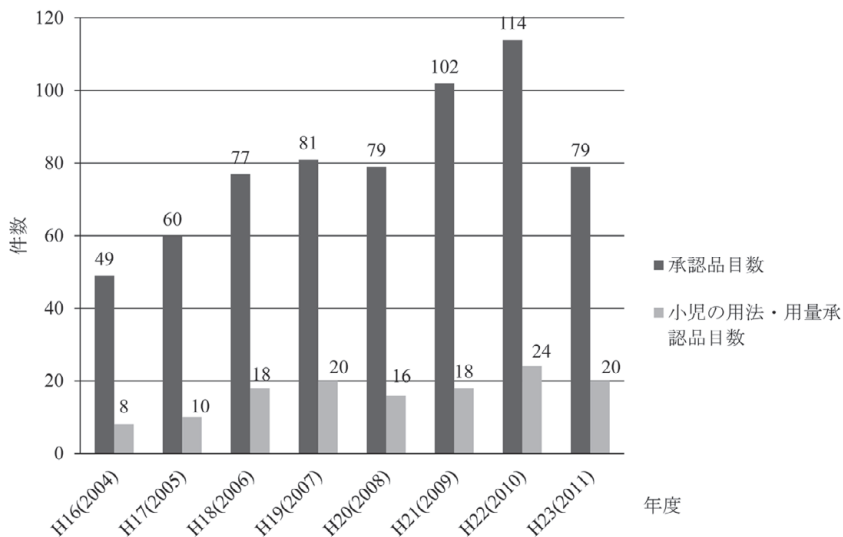
図2. 小児WGのタスク

- ・期間：2004(H16)年4月～2011(H23)年9月
- ・一審査報告書を一品目としてカウント
- ・分野（各分野の領域は年度によって異なる場合は合算（例：「3-1」＋「3-2」＝3分野））

分野名	薬効の領域
第1分野	消化器官用薬，外皮用薬等
第2分野	循環器官用剤，抗パーキンソン病薬，脳循環・代謝改善薬，アルツハイマー病薬
第3分野の1	中枢神経系用薬，末梢神経系用薬。ただし，麻酔用薬を除く
第3分野の2	麻酔用薬，感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く），麻薬
第4分野	抗菌剤，寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く）
第5分野	泌尿生殖器官・肛門用薬，医療用配合剤
第6分野の1	呼吸器官用薬，アレルギー用薬（内服のみ），感覚器官用薬（炎症性疾患）
第6分野の2	ホルモン剤，代謝性疾患用薬（糖尿病，骨粗鬆症，痛風，先天性代謝異常等）
体内診断薬分野	造影剤
放射性医薬品分野	放射性医薬品
抗悪分野	抗悪性腫瘍薬
エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬
生物製剤分野	ワクチン，抗毒素
血液製剤分野	血液凝固因子製剤，遺伝子治療確認，カルタヘナ確認
細胞治療分野	細胞治療用医薬品
バイオ品質分野	抗体製剤品質

関根 平成24年3月日本薬学会第132年会

図3. 承認実態調査について



関根 平成24年3月日本薬学会第132年会

図4. 承認品目における小児承認品目数（年度毎）

し、2011年7月に継続的オブザーバーとしての参加が認められ、現在月に1回電話会議に参加している。本電話会議では、個別品目に対する議論だけでなく、特定の疾患に対するエンドポイントをどうすべきか等小児医薬品開発に関連する様々な議論がなされている。

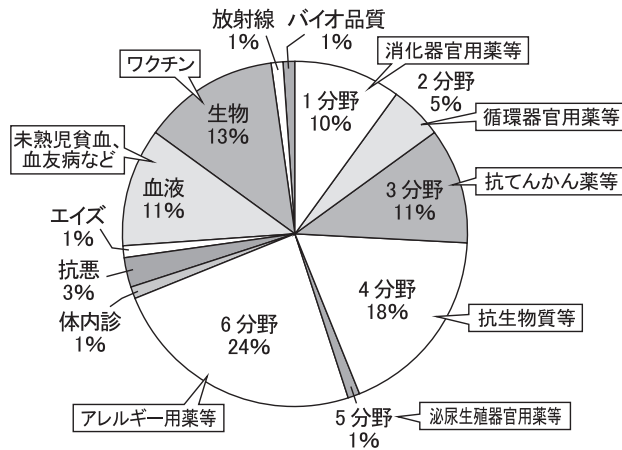
国内ステークホルダーとの意見交換については、現在までいくつか実施させて頂き、貴重なご意見を頂いた。

また、本邦で、過去に小児を対象に承認された医薬品に関するデータの調査・整理、及び添付文書における小児への使用経験等の記載に関する基準作成のための情報整理を現在実施しているところであり、調査結果については、小

児WGメンバーが随時、学会等で発表を行っている。

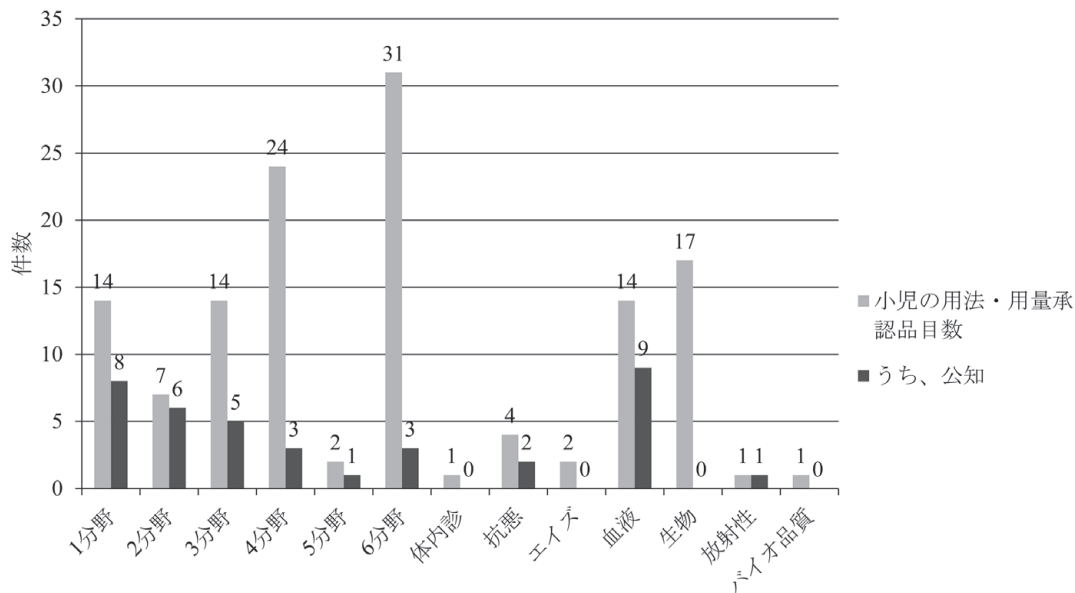
### 小児医薬品に関する承認実態調査について

小児WGメンバーが2012年3月に日本薬学会で発表を行った小児医薬品に関する承認実態調査について一部紹介する。調査は、2004年4月から2011年9月までに審査された品目を対象とした（図3）。小児の用法・用量が承認された品目数は以前と比較すると増加しており、全体の承認に対する割合も若干増加しているが、ここ数年は大きな変化は認められなかった（図4）。また、小児を対象とした承認の内訳を見ると、薬効領域に偏りがあり、抗生物質製剤、



関根 平成24年3月日本薬学会第132年会

図5. 小児を対象とした承認（134品目）の内訳（分野別）



関根 平成24年3月日本薬学会第132年会

図6. 小児を対象とした承認における公知による承認品目数（H16.4-H23.9）

アレルギー用薬、ワクチン等が多いことがわかる（図5）。承認品目数の多い、抗生物質、アレルギー、ワクチン分野では、多くが公知申請ではなく、治験が実施されて承認されており、その理由として、これらの分野は小児の中でも対象患者が多く、比較的治験が実施しやすい分野であることが考えられた（図6）。小児を対象としたランダム化比較試験も実施されており、そのうち国内でも4件のプラセボ対照試験が実施されていた（図7）。

以上の調査により、大まかな傾向や現状がわかった。今後、さらに調査、情報整理を実施し、小児での効能・効果及び用法・用量を承認するためにはどのようなデータが必要か、検討していきたい。

## PMDAのその他の小児医薬品開発に関連する取り組みについて

### ①薬事戦略相談

薬事戦略相談は、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な品質・非臨床試験及び治験に関する指導・助言を実施するものとして、2011年7月から開始された。薬事戦略相談は、幅広く受け付け、手数料無料の事前面談を実施し、一定の要件を満たすものについては、対面助言を実施している。対面助言の相談手数料は、定められた要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業については通常の1割の値段に



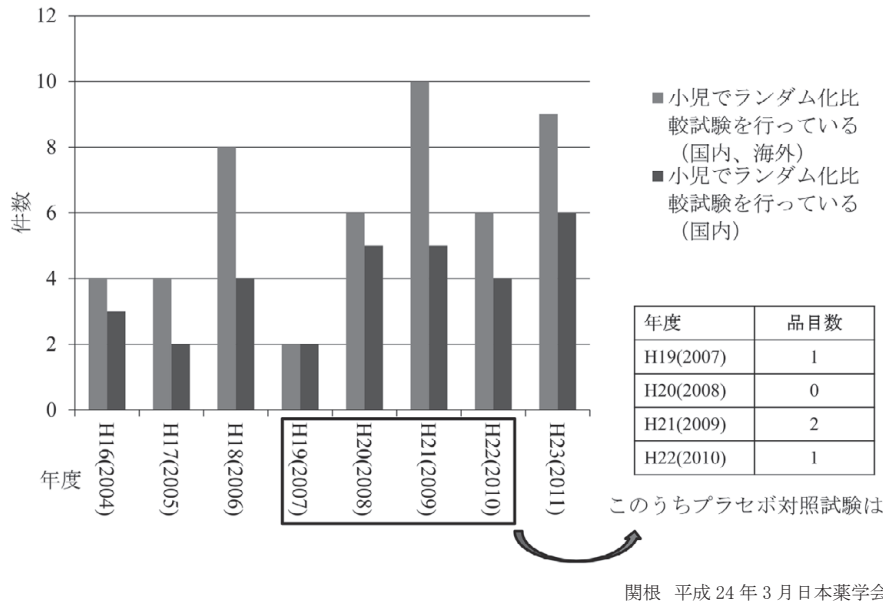


図7. 小児を対象としたランダム化比較試験数 (H16.4-H23.9)

設定されている。小児に特化した取り組みではないが、小児分野も優先分野となっており、大学・研究機関等からの小児医薬品の早期開発の一助となるものとする。

②新統計プロジェクト

前述した横断的基準作成プロジェクトの1つである新統計プロジェクトチームにより、2011年8月からPMDAレギュラトリーサイエンス指定研究として、小児用法・用量設定のためのPK-PD及びModeling & Simulationの活用に関する検討が、挙げられている。

今後の展望について

小児WGの長期的な展望としては、国際的調和も視野に入れつつ、小児を対象とした医薬品開発に必要とされる承認申請資料について検討し提案すること、また各種データベース等を活用した小児薬物療法関連情報の積極的な収集とその活用方法及び承認取得後に収集された情報の有効活用方法等について検討を行い、小児薬物療法を念頭においた医薬品のLife Cycle Managementを提案することを考えている。

中・短期的展望としては、小児医薬品をめぐる問題点の調査・整理、海外規制当局との情報交換、連携等のすでに記載した現在の取り組みを継続し、本邦における小児を対象とした医薬品開発の迅速化及び開発促進の方策を検討していきたいと考えている。

検討すべき問題は山積しているが、我々PMDA小児WGが小児医薬品開発におけるステークホルダーの1つとして、小児医療従事者、アカデミア、製薬企業、行政等他のステークホルダーとともに、より良い小児医薬品開発に向けてどのような貢献ができるか、一緒に考えていきたい。

追記

第39回日本小児臨床薬理学会学術集会で紹介したPMDA小児WGによる承認実態調査については、その後、更新した内容を学会等において発表を行っている。小児WGの活動、学会発表内容については、PMDAホームページ (<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/child-wg.html>) に掲載しているので、参照していただきたい。

# 小児医薬品開発推進に向けて — 海外動向を踏まえて —

佐藤 淳子

(独) 医薬品医療機器総合機構

Into the Future — Acceleration of Paediatric Drug Development —

Junko Sato

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

市場性等の理由から小児を対象とした医薬品開発は、いずれの国・地域においても製薬企業が積極的に進めているとは言えない状況にある。しかしながら、EU及び米国においては、小児を対象とした医薬品開発が法制化され、医薬品開発を進める上では避けては通れないステップの一つとなっている。日本においても、法制化こそなされていないものの、再審査期間の延長や、小児薬物療法情報収集検討事業(平成17-21年度)及び医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(平成21年度～)など、様々な方策が取られて来ている。

平成24年5月より、EUの医薬品規制当局であるEuropean Medicines Agency (EMA) にJapan Liaison Officerとして赴任していることから、EUの動向を踏まえつつ、日本の向かう方向について考えてみたい。

## 1. EU の状況

EUにおいては、2007年1月に現在の規制(Regulation (EC) No.19.1/2006)が導入され、2010年10月までに約1000(Waiverを含む)のPaediatric Investigation Plan (PIP)が提出されている。提出されたPIPは月に1回開催されるPaediatric Committee (PDCO)にてその適切性が議論される。議論の結果は、EMAのWeb上で公開されている<sup>1)</sup>。

PDCOは、EMAにおいて新医薬品の承認審査等の議論を担当するCommittee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)からのNomination 4名とEUの25カ国からの25名及び患者団体3名、Healthcare Professional Associationからの3名の計35名によって構成されている(2012.10.5.現在。最新リストはEMAのホームページにて入手可能<sup>2)</sup>)。PDCOの役割は、PIPの評価、Enpr-EMAと呼ばれる小児臨床試験関係のネットワークのサポート、小児医薬品ニーズ一覧の作成とアップデート等とされている<sup>3)</sup>。

PDCOの功績を含む現行規制の導入後の効果については、5年を経た段階で報告書がまとめられている<sup>4)</sup>。

## 2. EMAでの活動を通して

EMA-FDAの月例電話会議にPMDAも2009年より参加するなど、関係者の支援の下、この領域ではEMA及びFDAと継続的なコミュニケーションが築き上げられている。この電話会議では、EMAまたはFDAが対応中の個別医薬品の小児を対象とした試験計画について意見交換を行うのみ

ならず、ある疾患の臨床試験におけるEndpointといった一般的事項等について議論がなされている。EMAに赴任後も、この電話会議へ参加を続けているが、赴任による大きな利益は、電話会議システムがMuteになっている時の議論である。日本にいる間はこの議論は聞けなかった訳であるが、Mute時の議論を聞いていると、彼らの立ち位置がより明確になるように感じている。その他、PDCOの傍聴や、治験相談前の会合、DIA/EFGCP/EMA Paediatric Forum等、様々な会合に参加する機会を得ているが、その中で私が個人的に感じたことをご紹介申し上げたい。

まず、症例数の少ない疾患への注力が挙げられる。症例数の少ない疾患では、有効性や安全性に関するエビデンスを構築することは困難な場合が多い。困難な物は避けないまでも後回しになりがちであるが、EMAでは、そのような疾患を対象としたワークショップを積極的に開催するなど、症例数が少ない疾患ほど積極的に様々な形で取り上げているように感じている。また、PDCOやEMA-FDA電話会議での議論は特定の製品をベースに実施されることがほとんどであるが、その議論を個別医薬品の開発計画に終わらせず、対象疾患の医薬品開発における指標構築に役立てるようにするなど、議論・経験の蓄積を目に見える形で積み上げていっているように思う。更に、指標構築などの議論に際しては、他の規制当局や患者団体、企業、医療従事者など関係者が一堂に会する議論の場を設定し、患者のためを考えた建設的な議論が進められているように感じている。もちろん、このような会合では、行政や企業に対する不満も述べられることも多いが、なぜ行政・企業として、そのような事態に至っているかを説明し、双方が寄りよい方向に向かうためにはどのような改革が考えられるかが議論されているようにみえる。このように関係者が一堂に介し、議論を出来るチャンスは日本ではまだ限られているように思われてならない。

## 3. 明日に向かって

EMAに来て、日本から見ていた時より、EUも日本と同じような、時には日本より複雑な状況を抱えているにもかかわらず、常に前進を目指しているように見える。

EUでは医薬品開発の早い段階で小児の臨床開発について検討を行うので、日本は関われないという声を耳にするが、決してそのようなことはない様に思う。確かにEUにおいては、ヒトにおける薬物動態のデータが得られただけで有効性

に関する有効性データがないような状況で小児臨床開発の議論がなされる。しかし、この段階は計画の段階で、実際の First Patient In とはかなりの時間差があるものも多い。すなわち、計画の立案は早いですが、実際に試験が始まるまでにはかなりの時間が経っているものも多いように思う。各地域の規制は様々である。もちろん、規制が調和されれば、それに越したことはないかもしれないが、規制が調和されなければ何も行動が起こせない訳ではない。EU にて、小児医薬品開発計画が要求される段階で、日本も得られているデータからして、計画されている試験は適切なのかなど、将来の自分達の実施を鑑みた意見を出し、一緒によりよい小児医薬品のエビデンス作りに貢献していきたいものである。成人の医薬品開発においては、国際共同治験が主流となりつつあるが、小児については2011年の本学会でも報告したとおり、数える程度に留まっているのが実情である。何がそうさせているのか、そのままでのいいのか、変えて行くべきものなのかなどについて、各々の立場から本音ベースで議論し、実行に移せる日が1日も早く来ることを切望して止まない。

## 文献

- 1) Opinions and decisions on paediatric investigation plans. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)
- 2) PDCO members. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people\\_listing\\_000007.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000007.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9f)
- 3) PDCO: Overview. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000124.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9e](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000124.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9e)
- 4) 5-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09\\_pediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf)

# THE EU PAEDIATRIC REGULATION

Paolo Tomasi M.D. Ph.D.

Head of Paediatric Medicines, European Medicines Agency, London UK

Drug development is a complex process, that requires balancing the requirements of several stakeholders, including those of science, pharmaceutical industry, regulatory authorities, ethics, politics and, certainly not least, patients. The main goal is to guarantee that high quality medicines with a favourable benefit/risk profile are made available to the individuals who need them.

Until now, a paucity of information on the paediatric uses of most medicinal products has continued to affect the paediatric population. Children have often been denied proper access to new medications, or they are treated with medications that have not been subjected to a scientific assessment in the same age groups.

The lack of specific labelling recommendations for the paediatric population is a long-standing worldwide problem: it is estimated that 50% to 75% of medicines used in children have not been studied adequately in the paediatric population<sup>1~4)</sup>, and many have not been tested at all<sup>5)</sup>. When special paediatric populations are considered, the situation is even worse: more than 80% of medicines for children with cancer and about 90% of prescriptions for neonates are for products which have not been licensed for that use<sup>6~8)</sup>.

The consequence of the above is frequent off-label administration of medicinal products in everyday paediatric practice; unfortunately, there is sufficient evidence that harm from off-label or unlicensed use of medicinal products in children does occur, and is underreported<sup>9)</sup>.

## Legislation to promote development of paediatric medicines

As market forces alone have proven insufficient to stimulate adequate research aimed at specific development and authorisation of medicinal products for the paediatric population, in 1997 paediatric legislation was introduced in the USA to reduce the off label use in children of medications primarily developed for adults; this was confirmed in the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) of 2002, which was followed by a second legislation in 2003, the Paediatric Research Equity Act (PREA), and both were recently confirmed indefinitely by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) of 2012.

Discussion on paediatric legislation began at the European level in 1997 as well, and after 10 years of development the

Paediatric Regulation (Regulation [EC] 1901/2006) entered into force on 27th January 2007<sup>13)</sup>. A “Regulation” is the strongest type of legislation in the EU, since it is directly applicable in each European Union member state, without any need for implementation / conversion into national laws (as happens for Directives).

Even more so than the US laws, the Paediatric Regulation emphasizes the need for the inclusion of children at an early stage of the drug development process, and sets clear obligations as well as a system of incentives to ensure that medicinal products are also studied in children.

The objectives are to improve the health of children in Europe 1) without subjecting children to unnecessary trials, and 2) without delaying the authorisation of medicinal products for use in adults. In the EU regulation, the paediatric population consists of all children from birth (term or preterm) to the day of the 18<sup>th</sup> birthday.

## The Paediatric Investigation Plan (PIP)

The new key element of the EU Paediatric Regulation is the early involvement of pharmaceutical companies /developers in the research and development programme of a medicinal product, through the requirement to reach an agreement with the Paediatric Committee (PDCO) of the European Medicines Agency (EMA) on the proposed studies and measures to be undertaken for a new medicinal product, the so-called Paediatric Investigational Plan (PIP).

This is to ensure that the necessary data are generated determining the conditions in which a drug may be authorised to treat the paediatric population; in other words, a PIP should provide the data to enable the assessment of the quality, safety and efficacy in children, and consequently the benefit/risk profile in the paediatric population.

The EMA decision on the PIP contains the timelines and the measures proposed to assess quality, safety and efficacy in all subsets of the paediatric population. Furthermore, any measures to adapt the formulation of the medicinal product for its use in the paediatric population need to be included.

If an agreed PIP becomes no longer feasible, or inappropriate due to new scientific knowledge, applicants can always request one or more modifications to the agreed PIP.

### Applications for a PIP need to be submitted early

For new active substances, pharmaceutical companies are required to prepare and submit a PIP application no later than the completion of the “basic” pharmacokinetic studies in adults, i.e. at the end of the so-called phase I studies.

EMA data have shown that this requirement is often not satisfied by applicants: of 463 applications for a PIP or waiver that contained a date of completion of pharmacokinetic studies in adults, and submitted before 2011, most were submitted late, i.e. after the completion of the studies (293/463 = 63%). The median delay was 22 months (range: 0–221) for PIP applications, and 12 months (0–148) for applications for a product-specific waiver.

These delays may adversely affect the procedure and the outcome, and cause a delay in the marketing authorisation of the product in adults.

### Deferrals

Deferrals are the instrument to avoid a delay in marketing authorisation in adults. In many cases (albeit not always) paediatric studies can or should be performed after studies in adults have confirmed the activity and the safety of the product; a deferral to initiate or complete one or more studies in children may therefore be requested and agreed by the PDCO.

### Waivers

Some conditions do not occur in children, or in some subsets of the paediatric population. Therefore, a waiver from the obligation to do studies can be granted by the PDCO. In addition, waivers may be granted when the medicinal product is expected to be unsafe or ineffective in children (or in some subsets of the paediatric population), and finally when the product appears to have no significant benefit over the existing treatments for the same condition. However, even if there are authorised treatments for a given condition it is possible that the PDCO may still request a paediatric development, particularly if the new product appears promising for its characteristics, including efficacy and safety but also ease of administration and others.

### Paediatric development is in principle obligatory for new medicinal products

In practice, paediatric development of medicinal products in Europe is now obligatory, unless a waiver is granted by the European Medicines Agency.

Marketing authorisation applications for new products (not authorised in the EU) have to include the results of studies conducted in the paediatric population, in compliance with an agreed PIP. This obligation however may be delayed (if

a deferral is granted) or waived (see above). This obligation also applies to already authorised medicinal products, but only if: a) the product is still patented; and b) the applicant is seeking approval for a new indication, or a new pharmaceutical form, or a new route of administration (but not for a new strength, for example).

### The Paediatric Committee (PDCO) of the European Medicines Agency

The Paediatric Committee is primarily responsible for reviewing and agreeing applications for PIPs (including deferrals and/or waivers).

Since its first meeting on 4 July 2007 to September 2013, the PDCO has received more than 1400 applications for paediatric investigation plans or waivers. Of these applications, 77% have been for new medicinal products. More than 680 paediatric investigation plans have been agreed, and more than 300 product-specific waivers. Additionally, the Committee agreed more than 600 requests for modifications of already agreed plans. This high productivity has been possible thanks to the preparation and motivation of Committee members, supported in many cases by staff in the National Competent Authorities, as well as to the scientific and administrative staff of the European Medicines Agency secretariat, who share the workload of the Committee.

The PDCO has several other tasks, particularly regarding other aspects of paediatric drug development such as guidance and reflection on of innovative methods of development.

### Globalization of the development of paediatric medicinal products

To avoid unnecessary and unethically repetition of trials in children, paediatric development is addressed globally, through a close cooperation with the US Food and Drug Administration (FDA) and other regions (particularly Japan and Canada).

Monthly teleconferences take place between the EMA and the FDA, to which the regulators in Canada (Health Canada) and Japan (PMDA) also participate as full members, during which the paediatric development of specific products is discussed, and information is shared between the Agencies.

### Financial incentives to the development of paediatric medicinal products

The main incentive provided by the Paediatric Regulation is that, once authorisation is obtained in all EU Member States and the results of all the studies in the PIP are included in the product information the medicine is eligible for a six-

month patent extension (which protects the product from competition from generic medicines). This applies also if the results of the studies are “negative”, i.e. they do not support an indication in children, provided that the studies have been conducted in compliance with the agreed PIP.

Other incentives include free Scientific Advice / Protocol Assistance from the European Medicines Agency, for questions related to the development in paediatric age groups.

The Paediatric Regulation however also includes provisions for funding of research into off-patent medicines. Public funding is necessary as off-patent medicines are of little commercial interest for pharmaceutical companies. The PDCO has recently updated a list of priorities<sup>10)</sup> that indicates the areas and products that require paediatric development and should have potential for funding by the European Commission in the Framework Programme 7 for Research and Technological Development<sup>11)</sup>.

## Conclusion

The European Commission has recently published a Progress Report on the first 5 years of implementation of the Paediatric Regulation<sup>12)</sup>; this report is based on data provided by the EMA<sup>13)</sup>. A short summary on the successes of the Paediatric Regulation has also been published by the EMA<sup>14)</sup>.

Addressing the needs of children is an important goal for any society, and this does not only apply to developed countries. Better availability of safe and effective medicines for children, achieved through appropriate studies and research, is one part of this objective.

Pharmaceutical companies need to carefully consider the requirements of the EU paediatric regulation in the development plans for all new medicinal products, and should always provide for dialogue and interaction with the European Medicines Agency at an early stage of product development.

## REFERENCES

- 1) Hoppu K. Paediatric clinical pharmacology: at the beginning of a new era. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64: 201-205.
- 2) Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of

- unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ* 2000;320:79-82.
- 3) Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-558.
- 4) Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Paediatric drug labelling:improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003;290:905-911.
- 5) Campbell H, Surry S, Royle E. A review of randomised controlled trials published in *Archives of Disease in Childhood* from 1982-1996. *Arch Dis Child* 1997;79: 192-197.
- 6) Paolucci P, Jones KP, Cano Garcinuno MC, Catapano M, Iolascon A, Ceci A: Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:176-183.
- 7) Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:670-673.
- 8) Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998;316:343-345.
- 9) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf) as accessed in December 2012.
- 10) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000092.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a4#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000092.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a4#)) as accessed in December 2012
- 11) [http://cordis.europa.eu/fp7/dc/index.cfm?fuseaction=UserSite.CooperationDetailsCallPage&call\\_id=323](http://cordis.europa.eu/fp7/dc/index.cfm?fuseaction=UserSite.CooperationDetailsCallPage&call_id=323) as accessed in December 2012.
- 12) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/10/news\\_detail\\_001922.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001922.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1), as accessed in September 2013.
- 13) [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09\\_pediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf) as accessed in September 2013.
- 14) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500143984.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500143984.pdf) as accessed in September 2013

## 臨床医の視点から小児医薬品開発について

## —小児リウマチ薬の適応拡大取得に向けての試みと成果、そして今後への展望—

森 雅亮

横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児科

Trials and Results for the Adaptation Extended Acquisition and View to the Future for the Anti-rheumatic Medicines in Childhood

Masaaki Mori

Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center

## 1. はじめに

2007年以前に小児リウマチ領域で適応が取得されていた薬剤は、鎮痛目的でのイブプロフェンとステロイド薬のみであり、使用薬剤の適応拡大が患者の予後を左右する問題点の一つであることはこれまでも認識されていた。そこで、小児リウマチ学会では、関節型若年性特発性関節炎 (JIA) に対してのメトトレキサート (MTX)、難治性小児リウマチ性疾患に対してのシクロホスファミド静注療法 (IVCY) を最重要薬剤と規定し、これらの薬剤の適応拡大を図ることに力を注ぎ、その結果いずれも公知申請で適応拡大を図ることができた。また、抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体トシリズマブ (TCZ) は国内で開発された薬剤で、今回小児での臨床試験により良好な成績を収め、承認に至った。これらの薬剤の承認までの経緯と適応拡大がもたらしたインパクトについて簡潔に纏めてみた。

## 2. 関節型 JIA に対する MTX

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、数週間で関節炎抑制効果が得られることが報告されていた。海外では欧米において小児の治療薬として承認されており、本邦でも成人において 1999 年から関節リウマチの治療専用薬として承認を受け、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た。しかし、本邦の小児領域では適応外の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。小児リウマチ学会では 2001 年から厚生科学

研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(旧大西班)に参画し、小児薬物検討会議で協議を重ねた結果、2008年適応拡大を取得することができた。本適応拡大において、成人における用法・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ことが特筆に値する。現在では、成人領域でも投与量の増量申請が叶い、欧米諸国と遜色ない治療が行われるようになった(表1)<sup>1,2)</sup>。

## 3. 難治性小児リウマチ性疾患全般に対する IVCY

IVCY は、難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬に劣らない標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であることが示唆されてきた。ドイツでは、進行性自己免疫疾患、全身性血管炎(ネフローゼ症候群を伴う場合も含む)が成人とともに適応を取得していた。本邦小児で適応取得が必要な疾患は、難治性リウマチ性疾患および血管炎症候群全般であると考え、そのエビデンスを収集した。また、安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦では難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されており、小児でも安全性プロフィールは成人と同様であることが判明した。また、本薬剤を必要とする疾患は小児と成人の区別が困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高かったため、小児だけでなく成人の適応拡大を合わせて行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要なものであると考えた。日本リウマチ学会においても成人における必要性を検討して戴き、最終的には小児・成人両者での公知申請

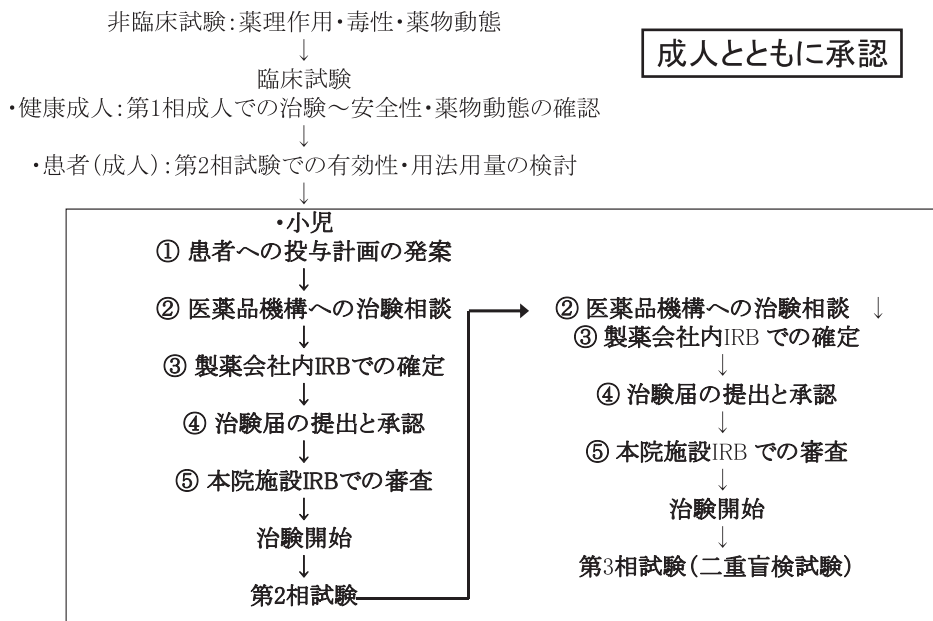
表 1. メトトレキサートの承認

1. 「関節型 JIA におけるメトトレキサート」は、厚生省のワーキンググループを経て、小児薬物検討会議で協議・検討が重ねられた結果、適応拡大を取得することができた。
2. 海外での承認状況、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験を行うことなしに適応拡大が図られたことは、今後の適応拡大を検討している小児薬剤のためには朗報である。
3. しかも成人における用法・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ことは意義が深い。

表2. シクロホスファミドの承認

1. 小児薬物検討会議で協議・検討が重ねられた結果，本学会における適応外解決候補リストの一つであった「治療抵抗性リウマチ性疾患に対するシクロホスファミド（IVCY）療法」が，小児での適応拡大を取得することができた。
2. IVCY が適応と考えられるリウマチ性疾患は，小児と成人の切り分けは困難なものも多く，小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高いことと考え，成人の適応拡大にも同調し協力した。
3. 本邦では，海外4か国内で唯一承認を取得していたドイツの効能・効果および用量・用法には捉われない，本邦の事情に則した適応拡大が図られた。
4. しかも小児では，成人における用法・用量とは異なる，小児の特性・状況に基づいた用法・用量を承認していただいた。

表3. トシリズマブの治験導入から認可までの経緯



による適応拡大を取得するに至った（表2）<sup>3,4)</sup>。

#### 4. 全身型および関節型 JIA に対する TCZ

TCZは国内で開発された薬剤で，若年性特発性関節炎の全身型および関節型のいずれにも有効であることが証明されている。全身型では段階的に治験が計画され，第II相試験では薬剤の効果と安全性を検討するとともに，投与量の設定を行い8mg/kgの2週間隔投与が至適用量と決定した。第III相試験は，全国8施設でdouble-blind, placebo-controlled研究が行われ，トシリズマブの顕著な効果が示された。対象が小児であることより，倫理的側面を重要視し，当初は全例に実薬であるトシリズマブ(8mg/kg)を2週間隔で3回投与し(open-label方式)，明らかな有効性を認められた症例は，double-blind, placebo-controlled方式へ移行し，2週間隔で6回投与により12週間の観察を行った。また，double-blind期間で再燃した脱落例はただちに実薬であるトシリズマブを投与できる長期継続試験へ移行できることとした。さらに，3年以上の長期投与経験から，①ステロイドの減量効果(ステロイド量50%以下となった症例が全体の77%であった)，②高い継続率(約85%の症例が投与を継

続しており，2次無効は認められていない)，③トシリズマブ離脱の可能性(トシリズマブおよびステロイドを離脱した症例が8例報告された)，等が新しい知見として明らかになった。また，関節型JIAに対する臨床試験では，19例に第III相試験としてopen-label試験が実施された。トシリズマブ8mg/kgを4週間ごとに3回静脈内投与を行い，安全性および有用性が実証された。その結果，成人とともに，承認に至った(表3,4)<sup>5~8)</sup>。

#### 5. おわりに

上記の薬剤は，いずれも小児リウマチ性疾患の治療として欠かせないkey drugである。適応拡大を取得できたことは，臨床の場で小児リウマチ医が薬剤使用を公的に保証されたことを意味する。上記の薬剤を適正に使用することによって，小児リウマチ患者が恩恵に与えられるなら，小児リウマチ医の冥利に尽きるのではないかと，私は常々考えている。

今後も小児リウマチ患者にとって大切な薬剤を，臨床の場に即して適正に使用できるように，学会全体として取り組んでいく所存である。



表 4. トシリズマブの承認

1. 本臨床試験では、第Ⅲ相試験として、小児で本邦はじめて二重盲検試験を導入した。
2. JIA 患者において、トシリズマブの驚異的な有効性、忍容性が実証された。
3. トシリズマブの治験は、小児も成人も同時に行われ、両者が同時に適応を取得した。
4. 本邦の治験結果および承認状況に基づいて、欧米で本治験が開始され承認を取得するに至った。この結果世界中で苦悩していた本疾患患児を救うことが可能となった。

## 文献

- 1) Mori M, Naruto T, Yokota S, et al. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis : Process to approval for JIA indication in Japan. *Mod Rheumatol* 2009;19:1-11.
- 2) 森 雅亮, 成戸卓也, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート適応拡大の取得. *日児誌* 2008;112:1038-1047.
- 3) Mori M, Murata T, Takei S, Imagawa T, Yokota S. Acquisition of expanded indications for intravenous cyclophosphamide in the management of childhood rheumatic disease in general. *Mod Rheumatol* 2011; 21:449-457.
- 4) 森 雅亮, 村田卓士, 武井修治, 今川智之, 横田俊平. 「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド静注薬」の適応拡大の取得. *日児誌* 2011;115:726-733.
- 5) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
- 6) Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2012;22:109-115.
- 7) Yokota S, Imagawa T, Takei S, et al. Guidance on using tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;21:563-571.
- 8) 横田俊平, 今川智之, 武井修治, 他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き (2008). I. トシリズマブ. *日児誌* 2008;112:911-923.

