

日本小児臨床薬理学会雑誌

第27巻

第1号

平成26年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol.27 No.1

2014

| | | |
|--|-------------|----|
| 巻頭言 | 谷川原祐介 | |
| 招聘講演 | | |
| Developmental Pharmacology: Year Review 2012-2013 | 伊藤 真也 | 1 |
| 小児薬物動態の考え方—発育に伴う量的変化(成長)と質的变化(発達) | 福田 剛史 | 4 |
| 教育講演 | | |
| 小児薬物療法認定薬剤師の役割 | 石川 洋一 | 11 |
| 病態と治療 新生児疾患 | 河田 興 | 15 |
| アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの病態と治療 | 大矢 幸弘 | 17 |
| 小児救急の知識 | 清水 直樹 | 18 |
| 小児特有の調剤 | 富家 俊弥 | 19 |
| シンポジウムⅠ：小児適応の拡大に向けた産官学の連携 | | |
| 座長 中村 秀文・谷川原祐介 | | 23 |
| 未承認薬・適応外薬の問題点と今後の展望 | 佐藤 岳幸 | 24 |
| 小児医薬品開発における欧米の取り組みと本邦で今後取り組むべき課題 | 崎山美知代 | 29 |
| 小児医薬品開発を進めるために：製薬企業の取り組み | 佐藤 且章 | 33 |
| 臨床薬理学の立場から | 今村 知世 | 38 |
| 臨床試験・医師主導治験を利用した薬剤開発 —小児腎臓病学会の挑戦— | 伊藤 秀一・佐古まゆみ | 41 |
| シンポジウムⅡ：妊婦・授乳婦への薬物投与 | | |
| 座長 伊藤 真也・林 昌洋 | | 47 |
| 総論 —妊娠と薬情報センターの立場から— | 村島 温子 | 49 |
| 妊婦・授乳婦の感染症診療のポイント | 田中 敏博 | 50 |
| 抗がん薬と妊娠 | 坂口 佐知 | 53 |
| 精神系疾患 | 中島 研 | 56 |
| 事例紹介（潰瘍性大腸炎薬を中心に） | 山根 律子 | 57 |
| 妊娠高血圧症候群患者の事例 | 植松 和子 | 58 |
| 原著論文 | | |
| 小児急性リンパ性白血病患者に対するメトトレキサート大量投与時の 血中メトトレキサート濃度推移と投与回数との関係 | 中村 浩規・他 | 59 |
| 早期新生児期におけるビタミンK2シロップの投与方法についての検討 | 阿水 利沙・他 | 63 |
| 京都医療センター新生児病棟における抗菌薬使用調査 | 藤村 尚子・他 | 66 |

(表紙裏へ続く)

日見臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

| | | | |
|---|--|---------|----|
| 小児におけるトルバプタンの使用状況 | 寺岡 知香・石川 照久 | 70 | |
| アセトアミノフェンのビリルビン | —ヒト血清アルブミン複合体溶液における displacement 作用の研究 | 杉野 政城・他 | 74 |
| 市中病院における小児を対象とした医師主導多施設共同ランダム化比較試験の実施状況と課題 | 森川 和彦・他 | 78 | |
| 安全かつ有効な小児薬物療法の提供と薬剤師の介入に関する研究 | 遠藤 美緒・他 | 82 | |
| 先天性乳び胸に対するオクトレオチドの安全性に関する考察 —閉塞性黄疸例を経験して— | 河田 興・他 | 87 | |
| 一般演題（抄録） | | | |
| シクロスポリン長期連続投与を受けた小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者における腎障害 | 石倉 健司・他 | 91 | |
| 新生児におけるフロセミドの母集団薬物動態解析 | 岡崎 薫・他 | 92 | |
| 尿中コプロポルフィリン I / (I + III) 比の発達的研究 | 國方 淳・他 | 93 | |
| 小児におけるバンコマイシンの適正使用に向けた臨床薬物動態学的検討 | 嶋野 仁・他 | 94 | |
| ロミプロスチムが有効であったエルトロンボパグオラミン抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病の1例 | 傍示 幸・他 | 95 | |
| ビタミンK 予防投与方法変更後の処方、内服状況の調査 —入院加療を必要としなかった正期産児、Late Preterm 児を対象とした検討— | 森田 啓督・中村 信 | 96 | |
| 新生仔豚を用いた低酸素性虚血性脳症モデルにおけるエダラボンの効果：病理組織学的検討 | 小谷野耕佑・他 | 97 | |
| 授乳婦に対する抗インフルエンザ薬、ラニナミビルオクタン酸エステル投与の安全性：第二報 | 田中 敏博・他 | 98 | |
| 機械的人工換気離脱後の未熟児無呼吸発作予防に対するテオフィリン製剤の有効性に関する検討 | 御手洗芙美・他 | 99 | |
| スポンサーセミナー | | | |
| 小児希少疾患にいかにか新薬を届けるか —結節性硬化症と mTOR 阻害剤— | 大野 耕策 | 101 | |
| クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する IL-1 β 標的療法 | 横田 俊平 | 105 | |
| 小児希少疾患領域に対する製薬企業の戦略と取り組み | 井上 良一 | 109 | |
| ランチョンセミナー | | | |
| 治療可能な希少疾患ファブリー病 —酵素補充療法の実際— | 櫻庭 均 | 115 | |
| 増加する小児耐性菌感染症の治療戦略 | 岩田 敏 | 116 | |
| 小児悪性腫瘍に対する抗がん剤の開発 | 原 純一 | 121 | |
| 小児領域における耐性菌の現状と PK-PD に基づく薬物療法 | 佐藤 吉壮 | 128 | |
| 小児のカルニチン代謝と抗菌薬 | 山口 清次 | 133 | |
| 投稿論文 | | | |
| 小児患者における服薬方法の実態調査 | 嘉屋 道裕・他 | 135 | |
| 内科治療中に発生した小児入院患者における問題点の検討 | 嘉屋 道裕・角入壽彦 | 141 | |
| 平成 26 年度論文審査協力者への謝辞 | | 147 | |
| 第 42 回日本小児臨床薬理学会のお知らせ | | 148 | |
| 会 則 | | 149 | |
| 投稿規定 | | 151 | |
| 大西記念小児臨床薬理学会賞規約 | | 153 | |
| 編集後記 | | 154 | |

【巻頭言】

「第40回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して」

第40回日本小児臨床薬理学会学術集会は、2013年11月2日（土）、3日（日）二日間、横浜市の慶應義塾大学日吉キャンパス・協生館にて開催いたしました。多くの方々にご参集いただき誠にありがとうございました。

本学術集会は、年に一度、小児医療に関わる医師と薬剤師が一堂に会し、小児薬物療法の研究・診療・教育の成果を発表・討議するとともに、小児領域における臨床薬理学の最新知識と情報を交換・発信する場であり、臨床研究、治療開発、症例検討、薬剤師による調剤と薬学ケアなどを通して、我が国の小児医療の発展に貢献することを目的に開催されています。

第40回学術集会のテーマを「小児適応の拡大に向けて」と設定しました。たとえ有用な薬剤であっても小児には適応外使用であることが多く、小児は“Therapeutic Orphan”と言われている現状を打開し、小児適応の拡大に向けて、産官学がいかに協調して取り組むべきかをメインテーマに取り上げました。小児適応の拡大は近年欧米でも重要な課題として取り組まれています。今回の議論が、今後の小児医療の向上・発展に結びつくことを願っております。さらに同様の趣旨で、小児希少疾病に関するスポンサードセミナーを企画し、また医療現場で頻繁に問題となる妊婦・授乳婦への薬物投与をテーマとしたシンポジウムも企画しました。

招聘講演は北米の小児専門病院で活躍する2名の日本人にお願いしました。伊藤真也先生は医師として、福田剛史先生は薬剤師としていずれも小児臨床薬理学に造詣が深い先生方です。専門知識のみならず、海外における両先生のご活躍ぶりを示す素晴らしいご講演をいただきました。

会員による一般演題はすべて口頭発表としました。10分発表・5分質疑と時間的余裕をもたせ十分に議論していただくように配慮しました。新たな試みとして、演題応募者から優秀演題5題を選び「プレナリーセッション」を構成しました。この優秀演題は、応募された全抄録の発表者氏名・所属をマスキングし、プログラム委員会で審査して選考しました。第40回学術集会のハイライトとも言えるセッションとなり、本学会の研究発展の刺激になればと願っております。

さて、平成24年度に本学会認定・小児薬物療法認定薬剤師の第1期生が256名誕生しました。平成25年度も250名近くの薬剤師が認定資格取得をめざしました。この方々は認定資格更新時までには本学会学術集会出席が必須となりますので、今回の学術集会においては薬剤師向けの教育講演を5題盛り込みました。

お陰さまをもちまして、参加者は過去最高の450名に上り、無事盛会のうちに終了することができました。これらもひとえに会員諸氏の格別なるご支援の賜物と厚く御礼申し上げます。第40回学術集会が小児領域における臨床薬理学と小児薬物療法の発展に少しでも貢献できたならこの上ない喜びです。

今後とも日本小児臨床薬理学会のますますのご発展をお祈り申し上げます。

第40回日本小児臨床薬理学会年会会長
谷川原 祐介

招 聘 講 演

Developmental Pharmacology: Year Review 2012–2013

伊藤 真也

トロント小児病院・トロント大学 医学部小児科

Shinya Ito

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

はじめに

小児臨床薬理学 (Developmental pharmacology) の未来を考えると、その過去の軌跡と現在の姿をきちんと捉えておくことは重要である。その意味からも大きな流れに注目して過去数年のこの分野の研究・診療・教育の進歩を概観してみたい。網羅的な解説というより、的を絞った考察をするべく以下の3項目に焦点を当てる: 1) 小児薬理遺伝学; 2) 小児薬物治療の課題; 3) 小児臨床薬理学教育の国際スタンダード。

小児薬理遺伝学

ここ10年間の薬理遺伝学の進歩は研究・臨床の両方の前線でめざましいものがある。「遺伝情報の個人差と薬理学的効果の個人差の関連を発見して、それを臨床に反映させる」という側面に限って議論をすすめるが、これらの成果は当然の事ながら成人領域でのことであり、このアプローチの臨床応用を小児でどうすすめるかという事にはまだ解決しなくてはならない問題が多い。その中の一つは成人で認められる遺伝型-表現型関連が小児の発達段階のどの時点で現れるかがはっきりしてない遺伝子・タンパク質が多いことである。例えば、ワーファリン至適投与量を左右する主要な遺伝因子にはそのPKPDに関わるCYP2C9とVKORC1があるが、それらの至適投与量への寄与率が成人では30%にも達するのに対して(投与量の個人差の30%は遺伝因子で説明できるということ)、小児では5%とする見方がある^{1,2)}。それに対して年齢や身長などの発達段階の指標の関与はかなり大

きい(表1)^{3~6)}。遺伝情報は至適投与量や治療反応性を推測するのに重要であるが、成人に比べてその関与は、特に幼少児では、比較的少ないと言える。

このように研究の余地が大きいにも関わらず小児薬理遺伝の臨床研究は少ない。例えば、CYP2C19の遺伝子多型と抗血小板薬のclopidogrel投与量の関連は成人ではほぼ確立されているが、小児では研究不足でデータがなく関連は不明であるとされている⁷⁾。それでも小児領域での臨床につながる薬理遺伝学研究は増えてきている。問題は本邦と諸外国で取り組みに差があるように感じられる点である。clinicaltrials.govに登録されている小児薬理遺伝学の臨床研究の数を見てみると北米が60に対し日本は1と、登録サイトの地域性を考慮してもかなりの開きがあるといえるのではないだろうか (clinicaltrials.gov: accessed in October 2013)。

この領域で過去12ヶ月にもたらされた新しい知見としては、以前より指摘されていたmethotrexate PKや反応性とSLCO1B1 (the solute carrier organic anion transporter 1B1)やMTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase)の遺伝子多型の関連が比較的大規模な小児コホートで確認されたことである^{8,9)}。これらのコホートの平均年齢は約6歳であり、少なくともこの年齢層ではこれらの遺伝子の遺伝型-表現型の関連が有意になっていると考えて良いだろう。この情報が臨床応用されるのに必要な他のデータの蓄積が待たれる。

表1. 小児ワーファリン至適投与量を左右する因子

| 著者(文献) | 投与量の単位 | 寄与率(%) | | | |
|--------------------|-------------------------|--------|--------|----------------------------|-------|
| | | CYP2C9 | VKORC1 | Demographic variables | Total |
| Nowak-Göttl U. (3) | $\sqrt{\text{mg/week}}$ | 0.5 | 2.8 | 31.2 (Age) | 34.0 |
| Biss TT. (4) | mg/day | 12.8 | 26.6 | 33.0 (Height & Indication) | 72.4 |
| Moreau C. (5) | $\sqrt{\text{mg/week}}$ | 2.0 | 18.2 | 52.4 (Height & Target INR) | 72.7 |
| Nguyen N. (6) | mg/kg/day | 5 | 47 | 30 (Age & Target INR) | 82 |

小児の薬物治療の課題：オフラベル解消への努力

薬物治療を可能にする基本データを提供する研究領域のひとつがPKであるのは明らかである。これなくしてオフラベル問題の解消は考えられず、適正投与計画の決定は不可能である。過去40年を概観してみると、発表された小児PK研究の数は全領域の論文の約0.1%と少ないが、それでも全体の論文数の増加と並行して増えてきている。その中で注目すべきは過去15年のpopulation PK (popPK) をキーワードにする論文数の増加である。もちろん全体的にはまだ少ないが、これからますます増える予想される。popPKは従来のPK研究に比べてサンプリング数が少なくても対応できるなど小児科領域でのメリットが大きい。各国の行政当局は小児での薬剤PK研究にpopPKアプローチを推奨している。近い将来にpopPKがルーチンとして頻用されるようになるだろうが、そのためにもpopPK研究計画から解析まで適切に対応できる知識と技能が小児臨床薬理学の専門家には求められている。最近目につくのは、基本的なPKの知識が無い、臨床薬理学以外の分野の研究者やスタッフがpopPK解析プログラムをブラックボックスのように扱う現象である。これは分野の裾野が広がったとして歓迎すべき事かもしれないが、臨床薬理学を生業とする我々との建設的な交流がなければ学問の将来にマイナスになるかもしれないと危惧している。このように広がりを見せている小児臨床薬理学の分野であるが、その要因の一つはオフラベル解消への各国、特にアメリカでの法整備への努力であった。

米国政府の外郭団体としてのInstitute of Medicine(IOM)の報告は社会的なインパクトが大きい。2012年にIOMが出した報告書¹⁰⁾はSafe and Effective Medicines for Children(子どものための安全で有効な薬)と題し米国の過去数年の小児薬剤行政の根幹にある二つの法律(the Best Pharmaceuticals for Children Act[BPCA]; the Pediatric Research Equity Act[PREA])の効果と改善すべき点を検証したものである。これらの小児薬事行政に関わる法律は5年の有効期限があつて2012年で失効するにあたり、その将来をどうすべきか決めるため米国議会の要請のもとFDAがIOMに委託する形でこの報告書がまとめられた。結果的に議会は2012年にBPCAとPREAをFDASIA(FDA Safety and Innovation Act)の枠組みのなかで永続的な法律として可決したのである。米国では過去10数年にわたって小児薬物研究を推進してオフラベル状態の改善をめざす法整備がおこなわれてきたが、BPCAとPREAの成立によって一応完成したと言って良いかもしれない。簡単に言うとBPCAの枠組みでは、まだ特許期間内で専売権のある薬が小児でオフラベルの場合、FDAが製薬企業に対して小児領域での使用をめざして臨床研究を要請することができる。もし企業側がこの要請にそって研究を行い結果が得られた場合(「小児では使えない、効果が無い」といったネガティブな結果でも構わない)、小児での使用に関するラベリングが追加され、その薬剤の専売権などが適応を問わず6ヶ月延長される(Pediatric Exclusivity)。ただ、これは強制ではないので、

企業側がFDAの要請に答えないこともある。また薬剤の専売特許権がすでに消失している場合(オフ・パテント)などは、BPCAの定めるところによれば、NIHが研究優先順位の薬剤リストを作りFDAに小児臨床治験要請をおこなうよう助言する。FDAはこれを企業に要請するが、オフ・パテントでもあり、企業側が要請に従わないときはNIH支援の医師主導治験となる。2011年の時点で5件のそのような事例があった。BPCAはこのように強制力が無く、また専売特許権のある薬では経済的な恩恵を企業側に与え、それが小児臨床治験の呼び水になっている。これに対してPREAは、新薬承認申請の際に成人だけでなく、小児でのその適応疾患に対する効果・安全性(剤形開発も含め)も吟味できるデータを提出するよう義務づけている。ただし小児での使用が危険である、あるいは無意味である、など納得できる理由があればその義務は免除されるし、要件を満たせばPediatric Exclusivityの対象にもなるとされている。これらの法律によるFDAの権限強化に伴い小児のオフラベル薬剤使用は80%近くから50%ほどまで減少したと見られている。「オフラベル」ということは「全くの手探り状態」という事と完全に同義ではないが(添付文書には記載されてなくても小児での使用を正当化するデータがある場合もあるということ)、その解消に向けての努力は我々に課せられた重要な任務である。このように小児臨床薬理学の活動をより活発にするという社会的な要請がますます強くなっているが、「広範な疾病群を横断的にカバーする専門領域」というこの分野の発展には強い教育基盤が欠かせない。

小児臨床薬理学の教育：国際的なスタンダード

種々の感染症や生活習慣病などを筆頭にして「疾病に国境はない」という言葉に意義を挟む余地はない。小児薬剤治療を改善しようとする取り組み自体も国という枠組みを超えた活動になっている。専門家の教育も国際的な水準を見極めたものでなければこのような事態に対処できないだろう。そのような認識のもとで始まったプロジェクトがGlobal Research in Pediatrics (GRiP)である。これはEuropean UnionがスポンサーのいわゆるNetwork of Excellenceで、2011年に5年計画のプロジェクトとしてスタートした(<http://www.grip-network.org>)。ヨーロッパの小児医療・研究機関を中心に20余りの施設とその代表が参加しており、日本からは成育医療センター、北米からはNIHとトロント小児病院が加わっている。プロジェクトチームにはさらに多くの参加者がいてそれらのメンバーの施設も加えると20を遥かに超える。このGRiPの目的は簡単に言うと、小児臨床薬理学の教育・実践のインフラを整備するということで、work package (WP)と呼ばれる9個のサブ・プロジェクトが動いている。そのなかでWP1が教育インフラ整備の中心で、その中の取り組みとして卒業研修の国際カリキュラムを策定した。現在、これをもとにヨーロッパでいくつかの新しい研修プログラムを作る動きが加速している。このカリキュラムはカナダ専門医システムの既存のカリキュラムをもとに、それをさらに発展させたもので、今後、小児臨床薬理学の国際研修スタンダードになる

だろう。日本でも小児臨床薬理学専門医や専門薬剤師の教育指針の参考になればいいと考えている。

まとめ

小児への安全で効果的な薬物治療を促進するためにリーダーシップをとることは小児臨床薬理学にたずさわる者の使命である。その中でも科学的な情報量の蓄積が著しい薬理遺伝学を小児臨床に応用する分野と population PK を駆使する薬物治療の基本データ収集は特に重要と考える。より安全で効果的な薬物治療が素早くそして確実に子ども達に届くようにするには、これらの領域も含めた小児臨床薬理学の専門知識を持った人的資源を育成・確保することが不可欠である。その意味でも GRiP の研修カリキュラムは国際スタンダードとして定着しつつあり、日本での教育システムもこの基準を満たすよう整えていくのは我々の責務であろう。

文献

- 1) The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753-764.
- 2) Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. *Br J Haematol* 2010;150:259-277.
- 3) Nowak-Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes. *Blood* 2010;116:6101-6105.
- 4) Biss TT, Avery PJ, Brandão LR, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children. *Blood* 2012;119:868-873.
- 5) Moreau C, Bajolle F, Siguret V, et al. Vitamin K antagonists in children with heart disease: height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement. *Blood* 2012;119:861-867.
- 6) Nguyen N, Anley P, Yu MY, Zhang G, Thompson AA, Jennings LJ. Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease. *Pediatric Cardiology* 2013;34:984-990.
- 7) Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317-323.
- 8) Radtke S, Zolk O, Renner B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013;121:5145-5153.
- 9) Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood* 2013;121:898-904.
- 10) IOM (Institute of Medicine). 2012. Safe and effective medicines for children: Pediatric studies conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act. Washington, DC: The National Academies Press.

小児薬物動態の考え方—発育に伴う量的変化(成長)と質的变化(発達)

福田 剛史

シンシナティ小児病院医療センター 臨床薬理部門

Pharmacokinetic Consideration in Pediatrics : Growth and Development

Tsuyoshi Fukuda

Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

(Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine)

はじめに

本稿は筆者が第40回日本小児臨床薬理学会(2013年11月)において、「小児薬物動態の考え方」というタイトルで招聘講演をさせていただいた記録として記するものである。講演の機会をいただいたことに、年会の大会長であった谷川原祐介先生をはじめとする日本小児臨床薬理学会の運営委員会の先生方に厚く御礼申し上げます。

臨床薬理学の基礎としての薬物動態の位置づけ

小児における Pharmacokinetics(PK) や Pharmacodynamics(PD) は時に成人とは大きく異なるとされており、これらは発育に伴う解剖学的、生理学的な変化に起因するものと考えられている。しかし、臨床で小児に使用される薬剤の大半について、小児での PK-PD が体系的かつ十分に検討されているとは言い難い。一方で、臨床現場では、小規模な臨床試験や症例報告に基づき、また時に膨大な現場経験に基づいて薬物治療がおこなわれている。小児臨床薬理学者のミッションはこれらを体系的、理論的に解析・解釈し、一定の規則性を見出し、限られた情報とリソースの中で治療法の改善や医薬品開発(小児適応の拡大)に繋げるということであろうと筆者は考えている。

さて、PK-PD とは何かと問うことから始まる。薬の投与からその効果を得るまでの間に、薬は様々な関所を通過していく。これらの過程は、薬が身体の中に入ることから始まる。その後、作用部位まで到達し、目的とする分子と会い、その相互作用を通じて効果を及ぼす。これは、臨床薬理学の最も基本的な考え方である。その中において、薬物動態に対する解釈は、薬の効果すなわち薬効に関して理論的な解釈を求める際の水先案内人のように感じる。さらに、薬物濃度と薬理効果との関係も臨床的に求めたいというのが昨今の流れであろう。この点は、成人、小児を問わず同様である。しかし、小児を対象とした臨床試験の実施は困難な場合が多く、小児の特徴を成人との比較において議論することで、小児であることを加味した PK-PD の解釈をしていくことになる。

筆者らはシンシナティ小児病院医療センターで様々な臨床診療部門と協力し、種々の薬物を対象に PK-PD の理解を求めて日々検討をおこなっている。これらの一端を講演で紹介させていただいた。医療現場での経験的な取り組み

をどのように解釈し、解析するか、また、医療現場で応用するための体制をどのように組んでいくか、これらは実践的な問題として大切な要素である。

免疫抑制剤ミコフェノール酸(ミコフェノール酸モフェチル)の PK-PD 検討事例

Pharmacokinetics(PK)-Pharmacodynamics(PD) という観点から、免疫抑制剤ミコフェノール酸(ミコフェノール酸モフェチル, MMF) の検討事例を紹介した。MMF は移植後の免疫抑制管理に非常に重要な薬剤として位置づけられており、小児腎臓移植患者では、その約8割に投与されている。小児腎臓内科医の協力で小児の腎臓移植患者を対象とし、腎移植後の3時期(1-3日後、退院前、6ヶ月後)について、MMF 服用後9時間にわたり活性本体であるミコフェノール酸(MPA) の血中濃度(PK) およびその標的分子である Inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH) の活性の変動(PD) を検討した。本研究では、MMF 投与前の IMPDH 活性が個体間で異なること、その活性が小児集団では成人集団よりやや小さいこと、IMPDH の活性が MPA の血中濃度に応じて変動することなどを示唆した¹⁾(図1)。また、MMF 投与前の IMPDH 活性が非常に高かった一例で拒絶傾向が観察された。さらに、リウマチ部門の先生方と共に全身性エリテマトーデス(SLE)を対象に同様の基礎的検討をおこなった。MPA は SLE に対しては適応外であるが、その有用性が期待されている。ここでも IMPDH の変動が MPA の薬物動態とよく相関すること、また薬物曝露量(AUC) が病態の改善とよく相関することなどを報告した²⁾(図2)。一方で、MMF の薬物動態には大きな個体差があり、その一部が代謝酵素の遺伝子型で説明できるものの³⁾、実際の治療では血中濃度モニタリング(TDM)を含めた薬物治療の最適化が望ましいとされている。移植患者の移植後のイベント(拒絶反応、有害事象)発生率および SLE の病態管理において、薬物曝露量の適正化が極めて重要であると報告されており、成人、小児ともに投与後12時間の血中濃度曲線下面積(AUC_{0-12h})を30-60 mg/L・hr に維持することが推奨されている⁴⁾。我々がおこなった試験では、同一投与量にも関わらず、移植後の時間経過に伴い AUC_{0-12h} が上昇することを観察した。また、移植後初期には大半の患者で、AUC_{0-12h} が30 mg/L・hr に達しておらず、移植後初期にお

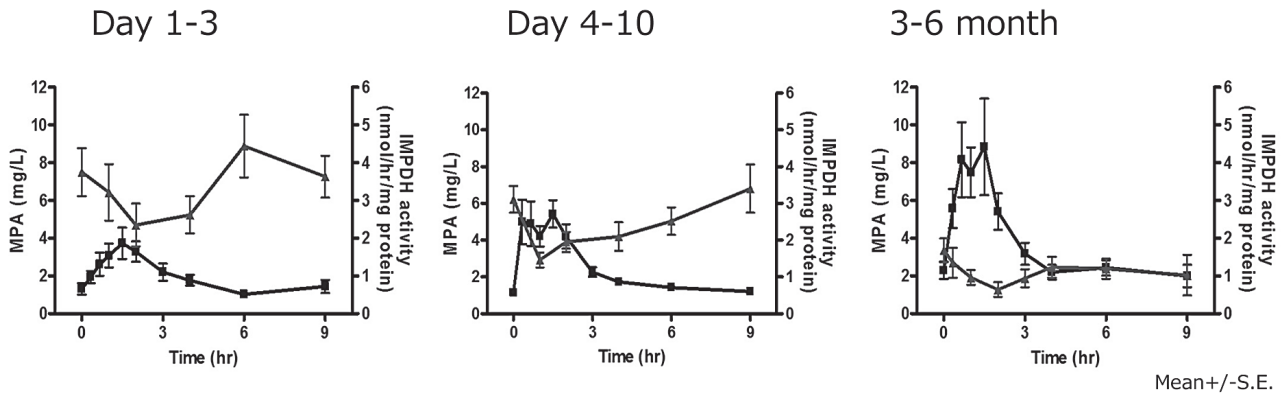


図1. 小児腎移植患者 (27例) におけるミコフェノール酸血中濃度推移と白血球中 IMPDH 活性の推移
Dose : 450-600 mg/m²

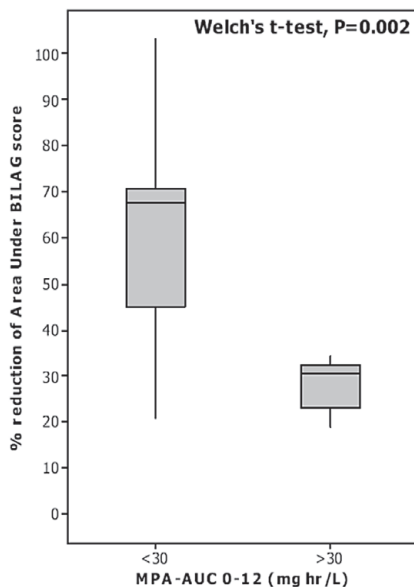


図2. 全身性エリテマトーデス患者 (19例) におけるミコフェノール酸血中濃度と疾患活動性 (BILAG Index) の関係

ける増量の必要性が示唆された。

これらの臨床試験で得られた結果を用いて、PK-PD の関連を数理モデルで記述し、PK および PD の変動要因の抽出をおこなうと共に、PK-PD 関係の一般化を試みた⁵⁾。一方、臨床医からの依頼に基づき、少数点の採血から母集団薬物動態モデルとベイズ推定法を用いた個々の患者に対する薬物動態の予測をおこない、患者個別の投与量調節の提案を実施している⁶⁾。

小児薬物動態を解釈・解析するための基礎知識： 発育に伴う薬物動態の変化

先行して得られる成人のデータとの比較に基づいて小児の薬物動態を解釈する場合、まず考慮すべき点は小児の発

育に伴う変化であろう。我々はこの変化を、体の大きさの変化に伴う量的変化 (成長) と臓器の機能的な発達に伴う質的变化 (発達) に分けて考えている。例えば腎臓の場合、その機能は 1-2 歳頃までに成熟することが知られている。これが質的变化 (発達) である⁷⁾。一方、2 歳以降も腎臓は体の成長に伴って徐々に大きくなる。これが量的変化 (成長) と位置づけられる。発育に伴うこれらの変化は、薬物に関していうなら薬物の排泄能力の変化は、年齢や体重と良好な相関関係を示すが、直線的ではなくむしろ非線形な関係にある。

これらの関係は薬物毎に異なると予想されるが、経験的にアロメトリクスケーリングによる量的変化 (成長) の考慮に加えて、成熟度 (発達度) を記述するシグモイドの関数を組み合わせて表現する方法が提唱されている⁸⁾。アロメトリックモデルとは、 $Y = a \times (X)^b$: 定数 a ベキ定数 b で示される生物の機能 Y と大きさ X の関係を示す関数であり、例えば、生物体の大きさ (W) と基礎代謝量 (E) に対しては $E = a \times (W)^b$ のベキ定数 b が 0.75 であると示されている。薬物排泄能力についても同様に身体の高さ (体重) との関係においてアロメトリックモデルの適応が考案され、経験的に概ね良好な関係を示している (図3)。薬物動態において排泄能力はクリアランス (CL) で表現されることから、下記のような式で表現される。

$$CL = CL_{std} \times (\text{Body weight} / 70)^{0.75} \times MF$$

$$\text{成熟度 (発達度) } MF = PMA^{Hill} / (TM_{50}^{Hill} + PMA^{Hill})$$

CLstd は標準体重 70kg におけるクリアランス (CL)、PMA は月経後年齢 (Post-menstrual age : 新生児で臓器の成熟度を考える場合は、出生後年齢ではなく月経後年齢を用いる)、TM₅₀ は体重補正後のクリアランスが成人の 50% に達する年齢、Hill はシグモイド関数の Hill 係数である (図4)。

ベキ定数 b を 0.75 に固定することには未だ諸説あるが、小児において対象となる薬物の PK パラメーター (CL) と体

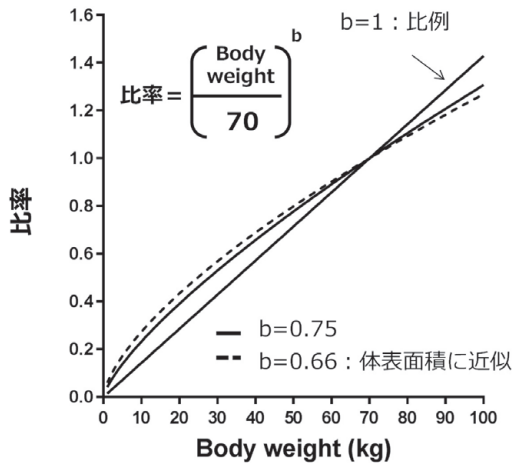


図3. アロメトリックスケーリングによる補正

重との関係が明確に定義されていない場合には、0.75を仮定して解析を始めるのが一般化されつつあるように筆者は感じている。現在、臨床で使用されている医薬品の成人投与量と小児投与量の比較において、体重の0.75乗による補正が、現状の投与量をよく示していると報告されている⁹⁾。また、FDAは12歳までの薬物動態に関しては、 $CL = CL_{std} \times (Body\ weight/70)^{0.75}$ および $V = V_{std} \times (Body\ weight/70)$ で多くの薬剤が補正可能であったと報告している¹⁰⁾。さらに、我々がおこなった幅広い年齢の小児におけるモルヒネ体内動態解析でも0.75乗の補正により、様々な年齢の小児を単一な集団として捉え、薬理遺伝学的な検討が可能となった¹¹⁾。この他にも様々な事例が、本方法論の有用性を支持している。一方で、体表面積と体重の関係はベキ定数bを0.66にした時とほぼ同様である(図3)。換算に用いる最適なベキ定数(0.75か0.66(体表面積)か)の議論は、おそらく薬物によっても異なるであろう。ただ、本稿では、全小児年齢において、一様の体重線形比例換算(/kg)による投与量の算出が必ずしも適切ではないことを念頭においていただければ十分ではないかと感じている。

腎機能を中心に述べてきたが、肝機能に大きな影響を受ける肝消失型(肝代謝・胆汁排泄)の薬物についてもほぼ同様のことがいえる。正確には関与する代謝酵素の分子種ごとの発現様式(遺伝子多型による発現の差を含む)に応じて調節^{12,13)}が必要となるが、基本的に成人の薬物動態パラメータが既に明らかになっている場合、上記の仮定に基づき小児の薬物除去能力として、肝臓の発達曲線(機能と大きさの変化を表す経験的な数式)から小児の個々の年齢層における平均的な薬物動態パラメータを予測できる可能性がある。すなわち、成人と同等の有効血中濃度を目標とする場合、小児のおおよその必要投与量を予測できることを示している¹⁴⁾。限定された少数例を含むパイロット試験や観察研究、レトロスペクティブな検討からこれらの仮定に基づいた解

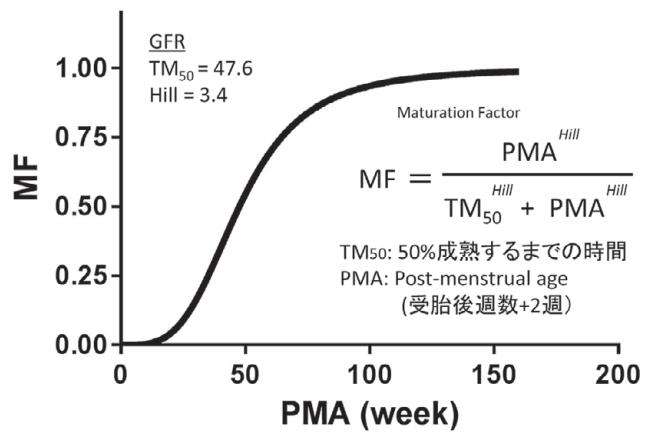


図4. 腎臓機能(GFR)の成熟度(MF)曲線 (Anderson BJより一部改変)

析を進め、検証と微調整を繰り返し、予測精度を向上させて行くことが現実的かつ実践的な方法論になるであろう。

臨床での薬物動態モデルの応用：mTOR阻害剤シロリムス

母集団薬物動態モデルは、薬物動態パラメータの典型的な代表値(母集団平均値)とパラメータの個体間のバラツキ(個体間変動値)により記述される。このモデルは、個々の患者においてTDMなどで得られた1-3点の血中濃度から個人の薬物動態プロファイルを推定することを可能にする。そのため、目標とする治療有効濃度域および曝露量を得るために必要な投与量の調節に活用できる。これは母集団薬物動態モデルの一般的な利用法の一つであり、Bayesian adaptive controlと呼ばれている。これを実行するためのソフトウェアの代表例が塩野義製薬(株)製のVCM-TDMで、抗菌薬バンコマイシンのTDM支援ソフトとしてよく知られている。

当方では、小児分野の種々の薬物治療において、母集団薬物動態モデルを利用した投与量の調節を試みている。例えば、mTOR阻害剤シロリムスの臨床試験においては、シロリムスの血中曝露量を目標治療域内に維持することを意図して、定期的な血中濃度測定を実施している。我々は得られた濃度から母集団薬物動態モデルを用いたベイズ推定により患者個別に薬物動態パラメータを推定し、臨床試験内でその結果を推奨投与量の提案として還元している^{15~18)}。

Physiological Based Pharmacokinetics (PBPK) モデル(生理学的薬物動態モデル)による小児薬物動態の解釈の試み

PBPKモデルの利用に関しても講演の中で触れた。PBPKモデルとは、臓器ひとつひとつをコンパートメントに見立て、それらを血流でつなぎ、一つの体として表現したモデルであ

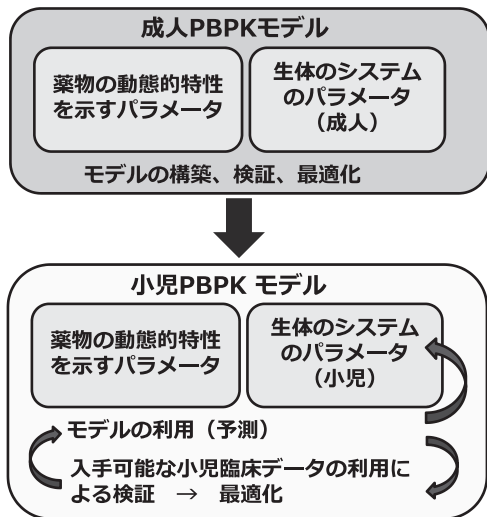


図5. 小児 PBPK モデルの構築と活用
(Leong R らより一部改変)

る。近年 FDA は、製薬企業による医薬品開発、主に薬物相互作用の予測や小児をはじめとした特殊集団での PK 予測において、この PBPK モデルの利用を提案している^{19)~21)}。小児の場合は、成長と発達に基づいた小児の生理学的な情報が組み込まれたプラットフォームを利用することになる¹⁹⁾。

筆者らは mTOR 阻害剤シロリムスを例に PBPK モデリングに取り組んでいる。最初にシロリムスの物理化学的性質や in vitro 試験結果（例えば、脂溶性や in vitro 代謝クリアランスなど）に基づいて、成人の豊富な臨床試験成績と比較しながら、成人のシロリムス PBPK モデルを構築した²²⁾。これには薬物代謝酵素 CYP3A4 のシロリムス代謝活性やその割合などが記述されており、CYP3A4 を介した相互作用の予測に利用可能である。次に、そのモデルを小児の生理学的な情報が組み込まれたプラットフォーム上で利用することにより小児シロリムス PBPK モデルを構築した²³⁾ (図5)。小児モデルは、進行中の臨床試験から得られた TDM データを活用し、その予測精度を評価した。小児（特に新生児や乳幼児）は成人と異なり薬物動態試験成績を得るのが非常に難しい集団であるため、臨床現場で得られる TDM データなどの既存データをいかに活用するかが重要となってくる。このような取り組みは、Momper らによっても推奨されている²⁴⁾。PBPK モデリングは成長と発達をメカニズムから理解しその影響を可視化するツールとして、さらに試験成績を得るのが非常に難しい小児集団で、様々な条件に則した予測を可能にするツールとして、活用が期待されている。

病態時の薬物動態

成人の場合、ほとんどの薬剤で健康成人の薬物動態試験がおこなわれ、詳細な薬物動態の情報が得られる。一方、小児では、健康小児の詳細な薬物動態試験はほぼ皆無といえるだろう。すなわち、小児で得られる薬物動態情報は、

ほぼ全て病態児の情報であり、これを常に念頭において解析を進めたほうがいい。その一例として、心不全患者でのバンコマイシン体内動態に関する研究を紹介した。成人の心不全患者では、心機能の低下に伴いバンコマイシンのクリアランスが低下することを報告した²⁵⁾。このことを踏まえると、小児（特に新生児や乳幼児）におけるクリアランスの予測に際し、身体の成長、臓器の発達に加え、病態に伴う臓器の機能変化を考慮し、代表的な値を下記のように記述することになる。

$$CL = CL_{std} \times (\text{Body weight}/70)^{0.75} \times MF \times \text{病態時の係数}$$

現在、心不全を合併した小児におけるバンコマイシン体内動態を調べている。一般的な小児の推奨投与量が生後 28 日以下で 36-44mg/kg/day、生後 29 日以上では 40-60mg/kg/day (The Sanford Guide による)とされているのに対して、先天性心疾患を有する小児では 40mg/kg/day では過剰であることが観察されている（島本裕子ら、2014 年日本 TDM 学会・学術大会）。これは心不全の小児におけるバンコマイシンのクリアランスが、心機能が正常な小児に比較して小さいことを示唆していると考えられる。上記の仮定により病態時の係数を算出することで、個々の病態に対する投与量調節の目安となると考えている。

最後に

小児薬物動態の解析にあたっては、実際の観察結果を正しく解釈し、解剖学や生理学に基づく規則性を見出し、理論構築を進めることが不可欠である。これには、臨床で薬物治療に携わる医師や薬剤師のみならず、薬物動態学・薬理学に携わる研究者など様々な人の協力体制が必須である。一方で、これらを進めることは小児薬物動態解析、小児臨床薬理試験の方法論の構築に繋がり、さらに、これらの事例の蓄積が小児臨床薬理試験・投与方法策定のガイドランスを導くと考えられる。

謝辞

本稿の内容は、米国シンシナティ小児病院医療センターにおける筆者ならびに Dr. Alexander Vinks をはじめとする臨床薬理部門の仲間（特に、江本千恵, Shareen Cox, Min Dong, 水野知行）との活動に基づいている。また、バンコマイシンの検討は国立循環器病研究センターの島本裕子先生との研究活動に基づいている。米国シンシナティ小児病院臨床薬理部門の仲間、臨床診療部門の共同研究者各位、国立循環器病研究センターの島本裕子先生ならびにその共同研究者各位に深謝いたします。

引用文献

- 1) Fukuda T, Goebel J, Thogersen H, et al. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity as a pharmacodynamic biomarker of mycophenolic acid

- effects in pediatric kidney transplant recipients. *J Clin pharmacol* 2011;51:309–320.
- 2) Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:307–313.
 - 3) Fukuda T, Goebel J, Cox S, et al. UGT1A9, UGT2B7, and MRP2 genotypes can predict mycophenolic acid pharmacokinetic variability in pediatric kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2012;34:671–679.
 - 4) Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:341–358.
 - 5) Dong M, Fukuda T, Cox S, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of mycophenolic acid in paediatric renal transplant recipients in the early post-transplant period. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1102–1112.
 - 6) Dong M, Fukuda T, Vinks AA. Optimization of mycophenolic acid therapy using clinical pharmacometrics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29:4–11.
 - 7) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–1167.
 - 8) Anderson BJ, Holford NH. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:25–36.
 - 9) Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch Dis Child* 2008;93:207–211.
 - 10) Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr* 2013;167:926–932.
 - 11) Fukuda T, Chidambaran V, Mizuno T, et al. OCT1 genetic variants influence the pharmacokinetics of morphine in children. *Pharmacogenomics* 2013;14:1141–1151.
 - 12) Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:965–974.
 - 13) Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. A re-evaluation and validation of ontogeny functions for cytochrome P450 1A2 and 3A4 based on in vivo data. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:625–636.
 - 14) Mouksassi MS, Marier JF, Cyran J, Vinks AA. Clinical trial simulations in pediatric patients using realistic covariates: application to teduglutide, a glucagon-like peptide-2 analog in neonates and infants with short-bowel syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:667–671.
 - 15) NCT00634270 – A Phase 2 Study of the mTOR Inhibitor Sirolimus in Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas. 2008. (Accessed at www.clinicaltrials.gov.)
 - 16) NCT00975819 m- A Phase 2 Study – Clinical Trial Assessing Efficacy and Safety of the mTOR Inhibitor Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies., 2009. (Accessed at <http://clinicaltrials.gov>.)
 - 17) NCT02110069 – Study to Compare Vincristine to Sirolimus for Treatment of High Risk Vascular Tumors. 2014. (Accessed at <https://clinicaltrials.gov>.)
 - 18) NCT01658007 – Pilot Study Of Sirolimus Plus Multi-agent Chemotherapy For Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (SIR-MO-1101). 2012. (Accessed at www.clinicaltrials.gov.)
 - 19) Leong R, Vieira ML, Zhao P, et al. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:926–931.
 - 20) Zhao P, Rowland M, Huang SM. Best practice in the use of physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation to address clinical pharmacology regulatory questions. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:17–20.
 - 21) Wagner C, Pan Y, Hsu V, et al. Predicting the Effect of Cytochrome P450 Inhibitors on Substrate Drugs: Analysis of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Submissions to the US Food and Drug Administration. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:117–127.
 - 22) Emoto C, Fukuda T, Cox S, Christians U, Vinks AA. Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Sirolimus: Predicting Bioavailability Based on Intestinal CYP3A Content. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2013;2:e59.
 - 23) Emoto C, Fukuda T, Johnson TN, Adams DM, Vinks AA. Development of a pediatric PBPK model for sirolimus: Applying principles of growth and maturation in neonates and infants. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2015.
 - 24) Momper JD, Wagner JA. Therapeutic drug monitoring as a component of personalized medicine: applications

in pediatric drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:138-140.

- 25) Shimamoto Y, Fukuda T, Tominari S, et al. Decreased vancomycin clearance in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:449-457.

教育講演

小児薬物療法認定薬剤師の役割

石川 洋一

国立成育医療研究センター 薬剤部

JSDPT JPEC Certified Pharmacist in Pediatric Pharmacotherapy
The Role A Pharmacist Should Do From Now On

Yoichi Ishikawa

Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

1. はじめに

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。

このため全国の病院においては感染制御、栄養サポート、褥そう対策などやPICU、NICUなどの専門医療チームの中に小児薬物療法の専門薬剤師の参画が必須の状況となり、また小児クリニックの処方調剤を預かる保険薬局では、小児の掛り付け薬局として院外処方の安全を守り、小児の在宅医療を拡大し、地域の小児科医をサポートする小児薬物療法の専門薬剤師が広く求められるようになった。

このような背景から日本小児臨床薬理学会と日本薬剤師研修センターによる小児薬物療法認定薬剤師制度が発足し、小児薬物療法の基礎を学び、その知識を活用する技術を学んだ認定薬剤師が輩出されることとなった。

本稿では、小児薬物療法認定薬剤師の臨床現場での活躍の現状から、今後の役割と課題について概説する。

2. 小児薬物療法認定薬剤師の役割

2-1. 小児薬物療法の進展に向けた役割

小児科領域の薬物療法はそのエビデンスが世界的に見て

も明らかに不足した領域であったが、近年欧米では小児科領域での臨床試験の義務化等によって目覚ましい進展を遂げ、多くの医薬品で小児の薬物動態が明らかになり薬物療法のエビデンスも明確になっている。

日本においてもその流れが少しずつ導入され、新薬の小児における臨床試験も「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」厚生省医薬安全局審査管理課長通知（平成12年12月15日医薬審第1334号）に基づき活発化している。

既存の医薬品における未承認薬・適応外薬の改善に向けては、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」（図1）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整備が進んでいる。この会議の専門作業班には既に小児科領域を専門とする薬剤師が複数参画し、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。

薬物療法のエビデンス作りにも薬剤師は参画している。全

小児適応が追加された医薬品の例

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、小児適応が追加された例（平成25年9月まで）

循環器系：エナラプリルマレイン酸塩・アムロジピンベシル酸塩・バルサルタン・リシノプリル

抗微生物系：フルコナゾール・アモキシシリン・セフトキシム・アンピシリン・バクタ・リネゾリド

血液凝固系：ワルファリンカリウム



図1. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

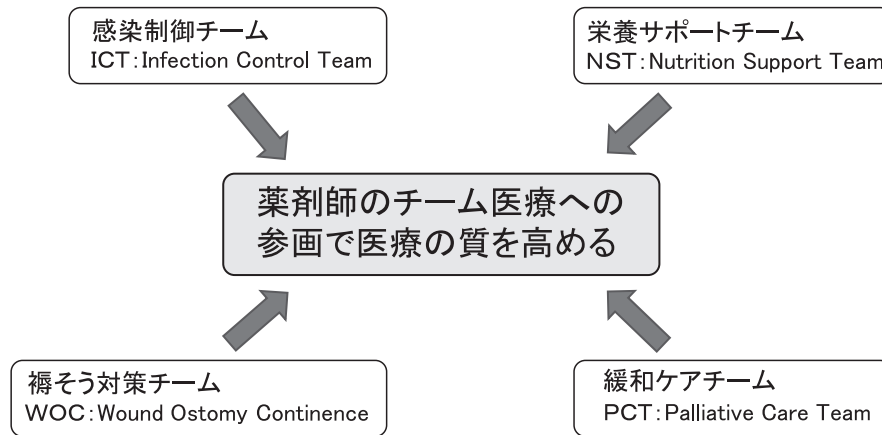


図2. 病院における薬剤師活動（チーム医療）

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「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル」研究班（主任研究者：石川洋一）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。

もう一つの改善すべき課題として小児用剤形の不足が挙げられるが、これについても小児科領域を専門とする薬剤師が改善に向けて研究を進めている。厚生労働科学研究では、平成25年度からの「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」（研究代表者：中村秀文）分担課題：小児剤形・用量等の検討で特に剤形問題の改善に重点を置いて小児科領域を専門とする薬剤師による研究が進められている。

医療施設や院外処方箋における医薬品の使用状況、また実際の臨床現場における剤形変更の実態を最も把握しているのは薬剤師であり、剤形問題の改善に向けては今後とも薬剤師の参画が求められる。

2-2. 病院薬剤師の役割（専門医療に向けて）

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。

現在医療施設では、平成24年度から診療報酬において病棟への薬剤師常駐に対して病棟薬剤業務実施加算が認められ、小児病棟、NICU、PICUに薬剤師が常駐する施設が増加している。

同時に院内でのチーム医療（図2）が活発化し、小児専門の総合病院でも感染制御チーム（ICT：Infection Control Team）、栄養サポートチーム（NST：Nutrition

Support Team）、褥そう対策チーム（WOC：Wound Ostomy Continence）、緩和ケアチーム（PCT：Palliative Care Team）などで薬剤師の業務が活発化している。

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。

NICUにおいても薬剤師の活躍の場が広がっている。NICUでの治療はそれぞれの施設での薬物療法が異なり、薬剤師が基本的な知識と技術で参画するには困難な部分があったが、近年日本未熟児新生児学会等の尽力で施設のネットワーク化も広がり、未熟児新生児における薬物療法の均てん化が進み、薬剤師の参画が意義のあるものになる基盤ができて、病棟活動が少しずつ活発化を見ている。

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。

このような目的のため、認定薬剤師の教育カリキュラムでは、小児科領域の薬物療法の知識を得て、かつそれを十分現場で活用するために、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、までの内容を学んでいる。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んでいる。加えて小児専門病院における実習もカリキュラムに含まれ、

より実践的な教育を経験した薬剤師が輩出されている。

小児専門の総合医療施設においては残念ながら病棟薬剤業務実施加算が専門業務に見合う算定をできない状況にある。病棟において小児入院医療管理料が算定されている場合、薬剤師が最も専門的な知識を用いて活躍しているが、専門薬剤師による加算を取ることが出来ない問題がある。

小児の服薬については、薬剤師による病棟での服薬指導が非常に有効であり、小児入院医療管理料を算定している病棟では特に必要性が高い。しかし、そうした人的配置の努力をしても診療報酬に反映されず、薬剤管理指導の普及の支障になっている。今後実績を積んでこのような問題を改善して薬剤師の活躍を診療報酬として認められる体制に行きたい。

2-3. 保険薬局薬剤師の役割（地域医療に向けて）

地域医療においても、小児科領域を専門とする薬剤師の活躍が少しずつ活発化している。地域医療において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。保険薬局での小児科領域の院外処方医薬品の選択、薬用量の確認にも小児薬物療法の知識が豊富な薬剤師の存在は不可欠である。

現在、地域の薬剤師会で少しずつ小児薬物療法認定薬剤師が活動を始めており、地域での小児薬物療法の問題解決にあたっている。ただ、この領域の担当は広範囲であり、今後の認定薬剤師の増加を待つ必要がある。

特に期待すべきところには小児の在宅療法がある。地域によって、小児の在宅患者訪問薬剤管理指導の輪も広がっている。行政的には在宅医療が推進の方向に舵が切られているが、小児の在宅は専門知識を持った薬剤師が明らかに不足しており、認定薬剤師の教育が急務となっている。

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る保険薬局は一次救急の医療施設としての活躍の場となる。ここでも小児薬物療法の知識を持った専門薬剤師のより一層の活躍が期待されている。

3. 今後の認定薬剤師の役割と課題

3-1. 教育と研究について

海外における臨床薬剤師は、薬物療法の総合的な知識を持つことが基本であり、その基盤の上にそれぞれの専門知識が積み重ねられて行く。その総合的と言う内容には当然、成人の薬物療法と同様に小児科領域の知識も含まれている。ところが日本においては臨床薬剤師教育の中に小児科領域の薬物療法は殆ど含まれていない。

現在の大学における薬学教育では、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全くない、もしくは数時間のカリキュラム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見られない。国内の大学では小児関連の講座が殆どないので仕方ないことではあるが、大学で小児科領域に係る教育を全く受けず、臨床の場に出ても成人医療にしか携わらないという時期が続けば、小児期を救う薬剤師が今後も不足の状態が継続することになる。

このような現状を打開するため、大学を卒業した後の現場で小児薬物療法を学ぶ小児薬物療法認定薬剤師制度が発足したわけであるが、小児薬物療法の知識を持つ薬剤師を新たに育てることについては、5年10年の中長期計画を考えて進めていく必要がある。そのために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) 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ことが必要。

3-2. 取り組みの方向について

現在活躍中の小児を専門とする薬剤師に加え、新たに認定制度で小児薬物療法を総合的に学んだ薬剤師が増加したところで必要となるのが薬剤師相互のネットワークである。

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。保険調剤の現場では、小児に係る新しい情報を得る方法が殆どないため、新たなネットワークを用いた最新情報のやり取りが必要となる。

これは、一般成人の総合病院で小児病棟やNICUを担当する薬剤師についても同様である。成人の総合病院では、大学病院においても小児に係る総合的知識と経験を持った薬剤師は少なく、小児科領域の担当者は施設内で過去の経験を十分に聞いたり相談することが出来ない。そこで、小児専門の総合医療施設の薬剤師と情報交換をする広域のネットワークが必要となる。

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、小児薬物療法専門の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。今回の日本小児臨床薬理学会学術集会で小児薬物療法認定薬剤師研修委員である認定薬剤師のチームを発起人とした、小児薬物療法専門のネットワークの試行が提案された(図3)ので、関心のある先生には是非ご参加を願うものである。

小児薬物療法認定薬剤師として小児薬物療法の総合的な知識を身に付けた後は実践で経験を積み、より専門的な

— 小児薬物療法研究会へのお誘い —

日頃より小児薬物療法の適正化にご協力をいただき誠にありがとうございます。
さて、この度小児薬物療法に関心をお持ちの先生方相互の交流を深め、情報交換を行
える研究会を設立したく、ご賛同いただける先生方にお集まりいただこうと考えました。
発起人は小児薬物療法認定薬剤師 研修委員である認定薬剤師のチームです。
つきましては、以下の主旨をご検討いただき、ご参加いただける先生は、下記の要領で是
非ともご連絡をいただきたくお願い申し上げます。まずはメーリングリストを作りたいと思
います。
多くの先生方のご参加をお待ちしております。

平成 25 年 11 月 1 日
小児薬物療法研究会立ち上げ代表者
国立成育医療研究センター 薬剤部長 石川洋一
日本小児臨床薬理学会

記

1. 本研究会の目的

内容は、ご賛同いただいた先生方と共同で検討していきます。

- 1) 小児医療に関する情報交換
- 2) 認定薬剤師養成カリキュラムの提案
- 3) 認定薬剤師実務実習施設の研修内容の均てん化と、レベルアップ
- 4) 各地で行われる小児関係の勉強会の告知
- 5) 各施設で困っている事例などを相談できるような掲示板の作成
- 6) 本研究会独自の勉強会、調査研究の企画

2. 参加資格

以下のどなたでもご参加いただけます。

- 小児薬物療法認定薬剤師、もしくは受講している、目指している薬剤師
- 小児医療に関心をお持ちの病院勤務薬剤師・保険薬局勤務薬剤師
- 日本小児臨床薬理学会会員
- 小児医療に関心をお持ちの医師・薬剤師・薬学部学生

3. 連絡方法について

連絡送信先 : ishikawaph-kkr@umin.org

連絡内容 : 「小児薬物療法研究会連絡希望」と記載の上、以下をご記入ください。

- 1 氏名 ・ 2 職種 (薬剤師・大学教員・医師・学生など) ・ 3 所属施設 (勤務先・大
学名など) ・ 4 所属施設の都道府県名 ・ 5 メールアドレス ・ 6 小児薬物療法認定薬
剤師資格の有無 ・ 7 日本小児臨床薬理学会所属の有無 ・ 8 特に興味がある分野
(NICU・感染症・腎臓・栄養・在宅など)

条件 :

相互に情報交換をすることが目的ですので、上記連絡内容を、本研究会参加者全員
に公開させていただける方に限ります。また研究会が認める理由以外で研究会員以外
に公開しないでいただくことも条件です。

以 上



図 3. 小児薬物療法研究会

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望まれる。

その様に専門的な知識を身に付けた認定薬剤師が、新しい薬剤師を育てていくことにより、層の厚い小児薬物療法認定薬剤師制度を育てていくものとする。

4. おわりに

小児薬物療法認定薬剤師制度によって小児の薬物療法の基礎を学び、その知識を活用する技術を学んだ認定薬剤

師が今後多数輩出されると考える。

今後はこの認定薬剤師が全国的なネットワークを作り、全国をカバーして有機的な活動を続けていくことが期待される。また、基礎を学んだ薬剤師がさらに現場で知識を吸収し研鑽をつみ、将来はPICU、NICUでも専門的な薬物療法に係わる薬剤師を育成できるようより専門的な領域ごとの新たな教育研究ステップを立ち上げて、より教育育成に力を入れていく必要があると考える。

薬剤師が小児科領域の専門知識を学ぶためには、本学会のより多くの協力を必要とする。今後も本学会の多大な尽力に期待するものである。

病態と治療 新生児疾患

河田 興

国立病院機構京都医療センター 小児科

Pathophysiology and Therapy Neonatal Disease

Kou Kawada

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

新生児薬理学は、発達薬理学の重要な部分を占めており、新生児領域での薬用量設定法が決まれば小児全般に適用可能である。新生児期には、特有な疾患もあるが小児期のすべての疾患があると考えて良い。

Therapeutic orphanといわれた小児の薬物治療は、欧米ではようやく孤児からの脱出を始めた。規制当局が早産児・新生児を含む小児に使用する薬に対し適切な情報を求め始めたためである。新生児薬理学として、少なくとも個々のくすりに対して新生児薬物動態を明らかにし、適切な薬用量設定をすることである。それを臨床現場に応用するには、適切な臨床試験を実施して、薬の有効性・安全性の情報を作り上げて提供することが求められている。この様な適切な薬の情報を提供するために早産児・新生児の臨床研究を活発化することが喫緊の課題である。

適切な薬の情報を提供するうえで、薬自体の問題とともに早産児・新生児期の薬物治療の問題が大きく関わっている。そこで、この教育講演では、我が国における早産児・低出生体重児の特有な疾患に対する薬物治療について説明し、早産児・低出生体重児へどのような医療が提供され、実際の低出生体重児合併症と薬物療法のエビデンスについて、最近メタ解析などが報告されて明らかとなった臨床研究の結果から、その病態と治療についていくつかを紹介した。

呼吸窮迫症候群は肺の未熟性による呼吸障害を呈する新生児疾患である。人工サーファクタントが開発され、日本で使用開始されてから既に25年以上が経過した。未熟ゆえに不足、欠乏する肺サーファクタントを早産児に補充することで、その生命予後は大きく改善された。サーファクタントの生後2時間までの早期投与と2時間以降の後期投与についてコクランライブラリーのRCT 4件のシステマティック・レビューによると、早産児に対する早期投与群と後期投与群で両群間の罹病率や死亡率に有意差が認められていない¹⁾。一方、投与時期と投与回数を検討するために、日本のサーファクタンによるRCTが1990年に実施されたが、そのRCTでは出生直後にマイクロバブルテストを行い、サーファクタント欠乏を呈し人工換気療法が必要な場合、できるだけ早期にサーファクタントを投与し、さらに効果不十分な場合に再投与する方法が良いという結果が得られている^{2,3)}。日本の多くの新生児医療施設(NICU)では、現在までこの方法が継続して行われてきている。このRCT実施当時

比べ、対象児の在胎期間や出生体重がより小さくなっており、現在でも1990年のRCTと同様の結論が得られるのか、メタ解析の結果とどうして異なるのか等については、今後の検討が必要であろう。このような、海外での臨床研究の結果がそのまま使用できない背景には、製剤の違い、介入対象の違いなど、エビデンスを評価して利用するにはそれぞれ地域ごとの背景にある医療の違いや、さらに歴史を含めた背景にある専門的な理解が大切であることは言うまでもない。

このように、この25年間では、より在胎期間が短い早産児・低出生体重児に対する医療が提供されてきている。その間に呼吸窮迫症候群後の「気管支肺異形成(BPD)」という疾患概念は変化した。「より未熟な肺の血管・肺胞の構造」へ人工換気・炎症という組織障害が加わって重度の呼吸障害が遷延する病態の新たな疾患概念(newBPD)となった⁴⁾。現在のところ、気管支肺異形成などの慢性肺疾患の予防に対して有効で安全な薬物療法は存在しない。1980年代から使用されたデキサメサゾンの児の発達予後へ与える悪影響が明確となり⁵⁾、世界中でデキサメサゾン以外の薬物療法を模索しているところである。吸入ステロイド療法だけでは無く、欧州ではベタメサゾン、本邦ではハイドロコルチゾンへ使用薬が変更されている。それらの有効性・安全性については今後の議論が必要である。

未熟児動脈管開存症は早産児の合併症であるが、より早産児で低出生体重児においてその発症頻度は高く、その程度も重度である。インドメタシンの使用方法や他剤の使用との比較についての多くの臨床試験が行われている。これらの臨床試験と薬物療法の観点からこれらの疾患の病態について紹介した。治療薬については、イブプロフェンの効果はインドメタシンと同等で、壊死性腸炎などの有害事象が少ない⁶⁾。さらに、韓国ではインドメタシン製剤の供給が停止したことなどの事象を受け、本邦ではイブプロフェン製剤開発の要望書が提出されている。

超低出生体重児では、重症真菌感染症の頻度が10%以上にのぼる。その要因には児の重症度や抗菌薬の多用、中心静脈栄養の使用と中心静脈カテーテルの存在などがあげられている。重症カンジダ感染症は生後72時間以降発症の敗血症の約10%に見られる。その死亡率は25%以上で重症細菌感染症の死亡率より高く、超低出生体重児の予後へ大きな影響を与えている。抗真菌薬の予防投与は、より在胎期間の短い、より小さい児での有効性がメタ解析で示

されている⁷⁾。残念ながら、本邦での抗真菌薬の予防投与はNICUの約半数にとどまっている。

早産児の重症頭蓋内出血についての出生後インドメタシン投与による14のRCTによるメタ解析では、その頻度が減少することが示されている。ただし、長期神経学的予後に差は無い⁸⁾。本邦で行われたRCTでは同様により在胎期間が短い児での有効性が示されている⁹⁾。このような結果を受けて各施設での生後早期のインドメタシンの予防投与の適応は考慮され、施設での使用が検討されている。

適切な臨床試験を計画実施し、結果を公開することは、適切な薬物療法が広く世界に普及することに繋がる。早産児・新生児期の疾患の病態生理の理解とともに早産児・新生児に使用される薬の薬物動態や臨床試験などにさらに関心が高まることを期待する。

文献

- 1) Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001456.
- 2) 嶋田 泉司, 千田 勝一, 藤原 哲郎, 他. 呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床試験. *日本小児科学会雑誌* 2002;106:1251-1260.
- 3) 千田 勝一, 藤原 哲郎, 嶋田 泉司, 他. 呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与回数の検討 全国多施設共同比較臨床試験. *日本小児科学会雑誌* 2002;106:1241-1250.
- 4) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
- 5) Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-1313.
- 6) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD003481.
- 7) Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F198-F200.
- 8) Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000174.
- 9) 平野 慎也, 藤村 正哲, 楠田 聡, 青谷 裕文. 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2007;20:98-102.

アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの病態と治療

大矢 幸弘

国立成育医療研究センター 生体防御系内科部アレルギー科

Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis and Food Allergy

Yukihiro Ohya

Division of Allergy, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development

小児のアレルギー疾患は先進国でこの半世紀ほどの間に急増した。気管支喘息はガイドライン治療の普及により最近10年ほどは入院患者数や死亡者数が激減したが、アトピー性皮膚炎と食物アレルギーに関しては、まだ十分なコントロールが得られている患者は多くない。アトピー性皮膚炎の国内外の診断基準には細部では違いがあるものの、概ね共通する特徴としては、痒みがある湿疹病変と好発部位の存在、慢性的な経過、アトピー素因を持つ患者が多いことなどである。

この疾患の病態として重要なポイントは、表皮バリア機能の低下であり、それによって生ずるアレルゲン感作やアレルギー炎症が痒みや表皮バリアのさらなる低下を招き悪循環に陥るといふことである。ガイドラインに記載された治療の3本柱は、悪化因子の検索と除去、薬物療法、スキンケアとなっているが、血液検査や皮膚テストを行って悪化因子の検索ができるわけではない。すなわち、低下した皮膚バリアから侵入したアレルゲンに感作を受けた結果、特異的IgE抗体が陽性を示しているのであり、その抗原がアトピー性皮膚炎の原因ではない。しかし、いったん陽性となったアレルゲンに関しては悪化因子となるため、全く対策を立てなくてよいというわけにはいかない。

アトピー性皮膚炎の薬物療法はステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏が第一選択薬となるが、皮疹の強さや年齢を考慮して、使用する薬剤の種類を選択する。そして、連日塗布により皮疹を消失させる（寛解導入）が、重要なことは、その後の維持療法である。皮疹が消失したきれいな皮膚を維持するためには、保湿剤を使用したスキンケアの続行が欠かせないが、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏の使い方に関しては、再燃時にのみ使用するリアクティブ療法と無疹状態でも間欠的に使用するプロアクティブ療法がある。また、痒みの軽減対策としての抗ヒスタミン薬は原則として第二世代のものを使用する。

食物アレルギーの診断は血液検査や皮膚検査は参考にはなるが、その結果で確定できるものではなく、経口負荷試験がゴールドスタンダードである。治療の基本は、症状を惹起する食物の除去（食べないこと）であるが、誤食などによりアナフィラキシーを来したときにはエピネフリン自己注射液の筋注が必要になることもある。経口免疫療法にはある程度の効果が確認されているが、副作用の予見が難しいこともあり、まだ研究段階である。

小児救急の知識

清水 直樹

東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療部

Paediatric Emergency Medicine

Naoki Shimizu

Department of paediatric Emergency & Critical Care Medicine, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

「小児救急」が意味するものは、その言葉を用いる各人が、それぞれ異なる定義付けを持つ傾向にある。これは、小児救急が抱える臨床の幅広さを意味すると同時に、永らく小児救急にかかる議論の混乱の原因でもあった。小児救急患者の多くは軽症患者であり、成人における頻度の2倍弱にもなる。中等症は逆に成人の約1/2、重症に至っては成人の約1/10と圧倒的に少なく、こうした重症度分布の成人との相違が、その背景にある。

小児救急において、軽症と思われる患者数は多いものの、そこに少なからず緊急度・重症度の高い症例が潜んでいるのも事実で、極めて厄介である。一方、重篤な小児患者数は少ないとはいえ、いったん発生すると、その適切な triage と disposition がされず、防ぎ得た小児死亡が発生しうる。

こうした特性をもつ小児救急患者群に対しては、その緊急度・重症度の選定をするためのシステムが必須となる（トリアージ）。また、重篤小児が発生した場合は、小児医療領域だけで完結しようとするのではなく、わが国の救急医療体制を支える救急集中治療領域ならびに救命救急センターとの連携が不可欠である。

少ない発生数である重篤小児患者の診療品質を維持する為には、症例集約化と搬送医療の展開が重要となってくる。重篤小児診療拠点には、小児診療を専らとする救命・集中治療医を配置するのみならず、小児特性に理解が深い薬剤師・看護師・臨床工学技士等を配置し、チーム医療体制に基づく病院の安全性向上を図る必要がある。

ことに、小児集中治療室（paediatric intensive care unit ; PICU）においては、成人とは異なる小児薬理を背景に、様々な体重・体格に対応する必要があり、小児薬用量の過誤防止には繊細な対応が不可欠となる。こうした診療環境における PICU サテライト・ファーマシーと臨床薬剤師の存在は、PICU における医療品質の向上以上に、セーフティーネットのひとつとして捉えることができ、病院危機管理対策そのものである。

この講演においては、第一に、上述の小児救急の特性を、症例ベースで説明する。第二に、そうした特性をもつ小児救急領域において、薬剤師の皆さまが果たしうる役割、期待されるものを、当院における経験も含めて解説する。

小児特有の調剤

富家 俊弥

昭和大学薬学部病院薬剤学講座, 昭和大学藤が丘病院 薬剤部

The Characteristic of Medication Dispensing in Pediatrics

Toshiya Fuke

Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

Department of Pharmacy Services, Showa University Fujigaoka Hospital

序論

小児薬物療法の特徴として、多くの薬剤で小児を対象とした治験は行われず、また、行われても小児では成人と同じレベルでの薬物動態試験を実施することは倫理的にも技術的にも困難である。その結果、小児の発達段階ごとの薬物動態の実証的なデータは不足している¹⁾。厚生労働省科学研究大西鐘壽班の報告²⁾によると小児科領域で使用されている調剤薬の38.5%の添付文書には「小児(等)への投与に関する安全性は確立されていない」と記載され、33.3%の添付文書には小児への用法・用量、適応となる疾患についての情報が記載されていないかった。

添付文書の記載法については手引きがありこれに従って作成されている。例えば、小児で治験が行われておらず「小児等」に対する臨床試験データが十分でないため未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児等の用法・用量は承認されていないが、小児等に用いられる可能性のある医薬品に対しては「未熟児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。」と記載されることになっている³⁾。これら医薬品を小児に用いる場合には適応外使用(off-label use)となり、万が一 off-label use して有害作用が現れても、副作用被害救済制度を適応されない可能性もある。

このように小児に対して医薬品が安全かつ有効に用いられているとは言い難い現状がある中、臨床で小児に対して医薬品を使用する場合、成人の薬物動態を基盤に決定された成人薬用量から種々の小児薬用量推定式を用いて小児薬用量を決定する機会が多い。しかし、小児と成人では薬物体内動態が大きく異なる薬剤が多く、成人薬用量から小児薬用量を算出することが妥当でない場合がある。例えば、「小児は大人のミニチュアではない」とよく表現されるが、小児はその細胞外液量の多さから水溶性薬剤の分布容積が成人と異なる、あるいは肝機能・腎機能が未発達であり代謝・排泄も異なるため成人とは違う薬動学的投与設計が必要とされる。そのため、患児の月齢、年齢に見合った発達生理学、発達薬理学を把握したうえで投与量などを決定していく必要がある⁴⁾、薬剤師の専門的な知識を用いた介入が必要とされるが、臨床の場において薬剤師がそこまで小児医療に介入・貢献していないのが現状である。

さらに、実際にその医薬品を投与しようとしても、小児に対して使いやすい剤形が存在せず錠剤の粉碎や脱カプセ

ルを余儀なくされる、小児に使用するには非常に少ない量となり微量調剤や希釈調剤などが必要となるなど、様々な調剤上の工夫を必要とされるケースが小児薬物療法の現場では頻繁に認められる。

小児薬物療法は非常に厳しい状況に取り巻かれている。その中で薬剤師は、選択された薬剤が少しでも安全かつ有効に患児に用いることが出来るよう、処方せんに基づいた正確な調剤、小児の特性を十分に理解した上で、薬物療法の妥当性や有効性・安全性の確認と評価、医療スタッフへの情報のフィードバック、患児とその保護者等に対して適切な助言および行動ができることが必要とされる。中でも、微量調剤や希釈調剤など特殊な技術を必要とする調剤は小児薬物療法において非常に重要な役目を担い、薬剤師の職能が求められると考える。

本論では上述したように小児科領域における特有な調剤について、内服・注射等を中心に紹介したいと思う。

本論 (小児特有の調剤)

1. 処方監査の難しさ

小児薬物療法の最大の問題点として、小児に対する治験や製造販売後調査等によるデータの集積が少ない等の理由により、小児における用法・用量や安全性が明らかでないことや、小児に対する適応が承認を受けていない医薬品が存在することがあげられる。これらの事情により添付文書に小児の年齢に応じた薬用量が記載されることは少なく、現場では体表面積や体重、年齢を考慮した計算式を用いての用量設定を余儀なくされる薬剤が多い。さらに1回量と1日量、あるいは成分量と製剤量の間違いによる処方ミスなど、成人領域ではあまり認められないような過量・過少投与がおこる危険性を小児薬物療法は有している。図1に医療事故情報収集等事業 医療安全情報が2009年に報告した「小児への薬剤量10倍間違い」を示す。

注目すべきは10倍量間違いで投薬されてしまった薬剤の多くが、特に安全管理が必要とされているハイリスク薬に該当している事である。通常、医師が入力間違いや経験不足からの処方ミスで過量・過少量をオーダーした場合、セーフティネットとして薬剤師がそのミスに気付き確認すべきであるが、小児薬物療法に関しては小児領域の処方を適正に評価できる知識を有する薬剤師が多くないといった現状がある。

〈間違えた薬剤とその量〉

| 投与した薬剤 | 予定した薬剤量 | 投与した薬剤量 | 患者の年齢 |
|------------|------------|------------|-------|
| インクレミンシロップ | 1.5mL/日 | 15mL/日 | 1ヶ月 |
| ジゴシン散 | 0.03mg/日 | 0.3mg/日 | 3ヶ月 |
| デカドロン錠 | 2mg/日 | 20mg/日 | 6歳 |
| ノバントロン注 | 1.2mg/回 | 12mg/回 | 9ヶ月 |
| フラグミン静注 | 75単位/kg/日 | 750単位/kg/日 | 8ヶ月 |
| フルマリン静注用 | 25mg/回 | 250mg/回 | 2ヶ月 |
| マイスタン細粒 | 0.2mg/kg/日 | 2mg/kg/日 | 9ヶ月 |
| ワーファリン錠 | 0.6mg/日 | 6mg/日 | 8ヶ月 |

図1. 「小児への薬剤量10倍間違い」医療事故情報収集等事業 医療安全情報 No.29 2009年4月

その要因として大学薬学部の教育で、小児科領域の薬物療法に関するカリキュラムが少なく、実際に教えている施設はわずかである事などが挙げられる。

2. 年齢・キャラクターを考慮した剤形の選択

小児用剤形が市販されていない医薬品を小児に投与する場合、多くは成人用に販売されている医薬品の剤形を変更して対応せざるを得ない。一般的には5歳以上を目安に錠剤は選択され、5歳未満は散剤、水剤、坐剤が選択される。これらのうち我が国で最も処方されるのは散剤であり、年齢に応じて乳児(0.2~0.3g/包)、幼児(0.3~0.5g/包)、年長児(0.5~1.0g/包)と処方される。水剤・坐剤は3歳以下に処方される事が多い^{5,6)}。勿論服用可能な剤形、剤形に対する嗜好には個人差があり、上記のような一般論に当てはまらない場合も多く、その児の年齢、キャラクターを考慮した上での剤形選択が必要とされる。

3. 服薬アドヒアランス

小児薬物療法において、きちんとした診断に対して根拠に基づいた薬物療法が処方されても、調剤された薬剤を服用してくれない、服薬アドヒアランスが不良な場合が多いという問題がある。

小児の呼吸器感染症の中で、頻度の高い上気道炎の起因菌としてA群溶血性連鎖球菌がある。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011⁷⁾ではA群溶血性連鎖球菌による上気道炎に対する抗菌薬療法としてペニシリン系抗菌薬10日間を第一選択としてあげている。しかし、10日間分のペニシリンを処方された小児を対象とした研究では、56%が3日目、71%が6日目、82%が9日目までに服用中止しているといった報告もあり、10日間の服用はアドヒアランス不良を招くという理由から第三世代経口セフェム5日間が新しくガイドラインに追記された。小児の場合には科学的根拠に基づいた効果の期待できる薬物療法でも「薬は服用しなければ意味が無い」という問題点があるのも特徴である。

4. 微量調剤に対する工夫

小児薬物療法において、多くの薬剤がその必要量が少なく、正確な量を秤量するために様々な調剤上の工夫を必要とする場合が多い。内服では秤量・分包時に微量であると誤差が生じるため、調剤上の工夫として賦形する事が多い。賦形のデメリットとして嵩が増すこと、一般的に用いられる賦形剤はデンプンまたは乳糖であり、乳糖不耐性の児に用いる場合注意を要すること等がある。施設によっては倍散を予製する場合もあるが、やはり嵩が増す・調剤過誤・安定性の問題などのリスクがある。注射の場合も同様に必要量が微量な場合が多く、複数段階に分けて調製する場合がある。強心配糖体であるジゴシン注[®]の複数段階希釈例を以下に示す。ジゴシン注[®]を4µg/kg/day分2で10kgの児に用いる場合、一日量は4µg/kg/day × 10kg = 40µgとなり、一回投与量は20µgとなる。製品であるジゴシン注[®]は1Aあたり250µg/1mL含有している。今回の一回投与量である20µg分を直接秤量しようとするとその秤取量は0.08mLとなり、実際に秤量する事は困難である。そこで、ジゴシン注[®]1mLを生理食塩液で全量10mLに希釈し、250µg/10mL、つまり25µg/mLとなるように調整する。さらに、もう一度希釈して25µg/mLのジゴシン注[®]1mLを生理食塩液で全量5mLに希釈し、25µg/5mL、つまり5µg/mLとなる様に希釈する。この溶液を4mL秤量すれば今回の一回投与量である20µg分を秤量した事になる(図2)。このように、小児薬物療法においては、成人領域では必要とされないような特殊な調剤上の工夫を必要とする事がある。

また新生児、特に早産児や低出生体重児においては、水分必要量が厳密に規定されている場合が多く、アンプルやバイアルだけではなく、メインとなる輸液類もすべてシリンジで秤量して混合調製する必要がある。例として、出生体重1000g、日齢3における超低出生体重児のTPN処方を紹介する(図3)。出生体重1000g、日齢3における一日必要水分量は100mL/kg、すなわち100mLであり、必要とされる栄養素、電解質などはアミノ酸として2~3g/kg/day、Caとして30mg/kg/day、PとしてCaとの比が1.3~1.7:1と

| 小児の注射剤混注 | |
|---|----------------------------|
| ● 非常に微量のため複数段階に分けて調製する場合がある | |
| 例) ジゴシン注 [®] を 4 μg/kg/day 分2で10kgの児に用いる場合 | |
| 4 μg/kg/day × 10kg = 40 μg/day → | 分2なので一回投与量 20 μg |
| ジゴシン注 [®] 250 μg/1mL/A | 1mL → 生理食塩水で10mLに |
| | 250 μg/10mL → 25 μg/mL |
| もう一度希釈する | 25 μg/mL 1mL → 生理食塩水で5mLに |
| | 25 μg/5mL → 5 μg/mL |
| | 5 μg/mL 4mLで ジゴシンとして 20 μg |

図2. 小児の注射剤混注（複数段階希釈）

| 超低出生体重児の TPN 処方例 | | | |
|------------------|------------------------|----------------------|---------|
| 出生体重 | 1000g 日齢 2 日 | プレアミン P [®] | 39.5mL |
| 必要水分量 | 100mL/kg/day | カルチコール [®] | 3.8mL |
| 全水分量 | 100mL | リン酸 Na [®] | 1.5mL |
| アミノ酸 | 2 ~ 3g/kg/day | 生理食塩水 [®] | 12.2mL |
| Ca | 30mg/kg/day | 残水分量 | 43.0mL |
| P | Ca : P = 1.3 ~ 1.7 : 1 | 10%ブドウ糖 [®] | 10.0mL |
| Na | 3mEq/kg/day | 20%ブドウ糖 [®] | 33.0mL |
| 糖濃度 | 7 ~ 14% | 総水分量 | 100.0mL |

図3. 超低出生体重児の TPN 処方例

なる量, Naとして 3mEq/kg/day が挙げられる。これらをそれぞれ該当する医薬品から必要量秤量すると, 例えばプレアミン P[®] 39.5mL, カルチコール[®] 3.8mL, リン酸 Na[®] 1.5mL, 生理食塩液[®] 12.2mLとなる。この時点で一日水分量 100mLから上記輸液量を引くと残水分量として 43mLとなる。この43mLを様々な濃度のブドウ糖液の組み合わせを用いて全体が 7 ~ 14%糖液となるように調製する。このように, 低出生体重児の場合限られた水分量の中で必要な栄養分, 電解質などを医師は緻密な計算のもとオーダーしている。薬剤師はその処方に対して全職能を持って可能な限り正確に調剤する責務がある。

また, 小児の注射は全体の輸液量が少ないので, 配合変化に十分注意する必要がある。針刺し回数が多くならないよう, 注射筒のみを交換できる補助器具を利用し, コアリングや針刺し事故等を防止することも小児特有の注射調剤における特徴である。

小児の TPN

経中心静脈栄養を選択する場合は感染に特に気をつけ, 栄養輸液混合調製は無菌的に, 出来れば薬剤部にて調製することが望まれる。無菌的に TPN を調製するために, CDC (Centers for Disease Control and prevention: 米国

疾病予防管理センター) のガイドラインでは, 薬剤混合は薬剤部内において行うべきであると明記している。また日本病院薬剤師会が策定したガイドライン⁸⁾では, 高カロリー輸液を行う際の原則として「高カロリー輸液製剤への薬剤の混合は, 可能な限り薬剤部で無菌環境下に行う。」と記載されている。その解説には「注射薬調剤の衛生管理に関する最終的な責任は薬剤師にあるべきであり, 全ての注射薬調剤の作業手順に関して薬剤師が監督指導を行うことが必要である」と明記されている。その背景として, 高カロリー輸液を薬剤部のクリーンベンチ内 (クラス 100: 一立方フィート当たりの 0.5 μm 以上の粒子数が 100 個以下の清浄度) で無菌調製した場合細菌は 1 件も検出されなかったが, 病棟で調製した場合には 75 例中 11 例 (14.7%) で好気性菌が検出されたという報告⁹⁾や, 脂肪乳剤やアミノ酸輸液への芽胞菌の混入事例の報告¹⁰⁾などがあげられる。また, 感染予防のための無菌調製のみならず, 高カロリー輸液製剤に注射製剤を混合する際の不正確さにより患者の罹患率および死亡率に影響を与えたという報告¹¹⁾もあり, 注意を要する。

結論

医療の質向上および有効性・安全性の確保を目指すに当たり, 薬物治療の有効性, 安全性の評価は重要な位置

を占める。特に小児医療においては、治験で小児の用法・用量が確立されている医薬品は少なく、薬物療法に関する情報が少ないという背景がある。薬剤師は薬剤学、薬理学および薬物動態学などの薬学における専門的な知識を活かして医薬品の選択、用法・用量の決定に貢献し、投与後は効果・副作用の評価などを行い、医薬品が小児に対して有効・安全に使われるよう小児医療に積極的に関与する必要がある。特に、小児科領域の調剤においては成人領域とは異なり、正確に調剤するために様々な調剤上の工夫を必要とする事が多く、薬剤師としての職能を強く求められる。

今後も薬剤師がその職能を活かして、off-label use や therapeutic orphan の問題に悩まされている小児医療において一つでも多くの薬剤を小児に対して安全・有効に用いることができるよう貢献していくことが、小児薬物療法に関わる薬剤師としての責務であると考えられる。

文献

- 1) 越前宏俊. 小児の生理と薬物動態. 薬事. 2012;54:213-218.
- 2) 主任研究者 大西鐘壽. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究」平成12年度厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬安全総合研究事業報告書 2000;52-99.
- 3) 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.
- 4) 浜崎雄平. 小児の薬物療法の特殊性と新規の薬剤. 臨床と研究 2012;89:8-12.
- 5) 城武昇一, 一澤正之. 小児への薬物投与における剤形・投与の工夫. 薬事 1999;41:901-906.
- 6) 中西隆. 小児への投薬を考える 乳幼児への対応 食事と服薬のタイミング; 臨床と薬物治療 1997;16:711-716.
- 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 (尾内一信, 黒崎知道, 岡田賢司監修). 協和企画, 東京, 2011.
- 8) 主任研究者 山口恵三「静脈点滴注射剤などの衛生管理に関するガイドライン改訂」平成14年度厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「院内感染の防止のための医療用具および院内環境の管理および運用に関する研究」
- 9) 豊口義夫, 仲川義人. 高カロリー輸液調製時およびセット交換時の細菌汚染について Pharmacy today, 1991;4:27-33.
- 10) Matsumoto S, Suenaga H, Naito K, Sawazaki M, Hiramatsu T, Agata N. Management of suspected nosocomial infection: an audit of 19 hospitalized patients with septicemia caused by Bacillus species. Jpn J Infect Dis 2000;53:196-202.
- 11) Hughes CF, Grant AF, Leckie BD, Baird DK. Cardioplegic solution: a contamination crisis. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:296-302.

シンポジウム I

小児適応の拡大に向けた産官学の連携

中村 秀文¹⁾, 谷川原 祐介²⁾

1) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター, 2) 慶應義塾大学医学部 臨床薬剤学教室

Industrial-Academic-Government Cooperation to Facilitate Pediatric Drug Development

Hidefumi Nakamura¹⁾, Yusuke Tanigawara²⁾

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

2) Department of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics School of Medical Keio University

欧米では、小児医薬品開発が義務化され、そのルールやインセンティブを規定する法令も定められている。我が国においては、このような法令は定められていないが、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、そして日本小児科学会関連学会や関連研究班では、小児医薬品開発推進に向けてのさまざまな取り組みを行ってきた。厚生労働省による医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の設置と、新薬創出・適応外薬解消等促進加算の試行導入により、未承認薬・適応外薬の問題も一定程度解決が進んできたが、本格的な問題解決と、世界に後れを取らないような、あるいは世界をリードする小児医薬品開発の推進のためには、更なる取り組みを進めていく必要がある。

本シンポジウムでは、関連各局の専門家に、これまでの取り組み、現状、問題点と今後の展望について紹介いただき、今後の課題について議論を行った。厚生労働省医薬食品局審査管理課から佐藤岳幸先生、医薬品医療機器総合機構の小児ワーキンググループから崎山美知代先生、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の小児治験チームから佐藤且章先生に、それぞれの立場から発表いただき、さらには、慶應義塾大学の今村知世先生に Modeling & Simulation などの臨床薬理学的手法の活用について、また国立成育医療研究センターの伊藤秀一先生には、小児の医薬品開発へ積極的に取り組むアカデミアの事例として、多くの臨床試験・医師主導治験を実施してきた小児腎臓領域の取り組みを紹介いただいた。

過去数年の議論を見ても、小児医薬品開発の取り組みが成果を見せ始めていることは明らかである。恒常的な小児医薬品開発推進のスキームを作っていくために、これから取り組むべき課題も多くあるが、本シンポジウムでの議論も踏まえて、関係者の更なる取り組みを期待したいと考えている。

未承認薬・適応外薬の問題点と今後の展望

佐藤 岳幸

厚生労働省 医薬食品局審査管理課

Topics of Development Promotion Scheme for Unapproved and Off-label Drugs in Japan

Takeyuki Sato

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

1. はじめに

医薬品は、医療に必需不可欠なものであるが、小児医療の分野ではその必要性が強く求められているにもかかわらず、安心して小児に投与できる医薬品が限られていることが以前から指摘されてきた。また、成人に対する適応（効能・効果等）が薬事承認を受けている医薬品の場合には、小児医療に必需な適応が薬事承認を受けていない場合であっても、当該医薬品を小児に対して適応外使用する傾向が小児医療の現場で強いが、かかる使用は、小児における標準的な用法・用量や安全性が明白になっていないことから、小児医療における薬剤の適正使用上からは問題が少なくないことも指摘されていた。

小児医療における薬剤に関して、このような未承認薬や適応外薬に係る問題を解消するための行政における取り組みがこれまでも精力的に行われてきた。

ここでは、未承認薬及び適応外薬の問題の解消に向けた厚生労働省の取り組みを紹介するとともに、これまでの取り組み等を踏まえてさらに解決すべき問題点や将来の方向性等を示すこととする。

2. 未承認薬・適応外薬の解消に向けたこれまでの取り組みについて

(1) いわゆる「混合診療」問題に係る厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣との基本合意について

我が国における未承認薬の解消に向けた取り組みは、2004（平成16）年12月15日のいわゆる「混合診療」問題に係る厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣との基本合意に遡ることができる。この基本合意においては、国内未承認薬の使用について、「確実な治験の実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立する」とされた。具体的には、①確実な治験の実施、②医師主導治験の支援体制の整備、③追加的治験の導入及び④制度的な保険診療との断絶の解消が取り組みとして行われることとなった。

(2) 未承認薬使用問題検討会議

さらに、2005（平成17）年1月に、国内未承認薬について、欧米諸国での承認状況及び学会又は患者の要望を定期的に把握して、臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験の実施に

繋げることに、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的として、未承認薬使用問題検討会議が設置された。

本検討会議では、欧米4カ国（米国、英国、ドイツ及びフランス）での承認状況の定期的な把握を行い、その過程で判明した未承認薬について、我が国の臨床上の必要性と使用の妥当性に関する科学的な検証を行い、その結果を踏まえて「企業依頼治験」と「医師主導治験」への振分けと確実な実施を進めるとともに、「安全性確認試験」の確実な実施を検討した。

本検討会議は、合計22回の会議が開催され、45品目について、承認や治験の実施等に繋げることができた¹⁾。

(3) 小児薬物療法検討会議

また、2005（平成17）年から、「小児薬物療法根拠情報収集事業」が、厚生労働省の予算事業として開始された。

これは、5年間で100薬剤について、国、学会、医療機関及び製薬企業が連携して、小児薬物療法に関する情報収集及び使用法の評価及び整理を行うことを目的に開始されたもので、可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、①用法・用量の明確化、②「使用上の注意」への記載を通じた使用成績に関するエビデンスの臨床現場等への提供、及び③効能・効果の追加等を行うため、小児薬物療法に関する処方実態についての情報収集及び使用法の評価及び整理を行うことと計画された。

この事業を円滑に推進するため、2006（平成18）年3月に小児薬物療法検討会議が設置された。

本検討会議は、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価と国内における小児への医薬品の処方実態の把握等を行い、さらに、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することにより、適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を進めることを目的としていた。本検討会議は、合計6回の検討会議を開催し、この目的に沿って、6つの薬物療法について、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価等を行った²⁾。

表1. 医療上の必要性に係る評価の基準

「医療上の必要性が高い」とは次の(1)及び(2)の両方に該当するもの

- (1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合
- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
 - イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- (2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

(1) 検討会議設置の経緯について

厚生労働省は、2005年より未承認薬使用問題検討会議を設置し、国内の未承認薬に係る問題を解消するための取組みを行ってきた。また、2006年より小児薬物療法検討会議を設置し、要望の高い小児薬物療法に関するエビデンスの収集と医療従事者への情報提供等の取組みを行ってきた。

厚生労働省は、未承認薬及び適応外薬の問題を積極的に解消するため、2010(平成22)年2月にこれまでの2つの会議体を発展的に改組して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を設置した。

この検討会議の設置により、適応外薬の解消については、小児薬物療法だけでなく、すべての分野にわたって取り組むよう改められた。

新たな検討会議では、関係する学会や患者団体等から未承認薬又は適応外薬に係る開発要望をまとめ、これらについて医療上の必要性を評価した上で、関係企業への開発を要請するなどの仕組みに改めた。

(2) 検討会議における検討の進め方について(第I回要望募集)

本検討会議における検討を行うために、関係学会又は患者団体等から、未承認薬又は適応外薬に係る開発要望を公募した。

公募に当たり、要望の要件として、未承認薬については、欧米4カ国(米国、英国、ドイツ及びフランス)のいずれかで承認されていること、適応外薬については、欧米4カ国(米国、英国、ドイツ及びフランス)のいずれかの国で承認(公的医療保険制度の適用を含む。)されていることを規定した。

第I回要望に係る募集は、2009(平成21)年6月18日から同年8月17日まで間行われ、団体及び個人からの要望の重複を整理すると、374件の要望が提出された。これらの要望について、関係する製薬企業からの要望に係る見解を踏まえ、本検討会議において「医療上の必要性」を評価した。なお、医療上の必要性の評価は、表1に示す

基準で行われた。

この結果、2013(平成25)年9月時点で165件の開発要請を行った。開発要請以降は、次のような手続きで進められた。開発要請を受けた企業は、当該医薬品又は適応に関する開発工程表及び必要な試験又は公知申請への該当性に係るエビデンスに基づく見解を作成する。さらに、本検討会の下に設置された専門作業班において、当該企業見解、文献報告、海外規制情報等に基づき、公知申請への該当性、承認申請のために追加で実施が必要な試験等の検討案を作成し、当該検討案を本検討会議で議論した上、開発要請を行った企業に対して、公知申請又は追加試験の実施を依頼する。

なお、国内において開発企業がない医薬品20件については、開発企業の募集を行った³⁾。

第I回要望募集の分野別の検討状況について、図1に示した。分野としては、抗悪性腫瘍剤領域や精神・神経領域の要望が多かったが、小児領域についても一定の要望があることがこの図から見てとれる。

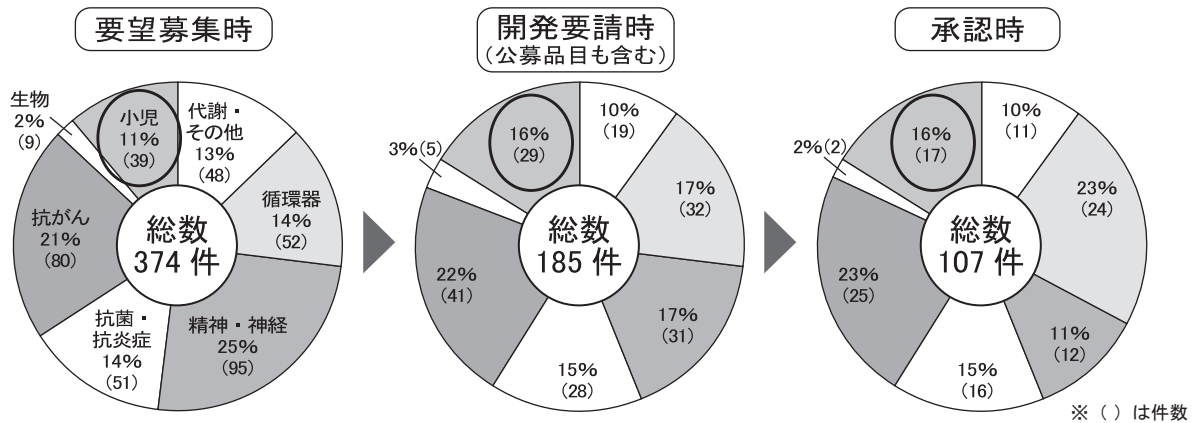
(3) 検討会議における検討の進め方について(第II回要望募集)

第II回要望の募集は、2011(平成23)年8月2日から同年9月30日まで行われた。第I回要望募集を踏まえ、公募の要件等について変更を行った。

公募に当たり、要望の要件として、未承認薬については、欧米6カ国(米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及び豪州)のいずれかで承認されていること、適応外薬については、欧米6カ国(米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及び豪州)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む。)されていることとした。

団体及び個人からの要望の重複を整理すると、290件の要望が提出された。これらの要望について、関係する製薬企業からの要望に係る見解を踏まえ、本検討会議において「医療上の必要性」を評価した。なお、医療上の必要性の評価は、表2に示す基準で行われた。

この結果、2013年9月時点で83件の開発要請を行った。開発要請以降は、第I回要望募集の際と同様の手続



- 代謝・その他 WG : 消化器官用薬 (潰瘍性大腸炎など), 外皮用剤, 免疫抑制剤, ホルモン剤 (インスリンなど), 代謝性疾患用薬 (骨粗鬆症用薬など), その他 (他のどの分野にも該当しないもの)
- 循環器 WG : 循環器官用薬 (高脂血症など), 抗パーキンソン病薬, 泌尿・生殖器官用薬 (避妊薬など), 配合剤 (輸液など), 体内診断薬・放射性医薬品
- 精神・神経 WG : 中枢神経系用薬 (抗てんかん薬など), 末梢神経系用薬 (抗けいれん薬など), 麻酔用薬 (全身麻酔など), 感覚器官用薬 (眼科用剤など), 麻薬
- 抗生物質・抗炎症 WG : 抗生物質, 抗ウイルス薬, 抗エイズ薬, アレルギー用薬 (アレルギー性鼻炎など), 膠原病薬 (関節リウマチなど), 呼吸器官用薬 (気管支喘息など)
- 抗がん WG : 固形癌 (胃癌, 肺癌, 乳癌など), 血液腫瘍 (白血病, 多発性骨髄腫など)
- 生物 WG : ワクチン, 血液製剤
- 小児 WG : 上記6つの分野のうち, 主に小児に適用のもの

図1. 第I回要望募集の分野別の検討状況について

表2. 医療上の必要性に係る評価の基準

| |
|---|
| <p>「医療上の必要性が高い」とは次の (1) 及び (2) の両方に該当するもの</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 生命の重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <p>(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 既存の療法が国内にない イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる |
|---|

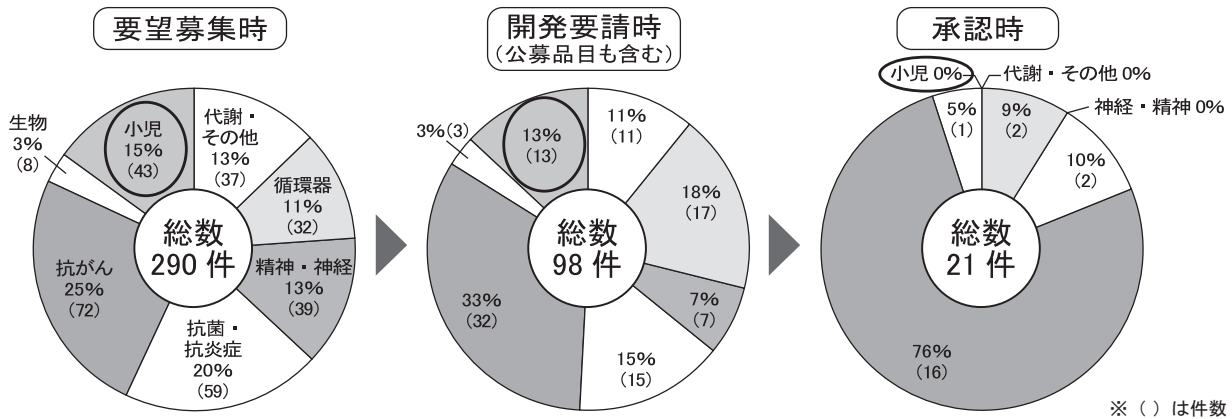
まで進められた。なお、国内において開発企業がない医薬品 17 件については、開発企業の募集を行った⁴⁾。

第II回要望募集の分野別の検討状況について、図2に示した。分野としては、第I回要望募集と同様に抗悪性腫瘍剤領域や精神・神経領域の要望が多かったが、小児領域についても一定の要望があることがこの図から見てとれる。ただし、開発要請等をかけたものの、第II回要望募集に関しては、小児領域は2013年9月現在承認まで到達したものがないので、今後の取組みに期待する。

(4) 検討会議における検討の進め方について (第III回要望募集)

第I回要望募集及び第II回要望募集は、一定の募集期

間を設定して募集を行ったが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の解消の要望に対して迅速に対応し、かつ、効率的な作業を行うために、第III回要望募集は、2013年8月1日以降随時受付に変更し、さらに優先的に取り扱う対象を定め、メリハリのある検討を行うこととした。なお、優先的に取り扱う対象は、未承認薬の場合、2009年4月以降に、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) で承認され、国内承認のない品目のうち、医療上の必要性の高いものとし、適応外薬の場合、医師主導治験や先進医療B (ただし、GCPに準拠して実施されたものに限る。) 等が実施され、医療上の必要性が高いものとなっている。その他の基本的な手続きの流れについては、第II回要望募集と変わりはない。



- 代謝・その他 WG : 消化器官用薬 (潰瘍性大腸炎など), 外皮用剤, 免疫抑制剤, ホルモン剤 (インスリンなど), 代謝性疾患用薬 (骨鬆症用薬など), その他 (他のどの分野にも該当しないもの)
- 循環器 WG : 循環器官用薬 (高脂血症など), 抗パーキンソン病薬, 泌尿・生殖器官用薬 (避妊薬など), 配合剤 (輸液など), 体内診断薬・放射性医薬品
- 精神・神経 WG : 中枢神経系用薬 (抗てんかん薬など), 末梢神経系用薬 (抗けいれん薬など), 麻酔用薬 (全身麻酔など), 感覚器官用薬 (眼科用剤など), 麻薬
- 抗菌・抗炎症 WG : 抗菌薬, 抗ウイルス薬, 抗エイズ薬, アレルギー用薬 (アレルギー性鼻炎など), 膠原病薬 (関節リウマチなど), 呼吸器官用薬 (気管支喘息など)
- 抗がん WG : 固形癌 (胃癌, 肺癌, 乳癌など), 血液腫瘍 (白血病, 多発性骨髄腫など)
- 生物 WG : ワクチン, 血液製剤
- 小児 WG : 上記 6 つの分野のうち, 主に小児に適用のもの

図2. 第Ⅱ回要望募集の分野別の検討状況について

第Ⅲ回要望募集は, 2013 年末に一旦とりまとめ, 要望の整理等を行う予定となっている。

4. 未承認薬及び適応外薬の解消のための今後の課題

これまで, 未承認薬使用問題検討会議, 小児薬物療法検討会議及び医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を通じて, 未承認薬及び適応外薬の解消のための取組みが精力的に進められてきたが, 今後の課題等も判明してきた。以下に, 私見ではあるが, 課題となりうるものを示す。

(1) 世界で未承認であるものへの対応

これまでの仕組みは, 欧米諸国で承認された医薬品のうち, 国内で未承認のもの又は適応がないものを解消するためのものである。つまり, 欧米諸国で承認のないものについては, この仕組みには載せられない。我が国やアジア諸国で患者が多い疾患を対象とした医薬品が必ずしも欧米諸国で開発されているとは限らない。むしろ, これらの医薬品については, 我が国が率先して開発をしていかなければならないが, 開発を促進する仕組みが求められる。

(2) 小児用剤形の開発

これまでの取組みは, 成人用剤形による薬事承認の取得や適応追加をまずは優先して行われてきた。成人用剤形では, 小児への投与が難しいものが存在することは否定できな

い。しかしながら, 新たに小児用剤形を開発することは, 製薬企業にとってコスト等の問題から困難な事例も多いと考える。小児に対して適確かつ適正な投与を行うためにも, 小児用剤形の開発は重要なものであり, これらの製剤の開発が促進される仕組みが求められる。

(3) 開発企業へのインセンティブ付与

上記の (1) 及び (2) の課題を解消するためには, 開発企業が積極的な開発を促すインセンティブが必要であると考えられる。これまで, 希少疾病用医薬品等の開発支援事業, 新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度等により, 開発企業へのインセンティブの付与が行われてきたが, 欧米諸国の制度も踏まえ, 開発を促すためのより効果的な制度の必要性等について議論が望まれる。

(4) 新たな評価手法の検討

これまで, 有効性及び安全性の評価を行うために, 基本的に症例数の増加を求めてきた。我が国だけでは症例数を満足できない場合には, 国際共同治験等の実施が行われているところである。一方, 最近では新たな統計手法の研究等も進められ, これまでの概念にとらわれない評価手法の創出も予想される所である。これらを踏まえ, 少ないエビデンスでより確度の高い評価を可能とする評価手法を確立することにより, 迅速でよりコストの低い開発等を推進することができる。と考える。

5. 最後に

未承認薬や適応外薬の解消を目指して、これまで説明したとおり、厚生労働省では積極的な取組みを行ってきたところである。なお、これらの取組みは、行政だけではなく産学も積極的に取り組んでいるところである。

より有効で、より安全な医薬品を、より早く医療の現場に提供することは、医療に携わる関係者全員の協力と努力が不可欠である。「くすりはみんなで作るもの」であり、問題解決に向けて“ALL JAPAN”の取組みが重要なポイントである。

参考文献

1) 第1回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議参考資料1 (<http://www.mhlw.go.jp/>

- shingi/2010/02/dl/s0208-9m.pdf)
- 2) 第1回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議参考資料2 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9n.pdf>)
 - 3) 厚生労働省ウェブサイト http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html
 - 4) 厚生労働省ウェブサイト http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html

小児医薬品開発における欧米の取り組みと本邦で今後取り組むべき課題

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 Action in Europe and the United States, and the Task to be addressed in Japan

Michiyo Sakiyama

Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

2000年にICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）における合意に基づき、「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」（以下「ICH-E11」）が定められ、本邦では同年12月医薬審第1334号通知として発出された。ICH-E11には、小児への使用が想定される医薬品については、「小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。また成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験の実施が望まれる。」と記載されている。また、一般原則として、小児には小児のために適切に評価された医薬品が用いられるべきであること、時期を得た小児用製剤の開発が必要であること、試験に参加する小児患者の全人性を守ること、この責任は企業・規制当局・医療関係者・社会全体が分かち合うことと記載されている。ICH-E11が定められて以降、国際的にも小児を対象とした医薬品開発の必要性への認識は高まっている。しかしながら、小児医薬品には開発に着手されず長らく放置されている Therapeutic Orphan¹⁾と呼ばれる状況に置かれているものがいまだ多い。

欧州及び米国においては、小児に対する開発が法制化され、新薬の成人での開発の過程において、早期から小児に対する開発方針を検討することが義務付けられている。

本項では、小児医薬品開発における欧米の取り組みについて紹介し、本邦において小児医薬品開発を推進するために、今後取り組むべき課題について考えたい。

小児領域における医薬品開発

小児領域における医薬品開発が進まない結果、安全性及び有効性における十分なデータがないままに、臨床での必要性に迫られ、処方する医師の裁量で、小児の用法・用量が記載されていない医薬品を使用せざるを得ない状態となっている。適切な薬物療法のためには、小児に使用される可能性の高い医薬品については、小児での臨床試験が実施され、有効性及び安全性が適切に評価されるべきである。そのためには、成人での開発が終了した後に小児での開発を行うのではなく、同時に開発していくことが望まれる。

小児医薬品の開発が進まない理由としては、対象が新生児から思春期まで多様で幅広いこと、医薬品の剤形・薬物動態など、各年代に応じたきめ細やかな対応が要求されること、臨床試験の計画や同意取得等に小児特有の配慮が必要なこと、成人と比較すると対象患者数が少なく、一人あたりの投与量も少ないことから、小児適応及び小児用製剤の開発コストと予想される市場規模を考えた場合、採算性の確保が困難と判断されるケースが多いこと、等が挙げられる。これらの事項は、本邦だけの特別な問題ではなく、小児医薬品開発における世界共通の課題である。

欧州及び米国においては、小児に対する開発が法制化され、欧州では、通常遅くとも成人の第I相試験の終了時、米国では、通常成人の第II相試験終了時に、小児の臨床開発計画について、それぞれ検討される（図1）。

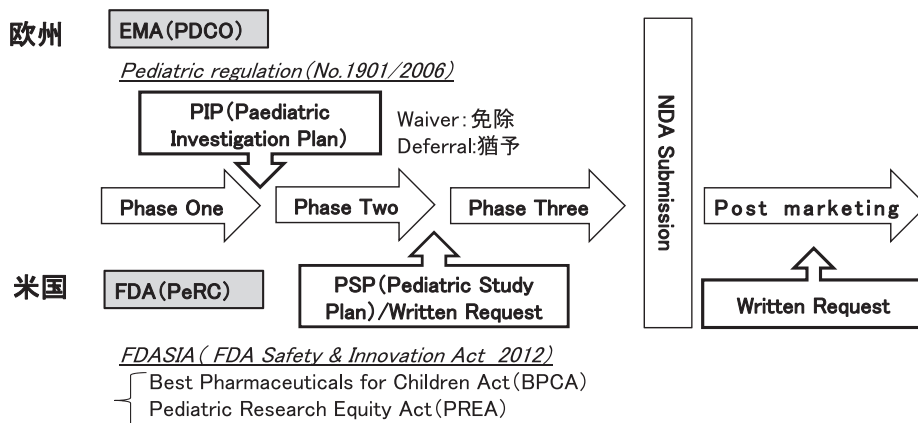


図1. 海外における小児医薬品の開発

| Type of product | Obligation | Incentive* |
|-----------------------|--|--|
| New Medicinal Product | PIP or Waiver | 6 months extension of patent or supplementary protection certificate (SPC) |
| On patent | PIP or Waiver | 6 months extension of patent or SPC |
| Off patent | None (voluntary PIP possible for PUMA) | Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gives 10 years data protection |
| Orphan | PIP or Waiver | 10-year period shall be extended to twelve years |

* : The results of all studies performed and details of all information collected in compliance with an agreed PIP

図2. 欧州におけるインセンティブ

欧州の取り組み

欧州では、2007年1月に小児用医薬品規制 (Paediatric Regulation) が施行され^{2,3)}、同年、小児用医薬品の開発、薬理学、小児医療、小児を対象とする臨床研究、ファーマコビジランス、これらに関する倫理、公衆衛生等を専門的・科学的に検討・評価する委員会として、PDCO (Paediatric Committee) が設置された⁴⁾。PDCOは、CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) により指名されたCHMPメンバー4名、CHMPメンバーにより代表されている国を除く各欧州規制当局から指名された26名、医療関係者3名、患者団体の代表3名で構成され(2014年6月現在)、1回3日間で月1回開催される。

PDCOの任務としては、小児臨床試験計画 (PIP) の評価や、欧州の小児臨床研究ネットワークのサポート、小児医薬品ニューズ一覧の作成とアップデート等がある⁵⁾。また、小児用医薬品の開発が必要ない又は小児には無効であるか安全でない等の理由で適切でない場合には、PIPがWaiver (免除) され、成人での有効性・安全性を示す十分なデータが得られるまで小児での開発を待った方がよいと考えられる場合には、小児試験の一部又は全部の実施がDeferral (猶予) されるが、その判断が適切かどうかの議論も行われる。これらPDCOでの議論結果については、EMAのWeb上で公開されている⁶⁾。

欧州では、小児規制におけるインセンティブ (図2) として、新たに承認申請された医薬品、及び既承認医薬品で特許期間中の医薬品の場合、合意したPIPに従って実施された場合に、6カ月の特許期間延長が得られる。既承認医薬品で特許切れの医薬品については、PIPの履行義務はなく、小児の開発を行い Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA) を申請し承認取得後、8年の小児開発データ保護と2年の市場独占権が得られる。また、オーファン医薬品の場合は、希少疾病の通常の市場独占期間10年に加えて2年、計12年の市場独占権が得られる²⁾。

米国の取り組み

1997年FDAの21世紀に向けた行政改革を目的としてFDA近代化法が施行された。この近代化法では、製薬企業の小児開発に対する意欲を高めるため、特許期間消失後

6カ月間の販売独占権が与えられた⁷⁾。2002年BCPA (Best Pharmaceuticals for Children Act)⁸⁾が成立し、1997年のFDA近代化法によるインセンティブはその後有効となった。また、2003年PREA (Pediatric Research Equity Act)⁹⁾が成立し、医薬品の承認段階で、小児に関するデータを提出することが義務付けられた。これらは時限立法であったが、2007年にreauthorizeされ、2012年にFDASIA (FDA Safety & Innovation Act) として恒久化された¹⁰⁾。

小児の臨床試験はBCPAでは任意であるが、PREAでは義務化されている。またPREAではオーファン医薬品は適用外である。BCPAでは小児での開発が必要と判断されれば成人の効能に限らないが、PREAでは小児の臨床試験は審査中の成人の効能と同じ疾患に対してのみ要求される (図3)¹¹⁾。

日本の状況

日本には、小児医薬品開発を法的に義務付ける規制はない。しかし、再審査期間の延長¹²⁾や小児薬物療法情報収集検討事業 (平成17年～21年度) 及び医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (平成22年2月～)、特定領域治験等連携基盤整備事業 (平成22～24年度) である小児治験ネットワーク等の方策が取られて来た。また、昨年及び一昨年の本学会で報告したとおり、PMDAでは、小児医薬品開発を推進するための取り組みとして、小児医薬品をめぐる問題点を整理し、海外との情報交換等を通じて、審査迅速化及び開発促進の方策のための調査等を行う目的で、平成23年11月に新薬審査部、安全部、規格基準部を中心に、小児医薬品ワーキンググループを設置した。PMDA小児医薬品ワーキンググループでは、過去の審査・相談事例の調査・整理、海外規制当局との連携、国内のステークホルダーとの意見交換及びPMDA内での小児医薬品開発に関する意見聴取・問題意識の共有等を行っている^{13,14)}。

今後の課題

日本で小児医薬品開発を推進していくために、今後どのようなことを検討していくべきであろうか。

小児で効率よく開発していくための手段として、1つには、

| BPCA | PREA |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pediatric studies voluntary • Applies to entire active moiety • Initiated by FDA issuing a WR | <ul style="list-style-type: none"> • Pediatric studies mandatory • Applies to the drug and indication under review • Initiated by application for a new indication, dosage form or regimen, route of administration, or active ingredient and may result secondarily in WR |
| <ul style="list-style-type: none"> • Studies may be conducted in any pediatric disease • WR may be issued for orphan indications • Incentives: 6-month pediatric exclusivity awarded for fairly responding to the PWR | <ul style="list-style-type: none"> • Only applies if the disease is similar in the adult and pediatric populations • Not applicable to drugs for orphan indications • Incentive: None • Failure to comply with PREA may result in misbranding |
| Review: priority | Review: standard |

WR: Written Request

図3. BPCAとPREA

新たな技術の開発と応用があげられる。例えば、新たな解析方法である Modeling & Simulation を活用することで開発の効率化が進むことが期待される。また、高感度分析により少ない採血量で血液検査が実施できるようになれば、小児被験者の負担軽減につながると考えられる。次に、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収集及びその有効な活用があげられる。例えば、現在、学会等を中心に患者登録がなされている疾患もあり、患者数や疾患の特徴、治療薬の現状等、既存のデータベースを活用することも開発効率化やエビデンス構築の一助となると考えられる。また、製造販売後の情報収集として企業主体の製造販売後調査が実施されているが、それに加えて、関連学会と協力して登録サイトを作り、効率的に情報収集する方法等も考えられる。

多くの先進国では出生率が低下する傾向にあり、小児集団がさらに Small population となりつつある。その結果、小児は1国のみでエビデンスレベルの高い試験を実施することが困難な場合が多くなると想定される。また、欧米では小児医薬品開発に関する規制により、成人における開発の早期段階から小児での開発も検討されている状況を考えて、今後、国内においては、海外小児において取得されたデータを効果的に利用することに加え、国際共同試験への積極的な参加を検討する必要があると考える。国際共同試験への参加については、海外の動向にアンテナを張り、早い段階での小児開発を視野に入れることが重要と考える。

最後に

Therapeutic orphan という現状を打破するためには、小児特有の背景を踏まえつつ、今後、斬新で柔軟な発想が必要かもしれない。小児医薬品開発を推進していくために、企業、規制当局、医療関係者、患者及びその保護者、社会全体が自ら果たすべき役割を認識し、実行に移し、一緒に努力していきたいものである。

文献

- 1) Shirkey HC. Therapeutic orphans. J Pediatr 1968;72: 119-120.
- 2) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
- 3) Regulation (EC) No 1902/2006 of the European parliament and of the council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf
- 4) Paediatric Committee (PDCO) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d
- 5) PDCO: Overview. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000124.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9e
- 6) Agendas, minutes and meeting reports. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000192.jsp&mid=WC0b01ac0580028eab
- 7) Public Law 105-115-Nov. 21, 1997. Food and drug administration modernization act of 1997. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf>
- 8) Public Law 107-109-JAN. 4, 2002. Best Pharmaceuticals for Children Act. <http://history.nih.gov/research/downloads/PL107-109.pdf>

- 9) Public Law 108-155-DEC.3, 2003. Pediatric research equity act of 2003. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/pdf/PLAW-108publ155.pdf>
- 10) Fact Sheet: Pediatric provisions in Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) . <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothehdact/fdasia/ucm311038.htm>
- 11) Snyder KM, Reaman G, Avant D, Pazdur R. The impact of the written request process on drug development in childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:531-537.
- 12) 「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」平成11年2月1日医薬審第107号 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
- 13) 佐藤淳子. 本邦の小児用医薬品承認の現状. *日小児臨床薬理会誌* 2012;25:20-22.
- 14) 崎山美知代. PMDA 内小児医薬品ワーキンググループについてー PMDA の取り組みー. *日小児臨床薬理会誌* 2013;26:20-23.

小児医薬品開発を進めるために：製薬企業の取組み

佐藤 且章^{1,2)}

- 1) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 小児治験チーム
2) グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部・医薬品開発部門

Pediatric Drug Development : The Approach by Pharmaceutical Companies

Katsuaki Sato

- 1) Clinical Evaluation Subcommittee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
2) Medicines Development, Japan Development & Medical Affairs, GlaxoSmithKline K.K.