## シンポジウムⅢ

### 小児薬物療法認定薬剤師育成と期待

石川 洋一<sup>1)</sup>, 河田 興<sup>2)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 薬剤部, 2) 国立病院機構京都医療センター 小児科

JSDPT JPEC Certified Pharmacist in Pediatric Pharmacotherapy  
— Education and Expectation —

Yoichi Ishikawa<sup>1)</sup>, Kou Kawada<sup>2)</sup>

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

2) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

日本小児臨床薬理学会では以下のような社会的要請から小児薬物療法認定薬剤師を育成することを定め、2012年度から日本薬剤師研修センターと共同で「小児薬物療法認定薬剤師」制度を開始した。

1) 小児科医が薬物療法を実施する場合、診断と薬物療法の決定、薬用量の設定から副作用の管理までの作業は複雑で、特に多剤併用時の安全確認は困難を極めることがある。ここで小児の発達薬理を学んだ薬剤師が処方薬・薬用量の提案、副作用確認の支援ができれば、安全の確保と同時に医師の作業も軽減することができる。特に薬物療法が高度化した現在では、PICU、NICUも含むチーム医療に、専門知識を持った薬剤師は必須となっている。

2) 地域医療においても、全ての小児医療相談を小児科医が担うのでは限界がある。小児救急の事前相談なども、小児医療の知識をもつ薬剤師が夜間も含め保険薬局で応じることができれば、母親の不安と小児科医の負担を同時に軽減することができる。保険薬局での小児科領域の院外処方の医薬品の選択、薬用量の確認は、小児薬物療法の知識なしでは行えない。

本認定制度の目的は次のとおりである。

「小児の特性を理解し、以下の能力と適性を備え実践できる薬剤師の養成制度」として

- 1) 小児科領域において医薬品に関わる専門的立場から、医療チームの一員として小児科領域の薬物治療に参画することができる。
- 2) 薬物療法に関して患児とその保護者等に対し、それぞれの患児に最適の指導や助言、教育を行うことができる。

この目的の研修に向け小児薬物療法研修会（講義）と小児関連実務研修（実習）を設けた。本認定薬剤師の希望者は全国に広がっているため、講義はe-ラーニング形式を採用した。このことで国内有数の本学会員講師陣による講義の実施が可能となった。また、小児専門医療施設における実務研修を設けたことで、より小児医療を実践的に学びやすいものとした。

本認定薬剤師の医師と異なる、薬学の視点からの小児医療への参画は、臨床研究の分野や副作用調査を含め、様々な方向での活躍が期待される。将来は、NICUやPICU等、また小児がん、小児感染症等の各分野での専門的な業務対応に加え、現場情報を活かしての薬物療法のエビデンス評価、そして臨床研究参画によりエビデンス作りまで活躍の場を広げて欲しいと考える。

今回のシンポジウムでは、小児薬物療法の実際の現場の先生方をお迎えし、実際の現場の状況と、今後薬剤師に望まれることを、松本先生からはPICUやNICUにおける専門化した領域での活動の中から、齋藤先生からは調剤から病棟活動にいたるまで総合的な病院での活動の中からお話いただいた。

次に小児薬物療法認定薬剤師が目指すものと、そのために組まれたカリキュラムについて石川から、最期に現場で活躍する医師の視点から、特にNICUの専門的な観点を通して、これからの薬剤師に望むものを河田からお伝えした。

このシンポジウムを、全国の小児の適正な薬物療法と医療安全を推進する小児薬物療法認定薬剤師の、現状と方向性を考える場としていただければ幸いである。

# PICU サテライトファーマシーにおける薬剤師の取り組み

松本 智子

東京都立小児総合医療センター 薬剤科

A Pharmacist's Measure in a PICU Satellite Pharmacy

Tomoko Matsumoto

Department of a medicine Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## はじめに

東京都立小児総合医療センターは2010年3月、新生児医療を重点とした八王子小児病院、小児一般医療を担う清瀬小児病院、こころの医療を担う梅ヶ丘病院、隣接する多摩総合医療センターの前身である府中病院小児科機能を統合し、東京都における小児医療の拠点として開設した病院である。東京都子ども救命センター並びに多摩総合医療センターと共に総合周産期母子医療センターとしての役割を担っており、そのため重症系病棟 PICU10床、HCU12床及び新生児病棟 NICU24床、GCU48床を有し、それぞれサテライトファーマシー（以下サテライト）を設置している。

## 薬剤科における業務

薬剤科では調剤、注射薬調剤を24時間対応で行っている他、注射薬無菌調製（以下ミキシング）、薬剤管理指導、医薬品情報管理、血中濃度解析にも取り組んでいる。またNSTやICT、リスクマネジメント等院内での活動に積極的に参加している。その中で開設時より特にミキシングを課題として取り組んできた。

小児において注射薬は患者一人一人で用量が異なり、細かな調製が必要となる。また、新生児や乳幼児、ステロイドや抗がん剤を使用中の免疫抑制患者等感染への抵抗力が弱く無菌調製の必要性が高い。そのため、薬剤科内に無菌調製室、抗がん剤調製室を設置し、一般病棟で使用する注射薬のミキシングを行っている。一方、重症系病棟では使用する注射薬が多く、混合調製の必要性は高いが、刻々と病態が変わり指示変更が頻回に行われるため、薬剤科内で即時にミキシングに対応するには限界がある。そこでサテライトにクリーンベンチを設置し、対応することとした。

## ミキシングへの取り組み

開設後、薬剤科でのミキシングは抗がん剤から順次 TPN、一般輸液へと拡大した。2010年7月からNICU、10月からPICUのサテライトへ薬剤師を配置し、ミキシングを開始した。ミキシング本数は、順調に実績を伸ばし、全体の約半数を占めている（図1）。

サテライトでのミキシングは、病棟に合わせ業務を構築した。NICUでは、扱う注射薬が微量のため、薬剤師と看護師（写真1）もしくは薬剤師2名（写真2）によりミキシング内容の確認を行い調製している。糖濃度が高い輸液は出

来るだけクリーンベンチで無菌的に調製出来るよう働きかけ、全体の1/4を栄養輸液が占めている。PICUでは、混合調製支援システム（写真3）を用い、ミキシング内容の確認をシステムから出力される鑑査用紙で行っている。麻薬、向精

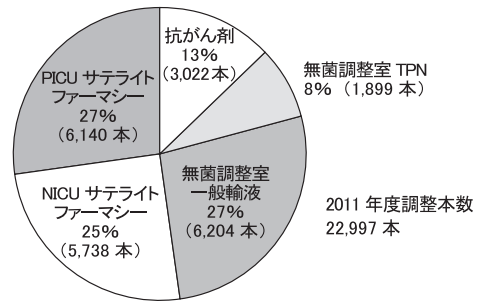


図1. 2011年度薬剤科における調製数



写真1. 薬剤師と看護師による相互確認



写真2. 薬剤師2名による相互確認



写真 3. 混合調整支援システムを用いたミキシング

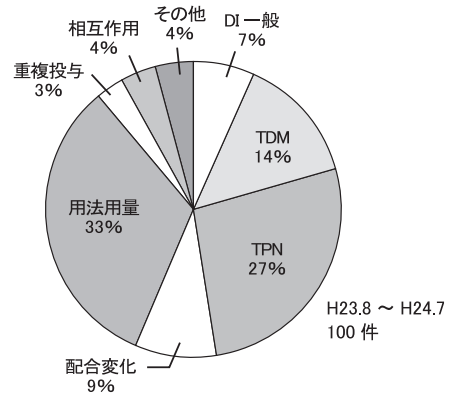


図 2. 処方支援の内訳

神薬、毒薬が全体の1/4となっており、その他循環作動薬等の治療薬や栄養輸液の調製を行っている。

### PICU サテライトでの業務

ミキシングより業務を開始したが、常駐時間の延長と共に、カンファレンスや回診への参加、処方支援、情報提供、血中濃度解析、薬剤管理指導、リスク管理等より良い薬物治療に貢献するために業務の拡大を行ってきた。

関係する診療科によるカンファレンスや回診に参加することは、患者状態や治療方針を理解するのに役立ち、その上で処方チェックを行う。薬剤科職員とはミーティングにより情報共有を行い、病棟担当者と調剤室、注射調剤室が連携し、実情に合った処方チェックとなるようにしている。

処方支援 (図 2) や情報提供 (図 3) として、腎機能低下時の投与量の変更提案や希釈量の特殊な薬剤の投与方法、TPNの処方内容をチェックすることにより適正に薬物治療が出来るよう貢献している。

血中濃度解析による処方設計では、バンコマイシンを中心に投与量変更介入している。小児の場合、投与量に関するデータも少なく、個々の状態により血中濃度が変動するため、細やかな調節が必要になってくる。解析は「抗MRSA薬初期投与設計シミュレーションソフト (獨協医大越谷病院編)」を用い、報告書を参考に医師とベットの協働している。ECMO (膜型人工肺) やCHDF (持続血液透析濾過法) 使用中の患者では、採血ポイントを増やし、解析ソフトと手計算を組み合わせ、解析を行っている。こうしたデータを蓄積し解析することの必要性を感じている。

このように処方内容を確認し、適正使用を推進することで、特定集中治療室管理料を算定している患者 (当院の場合PICU10床) に対し薬剤管理指導料を算定している。

病棟におけるリスク管理も重要である。患者は循環器科・

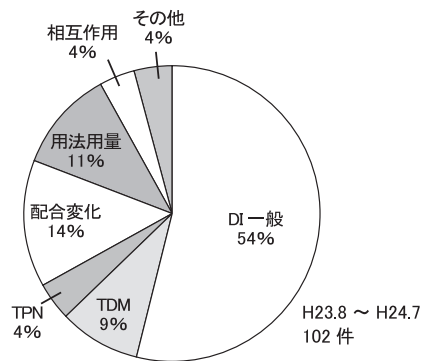


図 3. 情報提供の内訳

外科・脳神経外科等様々な疾患を抱え、その中で治療に当たっているため、エラーの起きる危険性にはらんでいる。病棟リスク会議のメンバーとして参加し、インシデント・アクシデント情報を共有し、対策に協力している。

### まとめ

病棟における薬剤師の業務は、多岐にわたっており、薬剤師としての知識・技術の向上が不可欠である。ミキシング技術に関しては、科内で手技を統一し、研修を行っているが、薬剤師一人ひとりのレベルアップのためには科内でのOJTでは不十分であり、外部での研修は必要である。小児全般に関する薬物治療に加え、重症系に必要な知識を学べる機会として、また、小児を専門とする薬剤師同士情報交換ができる場として、小児薬物療法認定薬剤師制度が発展することを期待する。

# 埼玉県立小児医療センターにおける薬剤師業務の現状

齋藤 恭子

埼玉県立小児医療センター 薬剤部

The Present Condition of the Pharmacist's Duty in Saitama Children's Medical Center

Kyoko Saito

Department of Pharmacy Saitama Children's Medical Center

## 背景

小児に対する診療で重要なことは、未来を担う子供たちに安全で安心な医療を提供することである。近年成人の領域では、がん専門薬剤師・感染制御専門薬剤師等、専門薬剤師の養成が進められている。一方小児の領域では、未だに専門分野の教育が不十分であり、日本小児臨床薬理学会において今年度から認定薬剤師制度が充足し、活動が開始されたところである。小児の領域でこそ専門的知識をもった薬剤師が診療に参画することが必要であり、さらに多職種が専門技術をもって診療に参加し、機能してはじめて良質な医療を提供することが可能である。

今回のシンポジウムにおいては、埼玉県立小児医療センター（以下当センターと略す）での取り組みについての報告と小児薬物療法認定薬剤師に期待することを述べたい。

## 現状

当センターは、1983年に180床の小児専門病院として開設、その後300床に増床し、現在未熟児・新生児に対する高度医療をはじめ、一般医療機関では対応困難な小児の疾患の診療を行う3次医療を担っている。診療科は24科、外来患者数は一日平均約520人である。当センターの薬剤部スタッフは、薬剤師15名（うち非常勤1名）であり、処方せん枚数は約3700枚/月、院外処方せん発行率は約70%である。小児専門病院の特徴として、小児に対する適応がない医薬品が多いこと、代謝等成人とは異なることなど、その特殊性に配慮が必要である。当センターでも日常業務においてこれらに留意しながら行っている。以下に主な業務内容を紹介する。

- ①調剤業務：錠剤の服用ができない小児が多く、錠剤粉碎・カプセルはずし等を行う必要がある。特に抗がん剤や免疫抑制剤等の粉碎については、陰圧調製室を薬剤部内に新規に設置し、被曝を最小限にするよう注意しながら対応している。
- ②製剤業務：IVH・抗がん剤の混注について全病棟を対象に実施している。（ただしNICUは処方変更が多く対応できていない。）平成22年度からは髄注の混注も開始した。
- ③DI業務：服薬指導、持参薬管理、治験薬管理等その業務内容は幅広い。服薬指導は、整形外科、耳鼻咽喉科、腎臓科などに入院している患者及び患者の家族に対する説明が多い。しかし、ほとんどの病棟がいわゆる包括

医療となっており、薬剤管理指導料は15歳以上の患者を対象に実施した場合のみ算定できるが、月1件程度である。

- ④注射薬業務：薬品管理の他、注射処方せんの調剤（取り揃え調剤）及び監査を、NICUを除き平日の勤務時間帯に限り実施している。
- ⑤TDM業務：薬剤部内で外注以外の一部の抗てんかん剤と抗菌薬について血中濃度を測定し分析を行っている。
- ⑥医療チームの活動：ICT（感染制御チーム）、NST（栄養サポートチーム）へ参加しており、さらに昨年度からはPCT（緩和ケアチーム）が充足し、その一員としての活動も拡充し行っている。

## 当センターの取り組み

現在の業務は小児薬物療法の観点から考えると各所で専門的な知識が必要である。しかしながら通常業務として行っているものの、その知識の習得と連携活用はまだ不十分である。そこで業務の充実を図るため、新たな取り組みを始めた。

### 1. 化学療法レジメン勉強会

小児がん化学療法において薬剤部では、抗がん剤の調剤、無菌調製、血中濃度測定など、非常に重要な業務を担っている。しかし、プロトコルなどの情報を得るための連携が不十分なことも多く、処方監査やレジメン管理は過去の資料と経験をもとに行っていた。近年複雑な治療法も多く、医療スタッフ間での情報の共有化が必要と考え、血液腫瘍科の医師に協力を依頼し、定期的な情報共有の勉強会を行うこととした。第1回は昨年11月に開催され、現在までで6回を数えた。講師は血液腫瘍科の医師が務め、薬剤師、看護師、新任医師等が参加している。勉強会では、知識の習得だけではなく、他の医療スタッフと意見交換ができ、患者情報の共有という面からも非常に有意義な時間となっている。

### 2. 処方監査

注射処方せんの調剤（取り揃え調剤）において、調剤時のみ行っていた処方監査を、払い出し後にも再監査するダブルチェック体制に変更し、監査体制を強化した。用法・用量、溶解量、投与速度、投与経路と関係する配合変化など小児特有の内容も多く、これらの判断資料は少ないのが現状である。主な情報源は書籍に頼るところが大きい、

必要に応じて製薬会社への照会も行い、新たなプロトコールの入手に努めているところである。平成24年7月～9月に実施した医師への疑義照会内容(78件)を分析したところ、溶解量、溶解液変更など溶解に関することが41%、処方量変更、投与方法変更など用法・用量に関することが23%、重複投与に関することが8%、薬剤の選択間違い、規格間違いなど薬剤変更に関することが4%、併用禁忌など相互作用に関することが2%であった。照会したが処方通りで変更がなかった処方も22%あったが、多くは疑義照会によって処方変更され、処方監査の重要性を改めて感じさせる結果であった。

### 3. 医療チームの活動

院内には様々な医療チームがある。薬剤師がチームの一員として活躍している活動は、現在のところICT、NST、PCTである。

ICTは従来の院内活動に加えて、地域の医療機関と連携を取り、地域の感染防止のため情報共有に努めている。NSTは今年の5月に院内活動を開始し、現在は週1回のラウンドに参加している。PCTは昨年10月に発足、一年が経過し活動が定着してきた。週1回のラウンドと月1回のカンファレンスに参加し、様々な相談に対応している。開始から一年間に介入した患者は、0～1歳、2～6歳、7～12歳、13歳以上の各年代ともほぼ同じ割合で、小児がんの患者や家族からの相談が全体の7割を占めた。その内容は痛みに関することが多く、不眠、便秘、食欲不振等身体症状の訴えが少ないことは、小児特有であると考えられた。精神的不安についての相談は、年齢が上がるほど多くなっていた。また、スタッフと患児間、家族と患児間でのコミュニケーションについてなど精神面での相談もあった。薬剤師としては、麻薬を中心とした鎮痛薬の適正使用について、また、痛み以外の症状に対する薬の選択など、相談内容に応じてアドバイスをしている。

### 今後の課題

薬剤師としてどのような形で診療に参画していくべきか、当センターの課題は多い。まずNICUの業務への参画である。新規の業務となるため体制を整えなくてはならないが、薬剤師としてその職能が発揮される場所でもあり、医師等の要望も上がっていることから優先される取り組みと考える。次に全病棟を対象とした24時間体制の注射処方せん(調剤(取り揃え調剤)及び監査の実施)である。それと同時に無菌調製の対象の拡大もある。どちらも現在の業務の拡大となるが、薬品管理の面からも集中管理の効果が期待される。しかし大幅な業務拡大となるため、人員の確保は必須である。さらに、血中濃度分析後の解析も期待される分野である。これからは分析後の解析を行い医師等へフィードバックすること、すなわちプレアボイドへの貢献や処方提案など投与设计に関わる薬剤師が求められている。

これらに取り組むためには、人材の育成が重要な課題である。部内でも人材育成の体制が整うように日ごろの研鑽を促しているが、経験者の異動などもあり知識の伝達、共有が不十分なところである。専門的な知識を学ぶ場として小児薬物療法認定薬剤師制度ができたことは、非常に喜ばしいことである。今後この認定取得を目標とすることができ、個人個人の知識向上とともに、業務の充実が期待される。

### 最後に

小児に対する専門的な知識を持つ小児薬物療法認定薬剤師が誕生し活躍することで、病院内の薬剤師の役割も変化し、業務の拡大へとつながっていくであろう。医師、看護師をはじめ、他の医療スタッフから信頼される薬剤師として、活躍していくことを期待する。

# 学会による小児薬物療法認定薬剤師の育成

石川 洋一

国立成育医療研究センター 薬剤部

Pharmacist Education of Pediatric Pharmacotherapy by a Society

Yoichi Ishikawa

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

## 1. はじめに

医療の現場への参画が望まれる小児科領域の専門薬剤師養成に向けた第一歩として、今年度2012年から日本小児臨床薬理学会が日本薬剤師研修センターと共同で小児薬物療法認定薬剤師制度をスタートさせた。本制度は日本小児臨床薬理学会が全国の医療現場での必要性から創設したもので、病院薬剤師、保険薬局薬剤師と言う垣根を越えた新しい薬剤師制度としても注目を浴びるところとなった。

薬剤師の小児医療の現場での活躍への期待は大きいですが、薬剤師が小児の薬物療法を学ぶ機会は大学から実務期に至るまででは十分とは言えない状況にある。

そこで、本認定制度では小児の薬理学、医薬品の知識に加え、薬物動態、疾患から薬物療法に至るまで幅広く専門の医師等による講義を受講、また施設で小児医療を実習いただいで小児医療の基礎を学ぶことに重点を置いている。

本稿では、小児薬物療法認定薬剤師制度創設の背景から、本認定薬剤師に求められる職能、認定の要件までを概説する。

## 2. 小児科領域で薬剤師の参画が求められる背景

小児期の薬物療法は、未だに情報が不足している領域である。小児の適応については、厚生労働省による未承認薬・適応外薬の医療上の必要性を適正に評価するための検討会議が発足して改善が進んでいるものの、まだ医薬品の添付文書は小児の薬物療法の臨床現場で用いるのには不十分な状態にある。国内の治験・臨床試験が進んでいない医薬品もあり、薬物療法のエビデンスも確立されていない部分が多い。小児への投薬に必要な小児用剤形の開発も十分ではなく、院内製剤を含め、薬剤師がその不足を補っている。しかしながら新薬開発の速度は速く、薬剤師が現状の小児薬物療法の知識だけで対応を続けるには不十分な時節となった。

加えて近年の小児科領域における薬物療法の高度化は目覚ましく、小児科医が薬物療法を実施する場合、診断と薬物療法の決定、薬用量の設定から副作用の管理まで作業は複雑で、特に多剤併用時の安全確認は困難を極めるケースが多い。このため現在ではPICU、NICUも含む、いわゆるチーム医療に、その専門知識を持った薬剤師が必須の状況となっている。しかしながら小児の発達薬理学、薬物

療法を学ぶ機会は、薬剤師の6年制大学教育においても臨床の現場においても不十分なのが現状である。

そこで1) 小児に係る医薬品の製剤技術や適応取得への知識、2) 小児の発達薬理と薬物療法などの教育が十分にされないまま臨床の場で医療を行う薬剤師と、現場におけるニーズとの乖離が広がり、大学卒業後の小児科領域の薬物療法に係る教育のシステムを求める声が広がり始めた。

### 1) 病院の医療では(病院薬剤師)

小児科医が薬物療法を実施する場合、診断と薬物療法の決定、薬用量の設定から副作用の管理まで作業は大変複雑である。特に同一成分で含量が異なる製品、多剤併用時の安全確認は困難を極めるケースが多い。そんな中で小児の発達薬理を学んだ薬剤師が処方薬・薬用量の提案、副作用確認の支援ができれば、安全の確保と同時に医師の作業も軽減することができる。

小児救急の現場PICUにおいても薬物療法は多岐にわたり、適応外使用も日常的に行われ、しかも薬用量は年齢・体重・体表面積によって異なるため、薬物療法の危険率もさらに高まりその安全管理は困難を極める。薬剤師の介入は、現場の医師から薬物療法のセーフティーネットと呼ばれ、一秒を争う薬物療法を安全に実施するために薬剤師は重要な職種とされる。

治療に最適な医薬品に小児用の濃度、剤形がない場合も、薬剤師がエビデンスの検討から参画して剤形変更を行っており、サリドマイド、シロリムスなど、特殊な医薬品の小児への使用にも薬剤師は不可欠の存在である。

### 2) 地域の医療では(保険薬局薬剤師)

地域医療においても、全ての小児医療相談を小児科医が担うのでは限界がある。小児救急の事前相談なども、小児医療の知識をもつ薬剤師によって夜間も含め保険薬局で応じることができれば、母親の不安と小児科医の負担を同時に軽減することができる。そして保険薬局での小児科領域の院外処方の医薬品の選択、薬用量の確認は本来、小児薬物療法の知識なしでは行えない。

OTC薬なども、小児を守る砦の1つであるが、その子の年齢も考えて本当に小児に必要な医薬品を選択して提供できてこそ保険薬局が医療施設であることの証明となる。ここでも小児薬物療法の知識を持った薬剤師の活躍が必要である。

表 1. 求められる職能 (1)

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 成長・発達過程にある小児の特性を年齢で変化する薬物動態を含め理解している</li> <li>2. 小児の栄養管理に係わる評価ができ、経静脈・経腸・経口栄養療法に対応できる</li> <li>3. 小児用剤形の適正を理解して個々の小児に対する剤形選択・調製ができる</li> <li>4. 小児心理・行動学の知識を有し小児に適正な薬剤管理（服薬）指導ができる</li> </ol> |
|---|

### 3) 小児科領域の薬物療法のエビデンス作りの領域では

小児科領域の薬物療法のエビデンスの確立に向けた動きは、以下のとおりである。

#### ①未承認薬・適応外薬改善に向けた行政的活動について

2006年に発足した厚労省「小児薬物療法検討会議」、それに続く2010年からの厚労省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が開かれ、会議において未承認薬・適応外薬の医療上の必要性を評価し、公知申請や追加治験の妥当性を確認し、加えて未承認薬開発支援事業を実施して開発企業等への治験実施費用の助成や、医療機関が行う治験・臨床研究支援機能の強化に必要な経費を補助して医薬品の実用化を促進させる方策も進め、問題の改善に向け画期的なスピードで整備が進んでいる。この会議の専門作業班には小児科領域を専門とする薬剤師が参画しており、臨床現場の薬物療法の情報を提供しながら問題改善に向けて活動している。本来であれば各分野で小児科領域についても論議されることが好ましいが、現状専門的な薬剤師は不足しており、そこまでの対応は困難な状況である。

#### ②専門的な薬剤師の臨床研究活動について

実際の適応外使用の改善に向けたエビデンス作りにも薬剤師は参画している。全国の小児専門医療施設等（NHOの施設も参加）の小児に係わる薬剤師からなる厚生労働科学研究「小児薬物療法データネットワーク」研究班による研究成果がワルファリン、プロプラノロール塩酸塩、ミダゾラム注他の添付文書改訂のエビデンスとして採用されているのがその例である。特にワルファリンは国内の長い歴史の中で初めて2011年に、この研究によるエビデンスも活用されて小児薬用量が承認・記載された。

小児用剤形についても薬剤師は、その不足をカバーするため現場でエビデンスを確認しながら剤形変更の実施、また製薬企業に使用状況を発表して小児用剤形の製品化を促進するなどの活動を行っている。

### 3. 教育現場での現状

海外での臨床薬剤師教育においては、ジェネラリストの要請が基本であり、その教育内容には成人に加えて小児の薬物療法の知識も含まれている。ところが日本においては薬剤師教育の中に小児の薬物療法は殆ど含まれていない。

現在の薬学教育では、日本の社会の高齢化に合わせての教育が進み、小児期や周産期の薬物療法に係る講義の時間は僅かしかないのが現状である。小児期の発達薬理や小児期の薬物動態の講義は全国的に見て殆どない。大学

で小児に係る教育を受けられず、臨床現場でも学習の機会が無ければ、小児期を理解する薬剤師が今後も不足を続けることとなる。

小児医療の知識が必要となっても保険薬剤師・病院薬剤師が小児薬物療法に係る研修を受ける場合は現状では少なく、明確に教育を受けることのできるようにシステム化した研修等は受けることができない。

### 4. 小児薬物療法の薬剤師卒後教育（小児薬物療法認定薬剤師制度）に向けた動向

#### 1) 日本小児臨床薬理学会による薬剤師教育の開始

薬剤師に対する小児薬物療法の教育に向けて、2009年の第36回日本小児臨床薬理学会で初めて「小児薬物療法の新展開を目指した薬剤師のあり方と期待」のシンポジウムが開催された。医療チームからは、薬物療法の専門家である薬剤師による小児薬物療法認定薬剤師の制度確立に向けた討論が展開され、将来の専門薬剤師への期待の声が上がった。

そして同年に開催された日本小児臨床薬理学会運営委員会で認定薬剤師制度検討の小委員会設置が決議され、制度確立に向けた活動がスタートした。委員会では、現状の薬剤師には小児の発達薬理や、小児科領域の薬物療法の知識が不足していることも課題として挙がり、学会を挙げて薬剤師教育を進める必要性についても議論された。その後多くの調整が必要であったが、日本薬剤師研修センターの協力も加わって準備が進められ、平成24年から小児薬物療法認定薬剤師の制度が開始され、同学会の著名な医師らによる小児薬物療法研修会（34項目）の講義および、小児科病棟での薬剤管理指導業務が実施されている病院においての小児関連実務研修が開始された。

#### 2) 小児薬物療法認定薬剤師に求められる職能

本制度では、小児薬物療法認定薬剤師制度を以下の様に定義している。

「小児の特性を理解し、以下の能力と適性を備え実践できる薬剤師の養成制度」

- ① 小児科領域において医薬品に関わる専門的立場から、医療チームの一員として小児科領域の薬物治療に参画できる。
- ② 薬物療法に関して患児とその保護者等に対し、それぞれの患児に最適の指導や助言、教育を行うことができる。

この内容の実践に向け、その求められる職能を（表1, 2）の様に7つ挙げた。



表2. 求められる職能(2)

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>5. 小児薬物療法を個々の小児・疾患毎に適正に評価ができる<ol style="list-style-type: none"><li>1. 未承認薬・適応外薬の臨床評価ができる</li><li>2. 小児処方 of 適正薬用量を評価できる</li><li>3. 薬物投与後の有効性・安全性を評価できる</li></ol></li><li>6. 小児用医薬品の適応拡大に向け治験・臨床研究推進に係わることができる</li><li>7. 地域の小児科医等をサポートし、地域の小児医療に係わることができる</li></ol> |
|---|

### 3) 教育に必要なカリキュラム内容

教育カリキュラムには、小児科領域の薬物療法の知識を得て、かつそれを現場で十分に活用できるように、1) 発達薬理について成長・発達過程にある小児の特性を年齢で変化する薬物動態を含め理解することを基本とし、2) 小児の栄養管理、3) 小児に適正な薬剤管理(服薬)指導を実施するために必要な小児心理・行動学、4) 治験・臨床研究の知識、5) 小児科領域で用いる医薬品の適正使用に向けた評価、剤形選択・調製の知識、までの内容を含めた。実践的な内容としては、感染症・アレルギー疾患から循環器疾患・腎臓疾患、精神・神経疾患から新生児疾患、小児救急に至るまで小児特有の疾患についてその病態と治療について学べるように配慮した。加えて小児専門病院における実習もカリキュラムに含め、より実践的な教育も可能とした。

本カリキュラムは薬剤師が大学教育でも臨床でも学べない多くの小児期医療の知識を学べる貴重なものとなっている。

### 5. おわりに：今後の認定薬剤師の方向

小児薬物療法の知識を持つ薬剤師を育てることについては、5年10年のスパンで本制度も活用しながら進めていく必要がある。その後については次の各項が求められる。

1) 現場での実践的な治療・新しい薬物療法に係わる情報は不足しており、小児専門施設の薬剤師が具体的な実務情報を発信していくことが必要。

2) 刻々と変化する小児科領域の未承認薬・適応外薬の情報・ガイドライン等の情報収集を継続して行うと同時に、医師と異なる薬理学の観点からそれらの情報作成時に積極的に介入して行く必要がある。また医薬品開発に関わる治験、臨床研究への積極的な介入も重要

3) ジェネラリストとしての小児薬物療法認定薬剤師の知識を付けた後は、その上により専門的な領域の知識と経験を積んだ専門薬剤師を目指す必要がある。薬物血中濃度、副作用、相互作用などの観点から治療の質を高める、患者の安全を守る能力を臨床の場で学び、伸ばして行く。部門としてPICUやNICUへの参加や、小児感染症、小児がんなどを専門とする薬剤師の医療への参画が急がれる。

4) 国内では大学における小児薬物療法の教育が不足しているため、海外と同様に大学でも小児科領域の教育ができるように、小児科領域を専門とする臨床現場の薬剤師、小児科学会、日本小児臨床薬理学会員の医師による教育を導入して行く。

5) 地域医療の安全を支える保険薬局薬剤師が十分な情報を共有するには情報のネットワークの活用が必須である。日本小児臨床薬理学会、そして小児薬物療法認定薬剤師制度を土台にして、情報の大きなネットワークを築いていくことは、重要な課題の一つである。

このような課題を見据えながら小児薬物療法認定薬剤師が今後充実して行くことに期待するものである。

## NICUで求められる薬剤師 — 小児薬物療法認定薬剤師の先に —

河田 興<sup>1)</sup>, 朴井 三矢<sup>2)</sup>, 藤村 尚子<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構京都医療センター 小児科, 2) 国立病院機構京都医療センター 薬剤科

Pharmacist in NICU

Kou Kawada<sup>1)</sup>, Miya Bokui<sup>2)</sup>, Naoko Fujimura<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

2) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

平成24年度に「小児薬物療法認定薬剤師」制度<sup>1)</sup>を日本小児臨床薬理学会と(財)日本薬剤師研修センターで立ち上げた。私は日本小児臨床薬理学会の教育委員の一人として、本制度の研修方法、認定要件、講習講師の選定、認定試験の作成実施判定、実務研修実施施設依頼などの活動を行ってきた。

平成25年10月時点で「小児薬物療法認定薬剤師」199名が認定され、本制度に多くの期待があることを実感している。初年度34項目のe-learningによる「小児薬物療法研修会」受講、認定試験合格、1日実務研修終了が認定要件である。現在のところ実務研修施設の研修受け入れ数が講習受講者を制限している主な理由である。

本稿では、小児薬物療法の専門家の社会的要請の中で、ジェネラリストとしての小児薬物療法認定薬剤師を養成していくことについて、制度立案に参画した小児科医師としての立場で述べる。

まず、本研修制度の講義概要を示す<sup>2)</sup>。本研修制度を作成した委員たちの思いが充分に感じられる。

#### ・講義概要

我が国では人類史上最速のペースで少子高齢化社会を迎えている。社会のあらゆる分野で構造、制度の構築が急がれている。医療・保健においても、小児における薬物療法を広く認識し、その役割の重要性を広め、実践できる医療者の一員としての薬剤師の養成が課題となっている。

そこで本講習はこれら今日の小児領域の医療・保健を取り巻く諸事情と背景を理解し、今日の小児における薬物療法が抱える課題について理解を深めることで社会に貢献することを大きな目標とする。

#### ・一般目標

まず、小児をとりまく医療、保健の実態及び日常的によくみる疾患についての知識を習得する。次いで、今日の小児をとりまく環境を背景とした小児薬物療法における諸課題について学ぶ。すなわち、小児としての特性(発育という成長、発達の視点)、小児疾患の特性、社会のなかの小児としての問題などについて具体的な事例を通じて学習する。

さらに、種々の疾患、薬物療法の具体的な実践を通じ

て、基本的事項を学習する。最後に、小児をとりまく社会・制度に対する理解を深め、関心をより高め、社会において小児薬物療法を実践する。

#### ・行動目標

1. 小児薬物療法における薬剤師の役割を理解し、実践出来る。
2. 小児を理解するための発達小児科学、小児疾病、母子・小児保健の概要を理解する。
3. 小児の薬物動態の発達変化を説明出来る。
4. 母乳哺育の意義と母乳への薬剤移行の考え方を知り、助言できる。
5. 小児における経腸栄養剤の特徴等について述べる、経静脈栄養について助言ができる。
6. 未承認薬、適応外薬使用への適切な助言が出来る。
7. 小児期の臨床検査値の違いを説明出来る。
8. 小児におけるTDMの役割を説明し、有効に活用できる。
9. 小児剤形の必要性を理解し、問題点について説明出来る。
10. 小児(及び病気を持った小児)の心理・行動を理解し、その支援方法やその役割について述べる事が出来る。
11. 代表的な小児疾患について理解し、その標準的な薬物療法について実践できる。
12. 小児の病態に配慮した薬用量と剤形・投与経路の提案が出来る。
13. 地域における小児を取り巻く環境を理解し、必要に応じた行動が出来る。
14. 保護者に対して小児医薬品の適正使用に関する助言が出来る。
15. 小児に対するくすり教育や服薬指導を実践できる。

この研修の講習概要に示すように、講習では小児の疾病・病態だけでなく幅広い領域についての見識を求めていることが判る。

#### 専門性が求められる医療

新生児を扱う小児科専門医のサブスペシャリティとして、周産期(新生児)専門医<sup>3)</sup>が2007年から存在する。新生児医療の対象はより出生体重が低下<sup>4)</sup>し、重症化し、濃密な高度医療が必要になり、病院小児科で外来診療を行いな

がと同時にNICU入院中の重症児を管理することは次第に困難になってきた。これが新生児専門医確立の一つの背景である。また、産婦人科専門医のサブスペシャリティとしての周産期（母体・胎児）専門医<sup>3)</sup>は2009年に資格認定を開始している。医師以外ではNICUの新生児ケアとしての専門性が求められた結果、2009年から日本看護協会が新生児集中治療ケア認定看護師<sup>5)</sup>の資格認定を開始した。

本邦における専門医のあり方については最近「総合医」もしくは「家庭医」として大きな議論がある。「総合医」にしても、「家庭医」にしてもそれぞれ特殊な研修、教育なしには専門性は確立できない。医療の細分化、専門化診療がすすむなかで、「総合医」という内科系医師がジェネラルであるという専門性が認知されるようになり、同様に外来診療を中心として、病院でも、クリニックでも小児領域におけるジェネラルな小児科医師の専門性が要求されている。このように社会からは細分化された専門性ととも、並行してそれぞれの領域のジェネラルな能力として、技能、知識、経験が同時に求められている。当然のように薬物療法の専門家として薬剤師の立ち位置では、小児領域の専門性とともジェネラルな能力について社会から期待されている。

小児領域の医療者には、こどもの代弁者としてのアドボカシーとともに、いまなお行き過ぎたパターンリズムが存在する。自分の家族同様に患児を大切に医療している多くの小児科医や医療者にとって、医療的な意思決定においては、より根拠に基づいた治療法の提示と、患者家族が医療や治療法、薬物療法を選択することをより意識しなければならない。それは、重症児に次々と上乗せ、併用される薬物療法がその有効性や安全性の評価することを常に意識することにも繋がる。根拠の有無も確認されることがなく、少し効果がある（かもしれない）薬物療法に一挙に乗ってしまう医療、薬物療法の環境においては、まさに薬剤師という第三者の専門家からの薬物療法の監視が必要である。

## 専門家の目として副作用を監視する

薬物療法はより有効で安全であることを強調されながら医薬品として販売され、使用される。いかに優れた治療法であるかを強調するような宣伝をしないと、十分な販売実績は上がらない。その過程において、有効性はより強調され、安全性は矮小化されやすい性質がある。医薬品の安全性に注目すると、副作用は発現頻度が比較的高いものであっても数千例に1例程度のものも多い。実際の診療で重症重篤な患者を対象に複数の薬剤を併用しながら、副作用を含む安全性情報を収集することは不可能である。系統だった調査収集を行わない限りノイズの中に埋もれている真の情報を抽出することは困難である。少なくとも現状の市販後調査や副作用報告で母体（胎児）・新生児における副作用を適切に捕捉できるとは言い難い。とくに、新生児の状態の重篤化が、原疾患悪化か副作用出現かを区別することが難しく、その結果、薬物療法においては薬剤の有効性を中心に評価することしか出来ていない。そこには新生児医療に関心や知識を持った薬剤師の目が必要である。視点を別にした系統だっ

た副作用調査が求められている。

## 薬物療法のエビデンスに基づく処方設計

根拠に基づく薬物療法の選択とガイドラインの作成が種々の領域で進行している。実際の臨床上の薬物療法の選択が根拠に基づくものかの確認、評価は添付文書だけでは行えない。論文などを広く収集し、批判的吟味をしながら評価することの訓練が必要である。

診療経験の積み重ねに基づく治療方法より、より説得力のある適切な薬物療法の提案することは容易ではない。少なくとも患者の具合を診ることなく選択することは出来ない。実際の現場で患者に何が起って、何が行われているか、傍からであってもよく経験することがまずその一歩である。

あるいは、よく調べても根拠が存在しない治療法も沢山存在する。根拠がなければ実際の診療を評価して、その有効性や安全性などを世の中に問うことや、その有効性や安全性などが明確にならないのであれば、その有効性や安全性などを適切な臨床試験で明らかにする作業も必要である。

## 小児・新生児領域で求められる薬剤師

対象が小児・新生児というだけでジェネラルな薬剤師の職能が広く求められているのはいうまでもない。小児・新生児の薬物療法の専門家が求められている。薬物療法のエビデンス評価の利用が充分でき、さらにはエビデンスを作成する作業も薬剤師に求める社会になっている。特にNICUにおいては薬物療法の監査をするだけにとどまらず、実施されている薬物療法について第三者としての小児の薬物療法への批判的吟味が出来る能力が求められている。医療の中で服薬指導や中心静脈無菌調整などの費用を発生させる薬剤師業務では、専門性を持ってさらに品質の高い医療を提供していく必要がある。

日本のこどもに有効で安全なくすりを提供し、小児への薬物療法を日常診療において適正に行える環境づくりを小児薬物療法認定薬剤師が担うことは間違いない。さらに多方面での活躍を期待している。

## 文献

- 1) <http://www.jpec.or.jp/nintei/shouni/>
- 2) [http://www.jpec.or.jp/download/syouni\\_mokuhyou.pdf](http://www.jpec.or.jp/download/syouni_mokuhyou.pdf)
- 3) <http://www.jspnm.com/Senmoni/seido.aspx>
- 4) 板橋家頭夫, 堀内 勁, 楠田聡, 加部一彦, 猪谷泰史, 中村敬, 藤村正哲. ハイリスク新生児医療全国調査小委員会: 2005年に出生した超低出生体重児の死亡率. 日児誌 2011;115:713-725.
- 5) <http://nintei.nurse.or.jp/nursing/qualification/cn>

# 原著論文

## 小児への安全かつ有効な薬物療法の提供に関する検討

富家 俊弥<sup>1,2)</sup>, 杉山 育英<sup>2)</sup>, 北條 菜穂<sup>3)</sup>, 板橋 家頭夫<sup>3)</sup>, 村山 純一郎<sup>1,2)</sup>

1) 昭和大学薬学部病院 薬剤学講座, 2) 昭和大学病院 薬剤部, 3) 昭和大学医学部 小児科学講座

Discussion How to Ensure the Offering of Effective and Safety Pediatric Pharmacotherapy

Toshiya Fuke<sup>1,2)</sup>, Ikue Sugiyama<sup>2)</sup>, Naho Hojo<sup>3)</sup>, Kazuo Itabashi<sup>3)</sup>, Jun-ichiro Murayama<sup>1,2)</sup>

1) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

2) Department of Pharmaceutical Services, Showa University Hospital

3) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

### 研究の要旨

我々が以前に行った検討では、実際に処方された薬用量と添付文書上で定められている小児薬用量および臨床において頻用されている小児の推定式を用いた方法で求めた薬用量とを比較したところ、これらの間に乖離が示された。今回我々は、この乖離を示す要因に関して小児科医にアンケート調査を行い、①実際の処方量を決定するプロセス、②小児薬物療法に関する教育の実態、③病棟薬剤師との協働の実態について調査した。

回答が得られた90施設、総回答数574名のうち251名(45.2%)は、添付文書上の薬用量とは異なる処方をしており、その理由の主なものとは治療効果を期待しての増量や、副作用回避のための減量であった。その他、ガイドライン、上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重年齢からの概算など処方医による対応も様々であった。比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されていなかった。回答のあった小児科医のうち490名(88.3%)が小児薬物療法に関する卒後教育が必要であると考えているが、実際に定期的な勉強会・卒後教育を経験している小児科医は115名(20.7%)であった。今後小児薬物療法についての教育体制の確立が必要であると考えられた。ほとんどの施設で小児病棟に薬剤師が配置されているが、小児科医と協働できているとは言い難い現状であった。小児領域で安全かつ有効な薬物療法を行うためには、医師の卒後教育に薬物療法に関する項目を組み込んだカリキュラムの構築が必要であり、薬剤師がその教育を担う必要性が考えられる。さらには、小児病棟で医師と病棟薬剤師といかに協働していくべきなのかも今後考えていく必要がある。

### 序言

本邦では、医薬品添付文書(添付文書)に小児に対する用法・用量の明確な記載が無い医薬品、すなわち off-label use されている医薬品が約75%を占め、うち小児における安全性が確立していないと記載されている医薬品が約40%であると報告されている<sup>1)</sup>。小児への適応を持つ医薬品

では、小児薬用量を体重・年齢から算出するよう添付文書に定められている場合が多い<sup>2)</sup>。一方、off-label use を余儀なくされる医薬品では、体重や年齢による投与量が設定されておらず、小児に臨床適用する際に小児科医は小児薬用量推定式(推定式)や換算表を用いて体重・年齢から算出した投与量を用いることがある<sup>3)</sup>。しかし、実際に処方された薬用量を添付文書に記載された、または推定式から求めた小児薬用量と比較すると、両者が乖離する例をしばしば経験する。我々のこれまでの研究で<sup>4)</sup>、上述した添付文書上で定められている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量と臨床の場における実際の処方量との間に実際に乖離が認められた。しかしながら、これら乖離の要因に関して詳細な検討を行った研究はいまだない。

今回、小児科医にアンケート調査を行い、①実際の処方量を決定するプロセス、②小児薬物療法に関する教育の実態、③病棟薬剤師との協働の実態について調査した結果、小児に対して安全で効果的な処方を行うためのいくつかの課題を明確にすることができたので報告する。

### 対象および方法

2011年10月25日～11月25日の期間に、小児科の標榜がある全国の病院185施設(大学病院113施設、こども病院27施設、国立病院機構45施設)に勤務する小児科医を対象に書面によるアンケート調査を行った。

### 結果

調査依頼した185施設中、90施設(大学病院60施設、こども病院12施設、国立病院機構18施設)より回答が得られた(回答率48.6%:大学病院53.1%,こども病院44.4%,国立病院機構32.7%)。総回答数は574名(大学病院416名,こども病院79名,国立病院機構79名)であった。

回答者の小児科経験年数は①2年未満58名(10%),②2～10年194名(34%),③10年以上322名(56%)

表1. 薬用量を増減させることが多い薬剤

薬剤名	件数	処方量	理由
各種抗生剤	50	多め	治療効果期待
ペリアクチン	30	少な目	副作用
ミゾリピン	25	多め	治療効果期待
テオフィリン	13	少な目	副作用
アスベリン	7	多め / 少な目	治療効果期待 / 去痰の妨げ
メブチン	6	少な目	副作用
ナウゼリン	6	少な目	副作用
トリクロロール	5	多め / 少な目	治療効果期待 / 副作用

であり、2年以上小児科医として経験を持つ回答者が516名、89.9%を占めていた（無回答1名）。

所属施設の処方システムは①手書きによる処方8施設（8.9%）、②PCオーダリングシステム55施設（61.1%）、③電子カルテ27施設（30%）であり、電子機器を用いて処方している施設が82施設、91.1%を占めていた。電子機器を用いている施設で、添付文書情報などを閲覧できるシステムの有無は①ある77施設（93.9%）、②ない5施設（6.1%）であった（無回答8施設）。電子機器を用いている施設で、適応や用法・用量、併用禁忌などのアラートの有無は①ある72施設（87.8%）、②ない10施設（12.2%）であった（無回答8施設）。

小児薬用量に関する情報源として、小児に適応のある薬剤の場合（複数回答可）では①「小児薬用量」などの書籍461名、②添付文書374名、③小児薬用量を閲覧できるシステム271名、④各種ガイドライン212名、⑤薬局や薬剤師に尋ねる143名、⑥上級医師に尋ねる97名、⑦企業MRに尋ねる65名、⑧自施設で独自に作成した資料43名、⑨無回答1名であった。一方、off-label useの場合（複数回答可）では、①「小児薬用量」などの書籍371名、②各種ガイドライン347名、③添付文書256名、④薬局や薬剤師に尋ねる180名、⑤上級医師に尋ねる131名、⑥小児薬用量を閲覧できるシステム124名、⑦企業MRに尋ねる111名、⑧自施設で独自に作成した資料51名、⑨無回答3名であった。

薬用量の決定方法として、小児に適応のある薬剤の場合（複数回答可）では、①患児の実測体重×体重あたりの投与量551名、②患児の年齢217名、③小児薬用量推定式を用いて概算105名、④経験則でおおよその薬用量52名、⑤見た目の体重化×体重あたりの投与量31名、⑥その他3名、⑦無回答2名であった。一方、off-label useの場合（複数回答可）では、①患児の実測体重×体重あたりの投与量481名、②患児の年齢197名、③小児薬用量推定式を用いて概算190名、④経験則でおおよその薬用量87名、⑤見た目の体重×体重あたりの投与量22名、⑥その他8名、⑦無回答3名であった。

薬用量が明らかであるにもかかわらず意図的に増量あるいは減量した経験の有無は①ある261名（46%）、②ない305名（53%）、③無回答8名（1%）であった。薬用量を

増減させることが多い薬物を表1に示す。添付文書で定められた薬用量より増量あるいは減量して重篤な副作用が生じた経験の有無は①ある21名（3%）、②ない516名（87%）、③無回答57名（10%）であった。

小児薬物療法に関する卒後教育の有無は①ある119名（21%）、②ない445名（77%）、③無回答10名（2%）であった。小児薬物療法に関する卒後教育の実施頻度は①1～2回/月34名（38%）、②1～2回/週31名（35%）、③1～2回/年11名（12%）、④1回/3～6ヵ月7名（8%）、⑤1回/2～3ヵ月6名（7%）であった。主催および内容は製薬企業による自社製品の説明が最も多く47件、次いで新人・研修医教育が6件、研修会・学会が4件、その他14件、空欄44件であった。小児薬物療法に関する卒後教育の必要性は①必要496名（88%）、②必要ない53名（9%）、③無回答14名（3%）であった。小児薬物療法に関する卒後教育が必要であると答えた医師で、教育を行う時期については①卒後定期的に開催してほしい400名、②卒後早期（1～3年位）に開催してほしい212名、③医学部時代にもっと組み込んでほしい52名、④その他17名であった。小児薬物療法に関する卒後教育が必要ないと答えた医師で、その理由については①学会・論文などから情報収集しているため45名、②医師間で情報交換しているため29名、③製薬会社から情報提供を受けているため28名、④その他3名であった。

小児科病棟における病棟薬剤師の配属の有無については、①配属している89施設（98.9%）、②配属していない0施設、③無回答1施設であった。病棟薬剤師とのかかわり方（複数回答可）では、①一般的な質疑応答（併用禁忌・配合変化など）235名、②患児の治療について（TDM・副作用の確認・剤形選択など）198名、③院内での取決め（院内採用薬の有無・処方の仕方など）161名、④入院時持参薬に関する情報133名、⑤ほとんど関わらない29名、⑥その他8名であった。病棟薬剤師に望むこと（複数回答可）では、①現状でよい、特になし50名、②病棟薬剤師の配置、常駐（NICUにも希望）32名、③処方チェック・併用薬・配合変化・TDM・持参薬・他科薬の確認28名、④服薬指導・配薬25名、⑤病態・薬に対する知識の向上17名、⑥カンファレンス・回診への参加10名、⑦その他4名、⑧TPN・抗がん剤の調製3名であった。

## 考察

### 1. 小児患者への処方実態について

全回答者 574 名のうち、516 名 (89.9%) が小児科医としての経験が 2 年以上あり、経験の少ない医師の回答は少なかった。今回調査を行った施設のほとんどが電子機器による処方オーダーを行っており、かつその電子機器上で添付文書の情報を閲覧したり、適応や用法・用量、併用禁忌などのアラートがある施設が多いことが分かった。電子機器上で添付文書情報が閲覧できる環境にもかかわらず、小児に適応のある薬剤の小児薬用量に関する情報源としては「小児薬用量」などの書籍が最も回答数が多かった<sup>5)</sup>。また、小児に適応があっても各種ガイドラインの推奨量と添付文書上の薬用量が異なることも多く、情報源として各種ガイドラインが頻用されていることも分かった。同じく情報源として薬剤師や薬局が上級医師の意見よりも上位を占めており、薬剤師と医師の協働の必要性が示唆された。off-label use の薬剤においても「小児薬用量」などの書籍が最も頻用されており、次いで各種ガイドラインが用いられていることが分かった。また、off-label use にも関わらず添付文書を情報源として用いている医師が多く、薬局や薬剤師・企業 MR に情報を得るといった意見も小児に適応のある薬剤に比べて多いことが分かった。

回答のあった小児科医 261 名 (46%) は、添付文書上の薬用量とは異なるという認識はあるが、治療効果を期待して、ガイドラインに記載されている量と添付文書上の量が違うため、または副作用回避のために添付文書上の薬用量よりも多い・少ない処方を行っていることが分かった<sup>6)</sup>。しかし、添付文書で定められた処方量より増量または減量して重篤な問題が生じた経験を持つ医師はわずか 3% で、いずれもその因果関係に関しては明らかにされていないこともわかった。その他にも上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重年齢からの概算など処方医による対応もさまざまであることが分かった。特に off-label use の場合、経験則でおおよその薬用量を決定している医師も比較的多く認められた。すなわち、比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されてはいないと考えられる。

### 2. 小児薬物療法の教育について

回答のあった小児科医のうち 496 名 (88.3%) が小児薬物療法に関する卒後教育を必要であると考えているが、実際に定期的な勉強会・卒後教育を経験している小児科医は 119 名 (20.7%) であった。一方、勉強会の内容として製薬会社による自社製品の説明会が最も多く、回答数の最も多かった卒後定期的な小児薬物療法に関する勉強会の開催を主眼とした、小児薬物療法についての教育体制の確立が必要であると思われる。

### 3. 病棟薬剤師との協働について

ほとんどの施設で小児病棟に薬剤師が配置されているが、小児一般病棟には配置されているが NICU・PICU 病棟には配置されていない、常駐しているわけではなく、一日数時間しか配置されていないなど施設によって薬剤師とのかわり方が異なると考えられる。現状の病棟薬剤師との関わり方

として併用禁忌・配合変化などの一般的な質疑応答がもっと多かったが、次いで TDM・副作用の確認・剤形選択など患児の治療についてが多く、チーム医療の一員として病棟薬剤師が小児科医と協働している部分も認められた。一方、小児科医が病棟薬剤師に希望することとして、病棟薬剤師の配置・常駐（特に NICU・PICU）の希望、病態・薬に対する知識の向上を求めるなど、病棟薬剤師のシステム自体を改善すべき意見も認められた。

今後は、薬剤師も小児薬物療法に関する理解・知識を深め、小児科領域において薬剤師が積極的に小児科医と協働し、チーム医療への参画、小児薬物療法に関する卒後教育を医師に行い、小児薬物療法が有効かつ安全に施行できるようなシステムを構築していく必要があると考えられる。

## 提言

小児領域で安全かつ有効な薬物療法を行うためには、医師の卒後教育に薬物療法に関する項目を組み込んだカリキュラムの構築が必要であり、薬剤師がその教育を担う必要性が考えられる。さらには、小児病棟での病棟薬剤師といかに協働していくかも今後考えていく必要がある。医師は小児薬物療法に関して卒後も定期的に勉強し、薬剤師も小児薬物療法について深い知識を身につけ、両者が協働することによって安全かつ有効な小児薬物療法を行うことが可能になると考える。

本研究は厚生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）の援助を受け、第 39 回小児臨床薬理学会で一部を発表した。

## 文献

- 1) 土田尚. 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み. 日小児アレルギー会誌 2009;23:83-90.
- 2) 田中克巳, 若林仁美, 富家俊弥. 添付文書の用語の説明と見方 (特集 フローチャートでみる私の処方). 小児科臨床 2010;63:559-569.
- 3) Von Harnack GA. A simple method for determining doses for children. Monatsschr Kinderheilkd 1956;104:55-56.
- 4) 富家俊弥, 若林仁美, 大内美由紀, 板橋家頭夫, 村山純一郎. 添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式より算出された投与量と実際の処方量との比較. 日児臨薬誌 2012;25:95-99.
- 5) 五十嵐隆, 木津純子, 渡辺博. 新小児薬用量 改訂第 6 版. 2013.
- 6) 土田尚. 診療ガイドラインと小児薬用量. 薬事 2012;54:43-46.

# 早発型新生児感染症を疑って開始された抗菌薬はいつ中止されるのか？ — NICU の処方箋ベースでの調査 —

藤村 尚子<sup>1)</sup>, 朴井 三矢<sup>1)</sup>, 河田 興<sup>2)</sup>, 阿水 利沙<sup>2)</sup>, 北 誠<sup>2)</sup>, 豊田 有子<sup>2)</sup>,  
石塚 哲也<sup>2)</sup>, 黒須 英雄<sup>2)</sup>, 鶴田 悟<sup>2)</sup>, 秋山 祐一<sup>2)</sup>

- 1) 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 薬剤科
- 2) 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 小児科

Antibiotics Use in Neonatal Intensive Care Unit at 3<sup>rd</sup> day after Birth

Naoko Fujimura<sup>1)</sup>, Miya Bokui<sup>1)</sup>, Kou Kawada<sup>2)</sup>, Risa Asui<sup>2)</sup>, Makoto Kita<sup>2)</sup>, Yuko Toyoda<sup>2)</sup>,  
Tetsuya Ishizuka<sup>2)</sup>, Hideo Kurosu<sup>2)</sup>, Satoru Tsuruta<sup>2)</sup>, Yuichi Akiyama<sup>2)</sup>

- 1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
- 2) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

## 要旨

新生児感染症の診療において、耐性菌の出現や蔓延化を予防し、抗菌薬使用に伴う副作用の増加を防ぎ、また不要な経費を削減するためにも適切に抗菌薬を使用することが大切である。特に empirical に始めた広域スペクトラムの抗菌薬を必要以上に長期間使用しないよう慎む必要がある。経験的、すなわち empirical に抗菌薬を投与するということは細菌感染が疑われる患者に対して、細菌培養の結果も抗菌薬感受性試験の結果も得られていない段階で、抗菌薬を使用することである。

今回、抗菌薬使用の適正化を図ることとして、早発型新生児感染症に対して empirical に治療を開始した抗菌薬投与を中止する指標になる因子を検討した。当院の新生児集中治療室 (NICU) に入院し、出生から日齢3までに抗菌薬を投与開始された入院患者40人を対象に、抗菌薬の使用状況について処方箋データと電子カルテより後方視的に調査した。使用された抗菌薬はアンピシリン (ABPC)、セフトキシム (CTX)、ホスフルコナゾール (F-FLCZ) の3種類であり、抗菌薬投与のあった患者全例で ABPC と CTX の2剤が使用されていた。抗菌薬の投与期間は2日から最大21日、中央値は4日であった。CRP値3mg/dl以上の群と3mg/dl未満の群を比較すると投与期間に有意差が認められた。CRP値の頂値が低い場合は48時間を目安に抗菌薬投与を終了する事が望ましい。

## 諸言

新生児の感染症は治療が遅れると急激に進行するため、細菌感染が確定する前から抗菌薬を投与される機会が多くなる。抗菌薬の投与は児の常在細菌叢定着を抑制して、抗菌薬に感受性が低い菌や真菌が代わって定着・増殖することになり、さらにそれらの菌が他の入院患者や新生児集中治療室 (NICU) の環境に広がり、ついには児の日和見感染の原因にもなりうる<sup>1,2)</sup>。NICUにおける新生児の感染症は早発型と遅発型に分けて考えられる。早発型は生後72

時間未満で発症し、母体垂直感染によるものが多く起炎菌としてはB群連鎖球菌 (GBS) が最も多く、次いで大腸菌が多い<sup>3,4)</sup>。遅発型は生後72時間以降で発症し、主にNICU内の環境、もしくは児の細菌叢に生息する菌によって惹起され、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、および腸内細菌、シュードモナス属、アシネトバクター属、また真菌などが原因となる<sup>3,4,5)</sup>。中でもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や緑膿菌などの耐性菌の頻度が高い。人工呼吸器や血管内留置カテーテルに関連する感染症が多いのも特徴である<sup>5)</sup>。これらに基づいて抗菌薬は empirical に適切に投与される必要がある。

さらに抗菌薬の投与期間は長いほど、常在細菌叢の中で感受性の菌が消失し感受性がない菌や真菌が増殖する危険性が高まる<sup>1,6,7)</sup>。

早発型の細菌感染症に対する管理を行う上で、特に早産児への5日以上 empirical な治療は遅発型の敗血症、壊死性腸炎、死亡率を上昇させるとされておりこれらのリスクを減らすために敗血症の可能性が低いと判断される状況であれば48時間で抗菌薬の投与を中止すべきである<sup>8)</sup>。

今回、当院のNICUでの抗菌薬使用の適正化を図ることとして、早発型新生児感染症に対して empirical に治療を開始した抗菌薬投与を中止する指標になる因子を検討した。出生から日齢3までに使用開始された抗菌薬の使用状況を調査し、その結果について報告する。

## 対象と方法

調査期間は2011年4月から2012年3月の1年間とし、この間に当院のNICUに入院し日齢3までに抗菌薬を投与開始された患者40人を対象とした。処方箋データより日齢3までに投与開始された抗菌薬についてその使用量、種類、投与日数を集計した。電子カルテから患者情報を取得し、在胎期間、出生体重、酸素投与の有無、血液検査データ、細菌の保菌状況などについても調査し考察した。血液検査データからは感染症であるかどうか判定する指標として、白

表. 日齢3までに抗菌薬を投与開始された40人の患者の詳細

	在胎37週未満	在胎37週以上	計
酸素投与あり	8人	12人	20人
WBC数 30000/ $\mu$ 1以上	0人	2人	2人
CRP値 3 mg/dl 以上	1人	15人	16人

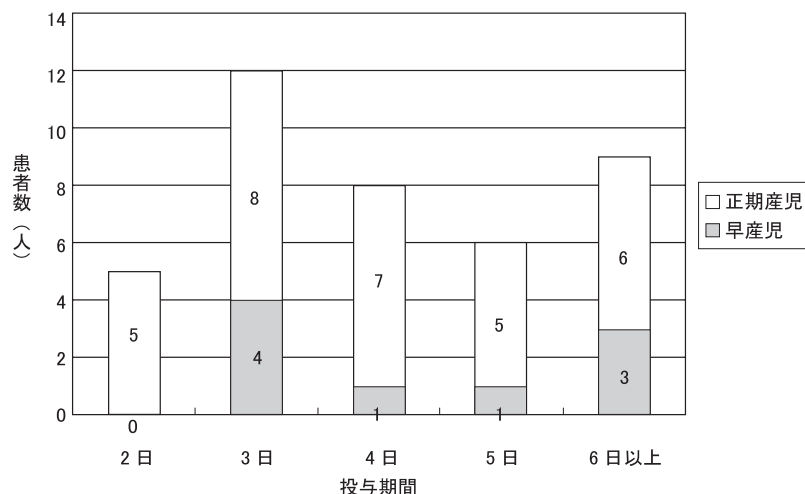


図1. 正期産児と早産児における抗菌薬投与期間の比較

在胎期間の違いによる抗菌薬投与日数に有意な差はなかった。全体の中央値は4日であった。

血球数とCRP値について確認した。在胎期間が37週以上と37週未満、出生体重2000g以上と2000g未満、酸素投与の有無、CRP値3 mg/dl以上と3 mg/dl未満について、それぞれの抗菌薬の投与日数を比較した。酸素投与の有無、血液検査データについては日齢0から3までの期間を調査した。また、細菌の保菌状況に関しては入院時の皮膚、咽頭、便の細菌検査で陰性で、1ヵ月以内にいずれかの細菌検査よりMRSAが検出された児について投与日数と出生体重を調査した。

統計学的な検討はマン・ホイットニ検定もしくはカイ二乗検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

## 結果

1) 調査期間中の1年間の分娩数は562件、NICU入院患者数174人であった。またそのうち極低出生体重児は9人(超低出生体重児4人を含む)で出生から日齢3までに抗菌薬が投与開始された患者は40人であった。

2) 処方箋からの集計で使用された抗菌薬はアンピシリン(ABPC)、セフトキシム(CTX)、ホスフルコナゾール(F-FLCZ)の3種類であった。使用バイアル数はそれぞれ、255本、250本、2本であった。抗菌薬投与のあった患者全例でABPCとのCTXの2剤が使用され、F-FLCZは在胎期間27週6日、出生体重702gの超低出生体重児1人に対して真菌感染予防目的で投与されていた。

3) 40人の患者のうち酸素投与のあった児が20人、日齢3までの白血球数とCRP値の最高値がそれぞれ、30000/ $\mu$ 1以上の患者が2人、3 mg/dl以上の患者が16人であった(表)。

4) 抗菌薬の投与日数は2日から最大21日、中央値は4日であった。その内訳は2日5人、3日12人、4日8人、5日以上(期間5日から21日)が15人であった(図1)。また髄膜炎あるいは敗血症の診断例はなかった。21日の使用例は頭血腫への感染が疑われた。

5) 在胎期間37週以上の児と37週未満の児を比較したが在胎期間の違いによる投与日数に有意な差はなかった。同様に出生体重2000g以上の児( $n=31$ )と2000g未満の児( $n=9$ )を比較したが投与日数の差は認めなかった。酸素投与の有無と抗菌薬の投与日数の比較では、酸素投与群で4.5日、酸素投与無しの群で3.5日と中央値に、有意な差は認めなかった( $p=0.055$ )。CRP値3 mg/dl未満の群の中央値が3日と3 mg/dl以上の群では抗菌薬投与日数の中央値が5日と有意差( $p=0.0021$ )を認めた(図2)。

6) 保菌状況については入院時の細菌検査で常在菌以外の細菌を検出した児は40人の中では1人もいなかった。入院時の皮膚、咽頭、便の細菌検査で陰性で、1ヵ月以内にいずれかの細菌検査よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が検出された児は対象40人のうちの6人で、出生体重2000g未満の児9人のうち6人に相当していた。



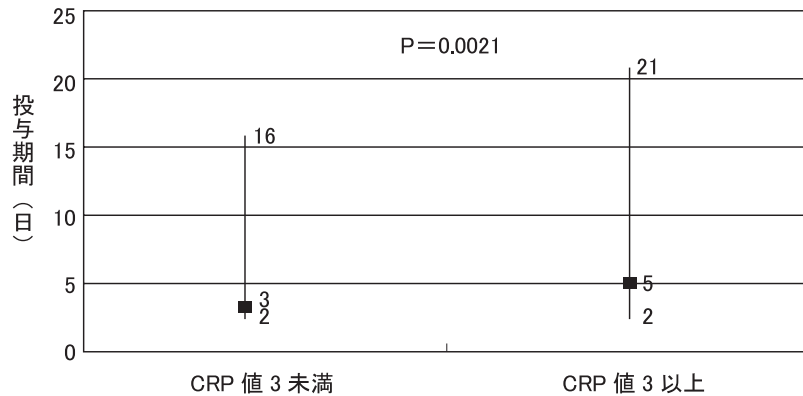


図2 CRP 値 3 mg/dl 未満の群と 3 mg/dl 以上の群における投与期間の比較

CRP 値 3 mg/dl 未満の群の中央値が 3 日と 3 mg/dl 以上の群では抗菌薬投与日数の中央値が 5 日と有意差を認めた ( $p=0.0021$ )。

基質特異性拡張型  $\beta$ ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌など他の抗菌薬耐性菌の検出はなかった。MRSA を検出した 6 人のうち 3 人に 1 ヶ月の間に 5 日以上抗菌薬投与が行われていた。生後 1 ヶ月の間に抗菌薬を 5 日間以上連続投与していたのは出生体重 2000 g 未満の児 9 人中 5 人 (55.6%) であった。2000 g 以上の児 31 人中では 11 人 (35.5%) であった。 ( $p=0.0279$ )

### 考察

NICU における抗菌薬の使用について処方箋ベースでの検討は少なく、熊本市市民病院<sup>9)</sup>、香川大学<sup>10)</sup>、香川小児病院<sup>11)</sup>等の検討があるのみである。熊本市市民病院の検討では 1998 年および 2000 年の NICU における使用薬剤調査で汎用されていた抗菌薬はゲンタマイシン、ABPC、セファゾリンであった。香川大学の検討では入院患者数は増加したにも関わらず、抗菌薬の使用頻度は減少していた。これは平成 17 年度以降安易な抗菌薬の予防投与の中止を病棟全体で心掛けたことが要因であると考えられている。香川小児病院の検討では、新生児の早発型感染症の治療において、ABPC とアミノグリコシドの併用を導入後の抗菌薬使用調査で第 2 ～ 第 4 世代セフェム系薬剤の使用量が減少し、ABPC とアミカシンの使用量が増大したと報告している。ICT (感染コントロールチーム) における薬剤師の業務の一つとして病棟で使用されている抗菌薬の把握は大切である。今回は初期の早発型新生児感染症に対する抗菌薬の使用を検討する目的で日齢 3 までに開始された児を対象にして検討を行った。入院期間が 1 ヶ月以上の長期となる様な児での遅発型の感染症については対象が限られるため検討が行えなかった。

使用する薬剤については最近のガイドラインでは ABPC とアミノグリコシドの併用を薦めている。ABPC と CTX の使用については新生児の早発型感染症の起原因菌として最も頻度の高い GBS の感染症治療における標準的な使用方法とされている<sup>12)</sup>。当院では全例 ABPC と CTX の併用が行われて

いた。投与本数もほぼ同数で 1 日 2 回の投与回数と投与期間について 2 剤の差はほとんど認めなかった。投与量についての検討は行えなかった。F-FLCZ についての予防投与例は 1 例のみであった。抗菌薬の投与日数については約半数の例で 5 日以内に empirical な投与が中止されていた。新生児の感染症が疑われた例で抗菌薬を中止する臨床的基準は定まったものはない。そこで今回の対象で在胎期間、酸素の使用、白血球数、CRP 値について検討を行った。

当院の使用状況では日齢 3 までの CRP 値が 3 mg/dl 以上の群と 3 mg/dl 未満の群とでは投与日数の中央値が 5.0 日と 3.0 日であり投与期間に有意差があった。一般に CRP 値の高低は感染症の診断には役立たないが、治療効果の目安にはなると考えられ、十分な低下を抗菌薬終了の目安としていることが考えられた。酸素投与については抗菌薬投与期間の中央値より酸素投与されている児に多く抗菌薬が使用される傾向が見られたが投与期間に有意差は認められなかった。酸素投与の対象となる児は呼吸機能の発達が未熟な児や一過性の呼吸障害を呈する児など、感染症以外の疾患で酸素投与が必要となるケースは多い。このため、酸素投与がなされている何らかのリスクを持つ児に対し感染症を疑い抗菌薬を使用する状況は多いが酸素投与の有無を感染症の治療の指標にはされていないと考えられた。

また、それ以外の在胎期間や出生体重の違いからは投与期間に差がなかったことから、ハイリスクの児とそれ以外の児に対しては抗菌薬投与の指標となる因子についてさらに検討することが必要と考えられた。本研究の限界の一つとして極・超低出生体重児数が多くないために、遅発型の感染をおこすことが比較的高い児が限定的であるという点があげられる。

出生体重が 2000 g 未満であった児の多くは 1 ヶ月を超える入院期間を要し、耐性菌の保菌率も高く、初期の抗菌薬の投与には注意を要する。

MRSA の保菌については対象 40 例のうち 2000 g 未満 9 例から 6 例で保菌が確認され、うち 3 例に 5 日以上抗菌

薬投与を認めた。MRSAの保菌は比較的長期入院児に多い。生後1ヵ月の間の5日以上の抗菌薬の使用率は2000g未満の児で有意に高く(55.6%)、2000g未満の児で抗菌薬を早期に中止することは今後の検討すべき1番重要な点と考えた。

1年間に極低出生体重児9人(うち超低出生体重児4人)を管理する当院のNICUでの生後早期の新生児への抗菌薬使用実態を調査した。本調査のように長期入院児のMRSA保菌率が比較的高いことと経年的な極低出生体重児の増加傾向があることを考慮すれば、感染症である可能性が低いと判断される状況で早期に抗菌薬投与を中止する方策は重要であることが示された。遅発型感染発症率が超低出生体重児で10%程度と報告されており、その主たる菌であるMRSAへの対策も同時に重要である。今後も薬剤師として抗菌薬の適切な使用とその監視が必要である。

## 文献

- 1) Singh N, Patel KM, Leger MM, Short B, Sprague BM, Kalu N, Campos JM. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1029-1033.
- 2) Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F72-74.
- 3) Palazzi DL, Kein KO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006;pp.248-295.
- 4) Stoll BJ. Infection of the neonatal infant. In: Kliegman RM, Jenson HB, Ehrman RE, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of Pediatrics* 18th ed. Philadelphia, Elsevier, 2007;pp.794-811.
- 5) 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.
- 6) Nambar S, Singh N. Change in epidemiology of health care associated infection in neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:839-842.
- 7) Cotton CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;118:717-722.
- 8) Polin RA, Papile LA, Baley JE, et al. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-1015.
- 9) 鬼塚 照美, 近藤 元三, 前田 俊英, 他. 新生児医療センターにおける薬剤の使用実態調査 - Therapeutic Orphans の解決に向けた薬学的取組み I - *日児臨薬誌* 2001;14:24-26.
- 10) 大久保 賢介, 河田 興, 久保井 徹, 他. 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 *日児臨薬誌* 2009;22:116-119.
- 11) 多田 みずえ, 河田 興, 宮城 雄一, 中野 彰子, 小林 鐘子, 太田 明. 香川小児病院新生児集中治療室における抗菌薬使用調査 *日児臨薬誌* 2010;23:141-145.
- 12) 高橋 尚人. B群溶血性レンサ球菌 (GBS) 感染症 *周産期医学* 2006;36 増刊号 :520-521.

# 当センター新生児病棟における イソニアジド結核予防投与に関する使用成績調査

寺岡 知香<sup>1)</sup>, 北川 直<sup>1)</sup>, 室井 政子<sup>1)</sup>, 望月 成隆<sup>2)</sup>

1) 大阪府立母子保健総合医療センター 薬局

2) 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

A Survey of Isoniazid Preventive Therapy in Newborn Ward

Chika Teraoka<sup>1)</sup>, Nao Kitagawa<sup>1)</sup>, Masako Muroi<sup>1)</sup>, Narutaka Mochizuki<sup>2)</sup>

1) Department of Pharmacy, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

2) Department of Neonatal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

## 要旨

イソニアジド（以下、INH）は抗結核薬であり、投与することにより肝障害が出現することが知られている。今回、結核感染予防目的にINH単独投与を受けた1歳未満の44例における副作用等について後方視的に調査した。

INHを10 mg/kgで投与された乳児44例のうち、新生児が17例含まれていた。また、極低出生体重児（出生体重1,500g未満）は17名、うち超低出生体重児（出生体重1,000g未満）は9名であった。服用期間は57日間で、44例中4例のAST値、ALT値の上昇を認めた。肝逸脱酵素上昇のあった4例のうち1例は主治医の判断により投与中止となったが、他3例は服用を継続した。その他の生化学検査値等については、INH投与前後において著明な変化はみられなかった。

INHの投与が行われた44名に重大な副作用の出現は認めず、新生児、乳児に対してINHの副作用の影響により中止することなく投与することができた。

## 緒言

抗結核薬であるイソニアジド（以下、INH）は、肝臓においてN-アセチルトランスフェラーゼ（以下、NAT2）により代謝され尿中に排泄されるが、このときの代謝産物であるアセチルヒドラジンが肝障害の原因と考えられている<sup>1)</sup>。新生児の体内動態は出生後の日齢や在胎週数が関与しているといわれており、INHの代謝に関わるNAT2においても出生時には活性が低く生後1～2年で発達することが知られている<sup>2)</sup>。しかし、新生児や早産児であることがINHの肝障害の程度に影響するかは不明である。

新生児やBCG（bacillus Calmette-Guerin）接種前の乳児においては、結核に対する免疫防御機能が十分に備わっておらず、結核患者と接触のあった児は、結核罹患のリスクが非常に高い<sup>3)</sup>。そのため、発病患者と接触のあった児に対して、適切に化学予防投与を行うことは有効とされている<sup>4)</sup>。しかし、早産児、新生児に対してのINH投与による副作用、使用状況などの報告はほとんどない。

今回、大阪府立母子保健総合医療センター（以下、当

センター）新生児集中治療室（以下、NICU）にて、結核感染新生児の入院に伴い飛沫感染を疑われ、人工呼吸器装着児を除く、結核に対する免疫防御機能が備わっていないと考えられる同室新生児、乳児44例に対して結核感染予防目的のINHの単独投与が行われた。その使用状況を調査し安全性の検討を行ったので報告する。

## 対象と方法

平成24年1月～3月に当センターNICUにおいて、結核感染予防目的のために日本結核病学会ガイドラインを参照し<sup>5)</sup>、INHを10 mg/kgで投与された新生児、乳児44名を対象患者とした。患児背景（在胎週数、投与開始日齢、投与開始体重、併用薬）およびINH投与前後のAST値、ALT値、T-Bil値、BUN値、Cre値、血球数（WBC、RBC、Hb、PLT）の変化について、電子カルテより後方視的に調査した。

## 結果

乳児44名の患者背景を表1に示した。期間中INHを投与された乳児44名は、男児22名、女児22名であった。このうち、28週未満の新生児が17名（男児11名、女児6名）含まれていた。また、極低出生体重児（出生体重1,500g未満）が17名、超低出生体重児（出生体重1,000g未満）は9名であった。投与期間は、57日間であった。

- 1) 平均在胎週数は33週5日であった。在胎週数37週未満の早産児は23例含まれていた。そのうち在胎週数28週未満の超早産児は5名含まれていた。
- 2) 平均投与開始体重は2,581 ± 1,080 g（平均±標準偏差）であった。1,000 g未満が1例、1,000～1,500 g未満が4例、1,500～2,000 g未満が11例、2,000～2,500 g未満が10例、2,500 g以上が18例含まれていた。最少投与開始体重は、983 gであった。
- 3) 投与開始日齢の中央値は32日、最少投与開始日齢は6日、最大投与開始日齢は252日であった。

併用薬剤を表2に示した。鉄剤、ビタミン剤を併用している症例が多くみられたが、INHとの相互作用を疑わせるよう

表 1. 患者背景

項目別	区分	乳児 (例数)
性別	男児	22
	女児	22
投与期間	44 日間	1
	57 日間	43
在胎週数	28 週未満	5
	28 ~ 30 週未満	4
	30 ~ 32 週未満	6
	32 ~ 34 週未満	8
	34 ~ 37 週未満	7
	37 週以上	14
	平均値	33 週 5 日
	最小値~最大値	24 週 3 日~ 41 週 4 日
投与開始体重	~ 1,000g 未満	1
	1,000 ~ 1,500g 未満	4
	1,500 ~ 2,000g 未満	11
	2,000 ~ 2,500g 未満	10
	2,500g 以上	18
	平均値±標準偏差	2,581 ± 1,080g
	最小値~最大値	983 ~ 5,908g
投与開始日齢	28 日未満	17
	28 日以上	27
	中央値	32 日
	最小値~最大値	6 ~ 252 日

表 2. 併用薬

薬剤	例数 (人)	薬剤	例数 (人)
インクレミン <sup>®</sup>	29	インデラル <sup>®</sup>	2
アルファロール <sup>®</sup>	18	ガスター <sup>®</sup>	2
パンピタン <sup>®</sup>	18	大建中湯 <sup>®</sup>	2
ユベラニコチネート <sup>®</sup>	14	フルイトラン <sup>®</sup>	2
ラシックス <sup>®</sup>	7	ムコソルバン <sup>®</sup>	2
アルダクトン <sup>®</sup>	4	オメプラール <sup>®</sup>	1
チラーゼン <sup>®</sup>	4	スローケー <sup>®</sup>	1
アプネカット <sup>®</sup>	3	ビオスリー <sup>®</sup>	1
ウルソ <sup>®</sup>	3	ビオラクチス <sup>®</sup>	1
ムコダイン <sup>®</sup>	3	六君子湯 <sup>®</sup>	1
フェノバル <sup>®</sup>	3		

(重複あり, n = 44)

な臨床的な症状や検査値の変動はみられなかった。

INH 投与前後の生化学検査値の変化では、AST 値、ALT 値が基準値より逸脱し上昇した症例が 4 例にみられた (図 1)。症例 2 は投与 44 日後に中止となったが、他 3 例はそのまま継続投与された。症例 2 は子宮内発育遅延児であり、投与直前から子宮内発育遅延によると考えられる胆汁うっ滞を認めていたため、主治医判断によって投与が中止された。投与前後で児の検査値や臨床症状に変化は認めなかった。また、継続投与された 3 例のうち症例 1 は、服用後 AST 値の急激な上昇がみられたが、本児も INH 投与前より胆汁うっ滞を認めており、AST 値の上昇にはその影響が考えられた。本児においては INH 投与中止することなく AST 値は時間経過とともに軽快している。残りの症例 3, 4

においては、AST 値の上昇が軽度であったため INH 投与は継続された。いずれの症例も、遠隔期には検査値の改善を認めている。

総ビリルビン値の変化を図 2 に示した。症例 1 ~ 4 は図 1 と対応している。総ビリルビン値の変化において、投与が中止された症例 2 では、投与前より高値を示していたが、INH 投与前後による変化はみられなかった。他の症例に関しても、INH 投与による変化はみられなかった。

その他の生化学検査値等については、表 3 に示した。INH 投与前後において、基準値を逸脱する変動は 44 例全例にみられなかった。

57 日間投与後に、ツベルクリン反応が行われたが 44 例全例が陰性を示していたため、INH の予防内服が終了した。

考察

INHの主な副作用として肝障害が知られており、20歳～34歳では0.3%、50歳以上では2.3%であることが報告されている<sup>6)</sup>。結核治療時には多剤併用療法が行われ、併用薬であるリファンピシンの酵素誘導により、INHの代謝が促進されて代謝産物であるアセチルヒドラジンの蓄積により肝障害が増強されると考えられている。しかし、早産児を含めた新生児、乳児に対してのINH投与による肝障害の報告はほとんどない。

今回INH投与後に4例のAST値、ALT値の変化がみられた。症例3、4は、上昇の程度は軽度であり、臨床上特に問題ないと医師により判断されている<sup>7)</sup>。症例1、2は、厚生労働省副作用重篤分類グレード2に相当するAST値、ALT値の変化がみられたが、症例1はその後、重篤化することなく投与継続できた。肝逸脱酵素の上昇を示した4例において、中止した症例2は鉄剤のみ併用、他3例のうち1例は併用薬がなく、他2例は鉄剤、ビタミン剤、甲状腺ホルモン剤を併用されていたが併用薬による影響の可能性は低いと考えられる。

INH投与による重篤な副作用の出現もなく44日間投与の1例を除き、57日間継続投与できたのは、INH単独投与であったために、ほかの抗結核薬の影響がみられなかったこと、出生時には活性が低く、生後1～2年で発達することが知られているNAT2による代謝産物の蓄積が少ないことなどの可能性が考えられる。また、NAT2には、遺伝子多型が知られており、成人においてSlow AcetylatorではINHの肝障害が強く出ると報告されているが、活性の低い新生児ではその影響も少ないと考えられる。

今回、早産児を含む新生児、乳児44名に対してINH単独予防投与が行われたが、INHの重篤な副作用は認めなかった。しかし、胆汁うっ滞を認めていた患児2名では肝逸脱酵素の上昇を認めた。INHとの因果関係は明確ではないが、これら胆汁うっ滞がある患者では注意深い観察が必要である。

新生児を含む乳児においては、結核に対しての免疫防御機能が備わっておらず、乳児では感染源との濃厚な接触により感染発病のリスクが高くなる。

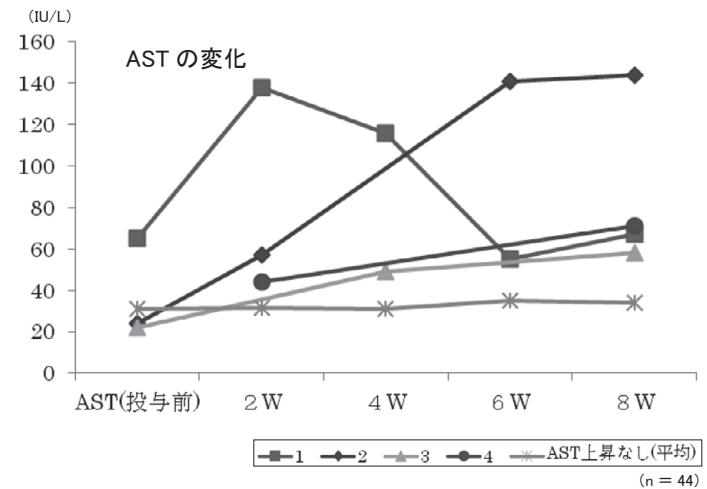
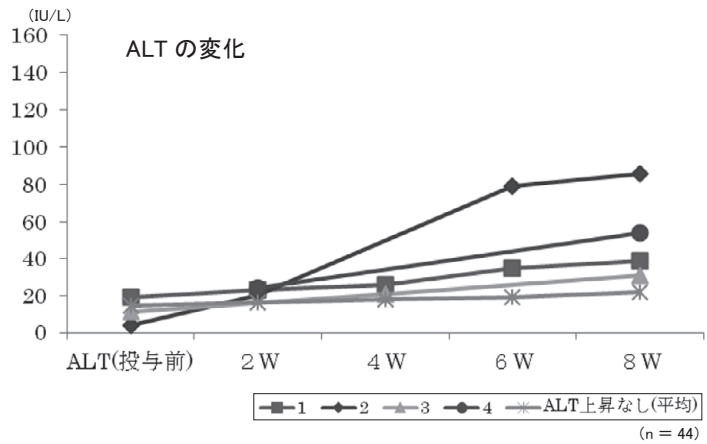


図1. 肝逸脱酵素の変化

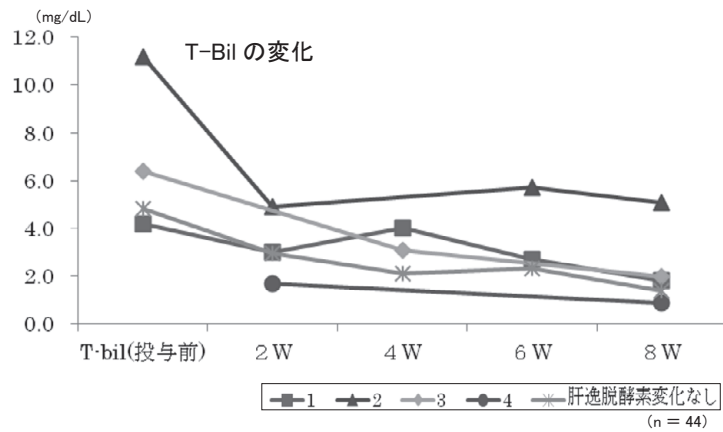


図2. 総ビリルビン値の変化

表3. 生化学検査値等の変化

検査項目	投与前	投与2週間後	投与4週間後	投与8週間後
WBC(μL)	10,600 ± 4,000	9,300 ± 3,700	9,900 ± 4,700	8,400 ± 3,000
RBC(万個/μL)	371 ± 91	352 ± 48	364 ± 37	381 ± 72
Hb(mg/dℓ)	11.7 ± 3.1	10.7 ± 1.5	10.3 ± 1.0	10.5 ± 1.3
PLT(万個/μL)	33.8 ± 12.1	34.5 ± 10.3	33.1 ± 11.6	36.7 ± 9.3
BUN(mg/dℓ)	4.97 ± 3.10	5.43 ± 2.83	5.25 ± 1.62	6.47 ± 2.55
Cre(mg/dℓ)	0.34 ± 0.19	0.26 ± 0.11	0.22 ± 0.08	0.16 ± 0.06

(n = 44)

感染後発病までの期間が短く、重症化しやすいなどの特徴がある。そのため、結核患児発見時には、患児と接触のあった小児に対して、化学予防投与を行うことは、結核を発病し重症化を防ぐことができると報告されている<sup>8)</sup>。

今回の使用状況調査により、早産児を含めた新生児、乳児を対象とした結核感染予防目的投与において、INHの投与による副作用の影響により中止することなく安全に投与できる可能性がある。

## 結語

早産児を含めた新生児、乳児44名に対して、INHを57日間投与が行われた。重篤な副作用の出現により中止することなく安全に投与できる可能性が示唆された。しかし、INHとの関連が明確でないAST値、ALT値の上昇例があることから、肝逸脱酵素の検査は必要であると考えられる。

## 文献

1) イスコチンインタビューフォーム 第一三共株式会社 製品情報センター

2) 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編. 今日の治療指針 2012. 初版, 医学書院, 東京, 2012;pp.1363.

3) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49:22-39.

4) 近藤信哉, 伊藤真樹. 乳幼児における結核家族検診, 特に初感染に対する予防内服の有用性 結核 2003;78:677-682.

5) 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の見直しー 2008年 結核 2008;83:529-535.

6) 川城 丈夫. 日常診療における結核の基礎知識 初版, 国際医学株式会社, 東京, 2009.

7) 日本結核病学会治療委員会. 抗結核薬使用中の肝障害への対応について 結核 2007;82:115-118.

8) 高松 勇, 徳永 修, 今川智之, 岡田賢司, 永井仁美. 小児の結核 2012. 小児科臨床 2012;6:1123-1159.