緒言

製薬企業における小児医薬品の開発は、小児特有の疾患を除き、成人での試験成績が蓄積され、安全性が確認された後、臨床試験に着手することが多い。このプロセスの中で収集すべきデータについて、ICH E11（「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」¹⁾）の試験の種類ノ項において、次のように記載されている。「成人と類似の血中濃度を示す小児用量を決定する情報を得るには、投与対象となる全年齢層の小児患者において安全性試験とともに、薬物動態試験の実施が適切であろう」。つまり、既に承認された成人と同じ適応症を目指し、疾患経過が成人と小児で類似しているのであれば、成人の有効性データを外挿することができ、そのときには、最低限、薬物動態試験は必要であるということがわかる。また、ICH E4（「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」²⁾）においては、用量-反応関係の評価は、医薬品の開発過程に不可欠であり、用量-反応評価を可能とするデザイン試験を含める必要があると記載されている。つまり、疾患経過が成人と小児で異なるのであれば、成人と同様に用量-反応関係の評価は、医薬品の開発過程に不可欠であることがわかる。このように、ICH E11 及び ICH E4 を考慮すると、小児においても成人と同様に、1. 小児での薬物動態の把握、2. 臨床用量の探索、3. 指定された臨床用量を用いての有効性及び安全性の検証の3点について考察できるデータが必要だと考えられる。

しかしながら、臨床試験を実施する場合、小児は成人と同様の有効性評価項目を設定することが難しく、成人と異なり治験に協力していただける被験者の数も少ない。また、小児医薬品開発に必要な経費を算出するためには、どのよう

な臨床試験が求められるのかを把握し、承認申請に必要なデータパッケージを構築しなければならない。日本では、申請に必要なデータについては、如何に効率的なデータ集積と承認申請を行うかという観点から医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施し、各種の利用可能な情報を加味することになる。

このような状況下では、企業は事前に開発全体に必要な費用がどの程度になるか予測することが難しく、ひいては積極的に小児における用法・用量又は効能・効果の開発を検討することは困難となる。したがって、小児医薬品開発を推進するには、これらのことを解決するようなガイダンスが必要であると言える。

小児臨床試験の現状

小児臨床試験を計画するにあたり、頭を悩ませる問題の1つが有効性評価項目になる。

主観的な症状を確認して評価する際に、小児被験者が口頭で述べる内容に科学的信頼性をおくべきか？

患者日記をつけることはできるのか？

等々、検討しておくことが必要である。

たとえば、痛みの評価を行う際に、数字で段階的に評価できない子供もたくさんいる。

絵で表現してあげないとわからない場合もあるが、その絵で、どれほど評価を統一化できるのか、その評価の妥当性を別途担保しなくてはならなくなる。

精神疾患では、小児用に開発されたスケールを利用することもあるが、試験開始前にバリデーションをとらねばならないケースもある（表1）。

また、症例数を考慮する際には、同意取得の難しさを勘

表1. 小児における評価の違い

| | 成人 | 小児 |
|-------|--|---|
| 主観的評価 | 医師やCRCの指導により患者さん自身による評価を実施する 薬剤も多い 患者日記を用いることもある | 信頼性という観点で客観的評価に置き換えることもある 患者日記も代諾者による評価に置き換えることもある |
| 痛みの評価 | 数字を並べて段階的な評価をすることがある 黒い線に痛みの度合いをチェックしてもらい評価することがある | 数字だけでは評価できない児童のために絵で表現したスケールを用いることもある |
| 精神疾患 | 成人用の評価スケール | 小児用の評価スケール |

表2. 小児臨床試験で考慮する年齢区分

| ICH E11における年齢区分 | 年齢幅 |
|-----------------|---------------|
| 早産児・正期産新生児 | 0歳以上 ~ 28日未満 |
| 乳幼児 | 28日以上 ~ 2歳未満 |
| 児童 | 2歳以上 ~ 6歳未満 |
| 学童 | 6歳以上 ~ 12歳未満 |
| 青少年 | 12歳以上 ~ 18歳未満 |
| 成人 | 18歳以上 |

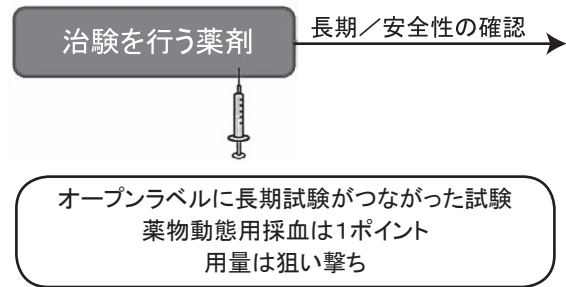


図2. 日本でよくみられる小児臨床試験デザイン

・小児用医薬品の薬用量を決定するために必要なデータは一概には決められない
 ・何が必要なデータなのか？

- ◆疾患/薬剤の種類
- ◆海外における使用状況
- ◆成人でのデータ
- ◆海外におけるデータ



図1. 小児医薬品開発に必要なデータ

案すると同時に年齢区分についてもよく検討する必要がある。ICH E11には、年齢区分として5段階に分けられたものが示されている。この年齢層のどこまで同時に開発が可能なのか、これも困難さを追加する点である。年齢が低くなるほど、各種の評価項目において、客観性の問題等から評価が困難となることが考えられるため、評価項目に対する信頼性の高いデータを得ることはさらに困難さを増すことになる。加えて、低年齢になればなるほど年齢幅がせまく、それだけ対象となる患者さんが少なくなってしまうことも考慮しなければならない(表2)。

薬用量を設定するための方法として、有効性、安全性、小児 PK データ、成人 PK データ、用量反応情報を得ることが必要である。しかし、いざ開発計画を考えるとときには、今有しているデータ、海外での使用状況、成人のデータ、海外試験成績又は疾患や薬剤の種類を考慮することにより、小児臨床試験で得なければならない情報は異なってくる(図1)。

小児臨床試験ではオープンラベル試験とそれに続く長期試験の形をとることが多い。なぜならば、小児臨床試験で実

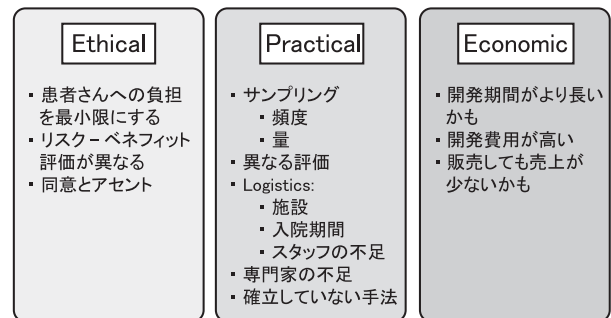


図3. 小児医薬品開発を難しくしている要因

施できることを考慮することにより、小児医薬品開発を始めるまでに得られたデータを利用することが多いからである。このような試験では、予想している薬物動態であるかを確認するために1ポイントの薬物動態用採血を行うことが多い。そして、その臨床試験で用いられる用量は成人で既に得られている各種データから合理的に絞り込めることが多い(図2)。

小児医薬品の開発企画の難しさ

小児医薬品開発の可否に対する企業判断の根拠の1つが、売上げ見込みと開発費用である。小児医薬品は対象となる患者さんが少ないと予想されることから、売上げ見込みは小さくなることが多い。小児医薬品開発において、成人の医薬品開発と同様の臨床データパッケージを用いて採算性のある開発プランを構築することは難しい。そのため、合理的で有効な医薬品開発を行うためには、医薬品医療機器総合機構との議論を活用せざるを得ない。ここで、臨床試験のデザインを変えることにより開発費用を抑えることを考えることになるのだが、必要な臨床試験は医薬品医療機器総合機構と相談することにより決められること、必要な臨床試験が示されたガイダンスがないこと、等から開発費用の見込みを立てるのが難しく、開発を進めることの判断に時間を要するといった問題も考えられる。

これまでのことをまとめると、小児医薬品開発を難しくしている要因は図3のようになる。

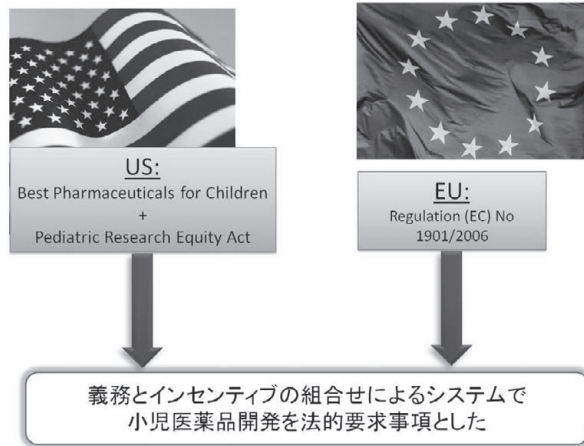
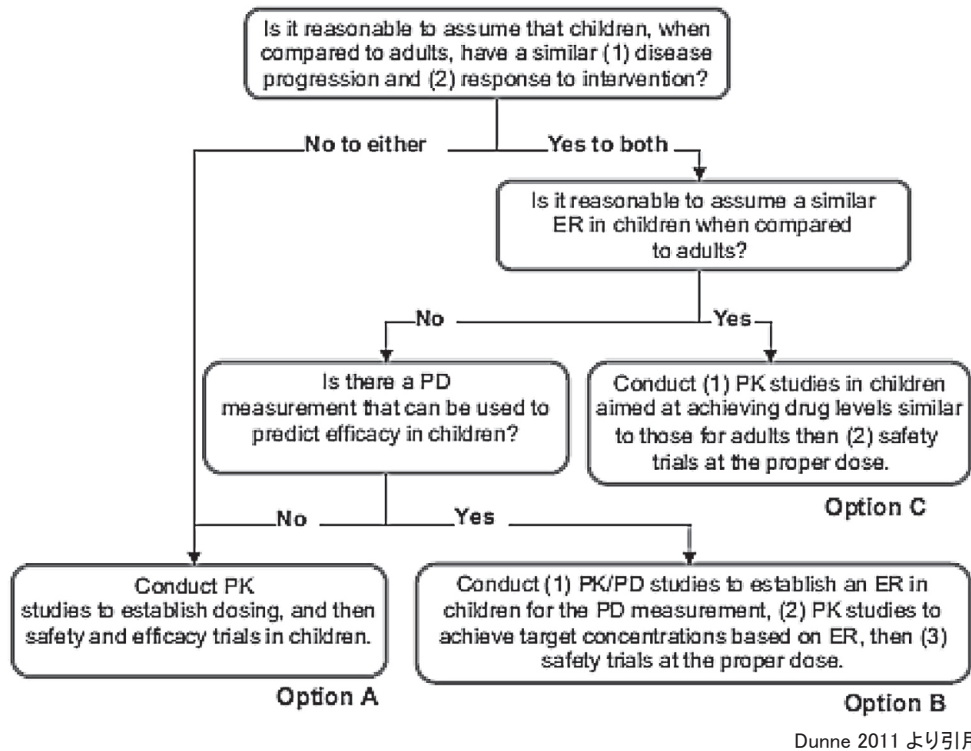


図4. 欧米の小児医薬品開発に関する法



Dunne 2011 より引用

図5. FDAより提示されたPEDIATRIC STUDY DECISION TREE

欧米の取組み

欧米では、成人の医薬品開発を行うにあたり、小児適応も同時に検討することが法によって求められている（アメリカでは2002年に、ヨーロッパでは2007年に、法制化されている）。その法に基づき、小児医薬品開発計画については、どちらも、成人の承認申請前に提出が求められていること、インセンティブとしてどちらも先発品に6カ月の専売権を与えることになっていること、既にパテントが切れている薬剤についても、小児の用法・用量及び効能・効果については10年のデータ保護が認められていることが、日本の状況とは異

なる点ではないかと考える（図4）。

また、米国では必要な臨床試験は何かを判断する根拠となるガイダンスが存在する。FDAが作成している「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」³⁾ や Dunneらの報告⁴⁾ に示されている、このガイダンスはICH E11をふまえて作成されており、この中で記載されているDecision treeに基づいて、各製薬企業で必要なデータを検討していく（図5）。

欧米での取組みが日本において全て必要であるとは限ら

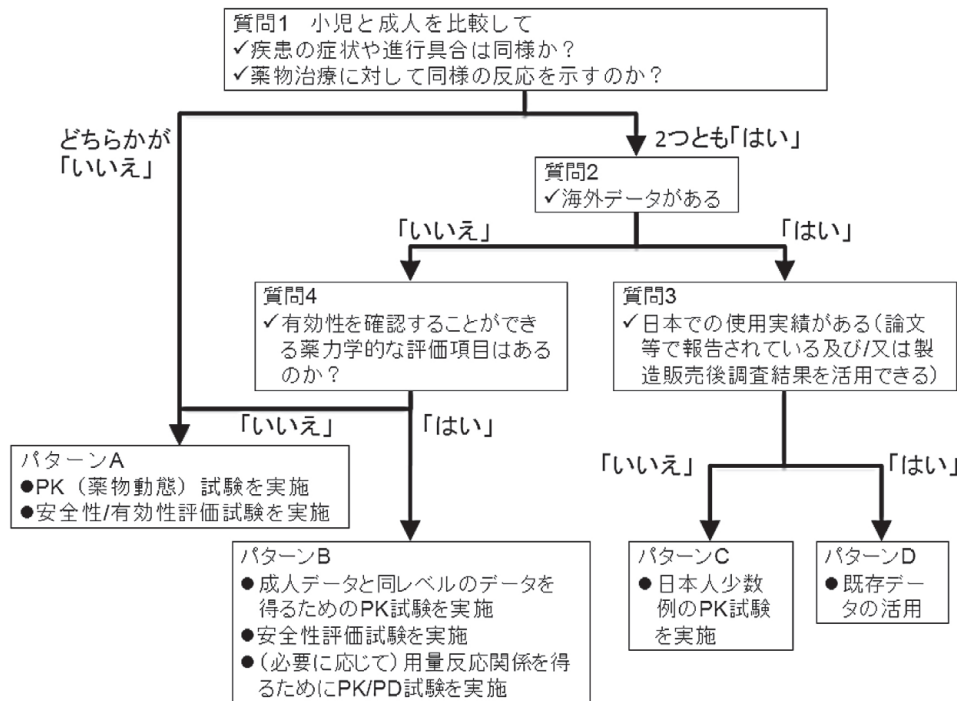


図 6. 日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE

ないが、少なくともこのような取組みを行っていることが小児医薬品開発をより前に進めていることは確かである。

日本でできること

小児医薬品開発を行うにあたり必要な臨床試験は何かを判断するため、日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を含めたガイダンスが必要だと言える。私たち、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 小児治験チームでは、最初の取組みとして、日本の現状を踏まえた日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を作成した(図 6)。

図 5 の FDA より提示されたものと、今回新たに提案する日本特有の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を比較すると、日本人における臨床データがどの程度存在するか、海外での試験結果を引用できる環境にあるか、等の要件によって日本でその先実施すべき臨床試験の規模や内容に影響が出ることがわかる。ICH E11 及び ICH E4 に基づいて理想的なデータパッケージの構築に必要な全ての臨床試験を実施することも重要であるが、その時活用できるデータをふまえて、最低限必要な症例数で臨床試験を計画し、それらのデータを踏まえてデータパッケージを構築することも、日本で承認申請を行う際には大切なことだと考えられる。なぜならば、日本から参加できるような国際共同試験が既に残されていない場合でも、先に海外データが十分に確立されているのであれば、日本での申請に際して参照すべき重要な情報を提供することができるからである。

現在、2009 年から始まっている、医療上の必要性の高い

未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、厚生労働省より開発企業の募集又は開発要請が行われており、その中には小児医薬品も含まれている。このような外部から要望されて開発を進めていく場合には、海外データや日本における製造販売後調査等で入手されたデータを十分に利用していくことが、企業にとっても負担を減らすことにつながり、継続した小児医薬品開発の検討を可能にすると考えられる。

今回提案した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE における公知申請の項目で、既存データの活用に繋がる質問として「日本での使用実績がある（論文等で報告されている及び / 又は製造販売後調査結果を活用できる）」を設定したが、製造販売後調査等で入手されたデータ等を検討するという方法だけでなく、海外データのみで承認され、日本人におけるデータは製造販売後調査で収集していくという方法も検討の価値があるのではないかと考える。もちろん、その時に得られている情報で十分であるのか、なんらかの追加データを必要とするのかについては、精査する必要があるであろうが、海外で使用されている薬剤（未承認薬）を日本に早期導入する方法には、より多くの選択肢があってもよいと感じている。

一方、ここ数年で、小児医薬品領域においても、国際共同試験に参加し、欧米と同時申請を行うような品目も増えてくると予想される。その場合には、日本の製薬企業担当者は、図 6 の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE におけるパターン A やパターン B をふまえて、日本での承認を得るために必要なデータを吟味し、欧米の担当者と議

論を交わす必要があるだろう。また、数年後に海外同時申請の事例が得られた際には、その経験をふまえた枝を日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE に加えていく必要があるかもしれない。

今後、今回提示した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が、企業において小児医薬品開発行うにあたり、開発経費はどの程度かかるのか、必要なデータパッケージは何なのかを検討するためのツールとして広く活用され、内容も充実していくことを期待する。日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE により、企業にとってリスク判断が的確に行われ、開発方針の確定を促進し、小児医薬品開発がより促進されることを祈ってやまない。

まとめ

海外データ、日本での論文等により報告された使用実績及び製造販売後調査をより有効に活用し、日本では適切な臨床開発計画を立案・実行することにより、速やかに小児医薬品の承認が取得できるように PEDIATRIC STUDY DECISION TREE で提案したようなガイドラインが策定されていくことを期待する。

謝辞

本発表にあたり、ご協力いただきました、青木伸介氏（大塚製薬株式会社）、秋山裕一氏（協和発酵キリン株式会社）、植木史子氏（大日本住友製薬株式会社）、尾崎雅弘氏（ユーシービージャパン株式会社）、交久瀬善隆氏（富山化学工業株式会社）に感謝いたします。

文献

- 1) ICH E11（「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」）http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15.pdf
- 2) ICH E4（「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」）http://www.pmda.go.jp/ich/e/e4_94_7_25.htm
- 3) FDA: Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, Apr 2003.
- 4) Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics* 2011;128:e1242-1249.

臨床薬理学の立場から

今村 知世

慶應義塾大学医学部 臨床薬剤学

From the Perspective of Clinical Pharmacology

Chiyo K. Imamura

Department of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, School of Medicine, Keio University

はじめに

小児では胃内 pH, 筋肉量, 体水分率 (脂肪率), 代謝酵素活性などの生理的背景が成人とは異なるため, その薬物動態が成人と同様ではないことは広く知られている。また小児には新生児 (未熟児), 乳児, 幼児, 学童, 思春期といった幅広い年齢層が含まれており, 発達に伴う生理的因子の変化に応じて投与量 (体重当たり) が年齢群によって設定されている薬物も多い。

小児における医薬品開発は, 小児特有の疾患に対する治療薬の開発に加え, 成人において承認取得された薬物の小児への適応拡大が非常に重要な位置を占める。小児への適応拡大の場合, 当該疾患に対する当該医薬品の有効性は既に成人で検証されているため, 小児における「適切な用量設定」と「安全性評価」を行うことが治験の主目的となる。つまり成人における医薬品開発の最終評価として実施される「大規模ランダム化比較試験」による検証は必ずしも必須ではない。

Exposure matching 法による小児の至適用量設定

薬効と薬物動態の間に相関性 (PK/PD Relationship) が確認されている薬物においては Exposure matching 法による小児の至適用量設定が可能であり, 本邦において 2004 年に小児への効能追加が承認されたカルバペネム系抗菌薬メロペネム (メロペン[®]: 大日本住友製薬) は本手法による成功例である。50 例の日本人感染症患児 (0-13 歳) における 116 ポイントの血中濃度値をもとに Population Pharmacokinetics (PPK: 母集団薬物動態) 解析に基づく Modeling & Simulation によって, % T > MIC 値を指標とした Exposure matching による小児用量設定が行われた¹⁾。本治験は薬物動態および有効性と安全性を評価項目とした無対照 (オープン) 試験であり, 用法・用量は, 一般感染症には 10mg/kg, 20mg/kg または 40mg/kg, 化膿性髄膜炎には 20mg/kg または 40mg/kg の 1 日 3 回点滴静注 (原則 8 時間間隔) とされた。なお投与量は, 被験児の重症度に応じて担当医が決定し, 1 回の投与は 30 分かけて行うこととされた。投与期間は, 治療目的が達成されたと担当医が判断するまでとし, 原則 14 日以内とされた。血中濃度測定のための採血は, 投与開始 15 ~ 25 分後 (点滴中) および投与終了 15 分 ~ 6 時間後に計 2 ~ 4 回行われ, その測

定値に基づく PPK 解析により 20mg/kg 投与時の母集団平均血中濃度曲線が求められた (図 1)。また本解析により得られた母集団パラメータを用いて % T > MIC 値が算出され (図 2), これに基づき小児用量が検討され決定された。すなわち 20mg/kg の 1 日 3 回投与により, メロペネム高感受性細菌に対しては 50% T > MIC が十分に達成された。一方, 緑膿菌のように MIC の高い (MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) 細菌では 40mg/kg の 1 日 3 回投与で 50% T > MIC が達成された。したがって, 小児における用法・用量は 10 ~ 20mg/kg を 1 日 3 回 30 分以上かけて点滴静注とされ, 重症・難治性感染症には, 1 回 40mg/kg (1 日 120mg/kg) まで増量が可能として承認された。なおメロペネムの医薬品添付文書には, 小児一般感染症患者の薬物動態パラメータとして本 PPK 解析結果が記載されている。

PPK 解析の活用

一般に小児においては薬物動態プロファイルを得るための経時的採血が難しいことから, 米国 Food and Drug Administration (FDA: 食品医薬品局) は 1999 年に通知した「Guidance for Industry; Population Pharmacokinetics」において, 小児に対する医薬品開発時の PPK 解析の活用を推奨している²⁾。すなわち “Optimizing the sampling

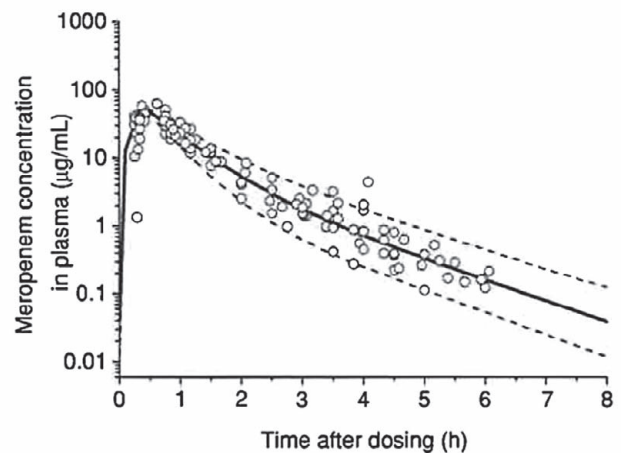


図 1. 小児におけるメロペネム治験時の 20mg/kg 投与時の母集団平均血中濃度曲線と 95% 予測区間¹⁾

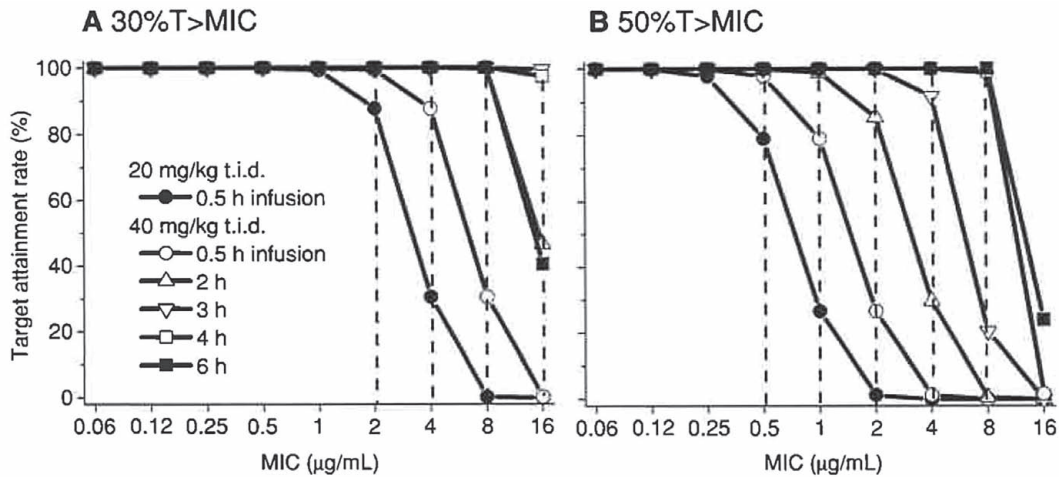


図2. 様々なメロペナム投与法における30% T > MIC (静菌的) と50% T > MIC (殺菌的) の達成確率¹⁾

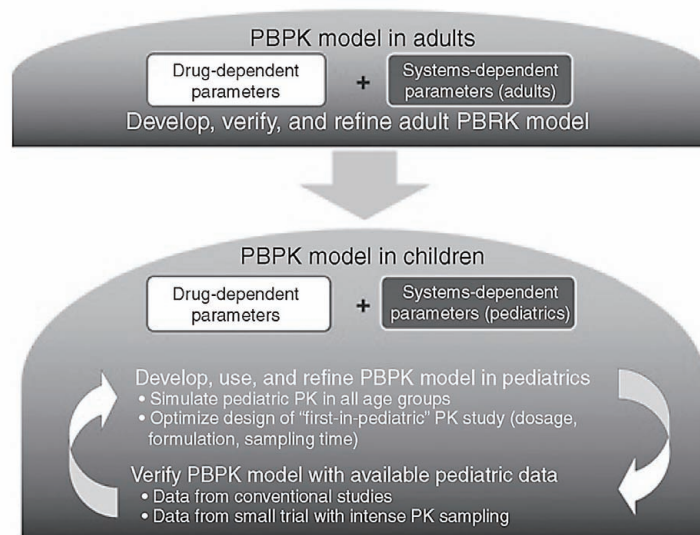


図3. 小児におけるPBPKモデルの構築と検証の流れ³⁾

design becomes particularly important when severe limitations exist on the number of subjects and/or samples per subject (e.g., in pediatric patients or the elderly).”との記載があり、これに基づき米国においては小児を対象とした治験においてPPK解析が積極的に導入されている。

PBPKモデルの利用

さらに米国FDAは小児に対する医薬品開発において Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK: 生理学的薬物速度論) モデルの利用を提案し、本モデル構築に基づき承認申請がなされた4薬物の事例を報告している³⁾。PBPK解析とは、薬物が血流によって組織に供給された後、組織中に分配され、一部が代謝・排泄により組織から消失し、残った薬物はさらに血流により移動するといった一連の過程

を臓器ごとに生体の生理・解剖的な情報や薬物固有の生化学的情報にしたがって実態に即した形で表したモデルを用いた解析である。小児におけるPBPKモデルの構築と検証は図3に示すような流れで行われる。すなわち、まず成人でのPBPKモデルが薬物依存的パラメータ(物理化学的特性、酵素やトランスポーターおよび結合蛋白との生物学的親和性、代謝/トランスポーター動態特性)とシステム依存的パラメータ(心拍出量、生体液の流量、身体組成、組織組成、膜組成、蛋白質含有量、臓器や体の大きさ)に基づき構築され、この成人でのモデルに年齢依存的な生理的变化が追加されることで小児モデルが構築される。つまり成人モデルは、in vitro データや成人における臨床試験で得られたデータによって構築、検証、完成され、小児モデルは成人モデルを基に小児における臨床試験で得られた薬物動態データ

から得られたシステム依存的パラメータに置換されることで構築されていく。

チロシンキナーゼ阻害薬イマチニブ（グリベック[®]：ノバルティスファーマ）は既に米国および欧州では小児の慢性骨髄性白血病に対して承認されており，小児のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病への適応拡大においてはPPK解析およびPBPKモデルが活用された。すなわち慢性骨髄性白血病，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病など過去に実施された小児における臨床試験でのイマチニブの薬物動態データを統合したPPK解析により小児での薬物動態特性を明らかにし，先に構築していた成人でのPBPKモデルと文献データを基に1歳以上の小児に外挿することで小児でのPBPKモデルを構築し，用量340mg/m²の妥当性を導き出すことで，2013年1月に適応拡大がFDAより承認された⁴⁾。また欧州においても小児の急性リンパ性白血病への適応追加においては，PPK解析とPBPKモデルの組合せによりEuropean Medicines Agency（EMA：欧州医薬品庁）へ承認申請が行われた⁵⁾。

おわりに

小児適応の拡大において，臨床薬理学の応用は医薬品開発の効率化の点で極めて重要である。成人における治験データを利用し，少数の小児患者を対象とした治験で安全性を的確に評価し，少ない採血ポイントにより得られた小児薬物動態特性を用いて承認取得するためには，PPK解析およびPBPKモデルの活用が必須となる。本邦においてもこ

れら臨床薬理学に基づく解析手法が積極的に導入され，小児での医薬品開発が推進されていくことが期待される。

文献

- 1) Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y. Optimal dosage regimen of Meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetics/pharmacodynamic considerations. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26:523-531.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. February 1999. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM072137.pdf>
- 3) Leong R, Vieira MLT, Zhao P, Mulugeta Y, Lee CS, Huang SM, Burckart GJ. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:926-931.
- 4) GLEEVEC tablet, Prescribing information : Novartis Pharmaceutical Corporation, February 2013.
- 5) European Medicines Agency decision. Of 27 January 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500123239.pdf

臨床試験・医師主導治験を利用した薬剤開発 —小児腎臓病学会の挑戦—

伊藤 秀一¹⁾, 佐古 まゆみ²⁾

1) 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学, 2) 国立成育医療研究センター 臨床試験推進室

Drug Development for Pediatric Kidney Disease by Clinical Research and Investigator Initiated Clinical Trials

Shuichi Ito¹⁾, Mayumi Sako²⁾

1) Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

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

要旨

小児腎臓病学会は、他の小児関連分科会同様に、企業治験や「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を利用し薬剤開発を行ってきた。また、医師主導治験制度を利用し、当学会内の複数施設において、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験および薬物動態試験を実施し、現在厚生労働省に適応拡大申請中である（注：平成26年8月承認）。今後は厚生労働省科学研究費を利用し、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ、難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチルの適応拡大を目指した薬剤開発を計画している。これらの医師主導治験や厚生労働省科学研究費を利用した薬剤開発は、これまで当学会が行ってきた複数の多施設共同臨床試験の体制を生かしたものであり、学会主導で患者に必要な薬剤を開発する数少ない方法論である。社会資源が限定された小児の薬剤開発において、臨床試験の重要性を学会員の共通認識とすることは、適応外使用等の問題解決の大きな推進力となる。

緒言

小児の難治性疾患、稀少疾患薬における薬剤開発は、小児の薬物代謝や動態が成人と異なる事、対象患者が少ない事、成人への薬剤開発時に小児を視野に入れた開発がなされないこと、製薬企業が積極的でない事などの理由により困難を伴う。そのため、長年にわたり適応外使用、ドラッグラグ等が問題となってきた。これまで、小児腎臓病専門医の多くは、難治性病態の治療に欠かせない免疫抑制薬の適応外使用にあたり、院内の倫理委員会の承認後に、保険審査委員宛に症状詳記を書くなどの方法で対応してきた。しかし、症状詳記による対応では、処方した病院の規模や特性、自治体間、さらには保険診査をする医師間で大きな差があり、全ての患児が平等に必要な治療を受けられるわけではない。また、医師自身も、眼の前の患者に真に必要な薬剤を使用できず、忸怩たる思いをすることも少なくない。さらに、患者家族の希望でコンパッションエッセンスを行う場合もあり、安

全性や経済的な問題が無視できない。

厚生労働省（以下、厚労省）はそれらの問題の解決のために、2006年に小児薬物療法検討会議を立ち上げ、その後2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へと発展した。これまで、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は小児において多くの薬剤の適応拡大を達成してきた。しかしこの制度による適応拡大には、英仏独伊加豪の6カ国での適応承認がある事が必要条件であり、わが国独自の新規適応拡大のための有効な手段とはなりえない。また、欧米においても、成人と比較して小児の薬剤開発の速度は遅く、回数を重ねるごとに同会議での新規申請は経時的に減少した。

このような限界を打破するため、当学会では医師主導治験制度により難治性の頻回再発あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの治験を行い、平成25年12月に厚労省に適応申請をした（注：平成26年8月承認）。さらに、厚生労働省科学研究費を用い、2薬剤のネフローゼ症候群への適応拡大に挑もうとしている。本稿では、過去数年の当学会における新規の薬剤承認・開発の歩みと挑戦について概説する。

1. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」と企業治験による薬剤開発

表1に過去約4年の当学会における、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」および企業治験を利用した新規の開発・申請をした薬剤を示した。「第1回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて9薬剤の承認を得た。中でも、エナラプリル、リシノプリル、アムロジピン、バルサルタン⁴の4降圧薬については、小児循環器学会と合同で前方視的な使用実態調査を行い、適応承認を獲得した。その後、「第2回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」においては、対象薬はガイドラインに記載もしくは英仏独伊加豪のいずれかで承認がある薬剤とされた。そのため、更に学会員の希望を募り、8薬剤について申請した。しかし、6種の薬剤については、ガイドラインに記載されているものの、英仏独伊加豪での承認がなかったため却下された。その結果、現時点で2薬剤（小

表 1. 過去 3 年間の当学会が関与した薬剤開発状況

| 状況 | 薬品名 | 適応 | 方法 |
|------------|------------------|------------------|----------|
| 2011. 4 承認 | ミコフェノール酸モフェチル | 小児腎移植 | 厚生省科研費 |
| 2011. 5 承認 | メチルプレドニゾロン | ステロイド抵抗性ネフローゼ | 未適外・会議 1 |
| 2011. 9 承認 | シクロフォスファミド | 頻回再発型ネフローゼ | 未適外・会議 1 |
| 2011.12 承認 | エナラプリル | 高血圧症 | 未適外・会議 1 |
| 2011.12 承認 | リシノプリル | 高血圧症 | 未適外・会議 1 |
| 2011.12 承認 | アムロジピン | 高血圧症 | 未適外・会議 1 |
| 2013. 6 承認 | バルサルタン | 高血圧症 | 未適外・会議 1 |
| 2012.12 承認 | 中性リン酸塩 | 低リン血症 | 未適外・会議 1 |
| 2013. 9 承認 | シナジス | 免疫抑制薬中のネフローゼ・腎炎等 | 未適外・会議 1 |
| 2013.10 申請 | システアミン | シスチン尿症 | 未適外・会議 1 |
| 2013. 9 承認 | ダルベポエチン α | 腎性貧血 | 企業治験 |
| 2013. 9 承認 | エクリズマブ | 非典型溶血性尿毒症症候群 | 企業治験 |
| 継続中 | カンデサルタン | 高血圧症 | 未適外・会議 2 |
| 継続中 | ミコフェノール酸モフェチル | ループス腎炎 | 未適外・会議 2 |
| 2013.12 申請 | リツキシマブ | 難治性ネフローゼ | 医師主導治験 |

児高血圧症へのカンデサルタン、ループス腎炎へのミコフェノール酸モフェチル)のみが検討の俎上に残っている。第2回の本会議から学んだことは、英仏独伊加豪のいずれかで承認がなければ、わが国での承認は困難であるという厳しい現実であった。

過去 3 年間の企業治験による小児腎臓疾患への新規承認は、非典型溶血性尿毒症症候群に対するエクリズマブと腎性貧血に対するダルベポエチン α の2剤のみであった。抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブは、補体代替経路の異常により発症する非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS:aHUS) に対する待望の特効薬である。aHUS は発症後数年で、半数以上の患児が死亡もしくは末期腎不全に至る重篤な疾患であり、エクリズマブは本症の患児の予後を劇的に変えてゆくことが期待される¹⁾。また、エクリズマブは大変に高価な薬剤であるが、他に競合する薬剤がなく、開発企業にとっては優位性を長期にわたり維持できる可能性が高い。そのため、今後はこのような稀少疾患を対象に、多くの企業が創薬を行う時代が到来すると思われる。また、ダルベポエチン α は末期腎不全患者を診療する機会の多い専門的な5施設で、短期集中的に薬物動態試験を含めた治験を完了させた²⁾。

2. 医師主導治験による新規薬剤開発の試み

小児特発性ネフローゼ症候群は、2～6歳の乳幼児期に好発し、年間1000人程度の新規小児患者が発生し、小児腎疾患の主要な疾患の一つである。小児特発性ネフローゼ症候群患者の80～90%は、ステロイド薬により速やかに寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群 (以下、ステロイド感受性) で、残りの10～20%はステロイド薬で寛解しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である (図1)。ステロイド感受性のうち約30～40%は、比較的短期間に再発を繰

り返す頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群に移行する (図1)。これらの患者では大量のステロイド薬投与が必要となり、その有害事象が大きな問題となる。それゆえ、ステロイド薬からの離脱・減量と原病の再発防止を目的に、わが国ではシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が推奨されている。しかし、これらの免疫抑制薬の使用にも拘わらず、依然再発を繰り返す難治性の患者が20-30%存在する事は極めて大きな問題であった。

2004, 2005年に報告された、難治性ネフローゼ症候群に対する抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブの症例報告を端緒に^{3,4)}、2006年から成育医療研究センターなどの国内4施設で、難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者12名に対するリツキシマブ療法の前方視的パイロット研究が行われ、有効性の可能性が示された⁵⁾。その後、企業治験を行おうとするも開発企業の同意が取得できず、医師主導治験を行うこととなった。その際に当学会員の多くが参加する日本小児腎臓病研究グループ (JSKDC : Japanese study group of kidney disease in children) が複数の多施設共同臨床試験を実施してきたことが、治験ネットワークの構築に有用であった。JSKDCは平成15年に厚生労働科学研究補助金「小児疾患臨床研究事業」(研究代表者 和歌山県立医科大学小児科 吉川徳茂)の採択を機に当学会内の施設で発足し、現在に至るまで小児腎疾患に関する6つの臨床試験を実施し、日本人小児のための治療エビデンスを生み出してきた (表2)。その結果は、本年刊行された「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013」にも反映されている。JSKDCは、1. 生物統計家、データマネージャー、メディカルライターの計画段階からの参画、2. 小児腎臓病専門施設を中心とする臨床試験ネットワーク構築、3. 中央モニタリングによる品質管理、4. on the job

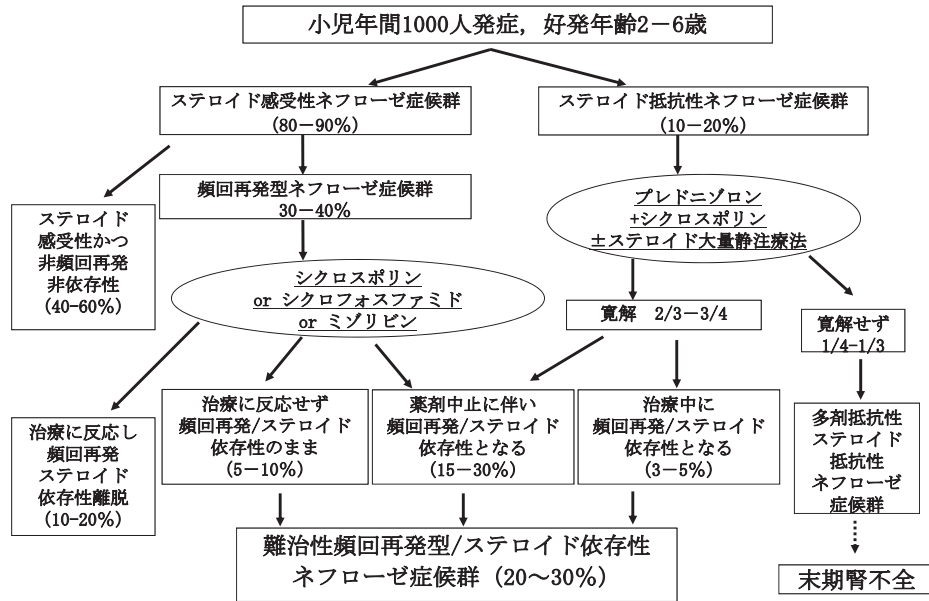


図 1. 小児特発性ネフローゼ症候群の予後

表 2. 当学会における多施設共同臨床試験

| | |
|---------|---|
| JSKDC01 | 巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル + ロサルタンカリウム併用療法のランダム化試験 |
| JSKDC02 | ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン + プレドニゾロン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム + シクロスポリン + プレドニゾロン併用療法のランダム化比較試験 |
| JSKDC03 | 頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験 |
| JSKDC04 | 初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾロン国際法 (2 ヶ月投与) と長期投与法 (6 ヶ月投与) のランダム化比較試験 |
| JSKDC05 | 初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療 (プレドニゾロン治療) と高用量ミゾリピン 併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験 |
| JSKDC06 | 頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験 |
| JSKDC07 | 小児難治性頻回再発型 / ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 |
| JSKDC08 | 小児発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ + ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験 |

*JSKDC01,03,04 は終了。02,05,06 は実施中。07,08 は開始予定。

training による臨床試験に精通した若手医師育成等に取り組んできた。これらの臨床試験を実施するに当たり、研究班全体会議を年 1 回は開催し、随時研究実施計画書の概要・注意点を説明し、逸脱事例の紹介・注意喚起を行い、重篤な有害事象の緊急報告手順を説明し、毎月の臨床試験の進捗報告 (倫理審査委員会承認施設数、施設別の登録患者数、前月の新規登録患者数など) を頻回に行い、研究者間の情報共有とモチベーションの維持に努めている。さらに、データセンターによる中央モニタリングを最低年 2 回実施し、モニタリング報告書を発行し、効果安全性評価委

員会に提出するなどして、品質管理のための工夫をしている。JSKDC が学会内に臨床試験を推進する文化の醸成に果たした役割は大きい。

その後、2008 年に全国 9 施設において、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験」という 2 つの医師主導治験 (研究代表者 神戸大学 小児科 飯島一誠) が開始され、2 年弱という想定以上の速度で治験が完遂され、リツキシマブの有効性

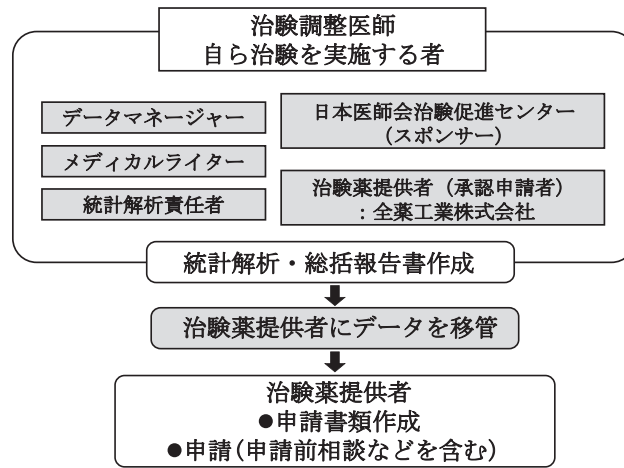


図2. 難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ医師主導治験

が証明された。2006年のパイロット研究から医師主導治験を経て、遂に2013年12月末に厚生労働省に承認申請が行われた(図2)。リツキシマブは、難治性のステロイド依存性あるいは頻回再発型ネフローゼ症候群に対する治療薬として、諸外国のガイドラインにも掲載されるようになってきたが、わが国で承認されれば、それは世界初の適応承認となる。医師である研究者が中心となって、患児とその家族、さらに臨床研究コーディネーターをはじめとする治験に関わる人全ての協力を得て実施する医師主導治験は、多大な労力を要するが、患児に必要な薬剤を届けるという結果は充実感あふれるものである。同時に、JSKDCで整備された体制基盤がなければ、この医師主導治験の実施は容易ではなかったと想像される。

3. 厚生労働省科学研究費による新規薬剤開発の試み

わが国の臨床研究の発展において、平成14年に開始された「厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究」による大型研究費の投入が起爆剤になった。当学会でも平成15年に前述の研究費が採択され、臨床試験推進の機運が高まった。平成14年も当初は、厚生労働省もわが国における臨床研究の基盤整備を目的としていたが、近年になり臨床試験の結果が薬剤の新規開発や適応拡大につながる事が望ましいという方針に転換した。当学会でも過去に厚生労働省科学研究費を活用して、「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」を実施し、公知申請により適応を取得した⁶⁾。

現在は、厚生労働省科学研究費を用いて、「小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチル(MMF)の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(JSKDC07)」と「小児難治性ステロイド抵抗性ネフ

ローゼ症候群を対象としたリツキシマブ+ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験」を医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前面談の助言をもとに先進医療B(薬事法上の承認等がない医薬品や医療機器を用いても、一定の条件を満たせば保険診療との併用を可能とする制度)として実施する準備をしている。JSKDC07試験は、当センターで実施したパイロット研究⁷⁾で、リツキシマブ治療後の寛解維持療法としてMMFの有効性が示唆されたことを契機に計画された。MMFは本症に対して諸外国でも適応が得られていない薬剤である。この臨床試験により、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するMMFの適応承認を目指す。JSKDC08試験は、当センターで実施したパイロット研究で、標準療法であるシクロスポリンやステロイドパルス療法が無効なステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性の可能性が示されたため⁸⁾計画された。難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの適応拡大を最終目標としている。図3に両試験の組織図を示す。今後、これらの薬剤の承認を目標に2試験を学会全体で推進する事が肝要である。

冒頭で述べたように、小児の難治性疾患、稀少疾患における薬剤開発は容易ではない。幸いなことに、小児腎臓病学会では、先人の努力により臨床試験の実施体制が整備され、積極的に参加する医師が多い。そのため、近年の当学会における薬剤開発は、パイロット研究の芽を、医師主導治験や質の高い臨床試験で育て、適応外使用の解決やエビデンスの確立に結実させるという戦略がとれるようになった。医師が患児の治療に欠かせない薬剤を自らの手で開発することは、流氷の流れ着く北海道の町から、沖縄の離島まで、患児が平等に適切な治療を受けられるという福音をもたらすものである。したがって、社会資源が限定された小児の薬剤開発においては、医師間での適応外使用等の問題解決を目指した臨床試験の重要性の共通認識は大きな力になると考える。

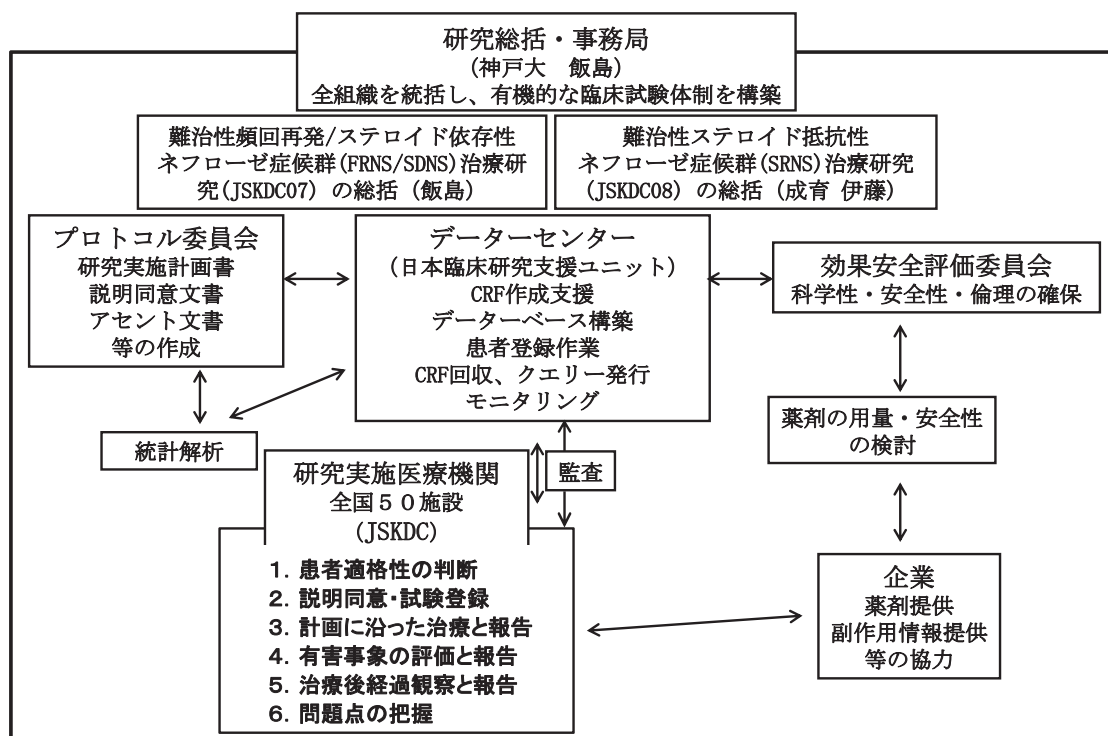


図 3. JSKDC07.08 試験の組織図

謝辞

本学会の前薬事委員長の都立小児総合医療センター 本田雅敬先生，学会内の臨床試験の基盤作りに尽力された和歌山県立医科大学 吉川徳茂先生，私の前任者でリツキシマブの医師主導治験を実施された神戸大学 飯島一誠先生，さらに当学会の小児の薬剤開発に関わった全ての方々に深謝いたします。

文献

- 1) Hattori M, Uemura O, Hataya H, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. Clin Exp Nephrol 2014;18:634-641.
- 2) Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169-2181.
- 3) Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr Nephrol 2004;19:794-797.
- 4) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa

N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005;20:1660-1663.

- 5) Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2009;24:1321-1328.
- 6) 飯島 一誠，佐古 まゆみ，木村 利美，他. 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験 有効性・安全性，薬物動態の評価. 日本小児腎臓病学会雑誌 2011;24:36-46.
- 7) Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2011;26:1823-1828.
- 8) Kamei K, Okada M, Sato M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2014;29:1181-1187.

シンポジウムⅡ

妊婦・授乳婦への薬物投与

伊藤 真也¹⁾, 林 昌洋²⁾

1) トロント小児病院・トロント大学 医学部小児科, 2) 虎の門病院 薬剤部

Drug Therapy During Pregnancy and Lactation

Shinya Ito¹⁾, Masahiro Hayashi²⁾

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

2) Department of Pharmacy, Toranomon Hospital

妊娠・授乳中の安全かつ効果的な薬物治療を目指す上での大きな問題点の一つは研究データの集積が容易でないという点である。しかしだからといって手をこまねいて見ているのでは、疾患を持った母親や生まれてくる子ども、また授乳中の幼児に対して申し訳が立たず、小児薬物治療の進歩をめざす我々の社会的責任の点から考えても職務怠慢に等しいと言える。ではどうするか。データ集積の努力をする事は言うまでもないが、それと並行して重要になるのは、現在入手できる様々な情報を吟味し、意見交換を重ねて現時点で最善と思われる方策を提示することであろう。

このシンポジウムでは各分野の第一線で、妊娠・授乳中の患者さんをケアされている、あるいは小児医療の立場から関わっておられる専門家の先生達に日常診療上の問題点や対処の仕方などを議論してもらった。国立成育医療研究センター母性医療診療部の村島温子先生からは添付文書の記載内容と患者さんのために最も安全かつ効果的な薬物治療が必ずしも一致しないことがまある日常診療の現状と、これに対して「妊娠と薬情報センター」がどう対応しているのかを説明いただいた。この添付文書と日常診療のギャップは日本も諸外国も程度の差はあるがほぼ同じようなものだ。しかし、日本では添付文書の落とす影が（あえて「影」と表現した）、例えば北米などと比べて格段に大きく濃い印象がある。

静岡厚生病院小児科の田中敏博先生には「妊婦・授乳婦の感染症診療のポイント」と題して日常的に遭遇する機会の多い風邪症候群やインフルエンザ感染症への対策、またワクチンと妊娠といった重要な問題を議論してもらった。リスクの捉え方や対処も、授乳中や妊娠が既知の患者さん、感染後やワクチン接種後に妊娠がわかった方、また妊娠・授乳を現在計画中という患者さんによって微妙に異なるという話しを通して、この分野のリスク管理が単純でないことを理解していただけたと思う。順天堂大学小児科・思春期科の坂口佐知先生には抗がん剤と妊娠・授乳という一見すると話しになりそうにない話題にあえて挑んでいただいた。この領域は医療の進歩に伴い当然問題となってくる分野であり北米・ヨーロッパでも関心が高い。これからも個々の症例を通して地道に経験を積み重ねていく努力が続けられていく事だろう。妊娠・授乳中の精神系疾患の薬物治療は慢性的治療である事に加え疾患自体の特性もあって薬剤安全性のカウンセリングに気をを使う。国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」の中島研先生には、妊娠から出産・授乳へ続く過程の中で精神系薬剤治療にどう対応するのか、問題点は何かなど、現場の見方を話していただいた。薬理学的な原則はどの患者さんに対しても同じであるが、その知識に基づいた臨床判断と個々の治療とリスク管理は患者さんや彼女達を取り巻く状況によってかなり異なる可能性があり、綿密な対応が求められる。虎の門病院薬剤部の山根律子先生には潰瘍性大腸炎の事例をもとにしてこの慢性疾患の多彩な薬物治療を妊娠から出産・授乳へ、LactMedなどの情報源の紹介も含めて解説していただいた。虎の門病院は薬

物治療を必要とする妊婦・授乳婦へのカウンセリングにおいて本邦の草分けであり、豊富な事例に基づいての話しには説得力がある。日本赤十字社医療センター薬剤部の植松和子先生には、妊娠高血圧症候群という日常比較的多く遭遇する疾患を各種降圧剤の妊娠・授乳中使用の添付文書の記載にも沿う形で治療している臨床事例を解説していただいた。薬剤師業務では添付文書の意義はきわめて大きい。患者さんの利益を最適化するという制約の中で比較的裁量の余地の大きい医師の医療行為とは、添付文書の捉え方に微妙な違いがあろう。しかし妊婦・授乳婦の薬物治療をさらに改善し最適なものにしていく方向性は疑いの余地のないものである。最近、米国の食品医薬品局 (FDA) はついに妊娠中の薬剤使用に関する安全性カテゴリー分類を廃止する決定を下した。これはこのようなカテゴリー分類が一人歩きして、臨床現場で個々の患者さんへのパーソナライズされた最善の薬物治療とリスク管理計画のニーズの邪魔をする弊害が指摘されたことと、この領域の臨床現場での「薬物胎児安全性リスク」は単純に分類できるものではないことによる。このシンポジウムを通じて原則を明らかにしていく努力は大切であるが、それを個々の患者さんに応用していく過程では画一的なやり方は、かえって問題が多い事がわかっていただけたかと思う。

総論 —妊娠と薬情報センターの立場から—

村島 温子

国立成育医療研究センター 母性医療診療部

Drug Use During Pregnancy and Lactation

Atsuko Murashima

Division of Internal Medicine, Department of Women's Health, National Center for Child Health and Development

薬剤は臨床試験でその有用性と安全性が評価されて市販される。しかし、妊娠中の安全性について臨床研究を行うことは倫理上不可能である。よって、発売当初は動物実験の結果を参考にし、妊婦への使用の可否が決定され、「妊婦・授乳婦の項」に使用上の注意として記載される。あくまでも使用上の注意であるため、安全性の観点から参考にしたい疫学研究が反映されにくい仕組みになっていることを承知しておきたい。

妊娠中の薬剤投与は慎重になるべきであるが、薬剤服用を恐れて母体の全身状態が悪化するようであれば、かえって胎児への悪影響が懸念される。そのため薬剤の危険性と有益性を検討したうえで、判断することが必要になる。また、妊娠していると知らずに薬剤を使用してしまい、不安から妊娠継続をあきらめるケースもある。しかし、胎児へ悪影響を与える程度・確率からみて冷静に対応すべきケースがほとんどである。このような添付文書と臨床の現場のギャップを埋めるべく、2005年10月に妊娠と薬情報センターは開設された。以下に記す当センターの基本方針を中心にご紹介したい。

妊娠中（ないし妊娠予定）の女性への薬剤選択の方針

薬剤が先天異常の原因となる可能性は低いにせよ、たまたま先天異常が生まれた場合にやはり薬剤のせいにするの

は当然の流れである。従って、妊娠しているとわかっている、妊娠している可能性のある女性には添付文書を優先して処方すべきである。しかし、慢性疾患を管理するために必要な薬剤が妊婦に禁忌の場合、禁忌の根拠、ヒトでの疫学研究の有無やその結果など情報収集し、科学的な判断のもと使用することもある。

妊娠中に薬剤を使用せざるを得ない場合、妊娠初期に薬剤や放射線に暴露されなくても流産は15%、先天異常は3%程度発生することを説明しておくことが必要である。

妊娠していると思わずに禁忌薬を使ってしまった場合

ドンペリドンやニューキノロン系薬剤など、禁忌となっている薬剤の多くは動物実験が根拠となったものなのであわてずに対処する。前項と同様に禁忌の根拠、ヒトでの使用経験データにあたり、カウンセリングをする。

授乳中の薬剤使用の考え方

日本の添付文書には薬剤が乳汁中に分泌されるデータがある場合は新生児への有害事象の有無に関わらず授乳中止とされているが、母乳栄養のメリットを考慮すると安易に授乳を中止すべきではない。当センターでは母親からの電話相談にも応じている。

妊婦・授乳婦の感染症診療のポイント

田中 敏博

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

Medical Care of Infectious Diseases in Pregnancy and Lactation

Toshihiro Tanaka

Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

はじめに

感染症は、日常生活および日常診療の中で、年齢、性別、職業等々を問わず最もありふれた疾患の一つであり、妊婦・授乳婦にとっても例外ではない。当然、その対策としての薬物の使用について、児への影響を中心として安全性を考慮すべき場面は少なくない。実際に、妊娠・授乳と服薬に関する相談の中で、感染症に関連した事項は精神疾患と肩を並べて多数を占めている。本稿では、遭遇する機会も多かろうと推察される次の3つのトピックを中心に、妊婦・授乳婦の感染症診療におけるポイントを概説する。

- ①カゼ症候群の治療薬
- ②インフルエンザ感染症への対策
- ③感染症の予防対策としてのワクチン

感染症診療における薬物使用と妊婦・授乳婦

感染症と対峙する患者が薬物を使用するパターンとして、表1のような状況が考えられる。また、感染症診療における妊婦・授乳婦の状態としては、一般に表2のようにまとめられる。実際の臨床は、妊婦・授乳婦の個別の背景の上に、表1の1)～3)の状況と、表2のa)～c)の状態とが組み合わせとなって成立している。したがって、感染症に関連

した個々の薬物の特性だけに着目して、その安全性を単純化・一般化して述べることに意味はない。しかしながら、判断や評価のよりどころとして、妊婦・授乳婦の感染症診療のポイントを把握しておく必要はあろう。

①カゼ症候群の治療薬

カゼ症候群に対しては、表3のような薬物の使用による対処が一般的であると考えられる。

a. 解熱鎮痛薬

アセトアミノフェンについては、妊婦・授乳婦のいずれにおいても、その使用の安全性が広く認識されている。非ステロイド性解熱鎮痛薬は、妊娠第三半期（概ね32週以降）における使用が、胎児の動脈管の血流に影響を及ぼすのではないかという懸念から、注意を要するとされる。

b. 鎮咳薬、抗ヒスタミン薬、去痰薬

鎮咳薬（咳止め）、抗ヒスタミン薬（鼻水・鼻づまり止め）、去痰薬（痰切り）等の対症療法薬は、多くの市販薬の主成分でもある。その用法・用量を遵守して使用される限り、妊婦・授乳婦において安全面での懸念はないと考えられる。ただし、これらはいくまでカゼ症状の緩和が目的であって、カゼそのものを治癒に至らしめる効果は有さず、治療上、不可

表1. 感染症診療における薬物使用のパターン

| |
|--|
| 1) 急性の経過:カゼ症候群や尿路感染症等に代表される、数日から数週間程度の急性疾患への対応 |
| 2) 慢性の経過:局所の持続的な感染症への対策や基礎疾患に伴う合併症としての感染症対策など |
| 3) 予防対策:身近に迫る感染症（インフルエンザ、麻疹、風疹等）への対策としてのワクチンの接種や予防内服 |

表2. 感染症診療における妊婦・授乳婦の状態

| |
|---|
| a) 現在、妊婦・授乳婦であり、感染症の状況を理解して対処する。 |
| b) 感染症への対応を経てから、妊婦・授乳婦であることがわかった / 気づいた / 心配になった。 |
| c) これから妊婦・授乳婦になるという計画 / 予定の段階で、感染症への対処を準備する。 |

表3. カゼ症候群の治療

| |
|---------------------------------|
| ●解熱鎮痛薬 |
| ・アセトアミノフェン |
| ・非ステロイド性解熱鎮痛薬: NSAID |
| ・対症療法薬 |
| ・抗ヒスタミン薬 |
| ・鎮咳薬 |
| ・去痰薬 |
| ・抗菌薬 |
| ・安全性が高い: ペニシリン系, セフェム系, マクロライド系 |
| ・理論上の懸念: テトラサイクリン系, キノロン系 |

欠な薬物ではない。したがって、服用した場合の安全性を論じる前に、服用自体の必要性を考慮することが先決と思われる。

c. 抗菌薬

妊婦・授乳婦における使用では、ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系が安全であるとされる一方、テトラサイクリン系、キノロン系は、胎児や、母乳を介して乳児に影響を及ぼすのではないかという理論上の懸念が払拭し切れていない。

しかしながら、カゼ症候群の原因のほとんどがウイルスであることを考慮すれば、そもそも抗菌薬の使用自体が極めて限定的なものであるはずである。カゼ症状、あるいは発熱に対して、原因病原体を考慮することなく盲目的に抗菌薬を用いようとする姿勢は、厳に慎むべきである。

②インフルエンザ感染症への対策

インフルエンザ感染症に用いられる薬物には種々のものがあるが、インフルエンザ・ウイルスに特異的に作用する抗インフルエンザ薬が治療の中心となろう。我が国では、経口薬のオセルタミビル（タミフル[®]）、吸入薬のザナミビル（リレンザ[®]）とラニナミビル（イナビル[®]）、静注薬のペラミビル（ラピアクタ[®]）、計4種類のノイラミニダーゼ阻害薬（NAI）が使用可能である。

NAIのメカニズムは、生体内でウイルスが増殖する過程にアタックして、一定レベル以上のウイルス量にならないように時間を稼いでいる間に、生体のインフルエンザ・ウイルスに対する免疫力が高まって実際にウイルスを退治してくれることを期待する、というものである。決して、ウイルス自体を直接的に退治してその量を積極的に減らすものではない。「インフルエンザは自然治癒する感染症であり、最終的にウイルスそのものと向き合っているのは生体自身の免疫力であって、抗インフルエンザ薬は治癒のために不可欠な薬物ではない」、ということをよく理解する。

a. 抗インフルエンザ薬と妊婦

過去のインフルエンザ流行時の分析から、妊婦はハイリスク者であり、罹患した場合にはNAIを用いて治療することが推奨されている^{1~3)}。

我が国はNAIの最大の消費国とされており、したがって妊娠期におけるNAI使用に関わるデータの蓄積でも世界をリードしている。中でも日本産婦人科学会による調査研究は最大規模である^{4,5)}。しかしながらオセルタミビル、次いでザナミビルのほかは、妊娠期の安全性を検討するためのデータが十分ではない。

服用のしやすさと、安全性に関するデータの蓄積という観点で、オセルタミビルが第一に挙げられる。予定日が近いほど増大した子宮の影響により呼吸機能が制限され、吸入薬であるザナミビルとラニナミビルはスムーズに服用できない可能性も考えられる。ペラミビルの使用は、対象者の全身状態や他剤の服用性を考慮して判断する。

オセルタミビルおよびザナミビルの流産率および催奇形性は、その自然発生率を上回るものではないと報告されて

いる^{1,4,5)}。吸入薬であるザナミビルとラニナミビルは、生体利用率が低く、理論上、胎盤を通過して胎児に影響を及ぼす可能性は最小限であると推察される。今後の症例の積み重ねが待たれる。重症例、あるいは重症化が強く懸念される例では、積極的に母体の救命を図り、ペラミビルの点滴静注を考慮していくべきと考えられる。出生児の長期予後については、日本産婦人科学会による研究において、生後24ヶ月まで児がフォローされる計画であり、現在進行中である⁴⁾。

b. 抗インフルエンザ薬と授乳婦

患者および健康成人で母乳中のオセルタミビルの薬物濃度を測定した報告がある。母乳中への移行はごく少量であり、乳児への影響は懸念が少ないと結論付けている^{6,7)}。

ザナミビルは、理論上、母体血中に吸収される薬物量がごく微量であり、故に母乳中への移行も限定的であると推定される¹⁾。

5例の授乳婦でラニナミビルの吸入後、血液を確保できた1例の母体血中では検出されたが、5例のいずれの母乳中でも検出感度以下であったと報告されている⁸⁾。

ペラミビルについては、安全性を検討できるデータはない。

以上より、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルについては、母乳を介した乳児への影響を危惧すべき材料はない。授乳婦の治療を最優先とし、状態に合わせて薬剤を選択する。

③感染症の予防対策としてのワクチン

ワクチン接種の対象となっている疾患に罹患した場合、健康成人であっても稀に重篤な状態に陥ることがある。妊娠中の罹患は、妊婦特有の管理の困難さに加えて、疾患の胎児への影響までも懸念されることになる。したがってすべての女性が、妊娠可能年齢に至るまでに、少なくとも日本国内で普遍的に感染の可能性がある各病原体（麻疹、風疹、ムンプス、水痘、インフルエンザ、百日咳等）に対する免疫を備えておくことが理想的である。そのための最善の手段がワクチンの接種である。国内で認可されているワクチンの中で、妊娠可能年齢にある女性が接種の対象となり得るものの一覧を表4に示した。

ワクチンの接種は妊娠の予定段階、すなわち妊娠していないことが確実である期間に、計画的に進める。後に無用な不安に苛まれることを避ける意味でも、接種に際しては妊娠の有無を慎重に確認する姿勢が求められる。生ワクチンの接種後は、胎児への影響の理論上の懸念から、目安として28日間は避妊を徹底することが推奨される⁹⁾。

a. ワクチン接種と妊婦

現在の我が国におけるワクチンを取り巻く状況を勘案した場合、妊娠期間中であっても積極的にワクチン接種を考慮することは、インフルエンザを除いて一般的ではなからう。

○妊娠が既知である場合

インフルエンザについては、妊婦がハイリスクであるとみなされ、むしろ積極的に接種を行う対象となっている^{1,9,10)}。これ以外のワクチンに関しては、仮に周囲で流行が生じ、暴

表 4.

| ●弱毒生ワクチン | ●不活化ワクチン |
|----------------------|--------------------|
| ・麻疹 ^{*1} | ・インフルエンザ |
| ・風疹 ^{*1} | ・百日咳 ^{*2} |
| ・ムンプス | ・日本脳炎 |
| ・水痘 | ・ポリオ ^{*2} |
| ・黄熱病 | ・A型肝炎 |
| ●トキソイド | ・B型肝炎 |
| ・破傷風 ^{*2} | ・狂犬病 |
| ・ジフテリア ^{*2} | |

*1：小児においては両者の混合ワクチンが定期接種の扱いで用いられている。

*2：小児においては、これらの4種混合ワクチンが定期接種の扱いで用いられている。

露される可能性があったとしても、ワクチン接種によってこれに対処するという考え方は、現時点では一般的でない。

○接種直後に妊娠した、もしくは妊娠に気づかずに接種した場合

不活化ワクチンとトキソイドに関しては、妊娠中の接種を特別視しなければならない科学的根拠はない⁹⁾。生ワクチンの場合に、理論上の懸念が存在する⁹⁾。風疹と水痘について、妊娠中に罹患した場合、先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome; CRS）や先天性水痘症候群（congenital varicella syndrome; CVS）が生じる可能性のあることが知られている。両ワクチンが生ワクチンであることから、理論的にそれらの胎児への影響が懸念されてきた。しかし実際には、ワクチンによってCRSあるいはCVSを発症した例は皆無である⁹⁾。その他のワクチンについても、過去の報告上、母親への接種によって児に弊害が生じたという証左はない。したがっていずれのワクチンも、接種後に妊娠が判明した状況であったとしても、即妊娠を中絶する理由にはあたらない⁹⁾。

b. ワクチン接種と授乳婦

生ワクチン、不活化ワクチン、トキソイドのいずれのワクチンも、授乳期に安全に接種可能と考えてよい⁹⁾。風疹ワクチンでは、接種した母親の母乳中に、ワクチン株ウイルスが分泌される可能性が指摘されているが、児への感染性については否定的である¹¹⁾。

おわりに

感染症が、妊婦・授乳婦に限らず、常に一般的かつ日常的な疾患であるからこそ、そこで用いられる薬剤に関する正しい知識と情報、そして適正な使用法が普及し、定着していくことが期待される。

文献

- 1) Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournisseu F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009;181:55-58.
- 2) CDC ホームページ：Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza | Health Professionals | Seasonal Influenza (Flu), 2015-2-25 掲載 (http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm, 2015-3-4 閲覧)
- 3) 公益社団法人 日本産婦人科学会ホームページ：産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011 (http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2011.pdf, 2015-3-4 閲覧)
- 4) 公益社団法人 日本産婦人科学会ホームページ：抗インフルエンザウイルス薬投与妊婦の出産と小児に対する特定使用成績調査（第2回目報告 2011.2），2011-2 掲載 (http://www.jsog.or.jp/news/h1n1_index.html, 2015-3-4 閲覧)
- 5) Saito S, Minakami H, Nakai A, Unno N, Kubo T, Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. Am J Obstet Gynecol 2013;209:130.e1-9.
- 6) Wentges-van Holthe N, Van Eijkeren M, Van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. Int J Infect Dis 2008;12:451.
- 7) Greer LG, Leff RD, Rogers VL, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir in breast milk and maternal plasma. Am J Obstet Gynecol 2011;204:524.e1-4.
- 8) 田中敏博, 小林由美子, 中野貴司. 授乳婦に対する抗インフルエンザ薬, ラニナミビルオクタン酸エステル投与の安全性. 日本小児臨床薬理学会 2014;27:98.
- 9) Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60:1-60.
- 10) Committee on Obstetric Practice and Immunization Expert Work Group. Committee Opinion. 608: Influenza Vaccination During Pregnancy. Obstet Gynecol 2014;124:648-651.
- 11) Krogh V, Duffy LC, Wong D, Rosenband M, Riddlesberger KR, Ogra PL. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. J Lab Clin Med 1989;113:695-699.