## 小児医療施設の倫理委員会に申請された適応外医薬品の開発状況

森川 和彦<sup>1)</sup>, 三浦 大<sup>1,2)</sup>, 友常 雅子<sup>1)</sup>, 藤井 優子<sup>1)</sup>, 林 聖子<sup>1)</sup>, 松田 尚美<sup>1)</sup>,  
金子 徹治<sup>1)</sup>, 吉田 真紀子<sup>1)</sup>, 本田 雅敏<sup>1,3)</sup>

- 1) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター
- 2) 東京都立小児総合医療センター 循環器科
- 3) 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

Development Status of Off-label Drug Deliberated on the Ethics Review Board in a Children's Medical Center

Yoshihiko Morikawa<sup>1)</sup>, Masaru Miura<sup>1,2)</sup>, Masako Tomotsune<sup>1)</sup>, Yuko Fujii<sup>1)</sup>, Seiko Hayashi<sup>1)</sup>, Naomi Matsuda<sup>1)</sup>,  
Tetsuji Kaneko<sup>1)</sup>, Makiko Yoshida<sup>1)</sup>, Masataka Honda<sup>1,3)</sup>

- 1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
- 2) Division of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
- 3) Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

### 要旨

臨床上の必要性が高い、または他に適切な治療法がなく有効性が期待される医薬品であっても、小児の適応がないことが多い。そこで、現状では倫理委員会での承認を受けて適応外使用が行われている。当院の倫理委員会承認を得た適応外医薬品の開発や米国における適応の状況を調査し、小児の医薬品開発に関する問題について検討した。

### 方法

当院の倫理委員会承認を得た適応外使用承認を得た医薬品を対象とし、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）への開発要望の提出状況、承認の申請、米国での医薬品の適応状況について調査を行った。

### 結果

対象医薬品は40品目（①成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品 27.5%、②小児適応外医薬品 10.0%、③小児新規適応外使用薬 5.0%、④剤形変更 5.0%、⑤試薬転用医薬品 27.5%、⑥輸入医薬品 17.5%、⑦その他 7.5%）であった。医薬品開発が進んでいるものが17品目（42.5%）で、上市された2品目のうち1品目で小児適応は得ていなかった。何らかの開発が進んでいる医薬品は、学会や個人からの検討会議への開発要望の提出が、進んでいない医薬品に比し有意に多く（15/17 vs. 5/23,  $p < .001$ ）、米国で承認のある医薬品が承認のない医薬品に比して有意に多かった（17/29 vs. 1/11,  $p = .012$ ）。

### 結論

臨床現場で使用されている小児の適応外医薬品の適応取得は、依然として遅れている。一方、医薬品開発を進めるためには、検討会議への開発要望の提出が重要で、諸外国の承認状況が後押しをしていることが明らかになった。

今後、適応取得に向けて様々な制度の活用に加え、学会の活動だけでなく小児医療施設協議会などとの連携も必要である。

### 諸言

小児薬物療法における大きな問題として、医薬品の適応外使用が指摘されて久しい。適応外使用とは、添付文書の効能・効果や用法・用量に基づかないで処方することで、剤形変更や投与経路の変更、院内製剤および試薬からの転用も含む。小児領域で使用されている薬剤の70～80%は安全性、有効性が確立されておらず、小児での承認が得られていない<sup>1)</sup>。医師の裁量権で処方されているが、小児の人権を軽視しているという批判もある。

適応外処方には多くの問題が内包されている<sup>2)</sup>。医師においては医療訴訟、適正使用の阻害、保険医療の規則違反、医療側においては保険審査による査定、厚生労働省の指導による医療費の自主返還、カルテ病名と保険病名の不一致といった問題が生じる。患者側においても、医薬品副作用被害救済制度の対象外になる、製造者責任法に対して製造企業による添付文書の自己防衛的記載がなされ、有用な薬剤が使用できなくなることがある、医薬情報システムの対象外になり副作用の再発予防ができないなどの可能性がある。適応外使用の問題は世界的に指摘されており、小児に対する適応がない医薬品の使用は、重篤な副作用の頻度を増加させ<sup>3)</sup>、医薬品による有害事象の独立した要因であると報告されている<sup>4)</sup>。

臨床上の必要性が高い、または他に適切な治療法がなく有効性が期待される医薬品であっても、小児の適応がないことが多い。そこで、現状では倫理委員会での承認を受けて適応外使用が行われている。したがって、これらの医薬品の開発を進めるべきであるが、医療機関の倫理委員会の承認後の状況について調査された報告は少ない。今回、当院の倫理委員会承認を得た適応外医薬品のその後の開発状況や米国における適応状況を調査し、小児の医薬品開

発に関する問題について検討した。

## 対象と方法

東京都立小児総合医療センター及び前身の清瀬小児病院と八王子小児病院において、倫理委員会で適応外使用の承認を得た平成24年8月までのすべての医薬品を対象とした。医薬品は小児薬物療法検討会議における分類<sup>5)</sup>を元に以下の7種に分類した；①成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品：本邦に同一有効成分及び同一剤形の医薬品はあるが、成人や他年齢群でも新規適応がなく、小児（あるいは特定の年齢群）のほかの適応もない医薬品、②小児適応外医薬品：本邦に同一有効成分及び同一剤形の医薬品はあり、成人や他年齢群では新規適応はあるが、小児（あるいは特定の年齢群）のほかの適応もない医薬品、③小児新規適応外使用薬：小児（あるいは特定の年齢群）のほかの適応はあるが、新規適応がない医薬品、④剤形変更：本邦に同一有効成分の医薬品はあるが、必要な剤形がないもの（脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など）、⑤試薬転用医薬品：試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品、⑥輸入医薬品：海外で承認されている医薬品で、本邦に製剤がない医薬品（個人輸入医薬品）、⑦その他。

それぞれの医薬品の適応外医薬品の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）」<sup>6)</sup>への開発要望の提出状況、倫理委員会申請後の承認申請状況（適応取得、治験中、開発要請中、上市済み、小児適応拡大）を調査した。また米国でのそれぞれの医薬品の適応状況について調査を行った。米国における医薬品としての承認なしとは、「食品」または「承認なし」とした。調査はいずれも平成24年8月時点で実施した。検討会議への開発要望の提出の有無および米国における薬剤承認の有無と承認申請状況の関連については、 $\chi^2$ 二乗検定を用いて解析を行った。有意水準は両側検定、 $p < .05$ とした。統計解析には、IBM® SPSS® statistics 21.0.0.0を用いた。

## 結果

対象となった医薬品は40品目（申請科総数48、対象疾患総数45）であった（表1）。それぞれの医薬品の分類は、①成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品11品目（27.5%）、②小児適応外医薬品4品目（10.0%）、③小児新規適応外使用薬2品目（5.0%）、④剤形変更2品目（5.0%）、⑤試薬転用医薬品11品目（27.5%）、⑥輸入医薬品7品目（17.5%）、⑦その他3品目（7.5%）であった。医薬品開発状況としては開発が進んでいるものが17品目（42.5%；上市2品目、小児適応拡大2品目、治験中3品目、開発募集2品目、開発要請8品目）、進んでいないものが23品目（57.5%）であった。上市された2品目のうち1品目で小児適応は得ていなかった。小児適応拡大がされた2品目においては、新規適応はいずれも当院での申請疾患外であった。学会や個人からの検討会議への開発要望の提出があった医薬品は、提出のない医薬品に比して、

医薬品開発が有意に進んでいた（15/17 vs. 5/23, 88.2% vs. 21.7%,  $p < .001$ ）（図1）。

米国での状況は、40医薬品のうち11品目（27.5%）は未承認（うち4品目が食品）で、29品目（72.5%）が承認されていた。そのうち17品目（17/29, 58.6%）でいずれかの年代における小児適応があり、10品目（10/17, 58.8%）で対象疾患適応があった。何らかの医薬品開発が進んでいる薬剤は、米国で承認のある医薬品は承認のない医薬品に比して有意に多かった（16/29 vs. 1/11, 55.2% vs. 9.1%,  $p = .012$ ）（図2）。

## 考察

今回の調査によって、倫理委員会に申請された小児の適応外使用の医薬品であっても、適応取得への取り組みが遅れていることが示された。これらの医薬品は、小児の実地臨床現場で必要性が高いか、他に適切な治療法がなく有効性が期待されるものであるが、適応取得に向けた開発は40品目中17品目（42.5%）と半数以下にとどまっていた。1999年の時点では小児に使用されている医薬品の約8割が適応外使用医薬品<sup>1)</sup>というTherapeutic Orphanからの脱却のため、従来、多くの活動がなされてきた<sup>7,8,9)</sup>。1999年には厚生労働省から「適応外使用にかかわる医療用医薬品の取扱いについて」（適応外使用通知：研第4号、医薬三三104号）<sup>10)</sup>が発出され、いわゆる公知申請が進んだ。2000年には、医薬品開発の国際調和のため、日米欧3極合同で「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICH E-11: 医薬審第1334号）」<sup>11)</sup>が発出された。2003年に「全国治験活性化3ヵ年計画」、2007年に「新たな治験活性化5ヵ年計画」が策定され、2010年には小児治験ネットワークが構築された<sup>12)</sup>。この間にも、2005年から「小児薬物療法根拠情報収集事業」とそれに引き続く「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が始まった。これらの活動により小児における適応拡大は前進したとされる<sup>13)</sup>が、現状では、必ずしも十分ではないと考えられる。

一方、今回の研究によって、小児に対する適応取得の過程で、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が大きな役割を果たしていることが改めて裏づけられた。調査対象のうち、適応取得に向けた開発が進んでいる医薬品は、進んでない医薬品に比し、有意に検討会議への開発要望の提出と米国での承認の割合が高率であり、諸外国の承認状況が本邦での開発推進の後押しをしていることが確認された。この開発要望は小児科領域では原則として各分科会の薬事委員会がとりまとめて検討会議へ提出している<sup>9)</sup>が、人員や認識が各々の会により異なり難しいことがある。特に稀少疾患では、この制度を利用することで、本邦のみでは治験の実施可能性が低いものであっても承認が取得でき、製薬企業の労力や時間を軽減することが可能である。他の先進国で承認されているにもかかわらず本邦で承認が得られていない医薬品は多数あり、ドラッグラグの解消に向けた活動が必要である。今後、日本小児総合医療施



表1. 倫理委員会へ申請された適応外使用医薬品と適応外医薬品分類, 米国での承認状況, 薬剤開発状況

医薬品名	倫理委員会承認疾患	医薬品適応外分類	米国での承認状況	薬剤開発状況	開発要望状況
イリノテカン	神経芽細胞腫, 悪性固形腫瘍	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	小児他疾患適応有	開発企業要請	なし
インフリキシマブ	川崎病	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	小児他疾患適応有	開発企業要請	なし
エトポシド内服	Wilms 腫瘍	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	適応疾患無	進展なし	あり
オクトレオチド	高インスリン性低血糖症	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	小児他疾患適応有	進展なし	なし
ノギテカン	悪性固形腫瘍	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	適応疾患無	開発企業要請	なし
プロプラノロール	血管腫	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	適応疾患無	小児適応取得(疾患適応なし)	なし
ベバシズマブ	未熟児網膜症	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	小児他疾患適応有	開発企業要請(小児適応なし)	なし
ホスカビル	HHV-6 感染症	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	適応疾患無	進展なし	なし
リツキシマブ	ネフローゼ症候群	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	小児他疾患適応有	開発企業要請(小児適応なし)	あり
リバビリン	RSV 感染症	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	小児他疾患適応有	進展なし	なし
中性リン酸	PEX 遺伝子異常症	成人・小児新規適応外・小児適応外医薬品	適応疾患無	治験中	あり
ガンシクロビル	サイトメガロウイルス感染症	小児適応外医薬品	適応疾患無	進展なし	なし
ゲムツズマブオゾガマイシン	CD33 陽性急性骨髄性白血病	小児適応外医薬品	適応疾患無	進展なし	なし
シプロフロキサシン	グラム陰性桿菌感染症	小児適応外医薬品	小児適応有	開発企業要請	なし
シベゾリン	肥大型心筋症	小児適応外医薬品	承認なし	進展なし	なし
アルコール	エキノコッカス, カテーテル関連血流感染症	小児新規適応外使用薬	適応疾患無	進展なし	あり
ミコフェノール酸モフェチル	ネフローゼ症候群, SLE	小児新規適応外使用薬	小児他疾患適応有	小児適応取得(疾患適応なし)	なし
ミダゾラムシロップ	麻酔前投薬	剤型変更	小児適応有	進展なし	なし
安息香酸	高アンモニア血症	剤型変更	小児適応有	進展なし	なし
一酸化窒素	肺高血圧症	試薬転用	小児適応有	開発企業要請	あり
カラヤパウダーフ軟膏	皮膚びらん	試薬転用	承認なし	進展なし	なし
コハク酸ナトリウム	ミトコンドリア異常症	試薬転用	食品	進展なし	なし
ジクロロ酢酸ナトリウム	リー脳症	試薬転用	承認なし	進展なし	なし
システアミン	シスチン蓄積症	試薬転用	小児適応有	治験中	あり
ジヒドロキシテストステロン軟膏	αレダクターゼ欠損症	試薬転用	適応疾患無	進展なし	なし
スクアレニン酸ジブチルエステル	円形脱毛症	試薬転用	承認なし	進展なし	なし
セレン	セレン欠乏症	試薬転用	食品	開発要請募集開発申出	あり
ベタイン	ホモシスチン尿症	試薬転用	小児適応有	治験中	あり
塩化アルミニウム液	多汗症	試薬転用	小児適応有	進展なし	なし
硫酸亜鉛	亜鉛欠乏症	試薬転用	OTC	進展なし	なし
オメガベン	経静脈栄養依存者	輸入医薬品	承認なし	進展なし	なし
コリスチン	グラム陰性桿菌感染症	輸入医薬品	小児適応有	開発要請募集開発申出	あり
シドフォビル	アデノウイルス感染症	輸入医薬品	適応疾患無	進展なし	あり
ダブトマイシン	ブドウ球菌感染症	輸入医薬品	適応疾患無	販売済み(小児適応なし)	なし
ヒドロキシクロロキン	肺ヘモジデロシス	輸入医薬品	小児他疾患適応有	開発企業要請(小児適応なし)	あり
メラトニン	睡眠障害	輸入医薬品	適応疾患無	販売済み(小児適応なし)	なし
レボカルニチン	メチルマロン酸血症	輸入医薬品	小児適応有	販売済み	なし
BBG-01	腸内菌叢の異常者	その他	承認なし	進展なし	なし
シトルリン	オルニチントラウスカルバミラーゼ欠損症	その他	食品	進展なし	なし
ジフテリア・破傷風・百日咳3種混合ワクチン	成人	その他	その他	進展なし	なし

設協議会などの関連団体も承認へ向けた活動を行っていく必要があるだろう。

小児に対する適応外医薬品は膨大であり<sup>14)</sup>, また医薬品の現場での要望と国内外で取得されている適応の乖離を考えると, すべての医薬品において適応を取得することは困難な面がある。この問題の解決として, 1) 治験以外の医師

主導の臨床試験の実施<sup>13)</sup>, 2) 高度医療評価制度を利用した先進医療に基づく治療の推進<sup>13)</sup>, 3) 「保険診療における医薬品の取扱いについて(昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局長通知)」<sup>15)</sup>に則った保険での運用, など医薬品ごとに柔軟に進めるべきである。また, 本邦での医薬品使用の実態および有効性と安全性の情報収集によ

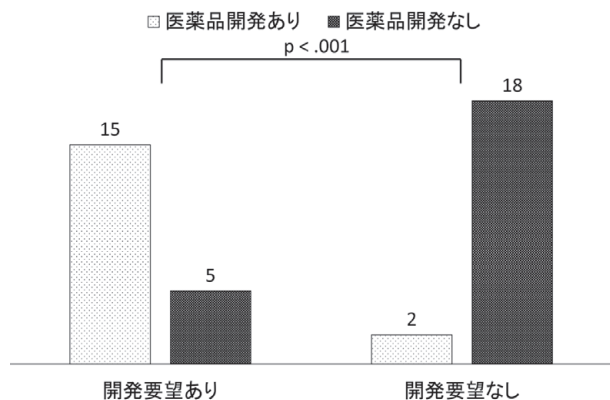


図1. 医薬品開発と開発要望

倫理委員会へ申請された適応外医薬品の開発要望と医薬品開発状況：医薬品開発のあるものは、ないものに比較して学会や個人から検討会議に開発要望が提出されている ( $p < .001$ )

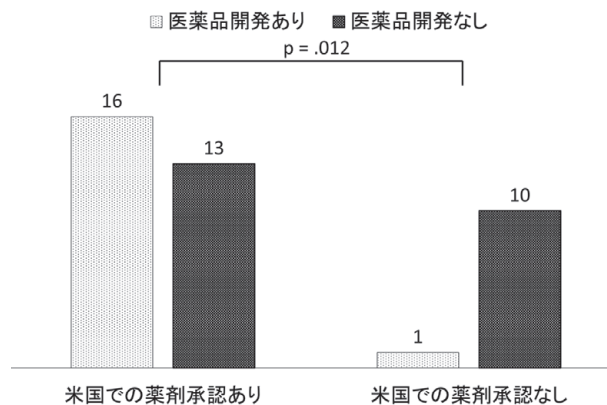


図2. 医薬品開発と米国での薬剤承認

倫理委員会へ申請された適応外医薬品の医薬品開発状況と米国での薬剤承認：医薬品開発のあるものは、ないものに比較して米国での薬剤承認がされている ( $p = .012$ )

り、用法・用量を明記したエビデンスとなる論文やガイドラインを公表することも適応取得のために重要<sup>13)</sup>である。稀少疾患などでは、海外でも承認されていない、ガイドラインの記載がない、エビデンスがないといった医薬品も使用せざるを得ない場合があるが、症例報告でも論文化することが（現場に）有用である。小児の医薬品の適応外使用に関する問題は社会的に議論がされるべきで、啓発活動も重要だろう。

本調査の限界として、単一の小児専門医療機関におけるまれな医薬品や適応症が対象となっている点があげられる。小児の医薬品開発は、成人に比べ、患者数が少なく利益が見込めない、治験の実施が困難であるなどの理由で進んでこなかった<sup>14)</sup>。小児のなかでも、より小さな集団であるまれな疾患に焦点をあて医薬品開発を進めることは、小児領域全体の医薬品の適応取得につながるものと考えられる。

小児の適応外使用の問題は様々な対策により改善しつつあるが、依然として臨床現場で使用されている小児の適応外医薬品の適応取得は遅れている。適応外使用の問題解決には、小児科学会や各分科会の活動だけでなく小児医療施設協議会など関連団体との連携も必要と考える。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、当院の臨床研究支援センターの事務業務を行っていただいている河邊祥子様、いつも業務の協力をいただいている同センターのスタッフに心より感謝申し上げます。本稿を記載するにあたり開示すべき利益相反はありません。本稿の要旨は第39回日本小児臨床薬理学会（2012年、東京）で発表した。

## 文献

1) 森田 修之. 小児薬物療法における処方実態と医薬品添付文書解析, 厚生省医薬安全総合事業, 平成11年度研究報告書. 1999;52-59.

- 伊藤 進. 小児医薬品のオフラベル問題. 日本薬剤師会雑誌 2005;57:1695-1698.
- Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-670.
- Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:21-28.
- 厚生労働科研 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政財界量その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」:チェックリストの作成及びフォーマット, <http://health.med.kagawa-u.ac.jp/jdpt/regulatori/check/format.html>
- 厚生労働省. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ax9a.html#shingi128701>
- 中川 雅生. 【子どもの薬 私なら今これをこう使う】小児薬の特異性 未承認薬使用の現状と問題点. *小児科臨床* 2007;60:2237-2244.
- 伊藤 進. 小児オフラベル薬使用と治験の推進. *日児誌* 2008;112:1519-1526.
- 小村 誠. 【小児薬物療法のエビデンスと実践】小児科領域における未承認薬・適応外薬はいま. *薬事*, 2012;54:245-251.
- 厚生労働省. 「適応外使用にかかわる医療用医薬品の取扱いについて」(適応外使用通知:研第4号, 医薬三三104号), 平成11年2月1日 各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長連盟通知
- 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドン

スについて. 平成12年12月15日 医薬審第1334号.  
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安  
全局審査管理課長通知.

- 12) 小児治験ネットワーク, <https://petn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm>
- 13) 中川雅生, 紀平哲也. 医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用. 日小循誌 2013;29:109-117.
- 14) 中村 秀文. 【小児医療の最前線】 適応外使用と治験・臨床試験 よりよい薬物治療のために. 医学のあゆみ, 2003;206:701-706.
- 15) 厚生労働省. 「保険診療における医薬品の取扱いについて」昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局長通知)

# 高速液体クロマトグラフィーによるフロセミド血中濃度測定法の開発

岡崎 薫<sup>1)</sup>, 近藤 昌敏<sup>2)</sup>, 日下 隆<sup>3)</sup>, 伊藤 進<sup>3)</sup>

1) 四国こどもとおとなの医療センター 新生児内科, 2) 東京都立小児総合医療センター 新生児科,  
3) 香川大学 小児科

A New Method of Furosemide Level in Serum using High-performance Liquid Chromatography

Kaoru Okazaki<sup>1)</sup>, Masatoshi Kondo<sup>2)</sup>, Takashi Kusaka<sup>3)</sup>, Susumu Itoh<sup>3)</sup>

1) Department of Neonatology, Shikoku Medical Center for Children and Adults  
2) Divisions of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center  
3) Department of Pediatrics, Kagawa University

## 要旨

高速液体クロマトグラフィーを用いて、血清フロセミド血中濃度を測定する方法を検討した。内部標準物質として、ワルファリンを用い、フロセミドと鋭敏に分離することができた。検出限界は0.1ng/mL、定量限界は10ng/mL、標準物質フロセミド濃度とピーク高さ比との間には良好な直線性が得られた ( $r^2=0.995$ )。前処理を自動化することで、分析精度が向上した。本方法は、高速液体クロマトグラフィーを用いたフロセミド血中濃度測定において、有用であると示唆された。

## 緒言

フロセミドは、高血圧、うっ血性心不全、腎性浮腫、尿路結石排泄促進、などに適応がある薬物である。添付文書では、新生児における適応はなく、とくに低出生体重児では動脈管開存のリスクが増加することや腎石灰化の報告が明記されており、慎重に投与することとなっている。しかし、フロセミドは新生児で最もよく使用されるループ利尿剤である<sup>1)</sup>。新生児集中治療室において、慢性肺障害、急性呼吸障害、腎不全、心不全、などで投与されることが多く、新生児医療において不可欠な薬物である。また、投与量・用法においても、成人での記載のみられるが、新生児を含めた小児での投与量の記載はない。そこで、その適正使用には、Therapeutic drug monitoring (TDM) が必要である。今回我々は、自動的な固相抽出法による、感度および選択性に優れた高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography : HPLC) を開発し、フロセミドの血中濃度測定法の確立をおこなったので報告する。

## 方法

### 1. 試薬の調整

標準物質のフロセミド、内部標準物質のワルファリンは、和光純薬工業からそれぞれ購入した。標準物質として用いたフロセミドは、1000ng/mL、500ng/mL、250ng/mL になるよ

うに標準溶液の濃度を調整した。また、内部標準物質として用いたワルファリンは、1mg/mL に調整した。

### 2. 使用機器

測定には、HPLC である Co-Sense for BA (島津製作所、京都) を使用した。CBM-20A (システムコントローラ)、SIL-20AC (オートサンプラ)、LC-20AB・LC-20AD (ポンプ)、RF-20Axs (蛍光検出器)、Lab Solutions SHIMADZU LC Solution Version 1.25 (システム) をそれぞれ用いた。また、血清の除タンパクをおこなう前処理カラムは、Shim-pack MAYI-ODS (内径 4.6mm、長さ 10mm) を、分析カラムには、 $\mu$  BondapakTMC18 (内径 3.9mm、長さ 300mm) を使用した。

### 3. 溶媒

前処理カラムには、0.01 Mリン酸二水素カリウム (A) にアセトニトリル (B) を加えたもの (A : B = 62 : 38 (v/v)、pH3.0) を使用した。分析カラムには、0.1M 酢酸緩衝液 (C) にアセトニトリル (B) を加えたもの (C : B = 95 : 5 (v/v)、pH4.7) を使用した。

### 4. 測定方法

測定システムのフローチャートを図1に示す。あらかじめ濾過フィルター (エキクロディスク、日本ポール株式会社、東京) で濾過した血清 90 $\mu$ L に、血清混和後に (1000ng/

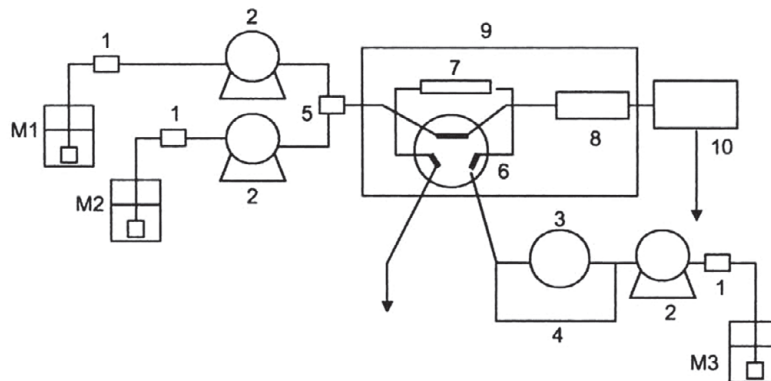


図1. 測定システムの流路図

1 脱気装置, 2 ポンプ, 3 オートサンプラー, 4 希釈バイパスライン, 5 ミキサー, 6 流路切り替えバルブ, 7 前処理カラム, 8 分析カラム, 9 カラムオープン, 10 蛍光検出器

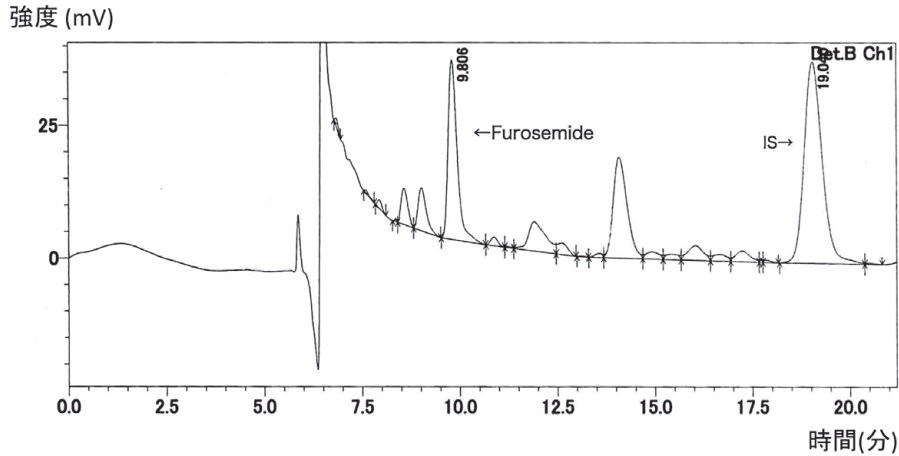


図2. フロセミドと標準物質の測定結果

mL, 500ng/mL, 250ng/mL) になるよう調整した各希釈フロセミドをそれぞれ 10uL 加え, 内部標準物質であるワルファリン (1mg/mL) を 10uL 加えて混和する。そのうち 10uL を高速液体クロマトグラフィーにて測定する。前処理カラムにて前処理カラム用溶媒 (1.5mL/分) により除タンパクおよびフロセミドを吸着させ (4分), 次に高圧流路切り替えバルブを回転させて, 分析用溶媒 (2.0mL/分) によるフロセミドの脱着 (4分) の後, 分析カラムに導入して, 励起波長 225nm, 蛍光波長 389nm で測定する。

### 結果

フロセミドのピークは 10 分に, 内部標準物質のピークは 20 分にそれぞれ検出された (図 2)。検出限界は 0.1ng/mL, 定量限界は 10ng/mL であった。また, 調整した標準物質フロセミド濃度とピーク高さ比との間には良好な直線性が得られた ( $r^2=0.995$ ) (図 3)。回収率は, 両物質とも約 95% であった。

### 考察

今回, Co-Sense for BA を用いた HPLC によるフロセミドの血中濃度を検討した結果, 各検討項目で良好な結果が得られた。この方法により, 少量の血清サンプルで血清のまま HPLC に注入でき広範囲の濃度測定が可能となった。また, 本法では, 前処理を自動化することで, 分析精度が向上した。本法は, HPLC を用いたフロセミドの血中濃度測定において有用であると示唆された。

フロセミド血中濃度の測定方法については, これまでも多くの報告がある<sup>2~4)</sup>。今回我々の開発した方法の最大の利点は, 前処理を自動化した高速液体クロマトグラフィーを使用したことである。自動化することにより, 測定物質の回収率が向上して, 検査精度があがるだけでなく, 前処理における煩雑さと有機溶媒の人体への暴露を回避できた。前処理法に用いる有機溶媒には人体に有害なものが少なくない。前処理で使用するアセトニトリル等の有機溶媒は, 肺,

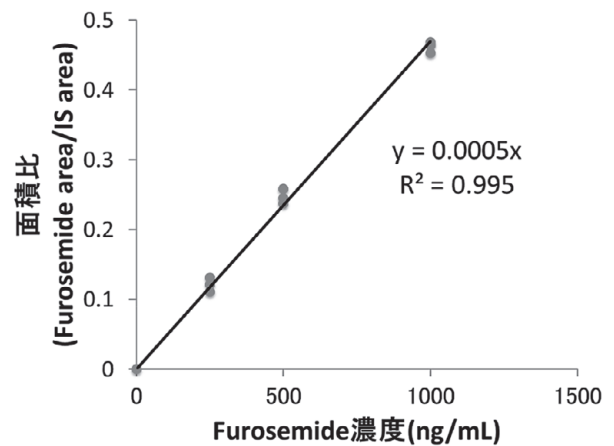


図3. 標準物質フロセミド濃度とピーク高さの比

消化管および皮膚から容易に吸収され全身的影響をもたらすため, 毒物及び劇物取締法で指定されている。これら有害物質への暴露が回避されたことは研究者にとって意義がある。また, 日内変動や日差変動は, 個体の生活情報として用いた。この検討では, 日内変動や日差変動を検討できるだけの試料を集めることができなかった。

新生児, とくに未熟性の強い早産児において, フロセミドの半減期が長いという報告もある<sup>5~7)</sup>。今後, この方法を使用して血中濃度を測定することにより, その薬物動態を解析し, 新生児におけるフロセミドの安全かつ有効な使用方法を確立していきたい。

### 参考文献

- 1) Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* 2006;117:1979-1987.
- 2) 三輪 芳弘, 山路 昭, 中浜 肇, 他. フロセミド及びそ

の代謝物の高速液体クロマトグラフィーによる血漿及び尿中濃度測定と臨床応用. 薬学雑誌 1988;108:1087-1092.

- 3) Lin ET, Smith DE, Benet LZ, Hoener BA. High-performance liquid chromatographic assays for furosemide in plasma and urine. *J Chromatogr* 1979;163:315-321.
- 4) van der Vorst MM, Ruys-Dudok van Heel I, Kist-van Holthe JE, et al. Continuous intravenous furosemide in haemodynamically unstable children after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001;27:711-715.
- 5) Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, Levine RL, Brooks JG. Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1980;97:139-143.
- 6) Tuck S, Morselli P, Broquaire M, Vert P. Plasma and urinary kinetics of furosemide in newborn infants. *J Pediatr* 1983;103:481-485.
- 7) Aranda JV, Perez J, Sitar DS, et al. Pharmacokinetic disposition and protein binding of furosemide in newborn infants. *J Pediatr* 1978;93:507-511.

# 小児患者に適したカンデサルタン シレキセチル粒子状製剤の開発

遠藤 隆浩<sup>1)</sup>, 後藤 正浩<sup>1)</sup>, 中島 英規<sup>2)</sup>, 石川 洋一<sup>2)</sup>, 中村 秀文<sup>2)</sup>, 藤本 純一郎<sup>2)</sup>, 高橋 雅人<sup>1)</sup>

1) 東洋カプセル株式会社

2) 独立行政法人国立成育医療研究センター

Development of Spherical Formulation of Candesartan Cilexetil for Children

Takahiro Endo<sup>1)</sup>, Masahiro Goto<sup>1)</sup>, Hideki Nakajima<sup>2)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>2)</sup>, Hidefumi Nakamura<sup>2)</sup>,  
Junichiro Fujimoto<sup>2)</sup>, Masato Takahashi<sup>1)</sup>

1) Toyo Capsule Co., Ltd., Shizuoka, Japan

2) National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

## 要旨

カンデサルタン シレキセチルは、欧米では小児高血圧の標準的治療薬に位置付けられているが、日本では小児患者は適応外であり、本成分の小児高血圧症への適用を望む意見が公開されている。本研究では、小児患者の病態に基づいた適切な投与量調整が可能となる製剤の開発を目的とし、1粒あたり0.125mgのカンデサルタン シレキセチルを含有した直径2mmの粒子状製剤を開発した。体重10kgの乳児に必要な0.5mgのカンデサルタン シレキセチルは、4粒のカンデサルタン シレキセチル粒子状製剤で投与可能となり、必要に応じて、1日2回分割投与も可能となる。カンデサルタン シレキセチル粒子状製剤について、製剤性能の評価のために日本薬局方一般試験法 含量均一性試験を実施したところ、判定値5.18となり、規格に適合した。また、本製剤とプロプレス錠について、日本薬局方一般試験法 溶出試験により溶出性を試験したところ、後発医薬品の同等性ガイドラインの定める溶出性の類似の判定となった。さらに加速試験(40°C, 75% RH, 6ヶ月)を実施し、製剤の安定性の傾向を観察した。その結果、本製剤は6ヶ月時点でカンデサルタン シレキセチル含量99.4%と良好な安定性を示した。粒子状製剤は、カンデサルタン シレキセチル以外にも様々な薬物に応用が可能と考えられ、投与量調整の性能以外にも小児向けの医薬品として好適な剤形となり得る可能性を秘めており、臨床評価等の更なる検証が望まれる。

## 緒言

現在国内で承認されている小児高血圧症治療薬はフロセミドのみであり、多様な病態に基づく高血圧の治療のためにアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(Angiotensin Receptor Blockers; ARB)の小児適用が求められている。ARBのひとつであるカンデサルタン シレキセチル(Candesartan Cilexetil; CC)は、国内外で高血圧治療の第一選択薬として広く臨床使用され、欧米では小児高血圧の標準的治療薬に位置付けられている。また、厚生労働省の推進する医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の企業への開発要請においても、CC製剤の小児高血圧症への適用

を望む意見が公開されている。日本小児循環器学会の要望するCCの小児用量は、1日用量として、1~5歳0.05~0.4mg/kg、6歳以上2~8mg/kgを、1日1回又は2回分割にて経口投与するとなっているが、市販のCC製剤(プロプレス錠)は、2mg, 4mg, 8mg, 12mgの4規格の錠剤であり、2mg以下で使用するには投与量調整が困難である。2mg以下の調剤が必要な際は、粉碎、倍散等の操作をおこなうが、CCは圧力や熱に不安定なため<sup>1,2)</sup>、調剤による影響に注意を要する。本研究では、小児患者の病態に基づいた適切な投与量調整が可能となるCC製剤の開発を目的とした。特に、投与量調整が細くなる、1歳以上6歳未満の乳幼児の患者を想定し、CCとして0.05~0.4mg/kgの投与量調整が可能であることを目指した。含量精度を確保するために、液状のCC分散液から直接粒子化する工程を設け、更に熱や圧力による影響を受けない製造方法を考案した。粒子の形状は、古くから服用実績の知られた「宇津救命丸」を参考とした。なお、製剤性能の評価として、製剤均一性、溶出性、安定性について評価を行った。

## 対象と方法

【検体】0.05~0.4mg/kgの投与量調整を想定し、1粒にCCとして、0.125mgとなるφ2mmの粒状の製剤を作製した。日局ゼラチン、日局濃グリセリン、精製水(23:7:70)を40°Cで加温溶解した基剤溶液にCCを投入し、ウルトラミキサー(IKA社製T-50Basic)を使用して、均一なCC分散溶液を調製した。得られた分散溶液をポンプでノズルに送液し、ノズル出口先端から一定に吐出される流れに一定間隔の振動を与え、粒状物を得た。粒状物は自らの界面張力により球状となり、同時にクーラントと呼ばれる約5°Cの油中で冷却され、ほぼ真球の形状となる(図1)。この段階では、粒状物は水分を多く含むため、25°C 30% RHの環境で水分を除去し、「CC粒子状製剤(CC-SF; Candesartan Cilexetil - Spherical Formulation)」を得た(図2)。得られたCC-SFは、低用量の包装形態(図2)とし、試験に供した。【製剤試験】CC-SFについて、製剤均一性試験、溶出試験、安定性試験(含量、類縁物質)を実施した。製剤均

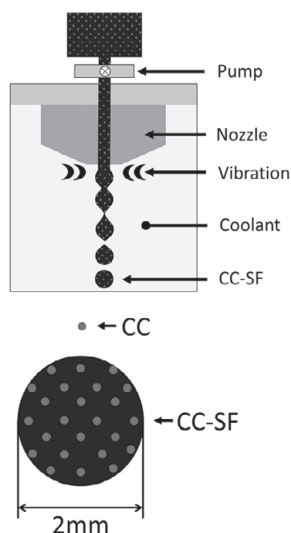


図1. 製造模式図及びCC-SFの模式図

図中 Pump により CC 分散溶液を Nozzle に一定流量で供給する。吐出される溶液に一定間隔の振動を与えることで、均一な粒状物を得る。乾燥後の CC-SF は、直径約 2mm の球状となる。

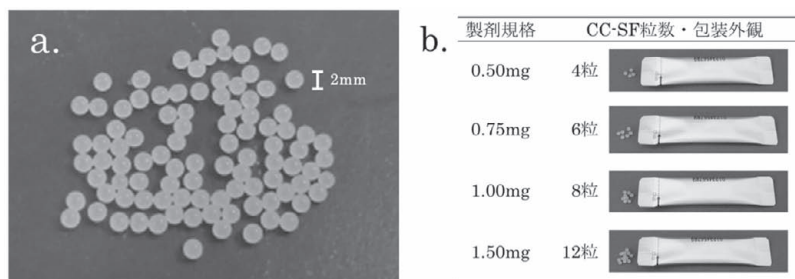


図2. CC-SFの外観及び製剤規格と包装外観

a. は CC-SF の外観。b. は包装外観。CC 含量 0.5mg の時は CC-SF4 粒。同様に 0.75mg で 6 粒, 1.0mg で 8 粒, 1.5mg で 12 粒となる。

表1. 製剤均一性

試験回数	1粒含量 (%)	1粒含量の平均 (%)	標準偏差	判定値
1	103.9			
2	101.9			
3	99.5			
4	100.6			
5	104.4			
6	104.1	102.5	1.74	5.18
7	103.6			
8	103.1			
9	100.5			
10	103.3			

一性試験及び溶出試験は、日本薬局方 一般試験法 製剤均一性試験<sup>3)</sup> 及び溶出試験<sup>4)</sup> に準じた。溶出試験は、市販の CC 製剤 (プロプレス錠 2 製造番号 OJ585 及びプロプレス錠 12 製造番号 OJ596) を比較対照として用いた。溶出試験及び安定性試験 (含量) における CC の定量方法は、日本薬局方 医薬品各条「カンデサルタン シレキセチル錠」<sup>5)</sup> の定量法の項を参照した。CC-SF は、錠剤と製造方法及び添加剤が異なる。そのため、CC-SF の添加剤であるゼラチンや濃グリセリンが試験を妨害しないことを予め確認し、本定量法を採用した。安定性は、包装した CC-SF を 40℃ 75% RH 環境に暴露し、経時的な変化を観察した。安定性試験 (類縁物質) の測定は、日本薬局方 医薬品各条「カンデサルタン シレキセチル錠」<sup>5)</sup> の方法に準拠した。試験実施に際し、予め CC-SF の賦形剤の影響がないことを確認した。類縁物質の経時的増加は、CC 製剤 (プロプレス錠 12 Lot.OJ596) と比較することで、安定性を確認した。本試験は、高速液体クロマトグラフィー (島津製作所製 LC-2010A), HPLC カラム (GL サイエンス製 ODS-3), 溶出試験器 (富山化学製 NTR-6100A) 及び恒温恒湿槽 (ナガノサイエンス製 LH21-13M) を使用した。

## 結果

【製剤均一性試験】製剤均一性試験法は、個々の製剤の間で有効成分含量の均一性の程度を示すための試験であり、本来は 1 錠や 1 包の製剤単位に適用される試験である。

本研究では、錠剤やカプセル剤と同様の判定式を採用し、微粒化した CC-SF 製剤 1 粒を対象に判定値を求めた。1 粒の CC 含量は 0.125mg/粒を 100% として算出し、繰り返し 10 回の含量測定を行った。日本薬局方で規定される製剤の含量均一性は、「判定値 15.0% を超えない」ときに適合となる。CC-SF 製剤で試験した結果、判定値は 5.18 となり、CC-SF 製剤は日本薬局方が規定する経口固形剤の含量均一性を有していた (表 1)。

【溶出試験】後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>6)</sup> に従い、CC-SF とプロプレス錠 2 ならびにプロプレス錠 12 の溶出性を比較した。CC-SF16 粒 (CC として 2mg) とプロプレス錠 2 の溶出性を比較した結果、判定時点である 10 分、20 分の時点で両者の溶出率の差は ± 15% 以内であり、ガイドラインの類似性の判定基準に合致した (図 3)。同様に、CC-SF96 粒 (CC として 12mg) とプロプレス錠 12 を比較した結果、判定時点である 10 分、60 分の時点で両者の溶出率の差は ± 15% 以内であり、ガイドラインの類似性の判定基準に合致した (図 4)。

【安定性試験 含量】CC-SF について、保存条件 40 ± 2℃, 75 ± 5% RH で 6 ヶ月間の CC 含量推移を測定したところ、試験開始時 100.8%, 6 ヶ月時点で 99.4% であり、極めて安定していた (図 5)。

【安定性試験 類縁物質】プロプレス錠 12 について、保存条件 40 ± 2℃, 75 ± 5% RH で試験開始時及び 6 ヶ月時点、ならびに CC-SF の 6 ヶ月時点の純度試験 HPLC チャー



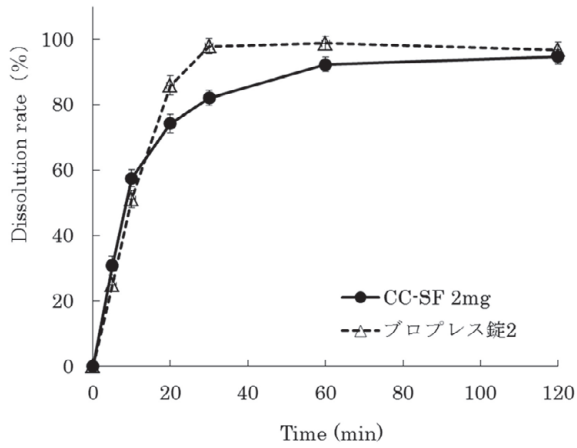


図3. CC-SF 2mgとプロプレス錠2の溶出挙動  
溶出試験 (パドル法 50rpm), Mean ± S.D. n=6

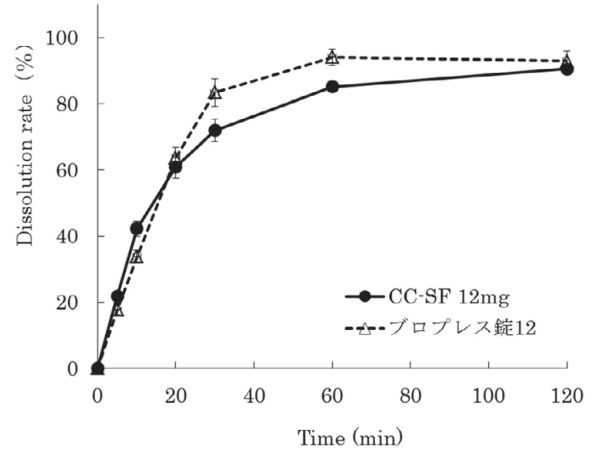


図4. CC-SF 12mgとプロプレス錠12の溶出挙動  
溶出試験 (パドル法 50rpm), Mean ± S.D. n=6

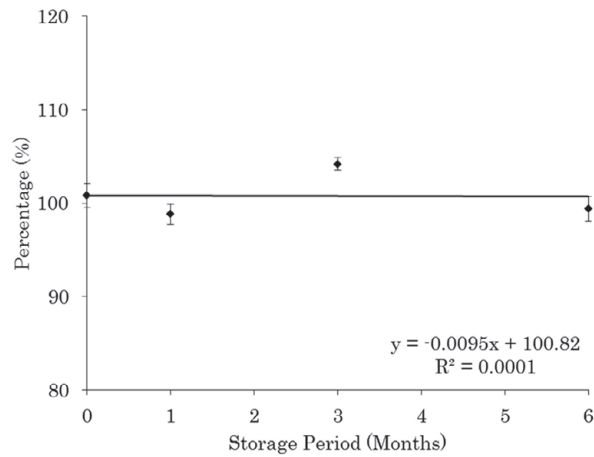


図5. 安定性試験 含量

40°C 75% RH に保存した CC-SF の含量推移を示す。Mean ± S.D. n=3

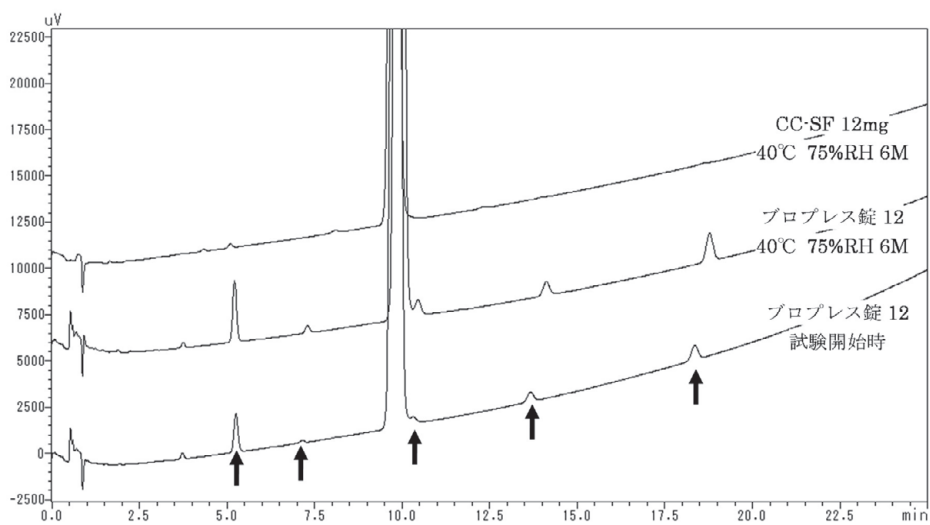


図6. 安定性試験 純度試験

CC-SF12mg 及びプロプレス錠 12 について、40°C 75% RH, 6ヶ月保存した際の、類縁物質の増加傾向を示すクロマトグラム。矢印で示されるピークが類縁物質。

トを比較した(図6)。図6中リテンションタイム9.5分の最大ピークがCCのピークであり、矢印で示された数個のピークは、CCの類縁物質を示す。プロプレス錠12は、経時的に類縁物質のピーク面積の増大が観察されたが、CC-SFは、6ヶ月時点で類縁物質のピーク面積は比較的小さかった。

## 考察

本研究では、1～5歳の乳幼児の患者を想定し、CCとして0.05～0.4mg/kgの投与量調整が可能となるCC含量0.125mg/粒のCC-SFを開発した。体重10kgの小児患者にCC 0.5mgを投与する時は、CC-SF 4粒となり、体重15kgの小児患者にCC 0.75mgを投与する時は、CC-SF 6粒となる。同様の小児患者に1日2回分割投与が必要な際は、それぞれCC-SF 2粒を2回投与、CC-SF 3粒を2回投与、とすることができる。現在、臨床で入手できる最小規格のCC製剤は、プロプレス錠2(CC含量2mg)であり、乳幼児への投与の際は、剤形変更が必須となる。粉碎や倍散等の調剤操作を要さず、臨床上必要となる小児用量を投与可能とするCC-SFは、調剤の手間を減らせる有用な製剤と考えられる。またCCは熱や圧力に不安定な性質であるが、特別な調剤操作がいらぬCC-SFは、CCの安定性の点でも有用と考えられる。さらに、直径2mmの形状は、伝統的な乳幼児を対象とした薬である「宇津救命丸」と類似しており、飲みやすさの性能も期待できる。本研究では、CC-SFの製剤性能を、製剤均一性、溶出性及び安定性(含量、類縁物質)の項目で評価した。製剤均一性試験は、錠剤、カプセル剤、分包剤等の1製剤単位の有効成分の含量ばらつきを評価する試験であるが、CC-SF 1粒単位で実施した結果、日本薬局方が規定する含量均一性を有していた。この結果は、直径2mmのCC-SF 1粒が、錠剤1錠やカプセル剤1カプセルの含量ばらつきと同等であることを示している。溶出性について、市販製剤の最小規格と最大規格であるプロプレス錠2とプロプレス錠12を対照とし、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、同規格のCC-SFと比較した。その結果、同ガイドラインの判定基準より、CC-SFと対照製剤は溶出性が類似していることが示された。溶出性はin vivoの著しい吸収の差異を予測するうえで重要な指標であり、プロプレス錠とCC-SFの治療学的な有効性が同等であることを推測する結果が得られた。CC-SFの安定性に関して、CC含量及び製剤中の類縁物質の増加傾向を観察することで評価を行った。CC-SFの含量は、室温流通3年を推測する40℃75%RH6ヶ月暴露において極めて安定であり、また、CC-SFは、対照としたプロプレス錠12と比較し、類縁物質の増加が抑えられていた。このことからCC-SFは、含量及び類縁物質の点で安定であることが示された。

以上のとおり、CC-SFは小児における投与量調整を可能とする臨床上有用な製剤となり得ることが推察された。小児薬物療法では、小児に使用される約8割が小児投与の用法・用量に関する記載がない適応外使用医薬品であること<sup>7)</sup>が問題とされ、現在まで小児患者に係わる多くの関係者がこの

問題解消のために活動を行っている。小児科領域に関する医薬品剤形に関しては、厚生労働科学研究 小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究<sup>8)</sup>に詳細の報告がある。そこでは、小児用剤形のない医薬品において、薬剤師による調製・調剤だけでは対応に限界のある医薬品が存在することから、開発初期からの小児用剤形の開発企画が必要であることが示されている。また、病院薬剤部での院内製剤での工夫により、小児用硫酸ポリミキシンBシロップ剤等を調剤した報告<sup>9)</sup>や小児用製剤であってもその服用改善が必要である実態<sup>10)</sup>、さらに国内外の小児用製剤の現状とともに、日本の製剤化技術による小児用製剤への発展を望む報告<sup>11)</sup>等、小児用製剤の多面的な問題が提起されている。中でも、錠剤や顆粒剤を粉碎により散剤に剤形変更した場合に、味、匂いの悪さから服用に支障をきたすケースは、小児患者にとって深刻な事象となる。本研究では、小児への適応外使用の際に錠剤を剤形変更する必要があるCC製剤を、特別な調剤操作を要さずに小児患者に投与可能となるCC-SFを提案することができた。粒子状製剤(SF)はCC以外の薬物に対しても適用することが可能であり、投与量の微量調整を要する様々な薬物に対して応用が期待できる。また、SF製剤は賦形剤としてゼラチンを利用しており、剤皮構造を付すことで、カプセル剤やコーティング錠剤と同様に、薬物の味や匂いをマスキングすることも期待できる。なお、SFは直径約1mmから約5mmまでサイズを変更することが可能であり、SFのサイズに応じた小児患者の年齢と飲みやすさの関係も重要な課題と考えられる。今後はSFのCC以外の薬物への適用、SFの「マスキング」性能や「飲みやすさ」に関して、検討を進めたい。

## 文献

- 1) Subba RDV, Radhakrishnanand P, Suryanarayana M V, Himabindu V. A Stability-Indicating LC Method for Candesartan Cilexetil. *Chromatographia*. 2007;66:499-507.
- 2) Mohan A, Shanmugavel S, Goyal A, Venkataraman BR, Saravanan D. Identification, isolation, and characterization of five potential degradation Impurities in candesartan cilexetil tablets. *Chromatographia*. 2009;69:1211-1220.
- 3) 日本公定書協会 編 第十六改正日本薬局方 一般試験法 製剤均一性試験 <6.02> 110-112 じほう(2011)
- 4) 日本公定書協会 編 第十六改正日本薬局方 一般試験法 溶出試験 <6.10> 118-122 じほう(2011)
- 5) 日本公定書協会 編 第十六改正日本薬局方 医薬品各条 カンデサルタン シレキセチル錠 543-545 じほう(2011)
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. <http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/guideline.html>
- 7) 森田修之. 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. 厚生科学研究, 平成12年度研究報告書2001;pp.38-65.
- 8) 石川洋一. 小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と, 剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究. 厚生労働科学研究, 平成21年度総括・分担研究報告書2010;pp.1-8.
- 9) 一澤正之, 城武昇一. 薬を「飲み込む」—その実態, 問題点, 解決法と服薬指導—. 薬局2000;51:1417-1423.
- 10) 下川健一, 板橋知子, 山崎紀子, 日野文男, 石井文由. 小児用製剤の服用改善に関する調査. 医療薬学2009;35:662-668.
- 11) 米子真記. 小児用製剤. 薬剤学2012;72:349-352.

# 遺伝性球状赤血球症の乳児における 第三世代エリスロポエチン製剤使用経験

河田 興, 阿水 利沙, 北 誠, 豊田 有子, 石塚 哲也, 黒須 英雄, 鶴田 悟, 秋山 祐一  
国立病院機構 京都医療センター 小児科

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Erythropoietin Beta Pegol in Hereditary Spherocytosis Infant

Kou Kawada, Risa Asui, Makoto Kita, Yuko Toyoda,  
Tetsuya Ishizuka, Hideo Kurosu, Satoru Tsuruta, Yuichi Akiyama  
Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

## 要旨

遺伝性球状赤血球症の乳児で、生後9週にエポエチンアルファ (rhEPO) からポリエチレングリコール化したエポエチンベータペゴル (CERA) へ変更し、CERAの薬物動態学的、薬物力学的検討を行った。rhEPO 1000 IU/kg/wをCERA 10 μg/kg/2wへ変更し (最大50 μg)、初回投与後2週おきに生後29週まで、以降4-5週おきに1歳まで投与し、経時的にエリスロポエチン (EPO) 血中濃度とともにヘモグロビン (Hgb) 値、総網状赤血球数を測定した。有害事象の発生を調査した。

CERA開始後の生後29週までのHb値は6.7-8.0 g/dL、総網状赤血球数は350-750 × 10<sup>9</sup>/Lを維持し、EPO血中濃度は361-1191 mIU/mLと測定された。CERA投与量・EPO血中濃度と総網状赤血球数は正の相関を認めた。CERA投与継続中の生後33週以降の1歳までのEPO血中濃度は1000 mIU/mL以上に経時的に上昇したが、総網状赤血球数、Hb値は上昇しなかった。1歳までHb値は6.2 g/dL以上に維持され、輸血はなく、血圧上昇や血液生化学検査値異常は認めず、HS患児の輸血回避にCERAは有用であった。

## はじめに

新生児に早発黄疸を呈することのある遺伝性球状赤血球症は新生児溶血性貧血の一つで、黄疸と貧血を主症状とする赤血球膜異常による疾患である。診断は小型濃染性球状をとる赤血球形態異常の割合が多いことで疑い、赤血球膜の表面のband 3をフローサイトメトリーで検出する方法で診断が行われている<sup>1-3)</sup>。

エリスロポエチン製剤は腎性貧血に対して開発され、現在新生児・乳児に対しては未熟児貧血に対して日常的に使用されており、有効性・安全性に対しては広く検討されている。未熟児貧血に対し輸血の回数を減らす上でエリスロポエチン製剤が有用であることが示されている<sup>4,5)</sup>。

遺伝性球状赤血球症における貧血の程度は様々で、成人期に貧血を指摘されて診断される軽症のものから、早期新生児に交換輸血を行う重症のものまで幅広い。未熟児貧血の適応がある第一世代のエリスロポエチン製剤について

は、遺伝性球状赤血球症に対する使用経験とその有用性に関する報告がある<sup>6,7)</sup>。

最近、エリスロポエチン製剤は糖鎖を付加した第二世代製剤、ポリエチレングリコール化した第三世代製剤が長時間作用型製剤として開発され、腎性貧血だけではなく、抗がん剤使用時などの貧血に対する有用性と安全性が報告されている<sup>7)</sup>。ただし、これらの新生児や乳児に対する使用経験の報告はない。

今回、遺伝性球状赤血球症の新生児溶血性貧血発症例に対して、外来での週2回投与のため頻回受診を要する第一世代のエリスロポエチン製剤から2週 (もしくは4週) に1回投与が可能となる第三世代の製剤への変更を行い、その使用に際し、第三世代のエリスロポエチン製剤の有用性と安全性を検討した。

## 症例

症例：生後9週 男児

主訴：溶血性貧血

家族歴：3歳兄 鉄欠乏性貧血

周産期歴：母体の妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病合併のため在胎36週0日、帝王切開で前産で出生した。出生体重2020g、Apgar 1分値9点、5分値10点であった。低血糖を認め、補液を実施し、日齢3から黄疸で光療法をおこなった。

現病歴：日齢11 Hb 8.1g/dL、TBil 23.8 mg/dLであり、溶血性貧血と黄疸を認め、加療目的で当院NICUに入院した。強力な光療法と赤血球輸血、フェノバルビタールの投与を行った (図1)。小型球状赤血球の存在と日齢28赤血球膜バンド3値が39.3% (基準値47-60%) と低値で遺伝性球状赤血球症 (HS) と診断した。日齢30 エポエチンアルファ (rhEPO) を開始し退院した。当院の倫理委員会の承認後、両親に説明し、同意を得て、エポエチンベータペゴル (CERA) を開始した。

現症：体重3.855 kgで貧血を認めた。黄疸軽度。仰臥位での血圧は81/43 mmHg。小さな臍ヘルニアと右陰嚢水腫を認めた。大泉門2横指開大、平坦。呼吸清、心音整で心雑音なし。腹部平坦軟。肝臓2横指、脾臓1.5横指触知。

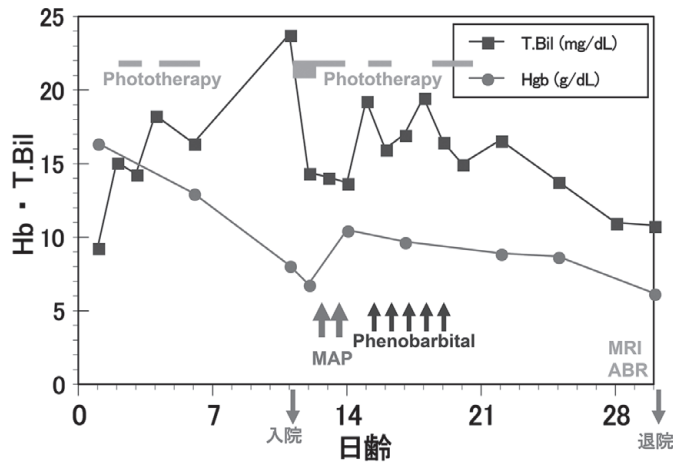


図1. 新生児期の経過

日齢11にHb 8.1 g/dL, TBil 23.8 mg/dLで入院となった。光療法, 赤血球輸血, フェノバルビタールの投与を行い日齢30に軽快退院した。

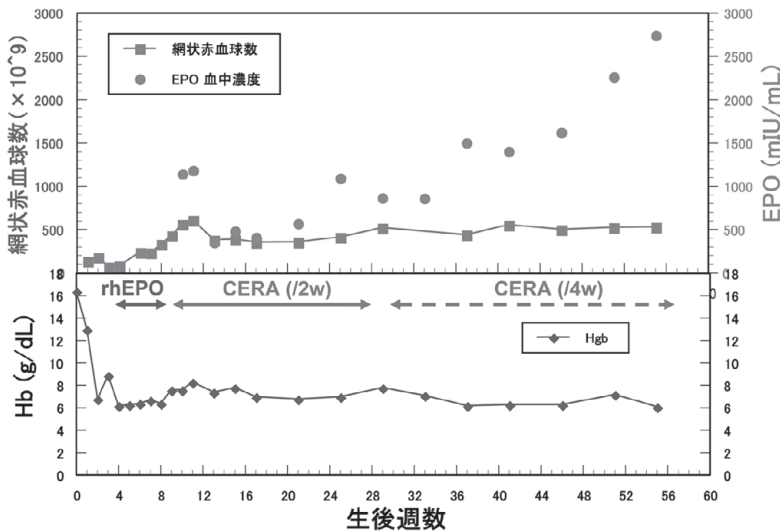


図2. 1歳までの治療経過と総網状赤血球数, EPO 血中濃度及びHb値の変化  
生後9週のCERA治療開始後2回は1週間隔, 以後2週間隔, 生後29週以降4-5週間隔でCERAを皮下投与した。

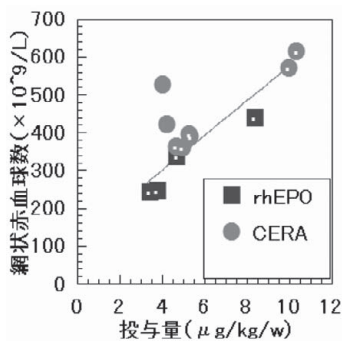


図3. エリスロポエチン製剤投与量とEPO血中濃度との関係

CERA投与前と投与後8回後までのエリスロポエチン製剤投与量 (rhEPO 1000 IU=CERA 5 μgで換算) とEPO血中濃度を検討した。投与量とEPO血中濃度に正の相関を認めた ( $r = 0.856, p = 0.0003, n=12$ )。

## 方法

生後2週でMAP血を輸血した後, 生後4週よりrhEPOを週2回1000 IU/wから開始し生後7週は1500 IU/w 生後8週は3000 IU/wに増量した。鉄剤は生後8週より開始し, 鉄として4 mg/kg程度の溶性ピロリン酸第二鉄を生後36週まで併用した。生後9週から, 10週, 11週とCERAを10 μg/kg/w皮下注投与し, 以降2週おきに生後29週までCERAを50 μg/2w (5 μg/kg/w)を, 以降4-5週おきにCERAを50 μgを1歳まで皮下注投与を継続した。体重の増加とともに投与量は5 μg/kg/wから2.8 μg/kg/wまで低下した。

生後21週までは生後19週を除き毎回, CERA投与前に採血し, 赤血球数, Hb値, 総網状赤血球数, エリスロポエチン (EPO) 血中濃度を測定し, 前回のCERA投与量と総網状赤血球数, EPO血中濃度を経時的に検討した。

以降は4-5週おきのCERA投与と採血を実施し経時的な総網状赤血球数, EPO血中濃度を経時的に検討した。

EPO血中濃度は三菱化学メディエンスに依頼してRIA法(二抗体法)で血清を測定した。総網状赤血球数は血液をニューメチレンブルーで染色後, VCSフローサイトテクノロジー法で, 赤血球数, Hb値とともにベックマン・コールターLH 750を使用して測定した。

## 薬物動態的・薬物作用学的検討

生後6週から29週までrhEPO及びCERA投与量と投与後2週のエPO血中濃度と総網状赤血球数との関係の解析を行った。EPO血中濃度は生後8週から, 総網状赤血球数は6週から29週まで検討を行った。それぞれの単回帰分析を行い,  $p < 0.05$ を有意とした。

## 結果

CERA開始後の生後29週までのHb値は6.7-8.0 g/dL, 総網状赤血球数は350-750 ( $\times 10^9/L$ )を維持し, EPO血中濃度は361-1191 (mIU/mL)と測定された(図2)。生後29週までのrhEPOをCERAで換算した投与量およびCERA投与量と, EPO血中濃度, 総網状赤血球数とはそれぞれ正の相関を認めた(図3, 図4, 図5)。投与量と総網状赤血球数には $r = 0.856, p = 0.0003 (n=12)$ , CERA投与量とEPO血中

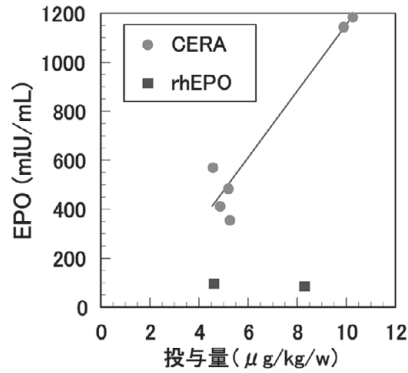


図4. エリスロポエチン製剤投与量と総網状赤血球数との関係

CERA 投与前と投与後8回後までのエリスロポエチン製剤投与量 (rhEPO 1000 IU=CERA 5 μg で換算) と総網状赤血球数に正の相関を認めた ( $r = 0.964, p = 0.0002, n=6$ )。

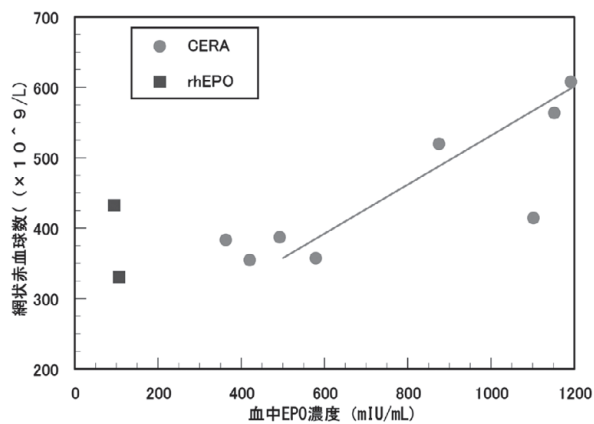


図5. EPO 血中濃度と総網状赤血球数との関係

CERA 投与前と投与後8回後までのエリスロポエチン製剤投与量 (rhEPO 1000 IU=CERA 5 μg で換算) とEPO 血中濃度を検討した。CERA 投与後のEPO 血中濃度と総網状赤血球数に正の相関を認めた ( $r = 0.826, p = 0.0115, n=8$ )。

濃度には  $r = 0.964, p = 0.0002 (n=6)$ , CERA 投与中のEPO 血中濃度と総網状赤血球数には  $r = 0.826, p = 0.0115 (n=8)$  の正の相関を認めた。CERA 投与継続中の生後33週以降の1歳までのEPO 血中濃度は1000以上 (mIU/mL) に経時的に上昇したが、総網状赤血球数、Hb値は上昇しなかった (図2)。1歳までHb値は6.2 g/dL以上で維持された。

1歳までの経過で血圧上昇はなく、血液生化学的な異常や身体発育、精神運動発達遅滞は認めなかった。定期的な予防接種を実施できた。脾臓は1歳で4横指触知し、全身皮膚で貧血を認めた。

### 考案

HSは赤血球膜異常症では頻度が一番高く、罹患率は1/2000程度とされている<sup>2)</sup>。常染色体優性遺伝とされているが、患者の25%は家族歴がなく、溶血所見(網状赤血球数増多と間接型高ビリルビン血症)と赤血球形態、赤血球

膜バンド3で診断される<sup>1~3)</sup>。本児の家族歴はなく、新生児期に重症な黄疸と貧血で発症し、赤血球形態と赤血球膜バンド3で診断された。新生児期の赤血球抵抗試験は実施及び判定が難しく<sup>9~11)</sup>、本児では実施しなかった。赤血球膜異常の膜蛋白分析及び遺伝子解析は実施していない。

HSの重症度は貧血の程度に依存する。輸血が生後1年では7-8割が必要であり、以後は1-3割程度とされる。生後数ヶ月間の内因性EPO産生が減少する時期のrhEPO製剤投与が試みられている<sup>6,7)</sup>。

Tchernia Gら<sup>6)</sup>は、ESPFIの溶血性貧血ワーキンググループ(EU, スイス)で1995-98年の在胎期間33-40週で出生の16名のHSの報告をしている。これら16名のうち14名が新生児黄疸を発症し、うち11名が光療法を行っている。赤血球膜分析及び浸透圧試験でHSと診断を行って、rhEPOを500-1000(1500) IU/kg/wを48-270日(平均139日)治療継続した結果、rhEPO製剤に対して反応10名 部分反応3名 不良3名とし、治療中断理由として頻回投与 血

小板増多 効果不十分が上げられている。

Hosono Sらの報告<sup>7)</sup>では日齢21のHS児にEPOを5週間、鉄剤を併用して400 IU/kg × 2回 / 週使用し、輸血を回避した1例を詳細に報告している。

いずれも新生児で生理的に生ずる内因性のEPO産生が不良でEPO血中濃度が上昇せず、総網状赤血球が減少し、貧血が進行する期間を外因性のrhEPO製剤でカバーする治療である。

一方、エリスロポエチン製剤は糖鎖を付加した第二世代製剤、ポリエチレングリコール化した第三世代製剤が長時間作用型製剤として開発され、腎性貧血だけではなく、抗がん剤使用時などの貧血に対する有用性と安全性が報告されている<sup>8)</sup>。主な改良点は、長時間作用による投与回数減少をコンセプトにしており、今回のrhEPOからCERAへの製剤変更時の投与量換算は成人で腎性貧血などで使用されている換算量を参考に乳児で実施検討した。今までにCERAの新生児や乳児に対する使用経験の報告はなく、本児への使用が最初の経験であり、HS乳児へのCERAの投与時にEPO濃度測定とHb値、総網状赤血球数を経時的に検討した。

本児ではrhEPO 1000 IU/kg/wからCERA 10 μg/kg/2wへ変更投与開始した。体重増加にともなう増量は制限し50 μgを1回の最大CERA投与量とした。外来で初回のみ予定とは異なり2週続けて2回投与を行ったことにより図らずもCERA投与量の検討が実施できた。以降2週毎計8回投与までを薬物動態的、薬物力学的な検討をした。以降はCERA投与間隔が4-5週ごとに変更されたこと、EPO血中濃度上昇に反映される内因性EPOの影響が大きいため、薬物動態的、薬物力学的な検討対象としなかった。生後29週までではHb値は6.7-8.0 g/dL、網状赤血球数は350-750 (× 10<sup>9</sup>/L)を維持した。内因性EPOとCERAによる血中EPO濃度換算は必要であるが、CERA投与後のEPO血中濃度は350-1200mIU/mLと測定された。rhEPOをCERA換算したrhEPO、CERAの投与量とEPO血中濃度および総網状赤血球数とは正の相関を認めた。さらに、EPO血中濃度と網状赤血球数とは正の相関を認めた。今回の投与量では、網状赤血球数に反映されるEPO製剤の効果とEPO血中濃度が用量依存性であることが示された。これは従前言われているrhEPOと同様の結果であった。また、CERA投与量はrhEPO 1000 IU/kg/wがCERA 10 μg/kg/2w相当と考えられた。

本児の生後33週以降の血中EPO濃度上昇は主に内因性のEPO産生能の回復による増加を反映し、さらに総網状赤血球数は高値を維持したにもかかわらずHb値は低値だったのは脾腫の進行などに伴う赤血球消費亢進が主な理由と考えられた。結果的にHb値は低値で1歳までCERA投与中止は出来なかったが、貧血に対して内因性のEPOが充分反応していたことが考えられた。

今後は感染症合併などに伴う貧血進行時の輸血併用後など一時的な内因性のEPO産生低下時にCERAを併用することを考慮している。

生後9週から1歳まで血圧上昇や血液検査値異常は認めず、HS患児の輸血回避にCERAは有効で安全に使用できた。この間感染症などの合併はなく、高血圧や血液検査異常も認めず、定期的な予防接種も実施できた。

ポリエチレングリコール製剤使用によってポリエチレングリコールへの抗体産生は非常に珍しいものの、ヒトでもその可能性が指摘されている<sup>12)</sup>。本児では抗体産生の有無の検討は行っていないが、経験例がない乳児期のCERA使用であり充分観察をする意義はあるだろう。

本報告では乳児におけるCERAの薬物動態と薬物力学を初めて報告した。小児においてCERA投与時の薬物動態(EPO血中濃度)と薬物力学(総網状赤血球数)を検討することで、新生児を含め小児でのCERAの使用がより有効で安全に使用できることが期待される。今後の本児の貧血持続に対しては脾臓摘出術や脾臓塞栓術を考慮していく予定である。

## 文献

- 1) 和田 秀穂. 【小児疾患診療のための病態生理】血液・腫瘍性疾患 遺伝性球状赤血球症. 小児内科 2009; 41:1088-1092.
- 2) 山内 裕美子, 井手口 裕, 加藤 純子, 早野克典, 山根正之, 津本尚美, 狐塚善樹. Eosin-5-maleimideを用いた赤血球膜 band 3 定量法により新生児期に診断しえた遺伝性球状赤血球症の2例 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45:166-170.
- 3) 美野 陽一, 坂田 晋史, 宮原 史子, 他. 生後2週目に重症黄疸を呈し, eosin-5'-maleimideを用いた赤血球膜 band3 定量法にて診断しえた遺伝性球状赤血球症の早産児例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2010; 22:680.
- 4) Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;19:CD004863.
- 5) Ohlsson A, Aher SM. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;19:CD004868.
- 6) Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. Hematol J 2000;1:146-152.
- 7) Hosono S, Hosono A, Mugishima H, et al. Successful recombinant erythropoietin therapy for a developing anemic newborn with hereditary spherocytosis. Pediatr Int 2006;48:178-180.
- 8) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006;368:947-953.
- 9) Christensen RD, Henry E. Hereditary spherocytosis

- in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2010;125:120-125.
- 10) Schröter W, Kahsnitz E. Diagnosis of hereditary spherocytosis in newborn infants. *J Pediatr* 1983;103:460-463.
- 11) 野村 豊樹, 岩本 彰太郎, 本田 貴子, 他. 遺伝性球形赤血球症 12 例の臨床的検討 (第 1 編) 病歴および診断時検査所見 *小児科診療* 1995;58:2099-2103.
- 12) Armstrong JK, Hempel G, Kolling S, Chan LS, Fisher T, Meiselman HJ, Garratty G. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007;110:103-111.



## 一般演題 (抄録)

# リネゾリドの新生児医療機関への実態調査 (未熟児新生児領域における適応外使用薬品に関する研究)

中村 信嗣<sup>1)</sup>, 小谷野 耕佑<sup>2)</sup>, 安田 真之<sup>2)</sup>, 日下 隆<sup>2)</sup>, 磯部 健一<sup>1)</sup>,  
山崎 俊夫<sup>3)</sup>, 平野 慎也<sup>4)</sup>, 近藤 裕一<sup>5)</sup>, 近藤 昌敏<sup>6)</sup>, 伊藤 進<sup>1)</sup>

- 1) 香川大学 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,
- 3) 藤田保健衛生大学医学部, 4) 大阪府立母子保健総合医療センター,
- 5) 熊本市市民病院, 6) 東京都立小児総合医療センター

The Investigation into the Actual Condition of Linezolid in the Neonatal Medical Institutions in Japan  
(The Research of the Off Label Use Drugs for the Premature Neonates in Japan)

Shinji Nakamura<sup>1)</sup>, Kosuke Koyano<sup>2)</sup>, Saneyuki Yasuda<sup>3)</sup>, Takashi Kusaka<sup>2)</sup>, Kenichi Isobe<sup>1)</sup>, Toshio Yamazaki<sup>3)</sup>,  
Shinya Hirano<sup>4)</sup>, Yuichi Kondo<sup>5)</sup>, Masatoshi Kondo<sup>6)</sup>, Susumu Itoh<sup>1)</sup>

- 1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University
- 2) Maternal Perinatal Center, Faculty of Medicine, Kagawa University
- 3) Department of Pediatrics, School of Medicine, Fujita Health University
- 4) Department of Neonatology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
- 5) Department of Neonatology, Kumamoto City Hospital
- 6) Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

### 背景

リネゾリド(商品名: ザイボックス, LZD)は, メチシリン耐性ブドウ状球菌(VRE)の細菌感染症に対する治療薬である。本邦では成人の適応はあるが小児への適応はない。今回, 本邦での公知申請のために使用実態調査が厚労省から必要と指摘を受け, 新生児領域について日本未熟児新生児学会薬事委員会で検討を行った。

### 目的

LZDの本邦の新生児患者における使用実態を把握し, LZDの用法・用量の実態及び安全性を明らかにする。

### 対象・方法

製薬企業からの「リネゾリド使用実態調査 症例報告」について, 日本未熟児新生児学会薬事委員により内容を確認した。製薬企業は, 作成された症例報告書について医薬品機構の承認を得た上で, 日本未熟児新生児学会での実態

調査を依頼し, 対象はNICU入院例とした。新生児医療連絡会総会において会員メールで調査を依頼した。

### 結果

NICUを持つ医療機関253施設へのメールによるアンケート調査の結果, 20施設より回答が得られ, LZDの使用経験のある施設は, 7施設, 10例で12投与機会であった。その詳細については, 生後25日未満の新生児期の使用はなく, 新生児以後の早産児及び先天性水泡症の先天奇形合併症小児に使用されていた。諸外国に準じた用法・用量で治療がなされていた。全例有効で重篤な有害事象報告されなかった。

### 考察

今回の本邦の実態調査では新生児期以降で1回投与量は10mg/kgで1~3回投与でなされ, NICUで管理されている児に対してLZDは有効で安全に使用されていた。

# 注意欠陥多動性障害児に対するメチルフェニデート OROS 錠と アトモキセチンの効果と有害事象，使い分けについての全国調査

宮地 泰士<sup>1)</sup>，宮島 祐<sup>2)</sup>，石崎 優子<sup>3)</sup>，大塚 頌子<sup>4)</sup>

1) 名古屋市あけぼの学園 小児科，2) 東京医科大学 小児科，  
3) 関西医科大学 小児科，4) 岡山大学大学院 発達神経病態学

An Investigation of the Effect, Side Effects and Special Reference to Choice of OROS-methylphenidate  
and Atomoxetine for Children with Attention Deficit/hyperactivity Disorder in Japan

Taishi Miyachi<sup>1)</sup>, Tasuku Miyajima<sup>2)</sup>, Yuko Ishizaki<sup>3)</sup>, Yoko Ohtsuka<sup>4)</sup>

1) Department of Pediatrics, Nagoya Akebono Gakuen  
2) Department of Pediatrics, Tokyo Medical University  
3) Department of Pediatrics, Kansai Medical University  
4) Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine

## はじめに

現在わが国では，注意欠陥多動性障害（ADHD）児に対する適応薬剤としてメチルフェニデート OROS 錠（MPH-OROS）およびアトモキセチン（ATX）の2剤が登場し2年以上が経過した。しかし，それらの薬剤の比較や使い分けなどについては見解が定まっておらず，科学的なエビデンスと臨床現場のコンセンサスが得られるガイドラインが求められている。そこで今回われわれは，MPH-OROS および ATX の使用状況，それぞれの効果や有害事象（副作用），両者の使い分けなどについて臨床現場の医師の意見を調査したので報告する。

## 対象・方法

対象は日本小児精神神経学会の医師会員で，郵送により667名に質問紙を郵送し，171名の回答を回収した（回収率25.6%）。そのうち最近1年間にADHD児の診療経験がある139名（20.8%）の回答をもとに検討を行った。

## 結果・考察

ADHD 児への薬物療法の現状としては，第一選択薬としては MPH-OROS が第二選択薬としては ATX が主に用い

られていた。MPH-OROS については対象児の年代が上がるにつれて投与量も増加する傾向があるが，全体の最頻投与量が18mg～27mg/日であり，有効評価が98.5%に見られた。また63.9%医師が「休日を設ける方がよい。」と考えていた。有害事象は食欲不振，胃腸症状，頭痛等が挙げられた。一方，ATX については最頻投与量が対象児の各年代を通じて1.2～1.5mg/kg/日であり，有効評価が83.4%に見られたが，「大変有効」と回答した者は1.7%にとどまった。有害事象としては食欲不振，頭痛，胃腸症状等が挙げられた。MPH-OROS と ATX の併用については44.7%の医師が有効と評価し，両薬剤での使い分けのポイントについては行動上の問題が大きい程 MPH-OROS を，夕方から夜間の問題改善を目指す場合と精神障害やてんかんなどの併存がある例では ATX を選ぶ傾向が見られた。今後はこのような薬剤選択の科学的なエビデンスについても検討し，ガイドラインを明確にしていけることが必要であると思われる。

なお，本研究は厚生労働省科学研究費補助金 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：伊藤班研究の一環として行い，本発表内容は第107回日本小児精神神経学会薬事委員会報告と重複する部分がある。

# 小児における向精神薬治験に対するアンケート調査結果

宮島 祐<sup>1,3)</sup>, 宮地 泰士<sup>2,3)</sup>, 石崎 優子<sup>4)</sup>, 大塚 頌子<sup>5)</sup>

- 1) 東京医科大学 小児科, 2) 名古屋市あけぼの学園 小児科, 3) 日本小児精神神経学会薬事委員会,  
4) 日本小児心身医学会薬事委員会, 5) 日本小児神経学会薬事委員会

The Results of Research for Clinical Trial of Psychotropic Drugs in Children

Tasuku Miyajima<sup>1,3)</sup>, Taishi Miyachi<sup>2,3)</sup>, Yuko Ishizaki<sup>4)</sup>, Yoko Ohtsuka<sup>5)</sup>

- 1) Department of Pediatrics Tokyo Medical University  
2) Department of Pediatrics Nagoya Akebono Gakuen  
3) Japanese Society of Pediatric Psychiatry and Neurology  
4) Japanese Society of Psychosomatic Pediatrics  
5) Japanese Society of Child Neurology

## はじめに

本邦における小児適応薬剤の少ない問題は、近年改善の傾向にあり、小児精神神経領域においても ADHD 2 薬剤が承認されたが、それ以外では小児自閉症に対するピモジド以外皆無である。その背景には向精神薬治験を実施するうえでの様々な問題があることは知られているが解決に至っていない。今回我々は小児における向精神薬治験に対する臨床現場の意見を調査したので報告する。

## 対象・方法

日本小児精神神経学会の医師会員 667 名に質問紙を郵送し、96 名（小児科医 67 名、精神科医 27 名、その他 2 名：回収率 14.3%）の回答をもとに検討した。

## 結果・考察

1) 臨床経験年数は 1 年～40 年：平均 13.3 年。2) 治験経験あり 35.4%、治験参加意思あり 25%。3) 実施可能な治験方法は二重盲検法 12.5%（追跡調査で実施可能は 4 施設）、安全性・効果判定 41.6%、安全性のみ 37.5%。4) 実施する際の障壁として 50%以上は「治験手続きが医師の負担」「プラセボ薬の使用」「採血回数」「治験手続き

が患者の負担」の順であった。その他「患者との関係悪化」「同意が得られない」「治験期間が長い」など挙げられた。5) 自由意見として「施設ごとでは対象患者が少ない」「小児精神医療の経験が少ない」「施設として採血ができない」「学校との連携が難しい」など小児精神神経医療の第一線に従事する医師の苦悩が記載された。6) 治験の意義について「治験の必要性は実感」「同意が得られれば実施したい」「治験が行われることで安心して使用できる」など意義は認められているが、一方「治験は必要と考えるが慣れていないため困難」「必要と考えるが自施設では不可能」など挙げられ、またプラセボ二重盲検法については「小児の特性から必要だが厳密な二重盲検法は難しい」「MPH/ATX でさえ服薬拒否が少なくなく治験は難しい」「必要だが積極的には参加したくない」など否定的な意見が多く、「厚生省や企業に臨床現場の状況を把握してほしい」との要望も挙げられた。さらには「標準的なプラセボ試験は非倫理的で無責任」「子どもにプラセボ薬投与の時間があったくない」など治験の意義・目的について啓発していかなくてはならない問題も浮かべた。

本研究は厚生労働省科学研究費補助金 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：伊藤班研究の一環として行った。

## マウス胚性幹細胞を利用した hyperforin の発生毒性評価

中村 和昭, 田上 昭人

国立成育医療研究センター研究所 薬剤治療研究部

Developmental Toxicity Teratogenicity Study for Hyperforin Using Mouse Embryonic Stem Cell