抗がん薬と妊娠

坂口 佐知

順天堂大学医学部 小児科学講座

Cancer Chemotherapy and Pregnancy

Sachi Sakaguchi

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine

はじめに

がんを合併した妊娠は、全妊娠の0.1%程度といわれ、海外の統計では妊娠中の母体死亡原因の第3位を占めている。がん種としては子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、リンパ腫、白血病など、妊娠可能年齢を発症年齢のピークに含むがんが大多数を占める¹⁾。近年の出産年齢の高齢化に伴い、がん合併妊娠の頻度は今後増加することが予想される。妊娠中のがん治療についての関心は近年高まりつつあり、様々な学会からガイドラインが発表され、治療の安全性についても少しずつデータが集積されつつある。2012年にはThe Lancetでもがん合併妊娠の特集が生まれ、婦人科がん、乳がん、血液悪性疾患に関するレビューが揃って発表されている^{2~4)}。本稿では、妊娠中の抗がん薬治療の概要について述べているが、外科治療や放射線治療に関してはこれらのレビューやガイドラインを参照されたい。

妊娠中のがん治療

妊娠中のがん治療では、誰もが胎児への影響を心配するのは当然のことといえる。しかし、妊娠中であっても、母体が最善の予後を得られるよう治療を行うことが大原則であり、妊娠していない患者と同等の予後を目指して治療を選択すべきである。これは、母自身の治療をうける権利を胎児の安全性より優先させるという意味ではなく、母体に対するがん治療が同時に胎児の命を守ることにともなうからである。がんの進行による母体の全身状態の悪化は胎児の予後に大きく影響する。実際、白血病合併妊娠における胎児の死亡原因の第一は白血病の進行による母体死亡であることが報告されている⁵⁾。患者本人や家族だけでなく医療者であっても、胎児への影響を心配して治療をためらう気持ちを持つことは多かれ少なかれあるが、母体の全身状態が悪化すれば胎児も危険にさらされるということを常に念頭に置いておく必要がある。

がん合併妊娠では妊娠を継続するか中絶するかの判断にせまられる場合が少なくない。その判断にあたっては、母体が妊娠継続可能な全身状態であるかどうか、治療による胎児へのリスクがどの程度あるかについて検討することはもちろんだが、同時に、将来の妊孕性についても十分検討しておく必要がある。卵巣を含む放射線治療やアルキル化剤を用いた抗がん薬治療が予定されている場合は治療後不妊となる可能性が高くなる。また、治療終了後も再発リスクの高い

治療後数年間は避妊することが一般に推奨されているが、この期間が過ぎた時点では、妊娠が困難な年齢に達してしまう患者は少なくない。差し迫った状況で将来のことまで説明するのは簡単ではないが、治療後の妊孕性についても可能な限り十分な情報を提供し理解してもらった上で判断ができるよう医療者は配慮することが望まれる。

現時点では、妊娠の継続ががんの予後に影響を与えたとする報告はない。データは限られるが、乳がん・婦人科がん・血液悪性疾患の報告のまとめでは、妊娠を継続した群と中絶した群で予後に差はなかったとされている^{2~4,6)}。

妊娠中の抗がん薬治療

妊娠初期⁷⁾

一般的に妊娠初期の抗がん薬の使用は、先天異常や流産・胎児死亡のリスクが高いため避けるべきとされている。一方で、催奇形性のリスクは比較的少ないと考えられる抗がん薬もあり、胎児へのリスクは使用する抗がん薬に応じて個々に慎重に判断する必要がある。催奇形性のリスクが高いことが分かっている薬剤としてはトレチノインがあげられ、20%以上に頭蓋顔面異常、中枢神経異常、心奇形などを特徴とする先天異常が認められ、流産率も高いことが知られている。メトトレキサート、シクロホスファミドも流産および奇形のリスクが高いとされているが、正常児の報告もあり、実際の頻度は不明である。比較的安全な薬剤としてはメルカプトプリンがあげられる。ビンクリスチンやドキシソルピシンについても妊娠初期に安全に使用できたとする報告が蓄積しつつある。そのほかの大多数の抗がん薬は妊娠初期の使用報告が極めて少なくリスクの評価は難しい。

以上を踏まえ、妊娠初期の場合、限局性でかつ進行が緩徐ながんであれば疾患予後に影響を与えない範囲で抗がん薬の治療を妊娠中期以降に延期するという方法が選択されることが多い。しかし、進行がんや急性白血病の場合は、治療の延期は母体の命にかかわるため、妊娠初期であっても母体の救命のため速やかに治療を開始することが必要である。たとえば、上述したトレチノインは急性前骨髄性白血病で必須の治療薬であり、治療の遅れが致命的となりうるため、妊娠初期であっても診断後すみやかに投与を開始することが推奨されている。このような状況では、母体の状態が安定した後、妊娠中絶について検討することとなる。

妊娠中期以降⁷⁾

妊娠中期以降は胎児への影響は比較的少なく、非妊娠時と同様の抗がん薬治療が可能であることが多い。特に、乳癌に対するFAC療法⁶⁾、ホジキンリンパ腫に対するABVD療法、卵巣癌・子宮頸癌に対するCDDP/PTX^{8~10)}などで安全に施行できるとする報告が多数ある。妊娠中期以降の抗がん薬治療の影響を解析した研究の多くでは、子宮内発育遅延や低出生体重、早産が報告されているが、母体の全身状態による影響も大きいと考えられ評価は難しい。また、母体の原疾患の治療のため選択的早産の症例も少なくないため、出生後の児にみられる有害事象の報告では胎児期の薬剤暴露よりむしろ早産による未熟性に起因すると考えられるものも少なくない。

近年増加しているモノクローナル抗体製剤に関しては、妊娠初期の胎児移行は限られるが、妊娠後期になるほど胎児への移行量が増加するため注意が必要である。HER2タンパクに対するIgGモノクローナル抗体であるトラスツズマブは、妊娠初期の使用による催奇形性のリスクは低いと考えられる一方、妊娠中期以降は羊水過少のリスクが示唆されており、妊娠中期以降に投与された場合は、羊水量の厳重なモニターが必要である。妊娠中期以降にトラスツズマブが投与された15例中11例で羊水過少が認められ、うち4例が死亡、3例はトラスツズマブ中止で羊水量が回復し正常出産の転帰をとっていることが報告されている。機序は明らかではないが、胎児腎に発現する表皮細胞成長因子受容体の関与が示唆されている¹¹⁾。同様に、CD20に対するIgGモノクローナル抗体であるリツキシマブでも、妊娠初期の投与では催奇形性は認められていないが、妊娠後期に投与された症例で、出生直後の児の血液検査で高頻度にBリンパ球分画の減少または消失が報告されている。これらの児では、Bリンパ球数は生後1-6カ月の間に完全に回復し、良好なワクチンへの反応および正常血中IgG量が報告されている。これまでに重篤な感染症合併の報告はないが、妊娠中期以降にリツキシマブを使用した症例では、出生後の児のリンパ球分画のフォローおよび感染症合併時の注意深い対処が必要である^{12~13)}。

出産前後の管理

骨髄抑制作用のある薬剤が出産の近い時期に投与された場合、出生後の児に骨髄抑制がみられることがあるため注意が必要である。出産時に母体が骨髄抑制の状態にあることをさけるためにも、出産予定日の2-3週間以内は骨髄抑制作用の強い抗がん薬治療は控えることがのぞましい。あらかじめ、がん治療担当医と産科医、小児科医の間で出産時期について十分に検討しスケジュールを組んでおくことが必要である。胎児への抗がん薬の暴露をさけるため早産が選択されることも多いが、未熟性に伴う合併症のリスクも十分考慮する必要がある。欧米の乳がんレジストリーの報告では出生した児の合併症の頻度は、妊娠中の抗がん薬治療の有無ではなく、むしろ出生時期（早産）と関連していることが報告されている¹⁴⁾。出産方法としては帝王切開が選択さ

れることが多いが、経膈分娩と帝王切開の予後を比較したデータはない。

出産後は小児科医による児の診察とフォローアップを行う。出産時の母体に骨髄抑制がなくても、児で骨髄抑制がみられる症例があることから、出生後約1~2週間は血液検査などの定期的な評価が必要である。また、必要に応じて感染症に対する治療や輸血、腎機能、心機能、聴力などの評価を行う。両親は生まれてくる児の健康状態に強い不安をいただいていることが多く、あらかじめ小児科スタッフから出生後の検査予定を伝えておくなど、両親の不安を和らげ出生後のフォローがスムーズに行えるよう準備しておくことが望ましい。

抗がん薬の授乳に関するデータは現時点ではほとんどないため、多くの抗がん薬では薬剤投与中の授乳は一般的には勧められない。授乳を控える期間としては薬剤血中半減期の3~5倍程度を目安にすることが妥当と考えられる⁷⁾。薬剤投与中でなくても母が授乳可能な体調でない場合や、母乳が与えられないことに強い罪悪感をもっている場合もあることから、授乳に関する相談では母の希望や全身状態に対する十分な配慮が望まれる。

Take Home Message

- ・妊娠中のがんの治療は、母体の最善の予後が期待できる治療法をまず検討する
- ・妊娠中であっても安全に使用できる抗がん薬のデータが蓄積されつつある
- ・妊娠中のがん治療は他職種によるチーム医療が必須であり、小児科スタッフも出産前からの関わりが求められる

文献

- 1) Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: Recent results in cancer research. 1st ed, Springer, New York, 2007.
- 2) Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. Lancet 2012;379:558-569.
- 3) Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012;379:570-579.
- 4) Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet 2012;379:580-587.
- 5) Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol 2004;15:146-150.
- 6) Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer J 2010;16:76-82.
- 7) 坂口佐知. 抗悪性腫瘍薬, 伊藤真也, 村島温子 編. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳. 初版, 南山堂, 東京, 2010;pp.162-174.
- 8) Zagouri F, Sergeutanis TN, Chrysikos D, Filipits

- M, Bartsch R. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology* 2012;83:234-238.
- 9) Li J, Wang LJ, Zhang BZ, Peng YP, Lin ZQ. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum for invasive cervical cancer in pregnancy: two case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:779-783.
- 10) Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;121:337-343.
- 11) Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349-357.
- 12) Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-1506.
- 13) Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, Nuver-Zwart IH, Bijlsma JW. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology* 2011;50:806-808.
- 14) Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:887-896.

精神系疾患

中島 研

国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター

Psychiatry Disease

Ken Nakajima

National Center for Child Health and Development

妊婦・授乳婦への薬物投与は児へのリスクが懸念される。添付文書の記載内容からだけでは現実的な対応が困難であり、臨床上問題となることが多い。こうした問題に対応するため本邦においては、2005年10月に妊娠と薬情報センターが厚生労働省の事業として設立された。妊娠と薬情報センターでは患者本人からの相談に応じるとともに、妊娠中の相談例の場合には妊娠転帰の調査を行い、新たなエビデンスの確立を目指している。授乳中の薬の使用についての相談も開設以来行ってきたが、2012年4月からは本格的に電話相談を開始した。妊娠中の薬の使用については、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬などを含む精神神経系薬の使用に関するものの相談が非常に多く、約40%を占める。

こうした疾患では妊娠中には症状が安定する場合もあるが、薬の使用が継続される場合も多い。児への影響は妊娠初期の曝露による催奇形性は最も憂慮されるところだが、出産に近い時期まで母親が使用した場合にみとめられる児の離脱症状や、児の長期発達の影響なども考慮する必要

がある。

産褥期には抑うつ傾向となり、もともと既往がある患者だけに限らず、何らかの精神神経系薬を使用される場合がある。薬を使用しながら授乳を行うことにより、母乳を介した児への曝露の影響が問題となる。母乳中の薬物濃度を測定した報告をもとに Exposure Index や RID などの指標を用いて影響の評価が行われるが、精神神経系薬の場合には代謝物にも活性があることや、長期的な曝露の影響にも注意する必要がある。

また、精神系疾患をともなう患者では、コミュニケーションにも配慮が必要となる。不安の程度が非常に強い場合や、情報の理解が不十分な場合など、通常の対応だけではたりない場合もある。

本シンポジウムでは、精神系薬の胎児・新生児への影響について解説し、事例を紹介しながら問題点についても考えてみたい。

事例紹介（潰瘍性大腸炎薬を中心に）

山根 律子

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部

The Pregnancy and Nursing of the Ulcerative Colicis: A Case Report

Ritsuko Yamane

Department of Pharmacy, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Association, Toranomon Hospital

潰瘍性大腸炎（UC）は炎症性腸疾患（IBD）に分類され原因不明の大腸のびまん性特異性炎症性疾患である。男女比は1：1であり、発症年齢のピークは25-29歳とされ妊娠可能女性の年齢と重なることから本疾患治療中の女性が妊娠を希望するケースも少なくない。

妊娠がUCに与える影響については確定的な結論は得られていないが、IBDの寛解期妊娠における、妊娠中の再燃頻度は約1/3程度であり頻度は非妊娠時と変わらず、妊娠がIBDに与える影響は少ないとする見解が多い。一方、活動期での妊娠は悪化例が多いと報告され、妊娠前から病状コントロールを行い寛解期での妊娠が望ましいとされている。

潰瘍性大腸炎治療薬の中心的な薬剤である5-ASA製剤は疫学研究も多く、妊娠中も比較的安全に使用できる薬剤である。また、授乳に関しては日本の添付文書では「授乳を避けさせること」あるいは「授乳を中止させること」と記載されることが多いが、米国国立図書館が運営している授乳に関するデータベースLact Medや海外専門書Medicatinps Mothers' Milkでは「授乳可能」と評価されている。

今回は潰瘍性大腸炎治療薬の中心的な治療剤、5-ASA製剤を中心に妊娠中及び授乳中の薬物療法について事例も交えて紹介する。

妊娠高血圧症候群患者の事例

植松 和子

日本赤十字社医療センター 薬剤部

Case Study of Pregnancy-Induced Hypertension

Kazuko Uematsu

Japanese Red Cross Medical Center Department of Pharmacy

妊娠期に使用できる降圧薬として、「日本妊娠高血圧学会編集：妊娠高血圧症候群（PIH：pregnancy induced hypertension）管理ガイドライン（2009）」では、第一選択薬はヒドララジン経口、メチルドパ経口で、第二選択薬（緊急時は第二選択薬から使用）は、ヒドララジンもしくはニカルジピン持続静注とされている。海外のガイドラインでは、ラベタロール、ニフェジピンも推奨されているが、国内の医薬品添付文書では妊婦禁忌となっていた。このため、使用に際してはインフォームドコンセントの上投与することと制限されていたが、2011年の添付文書改訂により禁忌が緩和され、ラベタロールは妊娠全期間、ニフェジピンは妊娠20週以降有益性投与となった。

一方授乳期に関しては、多くの医薬品で、母乳移行の有無のみを根拠に医薬品添付文書に「授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること」との記載があり、母乳の有益性を考慮した母乳育児推進の対応をとる上では、十分なインフォームドコンセントが必要である。母乳移行の指標を用いた海外の評価、症例報告、疫学研究などでは、ガイドラインで妊娠期に推奨されている降圧薬に関しては、授乳期の投与も可能と考えられている。

妊娠高血圧症候群は、管理ガイドラインで、妊娠20週以降、分娩後12週までに高血圧（140/90mmHg以上）がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの兆候が偶発合併症によらないものと定義されている。妊娠期の血圧はプロゲステロンや血管拡張性プロスタグランジン（PGI₂）などの影響で、末梢血管抵抗が低下し、妊娠初期から低下し、妊娠中期には拡張期血圧が10mmHg程度低下するとされている。一方で妊娠中の血圧上昇を増強する要因として、高血圧の家族歴、肥満とともに高年齢があげられており、近年の高年齢妊婦増加により、妊娠高血圧症候群は増加傾向にある。妊娠高血圧症候群の主な病態は血液濃縮、血管れん縮、血液凝固系異常などであり、原因治療は妊娠の中断となるが、胎児成熟までの妊娠期間延長、母体の脳血管障害防止の目的で薬物治療が行われる。今回はラベタロール、ニフェジピン持続性製剤を妊娠期、授乳期に使用した妊娠高血圧症候群患者の事例を提示する。

（日本高血圧学会策定「高血圧治療ガイドライン2014」第10章女性の高血圧の項に妊娠期・授乳期の薬物療法について記載された。）

原著論文

小児急性リンパ性白血病患者に対するメトトレキサート大量投与時の血中メトトレキサート濃度推移と投与回数との関係

中村 浩規^{1,2)}, 荒木 拓也^{1,2)}, 塚本 純子¹⁾, 飯塚 恵子¹⁾, 山本 康次郎^{1,2)}

1) 群馬大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 群馬大学大学院医学系研究科 臨床薬理学分野

Impact of Frequency of Administration of High dose MTX on Blood Concentration of MTX in Patients with Childhood Acute Lymphatic Leukemia Receiving HD-MTX Therapy

Hiroki Nakamura^{1,2)}, Takuya Araki^{1,2)}, Junko Tsukamoto¹⁾, Keiko Iizuka¹⁾, Koujirou Yamamoto^{1,2)}

1) Department of Pharmacy, Gunma University Hospital, Maebashi, Japan

2) Department of Clinical Pharmacology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

背景

白血病やリンパ腫などの血液腫瘍は小児がんの中で最も発症頻度が高く、急性リンパ性白血病 (ALL) は小児血液腫瘍の約 70% を占めている。小児 ALL の治療においては、国内でも様々なグループが研究を行っており、リスクに応じて細分化された治療アルゴリズムの開発と支持療法の進歩によって、小児 ALL の長期生存率は約 80% まで上昇した¹⁾。小児 ALL の治療においてはいくつかのキードラッグが存在するが、中でも中枢神経系 (CNS) 白血病再発予防のための標準的な治療法は、メトトレキサート (MTX) の長期髄注投与と大量静注投与 (HD-MTX 療法) の併用であることが小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインにも明記されている²⁾。HD-MTX 療法では、MTX の葉酸代謝拮抗阻害作用による有害事象を防ぐため、投与後 36 時間からロイコボリンカルシウム投与による救援療法を行い、さらに MTX 投与後 48 時間および 72 時間で血中 MTX 濃度が基準値を下回っていることを確認することが規定されている²⁾。MTX は腎機能や年齢等の影響で排泄が変動することにより薬物動態の個人差が大きくなることから、患者毎に血中濃度測定を行い適切な救援療法を行うことが必要であるが、小児患者における血中 MTX 濃度推移の変動や個人差の要因については明らかにされていない。そこで本研究では、小児患者における MTX 投与後 48 時間および 72 時間の血中 MTX 濃度に影響する因子を明らかにすることを目的として、電子カルテを用いた遡及的調査を行った。

方法

1) 対象患者

対象患者は 2005 年 11 月から 2013 年 9 月までに群馬大学医学部附属病院小児科にて HD-MTX 療法を複数回行った小児 ALL 患者とした。なお、初回投与から 14 日以内に 2 回目の HD-MTX 療法を施行した患児を weekly 群、15 日以降に 2 回目の HD-MTX 療法を施行した患児を Monthly

群とした。また、コントロールとして、当院血液内科において HD-MTX 療法を複数回施行した成人悪性リンパ腫患者についても同様の調査を行った。

2) 対象レジメン

小児 ALL の治療レジメンとしては、TCCSG L04-16, ALL REZ BFM 2002 を対象とした。成人悪性リンパ腫の治療レジメンとしては、JALSG-ALL97, JALSG-ALL202 および JALSG-ALL208 を対象とした。

3) 調査方法

対象レジメンによる治療を受けた患者の、MTX 投与後 48 時間および 72 時間の血中 MTX 濃度、投与量、臨床検査値 (白血球数、血小板数、AST, ALT, 血清クレアチニン値、血清アルブミン値)、身長、体重、併用薬について、電子カルテを用いた遡及的調査を行った。

4) 統計解析

解析には IBM SPSS Statistics 20 for windows (IBM Japan, 東京) を用いた。

結果

1) 患者背景

調査期間内に対象レジメンによる治療を受けた小児 ALL 患者は 26 名、男女比は 16:10 で男児が多く、平均年齢は 7.7 歳であった。また、初回と 2 回目の HD-MTX 投与前の白血球数、血小板数、AST 値、ALT 値、血清クレアチニン値およびアルブミン値に有意な差はなかった (Table 1)。投与量は Weekly 群と Monthly 群で異なるが、両群においての初回と 2 回目の間に有意な差は認められなかった (Table 1)。

コントロールとして調査した成人悪性リンパ腫患者は 20 名、男女比は 10:10、平均年齢は 53.4 歳であった。成人においては各検査値のうち血小板のみ初回投与前に比べて 2 回目投与前で有意に低下していた (Table 2)。

Table 1. 患者背景 (小児)

| | 初回投与前 | 2回目投与前 | P 値* |
|--------------|-----------------|-----------------|-------|
| 性別 (男:女, n) | | 16:10 | - |
| 年齢 (year) | | 7.7 ± 4.5 | - |
| 白血球数 (/ μ L) | 5.7 ± 8.0 | 3.8 ± 2.1 | 0.229 |
| 血小板数 (/ μ L) | 295.0 ± 117.6 | 263.5 ± 62.9 | 0.232 |
| AST (IU/l) | 36.0 ± 17.5 | 34.3 ± 17.3 | 0.699 |
| ALT (IU/l) | 39.1 ± 41.8 | 39.5 ± 40.0 | 0.972 |
| Scr (mg/dL) | 0.28 ± 0.11 | 0.27 ± 0.09 | 0.237 |
| Alb (g/dL) | 3.95 ± 0.26 | 3.92 ± 0.29 | 0.746 |
| Dose (mg) | 2957.7 ± 1381.6 | 3176.9 ± 1857.4 | 0.168 |

Table 2. 患者背景 (成人)

| | 初回投与前 | 2回目投与前 | P 値* |
|--------------|-----------------|-----------------|-------|
| 性別 (男:女, n) | | 10:10 | - |
| 年齢 (year) | | 53.4 ± 17.0 | - |
| 白血球数 (/ μ L) | 4.7 ± 2.1 | 4.7 ± 3.2 | 0.967 |
| 血小板数 (/ μ L) | 239.0 ± 103.7 | 160.9 ± 63.9 | 0.011 |
| AST (IU/l) | 32.3 ± 26.6 | 28.5 ± 19.2 | 0.156 |
| ALT (IU/l) | 37.2 ± 33.1 | 41.0 ± 29.7 | 0.604 |
| Scr (mg/dL) | 0.64 ± 0.28 | 0.75 ± 0.31 | 0.051 |
| Alb (g/dL) | 3.66 ± 0.44 | 3.52 ± 0.47 | 0.284 |
| Dose (mg) | 2689.5 ± 1223.8 | 2575.8 ± 1255.7 | 0.169 |

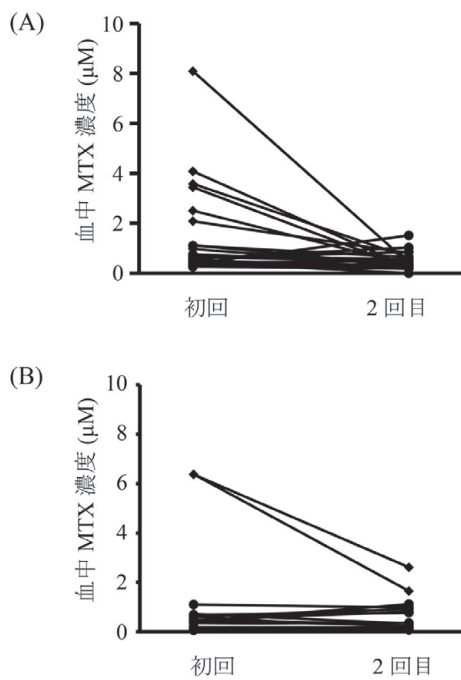


Fig. 1 HD-MTX 投与後 48 時間の血中 MTX 濃度推移

A: 小児患者, B: 成人患者 (●: 初回と2回目の濃度低下率 50%未満, ◆: 初回と2回目の濃度低下率 50%以上)

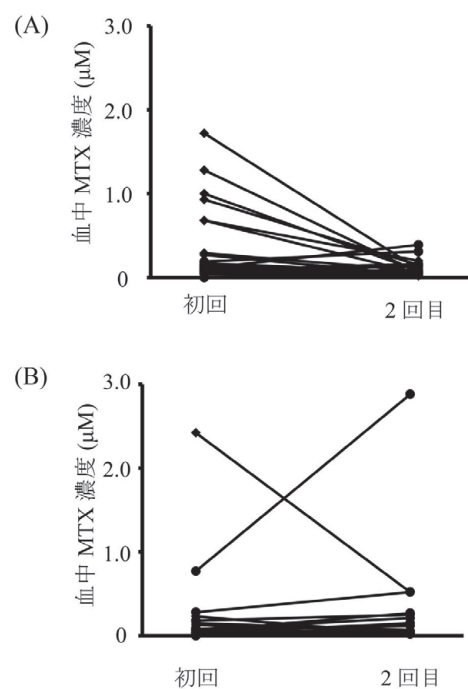


Fig. 2 HD-MTX 投与後 72 時間の血中 MTX 濃度推移

A: 小児患者, B: 成人患者 (●: 初回と2回目の濃度低下率 50%未満, ◆: 初回と2回目の濃度低下率 50%以上)

2) 血中濃度推移

小児患者において、2回目投与後の平均血中 MTX 濃度は初回投与に比べ 48 時間値、72 時間値ともに有意に低かった ($1.36 \pm 1.76 \mu M$ vs $0.45 \pm 0.31 \mu M$, $P = 0.002$, $0.33 \pm 0.44 \mu M$ vs $0.10 \pm 0.09 \mu M$, $P = 0.006$)。一方、成人

における 2 回目投与後の平均血中 MTX 濃度は初回投与と比べて 48 時間値、72 時間値ともに有意差は認められなかった ($1.00 \pm 1.86 \mu M$ vs $0.58 \pm 0.64 \mu M$, $P = 0.520$, $0.34 \pm 0.80 \mu M$ vs $0.16 \pm 0.21 \mu M$, $P = 0.913$) (Fig. 1, 2)。

また、小児患者 26 名中 17 名で初回投与後 72 時間の血

Table 3. 変化率ごとの併用薬

| 併用薬 | 変化率 50%以上 | 変化率 50%未満 |
|-------------|-----------|-----------|
| ウルソデオキシコール酸 | 66.7% | 50.0% |
| 酸化マグネシウム | 33.3% | 21.4% |
| 酪酸菌(宮入菌) | 22.2% | 14.3% |
| アロプリノール | 11.1% | 14.3% |

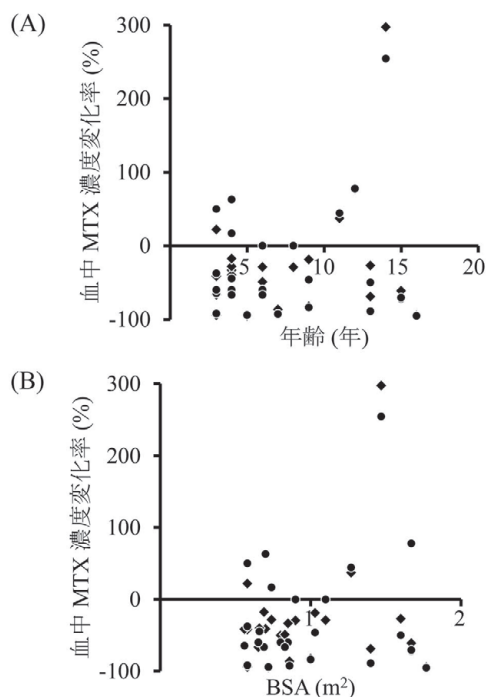


Fig. 3 A: 血中 MTX 濃度変化率と年齢の関係,
B: 血中 MTX 濃度変化率と BSA の関係
(◆: 48 時間後, ●: 72 時間後)

中 MTX 濃度が高値 ($0.48 \pm 0.49 \mu\text{M}$) を示しており、救援療法の追加を要したが、2 回目の投与後では血中濃度が大きく減少し (平均 $0.11 \pm 0.10 \mu\text{M}$) 救援療法を要した患者は 3 名のみであった。なお、各群において投与量の変化はなかった。

3) 投与回数と血中 MTX 濃度の変化の関わりに影響を与える因子の検討

小児患者において初回と 2 回目における血中 MTX 濃度の変化率が 50% より大きかった患者と小さかった患者に分けて併用薬を比較したところ、両群とも最も多く併用されていたのはウルソデオキシコール酸で、以下、酸化マグネシウム、酪酸菌と続き、その併用率に両群で差は認められなかった (Table 3)。また、アプレピタントやファモチジンなどを内服している患者もいたが、両群間での違いは認められなかった。

次に、血中 MTX 濃度推移に影響を与える因子として、性別、年齢および BSA と血中 MTX 濃度の関係を検討したが、性別、年齢および BSA は初回と 2 回目の血中 MTX 濃度の違いに影響を与えないことが示唆された (Fig. 3)。

考察

小児 ALL 治療のうち CNS 白血病再発予防のための標準的な治療法として HD-MTX 療法が行われている。HD-MTX 療法では、MTX の葉酸代謝拮抗阻害作用による有害事象を防ぐため、投与後 36 時間からロイコボリンカルシウム投与による救援療法を行い、さらに MTX 投与後 48 時間もしくは 72 時間の血中 MTX 濃度が規定値を超えた場合には追加の救援療法が必要となり、一部の患者では長期間の救援療法を要する。HD-MTX 投与後の血中 MTX 濃度推移には個人差が大きいことが知られているが、小児患者における血中 MTX 濃度推移の変動や個人差の要因については明らかにされていない。本研究では、小児患者における MTX 投与後 48 時間および 72 時間の血中 MTX 濃度に影響する因子について検討した。

その結果、検査値、併用薬、性別、年齢および BSA は、初回投与時の血中 MTX 濃度と相関性がないことが示された。また、初回投与時に血中 MTX 濃度が高値を示すのは小児患者に特徴的である可能性が示唆された。

また、2 回目の投与では血中 MTX 濃度のばらつきが小さくなることから、初回投与時に大量の MTX に曝露されることにより MTX の体内動態に変化が生じている可能性が考えられる。成人の骨肉腫患者に HD-MTX 療法を行った後の血中 MTX 濃度推移の個人差の要因について検討した報告では、MTX の排泄遅延が生じる要因として投与回数の増加による腎機能の悪化を挙げている³⁾。また、小児 ALL 患者に HD-MTX 療法を行った後の血中 MTX 濃度推移の個人差の要因について検討した報告では、MTX 投与による腎機能の悪化によって MTX の排泄遅延が生じ、またそれは MTX 投与前の腎機能によらないことが報告されている⁴⁾。しかし、いずれも高用量の MTX 曝露による腎機能悪化が引き起こす MTX 排泄遅延についての検討であり、2 回目以降の投与では血中 MTX 濃度が高値を示す患者数が減少し、さらに血中濃度推移の個人差も減少するという本研究で得られた結果とは異なる。高用量の MTX 投与ではトランスポーターを介さず受動拡散で細胞内に取り込まれることが知られており、また MTX の排泄に関与するトランスポーターである MRP2 に遺伝子変異を有する Dubin-Johnson 症候群患者において MTX 中毒例が報告されていることから⁵⁾、MRP2 などの排泄に関与するトランスポーターに変化が生じ、HD-MTX 投与後の薬物動態に影響を与えている可能性が考えられる。しかし、小児患者における排泄トランスポーターの遺伝子多型と血中 MTX 濃度推移の関係について検討した報告はなく、さらなる検討が必要である。

以上より、血中 MTX 濃度のばらつきが大きくなる要因として、小児への投与、高用量での投与、初回投与が挙げられることが示された。よって、小児の HD-MTX 療法においては初回投与時の血中 MTX 濃度推移に注意が必要であるとともに、これらの要因を考慮した投与設計を行うことで、より副作用が少なく安全な小児 ALL 治療を行うことが出来ると考えられる。

小児患者および成人患者を対象として HD-MTX 投与後の血中 MTX 濃度推移を比較することで、小児に特有の MTX 体内動態変化の存在が示唆された。今後はさらに症例数を増やし、体内分布の変動や、HD-MTX 療法が MTX の排泄等に関与するトランスポーターの発現に与える影響などについて詳細に検討していく必要がある。

参考文献

- 1) 吉野 浩. 小児がん治療の現状と展望 (小児科からの観点で), 杏林医会誌 2013;44:155-158.
- 2) 日本小児血液学会編, 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン (第2版), 金原出版株式会社, 東京, 2001.
- 3) Wei Z, Zhang Q, Tian X, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate after intravenous administration in chinese osteosarcoma patients from a single institution. *Chin Med J* 2015;128:111-118.
- 4) Elisa Yl, Jahnukainen K, Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen T, et al. Assessment of renal function during high-dose methotrexate treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2199-2202.
- 5) Hulot JS, Villard E, Maguy A, et al. A mutation in the drug transporter gene ABCC2 associated with impaired methotrexate elimination. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:277-285.

早期新生児期におけるビタミン K2 シロップの投与方法についての検討

阿水 利沙, 河田 興, 北 誠, 豊田 有子, 石塚 哲也, 黒須 英雄, 秋山 祐一

独立行政法人国立病院機構京都医療センター 小児科

Oral Vitamin K Prophylaxis and the Influence of Dilution in Newborns

Risa Asui, Kou Kawada, Makoto Kita, Yuko Toyota, Tetsuya Ishizuka, Hideo Kurosu, Yuuichi Akiyama
National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Pediatrics

要旨

2011年3月に小児科学会新生児委員会から「ビタミン K 欠乏性出血症に対する改訂ガイドライン (修正版)」が発表された。合併症のない正期産児に対しては、出生時、産科退院時、1ヵ月健診時の合計3回、経口投与する方式が普及しているが、今後はガイドラインで紹介されたように、母乳栄養児では1ヵ月以降3ヵ月まで週1回投与する方式に移行していくことが予想され、保護者が自宅で児にビタミン K2 シロップ剤 (ケイツー®シロップ) を投与するにあたり、より簡便で安全な投与方法を産科退院前から指導していく必要がある。今回、当院で出生した健常新生児を対象に、ケイツー®シロップの10倍希釈液投与群と原液投与群に分け、嘔吐などの頻度に差があるかを、診療録を用いて後方視的に検討した。10倍希釈液投与群と原液投与群では、嘔吐による再投与率はそれぞれ7.3% / 7.1%と高かったが、嘔吐の頻度に差はなく、両群ともに誤嚥や壊死性腸炎などの副作用は認めなかった。合併症を有さないいわゆる正常新生児においては、ケイツー®シロップを原液で経口投与する方法はより簡便な投与方法であると考えられる。

背景

ビタミン K 欠乏性出血症は新生児期にメレナとして発症するだけでなく、乳児期には8割以上が頭蓋内出血を発症し¹⁾ 予後不良であるため、予防が重要な疾患である。現在、ビタミン K 欠乏性出血症の予防のためにビタミン K 製剤の投与が行われ、健常正期産児に対してはビタミン K2 シロップ剤 (ケイツー®シロップ) を出生時、産科退院時、1ヵ月健診時の合計3回、経口投与する方式が定着している²⁾。一方、2011年の小児科学会新生児委員会のガイドライン³⁾では、母乳栄養児では1ヵ月以降3ヵ月まで週1回の投与を勧めている。

ケイツー®シロップの添付文書には、出生後早期の新生児への投与は白湯で10倍程度に薄めるか、または哺乳確立後に投与を行うよう記載されているが、母乳栄養児において哺乳の確立を生後早期に評価することは困難であり、希釈液と原液のどちらを内服させるかについて、明確な基準はない。そこで今回、当院で出生した健常新生児を対象に、ケイツー®シロップ希釈の有無により嘔吐などの頻度に差が

あるかを比較する調査を行った。

対象と方法

2011年4月1日から2013年3月31日の2年間に独立行政法人国立病院機構京都医療センターで出生し、新生児期に集中治療室での管理を要さなかった児を対象に、1年毎にケイツー®シロップの10倍希釈液投与群と原液投与群に分け、嘔吐などの頻度、Apgar score、分娩方法に差があるかを、診療録と処方箋を用いて後方視的に検討した。対象の背景を表1に示す。10倍希釈液を投与した434人の内訳は、在胎36週2日～在胎42週1日 (中央値39週2日)、出生体重2360g～4000g (中央値3014g)。原液を投与した453人の内訳は、在胎36週2日～在胎42週1日 (中央値39週3日)、出生体重2332g～4086g (中央値3062g)であった。Apgar score 1分値、5分値のいずれかが7点未満の症例は10倍希釈液投与群で5人、原液投与群で4人であった。全例、日齢1と日齢5にケイツー®シロップをシリンジで経口投与した。日齢1のケイツー®シロップ投与までは、原則母乳のみ摂取とし、糖水や白湯などを投与された児はいなかった。嘔吐については、嘔吐により再度処方を行い再投与したものを嘔吐ありとした。初期嘔吐については、診療録上にケイツー®シロップ投与前に嘔吐の記載があるものとした。統計学的検定として、2群間の比較には Student's t-test を用いた。いずれの場合も、p 値が 0.05 未満の場合を有意とした。

表 1. 対象の背景

| 投与方法 | 10倍希釈群 (n=432) | 原液投与群 (n=452) |
|--------------------------|-------------------|------------------|
| 男 / 女 | 237 / 195 | 224 / 228 |
| 平均在胎週数 (w) | 39.2 | 39.3 |
| 平均出生体重 (g) | 3043 | 3066 |
| 平均 Apgar score (1分 / 5分) | 8.2 / 9.1 | 8.2 / 9.1 |
| 分娩方法 (経膈 / 帝切) | 335 / 97 | 318 / 134 |

表 2. 嘔吐の有無

| 投与方法 | 10倍希釈群 (n=34) | 原液投与群 (n=32) |
|------|---------------|--------------|
| 日齢 1 | 28 | 31 |
| 日齢 5 | 6 | 2 |
| 両方 | 0 | 1 |

表 3. Apgar score, 分娩方法による比較

| | 10倍希釈群 (n=432) | | 原液投与群 (n=452) | |
|-------------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| | 嘔吐あり (n=34) | 嘔吐なし (n=398) | 嘔吐あり (n=32) | 嘔吐なし (n=420) |
| 平均 Apgar score (1分値 / 5分値) | 8.3 / 9.0 | 8.2 / 9.2 | 8.2 / 9.2 | 8.2 / 9.1 |
| 分娩方法 (帝王切開 / 経膈分娩) | 11 / 23 | 86 / 312 | 10 / 22 | 124 / 296 |

表 4. 初期嘔吐の有無

| | 10倍希釈群 (n=432) | | 原液投与群 (n=452) | |
|--------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| | 嘔吐あり (n=34) | 嘔吐なし (n=398) | 嘔吐あり (n=32) | 嘔吐なし (n=420) |
| 初期嘔吐あり | 16 | 58 | 15 | 76 |
| 初期嘔吐なし | 18 | 340 | 17 | 344 |

結果

10倍希釈液を投与した434人のうち嘔吐がみられたのは32人(7.3%)。原液を投与した453人のうち嘔吐がみられたのは32人(7.1%)であった。両群間の嘔吐の頻度に有意差は認めなかった(表2)。また、両群のApgar scoreは1分値がそれぞれ平均8.3 / 8.2, 5分値が9.2 / 9.2と有意差はなく、嘔吐のあった群となかった群の間にも有意差は認めなかった(表3)。分娩時のストレスの差により嘔吐の有無に差があるか比較するため、帝王切開と経膈分娩に分けて比較を行ったが、10倍希釈群で嘔吐がみられた32人の帝王切開率は32.3%、原液投与群で嘔吐がみられた32人の帝王切開率は31.2%と有意差は認めなかった。10倍希釈群では初期嘔吐のあった74名中16名(21.6%)がケイツー[®]シロップを嘔吐し、原液投与群では91名中15名がケイツー[®]シロップを嘔吐(16.5%)した。両群とも初期嘔吐のなかった群に比べるとケイツー[®]シロップ嘔吐の頻度が高かったが、希釈の有無による有意差は認めなかった(表4)。

なお、両群とも誤嚥や壊死性腸炎などの副作用は認めなかった。

考察

ケイツー[®]シロップ投与後の嘔吐の頻度については添付文

書上の記載はない。本邦における嘔吐の頻度も調べた限りでは報告が無い。2011年2月より一包化製剤となったことで、処方箋からの再投与率によって嘔吐および再投与の頻度が明確となった。今回の検討では、ケイツー[®]シロップの希釈の有無による嘔吐の頻度に差は見られなかった。当院での、いわゆる初期嘔吐の頻度は2割前後であったが、診療録からの後方視的検討であり、実際にはもっと頻度が高い可能性がある。初期嘔吐の原因として、①食道胃移行部の括約筋機能の未熟性、②ミルクが胃に入ると生じる胃の蠕動運動が生後数日間は発生しづらい、③児の体位によってミルクの胃内の通過時間が異なる、④出生後の生理的適応過程において、児の腸管蠕動が一過性に低下すること、そこに分娩時に嚥下した羊水や血液が刺激になって嘔吐や嘔気が生じることなどが言われている⁴⁾。初期嘔吐があった場合に、ケイツー[®]シロップ嘔吐の頻度が高かったが、希釈の有無による違いは認めなかった。直前まで、嘔吐を認めていなかった児においても、ケイツー[®]シロップ投与後の嘔吐がみられ、嘔吐および再投与の予知は難しいと考えられた。

欧米諸国においては様々な予防投与方式がとられているが、ケイツー[®]シロップの希釈を行っていないEU諸国においても、ビタミンK製剤の経口投与に起因すると考えられる壊死性腸炎の報告はない。合併症を有さないいわゆる正常

新生児においては、ケイツー[®]シロップを原液で経口投与する方法は簡便で安全な投与方法であると考えられる。しかし、ケイツー[®]シロップの浸透圧は3,000mOsm/kg H₂O以上と高値である。新生児仮死、先天性心疾患、敗血症など、合併症により正常新生児として管理される児の中に、腸管血流不良などのリスクを有する児が混じる可能性があり、高浸透圧薬剤の投与には注意が必要である⁵⁾。

予防投与方式別にみた乳児ビタミンK欠乏性出血症の罹患頻度では、2 mgを3回経口投与したケースでの発症頻度は、出生10万対0.44⁶⁾となっており、日本の第5回全国調査(1999年～2004年)では、3回投与例で出生10万対0.2の報告⁷⁾があり、現行の3回投与では完全に予防できないこと、連日もしくは週1回予防投与を受けた乳児からは2次性を含めてビタミンK欠乏性出血症が発症していないことがわかる。これらをふまえて、本邦では新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するガイドライン(修正版)³⁾で、生後3ヵ月までケイツー[®]シロップを週1回投与するデンマーク方式が留意事項として付記されているが、その方法がどの程度推奨されるかについての明確な記載はなく、各施設に判断が委ねられている。2013年の北海道の調査では、16%の施設で新方式による予防投与がなされていたが、ケイツー[®]シロップの週1回投与を行っている施設はまだ少なく⁸⁾、ビタミンK予防投与に関連する保護者の認識も十分とは言えない⁹⁾。

今後、生後3ヵ月までケイツー[®]シロップを週1回投与する方法が普及した場合、自宅で母親が複数回実施することとなり、1ヵ月以降の投与方法、コンプライアンスの他、副作用報告や有害事象の適切な集積方法についても検討が必要である。

文献

- 1) 白幡聡. 乳児ビタミンK欠乏性出血症. 血液フロンティア 2003;13:1547-1560.
- 2) 埴嘉之. 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究. 総括報告 厚生省心身障害研究(主任研究者 奥山和男) 昭和63年度研究報告書. 1989;pp23-27.
- 3) 白幡聡, 伊藤進, 高橋幸博, 他. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン(修正版). 日本小児科学会雑誌 2011; 115:705-712.
- 4) 菅野啓一, 瀬尾雅美, 後藤義勝. 新生児期乳児期の嘔吐生理的嘔吐(初期嘔吐, 溢乳). 小児内科 2003;35:1120-1123.
- 5) 伊藤多美子, 松林正, 一木貴, 他. 未熟児に使用される内服薬の浸透圧に関する検討. 日本新生児学会雑誌 1986;22:421-424.
- 6) Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. Semin Thromb Hemost 2003;29:373-376.
- 7) Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: Fifth nationwide survey in Japan. Pediatr Int 2011;53:897-901.
- 8) 野口聡子, 浅沼秀臣, 石川淑, 他. 「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する改訂ガイドライン(修正版)」発表後の北海道におけるビタミンK製剤投与状況. 日本小児科学会雑誌 2013;117:1042-1044.
- 9) 宮一志, 高崎麻美, 芥藤和由, 他. 新生児・乳児へのビタミンK予防投与に関する保護者の意識調査. 日本小児科学会雑誌 2012;116:1554-1557.