Kazuaki Nakamura, Akito Tanoue

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

マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) は高栄養条件下で培養すると特別な誘導を行わなくても自然に心筋細胞へ分化し、その自律的収縮運動によって心筋細胞への分化を容易に検知できる。Embryonic Stem Cell Test (EST 法) は、このようなマウス ES 細胞の特性を利用し、培養液に薬物を添加することにより、細胞生存率および心筋細胞への分化における薬物の影響を調べ、薬物の発生毒性を評価する方法である。西洋弟切草 (セントジョーンズワート; SJW) は抗うつ作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用を持つハーブとして知られており、その有効成分の一つとして hyperforin が知られている。SJW はハーブティーとして摂取され、また hyperforin はドイツでは医薬品として処方され、副作用の少ない抗うつ薬として使用されている。軽度から中等度のうつ症状に効果があるとされ、妊娠を想定していない女性が妊娠前から妊娠初期にかけて摂取している事例も少なくないと考えられる。カナダでの 162 名を対象とした観察コホート研究において、妊娠中の SJW 平均 615mg/日の使用 (54 名, 32.6 ± 5.3 歳) は、奇形発生率、早産率に影響を与えなかったと報告さ

れており、胎児への安全性も高いと考えられている。しかし SJW の催奇形性に関する実験的な評価は乏しく、催奇形性に関するさらなる評価が SJW および hyperforin の安全性を評価する上で必要と考えられる。今回我々は EST 法を基に、hyperforin の発生毒性について検討を行った。hyperforin は胎児モデルであるマウス ES 細胞および成人モデルである NIH-3T3 繊維芽細胞に対して細胞生存率を減少させたが、NIH-3T3 細胞に対してはアポトーシスを誘導し、一方、マウス ES 細胞に対しては細胞周期を停止させることにより細胞生存率を減少させ、細胞種によってその作用が異なると考えられた。また、組織特異的遺伝子発現解析から、hyperforin はマウス ES 細胞の分化を抑制すると考えられた。しかし、hyperforin の *in vitro* におけるこれらの効果は、想定される SJW 摂取時の hyperforin 血中濃度に比べて相当に高濃度の hyperforin 添加により認められるものであり、通常用量の SJW あるいは hyperforin の摂取において催奇形性は極めて低いものの、過剰摂取には留意する必要があると考えられた。

# 内服が困難な患児への投与を目的とした アジスロマイシン坐剤の基礎的研究

飯盛 美由紀<sup>1)</sup>, 中野 行孝<sup>1)</sup>, 青山 隆彦<sup>2)</sup>, 松本 宜明<sup>2)</sup>, 藤戸 博<sup>1)</sup>

1) 佐賀大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 日本大学 薬学部

Study on Rectal Administration of Azithromycin by Suppository for the Children who are Difficult to Take Medicine

Miyuki Iimori<sup>1)</sup>, Yukitaka Nakano<sup>1)</sup>, Takahiko Aoyama<sup>2)</sup>, Yoshiaki Matsumoto<sup>2)</sup>, Hiroshi Fujito<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Saga University Hospital, 2) School of Pharmacy, Nihon University

## 目的

アジスロマイシン (AZM) は幅広い抗菌スペクトルを持ち、優れた抗菌活性を有していることから、急性呼吸器感染症の治療に多く使用されている。また、小児科領域ではAZMの小児用細粒 (ジスロマック<sup>®</sup>小児用細粒) がマイコプラズマ肺炎に対する第一選択薬として汎用されているが、薬剤師による服薬指導の際、患児が内服後に嘔吐する場面に度々遭遇する。そこで、今回、小児の急性呼吸器感染症に対する抗生物質の投与状況を調査するとともに、新しくAZMの坐剤 (以下、AZM坐剤) を調製し、その臨床応用への可能性について検討を行った。

## 方法

2010年10月1日～2011年9月30日の1年間に、佐賀大学医学部附属病院 (以下、当院) を受診した15歳未満の急性呼吸器感染症の患児を対象とし、抗菌薬の投与状況を電子カルテより調査した。

AZM坐剤は、被験者の安全を考慮してジスロマック<sup>®</sup>錠の粉砕末を用いて調製した。このAZM坐剤を健常成人に対して直腸内投与し、ジスロマック<sup>®</sup>錠の経口投与後のAZMの血清中濃度と比較した。AZMの濃度はHPLC-ECD法により測定した。なお、この研究は当院の臨床研究倫理

審査委員会の承認を得て行った。

## 結果および考察

ジスロマック<sup>®</sup>小児用細粒が処方された患児111名の年齢は、0歳から3歳までで全体の67.6%を占めており、飲めなかった患児の割合を各年齢別に見ると4歳で最も多く、1歳から4歳までは年齢が増えるに従って服用できない患児の割合が増加していた。その原因として、ジスロマック<sup>®</sup>の苦味のほかに、呼吸器感染症による強い咳により嘔吐してしまう例が多かった。そこで、臨床的に有用な新たな剤形として坐剤を考え、AZM坐剤の調製を検討した。まず、坐剤の基剤として油脂性基剤と水溶性基剤について検討を行った。in vitroの溶出試験では水溶性基剤の方が溶出率が高かったが、基剤のみの使用性試験の結果、水溶性基剤の方が刺激性が強かったため、AZM坐剤には油脂性基剤を用いることとした。このAZM坐剤を健常成人4名に投与し、経時的にAZMの血清中濃度測定を行って薬物動態パラメータを求めた結果、直腸内投与時の相対的生物学利用率は経口投与時の19.1%であった。AZM坐剤の投与により、いずれも重篤な有害事象の発現は認められなかった。今回の結果から、AZM坐剤を小児へ応用できる可能性が示唆された。

## 新生児溶血性疾患に対する $\gamma$ -グロブリン療法の適応拡大への取組み

近藤 昌敏<sup>1)</sup>, 近藤 裕一<sup>2)</sup>, 平野 慎也<sup>3)</sup>, 山崎 俊夫<sup>4)</sup>, 伊藤 進<sup>5)</sup>,  
磯部 健一<sup>5)</sup>, 日下 隆<sup>5)</sup>, 小谷野 耕佑<sup>5)</sup>, 中村 信嗣<sup>5)</sup>, 安田 真之<sup>5)</sup>

- 1) 東京都立小児総合医療センター, 2) 熊本市民病院,  
3) 大阪府立総合母子医療センター, 4) 藤田保健衛生大学医学部,  
5) 香川大学医学部 小児科

Additional Indication of  $\gamma$ -globulin Therapy for Neonatal Hemolytic Disease in Japan

Masatoshi Kondo<sup>1)</sup>, Yuichi Kondo<sup>2)</sup>, Shinya Hirano<sup>3)</sup>, Toshio Yamazaki<sup>4)</sup>, Susumu Itoh<sup>5)</sup>, Kenichi Isobe<sup>5)</sup>,  
Takashi Kusaka<sup>5)</sup>, Kosuke Koyano<sup>5)</sup>, Shinji Nakamura<sup>5)</sup>, Saneyuki Yasuda<sup>5)</sup>

- 1) Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center  
2) Department of Neonatology, Kumamoto City Hospital  
3) Department of Neonatology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health  
4) Department of Pediatrics, School of Medicine, Fujita Health University  
5) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

新生児溶血性疾患に対する $\gamma$ -グロブリン療法は適応外使用であり、保険診療としては認められず「保険適応外」となり、患者同意のもとに行われる自由診療として扱われる。この解決には企業が適応拡大を要望し本邦で承認・許可される必要がある。企業が解決をして頂けない品目は厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で解決が行われる。日本未熟児新生児学会より本療法を適応外薬として会議の第2回公募へ申請したので概要報告する。

医薬品名とはヒト免疫グロブリン、効能・効果は血液型不適合溶血性黄疸、用法・用量は0.5～1.0g/kgを2時間の点滴静注、必要なら12時間後に繰り返す。この根拠としては、新生児高ビリルビン血症の核黄疸の発症予防の治療は、光療法と交換輸血が行われ、重篤な症例に対しては交

換輸血が適応されているが、交換輸血には10%前後の合併症がある。1987年に原が初めて報告した新生児溶血性疾患に対する $\gamma$ -グロブリン療法は、海外でランダム化比較試験を含め検討され、交換輸血の頻度を有意に減少させる治療法として有効性・安全性が確認され、欧米6ヵ国での承認はないものの米・英・独・加のガイドラインに記載されている。本邦でも1990年台から日常診療で使用され、現在も広く使用されている治療法である。

特に、経皮ビリルビンと出生後時間のノモグラムを用いた早発黄疸の早期発見とこの治療法を組み合わせる事で、交換輸血の適応基準の血清総ビリルビン値になる前に発見し、光療法と大量ガンマグロブリン療法により交換輸血を回避する治療法である。

# 内服薬処方せん1回量記載について

相良 眞一

国立成育医療研究センター 薬剤部 医薬品情報管理室

About a Quantity of One Time of Oral Medicine Prescription Mention

Shinichi Sagara

National Center for Child Health and Development Drug information management office

処方せんの記載方法が統一されていないことに起因した記載ミス・情報伝達エラーを防止する観点から、患者、医療従事者を含め、誰が見ても記載内容を理解できる処方せんの記載方法を標準化し、医師法、歯科医師法等の関連法規との整合性を含め、我が国の全ての医療機関において統一された記載方法による処方せんが発行されることが望ましいとした。そこで、内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会により、平成22年1月29日「内服薬処方せん記載の在るべき姿」が報告された。

報告書に提示された項目のうち、散剤及び液剤の「分量」については、製剤量（原薬量ではなく、製剤としての重量）を記載することを基本とする。この項目は、小児領域の薬物療法において慎重な対応が必要と考える。

## 同一医薬品における多規格濃度について

- 1) 製品重量で記載した場合は、正確な製品選択をしないと「原薬量」が不明瞭になる。
- 2) 小児科領域では成人領域と異なり用量を体重当たりの「原薬量」で計算しなければならない症例が多い。現在は医薬品の専門家たる薬剤師が製品選択及び製品重量の計算を担うが、今回の新法では、医師が常に処方せん記載時に原薬量から製品重量を換算し直さなければならず、

処方せん記載時の用量の誤記誘発が強く懸念される。

## 錠剤粉砕の場合

- 1) 錠やカプセルの記載では小数点以下の桁数が多くなる。
- 2) 本事例の場合、「1回0.33錠」の記載となり、1回処方量が不明瞭になる。
- 3) 患者には散薬が調剤されるが、処方箋は錠剤扱いであり記載に違和感が残る。

錠剤を粉砕したりカプセルをはずして処方する件数は極めて多く、錠剤やカプセルの規格が複数ある場合の換算が必要であり、小数点以下の桁数が多いことで調剤ミスにつながりやすい。

以上のことから、小児領域における内服薬処方せんの標準化については、医療安全の観点から慎重に検討を加えなければならないと考える。

- 1) 錠剤粉砕など、「原薬量」で表示するのが原則と考える。
- 2) お薬手帳の表示は、抗菌薬やフェノバルビタールなどは計算して有効成分量を導き出すことなく、投与量の検討が可能となるように「原薬量」表示を原則と考える。
- 3) 移行期間の対処に相当なエネルギーを必要とするが、十分な手当てが可能か？教育の浸透など確実性を求めていく必要がある。

# 新生児・乳児におけるフェノバルビタールの母集団薬物動態解析に基づく個別化投与設計

入倉 充<sup>1)</sup>, 湯川 栄二<sup>2)</sup>, 石塚 洋一<sup>1)</sup>, 川瀬 昭彦<sup>3)</sup>, 近藤 裕一<sup>3)</sup>, 入江 徹美<sup>1)</sup>

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 薬剤情報分析学分野

2) 熊本市立熊本市市民病院総合周産期総合母子医療センター 新生児科

3) 第一薬科大学 臨床薬理学分野

Population Pharmacokinetics of Phenobarbital in Neonates and Infants

Mitsuru Irikura<sup>1)</sup>, Eiji Yukawa<sup>2)</sup>, Yoichi Ishitsuka<sup>1)</sup>, Akihiko Kawase<sup>3)</sup>, Yuichi Kondo<sup>3)</sup>, Tetsumi Irie<sup>1)</sup>

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

2) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, Department of Clinical Pharmacy, Daiichi University of Pharmacy

3) Department of Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital

## 目的

フェノバルビタール (PB) は血中濃度管理が必要な薬物であるが、同じ投与量でも得られる血中濃度の個人差が大きい。本研究では新生児・乳児における PB の母集団薬物動態解析 (PPK) に基づく個別化投与設計の確立を目的とする。

## 方法

1991年8月から2009年3月に、熊本市市民病院総合周産期母子医療センターにおいて PB が投与され TDM が実施された患児 76 名を対象とした。PPK は NONMEM 法を用い、性別、体重 (BW)、在胎期間 (GA)、受胎後週数 (PCA)、日齢 (PNA) などを薬物動態パラメータへの影響因子として解析した。負荷投与、および維持投与の目標血中濃度をそれぞれ、15mg/L、および 20mg/L に設定し、得られた PPK パラメータを基に、それぞれの PB 投与量を算出した。さらに、ベイジアン法により推定した個人の薬物動態パラメータを用いて血中濃度を推定した。

## 結果

対象となった患児の GA および出生体重の中央値 (範囲) は、それぞれ 37.9 (23.4-43.0) 週, 2780 (555-4654) g であった。PPK の結果、PB のクリアランス (CL)、分布容積 (Vd) およびバイオアベイラビリティ (F) として、

$$CL \text{ (L/hr)} = 3.78 \times BW + 0.196 \times PNA,$$

$$Vd \text{ (L)} = 0.491 \times BW,$$

$$F \text{ (坐剤)} = 0.575, F \text{ (経口)} = 0.238$$

を得た。PPK の結果に基づき負荷投与量は 7.37mg/kg、維持投与量は  $4.2 \pm 3.0$  mg/kg/day となった。得られる推定血中濃度は負荷投与では、 $28.0 \pm 61.0$ mg/L、維持投与では、 $29.4 \pm 15.5$ mg/L、となった。維持投与の場合、GA が短くなるほど血中濃度が高くなる傾向が見られた、GA による投与量の補正を行った。

その結果、維持投与による推定血中濃度  $20.0 \pm 6.0$ mg/L となりバラツキが小さくなった。

## 考察

PB の CL は BW と PNA に依存することが明らかとなった。Vd が他の報告よりも小さくなったことは、本研究の対象患児には体内水分量の多い低出生体重児がより多く含まれていたためであると考えられる。PB 静注製剤の添付文章記載の負荷投与量は 20mg/kg であり、今回算出した投与量は明らかに少ない。これは、Vd がこれまでの報告よりも小さいことに起因するものと考えられる。

また、設定した投与量で目標とする血中濃度から大きくかい離する児が認められたが、母集団薬物動態解析で得られるパラメータは集団の平均であることに対し、PB が投与される患児の GA、PNA が幅広いこと等に起因するものと考えられる。維持投与についてはかい離に一定の傾向が認められ、補正を行うことにより、目標とする血中濃度に近づけることが可能であることが示唆された。



# Niemann-Pick 病 Type C 患児における 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin の静脈内および 脳室内投与後の体内動態および至適投与条件の検討

入江 徹美<sup>1)</sup>, 山中 悠子<sup>1)</sup>, 徳丸 博子<sup>1)</sup>, 桑原 雄大<sup>1)</sup>, 石塚 洋一<sup>1)</sup>,  
入倉 充<sup>2)</sup>, 持永 早希子<sup>3)</sup>, 藤戸 博<sup>3)</sup>, 大野 耕策<sup>4)</sup>

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 薬剤情報分析学, 2) 第一薬科大学 臨床薬剤学  
3) 佐賀大学医学部附属病院 薬剤部, 4) 鳥取大学医学部 脳神経小児科

Pharmacokinetics and Optimal Dosage Regimen of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin  
in a Patient with Niemann-Pick Type C Disease

Tetsumi Irie<sup>1)</sup>, Yuko Yamanaka<sup>1)</sup>, Hiroko Tokumaru<sup>1)</sup>, Takehiro Kuwahara<sup>1)</sup>, Yoichi Ishitsuka<sup>1)</sup>,  
Mitsuru Irikura<sup>2)</sup>, Sakiko Mochinaga<sup>3)</sup>, Hiroshi Fujito<sup>3)</sup>, Kousaku Ohno<sup>4)</sup>

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University  
2) Laboratory of Evidence-based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University  
3) Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Saga University  
4) Department of Child Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University

## 背景・目的

Lysosome 病の一種である Niemann-Pick 病 Type C (NPC) は、常染色体劣性遺伝病であり、幼児期に発症し肝脾腫や進行性の神経障害が起こり、10歳前後で死亡する稀少難病である。NPC では、コレステロールの細胞内 trafficking に関わる膜蛋白質 NPC1 または endosome で NPC1 と共存する分泌性蛋白質 NPC2 の遺伝的欠損に伴い、細胞内の late-endosome/lysosome に遊離型コレステロールやスフィンゴ脂質類が異常に蓄積し、細胞機能が損なわれると考えられている。本疾患に対する有効な治療法は確立していない。

我々は、米国 FDA が NPC 患児への人道的使用を特認した 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) を用いて、佐賀大学医学部附属病院において NPC 患児の臨床研究を実施している。現在のところ、HP- $\beta$ -CD 投与により、NPC 患児の肝脾腫の縮小、脳波上の改善、神経症状を反映する種々バイオマーカーの低下傾向など、一定の臨床効果が得られた<sup>1,2)</sup>。

本研究は、NPC 患児に HP- $\beta$ -CD を静脈内および脳室内に投与した際の HP- $\beta$ -CD の体内動態を明らかにした。さらに、NPC1 欠損細胞を用いて、HP- $\beta$ -CD の有効性・安全性の観点から最適濃度条件を検討し、NPC 患児への HP- $\beta$ -CD の適切な投与方法について考察した。

## 方法

佐賀大学医学部臨床試験倫理審査委員会の承認のもと、2009年8月以降、同薬剤部で院内製剤として HP- $\beta$ -CD 注射剤を調製し、本邦初の NPC 患児（当時4歳）の治療が始まった。今回、HP- $\beta$ -CD (40 g in 600 mL) を8時間

かけて静脈内点滴投与した際の血中および尿中 HP- $\beta$ -CD 濃度並びに HP- $\beta$ -CD (450 mg in 6 mL) を Ommaya リザーバーを介して脳室内注入した際の脳脊髄液中 HP- $\beta$ -CD 濃度の時間推移を解析した。HP- $\beta$ -CD の定量は、HPLC を用いたポストカラム法で行った。さらに、NPC1 欠損 CHO 細胞を用いて、HP- $\beta$ -CD の至適濃度範囲を予測した。

## 結果

HP- $\beta$ -CD は静脈内点滴投与後、速やかに尿中に未変化体として排泄され、そのクリアランスおよび分布容積は、それぞれ  $198 \pm 38$  mL/h/kg (mean  $\pm$  SD) および  $266 \pm 54$  mL/kg であった。一方、HP- $\beta$ -CD の脳室内投与時のクリアランスおよび分布容積は、それぞれ  $2.8 \pm 0.6$  mL/h/kg および  $4.8 \pm 0.4$  mL/kg であった。In vitro 細胞培養条件下、NPC1 欠損細胞に対して、HP- $\beta$ -CD の濃度依存的な効果が観察された。特に、1mM 以下の HP- $\beta$ -CD 添加により、細胞内遊離型コレステロール量の減少、エステル型コレステロール量の上昇が観察された。

## 考察

今回の結果から、分子量 1000 Da を越える環状オリゴ糖である HP- $\beta$ -CD は、NPC 患児への静脈内投与あるいは脳室内投与後、速やかに細胞外コンパートメントに主に移行し、未変化体として尿中排泄されることが推測された。さらに、in vitro 細胞培養系では、HP- $\beta$ -CD に至適濃度範囲が存在することから、今後の HP- $\beta$ -CD 投与に際しては、至適濃度範囲を長時間維持できるような持続投与の必要性が示唆された。

## 謝辞

本研究は、抄録共著者に加えて、熊本大学大学院生命科学研究部製剤設計学分野 有馬英俊先生、本山敬一先生、東 大志先生、佐賀大学医学部小児科 松尾宗明先生、鳥取大学医学部生命機能研究所 檜垣克美先生の全面的なご協力のもとに行われたものであり、心から感謝いたします。

## 文献

- 1) Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, et al. Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. *Mol Genet Metab* 2013;108:76-81.
- 2) Matsuo M, Arima H, Irie T. Reply: Lung toxicity of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin infusion. *Mol Genet Metab* 2013;109:233.

# 新生児領域における未承認薬・適応外薬の用量・用法の研究

國方 淳<sup>1)</sup>, 安田 真之<sup>1)</sup>, 中村 信嗣<sup>1)</sup>, 小谷野 耕佑<sup>1)</sup>, 日下 隆<sup>1)</sup>, 磯部 健一<sup>1)</sup>,  
山崎 俊夫<sup>2)</sup>, 平野 慎也<sup>3)</sup>, 近藤 裕一<sup>4)</sup>, 近藤 昌敏<sup>5)</sup>, 伊藤 進<sup>1)</sup>

1) 香川大学医学部, 2) 藤田保健衛生大学医学部, 3) 大阪府立母子保健総合医療センター,  
4) 熊本市民病院, 5) 東京都立小児総合医療センター

A Study on Dosages and Usage of Unapproved or Off-labeled Drugs in Neonatal Medicine

Jun Kunikata<sup>1)</sup>, Saneyuki Yasuda<sup>1)</sup>, Shinji Nakamura<sup>1)</sup>, Kosuke Koyano<sup>1)</sup>, Takashi Kusaka<sup>1)</sup>, Kenichi Isobe<sup>1)</sup>,  
Toshio Yamazaki<sup>2)</sup>, Shinya Hirano<sup>3)</sup>, Yuichi Kondo<sup>4)</sup>, Masatoshi Kondo<sup>5)</sup>, Susumu Itoh<sup>1)</sup>

1) Kagawa University Department of Medicine

2) Fujita Health University School of Medicine

3) Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

4) Kumamoto City Hospital

5) Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## はじめに

現在、海外では未熟児新生児領域で一般に使用されている医薬品であるにも関わらず、本邦では承認されていない、もしくは新生児への適応がない医薬品が多数存在するのが実情である。これらの未承認薬・適応外薬について、海外および本邦で一般にどのように使用されているかを検討する。

## 研究対象と研究方法

Neonatal and Pediatric Pharmacology Third Edition (Edited by Yaffe and JV Aranda, Lippincott Williams & Wilkins 2005) に投与量が記載されている医薬品について本邦における適応の有無を確認し、適応外の医薬品につきNICUマニュアル第4版での記載内容の確認を行った。血中濃度モニタリングが記載されている内容に対しては、保険診療上の特定薬剤治療管理料の対象の有無を調べた。

## 研究結果

115 記載品目中本邦での適応医薬品が 31 品目、未承認薬（本邦に医薬品がない）が 13 品目であり、それ以外の

適応外薬 71 品目についてNICUマニュアルに記載があったのは 26 品目であった。また血中薬物濃度モニタリングが記載されている 14 品目中 10 品目に特定薬剤治療管理料の適応があった。

## 考察および結論

本邦に医薬品がない未承認薬 13 品目のうち Caffeine citrate は本邦での治験中であり、静注用 Ibuprofen は「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ要望資料を提出している。その他の品目については、本邦での必要性の有無に関する検討が必要である。

適応外薬のうちNICUマニュアルに記載のない 45 品目について Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 18th Edition (Lexicomp, 2011-2012) に投与量の記載があるかどうかを確認したところ、記載のない品目は 7 品目であった。このハンドブックに新生児投与量の記載されている品目においても、Neonatal and Pediatric Pharmacology に記載されている投与量との比較検討や、本邦で一般臨床での使用実態調査を行う必要があった。

## 小児におけるアセトアミノフェンの過少量処方現状

井上 美帆<sup>1)</sup>, 猪飼 宏<sup>2)</sup>, 佐和 貞治<sup>1)</sup>, 今中 雄一<sup>2)</sup>

1) 京都府立医科大学附属病院 麻酔科

2) 京都大学大学院医学研究科 医療経済学分野

Underdosing of Acetaminophen in Children

Miho Inoue<sup>1)</sup>, Hiroshi Ikai<sup>2)</sup>, Teiji Sawa<sup>1)</sup>, Yuichi Imanaka<sup>2)</sup>

1) Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

2) Department of Healthcare Economics and Quality Management, School of Public Health, Kyoto University

解熱や鎮痛の目的でアセトアミノフェンを小児で使用する場合、十分な効果を得るために推奨される用量を投与する必要があるが、習慣的な2007年の添付文章改訂以前の低い推奨用量で処方されている可能性がある。本研究では1) アセトアミノフェンの処方量の現状を調査し、2) 過少量処方に関連する因子を検討する。

### 方法

使用データ: Quality Indicator/Improvement Project (QIP)に参加する253病院のDPCデータ。対象: 2010年4月から2011年3月に退院した0歳から18歳未満の小児入院患者のアセトアミノフェンの処方。体重データ欠測は除外。抽出したデータ: 患者特性(患者の性別, 年齢, 体重, 主病名の臓器, 手術した臓器), 病院の小児の入院の年間症例数(5カテゴリーに分類), アセトアミノフェンの一日量と剤形。過少量の定義: アセトアミノフェンの用量が体重 $< 30\text{kg}$ で $< 10\text{mg/kg/日}$ ,  $\geq 300\text{mg/日}$ 。DPCデータでわかる用量は定期処方是一日用量, 頓用処方は総処方量であるた

め, このように過少量は推奨される一回用量の下限以下と定義した。解析: 患者特性や病院の入院数, 剤形と一日用量の関係を調べた。

### 結果・考察

253病院に入院した111,737人の小児のうち, アセトアミノフェンの処方オーダーを235病院, 29,474人(26.4%)で48,042件同定した。一日量は13,241処方(27.6%)で過少量であった。過少量処方の割合が多かったのは, 手術ありの症例(18,636症例中6,312症例, 33.9%)手術部位が眼および付属器の疾患の患者(415症例中232症例, 55.9%), 手術なしでは先天奇形(154症例中59症例, 38.3%)や新生物(297症例中90症例, 30.3%), 血液・造血期疾患(520症例中152症例, 29.6%)を主病名とするものであった。また小児の入院数が少ない病院群で過少量処方が多くみられた。これらの結果の理由として, 処方する医師の知識や副作用への懸念が考えられる。

## モーニングセミナー

## 急性期川崎病のステロイド療法 — RAISE Study のインパクト —

三浦 大

東京都立小児総合医療センター 循環器科, 臨床試験科

Impact of RAISE Study — Steroid Therapy for Acute Kawasaki Disease

Masaru Miura

Division of Cardiology and Clinical Reseradh, Tokyo Metropolitan Children's Center

## はじめに

原因不明の乳幼児の発熱性心疾患である川崎病は、日本をはじめ世界中で増加傾向にある。最大の合併症である冠動脈病変 (CAL) は、急性期治療法の進歩にもかかわらず、いまだゼロにはなっていない。第21回の全国調査によれば<sup>1)</sup>、少子化のなかで年間患者数は12,000人を突破し、発症1か月時のCALは3%に、巨大瘤は0.2%に認められた。川崎病は、先進国における小児の後天性心疾患の最大の原因であり、今後は若年成人の虚血性心疾患の基礎心疾患として、ますます重要になると予想される。

川崎病にCALを生じる最大の原因は、免疫グロブリン療法 (IVIG) 不応例の存在である。すなわち、IVIGとアスピリン (ASA) 経口による標準的治療のみでは、15～20%に反応が乏しく発熱等の症状が軽快しない症例があり、CALを高率に合併する。このような重症例に対する有効な治療は確立していないが、しばしばステロイド療法が補完的に用いられてきた。一方で、ステロイド療法はCALを悪化させるという意見も根強く、適応に関しては賛否両論であった。

2012年、Kobayashi, et al. が発表した「重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用療法のランダム化比較試験 (RAISE Study : randomized controlled trial to assess immunoglobulin plus steroid efficacy for Kawasaki disease)」<sup>2)</sup> は、長年続いてきたステロイド療法に関する論争にほぼ終止符をうった。安価な医療費で川崎病のCAL減少に寄与する可能性があり、その臨床的意義は大きい。本稿では、RAISE Studyの成績を中心に、川崎病のステロイド療法の歴史的な背景や最新の動向につき解説する。

## 1. ステロイド療法の歴史

川崎病に対するステロイド療法の評価は、肯定と否定の双極を揺れ動いてきた。1970年代はプレドニゾン (PSL) が急性期治療に一般的に使用されていた。しかし、1979年、後方視的な施設間比較に基づき、Kato H, et al.<sup>3)</sup> はPSLを投与した施設ではCAL合併率が高いことを示した。以後、ステロイド療法は、冠動脈瘤破裂に使用例が多いという経験則も加わり、長年の間禁忌とされてきた。

1982年、Kijima, et al.<sup>4)</sup> はメチルプレドニゾンパルス療法 (IVMP) の効果を世界で初めて報告した。本報告では、IVMPを受けた群が、受けなかった群に比し、CALの改善率が有意に高いことが示されている。1986年の草川ら<sup>5)</sup> の前方視的無作為化比較試験によれば、PSLとジピリダモールの併用はアスピリンよりCAL合併率が高い傾向があった (ただし有意差はなかった)。1980年代後半のIVIGの普及により、ステロイド療法への注目度は下がり、否定的なイメージはあるものの現場では重症例に用いられてきたと推察する。

IVIGの投与日数が分割から一括へと短縮した頃から、IVIG不応例に対する治療に関心が高まり、2000年前後にPSLやIVMPの有効性に関する報告が相次いだ。ところが、2007年、Newburger, et al.<sup>6)</sup> の川崎病全例に対する二重盲検化比較試験によって、IVIG単独に比するIVIG・IVMP併用の優越性が否定され、ステロイド療法による再評価の機運がトーンダウンした。代わって、抗サイトカイン療法なぞくインフリキシマブへの期待が高まったものの、いまだ有効性は証明されていない。このような状況のなか、RAISE Study<sup>2)</sup> の成果が2012年にLANCET誌に掲載され、世界的にも注目を集めている。

## 2. IVIG不応例に対するステロイドパルス療法

1990年代後半、米国からIVIG不応例に対するIVMPの有効例のケースシリーズ<sup>7)</sup> が報告された。日本では、Hashino, et al.<sup>8)</sup> とMiura, et al.<sup>9)</sup> (図1) が、IVIG不応例を対象とした非盲検化無作為化比較試験によって、IVMP群がIVIG再追加群に比べ、発熱期間が短くCAL発生率は同等であることを示した。Ogata, et al.<sup>10)</sup> の施設間比較、Furukawa, et al.<sup>11)</sup> の研究 (対照はIVMPの拒否例) でも同様の結果であった。しかし、いずれも少数例での検討であり、IVIG追加に比し、CAL抑制に関するIVMPの優越性または非劣性検定による同等性は証明されていない。なお、Newburger, et al.<sup>6)</sup> の二重盲検化比較試験では、川崎病全例に対しIVIG初回投与とIVMP併用療法の有用性は明らかにならなかったが、事後解析でIVIG不応例ではCALを抑制する可能性が示されている。

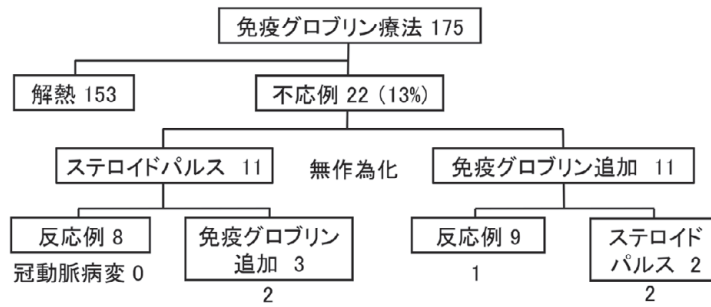


図 1. 免疫グロブリン療法不応例に対するステロイドパルス療法と免疫グロブリン療法のランダム化比較試験 (文献<sup>9)</sup>をもとに改変)

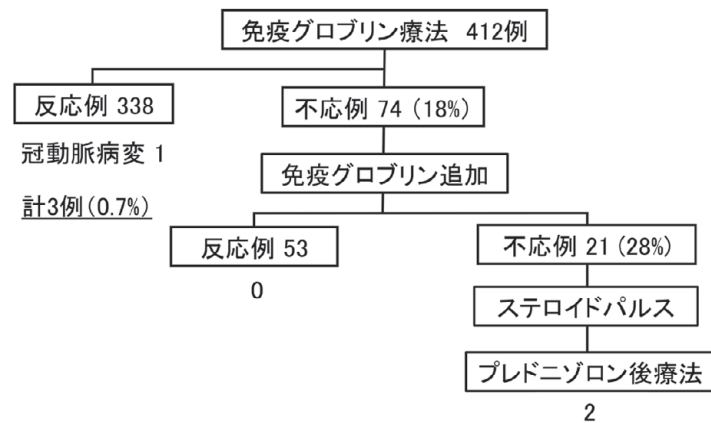


図 2. 免疫グロブリン療法追加不応例に対するステロイドパルス療法の成績 (文献<sup>13)</sup>をもとに改変)

一方, Miura, et al.<sup>9)</sup>の比較研究で, IVMP 群では洞性徐脈と高血糖が有意に多いこと, 解熱は早い体温が低くなり, 一部の例で発熱の再燃 (リバウンド) がみられることが判明した。このため, 2003 ~ 2008 年, われわれの施設では, アメリカ心臓病学会 (AHA) のガイドライン<sup>12)</sup>にも則り, IVIG 追加 (計 4 g/kg) 不応例を IVMP で加療する方針とした。さらにリバウンド防止に PSL の後療法 (1 ~ 2 mg/kg/日 から開始し 2 週間で漸減) を行った<sup>13)</sup>。その結果, 10 病日未滿に初回 IVIG を開始した川崎病は 412 例で, 不応の 74 例 (18%) に IVIG を追加し, さらに不応であった 21 例 (28%, 全体の 5%) をパルスで加療した (図 2)。4 週目の CAL は, IVIG 反応例の 1 例とパルス療法を行った 2 例の計 3 例 (0.7%) に認められたが巨大瘤はなく, いずれも 1 年後に正常化した。

本成績は満足のものであったが, 単施設の検討で, IVIG 追加で医療費が増えるという問題もあった。多施設で同様の方針の成績を検討すると, CAL の発生率は約 3% に上がることもわかった。相違の理由は不明であるが, 比較的強い印象のある IVMP を一般病院では早期に導入し難いことも一因と推測した。こうして早期のステロイド療法の必要性を感じている折, RAISE Study<sup>2)</sup>の計画が始まった。周囲では様々な意見があったが, 多施設共同研究を推進するべきと信じ参加を決断した。

### 3. RAISE Study の計画と成績

川崎病の急性期治療に関する IVIG の有効性と投与方法に関するエビデンスは米国で確立し, IVIG に IVMP やインフリキシマブを併用した二重盲検化比較試験も米国で行われた。発見した日本人の医師名を冠した疾患にもかかわらず, 従来は日本での臨床研究のレベルは高いものではなかったといえる。厚生労働省医療技術実用化総合研究事業 (H20 臨床研究, 一般 008) として 2008 年 9 月から開始された RAISE Study<sup>2)</sup>は, 川崎病に関する日本で始めての本格的な前方視的多施設共同のランダム化比較試験であった。

対象は, 8 病日以内の初発の川崎病で, IVIG 不応を予測する小林スコア<sup>14)</sup> (表 1) 5 点以上の症例である。書面により参加同意が得られた症例を, IVIG 単独と IVIG・PSL 併用の 2 群に無作為に割り付けた。両群とも ASA は内服し, 消化性潰瘍防止のため IVIG・PSL 併用群にはファモチジンも服用した。PSL は 2 mg/kg/日 で開始し, 最初の 5 日間以上は静注とし, CRP が 0.5 mg/dL 以下になってから 1 mg/kg/日, 0.5 mg/kg/日 と 5 日間ずつ漸減した。

主要エンドポイントは試験期間中における CAL 発生率で, 副次エンドポイントは治療開始 4 週後の CAL 発生率, 冠動脈径の Z スコア, 不応例の割合, 解熱までの日数, 治

表1. 免疫グロブリン療法不応を予測する小林スコア

項目	しきい値	点数
Na (ナトリウム)	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以上	2点
治療開始(診断) 病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
CRP	10mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm <sup>3</sup> 以下	1点

5点以上を高リスク患者とすると、免疫グロブリン療法 (IVIG) 不応例を感度 74%、特異度 80%、冠動脈病変 (CAL) 発生例を感度 77%、特異度 71% で予測可能。  
(文献<sup>14)</sup>をもとに改変)

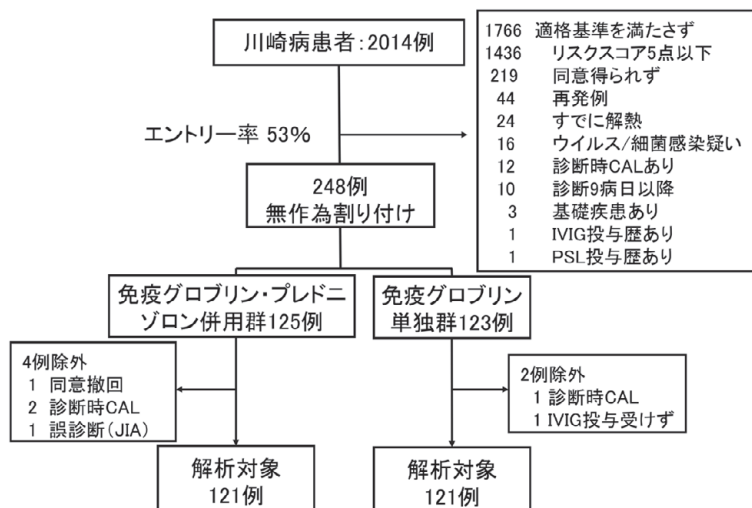
図3. RAISE Study の対象のプロフィール (文献<sup>2)</sup>をもとに改変)

表2. RAISE Study における冠動脈の成績

	免疫グロブリン・ プレドニゾン併用群	免疫グロブリン 単独群	P値
経過中冠動脈拡大(%)	4/121 (3)	28/121 (23)	<0.0001
4週時冠動脈拡大(%)	4/120 (3)	15/120 (13)	0.014
冠動脈内径 Z score			
右近位部(#1)			
4週	1.24 (0.64-2.05)	1.62 (0.82-2.54)	0.0083
最大	1.92 (1.28-2.53)	2.32 (1.58-3.36)	0.0014
左主幹部(#5)			
4週	1.57 (1.24-1.91)	1.89 (1.48-2.47)	<0.0001
最大	1.91 (1.48-2.24)	2.27 (1.83-2.83)	<0.0001
左前下行枝(#6)			
4週	1.48 (1.01-2.03)	1.90 (1.20-2.52)	0.0028
最大	2.10 (1.50-2.53)	2.26 (1.79-2.91)	0.0007

(文献<sup>2)</sup>をもとに改変)

療開始1週後と2週後のCRP値、有害事象の発生率とした。治療についてはオープンであったが、主要エンドポイントの冠動脈病変は心エコーの画像を盲検化して評価した (PROBE法)。先行研究に基づき、経過中のCAL発生率がIVIG単独群18%、IVIG・PSL併用群8%と仮定し、有意水準 ( $\alpha$ ) 5%、検出力 ( $\beta$ ) 80%とすると必要症例数は両群で352例、若干の不適合例を見込むと392例となっ

た。200例の時点で中間解析を行い統計学的に有意差があれば中止とする予定とした。

実際は登録数248例登録の時点で、不適合症例を除く各群121例に対し中間解析を行った (図3)。IVIG・PSL併用群 vs. IVIG単独群の比較で、CAL発生率は経過中で3% vs. 23% ( $P < 0.0001$ )、治療開始4週後で3% vs. 13% ( $P = 0.014$ ) と前者が有意に少なかった (表2)。冠

表 3. RAISE Study における臨床的効果と追加治療

	免疫グロブリン・ プレドニゾン併用群	免疫グロブリン 単独群	P値
発熱日数	1 (1-1)	2 (1-4)	<0.0001
追加治療の例数 (%)	16/121 (13)	48/121 (40)	<0.0001
初期治療不応	6	36	<0.0001
再燃	13	15	0.84
総追加治療回数	32	90	<0.001
IVIG再投与	19	56	
プレドニゾン	2	14	
ステロイドパルス	4	11	
アスピリン増量	0	3	
ウリナスタチン	5	3	
シクロスポリンA	2	0	
インフリキシマブ	0	2	
血漿交換	0	1	
入院期間	16 (14-20)	14 (10-17)	<0.001

(文献<sup>2)</sup>をもとに改変)

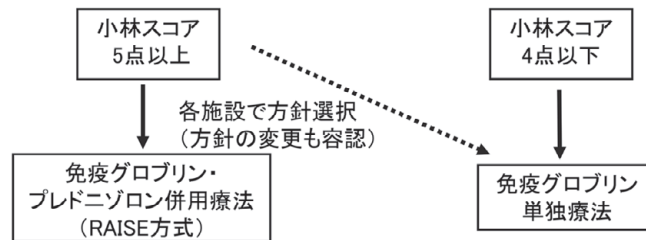


図 4. Post RAISE の研究デザイン

動脈径の Z スコアも、すべての枝で IVIG・PSL 併用群が有意に小さかった。IVIG・PSL 併用群では、発熱期間が有意に短く (P < 0.0001)、追加治療を要した症例の割合も少なかったが (13% vs. 40%, P < 0.0001)、入院期間は長かった (< 0.001) (表 3)。これらの結果を踏まえて、2010 年 12 月に登録を停止し 2011 年 4 月に登録中止となった。

重篤な有害反応は、IVIG・PSL 併用群で総コレステロール高値 2 例、好中球減少 1 例の 3 例 (2%)、IVIG 単独群で総コレステロール高値 1 例、冠動脈内血栓 1 例の 2 例 (2%) であった。すべての有害反応は一過性で経過観察のみで改善した。

以上の成績は、IVIG 不応が予測される重症川崎病に対する初期治療としての IVIG・PSL 併用は、IVIG 単独と比較して、CAL 予防に優れ、早期に解熱し、追加治療の必要例も減少することを示す。CAL 発生率に関する絶対リスク減少率から計算される治療必要数 (NNT) は  $1 \div (0.23 - 0.03) = 5.0$  なので、5 人を PSL 併用で治療すると 1 人の CAL を防ぐと想定される。

IVIG 不応予測例に対し PSL でなく IVMP を IVIG と併用する研究が、日本から 2 つ発表されている。Okada, et al.<sup>15)</sup> は多施設で以前の症例を対照 (historical control) とし、Ogata, et al.<sup>16)</sup> は単施設で非盲検化ランダム化比較試験を行った。RAISE Study ほどの精度はなく、予測スコアも異なっているが、いずれも CAL を抑制し、IVIG 不応例を減少す

る効果が示されている。初回 IVIG・ステロイド併用の 9 つの試験のメタアナリシスにより<sup>17)</sup>、ステロイド非併用に比し、CAL 発生率のオッズ比は 0.30 (95%信頼区間 0.20 ~ 0.46) と有効性が確立された。

#### 4. Post RAISE と今後の方向性

RAISE Study は重要なエビデンスであるが、限られた高次施設での最初の臨床試験である。そこで、一般的な施設の多数例を対象に IVIG・PSL 併用の有効性と安全性を追試することを主な目的として、「川崎病の層別化による免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法の有効性と安全性に関する研究 (Post RAISE : prospective observational study on stratified treatment with immunoglobulin plus steroid efficacy and safety for Kawasaki Disease)」(UMIN000007133) を立ち上げた。東京都立小児総合医療センターを中央施設としてデータセンターを置き、東京小児臨床研究ネットワーク、東京都立・公社病院小児科ネットワーク、慶應義塾大学医学部小児科関連施設など 33 施設が参加している。

本体制は、不全型を含むすべての川崎病を対象に、検査や治療に関するデータを収集するコホート研究である。そのなかで小林スコア 5 点以上の症例に対し、IVIG による従来の標準治療を行うか、RAISE Study と同様の方法で IVIG・PSL 併用療法を行うかどうかは施設毎の選択とした (図 4)。仮に IVIG・PSL 併用療法が 3 年間で計 500 例あ



り、発症1か月時のCAL発生率がRAISEと同様の3%とすると、その95%信頼区間は1.5～4.5%である。なお、不応例に対する治療はIVIG追加を原則とし、さらに不応の場合はIVMPを推奨とした。

2012年2月に中央施設で開始、同年7月から多施設に展開し、2013年3月の時点で、不全型を含む川崎病全例で509例と予想を上回る例数が登録されている。1か月時の調査票が回収できた273例のうち、小林スコア4点以下は169例、5点以上は104例(38%)であった。4点以下の症例では、CALが8例(5%)、IVIG不応が21例(12%)であった。5点以上でIVIG・PSL併用で治療した93例ではCALが5例(5%)、IVIG不応が16例(17%)、IVIG単独で治療した11例ではCALが2例(18%)、IVIG不応が7例(64%)であった。今後、症例数を蓄積することで、より信頼性の高いデータが得られると考える。

重症の川崎病に早期にステロイドを併用する方針は、CAL抑制に有効であると確信する。この前提に立ち、今後ステロイド療法の臨床研究はどのような方向をめざすべきだろうか。第1に、よりよい予測モデルの開発である。小林スコアをはじめとするIVIG不応例の予測スコアは、北米では有用でないと報告されている<sup>19)</sup>。今後、前述のPost RAISEのような大きなコホート研究において、特別な生化学的マーカーや遺伝子変異を組み込んだ新しいモデルの研究が想定される。第2に、長いイメージのあるPSLの投与期間を短縮する研究である。現在、加藤らは、5日間ずつの漸減期間を3日間にする比較試験を実施している(UMIN000009524)。第3にPSLと他の治療法、たとえばIVMP、インフリキシマブ、シクロスポリンなどとの比較試験も興味深い。

## 結語

日本の川崎病学会のガイドライン<sup>19)</sup>は、IVIG不応予測例へのステロイド療法の併用を勧め、現場でも広まっているように思う。改訂中のAHAのガイドラインでもステロイドが再評価されると予想される。まず、ステロイドに対する長年の偏見を改め、今後は、有効性と安全性の面から、よりよいステロイドの使用法を研究するべきであろう。そして、ステロイドも有効でない症例にこそ、免疫抑制剤、抗サイトカイン療法、血漿交換などを検討する重症度に応じたオーダーメイド医療が望ましい。

RAISE Study<sup>2)</sup>の最大の意義は、なかなか小児の臨床試験が進まない現状で、貴重なエビデンスを日本から世界に向けて発信したことである。これを契機にPost RAISEをはじめ複数の多施設共同研究が始まり、他の分野への波及効果も大きい。多数の症例数を有する日本人が協力し、世界の川崎病の小児に役立つ質の高い臨床研究を推進しなければならない。

## 謝辞

拙稿にあたり、拙稿を御高閲いただいたトロント小児病院、小林徹先生に深謝申し上げます。RAISE Studyは厚生労働省科学研究費(H20臨床研究、一般008)、Post RAISEは

特定非営利活動法人日本川崎病研究センター平成24年度研究費ならびに東京都立病院平成24年度・25年度プロジェクト研究費を御提供いただきました。拙稿の要旨は、第39回日本小児臨床薬理学会学術集会モーニングセミナーで発表しました。

## 参考文献

- 1) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012;22:216-221.
- 2) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE Study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-1620.
- 3) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-179.
- 4) Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent an aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* 1982;46:1239-1242.
- 5) 草川三治, 多田羅勝義, 川崎富作, 他. 川崎病の急性期治療研究(第3報) — Aspirin, Flurbiprofen, Prednisolone+ Dipyridamole の3治療群による prospective study. *日小児会誌* 1986;90:1844-1849.
- 6) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-675.
- 7) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed dose of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-149.
- 8) Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43:211-217.
- 9) Miura M, Ohki H, Yoshida S, Sugaya A, Satoh M, Yamagishi H. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005;90:1096-1097.
- 10) Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009;53:15-19.
- 11) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis*

- Child 2007;93:142-146.
- 12) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004;110:2747-2071.
  - 13) Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinen S, Matsuoka M, Ohki H. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health* 2011;16:479-484.
  - 14) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-2612.
  - 15) Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009;168:181-185.
  - 16) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e17-23.
  - 17) Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013;99:76-82.
  - 18) Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;158:831-835.
  - 19) 日本小児循環器学会学術委員会 川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会. 川崎病急性期治療のガイドライン (平成24年改訂版). *日小循誌* 2012;28 (Supplement3) :s1-s28.

## ランチョンセミナー

## 新生児呼吸管理の将来的肺機能に及ぼす影響

長谷川 久弥

東京女子医科大学東医療センター 新生児科

The Influence of Neonatal Respiratory Care on Future Pulmonary Function

Hisaya Hasegawa

Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

## 要旨

呼吸管理が大きな役割を占める新生児領域において、呼吸機能検査は児の肺の状態を直接評価する有力な検査である。新生児の呼吸機能検査は児の協力が得られなくても臨床に役立つ結果が得られるように様々な工夫が行われてきた。Hering-Breuer reflex を利用し、受動呼吸を得ることにより呼吸抵抗 (Rrs), 静肺胸郭コンプライアンス (Crs) を求める passive flow-volume technique は新生児の標準的な呼吸機能検査として定着している。一方、NICU 退院後の呼吸機能検査は積極的に行われていない場合も多い。超低出生体重児をはじめとする NICU 退院児は、臨床的な呼吸器症状がなくなった後も長期にわたる潜在的肺機能異常を呈する可能性がある。呼吸機能検査を積極的に行い、肺機能の長期にわたるフォローアップが重要であると思われる。

新生児医療の中で呼吸管理の占める役割は大きく、NICU ではベッドサイドにおける呼吸機能検査が行われている。一方、NICU 退院後は、児の協力が得られないこともあり、呼吸機能検査はあまり施行されていなかった。

欧米においては、1) CLD の超低出生体重児では就学期でも肺機能に異常が見いだされる場合が多い、2) CLD のない超低出生体重児でも潜在的に肺機能に異常のある可能性がある、等が報告されている。本邦においては、1) 日本人の超低出生体重児の就学期における肺機能のデータが少ない、2) 最近の日本人の小児におけるスパイログラムの基準値がない、等の理由から十分な検討が行われていなかった。2008年に日本小児呼吸器疾患学会により、「日本人の小児におけるスパイログラムの基準値」が作成され、これにより比較可能な正常小児の肺機能データを得ることができるようになった。こうした背景のもと、本邦においても、NICU 入院中だけでなく就学期における肺機能の検討がすすめられているところである。

## ・NICU 入院中の肺機能検査

呼吸管理が大きな役割を占める新生児領域において、呼吸機能検査は児の肺の状態を直接評価する有力な検査である。新生児領域の呼吸機能検査の他の領域とまったく異なる点は、児の協力が得られない点である。このため、新生児の呼吸機能検査は児の協力が得られなくても臨床に

役立つ結果が得られるように様々な工夫が行われてきた。Hering-Breuer reflex を利用し、吸気末で気道を閉塞し、肺を一定の圧と容量に保った後気道を開放し、受動呼吸を得ることから呼吸抵抗 (Rrs), 静肺胸郭コンプライアンス (Crs) を解析する passive flow-volume technique は新生児の標準的な呼吸機能検査として定着している。最近ではグラフィックモニターを搭載した人工呼吸器も多くなり、簡易呼吸機能や連続的な換気状態のモニタリングも行われている。

## 1. 呼吸機能の測定法

換気量などの測定方法として代表的なものは body plethysmography と pneumotachography である。body plethysmography は児の体を密閉したチャンバー内に収容し、肺容量の変化をチャンバー内の圧変化として測定し、Boyle の法則を用いて換気量を求める方法である<sup>1)</sup>。換気量の測定以外にも肺容量の測定も可能で、研究を行う上では有用な方法であるが、装置は大きく高価であり、状態の悪い児では測定条件を満たすことが困難であることなどから、現在のところ臨床応用はあまりなされていない。

臨床の場で主に用いられている方法は pneumotachography である。pneumotachography は気流が層流であると流速と圧差の間には比例関係がみられることを利用し、層流ができるように作られた抵抗を用い、その前後の圧差を測定することにより流速を求め、流速を積分する事により換気量を求める方法である。

現在市販されている呼吸機能測定装置は Fleisch 型 pneumotachograph とパソコンを組み合わせ、換気量だけでなく、compressed air で開閉するバルブを用いた passive flow-volume technique<sup>2)</sup> などにより、様々な呼吸機能の測定が可能となっている。本邦で最も普及していると思われるアイビジョン社製呼吸機能測定装置 (図 1) を用いた測定法を例に述べる。この装置はベッドサイドに簡単に移動でき、pneumotachograph を選択することにより超早産児から成熟児まで測定可能である。マスク法による測定も可能であるが、原則として気管内挿管下の児が対象となる。測定は passive flow-volume technique<sup>8)</sup> を用いた前半の受動呼吸部分と自発呼吸を出させた後半部分とからなっており、全部で1分間

で終了する。前半の受動呼吸部分を解析することにより、静肺胸郭コンプライアンス(Crs), 気道抵抗(Rrs), 時定数(TC)等が求められる。後半の自発呼吸部分で啼泣時肺活量(CVC), 最大吸気圧(MIP)等を求める。(図2, 3)。

## 2. 測定項目

現在、ベッドサイドで測定可能な呼吸機能としてはおもに以下のようなものがある。

### 1) 一回換気量(TV)

安静時の一回の呼吸で換気される量で、正常の新生児で5~7ml/kg程度である。一回換気量に呼吸数をかけたものは分時換気量(MV)といわれ、正常値は200~300ml/kg程度である。オンディーヌの呪い(中枢性肺胞低換気症候群)の児では睡眠時の分時換気量の著しい減少が認められる。

### 2) 啼泣時肺活量(CVC)

足底を刺激し、啼泣させた時の換気量で成人の努力性肺活量に相当する。機能的残気量ともよく相関するとされており、正常値は20~30ml/kg程度である。

### 3) コンプライアンス(Crs)

単位圧変化あたりの肺気量の変化で、肺の膨らみやすさを表す。肺を動かしている状態での動肺コンプライアンス(Cdyn)と肺を静止している状態での静肺コンプライアンス(Cst)とがある。Cdynは呼吸数の影響を受けることや、新生児では食道内圧が胸腔内圧を正確に反映しない可能性のあることから、おもにCstが用いられる。Cstは通常、胸郭コンプライアンスと合わせて静肺胸郭コンプライアンスとして測定される。静肺胸郭コンプライアンスは新生児では胸郭がやわらかいため、ほとんど静肺コンプライアンスを反映する。Cstの正常値は1~2ml/cmH<sub>2</sub>O/kg程度である。

### 4) 呼吸抵抗(Rrs)

主として気道の通りにくさを表し、圧を流速で除して求められる。通常の測定では、気道抵抗に肺組織抵抗が加わり、全肺抵抗として求められます。全肺抵抗の約1/4は鼻腔抵抗であるが、挿管している児では鼻腔抵抗がなくなるかわりに挿管チューブの抵抗が加わる。正常値は挿管チューブの影響も考慮に入れなければならないが、おおよそ200~300cmH<sub>2</sub>O・kg/l/sec.程度である。

## 3. 臨床応用

ベッドサイドで測定した呼吸機能は、その

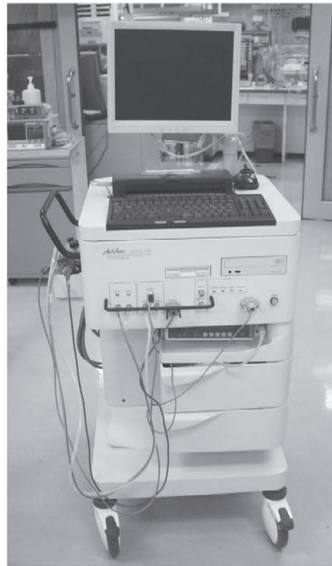


図1. アイヴィジョン社製呼吸機能測定装置

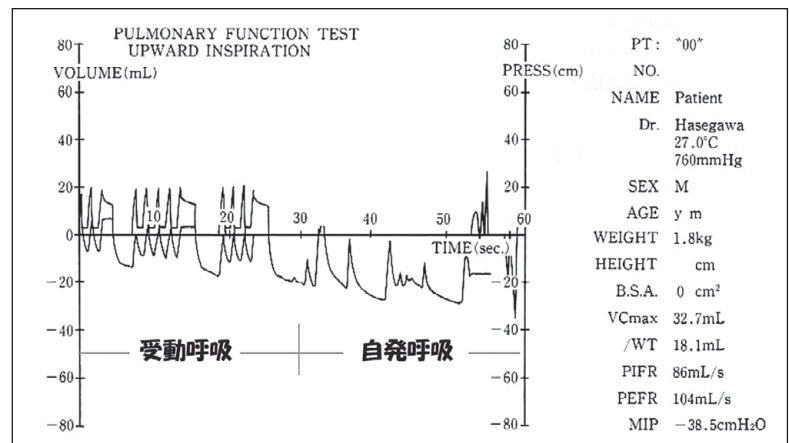


図2. 肺機能検査の測定画面

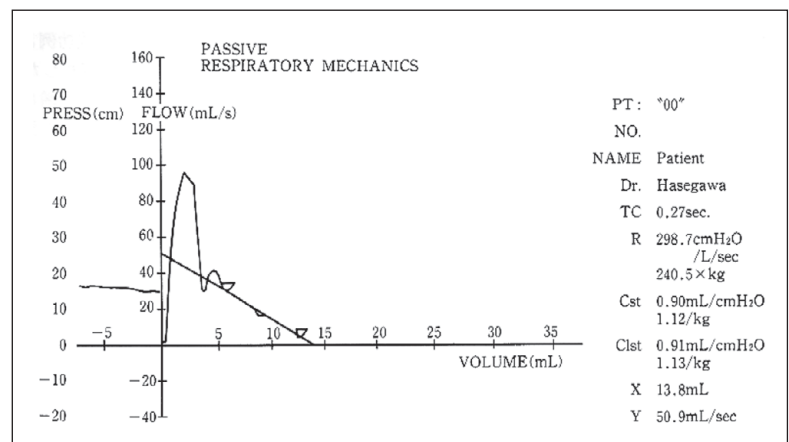


図3. 肺機能検査の解析画面

表 1. 疾患別肺機能の特徴

	RDS	TTN	MAS	肺炎	BPD	WMS
Crs	↓	↓	↓	↘	↓	→
Rrs	↓	↓	↑	↑	↑	↗
CVC	↓	→	↓	↘	↓	↘

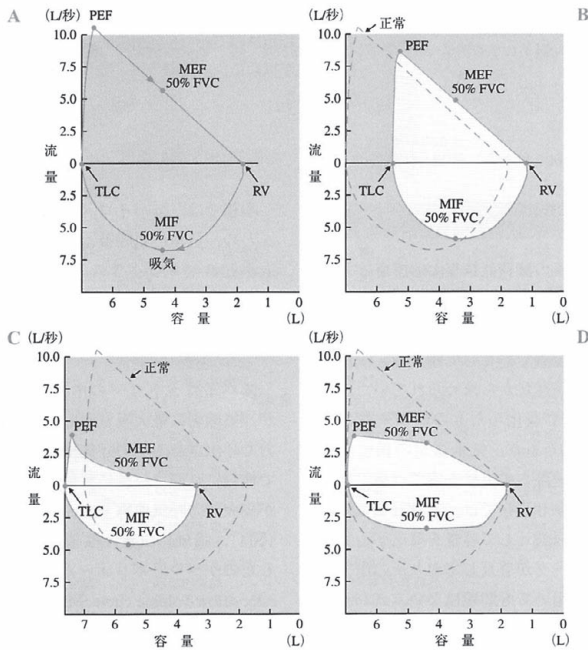


図 5. フローボリューム曲線とその異常パターン (文献<sup>6)</sup>より引用)

A: 正常, B: 拘束性障害, C: 下気道狭窄, D: 上気道狭窄, PEF: ピークフロー, MEF: 最大呼気流量, FVC: 努力肺活量, RV: 残気量, TLC: 全肺気量, MIF: 最大吸気流量

場で診断, 治療に役立たせることができる。

1) 抜管基準<sup>3,4)</sup>

呼吸機能を測定することにより, 確率の高い抜管が可能となる。抜管基準を以下に示す。

・ 正産児

- (1) Crs 0.6ml/cmH<sub>2</sub>O/kg 以上
- (2) CVC 15ml/kg 以上

・ 早産児

無呼吸の心配のある早産児では上記 1), 2) の基準に加え, 気道閉塞法による中枢性呼吸機能の評価も行い,

- (3) % prolongation +10% 以上

2) 診断<sup>5)</sup>

新生児の呼吸器疾患は疾患ごとに特徴的な呼吸機能を呈

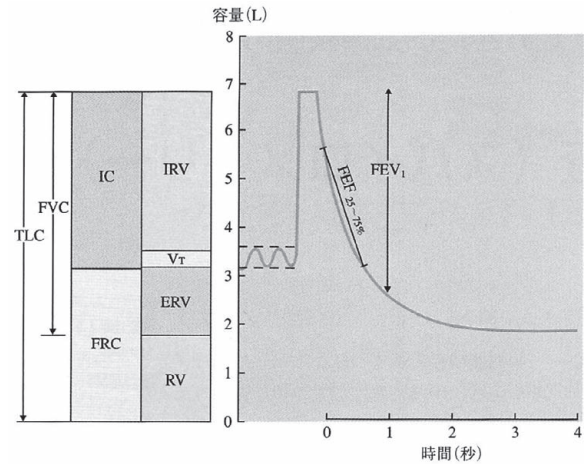


図 4. 最大努力呼気曲線 (time-volume curve) (文献<sup>6)</sup>より引用)

TLC: 全肺気量, FVC: 努力肺活量, IC: 深吸気量, FRC: 機能的残気量, IRV: 予備吸気量, V<sub>t</sub>: 1回換気量, ERV: 予備呼気量, RV: 残気量, FEV<sub>25~75%</sub>: FVCの25~75%の呼気中の努力呼気流量, FEV<sub>1</sub>: 1秒量

する。胸部X線などと組み合わせることにより, よりの確な診断が可能となる。各疾患の呼吸機能の特徴を表1に示す。

3) その他

サーファクタントをはじめとする薬剤の適応の決定, 治療効果の判定, 呼吸器の条件設定など様々なことに応用可能である。

・ NICU 退院から幼児期の肺機能検査

この時期は児の協力を得ることが困難で, 肺機能検査にとっては空白になりやすい時期である。スパイロメトリーを行うことはできず, 他の呼吸機能検査も Rint 法など, 一部可能なものもあるが, 全体としては施行困難である。こうした時期の呼吸状態を把握するために有用な検査としてパルスオキシメータによる酸素飽和度の連続記録がある。

・ 学童期の肺機能検査

学童期になるとスパイロメトリーが可能となる。現在のスパイロメトリーは, 流量計で気流を測定し, その積分値から容量を算出する気流型のスパイロメータを用いたものが主流である。スパイロメトリーは最大吸気位から残気量位まで最大努力で呼出させる最大努力呼気曲線 (図4)<sup>6)</sup>と横軸に気量, 縦軸に気流をとって表示するフローボリューム曲線が主体となる (図5)<sup>6)</sup>。努力肺活量 (FVC), 1秒量 (FEV<sub>1</sub>), 1秒率 (FEV<sub>1</sub>/FVC), 最大中間呼気速度 (MMF), ピークフロー (PEF), 肺活量の50%または25%の気流位の流速 (V<sub>50</sub>, V<sub>25</sub>)などが指標として用いられる。% FVCと1秒率は, 拘束性換気障害, 閉塞性換気障害の鑑別に用いる極めて重要な指標である。成人では1秒率70%未満を閉塞性換気障害とするが, 小児~青年期では80%未満を閉塞性換気障害としている (図6)<sup>6)</sup>。2008年に日本人小児スパイログラム基準値 (6~18歳) が作成され, 同時にカットオフ値が

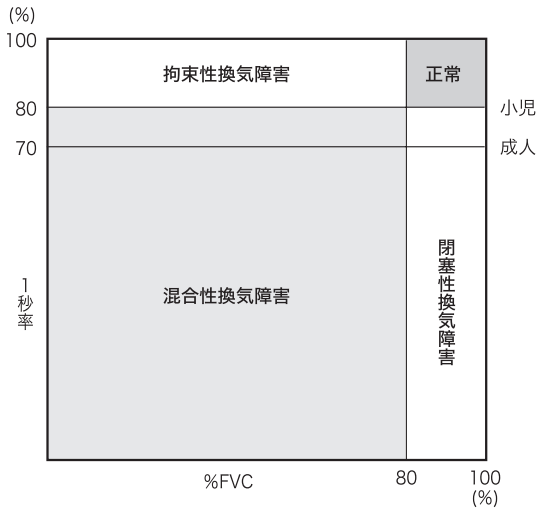


図 6. 拘束性換気障害と閉塞性換気障害 (文献<sup>6)</sup>より引用)

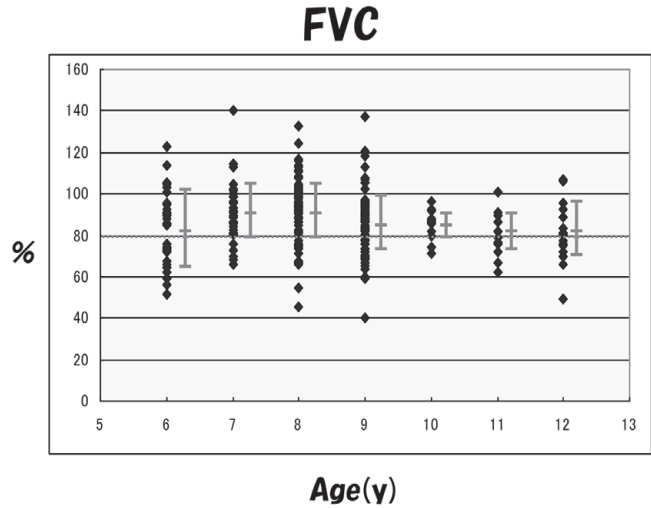


図 7. 年齢別% FVC

表 2. 背景別% VC

	無	有	P
RDS	87.4 ± 16.5	86.5 ± 15.0	0.676
CLD	88.8 ± 15.6	86.1 ± 15.5	0.226
HOT	87.1 ± 15.4	84.7 ± 16.9	0.451
RSV 感染	86.9 ± 16.1	82.1 ± 14.4	0.332
パリビズマブ投与	84.3 ± 15.4	88.5 ± 15.6	0.033
反復性喘鳴	87.2 ± 16.1	86.2 ± 15.9	0.584
アレルギーの既往	85.9 ± 15.6	90.0 ± 14.8	0.061
同居者喫煙	86.4 ± 16.9	89.4 ± 14.6	0.226

表 3. 背景別 FEV1/FVC

	無	有	P
RDS	84.7 ± 12.5	86.1 ± 9.0	0.351
CLD	88.4 ± 9.0	84.6 ± 10.6	0.005
HOT	86.4 ± 9.0	79.7 ± 16.6	0.036
RSV 感染	85.4 ± 10.7	84.9 ± 8.1	0.835
パリビズマブ投与	86.8 ± 9.6	85.5 ± 8.7	0.249
反復性喘鳴	86.4 ± 10.5	83.9 ± 9.5	0.069
アレルギーの既往	85.9 ± 9.7	84.7 ± 8.8	0.410
同居者喫煙	85.6 ± 9.5	83.3 ± 13.3	0.236

設定された<sup>7)</sup>。これにより本邦におけるスパイログラムの標準化がなされ、小児呼吸器疾患の診断、管理におけるスパイロメトリーの重要性が一段と増した。

CLD の児においては、急性期を越えたあとも長期にわたり呼吸機能に異常を認めることが報告されている。Flipponne<sup>8)</sup> は学齢期に達した BPD 児の呼吸機能検査において、FEV1.0 が正常児に比して低値をとることを報告している。本邦においても、隅ら<sup>9)</sup> が CLD 児の学齢期における呼吸機能検査を行い FEV1.0 などが低値をとることを報告している。CLD 児においては、肺気量などの機能障害は成長とともに改善が期待できるのに対し、末梢気道の閉塞性病変は、長期にわたって残存することが示されている。末梢の閉塞性病変は、加齢や喫煙によって増悪することが知られており、こうした CLD 児においては、将来的には禁煙指導などが必要になるものと思われる。また、最近の研究では、早産児においては CLD の有無にかかわらず肺機能に異常を残す可能性が報告されている<sup>10)</sup>。

我々は日本人超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を行うために、1) 日本人超低出生体重児、2) 肺機能測定時年齢 6～12 歳、3) 患者背景判明例、4) 肺機能検査施行可能例、の 4 つの条件を満たす児を対象に、協

力施設とともに肺機能検査実施要項に基づき肺機能検査を施行した<sup>11,12)</sup>。測定結果を日本人の小児におけるスパイログラムの基準値との比較検討を行い、年齢による変化、背景の違いによる就学期における肺機能への影響を検討した。264 例が対象となり、性別：男児 122 例、女児 142 例、在胎週数：26.2 ± 2.2、出生体重：751 ± 143 g、測定時年齢：8.5 ± 1.6 歳、であった。肺機能検査結果、すべての項目で異常値を示す例が多く見られた。特に% VC の年齢別経過をみても、7 歳から 12 歳にかけて低下し、成長による改善が認められなかった (図 7)。肺機能が正常な割合は全体では 52%、年齢別にみても、6 歳：41%、7 歳：56%、8 歳：51%、9 歳：57%、10 歳：58%、11 歳：42%、12 歳：42%、に過ぎず、高率に肺機能障害が認められた。また、拘束性障害の比率は 7 歳：12%、8 歳：23%、9 歳：30%と年齢が進むにつれ、増加した。肺機能に影響を及ぼす因子としては、拘束性肺障害に対してはパリビズマブ投与が良い影響を与え、閉塞性肺障害に対しては CLD、在宅酸素療法施行例が悪い影響を及ぼす因子としてあげられた (表 2, 3)。

## おわりに

超低出生体重児をはじめとするNICU退院児は、臨床的な呼吸器症状がなくなった後も長期にわたる潜在的肺機能異常を呈する可能性がある。肺機能の長期にわたるフォローアップが重要であると思われる。

## 文献

- 1) Bancalari E. Pulmonary function testing and other diagnostic laboratory procedures. In: Thibeault DW, Gregory GA, eds. Neonatal Pulmonary Care 3rd ed, Appleton Century Crofts, Norwalk, 1986; pp.195-233.
- 2) LeSouef PN, England SJ, England SJ, et al. Passive respiratory mechanics in newborns and children. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:552-556.
- 3) 長谷川久弥. 新生児抜管基準の検討—第1編 肺機能からみた抜管基準—. *日児誌* 1994;98:1877-1885.
- 4) 長谷川久弥. 新生児抜管基準の検討—第2編 無呼吸発作の評価—. *日児誌* 1994;98:1886-1893.
- 5) 長谷川久弥. 新生児の呼吸機能評価. *小児科診療*, 2010;73:1709-1715.
- 6) 高瀬真人. 肺機能検査 (スパイロメトリー). *小児科診療* 2010;73:1663-1668.
- 7) 高瀬真人, 坂田 宏, 鹿田昌宏, 他. 日本人小児におけるスパイログラム基準値の作成. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌* 2009;19:164-176.
- 8) Filipone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003;361:753-754.
- 9) 隅 清彰, 和田紀久, 北島博之, 藤村正哲. 慢性肺疾患を呈した超早産児の学齢期における呼吸機能と発育. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2002;14:175-182.
- 10) Colin AA, McEvoy C, and Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010;126:115-128.
- 11) 長谷川久弥. 超低出生体重児の就学期における肺機能の検討. 厚生労働科学研究費補助金「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」平成24年度報告書.
- 12) 長谷川久弥. 新生児期～学童期の肺機能の検査方法と評価. *周産期医学* 2011;41:1298-1303.

# 投稿論文

## 低出生体重児の無呼吸発作治療を目的とした 低用量ドキサプラムの投与設計

小川 由貴<sup>1)</sup>, 入倉 充<sup>2)</sup>, 富安 麻友<sup>1)</sup>, 瓜生 真実子<sup>1)</sup>, 石塚 洋一<sup>1)</sup>, 近藤 悠希<sup>1)</sup>,  
山崎 俊夫<sup>3)</sup>, 湯川 榮二<sup>2)</sup>, 入江 徹美<sup>1,4)</sup>

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 薬剤情報分析学分野, 2) 第一薬科大学 臨床薬理学,  
3) 藤田保健衛生大学 小児科, 4) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Dosage Regimen of Low-dose Doxapram for Treatment of Low-birth Weight Infants with Idiopathic Apnea of Prematurity

Yuki Ogawa<sup>1)</sup>, Mitsuru Irikura<sup>2)</sup>, Mayu Tomiyasu<sup>1)</sup>, Mamiko Uryu<sup>1)</sup>, Yoichi Ishitsuka<sup>1)</sup>, Yuki Kondo<sup>1)</sup>,  
Toshio Yamazaki<sup>3)</sup>, Eiji Yukawa<sup>2)</sup>, Tetsumi Irie<sup>1,4)</sup>

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University  
2) Laboratory of Evidence-based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University  
3) Department of Pediatrics, School of Medicine, Fujita Health University  
4) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Kumamoto University

### 要旨

目的：低出生体重児の無呼吸発作治療に用いるドキサプラム塩酸塩水和物（ドキサプラム）の維持投与速度および負荷投与の必要性を明らかにする。

方法：「新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究」（2001年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業指定課題）に参加した10施設において、2001年9月25日から2005年12月6日までに出生し、未熟児無呼吸発作と診断され、ドキサプラムが使用された低出生体重児20名を対象とした。血清中ドキサプラム濃度は、高速液体クロマトグラフィーにより測定し、個々の患児の動態パラメータを算出した。

結果：持続点滴開始48時間以降で無呼吸発作がほぼ消失した患児におけるドキサプラムの維持投与速度の中央値は0.2 mg/kg/hであり、0.2 mg/kg/hで投与した際の定常状態における血清中ドキサプラム濃度の中央値は0.426 mg/Lであった。

動態パラメータが得られた15名の血清中ドキサプラム濃度推移のシミュレーションを行った結果、血清中濃度が速やかに有効域に達するために、ドキサプラムを1.5 mg/kg/hで1時間初期負荷投与することの必要性が示唆された。

まとめ：低出生体重児の無呼吸発作治療における低用量ドキサプラムの至適投与設計に関する基礎情報が得られた。

### 緒言

低出生体重児の無呼吸発作治療薬として、本邦では静注用アミノフィリン製剤と経口テオフィリン製剤が承認されている。しかし、これら薬剤に不応例が30～40%ある<sup>1,2)</sup>ため、不応例に対しては他に認可された薬剤がないことから、より

侵襲の強い人工換気療法を行わざるを得ない。

そこで、海外で低出生体重児無呼吸発作の治療報告があり<sup>3,4)</sup>、成書<sup>5,6)</sup>にも作用機序、用法・用量、副作用などに関する記載があるドキサプラム塩酸塩水和物（以下、ドキサプラム）が第2選択薬として検討されてきた。しかし、その経過中に多発性胃穿孔<sup>7)</sup>や壊死性腸炎<sup>8)</sup>など重篤な有害事象が報告されたため、1995年に新生児には禁忌とされた。

しかし、これに前後して、ドキサプラムは従来の1/10程度の低用量で有効、かつ副作用も軽微であるとの報告が相次ぎ、2000年の日本未熟児新生児学会薬事委員会の調査で、禁忌とされた後もドキサプラムを本邦の主な新生児医療施設の約58%が使用していることが明らかとなった。この間、日本未熟児新生児学会薬事委員会を中心にドキサプラムの有効かつ安全な投与法に関する検討が行われ、1998年に「未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム（ドプラム<sup>®</sup>）の投与指針」が提示された<sup>9,10)</sup>。

本研究では、2001年～2003年度に実施した「新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究」（平成13年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業指定課題）（主任研究者：山崎俊夫）の分担研究「未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究班」（以下、分担研究）で得られた結果<sup>11,12)</sup>をもとに、ドキサプラムの維持投与速度および初期負荷投与速度を含めた至適投与条件を検討した。

### 対象と方法

#### 1. 対象

2001年9月25日から2005年12月6日までに出生し、



未熟児無呼吸発作と診断され、その治療にドキサプラムが使用された低出生体重児を対象とした。対象児の血清試料は、全国10施設（愛媛県立中央病院，加古川市民病院，関西医科大学病院，熊本市立熊本市市民病院，群馬県立小児医療センター，国立病院長崎医療センター，国立弘前病院，埼玉県立小児医療センター，名古屋第一赤十字病院，藤田保健衛生大学病院）より収集した。なお，本研究は各施設および熊本大学大学院生命科学研究部の倫理委員会の承認を得ており，保護者への説明と同意は事前に各施設の担当者が行った。

2. ドキサプラムの投与および採血

ドキサプラムの投与は，1998年に日本未熟児新生児学会薬事委員会が定めた指針<sup>10)</sup>に従い，ドキサプラム塩酸塩水和物注射液（ドプラム<sup>®</sup>，キッセイ薬品工業）を静脈内に持続点滴投与した。投与は，0.2 mg/kg/h から開始し，初回投与後18時間経過しても効果が十分に現れない場合には，12時間ごとに0.1～0.2mg/kg/h単位で1.0mg/kg/hまで徐々に増量した。なお，投与量・速度論パラメータ算出の際には投与開始時の体重を用いた。

採血は，持続点滴開始48時間以降で無呼吸発作がほぼ消失した時点の1回と，投与中止後1-3時間，5-8時間に点滴部位とは別の四肢から行った。採血量は各0.1mLで，血清0.05mLを分離し，血清中濃度の測定まで-20℃以下で冷凍保存した。

3. ドキサプラムの血清中濃度測定と動態パラメータの予測  
血清中ドキサプラム濃度は，Arandaらの方法<sup>13)</sup>に準じて高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

ドキサプラムの動態パラメータは，投与開始48時間以降の定常状態での血清中濃度  $C_{ss}$  (mg/L) と，ドキサプラムの投与速度  $R_M$  (mg/kg/h) および塩係数  $S(0.87)$  からクリアランス (CL (L/kg/h)) を求めた。

$$CL = R_M \cdot S / C_{ss} \quad (1)$$

さらに，定常状態における血清中ドキサプラム濃度および点滴終了後の消失相の血清中濃度 - 時間推移からドキサプラムの消失速度定数 ( $k_e$  ( $h^{-1}$ )) および半減期 ( $t_{1/2}$  (h)) を求め，見かけの分布容積 ( $V_d$  (L/kg)) を算出した。

$$V_d = CL / k_e \quad (2)$$

一方，初期負荷投与速度 ( $R_L$  (mg/kg/h)) は次式より算出した。

$$R_L = C_{ss} \cdot V_d \cdot k_e / (1 - e^{-k_e \cdot t}) / S \quad (3)$$

結果

本分担研究において，ドキサプラムが単独で投与され，定常状態での採血が行われた患児20名の背景，ドキサプラム投与速度 ( $R_M$ ) および血清中濃度 ( $C_{ss}$ , 24ポイント) を表1に示す。ドキサプラムの投与速度 ( $R_M$ ) の中央値は0.2

表1. ドキサプラムが投与された患児の背景，投与速度および定常状態における血清中ドキサプラム濃度

患児番号 <sup>1)</sup>	在胎週数 (week)	出生時体重 (kg)	採血時体重 (kg)	採血時日齢 (day)	ドキサプラム投与速度 <sup>2)</sup> (mg/kg/h)	定常状態における血清中ドキサプラム濃度 ( $C_{ss}$ ) <sup>3)</sup> (mg/L)
1	27.7	0.956	0.872	13	0.21	0.315
2	29.6	1.252	1.421	44	0.20	0.278
3	30.1	1.288	1.850	55	0.20	0.321
4-1	31.9	1.366	1.288	14	0.25	0.195
4-2	31.9	1.366	1.512	21	0.40	0.625
4-3	31.9	1.366	1.841	39	0.20	0.634
5	28.1	0.821	1.685	68	0.20	0.228
6-1	27.1	1.062	0.867	8	0.30	1.348
6-2	27.1	1.062	0.835	13	0.34	1.372
7	28.3	1.128	0.957	13	0.10	0.806
8	28.3	1.168	1.004	4	0.21	0.931
9	28.7	0.958	0.775	9	0.20	2.006
10	28.1	1.212	1.146	3	0.21	0.582
11	28.9	1.028	0.842	6	0.20	0.346
12	28.9	0.890	0.775	5	0.20	0.849
13	34.0	2.190	2.070	7	0.20	0.149
14	31.9	1.146	1.183	14	0.20	0.426
15	31.9	1.132	1.154	14	0.20	0.425
16	29.6	1.082	0.865	8	0.30	0.895
17	31.4	1.456	1.642	21	1.00	0.708
18-1	28.6	0.650	0.600	15	0.20	0.750
18-2	28.6	0.650	0.657	22	0.20	1.010
19	28.4	0.928	0.810	6	0.30	0.394
20	27.3	1.026	0.895	8	0.20	0.510

1) ドキサプラム投与速度や採血日が異なる場合，同一患児に複数の番号を割り振った（たとえば，4-1, 4-2, 4-3 など）。

2) ドキサプラム塩酸塩水和物としての投与速度を示す。

3) ドキサプラム持続点滴開始48時間以降で無呼吸発作がほぼ消失した時点の定常状態における血清中ドキサプラム濃度を示す。

表2. 患児のドキサプラム動態パラメータおよび本研究で提案した投与計画（初期負荷投与速度（1.5 mg/kg/h）および維持投与速度（0.2 mg/kg/h））で投与したと仮定した場合の血清中ドキサプラム濃度の予測値

患児番号 <sup>1)</sup>	クリアランス (CL) <sup>2)</sup> (L/kg/h)	消失速度定数 (ke) <sup>3)</sup> (h <sup>-1</sup> )	半減期 <sup>4)</sup> (h)	分布容積 (Vd) <sup>5)</sup> (L/kg)	初期負荷投与1時間後の血清中ドキサプラム濃度の予測値 (C <sub>1h</sub> ) <sup>6)</sup> (mg/L)	定常状態における血清中ドキサプラム濃度の予測値 (C <sub>ss</sub> ) <sup>7)</sup> (mg/L)
1	0.580	0.301	2.302	1.928	0.584	0.300
2	0.626	0.191	3.628	3.275	0.363	0.278
3	0.542	0.187	3.706	2.898	0.411	0.321
4-1	1.115	0.123	5.634	9.068	0.135	0.156
4-2	0.557	0.123	5.634	4.527	0.271	0.312
4-3	0.274	0.123	5.634	2.228	0.551	0.635
5	0.763	0.196	3.536	3.893	0.304	0.228
6-1	0.194	0.203	3.414	0.956	1.235	0.897
6-2	0.216	0.203	3.414	1.063	1.111	0.806
7	0.108	0.228	3.039	0.473	2.467	1.613
8	0.197	0.113	6.133	1.740	0.709	0.885
9	0.087	0.116	5.974	0.750	1.643	2.000
10	0.314	0.141	4.915	2.227	0.547	0.554
11	0.503	0.084	8.25	5.986	0.209	0.346
12	0.205	0.073	9.493	2.813	0.447	0.847
13	1.168	0.154	4.500	7.581	0.160	0.149
14	0.408	0.087	7.966	4.690	0.266	0.426
15	0.410	0.148	4.682	2.769	0.438	0.425
16	0.291	0.121	5.727	2.409	0.510	0.597
中央値	0.408	0.141	4.915	2.769	0.447	0.426