京都医療センター新生児病棟における抗菌薬使用調査

藤村 尚子¹⁾, 朴井 三矢¹⁾, 河田 興²⁾, 阿水 利沙²⁾, 北 誠²⁾, 豊田 有子²⁾,
石塚 哲也²⁾, 黒須 英雄²⁾, 秋山 祐一²⁾

- 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

Survey of Antibiotics Usage in Neonatal Intensive Care Unit at the National Hospital Organization Kyoto Medical Center

Naoko Fujimura¹⁾, Miya Bokui¹⁾, Kou Kawada²⁾, Risa Asui²⁾, Makoto Kita²⁾, Yuko Toyota²⁾,
Tetsuya Ishizuka²⁾, Hideo Kurosu²⁾, Yuichi Akiyama²⁾

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

要旨

京都医療センターの新生児集中治療室 (NICU) における抗菌薬の適正使用を図ることを目的として、極低出生体重児を中心に早発型新生児感染症の経験的予防投与に対する抗菌薬使用状況について調査した。2011年度と2012年度の2年間にNICUに入院し、出生から日齢3までに抗菌薬の投与が開始された患児78人を対象に、抗菌薬の種類、使用本数、投与期間、出生体重について調査し、年度毎に比較した。極低出生体重児の患者数は2011年度より4人増加していたが、早期抗菌薬使用率に有意差は認めなかった。使用薬剤はアンピシリン (ABPC) とアミノグリコシドの併用治療が導入されたことからセフトキサシム (CTX) の使用量が349本から142本に減少した。2011年度には早期抗菌薬として全例でABPCとCTXが併用されていたが、2012年度には約半数の症例でABPCとアミカシン (AMK) を併用し、それ以外の半数はABPCとCTXとの併用治療が選択されていた。

ABPC使用量は390本から273本に減少していた。投与期間に関しては、中央値で4日から3日へ短縮していたが、有意差はなかった。AMK投与患者については、血中薬物濃度測定を実施していない例が多かった。またNICUと新生児治療回復室 (GCU) で2年間に使用した抗菌薬の年間使用量を調査した。CTXは361本から144本に減少し、AMKは11本から77本へ増加していた。ABPC使用量は402本から290本に減少していた。年間使用量調査からも早発型新生児感染症に対する抗菌薬使用状況の変化と同様の結果が得られた。ABPCについては薬剤選択に関して方針の変更がなかったが約30%使用量が減少していた。全ての抗菌薬の年間合計使用量も同様に約30%減少していた。これらの結果から新生児室で使用される抗菌薬の多くが早発型感染症に対する経験的予防投与であることが確認された。また抗菌薬の使用量調査を実施し、2012年度に使用量の減少を認めたことから診療科全体の抗菌薬使用に対する意識の高さが推察された。

緒言

新生児の感染症は、急激に進行するために細菌感染が確定する前から抗菌薬がempiricalに投与開始される機会が多くなる。一方で早発型の細菌感染症に対する管理、特に早産児へ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リスクがあり、敗血症の可能性が低いと判断されれば48時間で抗菌薬の投与を中止すべきである¹⁾。

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GBSが最も多く、次いで大腸菌が多い^{2,3)}。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^{2,3,4)}。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。

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、さらにこれらの菌が他の入院患者や新生児集中治療室の環境に広がり、ついには児の日和見感染の原因にもなりうる^{5,6)}。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^{5,7,8)}。また、極低出生体重児は1ヶ月を超える入院期間を要し、出生後の耐性菌保菌率も高く、初期の抗菌薬の投与には注意が必要である。

本研究ではNICUにおける抗菌薬の適正使用を図ることを目的とし、NICU2年間で、極低出生体重児を中心に、早発型新生児感染症の経験的予防投与に関する抗菌薬の使用状況を調査し、年度毎に比較した。また、NICUと新生児治療回復室 (GCU) で過去2年間に使用した抗菌薬の年間使用量を調査した。当院はNICU6床 GCU6床を有する総合病院であり、限られた病床数で診療している。GCUでもNICUと同様に抗生剤治療が実施されるためNICUと

表1. 年度毎の入院患者と日齢3までの抗菌薬投与患者数(人)

| | 2011年度 | 2012年度 |
|----------|---------|----------|
| NICU入院患者 | 174 (9) | 167 (13) |
| 抗菌薬投与患者 | 40 (5) | 38 (5) |

※ ()内は全体数中の極低出生体重児数を示す。

表2. 早発型感染症に対する抗菌薬使用量(バイアル本数)

| | 2011年度 | | 2012年度 | |
|------|--------|---------|--------|---------|
| | 全体 | 極低出生体重児 | 全体 | 極低出生体重児 |
| ABPC | 390 | 40 | 273 | 29 |
| CTX | 349 | 40 | 142 | 20 |
| AMK | 0 | 0 | 58 | 4 |
| MEPM | 34 | 0 | 0 | 0 |
| VCM | 35 | 0 | 0 | 0 |

・ABPC = アンピシリン (1 g / V) ・CTX = セフトキシム (0.5 g / V)
 ・AMK = アミカシン (200 mg / A) ・MEPM = メロペネム (0.5 g / V)
 ・VCM = バンコマイシン (0.5 g / V)

GCUの合計年間抗菌薬使用量も併せて調査した。これらの結果について報告する。

調剤業務は薬剤師の主たる業務の一つであるが、その際に処方薬の用法・用量が適正であるか、また処方薬剤は適切であるかどうか監査することが大切である。日常業務の中で処方内容を監査する事で薬剤の使用状況のおおまかな把握は可能である。調剤時に、NICUでは2011年に使用されていなかったAMKが2012年度に入ってから処方されていることに注目し、実際今回の調査で処方箋データから使用本数を集計し使用状況の変化を確認することができた。

対象と方法

調査期間は2011年4月から2013年3月の2年間で、当院NICUで日齢3までに投与開始された抗菌薬の種類、使用量(バイアル本数)、投与期間を処方箋データより後方視的に集計し、年度毎に比較した。電子カルテから患者情報を取得し、出生体重、血液検査データを調査した。統計学的な検討はマン・ホイットニ検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

また、NICUとGCUで2年間に使用した抗菌薬の年間使用量を処方箋データより集計した。

結果

1) 調査期間中のNICU入院患者数は2011年度174人、2012年度167人で、そのうち極低出生体重児は2011年度9人、2012年度13人であった。出生から日齢3までに抗菌薬が投与開始された患者は2011年度40人(極低出生体重児5人含む)2012年度は38人(極低出生体重児5人含む)であった。入院患者全体および極低出生体重児において、日齢3までの早期の抗菌薬使用頻度に差はなかった(表1)。

2) 日齢3までに使用された抗菌薬はABPC、CTX、AMK、メロペネム(MEPM)、バンコマイシン(VCM)であった。2012年7月より標準治療としてペニシリン系薬とアミノグリコシド系薬の併用治療に変更されたため2011年度と2012年度を比較するとCTXの使用量は349本から142本に減少し、2011年度に使用されていなかったAMKは2012年度に58本使用されていた。ABPCの使用量も390本から273本に減少していた。MEPMとVCMは頭血腫への感染が疑われた症例1例に対して、2011年度に使用されているのみで、2012年度には使用されていなかった。また、ホスホマイシン、ピペラシリン(PIPC)、セフトラザン/スルバクタム(CPZ/SBT)、セフトリアキソンなど他の抗菌薬の使用はなかった(表2)。

3) 全体の抗菌薬投与期間は2011年度は2日から21日(中央値=4日)、2012年度は2日から9日(中央値=3日)で有意差はなかった($p=0.23$)。極低出生体重児における投与期間は2011年度は3日から7日(中央値=4日)、2012年度は2日から7日(中央値=3日)で有意差はなかった($p=0.21$)。髄膜炎あるいは敗血症の診断例はなかった。2011年度の21日の使用例は頭血腫への感染が疑われた症例1例に対するものであった。

4) 2012年度、AMK投与患者数は18人で5日以上投与されていたのは3人であった。AMK投与患者のうち血中薬物濃度を測定していたのは2人で、5日以上投与があった3人は未測定であった。

5) NICUとGCUにおける年間使用量調査では2011年度と2012年度でCTXは361本から144本に減少し、AMKは11本から77本へ増加していた。ABPC使用量は402本から290本に減少していた。年間使用量調査からも早発型新生児感染症に対する抗菌薬使用状況の変化と同様の結果が得られた。また全ての抗菌薬の年間合計使用

表3. NICU・GCUで使用された抗菌薬の年間使用量

| 抗菌薬 | 年度 | |
|---------|--------------|------|
| | 使用量 (バイアル本数) | |
| 年度 | 2011 | 2012 |
| ABPC | 402 | 290 |
| CTX | 361 | 144 |
| AMK | 11 | 77 |
| MEPM | 54 | 0 |
| VCM | 45 | 49 |
| ABK | 0 | 3 |
| PIPC | 40 | 35 |
| F-FCZ | 17 | 6 |
| MCFG | 10 | 23 |
| CPZ/SBT | 0 | 26 |
| 計 | 940 | 653 |

- ABPC = アンプシリン (1 g / V) ・ CTX = セフトキシム (0.5 g / V)
- AMK = アミカシン (200 mg / A) ・ MEPM = メロペネム (0.5 g / V)
- VCM = バンコマイシン (0.5 g / V) ・ ABK = アルベカシン (100 mg / A)
- PIPC = ピペラシリン (1 g / V)
- F-FCZ = ホスフルコナゾール (400 mg / V)
- MCFG = ミカファンギン (75 mg / V)
- CPZ/SBT = セフォペラゾン / スルバクタム (0.5 g / 0.5 g / V)

量も減少していた (表3)。日齢3までに使用開始された抗菌薬使用量と年間使用量から、新生児室で使用される抗菌薬の大半が早発型感染症に対する経験的予防投与であることが確認された。

考察

NICUにおける抗菌薬の使用状況に関する報告は多くないが、名古屋市立西部医療センターの報告では、約7年間の超低出生体重に対する抗菌薬の empiric 投与の頻度と投与期間について検討されており、投与頻度は88%と高頻度であり、投与期間については2006年と2011年を比較して平均投与日数が短縮したと述べている⁹⁾。他には、旭川厚生病院の報告で、NICUにおける1992年から2001年の10年間のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 検出率と極低出生体重児への抗菌薬の使用状況に関する報告がある。MRSA 保菌率、敗血症患者数、抗菌薬投与期間の変化から適応を超えた抗菌薬の長期投与が耐性菌の定着、増殖の原因となり、1992年から1996年に敗血症が多発した一因として考えられると述べている。またNICUスタッフによる感染対策の確立とその実践の努力が、MRSA 保菌者の減少に結びついたと報告している¹⁰⁾。新生児は感染症が成立すると急激に進行し重症化するおそれがあり、治療の遅れが予後に重大な影響を及ぼす可能性がある。このため、抗菌薬を過剰に使用する傾向がある。しかし、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・増殖する危険性を高める。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生剤の把握は大切である。本研究では当院NICU2年間で、極低出生体重児を中心に早発型

新生児感染症の経験的予防投与に対する抗菌薬使用状況について調査し、年度毎に比較した。入院期間が1ヶ月以上の長期となる児での遅発型感染症、保菌状況については対象が限られるため検討が行えなかった。また、今回の検討では使用量をバイアル数で表記している。実際は児の体重により投与量が各々異なるが1回の投与につき1Vを使用し調製するためバイアル数を抗菌薬使用量とした。このため、体重あたりの用量に関する比較はできていない。

最近のガイドラインは使用する薬剤については、ABPCとアミノグリコシドの併用を薦めている。ABPCとCTXの使用についても新生児の早発型感染症の起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¹¹⁾。当院では2012年7月より標準治療としてペニシリン系薬とアミノグリコシド系薬の併用治療に変更されたため以降のCTXの使用量が減少し、AMKが使用されていた。髄膜炎を疑う症例に対しABPCとCTXの併用療法が実施されていた。第3世代セファロスポリン系薬の早発型敗血症のルーチンの使用は耐性を早期に生じるという報告があり¹²⁾、また遷延した過剰な使用は侵襲性カンジダ症のリスクファクターになるとされている¹³⁾。このことからグラム陰性菌による髄膜炎への使用目的により、CTXの使用を制限していることが確認された。

投与期間については抗菌薬投与期間が長いほど、常在細菌叢のなかで、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ため^{5,7,8)}、細菌感染が否定される場合は48時間以内に投与を終了することが望ましいとされている¹⁾。今回の当院における調査で、投与期間の中央値が4日から3日に短縮したことから、より慎重に投与終了の判断がされていることが推察された。また、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。

治療薬物モニタリング (TDM) については、生後7日間は児の薬物代謝クリアランスが変化するため、投与量設定の指標とするTDMの有効性が少ないとされているが¹⁴⁾、特にアミノグリコシド系薬について、一般的には安全性の面から5日以上投与する可能性がある場合にTDMの実施が推奨されている^{15,16)}。新生児においても、5日以上投与する可能性がある場合には、副作用を防止するという点から、TDMが考慮されるべきである。薬剤師は、TDMの実施状況を把握し、実施されていない場合は医師へ積極的に提案していく必要がある。

年間使用量調査からも第3世代のセファロスポリンの使用を制限していることが確認され、年度毎に比較すると早発型感染症に対する抗菌薬使用状況の変化と同様の変化が認められるため、新生児病棟で用いられる抗菌薬の大半は早発型感染症に対する使用であると言える。生後早期の抗菌薬の使用状況を把握し、慎重に管理することが耐性菌の蔓延を予防し、遅発型の感染症を防ぐためにも重要であると考えられた。ABPCについては薬剤選択に関して方針の変更がなかったが使用量が約30%減少していた。全ての抗菌薬

の年間合計使用量も同様に約30%減少していた。また抗菌薬の使用量調査を実施し、2012年度に使用量の減少を認めたことから診療科全体の抗菌薬使用に対する意識の高さが推察された。新生児室で使用される抗菌薬の多くが早発型感染症に対する経験的予防投与であるため、その使用状況を把握することは重要であると言える。

今回、2年間分の抗菌薬使用状況を比較した。今後より長い期間を調査対象とした検討は必要であると考えられるが、今回の2年間の調査においても不適切な投与がないか継続して観察し、使用量の減少が確認できた。

年間極低出生体重児10人余を管理する当院の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。極低出生体重児の増加と共に長期入院児の保菌状況を考慮し、薬剤師は院内感染対策委員会の一員として抗菌薬のより適切な使用とその監視を継続していくことが重要である。

文献

- 1) Polin RA, Papile LA, Baley JE, et al. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-1015.
- 2) 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;pp248-295.
- 3) 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;pp794-811.
- 4) 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.
- 5) Singh N, Patel KM, Leger MM, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1029-1033.
- 6) Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F72-74.
- 7) Nambar S, Singh N. Change in epidemiology of health care associated infection in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:839-842.
- 8) 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.
- 9) 後藤 玄夫, 小林 美月, 芦刈 友加, 他. 超低出生体重児における抗菌薬の empiric 投与の頻度と投与期間の検討 *日本未熟児新生児学会雑誌* 2012;24:542.
- 10) 坂田 宏. NICUにおける10年間のMRSA検出率と抗菌薬の使用状況 *感染症学雑誌* 2003;77:24-28.
- 11) 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.
- 12) Bryan CS, John JF Jr, Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 1985;139:1086-1089.
- 13) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006;118:2359-2364.
- 14) De Hoog M, Mouton JW, Shoemaker RC, Verduin CM, Vanden Anker JN. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:349-358.
- 15) van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, Van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetics dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:63-73.
- 16) Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-655.

小児におけるトルバプタンの使用状況

寺岡 知香, 石川 照久
大阪府立母子保健総合医療センター 薬局

A Clinical Survey of Tolvaptan in Children

Chika Teraoka, Teruhisa Ishikawa
Department of Pharmacy, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

要旨

小児におけるトルバプタン投与に対する安全性の検討を行うため、トルバプタンを2週間継続投与した25例を対象に後方視的に調査した。

投与された25例の投与開始年齢の中央値は7か月（1か月～4歳2か月）、投与開始体重の中央値5.3 kg（2.2 kg～12.9 kg）であった。投与開始用量は0.2 mg/kg以下から投与された症例が21例（全体の84%）であった。2週間後までに増量された症例は13例（全体の52%）で、少量から段階的に投与されている症例が半数を占めていた。また、高ナトリウム血症のために投与中止された症例はみられなかった。初期投与量と血清Na値の変動について一定の傾向がみられなかったが、投与前の血清Na値が基準値である135mEq/L以下の症例においては、基準範囲内の症例に比べて変動が大きく、なかには投与2週間後に投与前より5mEq/L以上の変動がみられた症例があった。

トルバプタンは電解質排泄を伴わずに利尿作用を示すため、急激な利尿作用による高ナトリウム血症については注意が必要となる。今回の25例において、高ナトリウム血症や脱水症状が認められず、投与の中止に至った症例がなかったのは、0.2 mg/kg以下から段階的に投与されていたからと考えられた。

緒言

トルバプタンは、電解質排泄を増加させずに過剰体液の排泄を促進するオスプレシン拮抗薬であり、既存の利尿剤では効果不十分な体液貯留を改善することができる¹⁾。体液貯留に対して、ループ系利尿剤などが用いられるが低ナトリウム血症を引き起こすことが知られており、それらの副作用などにより既存の利尿剤の増量が困難な症例に対し、電解質の低下をきたさないトルバプタンの併用は有効である。しかしながら、小児においては国内においても海外においても臨床試験は行われておらず、後ろ向き観察研究の報告があるのみで、安全性に対する検討もほとんど行われていない^{2,3)}。小児での用法・用量や副作用の報告は少ないが、成人においては、ループ系利尿剤等の他の利尿剤で効果不十分な心不全における体液貯留に対して、1日1回15 mg投与され、高ナトリウム血症の副作用が報告されている。今回、大阪府立母子保健総合医療センターにおけるトルバ

表1. 患者背景

| 項目名 | | |
|--------|---------|----------------|
| 性別 | 男性 | 8例 |
| | 女性 | 17例 |
| 投与開始年齢 | 中央値 | 7か月 |
| | 最小値～最大値 | 1か月～4歳2か月 |
| 投与開始体重 | 中央値 | 5.3 kg |
| | 最小値～最大値 | 2.2 kg～12.9 kg |

表2. 疾患一覧

| 疾患名 | 例数 | 疾患名 | 例数 |
|------------------|----|-----------|----|
| 完全型心内膜床欠損症 | 6 | 大動脈弁下部狭窄症 | 1 |
| ファロー四徴症修復術後 | 1 | 大動脈弓離断 | 1 |
| ファロー四徴BT-shunt術後 | 2 | 僧房弁狭窄症 | 1 |
| 左心室低形成症候群 | 3 | 三尖弁狭窄症 | 1 |
| 両大血管右室起始症 | 2 | エプスタイン奇形 | 1 |
| 総肺静脈還流異常症 | 2 | 拡張型心筋症 | 1 |
| 大動脈縮窄症 | 2 | 肺へモジデロシス | 1 |

タンの使用状況を調査したので報告する。本調査は、倫理委員会の承認を取得している。

対象と方法

2012年3月から2013年7月の期間に、トルバプタンの服用が開始され2週間継続投与された25例を対象に、患者背景（投与開始年齢、投与開始体重、投与量、投与量の変化、併用薬）投与前後の生化学検査値（血清Na値、AST、ALT、BUN、Cre）について、電子カルテより後方視的に調査した。

結果

期間中に投与された患者背景を表1、2に示した。男児8例、女児17例の25例であった。投与開始年齢の中央値は7か月で、最少投与年齢は1か月、投与開始体重の中央値は5.3 kg、最少投与体重は2.2 kgであった。

投与開始用量は0.1 mg/kgから0.4 mg/kgで、うち21例が0.2 mg/kg以下であった。（中央値0.2 mg/kg）投与2週間後までに、0.1 mg/kg以上0.2 mg/kg未満で1例、0.2

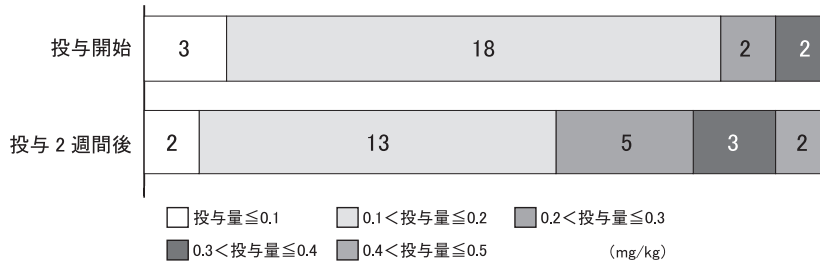


図 1. トルパブタン投与量の変化

表 3. 併用利尿剤の変化

| 併用薬剤 | 投与前 | | 投与後 | | |
|------|------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|
| | 例数 | 投与量 (day) | 例数 | 投与量 (day) | |
| 注射 | フロセミド | 12 | 1.8 - 14.0 mg / kg | 7 | 1.4 - 20.6 mg / kg |
| | マンニトール | 5 | 1.7 - 6.2mL / kg | 5 | 1.7 - 5.4mL / kg |
| | カルベリチド | 1 | 200 μg / kg | 1 | 200 μg / kg |
| | 塩化ナトリウム | 1 | 0.6g / kg | 0 | |
| 内服 | フロセミド | 24 | 0.8 - 4.7 mg / kg | 24 | 0.8 - 6.1 mg / kg |
| | スピロラクトン | 21 | 1.1 - 4.7 mg / kg | 19 | 1.1 - 5.8 mg / kg |
| | トリクロルメチアジド | 3 | 0.3 - 0.6 mg / kg | 4 | 0.2 - 0.6 mg / kg |
| | 塩化ナトリウム | 1 | 0.24g / kg | 0 | |

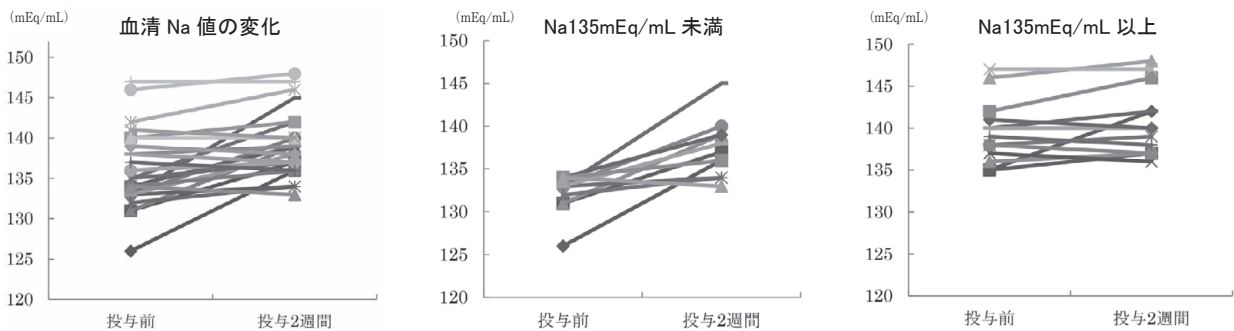


図 2. 血清 Na 値の変化 (n = 25)

mg / kg 以上 0.3 mg / kg 未満で 9 例, 0.3 mg / kg 以上で 2 例, 初期投与量から増量されており, 最大投与量は 0.5 mg / kg であった。(図 1)

トルパブタン投与後の利尿剤の変化を表 3 で示した。投与前は注射剤でフロセミドが 12 例 (全体の 48%) で併用されていたが, 投与 2 週間後には 7 例 (全体の 28%) に減少していた。また, トルパブタン投与前では, 電解質の補正に塩化ナトリウムの併用が 2 例のみであったが, 2 週間投与後には併用が中止されていた。(表 3)

血清 Na 値の変化を図 2 に示した。全症例において高ナトリウム血症を示した症例はみられず, 添付文書上問題とされている 125mEq/L 未満の症例や 24 時間後に 12mEq/L 以上上昇した症例はみられなかった。血清 Na 値の基準値の 135mEq/L で 2 群に分けて血清ナトリウムの変化を比較したところ, 投与前の血清 Na 値が 135mEq/L 以下の症例 (19 例) では投与 2 週間後までの血清 Na の変動が, 血清 Na 値が 135mEq/L 以上に保たれていた症例 (6 例) に比較して,

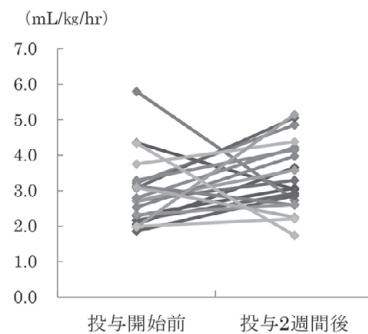


図 3. 尿量の変化 (n = 20)

変動が大きく表れ, 投与 2 週間後に 5mEq/L 以上の上昇がみられた症例もあった。

投与開始前日と投与開始 2 週間後の尿量の変化を図 3 に示した。投与開始前と比較し, ほとんどの症例で尿量増加がみられた。なかには尿量減少がみられた症例があった

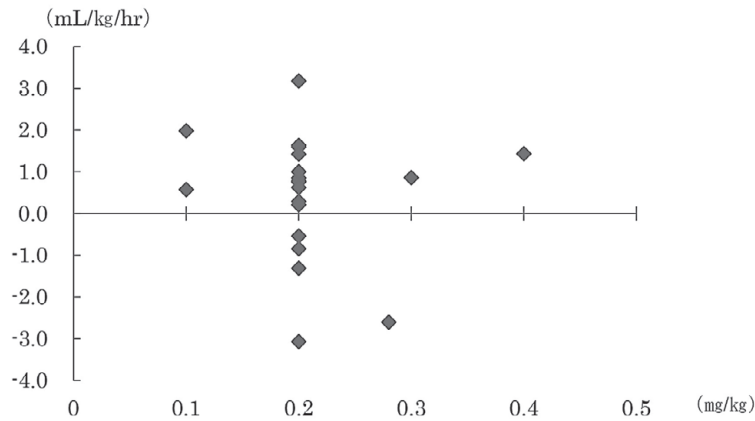


図 4. 初期投与量と2週間後の尿量の変化 (n = 20)

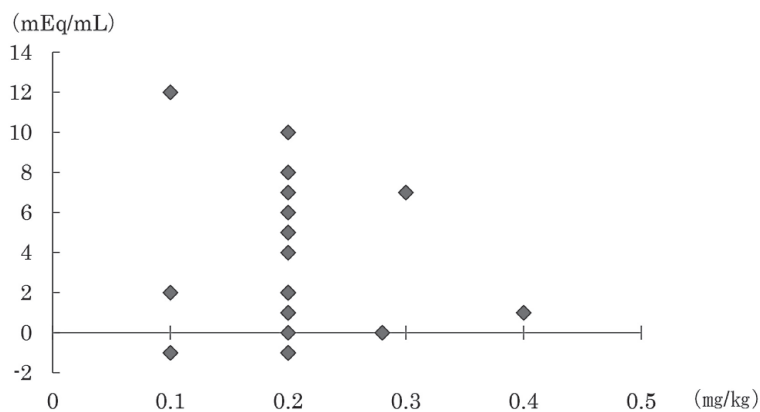


図 5. 初期投与量と2週間後のNa値の変化 (n = 25)

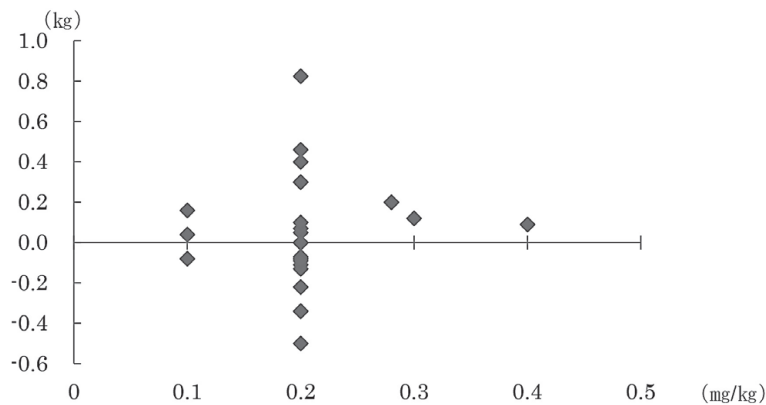


図 6. 初期投与量と2週間後の体重の変化 (n = 25)

が、感染兆候による影響による3例、嘔吐症状がみられた1例、注射剤の利尿剤の減量による影響と考えられる1例の5例であった。初期投与量と2週間後の尿量の変化、血清Na値の変化、体重の変化について図4, 5, 6に示した。トルバプタン投与後の体重減少は25例中9例、血清Na値や尿量の変化については、0.3 mg / kg以上の症例が少なく用量による一定の傾向をみることができなかった。その他の

生化学検査値の変化表4に示した。

考察

トルバプタンは、電解質排泄を伴わずに利尿作用を示すため、急激な利尿作用から高ナトリウム血症や脱水症状があらわれることが報告されている。小児においては、国内海外での論文報告が少なく、Horibataら²⁾の報告によると、0.17

表 4. 生化学検査値の変化

| | 投与前 | 投与2週間後 |
|-------------|-------------|-------------|
| AST (IU/L) | 47.1 ± 46.0 | 49.9 ± 33.1 |
| ALT (IU/L) | 27.7 ± 37.8 | 27.7 ± 22.1 |
| BUN (mg/dL) | 15.5 ± 6.8 | 17.5 ± 13.0 |
| Cre (mg/dL) | 0.28 ± 0.16 | 0.32 ± 0.16 |

mg / kgから投与開始し増量している。また、RegenRBら³⁾の報告では、中央値 0.3 mg / kgから投与開始し増量されている。今回の調査では、初期投与量の多くは 0.2 mg / kg以上 0.3 mg / kg未満から開始し、その後増量されており今までの報告とほぼ変わらない用量から投与開始され、増量されていた。

副作用として報告されている高ナトリウム血症や脱水症状を示した症例はなかったが、トルバプタン投与後は、5例を除く症例において尿量増加が認められたため、小児においては体重が少ないため特に注意が必要と考えられる。しかし、体重減少がみられた症例が9例と少なく、1歳未満の症例が14例含まれており、14例中11例が体重増加しており成長に伴う体重増加の関与も考えられた。

初期投与量と血清 Na 値の変動については、同じ用量であっても変動が症例により大きく異なるため、投与量に関係なく、投与後の変動については注意が必要と考えられる。特に、投与前の血清 Na 値が 135mEq/L 以下の症例においては、投与2週間までの変動が大きい傾向がみられたため、急激な血清ナトリウムの上昇に対して注意が必要となる。今

回は初期投与量が 0.2 mg以下の症例が多く、初期投与量との関連性は確認できなかったが、段階的に増量されていたため高ナトリウム血症を示し投与中止に至った症例がなかったと考えられた。

また、トルバプタンは、多くの医薬品と相互作用することが報告されている。今回の調査において、ジゴキシンの併用が1例でみられたが、併用後、悪心嘔吐症状などの副作用の訴えはみられなかった。

小児に対するトルバプタン投与において、トルバプタン投与後の尿量の増加に伴う血清 Na 値の変化には注意が必要となるが、0.2 mg / kg以下から投与開始することにより急激な血清 Na 値の上昇がみられずに投与することができると考えられた。

文献

- 1) Hori M. Tolvaptan for heart failure patients with volume overload. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:S1-S4.
- 2) Yoko Horibata, Tomoaki Murakami, Koichiro Niwa. Effect of the oral vasopressin receptor antagonist tolvaptan on congestive cardiac failure in a child with restrictive cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*, 2014;24:pp155-157.
- 3) Regen RB, Gonzalez A, Zawodniak K, et al. Tolvaptan increases serum sodium in pediatric patients with heart failure. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1463-1468.

アセトアミノフェンのビリルビン-ヒト血清アルブミン複合体溶液における displacement 作用の研究

杉野 政城¹⁾, 岡田 仁²⁾, 日下 隆²⁾, 伊藤 進²⁾

1) 四国こどもとおとなの医療センター 小児科, 2) 香川大学医学部 小児科

Displacement of Bilirubin from Human Serum Albumin by Acetaminophen *in vitro*

Masashi Sugino¹⁾, Hitoshi Okada²⁾, Takashi Kusaka²⁾, Susumu Itoh²⁾

1) Department of Pediatrics, Shikoku Medical Center for Children and Adults

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

要旨

Acetaminophen は、小児科領域において本邦で最も使用されている解熱鎮痛薬である。本邦では新生児期の使用頻度は低いが、海外では静注製剤もあり新生児期にも使用されている。本邦でも静注製剤の承認が得られ、新生児期にも使用される可能性がある。しかし検索した限り acetaminophen の human serum albumin (HSA) からの bilirubin の遊離作用 (displacement 作用) について十分な基礎的報告が無いため、今回我々は acetaminophen 添加による unbound bilirubin (UB) の変化と、acetaminophen の K_D (HSA と bilirubin 結合部位での薬物の結合定数) の推定を行った。

Bilirubin/HSA モル比 0.6 の bilirubin-HSA 複合体溶液を調整し、acetaminophen, salicylate, acetylsalicylic acid, phenacetin, sulfisoxazole, sulfamethoxazole を 0-10mM になるように添加し、glucose-oxidase peroxidase 法による UB 濃度の変化を測定した。UB 測定は 1:42 希釈による glucose-oxidase peroxidase 法を用いて測定した。薬物添加前の UB 濃度を V_0 、薬物添加後の UB 濃度を V 、遊離薬物濃度を d とすると、 $V/V_0 = K_D \cdot d + 1$ の式になり K_D が算出される。しかし *in vitro* において高濃度の添加薬物を用いて測定すれば、 d は総薬物濃度 (D) で代用できる。すでに報告されている種々の薬物について総薬物濃度 (X 軸) と V/V_0 (Y 軸) とのグラフからその傾き (V/V_0)/ D (今回我々は K_d と表記した) を求め、報告されている K_D と K_d の相関から acetaminophen の K_D を推測した。

UB は acetaminophen 濃度 0.05mM まで急激に上昇し有効血中濃度域においても高値であった。Salicylate, acetylsalicylic acid, phenacetin, sulfisoxazole, sulfamethoxazole の K_d は K_D と有意な正の相関を持った。しかし、acetaminophen の K_D はその推定の相関内になく正確な推定値は測定できなかったものの、非常に高値であると推定された。

以上より、glucose-oxidase peroxidase 法による *in vitro* の検討では、acetaminophen の K_D は sulfisoxazole 等の薬剤よりかなり高値をとると推定された。しかし、acetaminophen は、タンパク結合が殆どないことや phenol 構造を有していることによる glucose-oxidase peroxidase 法における free radical

accelerator になりうることなど、その物理化学的性質よりこの著しい K_D を説明できない。ゆえに、真の displacement 作用を証明するためには、glucose-oxidase peroxidase 法以外での検討が必要である。

緒言

新生児黄疸は人間の一生において必ず発症する。一部の新生児では、黄疸の増強により核黄疸 (bilirubin 脳症) を発症するため、この発症予防が新生児黄疸管理において最も重要である。核黄疸の原因は、黄疸の基となる unconjugated bilirubin (以後 BR と省略) が脳神経細胞に分布し、大脳基底核に沈着することによる¹⁾。BR の神経細胞への分布の増加は、血液中の BR 濃度の増加に関係する。そのため、核黄疸の予防のための治療基準は、主に総血清 bilirubin 濃度 (TB) で決められている。

一方、free bilirubin (unbound bilirubin), つまり HSA に結合していない遊離の BR が核黄疸の発症に最も関係するとの理論により²⁾, free bilirubin や reserve albumin for bilirubin binding などの多くの測定法が報告されてきた³⁾。また、歴史的事実として、1956年に Siverman WA et al が新生児細菌感染症の予防で使用した sulfisoxazole による早産児の核黄疸の増加の報告が有名である⁴⁾。その後の検討で、sulfisoxazole が BR の HSA からの遊離作用が強いことが *in vitro* でも証明された⁵⁾。このことにより、新生児に使用される薬物は、HSA から BR を遊離させる作用の検討が必須である。この評価は、古くから glucose-oxidase peroxidase 法による UB の測定によりなされ、その作用の程度は K_D を用い比較検討されてきた。しかし、現在でもこの displacement 作用の検討が新生児に使用される全ての薬物でなされていない。

今回、我々は小児で頻用される解熱鎮痛薬である acetaminophen について、この displacement 作用について文献的に検討したが十分な検討がなされていなかった。また、欧米で既に使用されていた静注用 acetaminophen が本邦でも承認され、新生児にも使用される可能性があるため、この displacement 作用を本邦で自動測定法が確立している glucose-oxidase peroxidase 法を用いた UB 測定法⁶⁾により

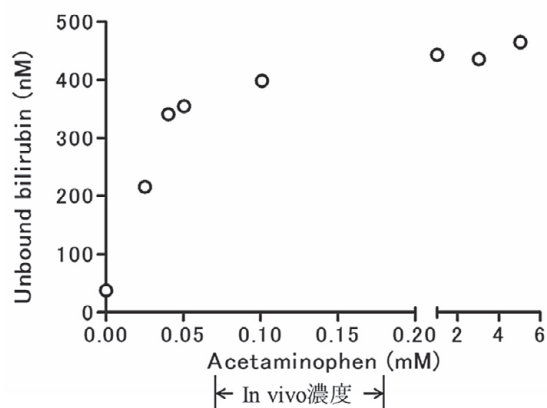
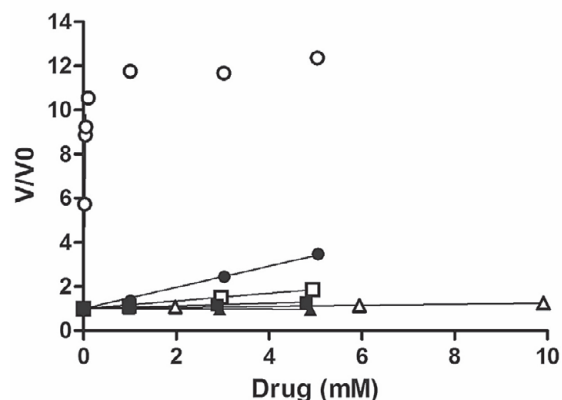


図 1. Acetaminophen 濃度と unbound bilirubin 濃度の関係 (本文参照)



○ : Acetaminophen, $r=0.988$, $P=0.011$
 ● : Sulfisoxazole, $r=0.998$, $p=0.02$
 □ : Salicylate, $r=0.998$, $P=0.0025$
 ■ : Sulfamethoxazole, $r=0.9986$, $p=0.0014$
 △ : Acetylsalicylic acid, $r=0.994$, $p=0.0063$
 ▲ : Phenacetin, $r=0.98$, $p=0.020$

図 2. 各種薬物濃度と V/V_0 との関係 (本文参照)

in vitro の基礎的検討を行った。

対象と方法

BR (Lot. GC01, Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd. Tokyo Japan) 5mg を 0.5mL の 0.1M 水酸化ナトリウムで溶解した。0.1M リン酸バッファー (pH7.4) に HSA (Essentially fatty acid free, Sigma-Aldrich Inc. St. Louis USA) を溶解し 3g/dL に調整した。BR 溶解液の 0.15mL を HSA 溶液 10mL に加え、BR 15mg/dL (BR/HSA モル比 0.6) 濃度に調整した。TB と UB 濃度の測定は UB-analyzer (Arrows Co. Osaka, Japan) を使用して 42 倍希釈で測定した。

作成した BR-HSA 複合体溶液を用いて、以下の検討を行った。

1. Acetaminophen の添加による UB 濃度への影響

Acetaminophen (Wako Pre Chemicals Ind. Ltd., Osaka, Japan) は、15.8mg を 96%エタノールに溶解し、0, 25, 40, 50, 100, 500 μ M, 1, 3, 5mM になるように 0.1M リン酸バッファー (pH 7.4) で希釈し、UB 濃度を測定した。

2. Acetaminophen の K_D 値の推定

薬物添加前の UB 濃度を V_0 、薬物添加後の UB 濃度を V 、遊離薬物濃度を d とすると、 $V/V_0 = K_D \cdot d + 1$ が成り立ち、 V/V_0 と d が分かれば K_D を求めることができる。しかし、*in vitro* において高濃度の薬物を用いて測定すれば、 d は総薬物濃度 (D) で代用できる。この測定法で測定された K_D が種々の薬物で既に報告されている⁷⁾。我々は、そこに報告されている代表的薬物を用いて、 V/V_0 と D との関係を検討した。それにより、各薬物の $(V/V_0)/D$ (今回我々は K_d と表記した) を求め、その値と K_D と相関を検討し、acetaminophen で求めた $(V/V_0)/D$ により acetaminophen の

K_D を予測した。

各薬剤は、1mL の 96%エタノールに溶解し、0.1M リン酸バッファー (pH 7.4) で希釈し、UB 濃度を測定した。1mL の 96%エタノールに溶解した各々の薬物量は以下の通りである。

Sodium salicylate (和光純薬製品規格) 16.8mg, acetylsalicylic acid (日本薬局方品) 37.8 mg, phenacetin (和光純薬製品規格) 18.8mg, sulfisoxazole (Sigma Co. St. Louis, USA) 28.1mg, sulfamethoxazole (LKT Laboratoris Inc. St. Paul, USA) 26.6mg

結果

1. UB への acetaminophen の影響

UB は、acetaminophen 濃度 0.05mM まで急激に上昇し、0.1mM を超えるとほぼ横ばいになった (図 1)。

2. Acetaminophen の K_D 値の推定

各薬剤濃度を X 軸と V/V_0 を Y 軸としてプロットして、その傾きである K_d を算出した (図 2)。Acetaminophen は、他の薬物より低濃度で K_d が算出できた。Acetaminophen, salicylate, acetylsalicylic acid, phenacetin, sulfisoxazole, sulfamethoxazole のそれぞれの K_d を X 軸、文献⁷⁾に報告されている K_D を Y 軸にプロットすると、有意な正の相関を認めた (図 3)。Acetaminophen の K_d は非常に高値 (1.77×10^5) であり、その推定の相関内にないため K_D の正確な推定値は測定できなかったが、非常に高値であると推定された。

考察

UB 濃度を測定する場合、常に BR の水溶液での溶解度を考える必要がある。BR は極めて水に溶けにくい⁸⁾。このため、*in vitro* の検討においても UB 濃度が高濃度になった場

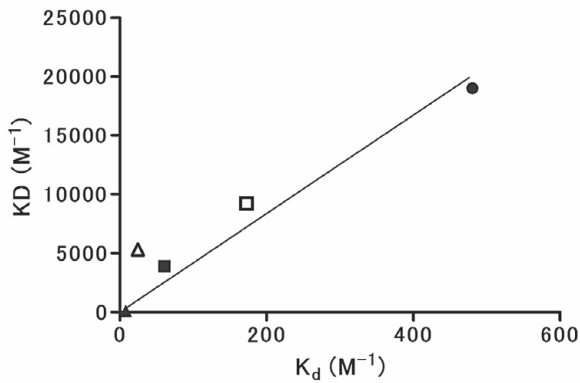


図3. K_D と K_d との相関

K_D は薬物の HSA からの bilirubin 結合部位での結合定数
 K_d は今回測定した $V/V_0/D$ である (詳細は本文参照)
 K_D と K_d との間に正の相関関係を認める ($y=41.82x$, $R=0.972$, $p=0.0057$)。
 Acetaminophen の K_d は非常に高値 (1.77×10^5) であり、回帰直線が続くと仮定すれば、 K_D は非常に高値であると推定される

合には、可逆的な重合を生じ会合物を生成する。そのため、水溶液中の高濃度の free bilirubin の測定における UB 濃度の評価は、これらの会合物の存在も考慮する必要がある。

In vitro での acetaminophen の、HSA に結合する BR への影響において基礎的な条件を見出すために BR/HSA モル比について検討した。BR/HSA モル比を増加させると UB 濃度が横ばいになり、BR の重合が生じ会合物が存在していると考えられた。そのため、その重合が生じない条件として BR/HSA モル比を 0.6 とした。

薬物の HSA からの BR の遊離作用の評価は、主に glucose-oxidase peroxidase 法による UB 測定によりなされてきた⁹⁾。これは HSA と結合していない遊離のビリルビン (free bilirubin) は H_2O_2 と peroxidase により酸化されるが、HSA に結合している BR は酸化されにくいことを利用し、peroxidase 反応によるビリルビンの酸化による黄色の吸光度の減少を計算しそれを UB 濃度に換算している。Glucose-oxidase peroxidase 法において、 β -D-glucose が glucose oxidase-FDA と反応し δ -D-gluconolactone と glucose oxidase-FDAH₂ となり、glucose oxidase-FDAH₂ は O_2 と反応し H_2O_2 が生成される。ここで生成された H_2O_2 は、peroxidase 反応により、BR と反応して H_2O と酸化ビリルビンとなる¹⁰⁾。この反応は、反応系の影響物質を考慮する必要がある。反応を亢進させる物質としてフェノール基を有する化合物が free radical accelerator として作用し、見かけ上 UB 測定値を上昇させる。逆に、反応を阻害する物質としてビタミン C があり、見かけ上 UB 測定値を低下させる¹⁰⁾。

また、*in vivo* で反応系への影響として、peroxidase の基質特異性が低いいため free (ZZ)-bilirubin IX α 以外に BR の光異性体である (EZ)-cyclobilirubin や抱合ビリルビンも基質として反応する¹¹⁾。*In vitro* において問題となるのは環境光で生成される BR の光異性体であるが、主に (ZE)-bilirubin であり、臨床の測定範囲内では影響はないと考えられる¹²⁾。

今回の acetaminophen の検討における HSA からの BR の

表 各種薬剤と K_D の評価

| 薬剤 | K_D (L/mol) | 評価* |
|----------------------|----------------------|-----|
| Acetaminophen | 1.9×10^4 以上 | C |
| Sulfisoxazole | 1.9×10^4 | C |
| Sodium salicylate | 9.2×10^3 | C |
| Sulfamethoxazole | 3.9×10^3 | C |
| Acetylsalicylic acid | 5.3×10^2 | — |
| Phenacetin | $< 10^2$ | B |

*

A: displacement 作用を認めない

B: displacement 作用をわずかに認める

C: peroxidase 法では、臨床的重大な displacement 作用があると予想される

D: 予備的検討であり、臨床的な重要性はさらなる検討が必要である

Brodersen R: Intensive Care in the Newborn 1978

遊離作用は、在胎 40 週に新生児が 6 時間毎に 15mg/kg を静注投与された際の血中濃度領域から生じていた¹³⁾。

ところで、各種薬物の HSA からの BR の遊離作用は、 K_D を求めて評価されている⁷⁾。その評価表によれば、歴史的に証明された sulfisoxazole の K_D は 1.9×10^4 であった (表)。回帰直線が続くと仮定すれば acetaminophen の K_D は非常に高値であると推定されるが、相関の直線性がその領域まであるか証明できないため正しい値かは不明である (図 3)。ただし、この測定法では sulfisoxazole の K_D 値より高値を示すのは確かであり、この測定法による結果ではその評価は、C ランクに位置づけられる (表)。

この *in vitro* の結果を *in vivo* で証明するために動物実験でなされてきたが HSA は BR との結合において特異に進化したアルブミンであるため、他の動物での評価は困難と考えられる^{14,15)}。Acetaminophen のこのような HSA からの BR の遊離作用が真と仮定すれば、その構造類似性による BR の HSA 結合部位の first class における競合阻害によるものが考えられる。しかし、Acetaminophen はタンパク結合が殆どなく¹⁶⁾、その化学構造にフェノール基を有しており、peroxidase 法における free radical accelerator である可能性がある。

また、薬物の HSA からの BR の遊離作用について、*in vitro* と *in vivo* の差異について論じられているが、その差異は BR と薬物の生体内分布により生じると考えられる¹⁷⁾。つまり、疎水性の BR と薬物は、水溶液側に溶解しないため HSA などの結合蛋白、赤血球やリポ蛋白等の脂溶性膜に分布するその分布の差異により、*in vitro* の結果が *in vivo* に直接反映しないかもれない。また、薬物の物理化学的性質では、タンパク結合の強い薬物はその影響が強いと考えられる。しかし acetaminophen のタンパク結合は低く、血漿中濃度 60mg/L まではタンパク結合が見られず、血漿中濃度 280mg/L でも約 20% であり¹⁶⁾、この displacement 作用が真であればその影響は少ないと考えられる。

以上より, acetaminophen の真の displacement 作用を評価するには, glucose-oxidase peroxidase 法以外の検討が必要である^{17,18)}。

結語

Glucose-oxidase peroxidase 法による *in vitro* の検討では, acetaminophen の K_D は sulfisoxazole 等の薬剤より著しい高値をとった。しかし, acetaminophen は, タンパク結合率が低く, 化学構造式にフェノール基を有するという物理化学的性質から, この著しい K_D 値は説明できない。そのため, glucose-oxidase peroxidase 法における free radical accelerator の評価のために glucose-oxidase peroxidase 法以外での評価が必要である。

文献

- 1) Schmorl G. Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. Verhandl deutsch Ges path 1904; 6:109-115.
- 2) Jacobsen J, Wennberg RP. Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns. Clin Chem 1974; 20:783.
- 3) Karp WB. Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: a review. Pediatrics 1979;64:361-368.
- 4) Silverman WA, Anderson DH, Blanc WA, Crozier DN. A difference in mortality and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956;18:614-625.
- 5) Odell GB. Studies in kernicterus: I. the protein binding of bilirubin. J Clin Invest 1959;38:823-833.
- 6) Shimabuku R, Nakamura H. Total and unbound bilirubin determination using an automated peroxidase micromethod. Kobe J Med Sci 1982;28:91-104.
- 7) Brodersen R. Free bilirubin in blood plasma of the newborn. Effects of albumin, fatty acids, pH, displacing drugs and phototherapy. Appendix: a provisional survey of the bilirubin-displacing effect of 150 drugs. Intensive Care in Newborn (Stern L., ed.), Vol. 2 New York: Masson, 1978;pp331-345.
- 8) Brodersen R. Bilirubin. Solubility and interaction with albumin and phospholipid. J Biol Chem 1979;254: 2364-2369.
- 9) Brodersen R. Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin by enzymatic oxidation. J Clin Invest 1974;54:1353-1364.
- 10) Brodersen R, Cashore WJ, Wennberg RP, Ahlfors CE, Rasmussen LF, Shusterman D. Kinetics of bilirubin oxidation with peroxidase, as applied to studies of bilirubin-albumin binding. Scand J Clin Lab Invest 1979;39:143-150.
- 11) Itoh S, Kawada K, Kusaka T, et al. Influence of glucuronosyl bilirubin and (EZ)-cyclobilirubin on determination of serum unbound bilirubin by UB-analyser. Ann Clin Biochem 2002;39:583-588.
- 12) Okada H, Kusaka T, Koyano K, et al. Influence of bilirubin photoisomers on unbound bilirubin measurement in clinical settings. Ann Clin Biochem 2012;49:595-599.
- 13) Palmer GM, Atokin M, Anderson BJ, et al. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. Br J Anaesth 2008;101:523-530.
- 14) Iwase T, Kusaka T, Itoh S. (EZ)-Cyclobilirubin formation from bilirubin in complex with serum albumin derived from various species. J Photochem Photobiol B 2010;98:138-143.
- 15) Kragh-Hansen U, Chung VTG, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. Biol Pharm Bull 2002;25: 695-704.
- 16) Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJ, Williams R. The binding of Paracetamol to plasma proteins of man and pig. J Pharm Pharmacol 1973;25:964-967.
- 17) 伊藤 進, 近藤 昌敏, 安藤 美智子, 今井 正, 磯部 健一, 大西 鐘壽. ビリルビンの体内分布と unbound bilirubin. 小児科臨床 1987;40:1923-1929.
- 18) Itoh S, Fukuzaki R, Takahashi M, et al. Assessment of bilirubin displacing effect of drugs in *in vitro* experiments (abstract). Dev Pharmacol Ther 1990;14: 75-76.

市中病院における小児を対象とした 医師主導多施設共同ランダム化比較試験の実施状況と課題

森川 和彦¹⁾, 三浦 大^{1,2)}, 石倉 健司^{1,3)}, 友常 雅子¹⁾, 藤井 優子¹⁾, 林 聖子¹⁾,
松田 尚美¹⁾, 金子 徹治¹⁾, 内川 清次⁴⁾, 吉田 眞紀子¹⁾, 本田 雅敬^{1,3)}

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, 4) 東京都立小児総合医療センター 薬剤科

The Implementation Process and Challenges of Multi-center Randomized Control Trial in Children in Community Hospitals

Yoshihiko Morikawa¹⁾, Masaru Miura^{1,2)}, Kenji Ishikura^{1,3)}, Masako Tomotsune¹⁾, Yuko Fujii¹⁾, Seiko Hayashi¹⁾,
Naomi Matsuda¹⁾, Tetsuji Kaneko¹⁾, Seiji Uchikawa⁴⁾, Makiko Yoshida¹⁾, Masataka Honda^{1,3)}

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
4) Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

背景

小児を対象とした多施設共同ランダム化比較試験 (RCT) は、主に体制が比較的整備され資金が潤沢な企業治験として、あるいは学会主導等で大規模研究費を獲得した研究班等によって実施される。市中病院主導による質の高い試験は少なく、十分に検討された研究でも完結することは困難である。臨床研究の実施状況についての報告は少なく、その課題やノウハウについては認識されていない。

目的

多施設共同臨床研究の実施における問題点とその解決方法について報告する。

方法

われわれは、RS ウイルスによる急性細気管支炎患者を対象とした3%高張食塩水吸入療法と生理食塩水吸入療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験を実施した (UMIN ID: UMIN000001700)。研究体制と患者登録状況につき検討した。

結果

2007年から試験計画を検討し、後方視的検討から実施可能性を確認し、予定例数やエンドポイントを設定した。2008年10月に試験を開始し、2009年に多施設化を果たしたが、登録状況は不良であり予定例数の到達が危ぶまれた。2010年、代表施設が移転・統合したことを契機に症例集積性向上のため病院間ネットワークを構築した。施設訪問や年次研究班会議を開催し、併せて臨床や教育での関係構築のために研修医の発表会やオンラインカンファレンスを行った。これらの介入により登録状況が改善し、2013年3月に計128例の目標症例数の登録を果たして試験を終了した。

結論

市中病院を中心として、一般的な小児疾患に対するRCTが完遂できた。一般市中病院での症例集積のためには、臨床や教育を含んだ施設間ネットワークによる連携のほか、研究責任者の活動、研究マインドの維持、多施設で受け入れやすい研究計画が重要と考える。質の高い臨床研究のためには、正しい統計手法とデータ管理、適切な臨床試験のデザインを担保するために、生物統計家やデータマネージャー、臨床研究の専門家の支援や研究者とは独立したデータセンターでのデータ管理が必要である。

諸言

本邦における臨床研究は生命科学研究に比較して低調であり¹⁾、特に小児科領域の臨床研究は実施において困難に直面することも多い²⁾。成人を含めた本邦の臨床研究の推進を阻んできた障害として、①データの取得性、②研究インフラの脆弱性、③研究を支える人材不足が挙げられている¹⁾。未成年の小児からは法的同意が得られないため、保護者による代諾者同意となり、患者本人からのアセントの取得も求められる。血液検査なども成人に対して行うよりも困難である。本邦では15歳未満の年少人口は年々減少傾向であり³⁾、それぞれの疾患は希少であるため対象者が少数である。したがって臨床研究の多施設化が望まれるがネットワークは十分に構築されておらず、特に一般小児分野では体制が整備されていない。

近年、臨床研究に質が求められるようになってきた⁴⁾。質の高い臨床研究とは倫理的正当性、研究の社会的必要性、科学的妥当性が確保されたものである^{5,6)}。倫理要件として、ヘルシンキ宣言⁷⁾や国内倫理指針に準拠し、以下の8項目を満足する必要がある:①社会的価値、②科学的妥当性、③適正な被験者選択、④適切なリスク・利益バランス、⑤

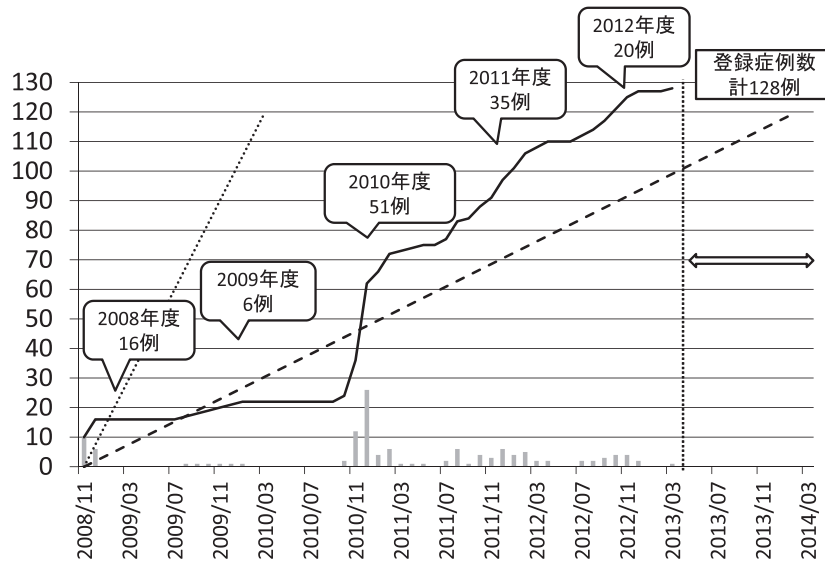


図1. 試験進捗状況

試験開始2年間の登録状況は不良であったが、2010年度に多施設化に伴い試験の進捗状況が改善した。2013年3月に予定期間を1年残して終了できた。実線：累積症例登録数。点線：予定累積症例登録ペース（試験開始時）。破線：予定累積症例登録ペース（試験期間延長後）。両矢印：試験終了と予定試験終了タイミングの乖離。

第三者審査，⑥インフォームド・コンセント，⑦候補者を含む被験者の尊重，⑧地域社会との連携⁹⁾。科学的妥当性とは，正しい統計手法とデータ管理，適切な臨床試験のデザインのことであり，生物統計家やデータマネージャー，臨床試験の専門家の支援やデータセンターなどの利用が必要である。本邦では医師が行う多くの臨床研究において，社会的価値や倫理性などが十分に評価されず，正しい統計やデータの管理が不十分なまま行われてきた¹⁾。

多施設共同ランダム化比較試験（RCT）は介入研究⁹⁾であり，ことに研究の質が求められる。このような質の高い研究は，小児領域では主に体制が比較的整備され資金が潤沢な企業治験として，あるいは学会主導等で厚生労働科学研究費等の大規模研究費を獲得した研究班等によって実施されるが，臨床研究を支えるインフラへの公的研究費の枠組みの不在や人材不足などから頓挫することが少なくない¹⁾。体制や資金の整わない一般病院での質の高い多施設共同臨床研究の実施は完結することは困難である。また，臨床研究の実施状況についての報告は少なく，その課題やノウハウについては必ずしも十分に認識されていない。われわれは市中病院を中心として小児を対象とした多施設共同RCTを実施し，予定症例数に達し試験を終了できた。実施における問題点とその解決方法について報告する。

対象と方法

われわれは，RSウイルスによる急性細気管支炎患者を対象とした3%高張食塩水吸入療法と生理食塩水吸入療法の多施設共同非盲検RCTを2008年11月から2013年3月

にかけて実施した（UMIN ID: UMIN000001700）。実施期間中の2010年3月に代表施設である東京都立清瀬小児病院が東京都立八王子小児病院，東京都立梅ヶ丘病院および東京都立府中病院小児科と統合・移転をした。研究立案からの実施状況について検討した。

結果

東京都立清瀬小児病院で2007年12月から試験計画の検討を開始し，プロトコル委員会を設置した。総合診療科シニアレジデントを中心として，専門診療科指導医，サブスペシャリティレジデントおよび病棟看護師で構成した。先行研究を抄読会のなかで吟味し，その上でプロトコルを検討した。東京都立清瀬小児病院の後方視的検討から実施可能性を確認し，生物統計家と連携して予定例数やエンドポイントを設定した。当初，2年間の研究期間で予定症例数を120例と設定した。

2008年11月に臨床研究登録をした上で，東京都立清瀬小児病院の単施設で試験を開始した。症例登録，ランダム化割付に大学病院医療情報ネットワークインターネット医学研究データセンターを利用し，インターネット上での登録を可能とした。研究者と独立したデータ管理のために東京都立清瀬小児病院にデータセンターを設置し，管理を委託して，中央モニタリングを行った。2009年に東京都保健医療公社多摩北部医療センターが協力施設として加盟し多施設化を果たしたが，新型インフルエンザの流行と代表施設の移転・統合があり，登録状況は不良であり予定症例数の到達が危ぶまれた（図1）。

表1. 施設別登録症例数

代表施設である都立小児総合医療センターと都立清瀬小児病院の登録症例割合が57.8%に対して、協力施設である都立墨東病院、多摩北部医療センター、都立大塚病院からの登録症例割合が42.2%と約半数を占めた。

| 施設名 | 施設種別 | 登録数 | 計 |
|--------------|------|-----------|-----------|
| 都立小児総合医療センター | 代表施設 | 54(42.2%) | 74(57.8%) |
| 都立清瀬小児病院 | | 20(15.6%) | |
| 都立墨東病院 | 協力施設 | 32(25%) | 54(42.2%) |
| 多摩北部医療センター | | 15(11.7%) | |
| 都立大塚病院 | | 7(5.5%) | |
| 計 | | 128 | |

2010年、代表施設が東京都立清瀬小児病院から東京都立小児総合医療センターへ移転・統合した。研究の遂行のため症例集積性向上が必要であり、以下の3点の対策を行った:①東京小児臨床研究ネットワーク、都立・公社小児科ネットワークの構築、②臨床試験科の参画、③研究期間の変更。東京都立病院のうち小児科部門を有する5病院および東京都保健医療公社病院の5病院のネットワーク化を進めた。全施設を訪問し、ネットワークへの協力を依頼した。年次研究会議を開催し、併せて臨床や教育での関係構築のために研修医の発表会やオンラインカンファレンスを行った。これらの活動により、2010年度より東京都立大塚病院および東京都立墨東病院の参加を得た。臨床試験科が参画することで、総合診療科シニアレジデントへ臨床研究の on the job training による人材育成や臨床研究コーディネーターによる院内職員間連携の強化、データマネージャーの関与による施設内データ収集の強化を行った。データマネージャーはローカルとセントラルに相互に関連しないように独立した形で配置し、ローカルは自施設内のデータ収集、セントラルは全施設のデータ管理を行った。研究期間は2年間の予定を6年間に延長し、2014年3月までとした。

これらの介入により2010年度より登録状況が全施設において改善し、2013年3月に計128例の症例登録を果たして、1年の研究期間を残して試験を終了した(図1)。代表施設以外の協力施設からの登録が42.2%であった(表1)。試験終了後、症例検討会を実施し、①割付外治療が実施されたもの1名(5日分のうちの1回分)、②併用禁止薬を使用されたもの2名、③退院基準を満たす前に外泊または退院したものは3名いた。逸脱の程度により、①および③の1名についてはfull analysis setで、残りのものについてはper protocol setでの対応とした。

考察

研究開始当初は症例登録状況が不良であったが、多施設臨床試験のためのネットワークを構築し、さまざまなアプローチをすることで症例集積性が著明に改善し、多施設共同RCTを完遂した。臨床研究においてネットワーク化は、症例集積性の向上と外的妥当性の担保に有用である。小

児領域では患者数のみならず、臨床研究を支える人材も不足しており¹⁾、これらの資源を共有していくことが重要である。多くのネットワークは共通の専門分野の臨床研究者が中心であるため、特定の研究プロジェクト以外での連携は少ない。治験推進のために、小児治験ネットワーク¹⁰⁾が活動しているが、専門性の高い希少疾患が主な対象である。一般小児領域では病院の置かれる環境、医師の専門性や臨床研究に対する理解度にばらつきがあり、研究や治験に主眼を置いたネットワーク形態の構築は困難であると考えられる。希少な専門家同士の連携と比較して、学閥を除いて一般小児領域の連携は薄弱なことが多い。

一般市中病院のネットワークでは、研究のみのつながりではなく、臨床・教育・研究という医療の構成要素すべてを束ねたバンドル・アプローチによる連携が望ましいと考える。類似の疾患を取り扱う専門小児領域とは異なり、一般小児領域の患者は多岐にわたり、多くが緊急入院を要する急性疾患であり、治療方針も施設ごとに異なることが多い。研究者には臨床にも研究にも不慣れた後期研修医も多く含まれる。治療の効果を評価する臨床研究は医療の標準化にほかならない。そのため、一般小児領域を対象とした臨床研究の実施には一部の研究者のみではなく、施設全体での理解が必須である。そこで臨床や教育面で顔の見える関係性を構築し、合わせて研究についての人材育成を進める必要がある。もっとも重要な顔の見える関係性の構築のために、メールによる情報共有、ウェブ会議システム、年次研究会議といったさまざまな手段を用いることが重要と考える。われわれはこのようなバンドル・アプローチにより強固な病院間連携(都立・公社病院小児科ネットワーク、東京小児臨床研究ネットワーク)を構築し、関係性の構築と啓発活動の効果として臨床研究の意識の高めることができた。これにより協力施設から全登録症例のうち42.8%の症例が登録され、研究終了をなした。また、症例検討会を実施し、逸脱症例は4.7%であり、定期的な連絡や話し合いにより十分に研究の質を保つことができた。

臨床研究の多施設化には、研究者自身の熱意が不可欠で、研究の目的が社会的価値のある克服したい課題かどうか、施設内で受け入れられるかも重要である。実施可能性

や科学的妥当性のあるデザインにするためには、多職種や他の施設と連携し、生物統計家の支援を受けるべきである⁶⁾。今回実施した研究計画では、複数施設では検討できなかったが、生物統計家を含めて多職種で連携して立案した。症例数設計については試験開始前の後方視的調査からは年60症例の登録が可能と見込んだが、日常臨床との兼ね合いや後方視的検討と実臨床での対象症例とのずれ、同意取得率などを含めて慎重に決定するべきであった。期間の延長はしばしば起こりうるものではあるが、追加費用がかからない試験計画や組織構築を設計するか、体制維持のために次期試験も検討に入れるべきである。本試験では、追加費用のかからない試験体制を構築した。

質の高い臨床研究のためには、正しい統計手法とデータ管理、適切な臨床試験のデザインを担保するために、生物統計家やデータマネージャー、臨床研究の専門家の支援や研究者とは独立したデータセンターでのデータ管理が必要である。今回われわれは多数の研究を安価に継続的に運用するために、自施設内に研究者とは独立したセントラルデータセンターの設置と生物統計家を配置した。臨床研究支援センターの設置とスタッフの協力により臨床研究が活性化されたことが、これらのインフラの必要性を高めた。すべての医療機関で同様の体制整備は困難であるが、少数の貴重な人的資源をネットワーク内で共有することで質の高い臨床研究を安価に実施することが可能と考える。

結論

市中病院を中心として、一般的な小児疾患に対するRCTが実施できた。一般市中病院での症例集積のためには、臨床や教育を含んだ施設間ネットワークによる連携のほか、研究責任者の活動、研究マインドの維持、多施設で受け入れやすい研究計画が重要と考える。質の高い臨床研究のためには、正しい統計手法とデータ管理、適切な臨床試験のデザインを担保するために、生物統計家やデータマネージャー、臨床研究の専門家の支援や研究者とは独立したデータセンターでのデータ管理が必要である。現在は、都立・公社病院小児科を中心としたネットワークであるが、将来的には周辺地域から全国の施設との連携をめざしている。

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

協力をしていただいている同センターのスタッフ、「RSウイルスによる急性細気管支炎患者を対象とした3%高張食塩水吸入療法と生理食塩水吸入療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」にご協力いただきましたすべてのお子様、ご家族様、東京都立墨東病院 大塚正弘先生、大森多恵先生、東京都立大塚病院 高橋弘剛先生、千賀達子先生、東京都保健医療公社多摩北部医療センター 小保内俊雅先生をはじめとしたすべての医療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40回日本小児臨床薬理学会(2013年、神奈川)で発表いたしました。

参考文献

- 1) 福原 俊一. 臨床研究のあたらしい潮流 わが国発の臨床研究推進に向けて 臨床研究を担う車の両輪. 医学のあゆみ 2006;219:871-874.
- 2) 中村 秀文. シリーズ小児医療 (第2回) 小児の臨床試験. あいみつく 2012;33:44-46.
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成26年我が国の人口動態 (平成24年までの動向). <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>;2014;6-7.
- 4) 文部科学省・厚生労働省: 臨床研究・治験活性化5か年計画 2012. 医政発 0330 第33号厚生労働省医政局長通知, 文科高第1304号文部科学省高等教育局長・文部科学省研究振興局長通知, 2012.
- 5) 内藤 周幸. 【治験の現状と問題点】臨床試験の歴史的流れ 特にわが国における臨床試験の質の向上を目指して. Biomedical Perspectives 1999;8:363-369.
- 6) 佐古 まゆみ. 倫理性が確保された臨床研究を行うために. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013;26:58-63.
- 7) 世界医師会. ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>;2013.
- 8) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical?. JAMA 2000; 283:2701-2711.
- 9) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号), 2008.
- 10) 小児治験ネットワーク. 小児治験ネットワークポータルサイト <https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm>;2011.