- 1) ドキサプラム投与速度や採血日が異なる場合、同一患児に複数の番号を割り振った（たとえば、4-1, 4-2, 4-3 など）。
- 2) ドキサプラム塩酸塩水和物としての投与速度を塩係数（0.87）で補正した後に、定常状態における血清中ドキサプラム濃度で除して求めた。
- 3) 定常状態における血清中ドキサプラム濃度および点滴終了後の消失相の血清中ドキサプラム濃度を用いて求めた。
- 4)  $\ln 2$  (0.693) を ke 値で除して求めた。
- 5) CL 値を ke 値で除して求めた。
- 6) 初期負荷投与速度（ドキサプラム塩酸塩水和物としての 1.5 mg/kg/h）で投与したと仮定した場合の 1 時間後の血清中ドキサプラム濃度の予測値
- 7) 1 時間の負荷投与に引き続き、維持投与速度（ドキサプラム塩酸塩水和物としての 0.2 mg/kg/h）で投与したと仮定した場合の定常状態における血清中ドキサプラム濃度の予測値

mg/kg/h（ドキサプラム塩酸塩水和物として）であり、0.2mg/kg/h で投与した際の定常状態における血清中ドキサプラム濃度 (C<sub>ss</sub>) の中央値は 0.426mg/L であった。

次に、ドキサプラムの血清中濃度を速やかに有効域に到達させるための初期負荷投与の必要性を検討した。今回対象とした 20 名の患児のうち、ドキサプラム点滴終了後の消失相において採血が行われた 16 名に関して、ドキサプラムの動態パラメータを表 2 に示す。生後間もない時期の体内動態の変動を考慮し、同一患児であっても、採血時日齢に 1 週間程度の間隔がある場合は、個別の症例として取扱い、薬物動態パラメータを複数回算出した。表 2 において、 $t_{1/2}$  値の中央値は 4.915h、最大値は 9.493h であり、定常状態に達するのに約 1 日（最大で 47 時間）かかることから（図 1A）、初期負荷投与の必要性が示唆された。そこで、ドキサプラムの ke 値の中央値 (0.141h<sup>-1</sup>) および Vd 値の中央値 (2.769L/kg) 並びに目標血清中濃度 (0.426mg/L) を用いて、1 時間で目標血清中濃度に到達するための初期負荷投与速度 (R<sub>1</sub>) は、(3) 式より 1.45mg/kg/h と算出された。

以上の解析結果および従来の報告<sup>14,15)</sup>を勘案して、ドキサプラムを 1.5mg/kg/h の速度で 1 時間負荷投与した後に、維持投与速度 0.2mg/kg/h から開始し、適宜増量する投与

計画とした。このような投与計画に基づいて、16 名の患児にドキサプラムが投与された場合の血清中濃度推移のシミュレーション結果を図 1B に示す。その結果、初期負荷投与 1 時間後の血清中ドキサプラム濃度の中央値は、0.447mg/L（最小値：0.135mg/L、最大値：2.467mg/L）、C<sub>ss</sub> の中央値は、0.426 mg/L（最小値：0.149mg/L、最大値：2.000 mg/L）と予測された。

## 考察

Kumita らは日本人低出生体重児を対象にメチルキサンチン（アミノフィリン 3 mg/kg を静脈内注射またはテオフィリン 2 mg/kg を経口投与）と低用量ドキサプラム（0.2 -1.0mg/kg/h）併用の有効性を検討した結果、血清中ドキサプラム濃度が 0.47mg/L 以上で多くの患児において無呼吸発作が抑制されたと報告している<sup>15)</sup>。

本研究において、無呼吸発作がほぼ消失した際のドキサプラムの維持投与速度の中央値は 0.2mg/kg/h であり、0.2mg/kg/h で投与した際の定常状態における血清中ドキサプラム濃度の中央値は 0.426mg/L であった。この値は、Kumita らが示した有効下限域（0.47mg/L）に近似した。

山崎らが提唱している「未熟児無呼吸発作に対する塩酸

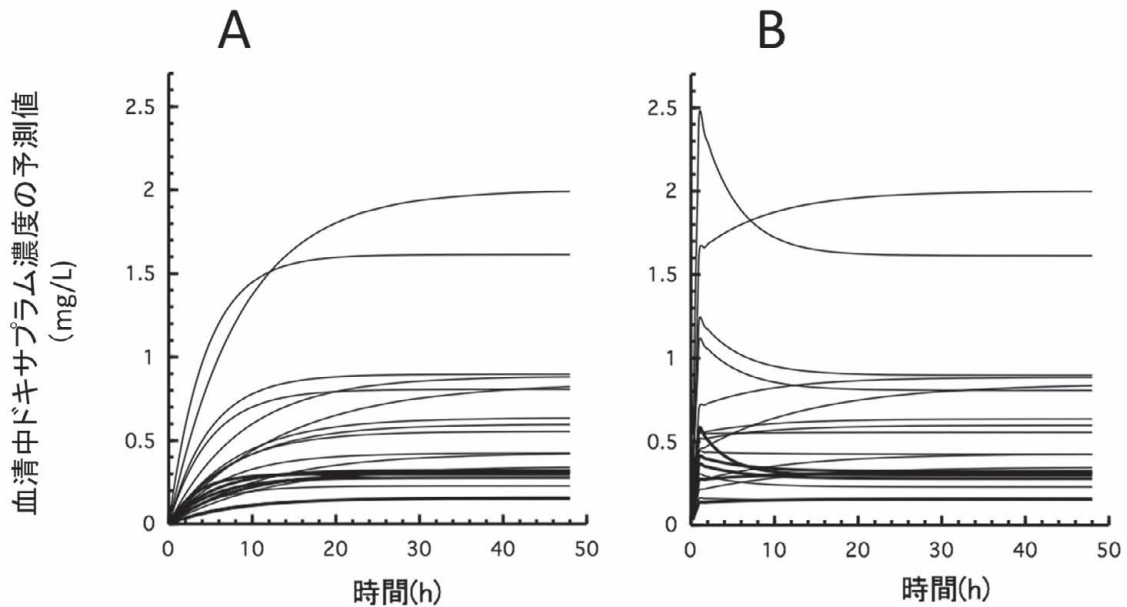


図1. 対象となった児（16名）に、ドキサプラムを維持投与（0.2 mg/kg/h）したと仮定した場合（A）および1時間の負荷投与（1.5 mg/kg/h）の後に維持投与（0.2 mg/kg/h）したと仮定した場合（B）の血清中濃度推移の予測

ドキサプラム（ドプラム<sup>®</sup>）の投与指針<sup>10)</sup>を踏まえて、ドキサプラムの初期維持投与速度は、0.2mg/kg/hが妥当であると考えられる。また、表2に示すドキサプラムの $t_{1/2}$ 値より、維持量のみで投与開始した場合に、定常状態の血中濃度に達する（効果が発揮される）まで1日以上かかる患児もいることが示された（図1-A）。未熟児無呼吸発作が頻発し、従来の治療法ではコントロールできない患児にとって、その1日の間に将来的に後遺症を残すような低酸素状態に陥る機会が増え、薬物療法より侵襲的な人工呼吸療法などをせざるを得ない状態になる恐れが出てくる。そのため、可及的速やかに血中濃度を上げることは治療理念にかなっていると思われる。

ドキサプラムの有効濃度は0.47～5mg/Lと報告されているが、実際に効果が見られる濃度は患児によって大きくばらつく。血中濃度を有効域の下限まで迅速に上げ、その後患児にあった量に調節するためにも負荷投与は有意義だと考えられる。

そこで、ドキサプラムの初期負荷投与速度および維持投与速度を、それぞれ1.5mg/kg/h（1時間持続点滴）および0.2 mg/kg/hと設定した。

対象となった児に1.5mg/kg/hの1時間負荷投与に続けて、0.2mg/kg/hの維持投与を行った場合の血清中ドキサプラム濃度は、0.135 - 2.467mg/Lの範囲に収まると推察された（図1-B）。

Hayakawaらは低出生体重児において血清中ドキサプラム濃度が5mg/Lを超えた際の有害な副作用を報告している<sup>14)</sup>。本投与方法を用いると、全ての児において、定常状態における血清中ドキサプラム濃度は5mg/Lを超えず、有害事

象が生じる可能性は低いと考えられる。さらに、負荷投与を行なうことで多くの児が速やかに推定有効血清中濃度（0.426 mg/L）に達すると推測される。

今後、安全性・有効性を含めその妥当性を慎重に検証していく必要があるが、今回我々が提唱したドキサプラムの投与方法は、低出生体重児の無呼吸発作治療において有用な指針になると考えられる。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）により実施されたものであり、ここに厚く御礼申し上げます。本研究に使用したドキサプラムは、キッセイ薬品工業より恵与されたものを使用しましたが、本研究の公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。

## 文献

- 1) Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: A double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 2000; 6:644-652.
- 2) Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3*. Art.No. CD000140, 2001 DOI: 10.1002/14651858. CD000140.
- 3) Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. *J Pediatr* 1990;116:648-653.

- 4) Barrington KJ, Finer NN, Peters KL, Barton J. Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr* 1986;108:124-129.
- 5) Gal P, Reed MD: Medications. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Saunders, Philadelphia, 2004;pp. 2432-2501.
- 6) Thompson MW, Hunt CE: Control of breathing; Development, apnea of prematurity, apparent life-threatening events, sudden infant death syndrome. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK (eds): *Avery's Neonatology*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2005;pp. 535-552.
- 7) 汲田英樹, 篠原元子, 山崎俊夫, 他. 未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第1編 doxapram の有効性と副作用について. *新生児誌* 1992;23:458-462.
- 8) 丸山憲一, 小泉武宣, 宮崎全隆, 他. Doxapram 投与中に発症した新生児壊死性腸炎の1例. *新生児誌* 1992;28:434-437.
- 9) Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatr Int* 2001;43:124-127.
- 10) 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮崎聡美, 他. 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム (ドプラム®) の投与指針. *日未熟児新生児会雑誌* 1998;10:105-109.
- 11) 山崎俊夫. 新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究. 平成14年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書. 2003;pp.106-115.
- 12) 山崎俊夫. 新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究. 平成14年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書. 2004;pp.115-122.
- 13) Aranda JV, Beharry K, Rex J, Linder N, Blanchard P. High pressure liquid chromatographic microassay for simultaneous measurement of doxapram and its metabolites in premature newborn infants. *J Liq Chromatogr* 1988;11:2983-2991.
- 14) Hayakawa F, Hamada S, Kuno K, Nakashima T, Miyachi Y. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity: Desirable dosage and serum concentrations. *J Pediatr* 1986;109:138-140.
- 15) Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, Ichikawa T, Yamazaki T. Low-dose doxapram therapy in premature infants and its CSF and serum concentrations. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:786-791.

# 小児における錠剤服薬コンプライアンスの変化と 錠剤処方による改善効果の検討

嘉屋 道裕<sup>1)</sup>, 浅井 萌子<sup>1)</sup>, 原崎 正士<sup>2)</sup>, 中川 剛<sup>2)</sup>, 田中 大喜<sup>2)</sup>, 佐藤 琢史<sup>2)</sup>, 角入 壽彦<sup>1)</sup>, 鈴木 崇代<sup>1)</sup>

1) 地方独立行政法人静岡県立病院機構 静岡県立総合病院 薬剤部

2) 地方独立行政法人静岡県立病院機構 静岡県立総合病院 小児科

Compliance of Tablet Medication in Pediatric Patients and a Potential Improvement by Tablet Administration

Michihiro Kaya<sup>1)</sup>, Moyoko Asai<sup>1)</sup>, Masashi Harazaki<sup>2)</sup>, Takeshi Nakagawa<sup>2)</sup>, Hiroki Tanaka<sup>2)</sup>,  
Takuhumi Sato<sup>2)</sup>, Toshihiko Kadoiri<sup>1)</sup>, Takayo Suzuki<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Shizuoka General Hospital, 2) Department of Pediatrics, Shizuoka General Hospital

## 要旨

小児薬物治療において服薬コンプライアンス（以下、コンプライアンス）は非常に重要である。これまで、コンプライアンスに関する報告は多数されてきたが、錠剤に関する知見は乏しい。

今回、家庭での服薬状況を入院時に調査して、各年齢における錠剤の服薬遵守状況を明らかにするとともに、錠剤が小児コンプライアンスに与える影響を明らかにする目的で研究を行った。

散剤と水剤は1歳6ヶ月になるまでに90%以上の患者が服薬を経験しているが、錠剤は3歳未満で服薬を経験している患者はほとんど存在せず、8歳から10歳未満で初めて服薬経験率が90%を超えた。錠剤の服薬遵守状況も年齢の上昇とともに良好となる傾向があり、5歳から6歳未満では良好群の割合は50%を超えた。錠剤の服薬経験率の推移は、散剤や水剤の推移と相関はなかった（versus 散剤： $P=0.017$ ,  $r=0.66$ , versus 水剤  $P=0.021$ ,  $r=0.64$ ）。

錠剤と他の剤形の服薬遵守状況を比較したところ、散剤との比較では3歳から4歳未満では散剤と同等以上の評価を示す患者は33.3%で、8歳から10歳未満では84.9%であった。水剤との比較では3歳から4歳未満では33.3%、8歳から10歳未満では83.1%の患者が水剤と同等以上の評価を示した。

## 緒言

服薬コンプライアンス（以下、コンプライアンス）は様々な要因の影響を受けて形成され、薬物治療に大きな影響を与える。特に、小児は心身の発達とともに服薬の意志形成に影響を与える因子が変化するので、成人よりも問題は複雑である<sup>1)</sup>。これまで、製剤開発段階から臨床現場まで、小児のコンプライアンスを改善するために様々な取り組みが行われてきた<sup>2~7)</sup>。我々も以前、小児の散剤と水剤の服薬遵守状況の年齢推移を明らかにした<sup>8)</sup>。しかし、いずれの報告においても、散剤と水剤を対象として行われているか、特定の錠剤を対象としたケースレポートが中心であり<sup>9)</sup>、小児全体を通じた錠剤コンプライアンスの知見は乏しい。

そこで、今回は錠剤の各年齢における服薬遵守状況を明らかにすることを主目的に、錠剤、散剤、水剤の服薬経験率の相関と、錠剤が小児コンプライアンスに与える影響を明らかにすることを副次目的として調査研究を行った。

## 対象および方法

### 【対象】

地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院（以下、当院）の小児科病棟がある3B病棟に2010年3月から2012年9月までに新規に入院してきた0歳から18歳未満の患者を対象とした。

### 【服薬経験と服薬遵守状況の評価】

病棟担当薬剤師が入院時の年齢における錠剤、散剤、水剤の服薬経験の有無と服薬遵守状況を患者または、患者の養育を主に行っている保護者から聴取した。服薬遵守状況の評価は服薬を全く苦にしない患者を①「良好群」、嫌がることや嫌がる表情、仕草をするが最終的には服薬が可能な患者を②「準不良群」、服薬を拒む、吐き出すことがある患者を③「不良群」の3段階に分類して調査した。

### 【研究登録除外条件】

同一患者への複数回の評価、年齢相応な身体的・精神的発達段階にない可能性のある患者、長期服薬や疾患自体がコンプライアンスに与える影響を除外するために、①「過去に、出生後からの正常経過観察目的以外の入院歴がある」、②「発達遅滞または疑いがある」、③「聞き取り調査時点で4週間以上の継続的な薬剤の使用がある」、④「精神疾患を患っている」の4項目を除外条件とした。さらに、薬剤師が介入できる機会がない、または保護者が患者に投薬する機会を十分に得ていないために、⑤「当院入院後に即日退院または転院した」、⑥「今回の入院が経過観察目的である」、⑦「研究対象となった時の入院が出生後からの継続入院である」の3項目を含め、合計7項目を除外条件として設定した。

### 【錠剤と他剤形の服薬遵守状況の比較】

錠剤を含んだ、少なくとも2剤形を服薬した経験のある患者を対象にした。各剤形における3段階の服薬遵守状況の

表 1. 試験登録患者背景

年齢層	登録患者人数	性別	登録人数 (%)
6ヶ月未満	84	男性 女性	56 (66.7) 28 (33.3)
6ヶ月～1歳未満	95	男性 女性	46 (48.4) 49 (51.6)
1歳～1歳6ヶ月未満	88	男性 女性	53 (60.2) 35 (39.8)
1歳6ヶ月～2歳未満	68	男性 女性	36 (52.9) 32 (47.1)
2歳～2歳6ヶ月未満	46	男性 女性	23 (50.0) 23 (50.0)
2歳6ヶ月～3歳未満	46	男性 女性	31 (67.4) 15 (32.6)
3歳～4歳未満	87	男性 女性	47 (54.0) 40 (46.0)
4歳～5歳未満	91	男性 女性	49 (53.8) 42 (46.2)
5歳～6歳未満	75	男性 女性	44 (58.7) 31 (41.3)
6歳～8歳未満	111	男性 女性	69 (62.2) 42 (37.8)
8歳～10歳未満	72	男性 女性	36 (50.0) 36 (50.0)
10歳～12歳未満	48	男性 女性	30 (62.5) 18 (37.5)
12歳～15歳未満	68	男性 女性	35 (51.5) 33 (48.5)
15歳～18歳未満	29	男性 女性	12 (41.4) 17 (58.6)
全体	1008	男性 女性	567 (56.3) 441 (43.8)

評価から錠剤と他の剤形を比較し、より高評価であった剤形の患者割合を示した。2剤形間で評価が同じ場合は同等として、患者割合を示した。

【統計解析】

錠剤、散剤、水剤の服薬経験率の相関について統計解析を行った。統計解析はSpearman's correlation coefficient by rank testを用いて行い、同一データで計3回の検定を行うので $P < 0.05/3 = 0.017$ を統計学的に有意とした。相関係数 ( $r$ ) も図に示した。

【倫理的配慮】

本研究は当院の倫理委員会の承認を得て行った。(受付番号: 倫 12-07-16 変更)

結果

【試験登録患者背景】

期間中の延べ入院患者は1464名で、試験に登録されたのは1008名、そのうち男性は567名、女性は441名であった。表1では、各年齢における性別ごとの試験登録患者数も示した。

【服薬経験率の推移と服薬遵守状況】

図1は各年齢における服薬経験率の推移と錠剤の服薬遵守状況を示している。散剤と水剤では成長と共に服薬経験率が上昇していき、1歳から1歳6ヶ月未満の服薬経験率は散剤では97.7%、水剤では95.5%であった。3歳未満で錠剤の服薬を経験している患者はほとんど存在せず、3歳以上で服薬経験率が上昇し、8歳から10歳未満で91.7%となった。各剤形における服薬経験率の相関は、散剤と水剤に強い相関が認められた ( $P = 0.00024$ ,  $r = 0.85$ ) が錠剤と散剤では相関はなく ( $P = 0.017$ ,  $r = 0.66$ )、錠剤と水剤についても相関は認められなかった ( $P = 0.021$ ,  $r = 0.64$ )。

錠剤の服薬経験のある患者の服薬遵守状況は3歳から4歳未満では良好群は13.3%、準不良群まで合わせると46.6%であった。その後の年齢層でも服薬遵守状況は徐々に改善し、4歳から5歳未満では良好群は38.9%、準不良群まで合わせると66.7%で、不良群の割合を上回った。

【錠剤と他剤形のコンプライアンス比較】

表2aは錠剤と散剤の両剤形とも服薬経験がある患者の服薬遵守状況の比較を示している。3歳から4歳未満では錠剤の服薬遵守状況が散剤よりも良好な患者が13.3%おり、同等の評価を示す患者まで含めると33.3%であった。その後、錠剤の服薬遵守状況はさらに良好となり、8歳から10歳未満では散剤の服薬状況

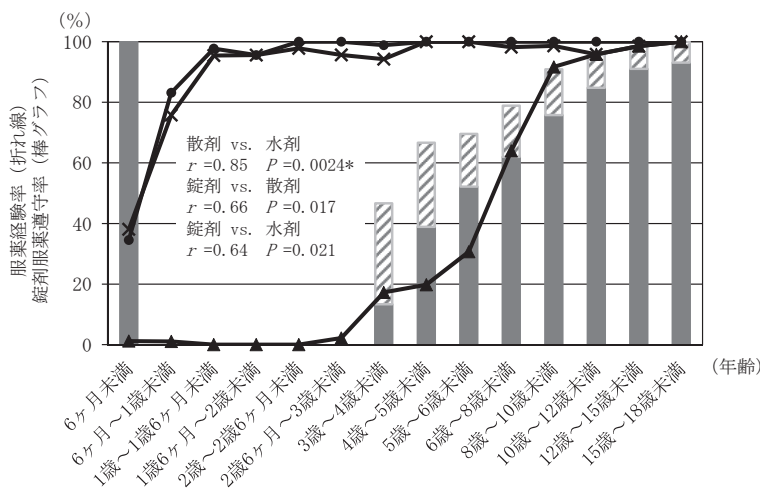


図 1. 各剤形の服薬経験率と錠剤の服薬遵守状況の推移

●は散剤, ×は水剤, ▲は錠剤の服薬経験率の推移を示している。灰色棒は良好群, 斜線棒は準不良群の患者割合を示している。\*: 有意差あり。

表 2. 錠剤と他剤形の服薬遵守状況の比較\*

\*：解析対象人数は該当する2剤形の両方の服薬経験がある患者人数。

表 2a は散剤との比較で、表 2b は水剤との比較。

表 2a

	錠剤 vs. 散剤			解析対象人数
	コンプライアンスがより良好な剤形 (%)			
	錠剤	同等	散剤	
6ヶ月未満	0	100	0	1
6ヶ月～1歳未満	No Data			0
1歳～1歳6ヶ月未満	No Data			0
1歳6ヶ月～2歳未満	No Data			0
2歳～2歳6ヶ月未満	No Data			0
2歳6ヶ月～3歳未満	0	0	100	1
3歳～4歳未満	13.3	20.0	66.7	15
4歳～5歳未満	11.1	50.0	38.9	18
5歳～6歳未満	21.7	39.1	39.1	23
6歳～8歳未満	23.9	45.1	31.0	71
8歳～10歳未満	25.8	59.1	15.2	66
10歳～12歳未満	37.0	54.3	8.7	46
12歳～15歳未満	28.4	64.2	7.5	67
15歳～18歳未満	41.4	58.6	0.0	29
合計	27.0	52.8	20.0	337

表 2b

	錠剤 vs. 水剤			解析対象人数
	コンプライアンスがより良好な剤形 (%)			
	錠剤	同等	水剤	
6ヶ月未満	0	100	0	1
6ヶ月～1歳未満	No Data			0
1歳～1歳6ヶ月未満	No Data			0
1歳6ヶ月～2歳未満	No Data			0
2歳～2歳6ヶ月未満	No Data			0
2歳6ヶ月～3歳未満	0	0	100	1
3歳～4歳未満	13.3	20.0	66.7	15
4歳～5歳未満	0.0	55.6	44.4	18
5歳～6歳未満	8.7	52.2	39.1	23
6歳～8歳未満	14.3	54.3	31.4	70
8歳～10歳未満	26.2	56.9	16.9	65
10歳～12歳未満	33.3	57.8	8.9	45
12歳～15歳未満	21.1	71.2	7.6	66
15歳～18歳未満	27.6	72.4	0.0	29
合計	20.4	58.6	21.0	333

と同等か、それ以上を示す割合は 84.9%であった。

表 2b では、錠剤と水剤の服薬遵守状況を比較した。3歳から4歳未満では錠剤の服薬状況が水剤よりも良好な患者が 13.3%おり、同等の評価を示す患者まで含めると 33.3%であった。その後、錠剤の服薬状況は散剤との比較と同じように良好となった。8歳から10歳未満では、錠剤が水剤の服薬状況と同等か、それ以上を示す割合は 83.1%であった。

### 考察

本研究期間中の延べ入院患者数 1464 名のうち、少なくとも一つ以上の除外条件に該当した患者は 261 名であった。

また、入院期間中に薬剤師が服薬指導を行えなかった患者が 195 名存在したため、試験に登録されたのは 1008 名であった。服薬指導が行えなかった理由は薬剤師の病棟活動時間が入院患者に対して過小なために発生したものであり、疾患や年齢、性別、主治医などに特異性はなく、服薬指導を拒んだ患者もいなかった。

表 1 では各年齢における試験登録患者数と性別の割合を示した。15歳から18歳未満の患者登録数は 29 名で、他の年齢層に比べ少ない人数であった。しかし、小児特有のコンプライアンスの問題の多くはこの時期には解消されているため、今回の試験結果を考察するのに問題ないと考える。図 1 では各剤形の服薬経験率と相関、錠剤の服薬遵守状

況の推移を示した。保育園など社会生活の開始とともに、感染症などの疾患に罹患することが多いため、散剤と水剤の服薬経験率は成長に伴って上昇していくと考えられる。一方で、錠剤の服薬経験率の推移は他の剤形と明らかに異なっている。1歳から1歳6ヶ月未満の散剤と水剤の服薬経験率は90%を超えるが、錠剤は3歳から4歳未満の年齢になるまで服薬したことのある患者はほとんど存在せず、8歳から10歳未満で服薬経験率がようやく90%を超える。各剤形の服薬経験率の相関も示したが、これは錠剤の服薬経験率の推移が他の2剤形と異なることを統計学的に示している。錠剤の服薬経験率の推移が特徴的なのは用量調節が困難なことや、対応する規格の錠剤がないことに加えて、学童期以降に内服可能になると一般に考えられているためと推察する。図1で示したように学童期以前の患者では錠剤を服薬したことのある患者は多くはない。しかし、錠剤の服薬を経験したことのある患者では3歳から4歳未満の良好群は13.3%、4歳から5歳未満では38.9%であり、服薬が可能な患者も多く存在している。

我々は以前、散剤や水剤の服薬遵守状況の推移を報告した<sup>8)</sup>。その報告では4歳から5歳における準不良群と不良群の合計は、それぞれの剤形とも約35%であることを示した。幼児期のコンプライアンスは決して良くない状況であるため、錠剤がコンプライアンスにどのような影響を与えるのか考察する必要がある。表2aでは錠剤と散剤の両剤形の服薬経験がある患者の服薬遵守状況の評価から、錠剤の有用性を検討した。3歳から4歳未満では、錠剤の服薬遵守状況が散剤と同等か、より良好である患者割合は33.3%で、4歳以降ではどの年齢層でも60%を超え、最終的には90%を超えた。表2bは水剤に対する、錠剤の有用性について示した。この結果でも最終的には錠剤の服薬遵守状況が水剤と同等か、より良好である患者割合は90%以上に増加した。これらの結果は、錠剤の服薬経験がない患者に新規に服薬させて評価しているのではない。したがって、真の錠剤の有用性を明らかにしているのではないが、より低年齢から安全に服薬可能な錠剤があれば小児のコンプライアンスを飛躍的に改善できる可能性がある。Stoltenbergらは経口ミニ錠剤に関する報告をしているがこのような剤形も効果があるかもしれない<sup>10)</sup>。

今回の研究で、各剤形の服薬経験率の年齢推移を明らかにした。また、一般には学童期に入ると錠剤が服薬可能になると考えられているが、より低年齢で開始できる可能性と錠剤で処方することでコンプライアンスを改善させる可能性を示した。服薬支援ツールとして、薬剤を充填させるカプセルや服薬専用ゼリーなど、様々な製品が販売されている。しかし、日常的に使用するのは困難であるし、小児コンプライアンスの根本的な解決には至っていない。コンプライアンスが低いと、期待する治療効果を得ることが出来ない。特に、小児薬物治療ではコンプライアンスの維持が成人よりも困難なため服用性の向上は必須である。吉原氏は製剤の味が服用性に最も大きな影響を与える因子だと報告している<sup>11)</sup>。製剤技術の発達に伴い、薬剤の服用性は向上しているが、味

の観点で考えると、内服製剤に関しては錠剤やカプセル剤の方が優れている。この点から、剤形ごとの服薬遵守状況の把握は重要であると考えられる。小児の嚥下機能を考慮すると、全ての年齢で錠剤が適切に服薬できるわけではないが、散剤や水剤が苦手な患者に対しては服薬の可否を判断して錠剤処方検討されるべきかもしれない。このためには錠剤が多規格化されることも必要である。今後は錠剤を服薬することがない患者を対象に、錠剤の真のコンプライアンスを明らかにするとともに調剤の段階で投与量の調節が容易にできる錠剤タイプの新規製剤開発について検討していく予定である。

## 謝辞

本研究にあたり、校正ならびに御助言を頂きましたPhD. Arpansiree Wongmekiat 氏に深謝します。

## 文献

- 1) 藤岡寛, 上別府圭子. 小児慢性疾患患者における服薬の意志形成プロセスに関する質的研究. 小児保健研究 2009;68:654-661.
- 2) 木下博子. 服薬アドヒアランスを上げるための工夫・薬を飲めない子への対応. 小児科診療 2011;74:729-732.
- 3) 吉田之範, 岡田正幸, 白樫麻紀, 他. 自己効力感の向上によって服薬の継続が可能となった1例. 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 2008;6:257-261.
- 4) 岩井直一. 経口抗生物質の服用性. 都薬雑誌 1997;19:41-53.
- 5) 岩井直一. 小児用製剤の問題点. 小児科臨床 1989;42:259-285.
- 6) 原田綾子, 北村雅弘, 中川知哉, 樋崎雅也. 味覚センサを活用した医薬品開発研究(3) セフカペンピボキシル小児用細粒の飲み合わせ. PHARM TECH JAPAN 2012;28:741-745.
- 7) 小嶋純, 米子真記, 栗山猛, 他. 小児医療現場で起こっている危険⑩ 薬の味. 薬局 2011;62:2886-2890.
- 8) 嘉屋道裕, 浅井萌子, 原崎正士, 他. 小児服薬コンプライアンスの変化と剤形が与える影響. 日本小児臨床薬理学会誌 2012;25:159-163.
- 9) 鬼塚貴子, 白澤暢寂, 玉江末広. 小児のアドヒアランス向上にむけての取り組み—薬嫌いを克服した3症例. 小児科診療 2011;74:1579-1586.
- 10) Stoltenberg I, Breikreutz J. Orally disintegrating mini-tablets(ODMTs)—a novel solid oral dosage form for paediatric use. Eur J Pharm Biopharm 2011;78:462-469.
- 11) 吉原光恵, 吉原重美. クラリスロマイシンドライシロップの製剤切り替えによる小児服薬コンプライアンスに与える影響. 小児科診療 2012;75:2169-2173.



# 日本小児精神神経学会医師に対する 処方箋記載方法の標準化に関する意見調査

宮地 泰士<sup>1)</sup>, 宮島 祐<sup>2)</sup>

1) 名古屋市中央療育センター 小児科, 2) 東京医科大学 小児科

Opinion of Standardization of the Rules to Write Prescriptions  
Among Members of the Japanese Society of Pediatric Psychiatry and Neurology

Taishi Miyachi<sup>1)</sup>, Tasuku Miyajima<sup>2)</sup>

1) Department of pediatrics Nagoya central care center for disabled children

2) Department of Pediatrics Tokyo Medical University

## 要旨

平成22年1月に厚生労働省「内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会」によりまとめられた、処方箋記載方法の標準化案についての意見を収集するため、日本小児精神神経学会医師会員698名に対して質問紙調査を実施した(回答数286,回収率41.0%)。

処方箋記載方法の標準化そのものについては、61.6%の医師が肯定的な考えを持つ一方、今回厚生労働省から提案された標準化案については、肯定的な意見が40.9%、否定的な意見が34.9%と意見が二分した。自由記述では、処方箋記載方法の標準化の必要性を支持する意見がある一方で、今回提案された標準化案は従来行ってきた処方箋記載方法とは大きく異なり、特に処方する薬剤の剤形種類が多く、きめ細やかな投与量の調整を要求される小児医療現場の医師にとってはかえって処方箋記載が煩雑化し、負担が増大することへの懸念を訴える意見が多かった。そして、実際に標準化を実施する際には、関係者にどのように周知徹底していけばよいのかなど、解決すべき課題も少なくなく、今後さらに議論と検討がなされることを求める声も少なくなかった。

## 緒言

近年、処方箋の記載方法が統一されていないことに起因した記載ミス、医師と薬剤師間での情報伝達エラーなどを防止する観点から、厚生労働省は「内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会」を発足し検討を重ねた結果、平成22年1月に処方箋の記載方法の標準化案がまとめられた<sup>1)</sup>。その標準化案の基本内容としては、1)「薬名」については、薬価基準に記載されている製品名を記載すること、2)「分量」については、最小基本単位である1回量を記載すること、3)散剤及び液剤の「分量」については、製剤量(原薬量ではなく、製剤としての重量)を記載すること、4)「用法・用量」における服用回数・服用タイミングについては、標準化を行ない、情報伝達エラーを惹起する可能性のある表現法を排除し、日本語で明確に記載すること、「用法・用量」における服用日数については、実際の投与日数を記載することとしている<sup>2)</sup>。しかし、その案で述べられて

いる方法が実際の臨床現場において本当に妥当なものであるかどうかについて、今後さらに検討を行っていく必要がある。特に錠剤だけでなく液剤や散剤など、処方する薬剤の剤形種類が多く、きめ細やかな投与量の調整を要求される小児医療の臨床現場では、処方箋の記載方法の変更による影響は大きく、臨床現場の医師の意見を取り入れながら十分な議論と検討を行うことが必要となる<sup>1)</sup>。

そこで今回、小児医療に携わる医師は、厚生労働省から提案された今回の処方箋の記載方法の標準化案について、どのように考えるのか、また実際にこのような処方箋記載方法の標準化が実施される際の課題や検討事項としてどのようなことがあるのかを調査した。

## 対象・方法

日本小児精神神経学会医師会員698名を対象に、内服薬の処方箋記載方法の標準化についての通知文書とそれについての意見を収集するための調査用紙を郵送し、返信郵便にて回答を回収した。

調査内容は回答者の専門科名および現在の主な診療施設について尋ねる項目、処方箋記載方法の標準化を行うことについての是非を、「是非おこなうべきだ」、「行った方がよい」、「どちらとも言えない」、「あまり行わない方がよい」、「行うべきではない」の5つの選択肢から1つ選ぶ項目、今回厚生労働省から提案されている標準化案についての是非を、「大いに賛成」、「概ね賛成」、「どちらとも言えない」、「あまり賛成ではない」、「反対」の5つの選択肢から1つ選ぶ項目および、提案されている標準化案が実施された場合に困ることなど自由記述による意見を求める項目によって構成されている。

## 結果

回収された回答は286名で、回収率は41.0%だった。

286名の回答者の専門科の内訳は、小児科209名、精神科70名、その他6名、無回答1名で、主な診療施設の内訳は、病院165名、個人医院83名、療育センターなどその他の施設26名、現在診療には携わっていない者が9名、無回答3名だった。

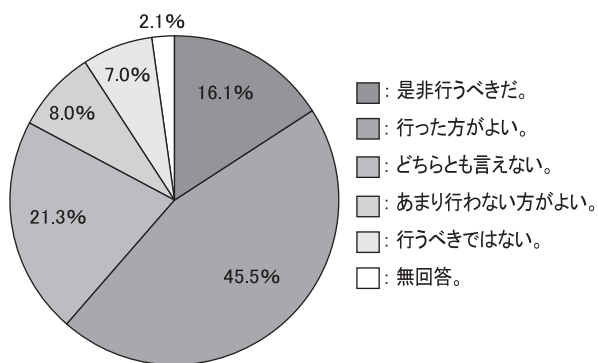


図1. 処方箋記載方法の標準化そのものについての意見 (表示された選択肢の中から1つ選択)

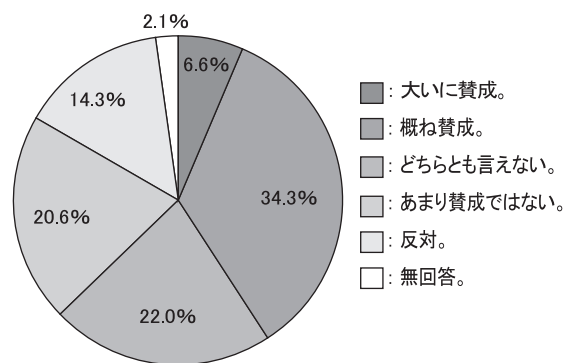


図2. 今回提案された処方箋記載方法の標準化の内容についての意見 (表示された選択肢の中から1つ選択)

表1. 今回提案された標準化案が実施される際の懸念事項, 課題 (自由記述, 重複あり)

1 今回提案された標準化方法に修正を求める意見
(1) 記載は1日量を基本とした方がよい。……49名
(2) 記載は原薬量を基本とした方がよい。……39名
(3) 記載は薬品名を基本とした方がよい。……7名
2 実際に実施する際の懸念事項を述べる意見
(1) 実施(変更)の際の周知徹底が可能か心配。……25名
(2) 手書き処方箋の場合, 負担が増える。……20名
(3) 手間がかかり煩雑になる。……13名
(4) 投与量の微調整や端数の扱いが難しくなる。……10名
(5) オーダリングシステムの変更が大変。……7名
3 その他の意見
(1) もっと説明や議論をして欲しい(すべきだ)。……7名
(2) 医師の負担と責任が増大することに反対。……6名
(3) その他。……4名

処方箋記載方法の標準化を行うことそのものについての意見としては、図1に示すように、「是非行うべきだ。」や「行っ方がよい。」という肯定的な意見が61.6%に認められ、過半数が賛成している様子だった。しかしその一方で、15.0%の医師が「あまり行わない方がよい。」や「行うべきではない。」と否定的な意見を持っていた。

また、今回厚生労働省から提案された標準化案についての意見としては、図2に示すように、「大いに賛成。」や「概ね賛成。」という肯定的な意見が40.9%に認められたが、34.9%が「あまり賛成ではない。」や「反対。」と否定的な意見であった。

今回提案されている標準化案が実施された場合に困ることなど、自由記述による意見としては、表1に示すように、記載はこれまで医師が長年慣習として行ってきた(教育されてきた)投薬量の算出や処方箋の記載方法(1日量計算, 原薬量記載)を基本とした方がよいという意見が多かった。また、一部の抗てんかん薬(バルプロ酸Naやクロナゼパムの散剤)等では同じ製剤名でも含有量が異なる薬剤が存在し、かつ院外処方を行う際、各薬局に用意されている医薬

品を把握することが必要となることなどから、記載は製剤名ではなく薬品名を基本とした方がよいという意見も見られた。さらに、小児への投薬は成人と比較して微量であることや微調整が必要となることも多く、端数の扱い方に懸念を示す意見や製剤量記載は適さないという意見もあった。

そして、標準化を実施する際には、関係各所の周知徹底はもちろん、治療ガイドラインや参考書、添付文書など薬に関する情報の全てにおいても標準化に準じた記載に統一していかないとかえって混乱を招く恐れがあり、そのような観点からも、現在最もよく行われている処方箋記載方法にできるだけ準じた(変更事項ができるだけ少ない)標準化が望ましいことを述べる意見も少なくなかった。

さらに、現在電子カルテを使用している病院ではそのオーダリングシステムの変更の困難さを、また手書き処方箋を使用している病院では記載する内容が増えることを懸念する意見もあり、そのような煩雑さを避けるために、記載内容の簡略化(標準化された略語など)についても検討するべきだとの意見もあった。

その他には、今回提案された標準化案は医師にとっての

負担と責任が増大することになることへの不満や、今回の標準化案についてこれまで知らされておらず、今後より一層の情報発信と、臨床現場の医師の意見を広く収集したうえでさらに議論と検討を重ねていくことを望む意見も見られた。

なお、処方箋記載方法の標準化の必要性を支持する意見も複数認められ、特に服用回数や服用のタイミングについて情報伝達エラーを惹起する可能性のある表現を排除し、日本語で明確に記載することについては賛成するなど、今回提案された標準化案を部分的には支持するという意見も散見された。

## 考察

今回の調査にて、処方箋記載方法の標準化を行っていくことそのものについては過半数の医師が肯定的な考えを持つ一方、今回厚生労働省から提案された標準化案については賛成意見と反対意見が二分していた。

特に小児医療における投与量の算出は原薬量を1日量計算 (mg/kg/day) で行うことが多いため、今回提案された標準化案ではさらにその後、1回量や製剤量を換算する手間が加わることになり、かえって処方が煩雑化し、医師の処方ミス誘起しやすくなることへの懸念を訴える意見が多く集まった。また、成人と比較して液剤や散剤など処方する薬剤の剤形種類が多く、きめ細やかな投与量の調整を要求される小児医療の臨床現場ならではの問題を指摘する意見も多く、そのような小児医療の特殊性も考慮した標準化方法をさらに検討していくことが必要であると思われた。

さらに、実際に標準化を実施する際には、関係各所の周知徹底や薬剤情報の表記の統一など、標準化実施が円滑に行われるための様々な対策を講じることも必要であると思

われた。

平成24年秋、日本小児科学会は、関連学会等との意見交換の末、厚生労働大臣に対し、内服薬処方箋の記載方法を標準化し統一することで医療過誤の防止を図るという考え方には基本的に異論はないものの、小児の薬物治療にあたっては成人の薬物治療と異なる点が多くあることを認識し、小児薬物療法の現状を十分理解し考慮した内服薬処方箋の記載方法を再考することを要望する意見書を提出した。

しかしその一方で、現在の処方箋の実態としては、医師によって記載方法や使用する用語等が異なっており、医師と薬剤師間の情報伝達エラーを防止する対策は大変重要であると思われる。今後も現場の医師達への情報発信および意見収集を行いながら、有意義で実用的な処方箋記載方法の標準化を可及的速やかに開発していくことが大切であると思われた。

本研究は、厚生労働省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適正使用に関する研究」班（研究代表者：伊藤進）の活動の一環として行った。

## 文献

- 1) 木津純子. 厚生労働省の「内服薬処方せんに記載方法の標準化」とはなんですか. 小児内科 2011;43 (増刊号):362-365.
- 2) 厚生労働省 内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会報告書 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0129-4.html>