安全かつ有効な小児薬物療法の提供と薬剤師の介入に関する研究

遠藤 美緒^{1,2)}, 富家 俊弥^{2,3)}, 小川 泰葉^{2,4)}, 若林 仁美^{2,4)}, 板橋 家頭夫⁵⁾, 村山 純一郎^{2,4)}

1) 昭和大学江東豊洲病院 薬剤部, 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座, 3) 昭和大学藤が丘病院 薬剤部,
4) 昭和大学病院 薬剤部, 5) 昭和大学医学部 小児科学講座

Study of Safety and Efficacy on Pediatric Medication Intervening by the Clinical Pharmacists

Mio Endo^{1,2)}, Toshiya Fuke^{2,3)}, Yasuha Ogawa^{2,4)}, Hitomi Wakabayashi^{2,4)}, Kazuo Itabashi⁵⁾, Jun-Ichiro Murayama^{2,4)}

- 1) Department of Pharmacy Services, Showa University Kototoyosu Hospital
- 2) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University
- 3) Department of Pharmacy Services, Showa University Fujigaoka Hospital
- 4) Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital
- 5) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

要旨

安全かつ有効な小児医療を提供するには、医師と薬剤師が臨床経験を科学的に解析し小児薬物療法の体系化と標準化が必要である。そこで、小児科病棟に配属されている薬剤師を対象として、1) 病棟薬剤師が実際に行っている業務内容、2) 病棟薬剤師と小児科医師との協働の実態、3) 病棟薬剤師への小児薬物療法に関する教育の現状を調査し、安全で効果的に小児薬物療法を遂行するための課題を探索し、解決の方策を策定することを目的として調査を行った。対象は、小児科を標榜する全国の病院 185 施設（大学病院 113 施設、国立病院機構 49 施設、こども病院・小児医療センター 21 施設、左記以外のその他 2 施設）に勤務し、一般小児科・Neonatal Intensive Care Unit（以下、NICU）・Pediatric Intensive Care Unit（以下、PICU）病棟のいずれかに配属されている病棟薬剤師である。2012年8月25日～11月25日の期間に設問用紙により調査した。

185 施設のうち 101 施設（回収率 54.6%）より回答が得られた。回答が得られた一般小児科病棟の担当薬剤師の業務のうち、「服薬指導」、「持参薬確認」、「薬歴管理」の実施率は 50%を超えていた。「処方設計への介入」は大学病院で約 60%であったが、その他の施設では約 30～40%であった。また、薬剤師が医師と協議している内容は、「一般的な質疑応答」や「院内での取り決め」が約 70～90%、「患児個々の治療について」は約 60～80%であった。小児薬物療法に関する教育については、回答の得られた全ての薬剤師が必要と認識しているが、実際に定期的に勉強会に参加している薬剤師は約 30%であった。小児科医を対象とした著者らの過去のアンケート調査による研究の結果では、医師が「薬剤師と患児個々の治療について協議している」と回答したのは約 35%であった。以上の結果を統合すると、薬剤師は小児薬物療法の領域において、小児科医師への処方提案が十分でない可能性がある。

今後、薬剤師が医師と共に小児薬物療法を適正に提供していくためには、小児薬物療法認定薬剤師制度等を利用して薬剤師の教育機会を充実させ、さらには薬物療法を設計

して有用性を検証できるレベルの専門薬剤師を育成する必要がある。

諸言

医薬品添付文書（以下、添付文書）に小児の用法・用量が明確に記載されていない医薬品は約 75%、小児における安全性が確立されていないと記載されている医薬品は約 40%とも報告されている¹⁾。厚生労働省は、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価、国内における小児への医薬品の処方実態の把握等を行い、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することにより、適切な小児薬物療法に必要な環境整備を目的として、2006年に「小児薬物療法検討会議」²⁾を発足した。その結果、メトレキサート、A型ボツリヌス毒素など5成分について小児に対する適応が承認された。しかし、その後も小児適応取得を望む医薬品が多いことから、2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」³⁾（以下、検討会議）が設置された。この検討会議は、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とし、各疾患領域からなる7つの専門作業班を設けている。本検討会議の小児専門作業班員が実施している厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究区分医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究「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」の研究分担として、我々が各施設における薬用量の実態調査を実施した結果、小児薬用量の決定に定まった方法がないことが明らかにされ^{4,5)}、小児領域の薬物療法には、医師の卒後教育として、薬剤師の選択、用法・用量などの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ると考えられた。今回我々は、チーム医療の一員である薬剤師に視点をあて、小児薬物療法にどのように介入しているのか、小児病棟の病棟薬剤師が小児科医とどのように協働しているのかについても検討することとした。

表 1. 各施設の病床数と病棟担当薬剤師数
中央値（最小値 - 最大値）

| | 大学病院 | | 国立病院機構 | | こども病院・小児医療センター | |
|------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | 病床数 (床) | 薬剤師数 (名) | 病床数 (床) | 薬剤師数 (名) | 病床数 (床) | 薬剤師数 (名) |
| 全病床 | 735 (37-1275) | 34 (4-81) | 450 (270-740) | 14 (4-31) | 240 (33-1354) | 11 (1-44) |
| 一般小児 | 39 (8-127) | 1 (0-5) | 30 (3-908) | 1 (1-6) | 129 (22-285) | 3 (1-10) |
| NICU | 9 (0-30) | 1 (0-4) | 6 (0-30) | 1 (0-2) | 15 (9-33) | 1 (0-4) |
| PICU | 8 (2-18) | 0 (0-1) | 2 (0-10) | 0 (0-1) | 8 (0-16) | 2 (0-4) |

対象と方法

小児科を標榜する全国の病院 185 施設（大学病院 113 施設, 国立病院機構 49 施設, こども病院・小児医療センター 21 施設, 左記以外のその他 2 施設）に勤務し, 一般小児科, NICU 病棟, PICU 病棟のいずれかに配属されている病棟薬剤師を対象として, 2012 年 8 月 25 日～11 月 25 日の期間に設問用紙により調査した。なお, 設問用紙の配布・回収は郵送とした。

調査項目を実際の病棟業務の内容, 病棟での小児科医師との協働, 病棟薬剤師の小児薬物療法に関する教育機会の 3 つのカテゴリーにわけ, いずれの項目も病棟薬剤師個人の意見として調査し, 回答は選択式及び自由記述式とした。集計解析には, Microsoft Excel 2010 を使用した。本研究は, 施設間の小児医療に関わる薬剤師の業務内容の比較でなく, 各施設での業務の特徴を明らかにするため各回答結果を施設毎, 病棟毎に集計した。なお, 同じ項目であっても施設毎に業務内容が異なるため, 数値による統計学的検定を行わなかった。

結果

調査を依頼した 185 施設中 101 施設（回答回収率 54.6%）より回答が得られ, 総回答数は 168 名であった。回答が得られた施設数および病棟薬剤師数は, 大学病院 62 施設 93 名, 国立病院機構 21 施設 29 名, こども病院・小児医療センター 16 施設 42 名, その他病院 2 施設 4 名であった。大学病院, 国立病院機構, こども病院・小児医療センターに該当しない施設をその他施設としたが, 施設数が少ないため, 施設ごとの集計結果の解析では除外した。各施設の病床数と病棟担当薬剤師数の中央値（最小値 - 最大値）を表 1 に示す。大学病院, 国立病院機構では一般小児病棟, NICU とも 1 名（中央値）の病棟薬剤師が配置されていた。こども病院・小児医療センターでは, 一般小児病棟に 3 名（中央値）, NICU に 1 名（中央値）, PICU に 2 名（中央値）の病棟薬剤師が配置されていた。

1. 病棟薬剤師が実際に行っている業務内容

14 項目の病棟業務（服薬指導, 薬歴管理, 配薬, 持参薬確認, 処方監査, 注射薬混注, カンファレンス・回診参加, 副作用情報提供, 処方設計に関する医師との協議, 質疑応答, 配合変化確認, Therapeutic Drug Monitoring（以下, TDM）, Nutrition Support Team（以下, NST）など）を一般小児病棟, NICU, PICU の「病棟ごと」に調査した結果を図 1 に示す。「質疑応答」, 「処方監査」, 「薬歴管理」の実施率は各病棟で 50% 以上であった。また, 一般小児病棟では持参薬確認, 服薬指導の実施率が 50% 以上であった。一方, NICU, PICU 病棟では, 一般小児病棟に比べ使用する注射薬が複雑であるため, 「注射薬配合変化の確認」をしていると回答した割合が約 70% であった。

最も回答数の多かった一般小児病棟の業務内容を「施設ごと」に調査した結果「質疑応答」, 「薬歴管理」, 「服薬指導」の実施率は大学病院, 国立病院機構, こども病院・小児医療センター全てにおいて 50% を超えていた。また, 「処方設計への介入」は大学病院で約 60% であったが, その他の施設では約 30～40% であった（図 2）。

2. 病棟薬剤師と小児科医師との協働の実態

「医師と協議している内容」, すなわち, 1. 一般的な質疑応答（併用禁忌・配合変化など）, 2. 院内での取り決め（院内採用の有無・処方の仕方など）, 3. 患児の治療について協議（TDM・副作用の確認・剤形選択など）, 4. 入院時持参薬に関する情報, 5. ほとんど関わらない, 6. その他, の 6 項目について施設ごとに調査した（図 3）。薬剤師が医師と協議している内容は, 一般小児病棟では「一般的な質疑応答」や「院内での取り決め」が約 70～90%, 「患児個々の治療について」は約 60～80% であった。

「小児薬用量に関する情報源として使用している資料」について, 添付文書に小児適応の記載がある医薬品, 小児適応の記載がない医薬品それぞれに以下に示す 9 項目（添付文書, 「小児薬用量」などの書籍, 各種ガイドライン, 医師に聞く, 他の薬剤師に聞く, 自施設で独自に作成した資

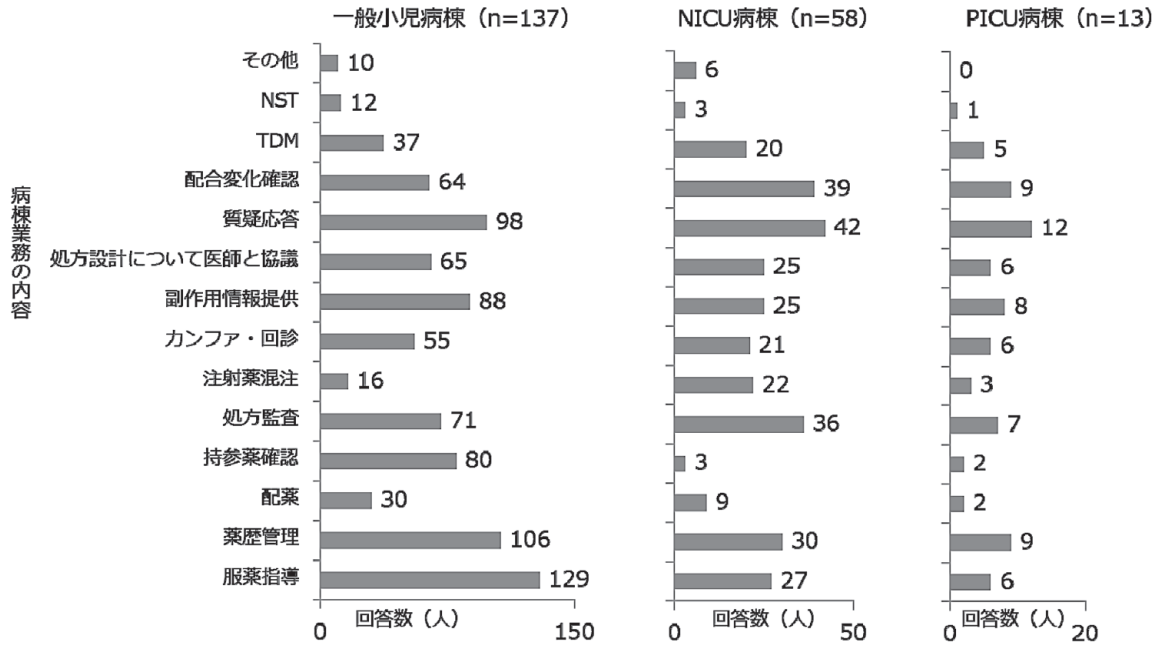


図1. 病棟薬剤師が実際に行っている業務内容：病棟ごと（複数回答可）

一般小児病棟、NICU、PICUの病棟ごとに調査した結果。質疑応答、処方監査、薬歴管理の実施率は各病棟で50%以上、一般小児病棟では持参薬確認、服薬指導の実施率が50%以上あった。NICU、PICU病棟では、注射薬配合変化の確認をしていると回答したのは約70%であった。

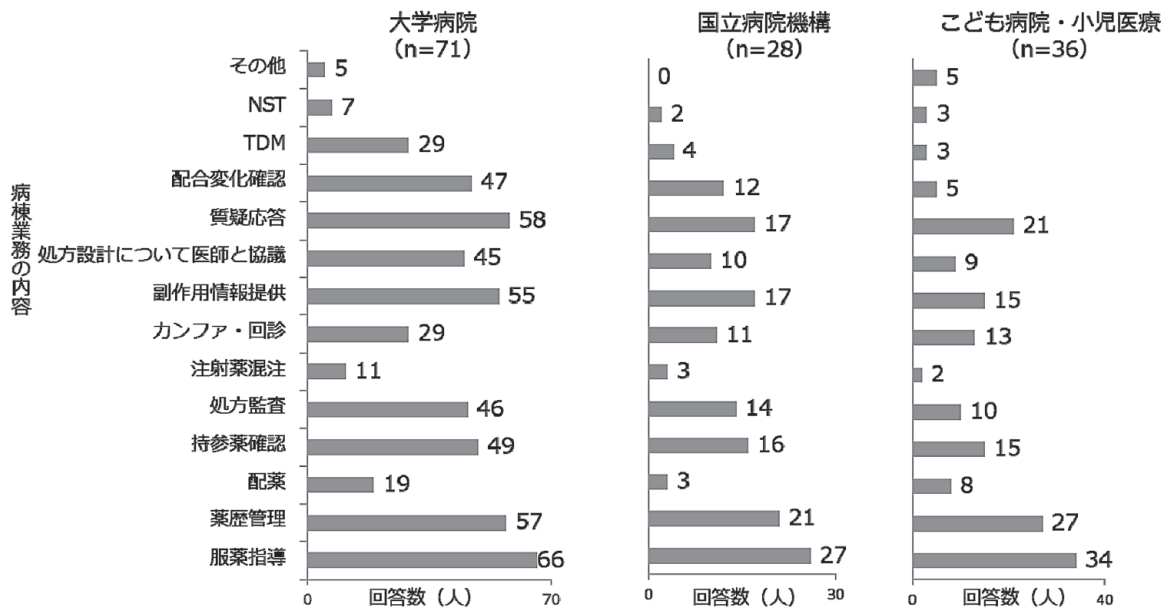


図2. 病棟薬剤師が一般小児病棟で実際に行っている業務内容：施設ごと（複数回答可）

一般小児病棟の薬剤師の業務のうち質疑応答、薬歴管理、服薬指導の実施率は全ての施設において50%を超えていた。処方設計への介入は大学病院で約60%であったが、その他の施設では約30~40%であった。

料、小児薬用量を閲覧できるシステム、製薬企業担当者に聞く、その他）を調査した（図4）。小児適応の記載がある医薬品の場合に多く使用されているのは、添付文書、次いで小児薬用量等の書籍、各種ガイドラインが認められた。医師に聞くのは168名中36名、他の薬剤師に聞くのは39名

であった。一方、小児適応の記載が無い医薬品では、小児薬用量等の書籍、次いでガイドラインとなった。医師に聞くのは168名中96名、他の薬剤師に聞くのは54名であった。

3. 小児薬物療法に関する教育の現状

小児薬物療法に関する勉強会への参加の有無について

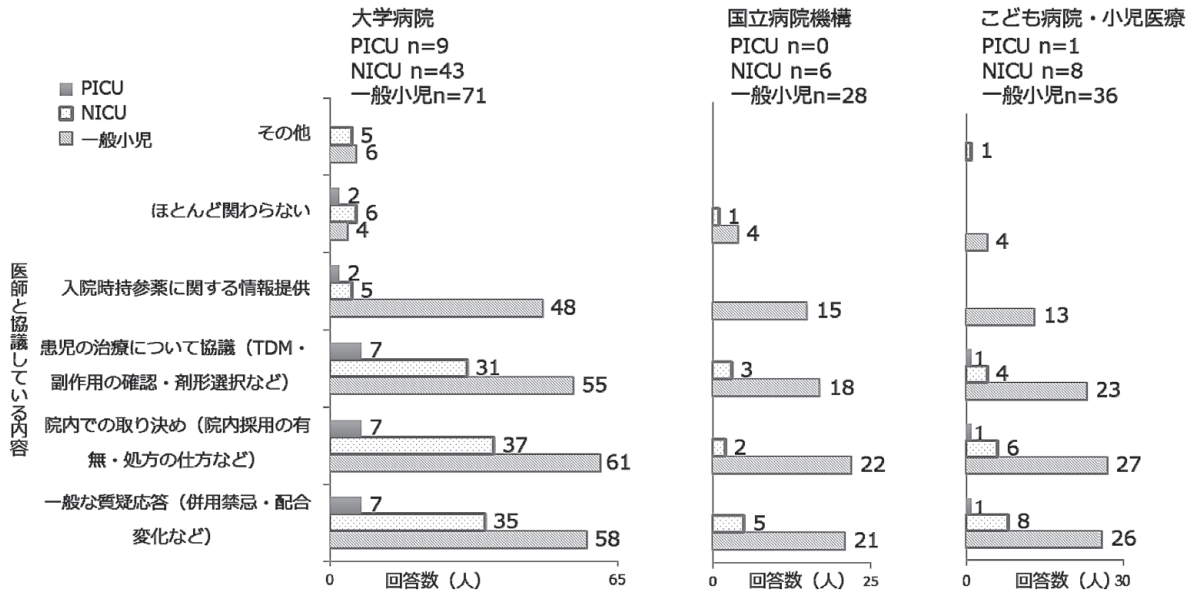


図3. 病棟薬剤師と小児科医師との協働の実態 医師と協議している内容 (複数回答可)
 一般小児病棟では一般的な質疑応答や院内での取り決めが約70～90%，患児個々の治療については約60～80%であった。

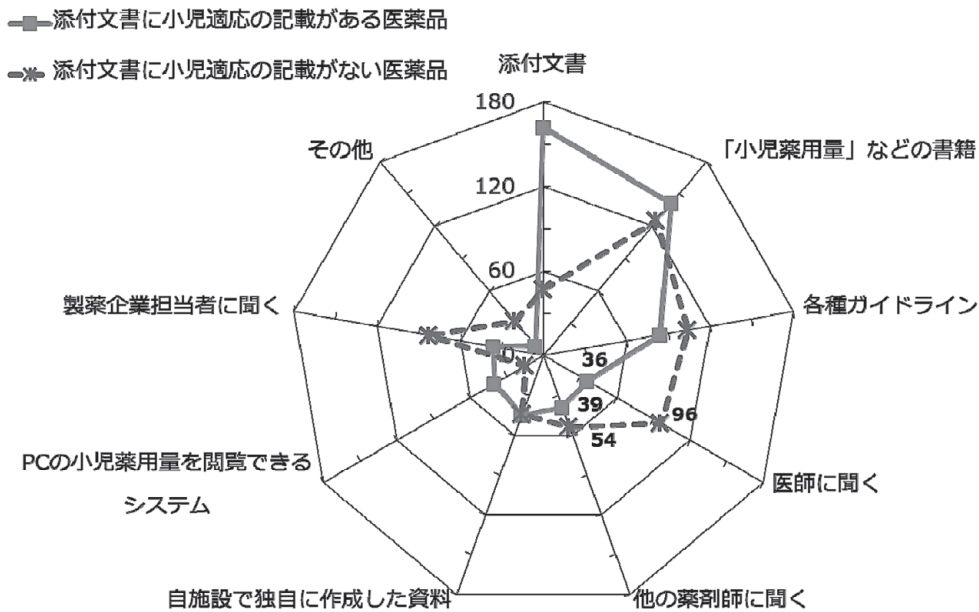


図4. 病棟薬剤師と小児科医師との協働の実態 病棟薬剤師が小児薬用量に関する情報源として使用している資料 (複数回答可) n=168

小児適応の記載がある医薬品の場合に多く使用されているのは、添付文書、次いで小児薬用量等の書籍、各種ガイドラインであった。医師に聞くのは168名中36名、他の薬剤師に聞くのは39名であった。小児適応の記載が無い医薬品では、小児薬用量等の書籍、次いでガイドラインとなった。適応の記載がない医薬品では、医師に聞くのは168名中96名、他の薬剤師に聞くのは54名であった。

調査した。回答が得られた168名のうち、無回答の1名を除いて全員が小児薬物療法に関する卒後教育は必要であると回答した。しかし、実際に小児薬物療法に関する勉強会に参加していると答えたのは57名(33.9%)であり、参加していないと回答したのは111名(66.1%)であった。卒後

教育を行う時期として、卒後定期的に開催してほしい157名、卒後早期(1～3年位)に開催してほしい25名、卒前にもっと組み込んでほしい45名、その他1名と、卒後定期的に開催してほしいという回答が最も多かった。希望する卒後教育の主催は、学会主催の勉強会123名、学会の教育セ

ミナー106名、医師による勉強会104名、製薬企業主催の勉強会98名、院内勉強会66名、薬剤師による勉強会63名、その他3名であった。

考察

病棟業務の内容について、「質疑応答」、「薬歴管理」、「服薬指導」は、いずれの施設でも一般小児病棟では半数以上で実施されていた。これらは、薬剤師の診療報酬に関わる薬剤管理指導業務や病棟薬剤業務に含まれているためと考えられる。一方、施設間による実施頻度のばらつきが認められた業務内容として「医師と処方設計に関して協議する」が挙げられる。病棟業務に必須である項目にも関わらず施設間でのばらつきを生じていた要因について、病棟での業務時間、薬剤師の経験年数、病棟の医師数などとの関連性が考えられるが、今回は調査しておらず今後の課題と考える。

病棟で薬剤師が医師と協議している内容は、院内での取り決めや薬剤に関する一般的な質疑応答が約70～90%、次いで、個々の患児の治療内容が約60～80%であり、また、小児科医を対象とした過去の研究の結果⁵⁾で、医師が「薬剤師と患児個々の治療について協議している」と回答したのは約35%であった。薬剤師は小児薬物療法に関する知識を実臨床へ応用する経験が少なく、医師への処方提案が十分でない可能性がある。この要因の一つとして考えられる小児薬物療法に関する薬剤師の教育について調査した結果では、小児科病棟を担当している薬剤師は小児薬物療法に関する卒後教育の必要性を感じているものの、半数以上で十分な教育を受けられていない現状がわかった。卒前の薬学教育では、小児に関する専門教育単位と時間数は極めて少なく(0.18%)⁶⁾、現在病棟業務に従事している薬剤師が小児薬物療法の卒後教育の必要性を感じる要因となっていると考える。そのため、より参加しやすい勉強会の開催によって、薬剤師の勉強会への参加率の向上を期待したい。また、適正な小児薬用量を確認する場合、薬剤師は他の薬剤師に確認するより、実際に使用している小児科医に確認するという回答の方が多い傾向があった。薬剤師同士のネットワークが確立されれば、小児領域での薬剤師間の情報共有が活発になり、小児領域の専門性もより向上すると考える。

今後、チーム医療の一員として薬剤師が小児薬物療法を適正に提供していくためには、薬剤師が今以上に多くの小児に寄り添い、臨床経験を積み上げ、EBMを実践することはもちろん、一方、小児臨床教育の機会の充実と薬剤師

間のネットワークの確立が必要である。

薬剤師の小児領域における教育制度の一例として開始された小児薬物療法認定薬剤師制度などを利用して薬剤師の教育機会の充実やネットワークの確立などを行い、さらには薬物療法を設計して有用性を検証できるレベルの専門薬剤師を育成する必要がある。また、医師と薬剤師が協働して安全かつ有効な小児医療を提供できるよう互いに場を同じくして学べる機会が必要であり、小児臨床薬理学会を主体とした小児領域におけるチーム医療研修や症例検討ワークショップなどより実践的な教育カリキュラムの構築を期待したい。

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)の援助を受け、第40回小児臨床薬理学会で一部を発表した。

文献

- 1) 主任研究者 大西 鐘壽. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬安全総合研究事業報告書2000;52-99.
- 2) 第1回 小児薬物療法検討会議 議事次第. 厚生労働省 平成18年3月30日.
- 3) 第1回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 議事次第. 厚生労働省 平成22年2月8日.
- 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. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2012;25:95-99.
- 5) 富家 俊弥, 北條 菜穂, 杉山 育英, 板橋 家頭夫, 村山 純一郎. 小児等の特殊患者に対する医薬品の製造改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究 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. 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 平成22年度 総合研究報告書 2012;pp27-32.
- 6) 村山 純一郎. 薬学における小児科領域教育の必要性～小児領域専門薬剤師の必要性と確立を目指して～日本小児臨床薬理学会雑誌 2007;20:70-71.

先天性乳び胸に対するオクトレオチドの安全性に関する考察 — 閉塞性黄疸例を経験して —

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

Does Octreotide for Congenital Chylothorax Induce Cholestasis and Obstructive Jaundice or Not?

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

未熟児・新生児においてオクトレオチドは、乳び胸やジア
ゾキサイド抵抗性高インスリン性低血糖症に対して適外使
用されている。今回、先天性乳び胸2例で、オクトレオチド
投与開始から2週間で閉塞性黄疸・肝機能障害の有害事
象発生を経験した。新生児疾患の適外使用時における有
害事象報告は、因果関係の判断基準（表 Hill の基準¹⁾）
からもその一致性や特異性の因果関係の説明が難しく、副
作用と決定することが難しい。このような重症疾病合併の新
生児における有害事象についての調査収集方法は確立して
いない。今後、その使用に際し系統だった有効性・安全性
の調査も求められている。今回の事例を通じてその詳細を
報告する。

症例 1 :

主訴：超低出生体重児，双胎第2子

在胎24週に胎児両側胸水を指摘され、二絨毛膜二羊膜
性双胎第1子の破水を認め、緊急帝王切開で在胎27週2
日、992gで出生した。

両側、特に左に多くの胸水貯留を認め、出生後左胸腔
から9mLの胸水を穿刺排液した。胸水の細胞数は2700/
 μ L（リンパ球98%）で、先天性乳び胸と診断した。人工
換気管理下で、日齢8より胸腔持続吸引を開始した。排液
量は最大60mL/日に達した。日齢11よりMCTミルク、日
齢14より39までオクトレオチドを使用した。投与方法は皮
下注0.1 μ g/kgで1日1回より漸増し、0.4 μ g/kgを維持
した。MCTミルクとオクトレオチドの使用開始後2週間の日

齢26には肝逸脱酵素上昇をともなう閉塞性黄疸を認めた。
MCTミルクの中断減量と一致してAST・ALT、TB/DB値は
変動した。日齢24から吸入酸素濃度が100%必要な肺炎
の合併と抗生剤による治療、絶食による中心静脈の併用が
あった。オクトレオチドの胸水減少効果は認めたものの完治
には至らず、胸腔ドレナージの再挿入が必要で効果は限定
的であった。日齢41より左右胸腔内へのピシバニール投与
を計4回行った。ピシバニール0.5KEを生食10mLで溶解
し、貯留胸水排液後の胸腔へ投与した。これにより乳び胸
は改善し、日齢65にドレーン抜去、日齢66に人工換気よ
り離脱した（図1）。日齢117、2166gで閉塞性黄疸は持続
して退院した。

症例 2 :

主訴：先天性筋緊張性ジストロフィー 早産児

母体は切迫早産に対するリドリンによるCK上昇と臨床症
状、筋電図から筋緊張性ジストロフィーと診断された（出産後、
遺伝子診断を希望され診断は確定した）。羊水過多による
切迫早産で妊娠継続が困難であり、在胎32週6日、出生
体重1642gで帝王切開により出生した。体動はなく、特徴
的顔貌を認めた。気管挿管し人工換気を日齢120まで実施
した。日齢3から日齢12まで新生児黄疸に対する光療法を
実施した際に、ブロンズベビー症候群となった。乳び胸に
対し胸腔持続ドレナージを日齢0から日齢26まで継続した。
日齢19から日齢60オクトレオチドを持続投与中、開始2
週間で白色便が出現した。MCTミルクを母乳に変更し、中
心静脈栄養を中止した。好酸球増多、肝逸脱酵素上昇も
認めた。

日齢62にはDB 2.6mg/dLへ上昇し閉塞性黄疸を認めた。
日齢72より尿中ビリルビン陽性となった。日齢68よりウルソ
デオキシコール酸を併用し日齢165自宅へ退院した（図2）。

先天性乳び胸の早産児2症例に対して、オクトレオチドを
使用して、一定の胸水減少効果を認めた。一例はその後の
ピシバニールの胸腔内投与が著効し、一例は自然軽快との
区別ができないものの、いずれも乳び胸は治癒した。

2例ともオクトレオチド開始2週間で肝逸脱酵素上昇を伴
う閉塞性黄疸を発症した。人工換気下の管理例で、経過中
の合併症や絶食に伴う中心静脈栄養の併用があった。併用

表 因果関係の判断基準（Hillの基準¹⁾）

| | |
|--------|-----------------------|
| 関連の強固性 | 高い危険度が多くの研究で示されている |
| 量-反応関係 | 要因のレベルに応じてリスクが増加する |
| 関連の一致性 | 多く研究で同様の結果が得られている |
| 関連の特異性 | 要因ない状態では発症リスクが十分に低い |
| 関連の時間性 | 要因と結果の間の時間的前後関係が矛盾しない |
| 関連の整合性 | 発症メカニズムについて納得がいく |

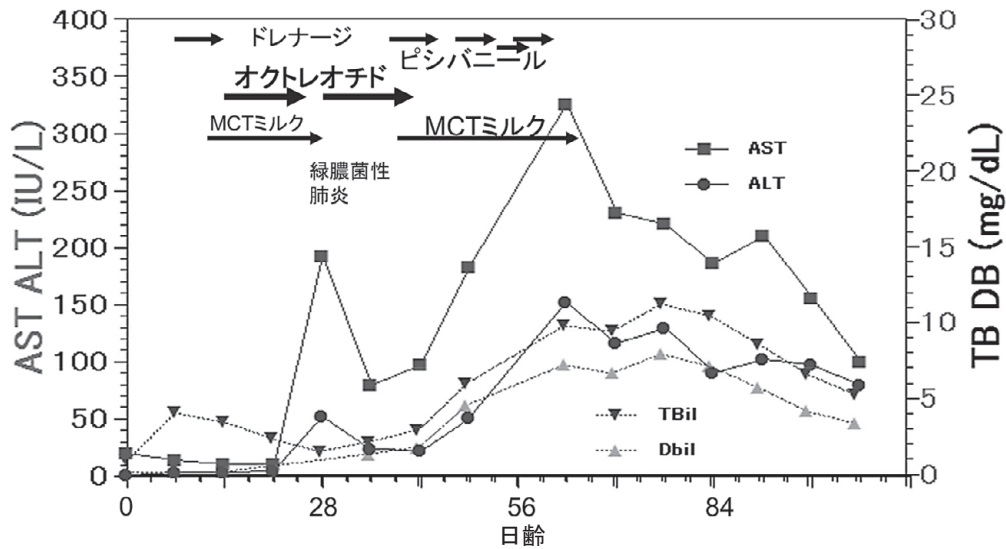


図1. 症例1の加療と肝逸脱酵素とビリルビンの経過

日齢8より持続胸腔ドレナージを行った。日齢11よりMCTミルク、日齢14より39までオクトレオチドを使用した。MCTミルクとオクトレオチドの使用開始後2週間の日齢26には肝逸脱酵素上昇をともなう閉塞性黄疸を認めた。MCTミルクの中断減量と一致してAST・ALT, TB/DB値は変動した。日齢24から肺炎の合併があった。日齢41より左右胸腔内へのピシパニニル投与を計4回行った。日齢65にドレーン抜去した。

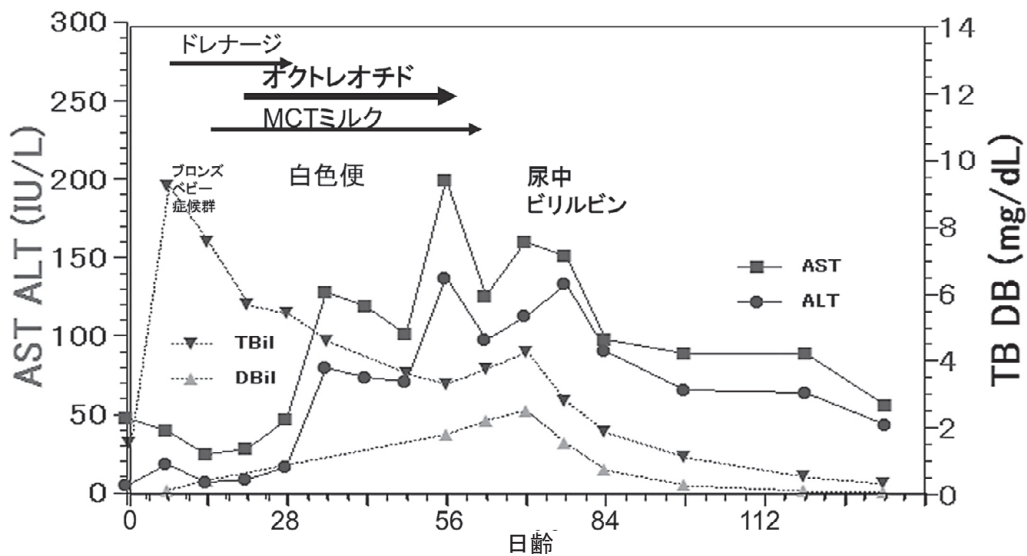


図2. 症例2の加療と肝逸脱酵素とビリルビンの経過

日齢3から日齢12まで新生児黄疸に対する光療法を実施した際に、ブロンズベビー症候群となった。胸腔持続ドレナージを日齢0から日齢26まで継続した。日齢19から日齢60オクトレオチドを持続投与中、開始2週間で白色便が出現した。MCTミルクを母乳に変更した。肝逸脱酵素上昇も認めた。日齢62にはDB 2.6 mg/dLへ上昇し閉塞性黄疸を認めた。日齢72より尿中ビリルビン陽性となった。

薬は多数あり、特に閉塞性黄疸、肝機能障害の病態悪化にMCTミルクの関与が示唆された。

先天性乳び胸に対するオクトレオチドの使用は、文献的には有効例の報告が散見されるが、閉塞性黄疸や他の有害事象に関する情報は限定される。

考案

オクトレオチドはソマトスタチンアナログで成人での半減期は100分とされている²⁾。ソマトスタチンは、視床下部、膵臓(D細胞)、消化管に広く分布し、下垂体における成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン分泌抑制作用をはじめ、消化管でのガストリン、VIP、セクレチン、コレシストキニン、

膵臓でのグルカゴン、インスリン等、種々のホルモンの分泌を抑制し、また、消化管運動を抑制作用する。

一般的な教科書に記載されている新生児へのオクトレオチド使用について、使用される対象疾患は乳び胸と乳児持続性高インスリン性低血糖症である³⁾。乳び胸に対するオクトレオチドの投与方法、投与量は、持続静脈投与による0.3-10(中央値2.8) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ を臨床的な効果を見ながら1-3週投与すると記載がある⁴⁾。コクランレビューの検討ではその投与方法は持続静注と皮下注による投与方法が併記されている⁵⁾。

乳児持続性高インスリン性低血糖症に対するオクトレオチドは、持続静脈投与で0.08-0.4(最大1.67) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、もしくは皮下注で初期2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の3-4回分割投与で反応を見ながら最大40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が一般に行われている⁶⁾。今回の症例1では皮下注、症例2では持続投与が行われた。

高インスリン性低血糖症に対するオクトレオチド皮下注射の副作用として、治療開始初期の消化器症状、白色便、胆石、肝機能障害、長期大量投与時の成長障害などが報告されている³⁾。一般的には乳び胸に対する投与量は高インスリン性低血糖症に対する投与量よりも多く³⁾、より副作用は発生しやすい。さらに、乳び胸では疾病が進行することで、疾病の改善がなければ、低栄養による重篤化、死亡が認められる。より重篤な疾患であることから人工呼吸管理や併用療法、併発疾患や合併症に対する治療は多数になる。オクトレオチドによる副作用と有害事象の区別は難しいだけでなく、有害事象は多発する可能性が高くなる。

一般的に超低出生体重児やダウン症候群、感染症合併時などブロンズベビー症候群を生じやすい疾患では胆汁流量が少ないと考えられ、今回の両児においては閉塞性黄疸や、肝機能障害が比較的容易に生じる原疾患や病態が有ったと考えられる。

成人でのオクトレオチドの副作用は主に市販後調査²⁾によるものが詳しく、成人498例に対する副作用は185例(37.1%)に認められ、その内訳は注射部疼痛53例(10.6%)、嘔気47例(9.4%)、胃部不快感31例(6.2%)、下痢30例(6.0%)、嘔吐16例(3.2%)などとされ、消化管ホルモンとしての作用によって生じているものがほとんどである。

癌患者の緩和医療38例の報告²⁾では同様に副作用12例(31.6%)について γ -GTP上昇5/30例(16.7%)、ALT上昇3/30例(10%)、ALP上昇3/30例(10%)、AST上昇2/30(6.7%)、嘔気2/38(5.7%)など、肝機能障害や閉塞性黄疸が比較的高頻度に発現することが示されている。従って、これらの肝機能障害や閉塞性黄疸の副作用が新生児においても同様に高頻度に発生してもおかしくない。

新生児・未熟児領域での副作用収集の問題点として、原疾患・合併症の悪化と、薬剤における影響の区別がつかないことが多くある。この点では、表の因果関係の判断基準(Hillの基準¹⁾)において一貫性や特異性について判断ができなくなる。

本症例は症例1が超低出生体重児の肺炎合併症例、症

例2が先天性筋緊張性ジストロフィーのブロンズベビー症候群発生例の先天性乳び胸に対してMCTミルクを使用していた。MCTミルクをはじめ併用薬が多数になることで、オクトレオチドによる閉塞性黄疸の因果関係の説明は困難になる。実際、症例1においてもMCTミルクの増減によりAST・ALT、TB/DB値は一致して増減し、MCTミルクの影響は大きくあると考えられる。

両児とも症例1は超低出生体重児、症例2は先天性筋緊張性ジストロフィーというともに比較的重症な原疾患ゆえに長期の入院管理が必要であったが、閉塞性黄疸や肝機能障害の出現は、入院期間の延長の主因となりうるものであった。さらにこれらの病態が長期の児の成長発達へ与える影響については明確な予測は行なえない。

今回、先天性乳び胸に対するオクトレオチド適応外使用の新生児2症例で閉塞性黄疸、肝機能異常の合併を報告した。この2例において医薬品医療機器総合機構への副作用報告は実施されていない。適応外使用時の副作用報告に当たって、報告による当局の判断から適応外使用の「過剰な制限」が発生する危惧が常に生じる。現行の副作用報告が「因果関係が必ずしも明確でない場合」の有害事象であっても対象となりえることを規定しているが、有害事象の重症度や危険度が相当高いもので、その多くが既知のものない限り因果関係が明確でないものの報告は実施されにくい。今回のように未熟児・新生児領域の重症児の適応外使用時に、副作用報告を行う上で、薬と副作用との因果関係の説明は難しい。そのことは製造販売後調査といった市販後調査だけではなく、現行の副作用報告においても有害事象を検出する上で多くの問題を抱えていることが明らかとなった。稀少疾病や稀少医薬品の使用に際し、症例登録などによる網羅的な調査が必須であることを実感した。今後、より安全な薬剤使用において、適応外使用医薬品を含む薬の適切な情報を収集する努力が大切である。

文献

- 1) Hill AB. The enviromet and disease: association or causation?. Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
- 2) 医薬品インタビューフォーム サンドスタチン[®]皮下注用 31頁 2013年10月(6版)
- 3) Northern Neonatal Network. Octreotide. In: Edmund H, ed, Neonatal Formulary 6, Wiley-Blackwell, Oxford, 2011;pp167.
- 4) Roehr CC, Jung A, Proquitté H, et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. Intensive Care Med 2006;32:650-657.
- 5) Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2010;9:CD006388.
- 6) Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. Pediatr Clin North Am 1997;44:363-374.

一般演題（抄録）

シクロスポリン長期連続投与を受けた 小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者における腎障害

石倉 健司¹⁾, 濱崎 祐子²⁾, 小牧 文代³⁾, 原田 涼子¹⁾, 濱田 陸¹⁾, 坂井 智行⁴⁾,
幡谷 浩史¹⁾, 緒方 謙太郎⁵⁾, 福沢 龍二⁵⁾, 本田 雅敬¹⁾

- 1) 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科, 2) 東邦大学医学部 小児腎臓学講座,
3) 川崎市幸区役所保健福祉センター 地域保健福祉課, 4) 滋賀医科大学 小児科学講座,
5) 東京都立小児総合医療センター 検査科

Nephrotoxicity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome Receiving Long-term Administration of Cyclosporine

Kenji Ishihara¹⁾, Yuko Hamasaki²⁾, Fumiyo Komaki³⁾, Ryoko Harada¹⁾, Riku Hamada¹⁾, Tomoyuki Sakai⁴⁾,
Hiroshi Hataya¹⁾, Kentaro Ogata⁵⁾, Ryuji Fukuzawa⁵⁾, Masataka Honda¹⁾

- 1) Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan
2) Department of Pediatric Nephrology, Toho University Faculty of Medicine
3) Saiwai Public Health and Welfare Center of Kawasaki City
4) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan
5) Department of Pathology and Laboratory Medicine, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

はじめに

小児頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) に対するシクロスポリン 2 年間投与の有効性と安全性が確立している。しかし中止後に高率に再発するため、やむを得ず 3 年を超える長期投与が行われることも多い。今回シクロスポリン長期投与の安全性を評価するため、シクロスポリン腎症の発生頻度および程度を後方視的に検討した。

方法

都立小児総合医療センターにおいて、1999 年から 2012 年に FRNS に対しシクロスポリンを連続 3 年間以上投与した 39 人 (男児 31 人, 長期投与開始時平均年齢 11.2 歳) を対象とした。治療開始後 6 か月まではトラフレベル 80-100ng/ml, その後 18 か月は 60-80ng/ml, 以降 50ng/ml 前後を目標とした。シクロスポリン腎症の程度は、細動脈の硝子化の有無と間質の繊維化によって (±) - (3+) にスコアリングした。腎障害に寄与する因子に関して、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

結果

シクロスポリン連続投与期間の中央値は 4.0 年であった。

39 人のうち、14 人にシクロスポリン腎症を認めた。シクロスポリン腎症の発生頻度は、年齢、性別、過去のシクロホスファミド治療の有無、組織型を調整し、シクロスポリン連続投与開始前と比較した。投与開始から 0-3 年のオッズ比は 0.86 [95% CI 0.25-2.92], 3-5 年 3.33 [95% CI 1.13-9.82 (p = 0.03)], 5 年以上 5.91 [95% CI 1.33-26.21 (p = 0.02)] であり、時間経過に関連した。シクロスポリン腎症の程度は細動脈の硝子化のみが 11 人と最も多く、間質の繊維化は 3 人であった。連続投与終了後の eGFR は 130.5 ± 33.4ml/min/1.73m² であったが、90 未満を 2 人に認めた。

考察

シクロスポリン腎症の発生頻度は、投与期間が長期になるにつれ増加した。しかし多くは可逆性であると報告されている細動脈の硝子化のみであった。一方、頻度は低いものの不可逆性である間質の繊維化も存在した。

結語

小児難治性 FRNS でシクロスポリンを中止できない症例においては、血中濃度の調整と定期的な腎生検を行うことによってシクロスポリンの長期投与を行うことが可能である。

新生児におけるフロセミドの母集団薬物動態解析

岡崎 薫¹⁾, 渡邊 政博²⁾, 福岡 憲泰²⁾, 近藤 昌敏³⁾, 日下 隆⁴⁾, 伊藤 進⁴⁾

1) 四国こどもとおとなの医療センター 新生児内科, 2) 日本大学薬学部 病院薬学研究室,
3) 東京都立小児総合医療センター 新生児科, 4) 香川大学医学部 小児科

Population Pharmacokinetics of Intravenous Furosemide in Neonates

Kaoru Okazaki¹⁾, Masahiro Watanabe²⁾, Noriyasu Fukuoka²⁾, Masatoshi Kondo³⁾, Takashi Kusaka⁴⁾, Susumu Itoh⁴⁾

1) Department of Neonatology, Shikoku Medical Center for Children and Adults

2) Department of Pharmacy, Kagawa University Hospital

3) Laboratory of Hospital Pharmacy, School of Pharmacy, Nihon University

4) Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

5) Department of Pediatrics, Kagawa University

目的

フロセミドの薬物動態は、新生児、とくに低出生体重児においては明らかでなく、用法・用量は未確立であり、添付文書には、低出生体重児や新生児において慎重に投与することと記載されている。しかし、実際は、浮腫、心不全、慢性肺障害、急性腎不全などに対して用いられ、NICU（新生児集中治療室）において使用頻度の高い薬物の1つである。そこで、今回我々は、フロセミド血中濃度を測定して、薬物動態を明らかにすることを目的として研究を行った。

方法

対象は、フロセミド 1mg/kg を静注した児。検体は、ルーチン採血時（殆どの症例はトラフを中心に各1点）の残血清 100 μ L を用い、測定まで -20°C で凍結保存した。フロセミド血中濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー（Co-Sense for BA, Shimadzu Co.）でおこなった。

結果

対象患者 12 名から 18 検体が得られた。患者背景は、極低出生体重児 6 名、新生児仮死 3 名、先天性心疾患 2 名、ダウン症候群 1 名で、平均在胎週数 32.2 (25-40) 週、

平均出生体重 1707 (624-3079) g、採血時の平均日齢 7.5 (1-25) 日、採血時の血清 Cr 値 0.73 (0.18-1.55) mg/dL であった。

フロセミドの平均血中濃度（範囲）は、1.29 (0.10-5.58) mg/L であった。このデータをもとに NONMEN (Nonlinear Mixed Effect Model) で全症例を含めた薬物動態の母集団解析を行った。その結果、Ke 推定値 (95%信頼区間) 0.09 (0.01-0.17) /h、Vd 推定値 1.25 (0.38-2.12) L で、消失半減期 7.7 時間であった。

考察

今回の研究では、フロセミドは、聴力障害をきたすことが知られている血中濃度 25mg/L を超えるものはなかった。フロセミドの消失半減期は 7.7 時間であった。これは、これまでの新生児フロセミド薬物動態解析報告の 7.7-19.9 時間の最も短い値であった。新生児は腎機能が未熟であることが知られているが、その未熟性は在胎週数が早ければ早いほどより未熟である。今後は、安全にフロセミドを使用できるように、未熟性の強い 28 週以下の超早産児のデータを収集して、薬物動態解析をおこなっていきたいと考えている。

尿中コプロポルフィリン I / (I + III) 比の発達的研究

國方 淳^{1,2)}, 岡田 仁¹⁾, 杉野 政城²⁾, 伊藤 進¹⁾

1) 香川大学医学部 小児科, 2) 香川大学大学院 医学系研究科

Developmental Pattern of Urinary Coproporphyrin I / (I + III) Ratio

Jun Kunikata^{1,2)}, Hitoshi Okada¹⁾, Masashiro Sugino²⁾, Susumu Itoh¹⁾

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

2) Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University

はじめに

コプロポルフィリンはヘムの合成経路における代謝産物であり、ヘム合成系酵素の異常であるポルフィリン症で血液・尿中の濃度が増加する他、尿中の I 型異性体と III 型異性体の比が Dubin-Johnson 症候群の障害部位である MRP2 トランスポーターの活性を反映していることが Isabelle Benz-de Bretagne らの報告¹⁾で示唆されている。

尿中コプロポルフィリン濃度の I 型と I 型 + III 型の比 (以下 UCP 比) は、健常成人で 0.3 前後であるのに対し、Dubin-Johnson 症候群患者では、0.8 以上となることが知られており、UCP 比の高値は MRP2 活性が低いことを意味する。

今回我々は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて様々な発達段階にある小児の UCP 比を測定し、発達的变化について検討した。

目的

小児の UCP 比の発達的变化を調べることで、MRP2 トランスポーターの活性の発達的变化を推定する。

方法

当院小児科外来を受診もしくは小児科病棟に入院した児の保護者に無作為に研究への協力を依頼し、同意を得られた児より尿検体を採取し、HPLC により UCP 比を測定した。

結果

UCP 比の平均値は 1 歳未満の群で 0.57 ± 0.19 ($n = 14$), 1 歳以上の群で 0.25 ± 0.14 ($n = 10$) であり、1 歳未満の群で高値であった。また、1 歳未満の群について、日齢と UCP 比の相関係数 -0.31 ($p = 0.29$) に対し、修正在胎週数と UCP 比の相関係数 -0.48 ($p = 0.082$) であり、UCP 比は日齢よりも修正在胎週数に対してより強い負の相関がみられた。

考察

1 歳以上の群において UCP 比は健常成人に近い値であったが、1 歳未満の群においては健常成人に比して高値であり、新生児期・乳児期は MRP2 活性の発達途上にあると考えられる。また、MRP2 活性は出生をトリガーとして上昇するものではなく、胎児期においても経時的に上昇するものと推定された。乳児期後期には MRP2 の相対的な活性が成人を上回る時期がみられており、体重に対する肝重量の変化が影響していると考えられる。今後さらにサンプル数を増やしての検討を要する。

文献

- 1) Urinary Elimination of Coproporphyrins Is Dependent on ABCC2 Polymorphisms and Represents a Potential Biomarker of MRP2 Activity in Humans, Isabelle Benz-de Bretagne et al. Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2011.

小児におけるバンコマイシンの適正使用に向けた臨床薬物動態学的検討

嶋野 仁¹⁾, 佐古 兼一¹⁾, 諏訪 淳一²⁾, 吉川 望美¹⁾, 湯田 雅晶¹⁾,
長谷川 敬太郎¹⁾, 河村 剛至¹⁾, 松田 佳和¹⁾

1) 日本薬科大学臨床薬学教育センター, 2) 東京都立小児総合医療センター 薬剤科

Strategy of Clinical Pharmacokinetics for Vancomycin Proper use in Japanese Neonates and Infants

Masashi Shimano¹⁾, Ken-ichi Sako¹⁾, Jun-ichi Suwa²⁾, Nozomi Yoshikawa¹⁾, Masaaki Yuda¹⁾,
Keitarou Hasegawa¹⁾, Takeshi Kawamura¹⁾, Yoshikazu Matsuda¹⁾

1) Nihon Pharmaceutical University, 2) Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

目的

小児領域ではバンコマイシン (VCM) 母集団薬物動態モデルの報告が少なく、投与計画に難渋することが多い。今回、新規に VCM 母集団薬物動態モデルの構築を試みた。

方法

2011年1月～2013年7月までに東京都立小児総合医療センター (561床) で VCM を投与された患児 198 名を対象とし、モデル構築 (M) 群 149 名 (採血 817 点) とモデル妥当性評価 (V) 群 49 名 (採血 310 点) に分割した。M 群の患児背景は男児 77 名、女児 72 名、年齢 4.15 ± 4.59 歳、体重 (BW) 14.29 ± 12.31kg, Scr 0.35 ± 0.41mg/dL, V 群は男児 28 名、女児 21 名、年齢 3.94 ± 4.28 歳、BW 15.61 ± 15.52kg, Scr 0.35 ± 0.24mg/dL であった。NONMEMver7.2 を用い、薬物動態モデルとして 1-コンパートメント点滴静注モデル、誤差モデルとして個体間変動 (ω) に相対誤差、個体内残差変動 (σ) に混合誤差を定義した。安原モデルと新規モデルの予測性を比較するため、予測値と実測値の回帰式、決定係数、予測の偏り (ME)、正確さ (MAE)、精度 (RMSE) を算出した。

結果

最終モデル式は $CL (L/hr) = 2.63 \times (0.0103^{AGE} \times EXP(-0.0892 \times BW)) \times Scr^{(-0.885)}$, $Vd (L) = BW \times (1.10^{AGE} \times (2.32 \times 13.8^{AGE} \times EXP(-2.29 \times AGE)))^{SEX}$ [SEX: 男児 = 0, 女児 = 1], ω は CL が 35.28%, Vd が 55.75%, σ は 17.07% + 1.47 $\mu g/mL$ となった。予測値と実測値の回帰式、決定係数, ME, MAE, RMSE は安原モデルで $y = 0.48x + 10.19$, $R^2 = 0.06$, 3.12, 9.35, 11.61, 新規モデルでは $y = 0.70x + 4.15$, $R^2 = 0.39$, 0.05, 4.14, 5.49 であった。

考察

安原モデルでは 10 $\mu g/mL$ 以上において予測値が実測値より低値となる傾向にあり、適正な投与計画とならない可能性がある。一方、新規モデルでは全治療濃度域において予測性が良好であり、小児の VCM 適正使用に寄与できると考えられる。継続して症例を集積し、詳細なモデル妥当性評価を行う予定である。

ロミプロスチムが有効であったエルトロンボパグオラミン抵抗性の 特発性血小板減少性紫斑病の1例

傍示 幸¹⁾, 飯盛 美由紀¹⁾, 持永 早希子¹⁾, 永井 功造²⁾, 藤戸 博¹⁾

1) 佐賀大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 同 小児科

One Successful Treatment of Eltrombopag-resistant Refractory Immune Thrombocytopenia with Romiplostim

Miyuki Katami¹⁾, Miyuki Iimori¹⁾, Sakiko Mochinaga¹⁾, Kozo Nagai²⁾, Hiroshi Fujito¹⁾

1) Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Saga University

2) Department of Pediatrics, Saga University

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の新規治療薬であるトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬として2010年12月にエルトロンボパグオラミン (以下エルトロンボパグ), 2011年4月にロミプロスチムが発売され, 難治性ステロイド不応性ITPに対する血小板数増加, QOLの改善が期待された。海外ではロミプロスチムの大規模臨床試験の結果, 小児に対しても有効性・安全性が明らかになりつつあり, また小児に対するエルトロンボパグの適応に関しても現在第Ⅲ相試験中である。今回, エルトロンボパグ不応性でロミプレートが有効であった女児の1例を経験したので報告する。

症例

2歳女児。身長89cm, 体重13.6kg。2012年秋頃 (1歳時) より出血傾向が出現した。2013年2月 (1歳11カ月時) に血液検査で血小板数1000/ μ Lと著明な減少を認め入院。ITPの診断のもと, 大量 γ グロブリン療法 (1g/kg) を施行された, 同月にPSL20mg/日 (1.6mg/kg/日) を開始し一旦は血小板増加を認めたものの, PSL漸減過程で血小板数が再度低下したため2013年3月にセファランチン内服を追加した。その後もコントロール不良のため2013年5月にエルトロンボパグ3.125mg/日の内服を開始し, 12.5mg/日まで増

量した。エルトロンボパグ開始後も血小板数は2万/ μ Lで推移し, 現在まで計4回の大量 γ グロブリン療法 (1g/kg) を要している。2013年7月の外来で血小板数が1.4万/ μ Lまで減少していたため, ロミプロスチム1 μ g/kg/日より導入を行い4 μ g/kg/日まで増量し, 血小板数38万/ μ Lと改善した。現在, 特に重篤な副作用の発現なく, ロミプロスチム投与により血小板数を維持できている。

考察

ロミプロスチム及びエルトロンボパグともにTPO受容体作動薬ではあるが作用機序が異なり, エルトロンボパグはJAK-STAT, Ras-MAPKの2つのカスケードを相互作用的に活性化するのに対し, ロミプロスチムは受容体に結合し同カスケードに加えてPI3K-AKTカスケードを活性化する。成人においては, 本症例と同様エルトロンボパグ不応性の患者に対しロミプロスチムが有効であった報告がある一方で, ロミプロスチム不応性でエルトロンボパグが有効であった報告もある。両薬剤の作用機序の相違点が今回のような結果に繋がった可能性が考えられ, 今後, 作用機序・患者背景の中で薬剤を選択する上での根拠となりうる因子の解明に取り組んでいきたい。

ビタミンK 予防投与方法変更後の処方，内服状況の調査 —入院加療を必要としなかった正期産児，Late Preterm 児を対象とした検討—

森田 啓督，中村 信
国立病院機構岡山医療センター 新生児科

Surveillance of Prescription and Compliance of Prophylactic oral Vitamin K After the Recent Guideline for the Prevention of
Vitamin K Deficiency in Early Infancy revised by Japan Pediatric Society
— Retrospective Single Center Study of Healthy term and Late-Preterm Infants Discharged from the Maternal Ward —

Hirosuke Morita, Makoto Nakamura
Department of Neonatology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

目的

ビタミンK 製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）が策定されたことに伴い当院では2011年7月1日よりビタミンK2シロップ個別包装製剤を，哺乳開始後，生後5日，14日，1か月の内服分4包を出生時に全例に処方し，1か月健診時に生後3か月まで週1回の内服分8包を希望により追加処方する方法に変更した。変更後の処方状況と内服状況について調査し，今後の課題について検討した。

方法

2011年7月1日から1年間に当院で出生した662例のうち，出生体重2000g以上かつ在胎期間35週間以上で，産科病棟で管理し，継続した呼吸心拍モニタリングや輸液等の加療を必要としなかった，健常な正期産児，Late Preterm 児を中心とした新生児479例を対象とした。生後3か月まで合計12包処方した群（A群）と，生後1か月まで4包処方した群（B群）で，周産期背景，栄養方法等について比較した。さらにA群に対して服薬コンプライアンスについての電話調査を行った。

結果

1か月健診を当院で受診したのは474例であり，5例は未

受診もしくは他院で1か月健診を受診した。1か月健診時の母乳栄養は336例（70.1%），混合栄養は130例（27.1%），人工栄養は8例（1.7%）であった。A群は301例（62.8%）であった。A群とB群の比較では出生体重，在胎期間等の患者背景に有意な差は認めず，退院時の栄養方法でも差は認めなかった。1か月健診時での母乳栄養はA群で有意に高く（ $p < 0.001$ ），混合栄養，人工栄養はB群で有意に高くなった（ $P=0.010$ ， $P=0.001$ ）。A群に対して内服状況を電話調査し，124例（41.2%）から回答を得た。生後3か月まで全て内服できたのは97例（78.2%）であり，27例については嘔吐や内服を忘れたために，処方された全てを内服できていなかった。また内服時に児が嫌がる，あるいは飲み込まない等の，内服に時間を必要とする内服困難例は全体で21例（5.9%）であった。

結論

当院では母乳栄養が高く，混合栄養の場合でも母乳の比率が高いため，栄養法に関わらず積極的に生後3か月までのビタミンK 予防投与を行っていく必要があると考えられた。比較的内服しやすい製剤ではあるものの，飲み忘れ，嘔吐，内服困難のため完全に内服できていない例も認められ，このような症例への対応，指導が必要となる。

新生仔豚を用いた低酸素性虚血性脳症モデルにおけるエダラボンの効果： 病理組織学的検討

小谷野 耕佑¹⁾, 新居 広一郎¹⁾, 富田 理絵¹⁾, 神内 済¹⁾, 中村 信嗣¹⁾,
安田 真之²⁾, 日下 隆¹⁾, 伊藤 進¹⁾

1) 香川大学医学部 小児科

2) 香川大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター

Effect of Edaravone on Hypoxic-ischemic Encephalopathy Model of the Piglet

Kosuke Koyano¹⁾, Koichiro Nii²⁾, Rie Tomita¹⁾, Wataru Jinnai¹⁾, Shinji Nakamura¹⁾,
Saneyuki Yasuda³⁾, Takashi Kusaka¹⁾, Susumu Itoh¹⁾

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

2) Maternal Perinatal Center, Faculty of Medicine, Kagawa University

背景

新生児の低酸素性虚血性脳症（HIE）における脳神経障害には、活性酸素による二次性の障害が関与している。フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンは、成人の脳梗塞に対してその有効性が確立しており、HIEに対する治療効果が期待される。しかしその臨床使用の前には基礎的な検討が必要である。

目的

新生仔豚 HIE モデルを用いてエダラボンの効果を病理組織学的に検討する。

方法

生後1日以内、14頭の新生仔豚を用い、HIE 負荷を行った。HIE 負荷は aEEG 振幅値が $5 \mu\text{V}$ 以下（LAEEG）まで FiO_2 を下げ（20分間）、その後血圧を負荷前値の70%以下として脳血液量（CBV）が負荷前値を下回る前に蘇生した。負荷後無作為に無治療群（7例）と投与群（7例）に分けた。エダラボンは $3\text{mg}/\text{kg}$ を蘇生直後から12時間毎に計6回投与し、負荷後5日間飼育した後に評価を行った。

病理組織学的検討は、大脳灰白質、白質、海馬、小脳について HE 染色を用いた組織障害スコアを、大脳灰白質、海馬について変性神経細胞染色（Fluoro-Jade B）陽性細胞数を比較検討した。

結果

HE 染色におけるスコアは、投与群で、無治療群と比較し大脳灰白質（ $p < 0.01$ ）、海馬（ $p = 0.03$ ）で有意に低く、障害が軽度であった。また変性神経細胞数は投与群が、大脳灰白質（ $p = 0.04$ ）、海馬（ $p < 0.01$ ）で共に有意に少なかった。

考察

エダラボン投与により HIE における脳神経障害が、そのフリーラジカル消去と抗酸化作用により軽減される可能性が病理組織学的に示された。ただし、成人において有害作用として急性腎不全が報告されており、新生児 HIE に対する治療適応には、脳以外の他臓器への影響を考慮する必要がある。また新生児における適切な用法・用量も不明であり、今後の検討が必要である。

授乳婦に対する抗インフルエンザ薬、 ラニナミビルオクタン酸エステル投与の安全性：第二報

田中 敏博¹⁾，小林 由美子²⁾，中野 貴司³⁾

1) JA 静岡厚連 静岡厚生病院 小児科，2) 望月小児科医院，3) 川崎医科大学附属病院川崎病院 小児科

Safety of Inanamivir Octanoate, a new Neuraminidase Inhibitor, in Lactating Woman with Influenza: the 2nd Report

Toshihiro Tanaka¹⁾, Yumiko Kobayashi²⁾, Takashi Nakano³⁾

1) Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

2) Mochizuki Pediatric Clinic

3) Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

はじめに

2011/2012 および 2012/2013 シーズン中、インフルエンザ感染症の診断に基づいて吸入薬であるラニナミビルオクタン酸エステル (LO) を投与された 5 名の授乳婦につき、母乳中の薬物濃度を測定する機会を得た。

症例

- 〈症例 1〉 33 歳。12 ヶ月の第三子の授乳中。A 型インフルエンザと診断された第二子と同じ日に発熱し、同病と臨床診断。
- 〈症例 2〉 37 歳。7 ヶ月の第三子の授乳中。A 型インフルエンザと診断された第一子に 4 日遅れて発熱し、同病と臨床診断。
- 〈症例 3〉 28 歳。10 ヶ月児の授乳中。インフルエンザと診断された 7 歳の長女に 5 日遅れて発熱。その当日の迅速検査は陰性であったが、臨床的にインフルエンザと診断。
- 〈症例 4〉 35 歳。日齢 3 の第四子の授乳中。出産後の入院中に発熱し、迅速検査で A 型インフルエンザと診断。
- 〈症例 5〉 37 歳。日齢 13 の第二子の授乳中。児と共に発熱し、その当日に迅速検査で A 型インフルエンザと診断。

方法

各患者において、LO40mg の単回吸入後に経時的な搾乳とその冷凍保存を依頼した。母乳検体 50 μ L[SNBL1]を、

OASIS MCX (3cc/60mg) を用いた固相抽出法にて前処理し、LC/MS/MS 法により LO およびその活性代謝物であるラニナミビル (LA) の濃度を測定した。測定は、(株) 新日本科学 薬物代謝分析センターで行った。

結果

以下のタイミングで採取された母乳中の LO と LA の濃度は、いずれも検出限界未満であった。

〈症例 1〉 吸入後 1, 2, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5 時間

〈症例 2〉 吸入後 1, 2, 4, 8, 19, 24 時間

〈症例 3〉 吸入後 7, 22, 31, 46 時間

〈症例 4〉 吸入後 4, 7, 9, 12, 16, 18, 22, 32, 43 時間

〈症例 5〉 吸入後 4, 36 時間

症例 4 については、母親と児の血液検査の採取にも同意が得られた。

《母親 / 血清》吸入後 4 時間：

LO12.48ng/mL, LA25.30ng/mL

《児 / 血清》吸入後 43 時間 (授乳後 30 分)：

検出限界未満

※ LO, LA 共に、検出限界は 1 ng/mL

結論

授乳婦におけるインフルエンザ感染症に対する LO の単回吸入療法は、母乳に移行して乳児に影響が及ぶ可能性という観点では、安全であると考えられる。

機械的人工換気離脱後の未熟児無呼吸発作予防に対する テオフィリン製剤の有効性に関する検討

御手洗 芙美¹⁾, 近藤 智子^{1,2)}, 武田 泰生²⁾, 入倉 充³⁾, 石塚 洋一¹⁾, 入江 徹美^{1,4)}

- 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) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部
3) 第一薬科大学 臨床薬理学分野, 4) 熊本大学薬学部附属育葉フロンティアセンター

Effectiveness of Theophylline in Preventing Apnea of Prematurity after Weaning from Mechanical Ventilation

Fumi Mitarai¹⁾, Tomoko Kondo^{1,2)}, Yasuo Takeda²⁾, Misturu Irikura³⁾, Yoichi Ishizuka¹⁾, Tetsumi Irie^{1,4)}

- 1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
2) Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Kagoshima University Hospital
3) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University
4) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

目的

未熟児無呼吸発作に対する薬物療法として、本邦ではテオフィリン（アプネカット[®]）およびアミノフィリン（アプニション[®]）が広く使用されている。これまで鹿児島大学病院では、機械的人工換気離脱時に抜管後の無呼吸発作を予防するためにテオフィリン製剤を使用してきたが、テオフィリン製剤の有効性に関与する因子は明確ではなかった。そこで本研究では、鹿児島大学病院におけるテオフィリン製剤の使用実態調査および抜管後の未熟児無呼吸発作予防に対するテオフィリン製剤の有効性に関与する因子についての検討を行った。

方法

2009年から2011年までにテオフィリン製剤が投与された患児データを診療録より収集し、抜管後の無呼吸発作予防目的で投与された児を抽出した。これらの児を抜管後の呼吸コントロールが良好であった児とコントロール不良であった児（抜管後にCPAPまたはドキサプラムの使用、再挿管、無呼吸発作が発生のいずれかに該当した児）に分けて、患児背景を比較した。なお、テオフィリン製剤における患児の

クリアランス（CL）および分布容積の推定にはFukuda*らが報告した母集団薬物動態パラメータを用い、予測血中濃度を算出した。

結果・考察

対象患児106名のうち、抜管後の無呼吸発作予防目的でテオフィリン製剤を投与された児は81名（76.42%）であった。81名のうち、抜管後の呼吸コントロールが良好であった児は20名（24.69%）、不良であった児は61名（75.31%）だった。2群間を比較したところ、抜管後の呼吸コントロールが不良であった児は体重、受胎後週数（PCA）、在胎週数（GA）、CLが有意に小さかった。本研究の結果より、体重、PCA、GA、CLが小さい児ほど抜管後に無呼吸が起きやすく、呼吸コントロール不良となりやすい傾向が示された。体重、PCA、GA、CLが小さい児は状態が不安定であるため、テオフィリン製剤が投与されていても抜管後に注意してモニタリングする必要があると考えられる。

* Fukuda T, et al. Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea. J Clin Pharm Ther.2005,30,591-596.

スポンサードセミナー

小児希少疾患にいかにも新薬を届けるか — 結節性硬化症と mTOR 阻害剤 —

大野 耕策
山陰労災病院

Tuberous Sclerosis and mTOR Inhibitor

Kousaku Ohno
Japan Labour Health and Welfare Organization Sanin Rosai Hospital

要旨

結節性硬化症は染色体9番の *TSC1* 遺伝子か染色体16番上の *TSC2* 遺伝子のどちらかの変異によって発症する優性遺伝病で、てんかんや知的障害に加え、顔面の血管線維腫、脳室上衣下巨細胞性膠腫、腎の血管筋脂肪腫などの腫瘍性病変を形成する。*TSC1* 遺伝子産物ハマルチンと *TSC2* 遺伝子産物ツベリンは複合体として作用し、mTOR を制御していることが知られてきた。mTOR が活性化することで細胞の増殖、血管形成、細胞の移動や分化の異常が起こり、結節性硬化症の病変が形成される可能性が示唆された。mTOR 阻害剤であるエベロリムスの脳室上衣下巨細胞性膠腫 (SEGA) に対する治験が2007年から、また腎血管筋脂肪腫 (AML) に対する治験が2009年から行われ、腫瘍縮小効果が認められ、2012年日本でも結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、脳室上衣下巨細胞性星細胞腫の効能効果が承認された。mTOR 阻害剤は結節性硬化症の腎や脳の腫瘍性病変だけでなく、その他皮膚病変や肺病変、さらにはてんかんや行動異常への効果も期待されている。

はじめに

結節性硬化症は多臓器に過誤腫性の腫瘍性病変を形成する遺伝性疾患である。日本では鳥取県米子市で39歳以下の人口7000人に一人の頻度での発症が観察されている。てんかんはもっとも頻度の高い症状でおよそ80%の症例に見られる。また早期にてんかんを発病した例では知的障害を合併し、およそ60-70%に知的障害を合併する。約50%に出生前から心臓腫瘍を認めることがあり、約10%に小児期～思春期ごろに脳室上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の認めることがある。さらに思春期以降80%の例に腎血管平滑筋腫 (AML) を認める。また思春期以降の女性に肺のリンパ血管平滑筋腫症 (LAM) を合併することがある。心臓腫瘍は良性で流出路の閉塞や重度の不整脈がなければ、経過を観察することで自然に退縮する。SEGAはモンロー孔周辺にできることが多く、髄液の流出を妨げ水頭症の原因となることがある。また腎AMLは4cm以上になると血尿や動

脈瘤破裂などの症状を出すことがあり、動脈瘤からの出血は死亡の原因となることもある。動脈塞栓術や外科的治療が行われてきたが、定期的なフォローがされないと巨大化して正常の腎と腫瘍領域の識別が困難となり、治療が出来なくなる場合もある。肺のLAMは呼吸機能の低下と呼吸困難をきたす。これまで心臓の横紋筋腫、脳のSEGA、腎のAML、肺のLAMに対する治療法がなかったが、これらの治療薬としてmTOR阻害剤が有効であることが明らかになってきている。

結節性硬化症の各症状と推奨される対応^{1,2)}

1) てんかんと知的障害

結節性硬化症のてんかんは約80%に合併する。小児期では点頭てんかんの合併が多く、小児期の早い時期にてんかんを合併し、難治性の例では知的障害が重症化する。2012年に報告された結節性硬化症のてんかん治療に関する臨床的ならしめ¹⁾として、結節性硬化症と初めて診断した時は、知的障害の重症化を防ぐことを最重要課題として、点頭てんかんの症状を家族によく説明し、発作がおこった時には早期に受診し、早期に治療することが求められている。乳幼児ではてんかん発作が明らかでない場合でも、発達の遅れなどが見られる場合には、24時間ビデオ脳波を検査することが推奨されている。結節性硬化症の点頭てんかんの治療には日本ではまだ承認されていないが、ピガバトリンが第一選択として勧められ、第2選択として少量のACTHが推奨されている。

2) 脳のSEGA

結節性と診断された場合、25歳以下では1-3年ごとに脳のMRI検査が推奨されている。これはSEGAの発生と増大をチェックするためで、無症候性のSEGAが見つかった場合にはより頻回に検査し、成人になって腫瘍の増大が見られなくなるまで観察する。急性症候性のSEGAは外科的な腫瘍の摘出を行う。増大する傾向のあるSEGAについては外科的摘出かmTOR阻害剤を使用する。

3) 腎臓

腎 AML の発生と増加と増大の経過観察や腎嚢胞の存在の経過観察のために1-3年に1回腹部MRI検査を行う。腎機能検査(GFR)と血圧測定を年1回行う。急性出血を伴うAMLに対しては副腎ステロイドホルモンを使用後、塞栓術を行う。腎摘出はできるだけ避ける。無症候性でも3cmを超えるAMLの第1選択治療はmTOR阻害剤で、第2選択として選択的動脈塞栓術や腎の部分摘出が推奨される。

4) 肺

受診時には、労作時呼吸困難、呼吸促迫などの有無を問診する。喫煙や経口避妊薬に含まれるエストロゲンが肺LAM発症のリスクを高めることを指導する。LAMを疑わせる症状がない場合は5-10年に一度高解像CT検査を行う。肺の嚢胞が見つかった場合、年1回の肺機能検査と2-3年毎に高解像CT検査を行う。中等度から重症、また急速に進行するLAMの場合mTORを使用することもある(日本での適応はない)。重症なLAMは肺移植しかない。

5) 皮膚

年1回皮膚科専門医の診察を受ける。急速に広がる皮膚病変には外科的切除、レーザー治療、mTORの外用療法がある。mTOR外用療法は現在医師主導治験が大阪大学で行われている。

6) 眼

初診時に網膜の異常や視力に問題がある場合には年1回の眼科受診を行う。

7) 心臓腫瘍

周産期超音波検査で心臓の横紋筋腫が疑われた時は胎児の心エコーによって生後の心不全のリスクを調べることが推奨されている²⁾。また3歳以下で結節性硬化症が疑われた時には全例心エコーを行うことが推奨され、いずれの年齢で診断された時も不整脈のチェックのために心電図をとることが推奨されている。

結節性硬化症の病変・症状に対するmTOR阻害剤の効果

1) 脳室上衣下巨細胞性星状細胞腫(SEGA)と腎血管筋脂肪腫(AML)への効果

TSC1 遺伝子産物ハマルチンとTSC2 遺伝子産物ツペリンは複合体として作用し、mTORを制御していることが知られてきた。mTORが活性化することで細胞の増殖、血管形成、細胞の移動や分化の異常がおこり、結節性硬化症の病変が形成される可能性が示唆され、SEGAへのmTOR阻害剤への有効性が2010年³⁾と2013年⁴⁾に報告された。またさらに腎AMLへの有効性も確認された^{5,6)}。これまで日本では、mTOR阻害剤のエベロリムスはサーティカンとして心移植、腎移植の臓器移植に伴う拒絶反応への効果・効能が承認

され、アフィニールとして根治切除不能または転移性の腎細胞癌と睥神経内分泌腫瘍への効能・効果が承認されていたが、2012年11月結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫と脳室上衣下巨細胞性星状細胞腫への効能・効果が追加された。腎AMLへの治験には日本人も参加したが、脳SEGAへの治験には日本人は参加しなかったが、サーティカンによる心移植の拒絶反応に対して日本人小児への使用経験があったため、SEGAへの効能・効果も承認された。

SEGAについて、モンロー孔での髄液の流通障害によって頭蓋内圧亢進症状があり、緊急な対応が必要な場合には腫瘍摘出術やシャント術などの外科的対応を優先する。一方、大きなSEGAが実質内深部に存在し、摘出が困難な場合にはmTOR阻害剤による薬物療法が優先する。症状でも増大傾向のあるSEGAは経過観察とともに、必要に応じて外科的治療かmTOR阻害剤による治療を考える。mTORの使用量はアフィニール3.0mg/m²を1日1回服用で開始し、トラフ値が5-15ng/mlになるように増量・維持する(投与量2.1-12.3mg/m²)することで長期に腫瘍の退縮を維持できることが報告されている⁷⁾。長期投与での副作用として上気道感染、口内炎、副鼻腔炎、中耳炎などが報告されているが、治療の中断が必要な重症な副作用は知られていない⁷⁾。

腎AMLについては3cm以上のAMLはmTOR阻害剤が第1選択となる。腎血管筋脂肪腫のできる年齢は多くは思春期以降であり、投与量は成人で1日アフィニール錠5mgを1回2錠食後に服用する。脂肪成分の多い腎AMLでは退縮が顕著ではないことが知られている。

2) 結節性硬化症のてんかんへのmTOR阻害剤の効果

mTOR阻害剤のSEGAへの有効性を検討する治験の中でてんかんへの効果³⁾が報告されている。現時点ではてんかん単独への効能・効果は適応になっていないため、SEGAとてんかんを有する患者での評価にとどまっているが、結節性硬化症に伴う乳児や小児のけいれんや難治性けいれんに有効であることが報告されている^{8,9)}。

またSEGAを伴わない結節性硬化症の難治性てんかんを有する23例中20例に多施設共同オープンラベルのエベロリムスの治験を行い、20例中12例に発作頻度が50%以上に減少し、さらに行動面でも改善が見られ、結節性硬化症の難治性けいれんの治療のオプションとなることが報告されている¹⁰⁾。

結節性硬化症では胎児期から脳のmTORシグナルの活性化がおこっており、この活性化が結節性硬化症のてんかん原性に関係し、mTOR阻害剤は結節性硬化症のてんかんを抑制する治療薬として作用することがモデルマウスでも報告されている¹¹⁾。

一方でてんかん発作はカルバマゼピンとスルチアムでほぼ抑制されていた13歳女子のSEGAとAMLに対し、mTOR阻害剤を使用して間もなく痙攣重積に陥った例も報告され、中には痙攣の悪化する可能性も念頭に置く必要がある¹²⁾。

3) 結節性硬化症の自閉症状への mTOR 阻害剤の効果

mTOR 阻害剤がてんかんだけでなく、問題行動を減らし、QOL を高めることが報告されている¹⁰⁾。結節性硬化症モデルマウスである *Tsc2*^{+/-} マウスでは脳内の mTOR シグナルに関与する遺伝子産物の転写が亢進し、mTOR 阻害剤によってこのマウスのシグナルの異常が正常化され、社会性が改善することが報告された¹³⁾、しかも行動の改善は投与後3日目の早期に観察されている。また結節性硬化症とは異なる自閉症モデルマウスでも mTOR 阻害剤を4日間腹腔内に投与することで社会性障害が改善することが報告され¹⁴⁾、結節性硬化症と関係のない自閉症の症状に mTOR 経路の異常が関与している可能性も考えられる。

4) 結節性硬化症のその他の症状への mTOR 阻害剤の効果

mTOR 阻害剤は肺の LAM への効果¹⁵⁾、また皮膚外用による顔面血管線維腫への効果¹⁶⁾も報告されている。また外用によって白斑への効果も報告されている(田中まり, 金田眞理, 越智沙織, 種村篤, 中村歩, 松本章士. 結節性硬化症の白斑に対するラパマイシゲル外用臨床試験. 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成25年度抄録集)。

おわりに

結節性硬化症は多臓器に病変と症状の出現する遺伝病で、心臓、腎臓、脳および肺の腫瘍性病変の形成、皮膚の斑状異常、てんかん、自閉的な行動異常など一見関係のなさそうな多様な症状を呈する。現在、これらの症状が mTOR 阻害剤によって改善することが確認されつつあり、原因遺伝子である *TSC1* と *TSC2* の遺伝子産物が制御している mTOR シグナルの異常な亢進によってこれらの多様な症状が起こる可能性が明らかにされつつある。これらの所見は近い将来、結節性硬化症患者の多くの症状や病変に mTOR 阻害剤の効果と効能が追加になると期待される。また、結節性硬化症での経験は、結節性硬化症と関係のないてんかんや自閉症などの病態の理解と治療法の開発に貢献することが期待される。

文献

- 1) Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R, on behalf of the participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and epilepsy management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol* 2012;16:582-586.
- 2) Krueger DA, Northrup H, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international Tuberous Sclerosis Complex Consensus

- Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:255-265.
- 3) Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *New Eng J Med* 2010;363:1801-1811.
- 4) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125-132.
- 5) Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *New Eng J Med* 2008;358:140-151.
- 6) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-824.
- 7) Krueger DA, Care MM, Argicola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013;80:574-580.
- 8) Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:479-485.
- 9) Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, Kennedy SE, Chipra M, Lawson JA. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *J Pediatr* 2014;164:1195-1200.
- 10) Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Ann Neurol* 2013;74:679-687.
- 11) McDaniel SS, Wong M. Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis. *Neurosci Lett* 2011;497:231-239.
- 12) Wiemer-Kruel A, Woerle H, Strobl K, Bast T. Everolimus for the treatment of subependymal giant cell astrocytoma probably causing seizure aggravation in a child with tuberous sclerosis complex: a case report. *Neuropediatrics* 2014;45:129-131.
- 13) Sato A, Kasai S, Kobayashi T, et al. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse model of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 2012;3:1292.
- 14) Burket JA, Benson AD, Tang AH, Deutsch SI. Rapamycin improve sociability in the BTBR T(;) Itpr3(tf)/J mouse model of autism spectrum disorders. *Brain Res Bull* 2014;100:70-75.

- 15) Davies DM, Johnson SR, Tattersfield, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangiomatosis. *New Eng J Med* 2008;358:200-203.
- 16) Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2013; 169:1314-1318.

クリオピリン関連周期性発熱症候群に対するIL-1 β 標的療法

横田 俊平

国際医療福祉大学 熱海病院

IL-1 β Targeting Therapy for Patients with Cryopyrin-associated Periodic Syndrome

Shunpei Yokota

International University of Health and Welfare/Atami Hospital

Department of Pediatrics, Yokohama City University, School of Medicine

はじめに

周期的に発熱をみたり、原因不明の発熱とされてきた疾患の中で、炎症のシステムの一部を担う分子の遺伝子変異により生じるものが同定されるようになった。そのひとつがクリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) である。炎症は、従来の免疫システムとは異なる、独立したシステムで成り立つことが明らかになり、そのシステムを構成する蛋白や酵素分子の遺伝子変異により、炎症性サイトカインの産生不全や過剰産生が生じて疾患を形成することが明らかになってきた。CAPSはNLRP3遺伝子の変異によりIL-1 β が過剰に産生されるために生じる疾患である¹⁾。

一方で、炎症性サイトカインを中和する抗サイトカイン・モノクローナル抗体が製剤化され、とくにリウマチ性疾患に対して著しい効果が認められてきた²⁾。生物学的製剤と一括される薬剤群である。炎症惹起に関わるもっとも重要なサイトカインであるIL-1 β についても、現在3種類の薬剤が開発され、そのひとつであるカナキヌマブはIL-1 β に対するモノクローナル抗体である。

そこでIL-1 β 過剰症であるCAPSを対象にカナキヌマブの臨床試験を行ったところ、炎症の鎮静化に成功した。CAPSは3つの病型に分類され、その最重症型である新生児期発症多臓器炎症病 (neonatal-onset multi-system inflammatory disease: NOMID) は、持続する炎症のために多臓器にアミロイドーシスが進行し、20歳までに約20%の病児が死に至る疾患である。薬剤の開発によりこのような子どもの生命予後が著しく改善した意義は大きい。今回、CAPSを対象としたカナキヌマブの臨床試験を中心にまとめ、そこから判明してきた炎症性サイトカインの炎症性疾患における役割について考えてみたい。

システムとしての炎症の理解

炎症は、臨床的にはすでにギリシャ時代に記載があるという病態である。炎症は外的因子 (細菌, ウイルス) に対する生体の恒常性維持に拘わる生理的反応と理解されてきた。臨床的には発熱, 食思不振, だるさなどとともに炎症臓器特有の症状, 関節炎であれば関節腫脹・発赤・疼痛・可動域制限などが加わり, 病理学的には炎症細胞の浸潤と組

織の浮腫, 慢性化すると組織破壊と線維化が加わってくる。

現在, 免疫システムを2つに分ける考え方がある。適応免疫系 (adaptive immunity) と自然免疫系 (innate immunity) である。前者が, 処理された抗原情報についてT細胞による調節を経てB細胞が抗原特異的な抗体を産生するシステムであるのに対し, 後者の機能が「炎症システム」で, 炎症の産物はI型IFNと炎症性サイトカインを産生するシステムである。さらに, 自然免疫系は補体系, 好中球などが拘わる生体防御システムである。

炎症 (自然免疫) のメカニズムは長い間不明であったが, 1990年代より研究が進展し, その概略が明らかになった。まず, 炎症のplayerとしての樹状細胞とマクロファージの役割が明らかになり, 惹起因子として外的因子のみならず内的因子 (自己細胞破砕物) が発見され, この因子を認識する細胞膜上のtoll-like receptor (TLR) と細胞内センサー (TLR3, MDA5, RIG-Iなど), また細胞内のシグナル伝達機構も解明され, そして最終的な遺伝子産物としてI型インターフェロン (IFN) と炎症性サイトカインを産生する過程が明らかになった。IFN- α/β と炎症性サイトカインは他のchemical mediatorやNO, 活性酸素などとともに, 炎症病態を形成し, 血管の透過性亢進, 凝固線溶系活性化, 臓器細胞のapoptosisの誘導を介して生体の恒常性維持に努めることになる。

すなわち, 外的因子であるpathogen-associated molecular patterns (PAMPs) と, 内的因子であるdamage-associated molecular patterns (DAMPs) とが引き金となり, 樹状細胞やマクロファージの膜表面レセプターであるTLRにより, とくにTLR-4はグラム陰性菌のリポポリサッカライドを認識し, TLR-2はグラム陽性菌のペプチドグリカンを認識して細胞内にシグナルが入る。また, ウイルスについては細胞内TLR-3, TLR-7/8, TLR-9がウイルスのdouble strand/single strand RNA/DNAをそれぞれ認識してシグナル伝達機構を稼働させる。その結果, 最終的にIRFやNF κ BなどのDNA結合蛋白により核DNAの転写が始まり, I型IFNおよび炎症性サイトカインが産生される。また, 外的因子シグナルは, 細胞内のNLRP-3を活性化して, pro-caspase-1やASCが結合するプラットフォームとなり, 結果として成熟型caspase-1の形成に至り, 別ルートで産生されたpro-IL-1 β とpro-IL18を活性型IL-1 β , IL-18として細胞外に分泌

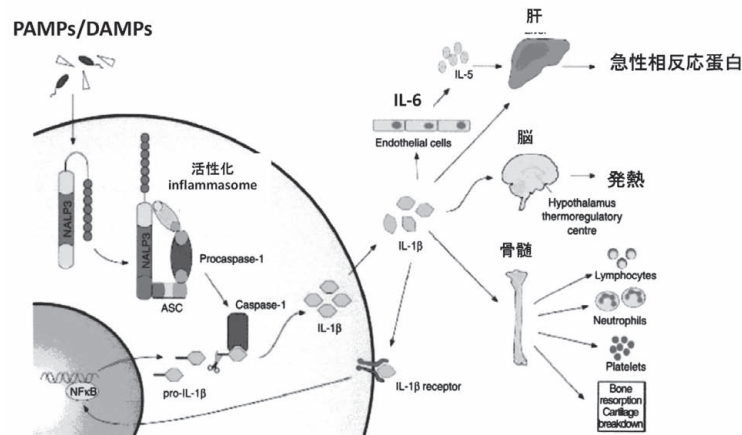


図 血清 IL-1 β の生物活性

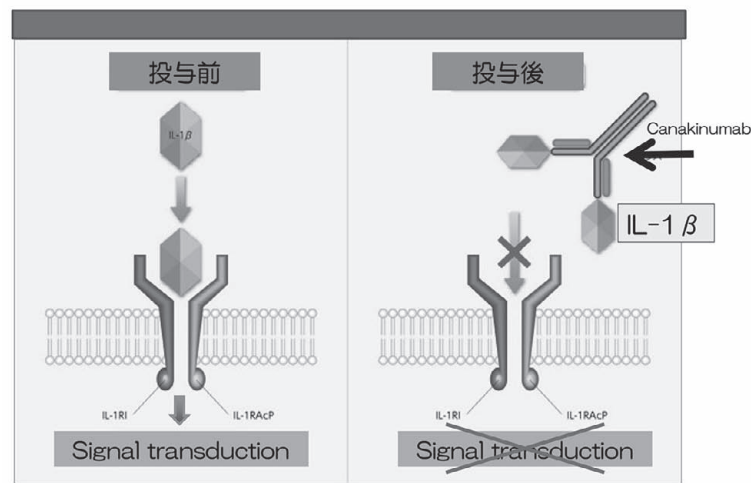


図 Canakinumab (anti-IL1 β mAb) の開発

* Alten, R. et al.: Arthritis Res. Ther. 10(3), R67, 2008
 * Church, L. D. et al.: Curr. Opin. Mol. Ther. 11(1), 81, 2009

する³⁾。

ところで、炎症に拘わる細胞や受容体、さまざまな分子を介するシグナル伝達の様相が明らかになったということは、それぞれのステップに拘わる酵素・蛋白の異常症、欠損症が存在するはずである。最近、この分野に著しい進歩がみられ、シグナル伝達分子 (MyD88, IRAK4, NEMO, IκB α) の欠損症が発見された⁴⁾。いずれも炎症を惹起できないために、感染症が重篤化し予後不良となる疾患である。

さらに、一群の「自己炎症症候群」が“再発見”された⁵⁾。家族性地中海熱, メバロン酸欠損症, TRAPS, PAPA, そしてクリオピリン関連周期性発熱症候群などであるが、従来臨床的な概念として規定されてきたものが、炎症に拘わる遺伝子の変異による疾患群として捉えなおされたのである。

クリオピリン関連周期性発熱症候群 cryopirin-associated periodic syndrome: CAPS

CAPS は蕁麻疹様皮疹を伴う周期的な発熱を繰り返し、関

節症、慢性髄膜炎と感音性難聴、結膜炎と視神経障害などを伴う慢性炎症性疾患である。NLRP-3 遺伝子に変異が認められ caspase-1 活性が高まる疾患であるが、この変異により過剰に IL-1 β が産生される (gain of function mutation)。すなわち、PAMPs の刺激により、一方で細胞内では pro-IL-1 β が形成され、他方、NLRP3 を核にして蛋白複合体が形成されて caspase-1 が活性化されるが、NLRP3 遺伝子の変異による caspase-1 活性化の常態化により、つねに成熟型 IL-1 β が産生され続けた状態が CAPS という疾患であると言える (図)。

CAPS は臨床的には 3 病型が区別され、家族性寒冷自己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS), NOMID) である。これらは 1 つのスペクトラムの中で軽症 (FCAS) ~ 中等症 (MWS) ~ 重症 (NOMID) と、疾患の重篤性で分類されているが、いまだ不明の因子が関わっている可能性がある (表)。

一般には、FCAS は発熱、蕁麻疹様皮疹 (搔痒感を伴

・ Improvement of clinical symptoms after 56 weeks
 — Yokohama City University Hospital (8 patients)

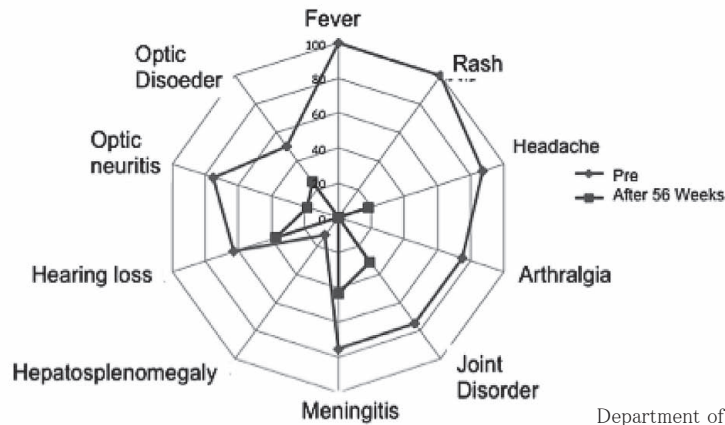






図 Canakinumab for CAPS Improvement of Clinical Findings

表 CAPS のフェノタイプ分類

| 軽症 | 重症 | | |
|---|---|---|---|
| <p>家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 寒冷暴露により、 <ul style="list-style-type: none"> ・発疹 ・発熱 ・関節痛 等の炎症発作を繰り返し発現。 ● 炎症反応の持続時間は24時間以内。 | <p>マックル・ウェルズ症候群 (MWS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 寒冷又はストレスにより炎症症状が繰り返し発現。 <ul style="list-style-type: none"> ・蕁麻疹様皮疹 ・結膜炎 ・関節痛 ・頭痛 ・発熱等 ● 以下の症状も発現することがある。 <ul style="list-style-type: none"> ・感音性難聴 ・腎不全 ● 炎症反応は数日間持続。 | <p>新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生後間もなくから炎症症状が持続的かつ繰り返し発現。 <ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・蕁麻疹様皮疹 ・無菌性髄膜炎 ・頭痛 ・視神経乳頭浮腫 ・視力障害 ● 時に以下の症状が発現する。 <ul style="list-style-type: none"> ・関節障害 ・成長障害 ・水頭症 ・感音性難聴 ・精神運動発達障害 ・アミロイドーシス | |
|  |  |  |  |

ない隆起性皮疹), 関節痛, 結膜炎などを呈するが, MWS ではさらに重度の頭痛, 関節症, 進行性の聴力障害などが加わり, NOMID では関節変形に伴う歩行障害と成長障害, 慢性髄膜炎による激しい頭痛, 視神経炎と視力障害, 難聴などが加わる。

IL-1 β 阻害療法の展開

アナキンラは, IL-1 β に対する受容体アンタゴニストである。Nevenらの10例のNOMIDに対するアナキンラの臨床試験では, 26-42週間の投与で血清中の炎症マーカーは

十分に抑制することができた。臨床的にも, 成長が確保され, 神経学的異常の改善も認められた。しかし, 一部症例では中枢神経系の炎症は残存し難聴は進行性であった。アナキンラは1日1回の皮下注射であるが, 量は1-10 mg/kg/日で安全性は十分確保された。

FCASとMWSに対する治療薬として長時間作用型のリロナセプト(IL-1 Trap)が, 米国で orphan drug として承認された(2008年)。Hoffmanらの報告によると, 44例のFCASおよびMWSに対する週1回皮下注射の二重盲検試験で, その効果が明らかになった。

第三のIL-1 β 阻害治療薬として登場したのが、抗IL-1 β モノクローナル抗体であるカナキヌマブである。Lachmannらの報告によると、カナキヌマブは35例のCAPSに対して8週間ごとの皮下注射で97%が完全寛解に入り、完全寛解後にランダム化プラセボ群では81%が再燃したことから、カナキヌマブの著しい効果が認められ、米国FDAによるorphan drugとしての承認を得ることとなった。

わが国におけるカナキヌマブの臨床試験

わが国ではアナキヌラもリロナセプトも入手できない時代が長く続いたが、CAPSの子ども達の治療法がまったくなかった現状に、京都大学小児科中畑龍俊教授(当時)が米国アムジェン社よりアナキヌラ10名分の貸与を受け、試験的に臨床試験を開始し、わが国のCAPS患児に、その著しい効果を確認した。

Lachmannらの臨床試験開始の情報を得て、わが国も国際臨床試験に参加する方法を探したが、アジアでのカナキヌマブの展開を視野にわが国独自の臨床試験を開始することとなった⁶⁾。CAPS患者19例(MWS7例、NOMID12例)の承諾を得て、九州大学小児科、京都大学小児科、横浜市立大学小児科の3施設で実施した。対象は男児12例、女児7例で、患者年齢は12歳以下が42%、12-16歳が16%、16歳以上が42%であった。カナキヌマブは2 mg/kgまたは150 mgで開始し、炎症マーカーの推移を観察しながら最大量8 mg/kg(または600 mg)まで加量する方法を採用した。開始後24週時点で1例は途中辞退したが、2 mg/kg(150 mg)で寛解した例が5例、4 mg/kg(300 mg)が3例、6 mg/kg(450 mg)が5例、8 mg/kg(600 mg)が5例と、いずれもこの範囲内で炎症の著しい抑制が可能であった。

その後、56週後(約1年後)の評価では、18例のすべてでカナキヌマブを継続投与されており、炎症の抑制も維持されていた(1例は自己中止)。すなわち、安全性の確保は充分になされていた。さらに、臨床所見の変化を検討したところ、発熱、蕁麻疹様皮疹、肝脾腫、関節痛など急性炎症所見は全例で消失していたが、聴覚障害、視神経乳頭浮腫、無菌性髄膜炎、頭痛、関節変形など、炎症後遺症の所見の改善を図ることは困難であった。

この56週間に19例中12例で報告された副作用は、鼻咽頭炎、胃腸炎、上気道炎など流行性感染症への罹患を思わせるものと、重篤な副作用としてEBウイルス感染症、ムンプス髄膜炎、肺炎などがあったが、いずれも回復していた。

おわりに

自然免疫の概念が確立され、炎症のメカニズムが判明するにつれ、いくつかの熱性疾患の原因が遺伝子レベルで明らかにされてきた。CAPSはその代表的な疾患である。同時に、疾患形成のメカニズムの解明から薬剤が開発され、病児たちの生命予後を著しく改善した意義は大きい。自然免疫のメカニズムをさらに精緻に解明することにより、また、臨床医はその進歩に遅れずに知識の吸収にあたれば、これからも予後を改善できる疾患はいくつもあるだろう。Bed-side to Bench, Bench to Bed-sideの往還とともに、clinical trialを進めるのも臨床医の重要な役割になってきた。

文献

- 1) Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, et al. In vitro regulation of interleukin 1 β in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009;206:1029-1036.
- 2) Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, et al. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic juvenile idiopathic arthritis and cryopyrin-associated periodic syndrome. *Mod Rheumatol* 2015;25:1-10.
- 3) Sahoo M, Ceballos-Olvera I, dei Barrio L, Re F. Role of the inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in bacterial infections. *Sci World J* 2011;11:2037-2050.
- 4) Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK4, MyD88, NEMO, or I κ Ba deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:490-497.
- 5) Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: State of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013, ID 513782, 15 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/513782>
- 6) Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:302-309.

小児希少疾患領域に対する製薬企業の戦略と取り組み

井上 良一

ファーマ・マーケティング・コンサルタント

Strategy and Action for Pediatric Rare Disease by the Pharmaceutical Companies

Ryoichi Inoue

Pharma Marketing Consultant

要旨

近年製薬企業による希少疾患への注目と取り組みが盛んになってきている。その中で最も注目されるべきは「小児希少疾患」の分野である。希少疾患の80%は遺伝性とされている。単一遺伝性疾患や先天性代謝異常などを中心に、内外の製薬企業がどのように「小児希少疾患」に取り組んでいるかを分析して、今後の製薬企業の研究開発への教訓を得たい。

小児希少疾患の位置づけ

世界で希少疾患は6420疾患あるとされているが、そのうち単一遺伝子疾患が4200疾患ある。希少疾患の80%は遺伝性であり、また希少疾患の75%は子供が罹患する。希少疾患に罹患している子供の約30%は5歳になる前に死亡している。これらに対して米国では承認済みのオーファンドラッグは447品目、開発中のオーファンドラッグは452品目で合計約1000品目以下。これでは患者にとって有効な治療薬がないケースはほとんどである。つまり、製薬企業にとっては巨大なフロンティアが残っている。さらにゲノム科学の進歩により疾患遺伝子は次々と見つかってきている。つまり、ゲノム創薬が可能になってきた。

ノバルティス社の取り組み

当社は希少疾患全体の開発パイプラインは優れて豊富である(表1)。小児希少疾患領域では、すでに第40回日本小児臨床薬理学会学術集会スポンサーセミナーでも取り上げられている「クリオピリン関連周期発熱症候群(CAPS)へのIL-1 β 抗体カナキヌマブ」や「結節性硬化症へのmTOR阻害剤エベロリムス」がよく知られている。最近ではT細胞に遺伝子修飾を施し、急性リンパ性白血病(ALL)や慢性リンパ性白血病(CLL)克服のための(CAR) T-cell免疫療法であるCTL019が開発されている。

CTL019は個別化T細胞療法であり、患者の血液からT細胞を取りだして、CD19という特殊な蛋白を表現しているがん細胞を探知するように遺伝子修飾をする。このT細胞を「chimeric antigen receptor (CAR) T細胞」と呼ぶ。そしてそのT細胞は患者の血液に戻される。CD19は急性リンパ性白血病や慢性リンパ性白血病やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫などのB細胞系血液がんで表出されており、改変されたT細胞は

CD19を表出しているB細胞系血液がんを探知・攻撃する。小児22名ALLの患者では19名(つまり86%)が完全寛解を示した。最初の寛解患者では20カ月後もその寛解が持続した。成人のCLLの患者では32名中15名(つまり47%)が治療に反応して、内7人は完全寛解状態を経験したとの報告があった。なお、同社はCAR技術の開発に関してはペンシルベニア大学と独占的かつ世界的な協業の体制下にある。

ジェンザイム社の取り組み

当社は典型的な小児希少疾患領域であるライソゾーム病への酵素補充療法で新市場を形成してきた先駆的な企業であり、2011年2月にサノフィに買収されている。市販製品としては以下のとおりである。

セレザイム：ゴーシェ病薬 1998年日本発売 世界90カ国で約5500人の治療

ファブラザイム：ファブリー病薬 2003年日本発売 世界45カ国で約2500人の治療

アウトラザイム：ムコ多糖症I型薬 2006年日本で発売 世界40カ国で約700人の治療

ミオザイム：ポンペ病薬 2007年日本で発売 世界35カ国で約1100人の治療

エラプレース：ムコ多糖症II型薬 2007年日本で発売 世界33カ国で約500人の治療

開発中としては、「eliglustat: ゴーシェ病, 経口投与 申請中」など。

アレクシオン社の取り組み

当社は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」と「非定型溶血性尿毒症症候群」での適応を持つC5補体抗体ソリリス(Eculizumab)で急成長をしているが、小児希少疾患分野で極めて重要な2つの新薬候補を持つ。

「低フォスファターゼ症」: 組織非特異的アルカリファスファターゼという酵素が欠損することにより、カルシウムとリン酸塩の代謝に異常をきたし、骨の破壊と変形、重度の筋肉低下、痙攣、腎障害、呼吸不全などが生じる。本症は発症時期が早いほど重症度が高く乳幼児の約50%は1歳を超えて生きられない。その治療法はない。同社の持つ新薬候補はAsfotase Alfaという酵素補充療法である。日本では毎年10人ほど本症の子供が生まれていると報告されている。

表1. ノバルティスの希少疾患用新薬パイプライン

| コード名/製品名 | 一般名 | 作用機序 | 既存適応症 | 予定適応症 | 予定申請年 |
|-----------------|--------------------------|---------------------------------------|---|--|-----------------|
| イラリス | canakinumab | IL 1-β 抗体 | クリオピリン関連周期性症候群 | * 痛風, 心血管イベントの2次予防 | EU 承認 US III |
| AF056 | mavoglurant | mGR5 拮抗 | なし | 脆弱 X 症候群 | 2015 |
| AIN457 | secukinumab | IL17 抗体 | なし | * 乾癬, 関節リウマチ, 強直性脊椎炎, 乾癬性関節炎, プドウ膜炎 | US,EU 申請 |
| BAF312 | siponimod | SIP 受容体調整 | なし | 2次性進行性多発性硬化症 | III |
| BMV120 | buparlisib | PI3K 阻害 | なし | * 乳がん, 固形がん | 2015 |
| BMV338 | bimagrumab | アクティビン受容体タイプ II 阻害 | なし | * 散発的封入体筋炎, 腰骨折 | 2016 |
| CTL019 | | (CAR)T-cell 免疫療法 | なし | 白血病 | 2016 |
| ジレニヤ | fingolimod | SIP 受容体調整 | 多発性硬化症 | * 1次性進行性多発性硬化症, 慢性炎症性脱髄性多発神経根筋障害 | 2015 |
| Jakavi | ruxolitinib | JAK 阻害 | なし | 真正多血症 | 2014 |
| LBH589 | panibinostat | HDAC 阻害 | なし | 再発または再発&治療抵抗性多発性骨髄腫 | 2014 |
| LCI699 | | アルデストロン合成阻害 | なし | クッシング病 | 2017 |
| LCQ908 | pradigastat | ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1 阻害 | なし | 家族性カイロミクロン症候群 | 2014 |
| LDE225 | sonidegib | Smoothened 受容体 / ヘッジホグ・シグナル伝達阻害 | なし | * 進行性基底細胞がん, 髄芽腫, 固形がん | 2014 |
| LDK378 | ceritinib | ALK 阻害剤 | なし | ALK 陽性進行性 NSCLC | 2014 |
| LEE011 | | CDK4 阻害 | なし | * 乳がん, 固形がん | 2016 |
| LGX818 | encorafenib | RAF 阻害 | なし | * BRAF 変異メラノーマ, 固形がん | 2016 |
| ルセンティス | ranibizumab | 抗 VEGF Fab | 加齢黄斑変性症, 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫, 病的近視における脈絡膜新生血管 | 脈絡膜新生血管, 黄斑浮腫 | 2015 |
| MEK162 | binimetinib | MEK 阻害 | なし | NRAS 変異メラノーマ, 低グレード卵巣がん, 固形がん | 2015 |
| MEK162 + LGX818 | binimetinib+ encorafenib | MEK 阻害 + RAF 阻害 | なし | BRAF 異変メラノーマ | 2015 |
| PKC412 | midostaurin | シグナル伝達阻害 | なし | * 急性骨髄性白血病 浸襲性全身性肥満細胞症 | 2015 |
| アフィニトール | everolimus | mTOR 阻害 | 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫, 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫, 腎がん, 膝神経内分泌腫瘍 | HER2 陽性乳がん (1stライン, 2nd/3rdライン), びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫, 消化管または肺原発の進行性神経内分泌腫瘍, 結節性硬化症に伴うてんかん | 2014 |
| RXL030 | serelaxin | ヒトリラキサン-2 ホルモン | なし | 急性心不全 | US,EU 申請 |
| Signifor LAR | pasireotide | ソマトスタチンアナログ | なし | * 先端巨大症, クッシング病 | US,EU 申請 |
| タシグナ | nilotinib | シグナル伝達阻害 | 慢性骨髄性白血病 | 慢性骨髄性白血病治療フリー寛解 | 2016 |
| TKI258 | dovitinib lactate | VEGFR1-3, FGFR1-3, DGFR 及び血管新生 RTK 阻害 | なし | 固形がん | 2017 |

注/ * 付きは開発優先適応症

[Novartis Annual Report 2013] より作成

次に「モリブデン補酵素欠損症タイプA」：亜硫酸の蓄積が生じ脳が障害がされて死に至る。その治療薬はない。これに対して同社は cPMP (cyclic Pyranopterin Monophosphate) の補充療法を行う。

ノーベルファーマ社の取り組み

当社は希少疾患領域に取り組んでおり、小児領域にも取り組んでいて、市販済み薬は「ノバルジン:ウイルソン病薬」, 「ノーベルパール: 新生児けいれん / てんかん集積状態薬」

の二つである。ウイルソン病は先天性銅代謝異常症であり、ノバルジンは銅吸収阻害を行う亜鉛薬である。ノーベルパールはフェノバルビタールである。

更にカフェインクエン酸塩: レスピアが未熟児無呼吸発作用薬として承認されている。また、シロリムスがリンパ脈管筋腫症 (LAM) 用薬として承認されている。製品名はラバリムス。リンパ脈管筋腫症 (LAM) は、LAM 細胞と呼ばれる平滑筋様の特徴をもつ腫瘍細胞が、肺、リンパ節、腎臓などで、比較的ゆっくりと増える疾患。ほとんどが妊娠可能な年

齢の女性に発症する。肺では、LAM細胞が両側の肺に散在して増加し、それに伴ってのう胞と呼ばれる小さな肺の穴が複数生じ、進行した場合は息切れなどが生じる。呼吸不全という状態になり酸素療法が必要になることもある。つまり、このLAMに対してmTOR阻害剤であるシロリムスの有効性を確認する臨床試験が行われていたのである。

オーファンパシフィック社の取り組み

当社はシミックホールディングスとメディパルホールディングスの合弁会社であるが、「尿素サイクル異常症」に取り組んでいる。尿素サイクル異常症は、アンモニアを尿素に変換する尿素サイクル内のカルバミルリン酸合成酵素、オルニチントランスカルバミラーゼ等の酵素の遺伝的欠損に起因する遺伝性疾患で、高アンモニア血症をきたし、食欲不振、嗜眠、錯乱、昏睡、さらには脳障害を発症し、しばしば死に至る。これに対して当社は尿素サイクル異常症薬としてブフェニユール（フェニル酢酸ナトリウム）を開発して市販した。本症は初期症状の出現から不可逆性の脳障害まで、短時間のうちに経過するので、迅速かつ有効な治療を行うことが最も重要であるとされている。シミックホールディングスはUcyclyd Pharma社とライセンス契約を締結し、臨床研究並びに国内フェーズ1/2臨床試験および米国の承認申請資料により2012年9月製造販売の承認を取得し、2012年11月オーファンパシフィックが承継した。

大日本住友製薬社の取り組み

当社は2013年3月にエジソン社が創製し、ミトコンドリア病治療剤として開発中の「EPI-743」及び「EPI-589」について、日本をテリトリーとした研究・開発・販売権のライセンス契約を締結した。EPI-743は、ミトコンドリアの機能低下により発生した酸化ストレスを除去することにより効果を発揮する。より厳密にはEPI-743は、エネルギー産生に係わる経路にあるNADH-キノン酸化還元酵素という名前のタンパク質のはたらきを高めると考えられている。すでにエジソン社はイタリアのローマでの1歳から13歳の10例の子供でのミトコンドリア病の一種であるリー脳症を対象にフェーズ2a臨床試験を完了しており、すべての10例での有効性が確認されている。さらにエジソン社は、現在、米国及び欧州において、リー脳症を対象にフェーズ2b相臨床試験を実施している。こうしてEPI-743は、有効な治療薬の存在しないリー脳症をはじめとするミトコンドリア病に対する世界初の治療薬になることが期待されている。EPI-589は、EPI-743に続く次世代の、酸化ストレスを除去する化合物であり、エジソン社でフェーズ1試験を完了している。今後、酸化ストレスに起因する精神神経疾患等への適応が期待される。ミトコンドリアは、細胞小器官の一つでエネルギーを産生する機能などを持っているが、そのミトコンドリアの働きが低下して起こる病気を総称してミトコンドリア病という。ミトコンドリアは全ての細胞にあるため、どの細胞にも起きる可能性があり、けいれん、脳卒中、精神症状、低身長、糖尿病、難聴など様々な症状が現れる。その中でも、エネルギーを多く必要とする

神経、筋、心臓などで症状が現れやすい。リー脳症はミトコンドリア病の一種で、乳幼児期に発症し、精神運動発達遅延、けいれん、筋緊張や筋力低下などの症状がみられ、呼吸障害が早期に現れやすく、ミトコンドリア病の中で最も重篤な疾患の一つとされている。当社は「EPI-743」に関して国内ではリー脳症に対してはフェーズ2/フェーズ3臨床試験を実施している。

なお、国立精神・神経医療研究センターはエジソン社が開発した「EPI-743」を用いたミトコンドリア病の一種MELAS（メラス）に対する臨床研究を、エジソン社と共同で開始している。MELAS（ミトコンドリア性脳筋症、乳酸アシドーシス、脳卒中様エピソード）は、小児においても成人においても最も多い病型で、脳卒中様症状を特徴としている。また、症状は脳だけに止まらず、筋肉（疲れやすい、筋力低下）、心臓（心筋症）、ホルモン（低身長、糖尿病など）など、様々な症状を合併する。つまりEPI-743がMELASの症状に対して有効かどうかを調べるのが国立精神・神経医療研究センターの臨床研究の目的である。

なお、同社は2014年1月31日にエジソン社との提携を更に拡大した。その内容はEPI-589に関して北米をテリトリーとした成人における独占的開発・販売権を取得したこと。今後のエジソン社との共同研究契約で5年間で10の新薬候補化合物を創出することを目指す。そのうち3つ新薬候補化合物の日本および北米における独占的な開発・販売権を取得すること。また同社はエジソン社の優先株式を50万ドル購入し、その1年後以降の4年間にエジソン社の要望に基づきエジソン社株式を最大50万ドルを追加購入する。同社はこれらの提携の拡大を通じてミトコンドリア病領域でのリーディング・カンパニーとしての地位の確立を目指すとしている。

アステラス製薬社の取り組み

当社は2013年10月にアステラス製薬株式会社マイトカイン社と、ミトコンドリア関連疾患注領域における共同研究・開発に関する独占的な提携契約を締結した。両社は未だ有効な治療法が確立されていないミトコンドリア関連疾患領域において、患者が抱える中枢および末梢神経系障害、骨格筋・心筋障害、視覚・聴覚障害、代謝障害などの様々な症状を改善し、QOL（生活の質）の向上に貢献できるよう、本領域での研究・開発に注力する。

本提携の背景には、近年、新規のミトコンドリア機能とその分子機構、様々な疾患へのミトコンドリアの関与など、ミトコンドリア生物学の発見や知見が進み、ミトコンドリア創薬に取り組む環境が整ってきたことがある。本提携にあたり、研究についてはマイトカイン社が主導し、アステラス製薬は研究員を派遣すると共に、研究費の一部を負担する。開発については、アステラス製薬が主導し、臨床開発費用を負担する。アステラス製薬は、米国ベンチャーキャピタルのエムピーエムキャピタル及びロングウッドファウンダーズファンドと共に、マイトカイン社に総額45万ドルの出資を行う予定。また、アステラス製薬は、5年間の契約期間内にマイトカ

表 2. わが国で承認済または開発中の小児遺伝性疾患治療薬

| 番号 | コード名/ 一般名/製品名 | 適応症 | 対象患者数 | 会社名 | オーファン指定日 | 承認日 |
|----|------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|------------|------------|
| 1 | GSK2402968 | Duchenne 型筋ジストロフィー | 「5000 人 *13% = 650 人」 | GSK | 2010.11.20 | |
| 2 | Eliglustat | ゴーシェ病 I 型 | 100 人 | ジェムザイン | 2011.3.9 | |
| 3 | ミグルスタット | ニーマン・ピック病 C 型 | 20 人 | アクテリオン | 2011.3.9 | 2012.3.30 |
| 4 | Velaglucerase alfa | ゴーシェ病の諸症状の改善 | 100 人 | Shire | 2011.5.13 | 2014.7.4 |
| 5 | ドルナーゼアルファ | 嚢胞性線維症における肺機能の改善 | 単年中患者数 15 名 | 中外製薬 | 2011.6.10 | 2012.3.30 |
| 6 | フェニル酢酸ナトリウム | 尿素サイクル異常症 | 200 人 | シミック | 2011.7.11 | 2012.9.28 |
| 7 | エベロリムス | 結節性硬化症 (TSC) | 少なくとも 1 万 5000 人 | ノバルティス | 2011.12.14 | 2012.11.21 |
| 8 | ベタイン (サイスタダン原末) | ホモシスチン尿症 | 200 人 | レクメド | 2012.3.19 | 2014.1.17 |
| 9 | ファオンビルブランド因子 | フォンビルブランド病 | 944 人 | バクスター | 2012.3.19 | |
| 10 | ルリオクトコグアルファ (VIII因子製剤) | フォンビルブランド病 | 944 人 | バクスター | 2012.3.19 | |
| 11 | MPR-1020 | 腎性シスチン症 | 7 人 | マイラン製薬 | 2012.5.11 | 2014.7.4 |
| 12 | ミガラスタト | ファブリー病 | 2008 年 まで 6 年間で 315 人 | GSK | 2012.6.13 | |
| 13 | SBC-102 | リソソーム酸性リパーゼ欠損症 | 1570 人 | Synageva BioPharma | 2012.8.16 | |
| 14 | BNM110 | ムコ多糖症 IVA 型 | 27 人 | BioMarin | 2012.12.12 | |

表 3. 開発中の核酸医薬品 : デュシェンヌ型筋ジストロフィー

| 核酸医薬品の種類 | 一般名/コード名 | 開発企業 | 標的 | 適応症 | 開発段階 |
|----------|----------------|----------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| アンチセンス | drisapersen | Prosensa/GSK | ジストロフィン (エキソン 51) | デュシェンヌ型筋ジストロフィー | 開発中止 |
| アンチセンス | eteplirsen | Sarepta | ジストロフィン (エキソン 51) | デュシェンヌ型筋ジストロフィー | フェーズ 2 |
| アンチセンス | NS-065/NCNP-01 | 日本新薬 / 国立精神・ 神経医療研究センター | ジストロフィン (エキソン 53) | デュシェンヌ型筋ジストロフィー | 13 年 7 月より 臨床試験 |
| アンチセンス | ENA オリゴヌクレオチド | 第一三共 | ジストロフィン (エキソン 45) | デュシェンヌ型筋ジストロフィー | 15 年より 臨床試験 |

ン社を買収する独占的な権利を有しており、事前に合意した条件に応じて、買収金額として、最大で 500 百万ドル超を支払う可能性がある。マイトカイン社には大日本住友製薬社が提携したエジソン社の創製したような具体的パイプラインはまだ存在しないようだ。マイトカイン社は世界的著名な科学者が 2011 年に創設した新興バイオ企業である。しかし、大日本住友製薬に次いでアステラス製薬がミトコンドリア関連疾患領域に取り組むのは大いに気になることである。

日本で承認済みと開発中の小児遺伝性疾患治療薬は急速に増加

次に日本での承認済みと開発中の小児遺伝性疾患治療薬を示す (表 2)。

14 品目が列挙されるが、すでに 7 品目は承認されている。承認品目や開発品目は今後急増するものと予測される。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬の開発が活発化

近年核酸医薬核酸医薬への関心が高まって来ている。中でも最も開発が活発な分野がデュシェンヌ型筋ジストロフィーの分野である。以下の開発中の品目として 4 剤が列挙される (表 3)。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、出生男児 3,500 人に 1 人の割合で発症する重度に支障を来す小児の神経筋疾患。この希少疾患は、ジストロフィン遺伝子の変異が原因で、ジストロフィンたんぱく質の欠如あるいは欠損をもたらす。患者は、ジストロフィンたんぱく質の欠如あるいは欠損のために筋力低下が進行し、多くの場合 12 歳になるまでに車椅子の生活となる。呼吸筋や心筋にも影響を及ぼすこともあり、患者のほとんどは成人期の初期に呼吸不全や心不全で亡くなっている。ジストロフィン遺伝子は体内最大の遺伝子で、79 ものエクソンにより構成されている。本症において、特定のエクソンが変異を起こしていたり、欠損しているとその先の遺伝子 (DNA) から RNA への読み取りが止まってしま

う。このことにより、機能しないジストロフィンたんぱくが生成し、本症の重篤な症状が発現する。治療法として、エクソンスキップを誘発するアンチセンス・オリゴヌクレオチドの開発が進んでいる。この技術はアンチセンス・オリゴヌクレオチドというDNAの断片を使って特定の欠陥のあるエクソンを飛ばして（スキップ）読むことで、遺伝子（DNA）からRNAへの読み取り枠を修正し、新たにジストロフィンたんぱくを生成させる。患者のうち、13%の患者がエクソン51スキップに反応するようなジストロフィン遺伝子の変異や欠損を有している。エクソン53のスキップやエクソン45のスキップでは8%の患者が反応する。

GSK968（その後は drisapersen）は、エクソン51スキップを誘発させるアンチセンス・オリゴヌクレオチドであり、フェーズ3にあった。GSKとProsensa社とのアライアンスの一環として開発されていた。これ以外にSareptaの eteplirsen、日本新薬/国立精神・神経医療研究センターによるNS-065/NCNP-01や第一三共によるENAオリゴヌクレオチドが開発中である。

しかし、2013年9月でのGSKの発表は衝撃的な内容であった。

GSKとProsensa社はアンチセンス・オリゴヌクレオチドの drisapersen に反応する遺伝子変異のあるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたフェーズ3臨床試験の結果を発表した。週1回皮下投与48週。その結果は、主要評価項目である6分間歩行距離（6MWD）試験でプラセボと比較して drisapersen で統計的に有意な改善に達しなかったというものである。（その後GSKは drisapersen に関する権利をProsensa社に返却して開発中止した）これに対して、Sareptaの eteplirsen では週1回静注で48週のフェーズ2b臨床試験で、6分間歩行試験（6MWT）でプラセボ/遅れた治療群と比較して歩行能力の安定化を示している。また96週および120週でのフェーズ2b臨床試験でも、6分間歩行試験（6MWT）でプラセボ/遅れた治療群と比較して歩行能力の安定化を示している。

しかし、FDAは、ジストロフィンを上昇させることが、真のマーカーとして臨床的ベネフィットを意味しているか、また6分間歩行試験（6MWT）では、そのような試験に加われない年少の患者やもはや歩けない年長の患者は参加できていないので試験方法として妥当なのかの疑問を呈し、Sareptaに試験デザインの再構築を促している。これらのFDAの動きは挑戦的である。日本の製薬企業はこれらのFDAの動きにどう対応していくのかの事前の検討や準備が求められている。これらは大きな挑戦である。

遺伝子治療の種類

遺伝子治療にはベクターに包まれた遺伝子を直接標的器官に届ける in vivo gene therapy と、骨髄細胞を取り出してその培養細胞に、ベクターに包まれた遺伝子を入れて、造血幹細胞に入れる ex vivo stem cell gene therapy の2種類がある。下記 GLYBERA は in vivo gene therapy である。

欧米での遺伝子治療の始まり

2012年11月 欧米で初めての遺伝子治療薬である GLYBERA (alipogene tiparvovec) が EU で承認された。本剤は欧米での遺伝子治療の第1号である。適応症はリポ蛋白リパーゼ欠損症 (Lipoprotein Lipase Deficiency:LPLD) である。世界中で100万に1人か2人が罹患する希少遺伝性疾患であり、発症地域性はカナダの一部で多いなどあるようだ。主たる症状は腹痛で、特に膵臓炎のリスクが高まる。本疾患はリポ蛋白リパーゼ酵素をコードする遺伝子の変異によるもので、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。リポ蛋白リパーゼ酵素がうまく機能せず、不足していると、血中の脂質レベルが異常に上昇する。また血中のカイロミクロンも上昇する。食後に生じる高カイロミクロンは急性膵臓炎発作のトリガーになっている。GLYBERA はリポ蛋白リパーゼ酵素をコードする正常遺伝子を体内に直接入れる遺伝子治療であり、正常遺伝子はアデノ随半ウイルスに包まれている。足に筋注で投与する。投与3～12週後ほとんどの患者で血中脂質濃度は下がっている。ワンショットの筋注で効果は持続する。またカイロミクロンの分解も促進され、急性膵臓炎の頻度も減少させたと報告されている。本疾患では従来の脂質低下剤は有効ではない。本剤の提供会社はオランダの uniQure 社である。本剤の患者あたりのコストは1.6百万ドル（1億6000万円）で5年間有効と報告されている。

The San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(HSR-TIGET)とGSK社の取り組み

イタリアの HSR-TIGET は San Raffaele Scientific Institute と Telethon Foundation のジョイント・ベンチャーである。本 HSR-TIGET は遺伝子治療の研究開発を推進しており、その遺伝子治療はベクターにレンチウイルスを使った ex vivo stem cell gene therapy である。GSKと以下の7つの疾患に関して提携している。①アデノシンデアミナーゼ欠損症：重症複合免疫不全 (Adenosine Deaminase-Severe Combined Immunodeficiency:ADA-SCID) での臨床試験はすでに終了 (Aiuti et al., New Engl J Med 2009)。②異染性白質ジストロフィー (Metachromatic Leukodystrophy:MLD) では2013年1月13日時点で8例、③ウイスコット・アルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich Syndrome:WAS) では同1月13日時点で5例と進行している。これらはある時点からGSKに引き継がれ、申請、承認、商用化に進む予定である。さらに④ベータ・サラセミア (Beta-Thalassemia) と⑤ムコ多糖症1型 (Muccopolysaccharoidosis Type1:MPS1) と⑥慢性肉芽腫 (Chronic Granulomatous Disorder:CGD) と⑦クラッペ病 (Globoid Leukodystrophy:GLD) についてもGSKと提携しているが、臨床試験は計画中である。なお、GSKとHSR-TIGETの提携はすでに2010年10月18日に発表されている。こうして遺伝子治療に関する従来の大手製薬企業としての取り組みはGSKが最も進んでいると言える。

Bluebird Bio社の取り組み

以前は Genetix Pharmaceuticals の社名であったようであるが、2010年3月に Nick Leschy が社長兼 CEO になってから活動は活発化している米国企業である。臨床開発分野は副腎白質ジストロフィー (Adrenoleukodystrophy:ALD) とベータ・サラセミア (Beta-Thalassemia) や鎌状赤血球病 (Sickle Cell Disease) への ex vivo stem cell gene therapy である。子供の ALD の分野では ABCD1 の正常遺伝子をレンチウイルスに封入して患者の造血幹細胞に戻して ALD の進行を止るべく開発をしている。すでにフランスの INSERM でフェーズ 1/2 試験を 2 例で行っており、その結果は Science 誌の 2009 年 11 月号に発表されている。患者の安全性と治療効果は 5 年以上維持されている。さらに追加の 2 例が追加されている。次いで当社は ALD-102 試験というより拡大したフェーズ 2/3 試験を米欧で 2013 年 10 月に開始している。

ベータ・サラセミアや鎌状赤血球病では正常ベータ・グロビン遺伝子をレンチウイルスに封入して患者の造血幹細胞に戻して治療をする開発を行っている。すでにフランスでフェーズ 1/2 試験が行われた。すでに 1 人のベータ・サラセミアの患者での結果は 2010 年に Nature 誌に報告されている。その患者は 72 カ月以上輸血不要となっている。その後もう 1 例のベータ・サラセミア患者が追加されている。このフランスでの試験はベータ・サラセミアの患者や鎌状赤血球病の患者を追加する方向で進んでいる。さらにベータ・サラセミアに関しては 2013 年 12 月に米国で HCB-204 試験というフェーズ 1/2 試験を開始した。そして鎌状赤血球病に関しては 2014 年後半に米国でのフェーズ 1 試験の開始を予定している。

ASGCT(American Society of Gene & Cell Therapy)の示す 10 個の目標遺伝子疾患

米国では 2012 年 1 月に ASGCT の会長が歴代の 14 人の会長と連名で NIH の長官である Francis S.Collins 氏宛に、これからの遺伝子治療の 10 個の目標疾患を挙げている。そして NIH からの支援でこれらの遺伝子治療を今後 5~7 年で実現したいとしている。米国での遺伝子治療への研究開発は加速化すると思われる。

- ① レーバー先天性黒内障
(Leber congenital amaurosis:LCA)
- ② アデノシンデアミナーゼ欠損症：重症複合免疫不全
(Adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency:ADA-SCID)
- ③ 血友病 (Hemophilia)
- ④ X連鎖重症複合免疫不全
(X-linked severe combined immunodeficiency : X-SCID)
- ⑤ パーキンソン病 (Parkinson's disease)
- ⑥ 加齢黄斑変性症
(Age-Related Macular Degeneration:AMD)
- ⑦ 副腎白質ジストロフィー (Adrenoleukodystrophy:ALD)
- ⑧ サラセミア (Thalassemia)
- ⑨ エプスタイン・バール・ウイルスリンパ腫

(Epstein Barr Virus Lymphoma)

⑩ メラノーマ (Melanoma)

注目されるべき小児重症疾患：脳の白質ジストロフィー

副腎白質ジストロフィー、異染色性白質ジストロフィー、クラッペ病など、白質ロイコジストロフィーでは共通して脳の白質が障害される疾患である。酵素補充療法での酵素蛋白質では血液脳関門を通過できないため、中枢神経系症状の治療には無効である。まさに中枢神経へのウイルスベクターを用いたの遺伝子導入による遺伝子治療が試みられている。すでに述べた如く Bluebird Bio や HSR-TIGET が遺伝子治療に取り組んでいる。ここには深刻な未充足な治療ニーズがあることを再度指摘しておきたい。筆者はその患者会を通じてこれらの患者の親の方々と面識があるが、なんとかこの分野での日本での遺伝子治療が始まらないかと日々願っている。

以上のごとく各製薬企業での小児希少疾患への取り組みを見てきた。目利き力のある製薬企業は今までの生活習慣病などマスマーケットから希少疾患分野にシフトしている。その希少疾患分野は「希少がん」と「遺伝性疾患」が多くを占めている。そして遺伝性疾患は小児発症遺伝性疾患が多い。小児希少疾患は単一遺伝子疾患や先天性代謝異常が中心になる。その治療法は今までの酵素補充療法や低分子治療薬の更なる進歩に加えて核酸医薬や遺伝子治療など新しい治療法が台頭してきている。そして目利き力のある製薬企業は小児希少疾患を含む希少疾患への治療薬の研究開発に事業の重点をシフトしてきている。

参考文献

- 1) 井上良一. 「なぜ今希少疾患領域事業に取り組むべきか? その事業機会とビジネスモデル」 希少疾患 / 難病の診断・治療と製品開発, 技術情報協会, 2012 年 p5-18.
- 2) 井上良一. 「米国でのオーファンドラッグの開発状況と我が国の課題」 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol43 No.12(2012) p1086-1096.
- 3) 井上良一. 「進展する遺伝性疾患治療薬の開発」 国際医薬品情報 2013 年 2 月 11 日号 p24-30.
- 4) 井上良一. 「遺伝子治療の時代は来るか」 国際医薬品情報 2013 年 4 月 22 日号 p26-29.
- 5) チョック&ホフマン原著, 東北大学病院遺伝科 松原洋一監訳「小児代謝疾患マニュアル」(改訂第 2 版, 原著第 3 版) 診断と治療社.
- 6) T.Wizemann, S.Robinson, and R.Giffin [Breakthrough Business Model: Drug Development for Rare and Neglected Diseases and Individualized Therapies] (Institute of Medicines, The National Academic Press, 2009)

ランチョンセミナー

治療可能な希少疾病ファブリー病 — 酵素補充療法の実際 —

櫻庭 均
明治薬科大学 臨床遺伝学

Fabry Disease : A Rare Inherited Disease which can be Treated with Enzyme Replacement

Hitoshi Sakuraba
Department of Clinical Genetics, Meiji Pharmaceutical University

ファブリー病は、所謂染色体性遺伝形式をとる「稀少疾患」であるが、最近の調査で発生頻度が予想外に高いことが明らかになり、治療可能な疾患であることから、その臨床的重要性が広く認識されつつある。本症の原因は、 α -ガラクトシダーゼ A (GLA) 遺伝子の異常により、GLA 活性が著しく低下して、同酵素の基質であるグロボトリアオシルセラミド (Gb3) などの糖脂質が体内の臓器に蓄積することにある。最近では、Gb3 のリゾ体であるグロボトリアオシルスフィンゴシン (Lyso-Gb3) の蓄積が本症の病態に深く関与し、バイオマーカーとなり得る可能性が示唆されている。本症患者が示す臨床像は極めて多様であり、少年期から青年期に四肢疼痛、角膜混濁、被角血管腫や低汗症などの症状が出現し、成人期になると腎、心および脳血管障害を呈する「古典型ファブリー病」から、少年期症状がみられず壮年期以後に腎障害や心障害を示す「遅発型ファブリー病」まで存在し、特に後者は、原因不明の腎および心障害や脳卒中などの症状を示す患者群の中に隠れているものと推測される。

本症に対して、チャイニーズハムスター卵巣細胞やヒト線維肉腫細胞を用いて生産した組換えヒト GLA (ファブラザイ

ムおよびリプレガル) を、隔週で血管内投与する「酵素補充療法 (ERT)」が導入され、鎮痛、増大した左室心筋重量の改善および腎機能維持などの効果を上げている。また、当該治療により、高値を示した血漿中の Lyso-Gb3 濃度が改善することも報告されている。しかし、ERT が効果を示すのは、臓器障害が進行する前の段階であり、組織の線維化がみられる段階では、酵素薬の効果は充分とは言い難い。そのため、本症に対する対処として、「早期診断・早期治療」が特に重要である。我々は、疼痛、低汗症や腎、心および脳血管障害を示す男性患者群を対象として、ファブリー病を早期発見するためのハイリスク・スクリーニングシステムを構築した。本邦では、一次検査で血漿中 GLA 活性を、二次検査で白血球 GLA 活性を測定し、必要に応じて遺伝子解析、血漿 Lyso-Gb3 および尿中 Gb3 測定を行う。このハイリスク・スクリーニングの施行により、多数のファブリー病患者が発見され、ERT を受けている。今回は、リプレガルによる日本人ファブリー病患者の治療における市販後調査結果 (中間報告) についても報告する。

増加する小児耐性菌感染症の治療戦略

岩田 敏

慶應義塾大学医学部感染症学教室

The Treatment Strategy for Pediatric Infectious Diseases with Drug Resistant Bacteria to Increase

Satoshi Iwata

Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

市中感染、院内感染のいずれに於いても、耐性菌感染症は大きな問題となっており、適切な対策が求められている。小児領域においても、薬剤耐性菌による感染症が増加し、疾患の難治化や重症化の要因となっている。市中感染では、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) およびマクロライド耐性肺炎マイコプラズマが問題となっている。また院内感染においても、成人と同様に MRSA、メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) やメタロ β -ラクタマーゼを産生するなどしてカルバペネム系薬に耐性を示すカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) などが問題となっている。多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) などの耐性菌に関しては、国内での分離頻度は必ずしも高くはないが、今後の問題として注意していく必要がある (表 1)。

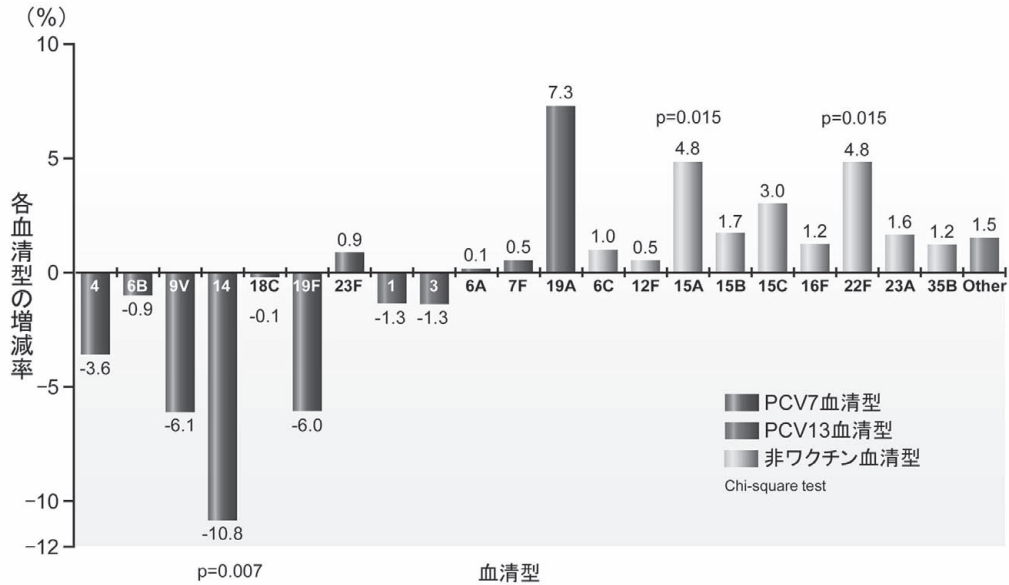
小児科領域耐性菌研究会による調査^{1,2,3)}によれば、これらの耐性菌のうち PRSP は、2000 年代になって以降、2007 年の調査を除き 30%前後の分離率で推移していたが、2012 年の調査では約 10%に減少している。この減少は、2010 年 11 月から公費助成が開始された肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) の効果によるものと考えられる。一方 BLNAR につ

いては、2000 年代になって増加傾向が続き、2012 年の調査では 50%近い分離頻度となっており、減少傾向は認められていない。ただインフルエンザ菌全体に占める莢膜株のインフルエンザ菌 b 型 (Hib) の分離率は、従来 3-5%程度だったのが、2012 年には 1%程に減少しており、こちらも Hib ワクチン導入による効果であると考えられる。PRSP を含む肺炎球菌に対してはセフトレンなどの広域セフェム系薬、テビペネム、パニペネムなどのカルバペネム系薬、トスフロキサシンなどのキノロン系薬が、BLNAR を含むインフルエンザ菌に対してはセフトレン、セフォタキシムなどの広域セフェム系薬、テビペネム、メロペネムなどのカルバペネム系薬、トスフロキサシンなどのキノロン系薬、タゾバクタム / ピペラシリンが強い *in vitro* 抗菌活性を示す。

PCV や Hib ワクチンの導入による細菌性髄膜炎や菌血症などの侵襲性感染症への影響は著明であり、ワクチンの普及後、肺炎球菌およびインフルエンザ菌による小児侵襲性感染症は激減している。ただ肺炎球菌に関しては、最初に導入された 7 価 PCV に含まれる莢膜血清型による侵襲性感染症は減少しているが、ワクチンに含まれていない血清型による侵襲性感染症は減少せず、既に PCV を導入している諸外国と同様に、血清型 19A などによる感染症の増加が認められている (図 1)⁴⁾。

表 1. 最近問題となっている耐性菌

| |
|---|
| 市中感染症 |
| ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) |
| β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン低感受性インフルエンザ菌 (BLNAR) |
| マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) |
| 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌 (ESBL) |
| 院内感染症 (菌交代症) |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) |
| 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRAB) などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 |
| 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌 (ESBL) |
| カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) |
| メタロ β -ラクタマーゼ, KPC 型, OXA-48 カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 |
| バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) |
| バンコマイシン耐性 MRSA (VRSA) |



【調査概要】

対象：340施設における2歳未満の小児IPD症例から分離した肺炎球菌

方法：2006年（PCV7導入前），2011年（PCV7導入後，ワクチン接種率50～60％）における各血清型の増減を検討した。

Chiba, N. et al. : Microb Drug Resist 19(4) : 308, 2013

図1. 7価肺炎球菌結合型ワクチン導入前後の侵襲性肺炎球菌感染症における肺炎球菌莢膜血清型の変化率（2歳未満）2006年 vs. 2011年

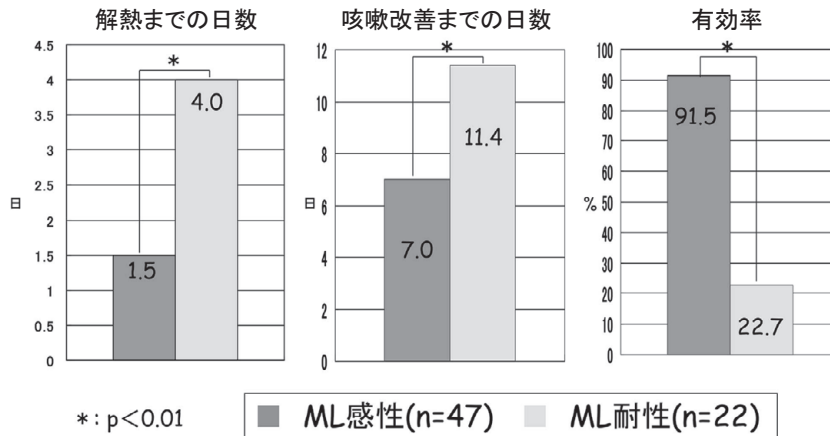
表2. 各国における肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率

| | 国 | マクロライド耐性率 | 年 | 文献 |
|---------|--------|-------------|-----------|---|
| 欧州・米国・他 | フランス | 1.3 | 1994-2006 | Pereyre S, et al. AAC2004;48:460-5 |
| | フランス | 9.8 | 2005-2007 | Perchant O et al. JAC 2009;64:52-8 |
| | ドイツ | 3.0 | 2003-2008 | Dumke R, et al. Clin Microbiol Infect 2009;16:63-6 |
| | 米国 | 8.2 | 2007-2010 | Yamada M, et al. PIDJ 2012;31:409-10 |
| | イスラエル | 30 | 2010 | Averbuch D, et al. Emerg Infect Dis 2011;17:1079-82 |
| | デンマーク | 0.9-2.9 | 2010-2011 | Uldum SA, et al. Euro Surveill 2012;17(5) |
| 東アジア | 韓国 | 30 | 2010 | Lung DC et al. Hong Kong Med J 2011;17:407-9 |
| | 韓国 | > 50 | 2011 | Hong KB, et al. Emerg Infect Dis. 2013 19(8):1281-4. |
| | 日本 | 0 → 89.5 | 2002-2011 | Morozumi M, et al. http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3814.html |
| | 中国（上海） | 83 | 2005-2008 | Liu Y, et al. AAC 2009;53:2160-2 |
| | 中国（北京） | 68.9 → 97.0 | 2008-2012 | Zhao F, et al. AAC 2013;57:1521-3 |

一方、肺炎マイコプラズマ感染症においては、マクロライド系薬に耐性を示すマクロライド耐性肺炎マイコプラズマによる感染症が2000年代入って急速に増加し、2011年の流行時には80%以上の症例でマクロライド耐性肺炎マイコプラズマが原因となっていた⁵⁾。海外でもアジアを中心にマクロライド耐性肺炎マイコプラズマの分離頻度は高く、欧米でも一定の割合で耐性菌の分離が認められている（表2）^{6～16)}。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマによるマイコプラズマ肺炎をマクロライド系薬で治療した場合の臨床的有効性はマクロ

ライド感性肺炎マイコプラズマの場合と比べると有意に劣っている（図2）¹⁷⁾。

これらの耐性菌が原因となった感染症においては、既存の治療法で十分な効果が得られない場合があるので注意が必要である。実際には、PK-PDを考慮した抗菌薬の投与、耐性菌に有効な抗菌薬の使用、抗菌薬適正使用による耐性菌出現の抑制、ワクチンによる感染予防などの方策がとられているが、まだまだ今後の課題も多いのが現状である。特に小児科領域の感染症治療においては、小児の生理学



Matsubara K: J Infect Chemother. 2009;15(6):380-3

図2. マクロライド系薬のマイコプラズマ肺炎に対する有効率（マクロライド感性・耐性別）

| おもな治療場所 | 重症度 | 2か月～5歳 ※1,2,7 | 6歳以上 |
|---------|-----|---|---|
| 外来 | 軽症 | AMPC po or SBTPC po or 広域セフェム po※3 ----- 耐性菌感染が疑われる場合※4 ①AMPC 増量 po or CVA /AMPC po or 広域セフェム 増量 po※3 ②※5 TBPM-PI po or TFLX po | マクロライド po or テトラサイクリン po※6 |
| 入院 | 中等症 | ABPC iv or SBT/ABPC iv or PIPC iv or 広域セフェム iv ※3 | ①ABPC iv or SBT/ABPC iv or PIPC iv or 広域セフェム iv※3 ②マクロライドpo/div or テトラサイクリン po/div※6 →①または②単独あるいは①②併用 |
| ICU | 重症 | カルバペネム div or TAZ/PIPC iv/div ※8 | |

○原因菌判明時に適切な抗菌薬に変更

※1：トラコーマ・クラミジア感染が考えられるとき、マクロライド系薬を併用

※2：マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症が強く疑われるとき、マクロライド系薬を併用

※3：肺炎球菌、インフルエンザ菌に抗菌力が優れているもの

代表経口薬：CDTR-PI, CFPN-PI, CFTM-PI 代表注射薬：CTRX, CTX

※4：1) 2歳以下 2) 抗菌薬の前投与（2週間以内） 3) 中耳炎の合併 4) 肺炎・中耳炎反復の既往歴

※5：本欄①の治療を過去に受けているにもかかわらず発症・再発・再燃したなど、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用

※6：8歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る

※7：原則1歳未満は入院

※8：レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬 po/div を併用する

po：経口 iv：静注 div：点滴静注

図3. 小児市中肺炎の初期治療（小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011）

的特性も考慮しなければならない。例えば、小児、特に新生児や乳児では細胞外液量が多く、分布容積が大きいこと、吸収速度が遅く、肝・腎機能が未熟なため代謝・排泄速度も遅いことから薬剤の体内動態は成人と異なったパターンをとることが知られているが、PK-PD理論に基づく研究から

適切な用法・用量を導き出す際には、このような薬物動態に関する特殊性や、耐性菌が多くを占める原因菌に対する薬力学の特殊性を考慮し、十分な有効性と安全性が確保される範囲内で、用法・用量を決定する必要がある。経口薬の場合は、製剤の服用回数・期間および味覚・香り・剤型が、

表3. 小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版

- ・マイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬に、マクロライド系薬が推奨される。
- ・マクロライド系薬の効果は、投与後2～3日以内の解熱で概ね評価できる。
- ・マクロライド系薬が無効の肺炎には、使用する必要があると判断される場合は、トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬の投与を考慮する。ただし、8歳未満には、テトラサイクリン系薬剤は原則禁忌である。
- ・これらの抗菌薬の投与期間は、それぞれの薬剤で推奨されている期間を遵守する。
- ・重篤な肺炎症例には、ステロイドの全身投与が考慮される。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

http://www.jspid.jp/pub/sguideline/2011_tsuihoban.pdf

服薬コンプライアンスの問題から治療効果に大きく影響する可能性もある。

実際に小児の感染症を治療する上では、様々なガイドラインが参考になる。例えば呼吸器感染症についていえば、日本小児呼吸器学会と日本小児感染症学会が作成した小児呼吸器感染症診療ガイドライン¹⁸⁾や日本感染症学会と日本化学療法学会が作成した感染症治療ガイド¹⁹⁾がある。それらの中で、小児市中肺炎に対する初期治療は、年齢によって頻度の高い原因菌が異なるという小児市中肺炎の特徴、原因菌として頻度の高い肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマにおいて耐性菌の割合が多くなってきている点を考慮して、重症度別の推奨が示されている(図3)。すなわち、軽症・中等症の場合、5歳以下では肺炎球菌、インフルエンザ菌の関与、6歳以上では肺炎マイコプラズマの関与の可能性を考え、5歳以下では広域ペニシリン系薬もしくはセフェム系薬の投与が、6歳以上ではマクロライド系薬、テトラサイクリン系薬の単独投与もしくは広域ペニシリン系薬、セフェム系薬との併用投与が推奨されている。ICU管理が必要な場合はカルバペネム系薬もしくはタゾバクタム/ピペラシリンが推奨されている。また肺炎球菌、インフルエンザ菌の耐性菌リスクが高い場合には、広域ペニシリン系薬、セフェム系薬の増量投与、経口カルバペネム系薬であるテビペネムやキノロン系薬のトスフロキサシンが推奨されている。マクロライド系薬が無効のマイコプラズマ肺炎では、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの関与を考慮し、テトラサイクリン系薬、トスフロキサシンの投与が推奨されているが、8歳未満の小児に対しては、着色歯など副作用が認められることから、テトラサイクリン系薬は原則として禁忌となっている(表2)²⁰⁾。

小児領域における耐性菌感染症への対応として重要なことは、標準予防策(場合により接触感染予防策)により耐性菌の伝搬を防止するとともに、感染症における耐性菌の関与とPK-PDの概念を念頭に置いて、ガイドラインに従って抗菌薬を適正使用することである。抗菌薬の使用にあたっては、抗菌活性の強い抗菌薬を十分な量でなるべく短期間使用するように心がけるが重要である。また、ワクチン接種が耐性菌対策になり得るということも知っておく必要がある。

文献

- 1) Tajima T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan (second report). *J Infect Chemother* 2013;19:510-516.
- 2) Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: Evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. *J Infect Chemother* 2014 [Epub ahead of print]
- 3) Baba H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2007, 2010, and 2012: Drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* serotype b strain in Japan. *J Infect Chemother* 2014 [Epub ahead of print]
- 4) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al. Changes in capsule and drug resistance of *Pneumococci* after introduction of PCV7, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1132-1139.
- 5) 諸角美由紀, 生方公子, 岩田 敏. <速報>小児におけるマクロライド高度耐性・肺炎マイコプラズマの大流行 IASR <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3814.html>
- 6) Pereyre S, Guyot C, Renaudin H, Charron A, Bébéar C, Bébéar CM. In vitro selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:460-465.
- 7) Peuchant O1, Ménard A, Renaudin H, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:52-58.
- 8) Dumke R, von Baum H, Lück PC, Jacobs E. Occur-

- rence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:613-616.
- 9) Yamada M, Buller R, Bledsoe S, Storch GA. Rising rates of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:409.
 - 10) Averbuch D, Hidalgo-Grass C, Moses AE, Engelhard D, Nir-Paz R. Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Israel, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1079-1082.
 - 11) Uldum SA, Bangsbo JM, Gahrn-Hansen B, et al. Epidemic of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Denmark, 2010 and 2011. *Euro Surveill* 2012;17pii=20073.
 - 12) Lung DC, Chan YH, Kwong L, Que TL. Severe community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in a 6-year-old boy. *Hong Kong Med J* 2011;17:407-409.
 - 13) Hong KB, Choi EH, Lee HJ, et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, South Korea, 2000-2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1281-1284.
 - 14) 諸角美由紀, 生方公子, 岩田 敏. <速報>小児におけるマクロライド高度耐性・肺炎マイコプラズマの大流行. *IASR* 2011/10/25 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3814.html>
 - 15) Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2160-2162.
 - 16) Zhao F, Liu G, Wu J, et al. Surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1521-1523.
 - 17) Matsubara K1, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2009;15:380-383.
 - 18) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画 2011
 - 19) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染症学会・日本化学療法学会 2014.
 - 20) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版 (平成 25 年 2 月 19 日)「小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方」http://www.jspid.jp/pub/sguideline/2011_tsuihoban.pdf

小児悪性腫瘍に対する抗がん剤の開発

原 純一

大阪市立総合医療センター

Development of Childhood Cancer Drug

Junichi Hara

Department of Pediatric Hematology/oncology, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital

1. はじめに

最近になって、適応拡大を含む小児用薬剤の開発の遅れが問題とされるようになり、徐々にではあるが課題解決の方向に進みつつある。しかし、抗がん剤においては、直接生命に関わること、小児疾患の中でも特に希少であることなどからより切実な問題である。その一方、経済的理由から成人領域においては分子標的薬を中心とした抗がん剤の開発が急であり、毎年二桁の新規薬剤が発売されており、大きな対照をなしている。本稿では小児悪性腫瘍についての最近の研究動向と薬剤開発の現状、問題点について述べる。

2. 小児の悪性腫瘍について

小児の悪性腫瘍のうち、最も頻度が高いのは急性白血病であり、その次に脳腫瘍、さらに神経芽腫と続く。小児固形腫瘍の成人の悪性腫瘍との最も大きな違いは、成人のほとんどは上皮性腫瘍すなわち carcinoma であるのに対し、小児固形腫瘍の多くは間葉系細胞由来であることである。また、発がんの機序も異なり、成人がんでは化学物質や紫外線、喫煙などの環境因子による DNA 障害であるのに対し、小児では胎生期の細胞分裂時に生じる染色体転座やエピゲノムの異常などが原因の多くである。白血病などの造血器腫瘍についても成人では骨髄異形成症候群や非ホジキンリンパ腫が多いのに対し、小児ではほとんどが急性リンパ性白血

病であり、次いで急性骨髄性白血病が多い。脳腫瘍も成人ではテント上に発生する悪性神経膠腫や髄膜腫が多いのに対し、小児脳腫瘍では胎児性腫瘍である髄芽腫のほか、上衣腫や病理学的には良性である毛様性星細胞腫が多いなど大きな違いがある。

3. 小児悪性腫瘍に対する化学療法の進歩

治療については、成人と小児腫瘍での大きな違いは抗がん剤への感受性である。抗がん剤治療、すなわち化学療法の歴史は小児腫瘍から始まり、最初に悪性腫瘍が抗がん剤で治癒させることが可能であることが証明されたのは、小児の急性リンパ性白血病である。1960年代から本格的な化学療法の開発が行われ、急性リンパ性白血病に対しては、6メルカプトプリン、メトレキサート、ビンクリスチンが、ウィルムス腫瘍や横紋筋肉腫ではビンクリスチンに加えてアクチノマイシン D やシクロホスファミドが大きな効果を挙げ、これらは1970年代には治癒可能な疾患となった。1980年代初頭にはシスプラチンが開発され、胚細胞腫、進行期神経芽腫、肝芽腫などの治療成績が大きく向上した。さらに1990年代には脳腫瘍の髄芽腫や頭蓋内胚細胞腫でも化学療法により治癒が可能となった。現在の各小児悪性腫瘍に対する標準治療を構成する薬剤を表1に示す。これら抗がん剤の開発と同時に抗菌剤や顆粒球増殖因子、制吐剤などの支持療

表1. 現時点での標準療法の抗がん剤

| | RMS | EWS | Germ cell | Wilms | HB | OS | NB | RB | LCH | MB | ALL | AML |
|-------|-----|-----|-----------|-------|----|----|----|----|-----|----|-----|-----|
| CPA | ● | ● | | ● | | | ● | | | ● | ● | |
| IFM | | ● | | | | | | | | | | |
| CDDP | | | ● | | ● | ● | ● | | | ● | | |
| CBDCA | | | | | | | | ● | | | | |
| AMD | ● | | | ● | | | | | | | | |
| VP16 | | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | | | ● |
| VCR | ● | ● | | ● | | | ● | | | ● | ● | |
| VBL | | | | | | | | | ● | | | |
| DXR | | ● | | ● | ● | ● | ● | | | | ● | |
| DNR | | | | | | | | | | | ● | ● |
| BLM | | | ● | | | | | | | | | |
| MTX | | | | | | ● | | | | | ● | |
| AraC | | | | | | | | | | | ● | ● |
| Asp | | | | | | | | | | | ● | |

表2. 抗がん剤と支持療法薬の開発の歴史

| 発売年 | 小児適応のある抗がん剤 | 支持療法薬の薬剤 |
|--------|---------------------------------------|---|
| 1960年代 | シクロホスファミド, ビンクリスチン, アクチノマイシン, プレオマイシン | |
| 1970年代 | ドキシソルビシン, ダウノルビシン | |
| 1980年代 | シスプラチン, エトポシド, イホスファミド | 第3, 4世代抗生剤 (83-86), カルバペネム系抗生剤 (87), アゾール系抗真菌剤 (89) |
| 1990年代 | カルボプラチン (91) | グリコペプチド系抗生剤, G-CSF (91), 5-HT3 受容体阻害制吐剤 (92) |
| 2000年代 | | キャンディン系抗真菌剤 (02) |
| 2010年代 | ネララビン, クラフォラビン, イリノテカン, ノギテカン | |

法薬の開発が進んだことで、より大量の抗がん剤を投与することが可能となった。特に小児用の新規抗がん剤が開発されなくなった1990年代の治療成績の向上は、支持療法薬の進歩によるところが大きい(表2)。

現在では、これらの化学療法薬の進歩と造血細胞移植の一般化に伴い、小児急性リンパ性白血病で約80%、急性骨髄性白血病で約70%の5年無イベント生存率が得られている。また、固形腫瘍でも手術、放射線治療との組み合わせで遠隔転移を有する病期4の神経芽腫でも約35%の同生存率が得られるようになった。わが国においても、全国多施設共同研究の成果などにより、欧米に比肩できる成績が得られるようになってきている(表3)。しかし、1990年代後半から小児固形腫瘍においては、治療成績は頭打ちとなっている。特に、進行期神経芽腫、横紋筋肉腫などの骨軟部肉腫では過去20年間、まったく進歩していない¹⁾。

4. 小児悪性腫瘍治療と晩期合併症

われわれ、小児腫瘍に携わる小児腫瘍医にとっての目標は悪性腫瘍の子どもを健やかな成人に育てることである。しかし、小児悪性腫瘍の治療は放射線治療や高用量の抗がん剤による障害をしばしば生じる。小児腫瘍で多用されるシクロホスファミドやイホスファミドなどのアルキル化剤は生涯にわたって二次がんのリスクを高めるし、アントラサイクリン系抗がん剤やエトポシドは二次性白血病のリスクを有する。そのほか、シスプラチンによる聴覚障害、アルキル化剤による不妊などの性腺障害、アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性などは一旦出現すると改善することはない。たとえ悪性腫瘍が治癒したとしても小児においては、これらの晩期合併症を数十年の永きにわたって抱えていくことになる。

5. 小児悪性腫瘍の発がん機序の解明

造血器腫瘍

網羅的遺伝子解析などの技術の進歩により、発がん機序の解明が急速に進みつつあるが、小児急性リンパ性白血病や骨髄性白血病では、図1に示すように発病の原因となる遺伝子異常のほとんどが明らかとなっている。このなかで治

表3. 現在の日本の小児固形腫瘍の治療成績

- 各多施設臨床試験グループの活動により、わが国の治療成績は5-10年前の欧米の成績と比肩できるレベルに到達した。
 - －ウイルムス腫瘍、肝腫瘍、ユーイング肉腫は欧米レジメンの導入により
 - －神経芽腫、高リスク横紋筋肉腫は独自レジメンで
 - －ただし、治療タイミングなど、まだ、改善の余地はある
- 要因
 - －化学療法や局所療法の標準化
 - －集学的診療体制の構築
 - －支持療法の進歩
 - －診療内容の相互点検
 - －臨床試験として実施したことによる

療法の開発にむすびついたのがBCR-ABL1転座を有する白血病であり、その特異的阻害剤であるimatinibの導入により、飛躍的な治療成績の向上が得られつつある。imatinibの導入まではBCR-ABL1白血病の予後は極めて不良であり、造血細胞移植の適応であった。また、急性前骨髄性白血病ではほとんどの症例でビタミンA受容体の転座を認めるが、これにはall-trans retinoic acid (ATRA)が極めて有効であり、これまで診断直後から寛解導入化学療法中に必ず合併するDICによる死亡リスクを減らすのみならず、治癒率を約90%前後にまで押し上げることに成功した。さらにATRA耐性の場合に亜ヒ酸が有効であることも明らかとなり、現在、すでに商品化されている。

乳児期に発症する白血病は乳児白血病と呼ばれ、最も予後不良な白血病のひとつである。特徴はほぼ全例がMLL遺伝子の転座を有することで、そのうちMLL-AF4転座が最も多い。MLLはメチルトランスフェラーゼでありヒストンH3リジン残基(H3K4)をメチル化する。転座によりMLL遺伝子が切断されこの機能が損なわれることでエピゲノムに変化が生じ、発がんにつながる。しかし、残念ながらこれらに特異的に効果を発揮する薬剤は見出されていない²⁾。

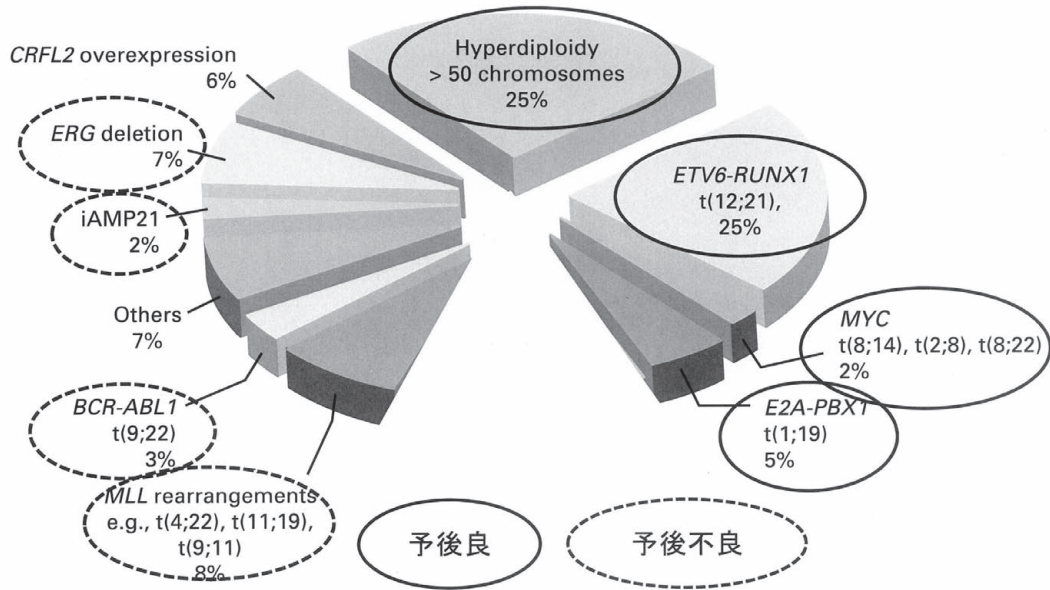


図1. B前駆細胞性 ALL の細分類と新治療展望

表4. 日本での小児がんに対する薬剤

| 剤型単位 (成分数) | 小児がん全体 | 造血器腫瘍 | 固形腫瘍 | 脳腫瘍 |
|---|--------|-------|------|-----|
| 小児 (腫瘍) に適応のある薬剤数 | 21 | 14 | 13 | 4 |
| 用法・用量の記載無し。「小児」に「安全性は確立していない」とは記載なし | 7 | 7 | 3 | 1 |
| 「安全性は確立していない」と記載 「小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する」と記載あり | 15 | 12 | 0 | 4 |
| 上記のうち、添付文書中に小児の薬物動態や海外試験情報、安全性情報の記載あり | 4 | 2 | 0 | 2 |

固形腫瘍

ユーイング肉腫では例外なくEWS 遺伝子が、同様に横紋筋肉腫の亜型である胞巣型ではFKHR 遺伝子の転座が存在する。神経芽腫ではNMYC 遺伝子の増幅が予後不良群で大きな役割を果たしていることが古くから知られているが、これまでのところ、治療には結びついていない。最近、急速に病因解明が進歩したのは脳腫瘍領域である。髄芽腫では遺伝子発現プロファイリングにより、それぞれSHH 経路またはWNT 経路が異常活性化した2群とその他の2群(Group 3, 4)に分類され、それぞれ好発年齢と予後が異なることが示された。現在、Polo-like kinase, ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC), MYC 遺伝子などの過剰発現が報告されており、それぞれPolo-like kinase 阻害剤, HDAC 阻害剤やMYC の下流を抑制するAurora kinase 阻害剤などの開発が進行している³⁾。また、SHH 経路の阻害剤も開発中である。東アジア人に多い、中枢神経胚細胞腫はMAPK 経路とPI3/MTOR 経路の異常活性化で約6割の症例が説明される⁴⁾。これについてもそれぞれの阻害剤の有効性が期待される。グリオーマでは、成人に多いIDH1/2 (ヒストン脱

メチル化酵素) の変異は小児ではみられず、組織型が同一であっても成人と小児では事実上、異なる疾患であることが明らかとなった。小児ではヒストン H3.3 の変異が多く、脳幹グリオーマでは約60%にその異常がみられる^{5,6)}。また、低悪性度のグリオーマ (WHO: Grade I/II) ではBRAF の変異によるMAPK 経路の異常活性化が極めて高率にみられる⁷⁾。

6. 小児悪性腫瘍に対する薬剤開発の現状

2000年頃までは健康保険の適応は曖昧であったため、実臨床上困難を感じることはなく、また、その結果、key drug であるようなシスプラチンやカルボプラチンなども小児に対する適応症が取得されることもなかった。実際、添付文書をもみても小児適応の有無を判断することすら困難である (表4)。その後、現在のように保険適応の基準が厳密になったためにたちまち臨床現場は困難な状況に陥り、2005年に厚生労働省抗がん剤併用療法検討委員会により、固形腫瘍 (脳腫瘍を含む) に対し、シスプラチン、カルボプラチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、ビンクリスチンでの適応が追加された。しかし、これは

表 5. 抗がん剤の適応状況

| 発売年 | 小児適応あり | 成人のみの適応 | 分子標的薬, エピゲノム薬 |
|--------|---------------------------------------|--|--|
| 1960年代 | シクロホスファミド, ビンクリスチン, アクチノマイシン, プレオマイシン | | |
| 1970年代 | ドキシソルビシン, ダウノルビシン | | |
| 1980年代 | シスプラチン, エトポシド, イホスファミド, ピラルビシン | | |
| 1990年代 | カルボプラチン, イリノテカン, トポテカン | 内服エトポシド, パクリタキセル, ドセタキセル, ゲムシタビン, ネダプラチン, ビノレルビン, イリノテカン | |
| 2000年代 | ネララビン, クロフォラビン | オキサリプラチン, ペメトレキセド, テモゾロミド, フルダラビン, トポテカン, アムルビシン, ドキシソルビシンリポゾーム, クラドリビン, ペンダムスチンなど | イマチニブ, ゲフィチニブ, リツキシマブ, ベバシツマブ, ゲムツズマブ, エルロチニブ, スニチニブ, ソラフェニブ, トラスツズマブ, ボリノスタット, アザシチジン, ボルテゾミブ, パゾパニブ, モガムリズマブ, クリゾチニブなど |

表 6. 小児がんに対する治験

| (剤型単位) | 小児がん全体 | 造血器腫瘍 | 固形腫瘍 | 脳腫瘍 |
|--------------------|---|-------|------|-----|
| 成人対象の治験で小児例を少数含むもの | 3 | 3 | 1 | 0 |
| | 企業治験 3 種 (ブスルファン注射, ネララビン, クロフォラビン) | | | |
| 小児対象 (終了) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 医師主導治験 1 種 (イリノテカン) | | | |
| 小児対象 (実施中) | 4 | 1 | 3 | 0 |
| | 医師主導治験 2 種 (抗 GD2 抗体, がんワクチン) 企業治験 2 種 (エルウィナーゼ, ペリフォシン) | | | |

あくまで実臨床の追認であり、カルボプラチンを除くと1980年代以前に発売された薬剤である。その後、公知申請により、イリノテカンとノギテカンの適応症が追加された。現時点では小児固形腫瘍に対する適応を有する薬剤は、強い副作用ゆえ、成人がんでは昨今使用されなくなったような古典的抗がん剤がほとんどである (表 5)。

これまで、わが国において企業治験は成人対象の治験で少数例の小児を含むかたちで行われた3件 (注射用ブスルファン, ネララビン, クロフォラビン) 以外には、現在進行中のエルウィニアLアスパラギナーゼとペリフォシンのみである。これらのうち固形腫瘍用の薬剤はペリフォシンとユーイング肉腫と神経芽腫の自家造血幹細胞移植の前治療薬としての注射用ブスルファンのみで、脳腫瘍については皆無である。一方、医師主導治験ではイリノテカンで初めて実施された。現在、筆者らにより米国で標準治療薬である抗 GD2 抗体の医師主導治験が行われている (表 6)。このように小児に対する適応追加は再審査期間が終了した後の公知申請に頼る他には、細々ではあるが医師主導治験を行っていくほかはないのが実情である。

7. 小児悪性腫瘍用抗がん剤開発の問題点

小児治験がほとんど行われない理由として以下の理由が考えられる。使用量が少なく、また、対象となる患者数が少ないため経済原理が働かないこと、インフォームドコンセント、アセントの取得が複雑であること、新生児から中学生までそれぞれの年代ごとに薬物代謝が異なること、副作用の頻度や種類を予測しにくい、などである。特に、希少疾患でもある小児悪性腫瘍領域では、小児への適応追加申請による優遇処置が多少あっても、治験のコストの回収が見込めないこと、副作用が特に強く治験の途中中止のリスクなどの理由がさらに積み重なることになる。また、新規薬剤の場合、白血病を除くと患者数が少なく、割り付け試験が物理的に困難である。そのため、最近では医師主導の国際共同試験が行われるようになったが、わが国の医師主導の治験体制が脆弱であるため、容易ではない。また、企業治験である場合もわが国では小児治験推進のための法整備がないため、企業は消極的である。

表7. NCIがサポートする小児がん試験

| 試験ID | 試験薬 | 試験相 | 対象 | 備考 |
|-------------------|----------------------------|---------|----------------------------|--------------------------|
| 1 NCT01294670 | Vorinostat | PI/II | 小児腫瘍 | VP-16との併用 |
| 2 NCT01518414 | Sorafenib | PI | 小児腫瘍 | CPT-11との併用 |
| 3 COG-ADVL1212 | Crizotinib | PI | 小児腫瘍, ALCL | 化学療法併用 |
| 4 NCT01445379 | Ipilimumab (anti-CTLA-4) | PI | 小児腫瘍 | |
| 5 ADVL0921 | Alisertib | PII | 小児腫瘍, 小児白血病 | |
| 6 NCT01222780 | Marqibo | PI/II | 小児腫瘍 | |
| 7 NANT-N2004-04 | Fenretinide LXS | PI | 神経芽腫 | |
| 8 NANT2007-02 | Bevacizumab | PI | 神経芽腫 | CPA, Zoledronic acidとの併用 |
| 9 NANT2008-02 | Vorinostat, Isotretinoin | PI | 神経芽腫 | |
| 10 COG-ANBL1221 | Temsirolimus or GD2 | PII | 神経芽腫 | CPT-11, TMZとの併用 |
| 11 NCI-2011-02616 | Vorinostat, Bevacizumab | PII/III | HGG | TMZ, RTとの併用 |
| 12 PBTC-033 | Veliparib (PARP inhibitor) | PI/II | 新規橋グリオーマ | TMZ, RTとの併用 |
| 13 COG-ACNS0821 | Bevacizumab | PII | 髄芽腫 | TMZ, CPT-11との併用 |
| 14 NCT01610570 | Mithramycin | PI/II | ユーイング肉腫または固形腫瘍 | |
| 15 COG-ADVL1121 | Sorafenib | PII | 横紋筋肉腫, ウィルムス腫瘍, 肝がん, 甲状腺がん | |
| 16 COG-ARST0921 | Bevacizumab, temsirolimus | PII | 横紋筋肉腫 | VNR, CPAとの併用 |

8. 欧米との相違

法体制

上述のように、わが国では小児適応取得を推進するための法律が整備されていない。EUでは新規薬剤の開発にあたり、Pediatric Regulationに基づくPediatric Investigation Plan (PIP)の提出が義務づけられているし、米国ではthe Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA), the Pediatric Research Equity Act (PREA)により小児領域での開発が強制されている。

欧米では、そのほかに未承認薬を使用する制度としてコンパッションネート・ユースがある。米国では患者個人に対するan emergency Investigational New Drug (Emergency IND)と疾患に対するtreatment INDがあり、EUでも同様の制度である。代替治療法がない重篤な疾患で有効性と安全性の一定のエビデンスがある場合や、実施中の治験に遠方であるなどの理由により治験に参加できない場合などにそれぞれFDA, EMAにより承認される。

治験体制

欧米ではすでに医師の行う臨床試験はGCP準拠で行われており、これらの試験での結果が薬事承認に直結している。一方、わが国ではこれまでの慣習および薬事専門家の不足、モニタリングや監査のための研究費不足のために、GCPを遵守するのが事実上不可能である。また、よく言われていることであるが、国内での治験の経費が極めて高額であることも妨げとなっている。

研究体制

最後に、わが国における小児悪性腫瘍に対する研究体制の脆弱性がある。大学を始めとする研究機関では、海外ではアジアも含め、小児腫瘍学部門は独立しているのに対し、国内では小児科学として一括されているために、継続的な人材育成、研究の継続性などが担保されていない。そのためにわが国での小児腫瘍に対する研究は散発的であり、そのことが国内での小児悪性腫瘍用薬剤の開発が進まない大きな理由である。米国では国による直接的な支援がある。Pediatric Preclinical Testing Programは成人用抗がん剤の小児腫瘍での有効性を検証するNCI主導のプログラムである。成人領域で第II相試験が終了したところの薬剤から優先的に検証を行っている。細胞株を用いたin vitroのスクリーニングと各腫瘍のxenograftを用いたin vivoの検証を行うことで、各小児腫瘍に対して有効な薬剤のスクリーニングを行っている。そのほか、米国NCIがサポートする小児悪性腫瘍に対する治験（分子標的薬のみ）を表7に示す。

図2と図3に治療法のない患者に対する対応について、それぞれ欧米とわが国の状況をまとめた。

9. 望まれる対策（表8）

これまで述べてきたことから、今後わが国で必要と考えられる施策は明らかと思われる。第一に企業治験の推進が挙げられる。ICH-GCPには薬剤開発にあたって小児治験を行うべきであることが明確に記載されている。国内企業にそれを遵守させるためには、欧米並みの法整備が必要である。

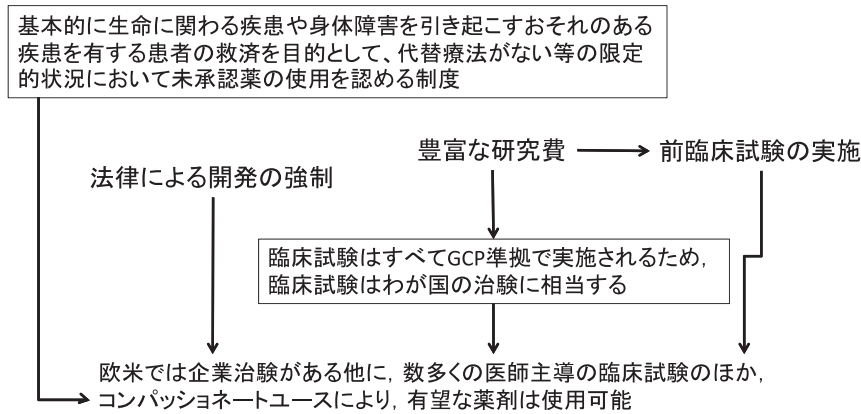


図2. 治療法のない患者への対応方法（欧米）

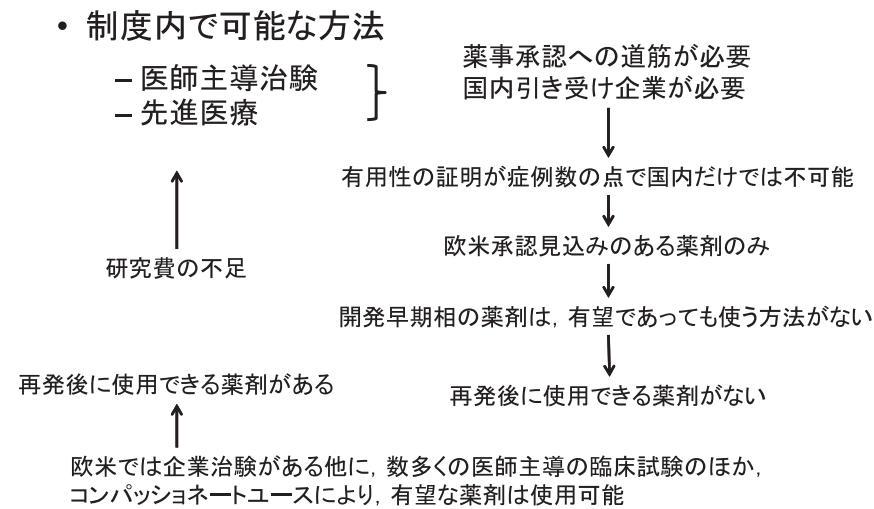


図3. 治療法のない患者への対応方法（日本）

表8. 望まれる対策

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 企業治験の推進 <ul style="list-style-type: none"> — わが国も欧米同様の法整備が必須 ・ 子ども用薬剤開発を経済原理に委ねるのは不適切。公益を鑑み、国家主導が必要 <ul style="list-style-type: none"> — 国主導の前臨床試験と治験の実施（早期開発相から） ・ コンパッションネートユースの制度化 <ul style="list-style-type: none"> — 現行制度では、新規薬剤のベネフィットを享受するのに10年ほどかかる。 — 一定レベルの有効性が報告されていれば、リスク/ベネフィットを勘案し、保険償還を行う。 ・ オープランの要件緩和 |
|---|

また、企業のみならず、国自らが前臨床試験と場合によっては治験を行うことも行う必要がある。国立がん研究センターなどで一部実施されているが、その体制は不十分である。症例数の少ない小児悪性腫瘍（特に成人発症が稀な固形腫瘍）では精度の高い有用性の検証が事実上不可能、あるいは相当な時間がかかるため、欧米のようなコンパッションネート・ユースの制度化が必須である。

現在でも先進医療の制度があり、また混合診療の導入なども議論されているが、これらは原則として薬剤費は自己負担である。子どもの権利条約に定められているように、子どもの命が親の所得で規定されるようなことがあってはならない。従って、これらの制度では保険償還を行うことが必要である。

表 9. まとめ

- ・ 全国多施設グループ研究の推進により、わが国の治療成績は、ほぼ欧米に追いついた
- ・ 固形腫瘍については、世界的に頭打ちの状態
- ・ 分子標的薬、エピゲノム調節薬、免疫療法などが、今後の治療開発の方向
- ・ 今後、強力に治療開発を推進する必要がある

10. まとめ (表 9)

これまで述べてきたように小児がん用薬剤の開発の遅れは、新規発症の小児悪性腫瘍患者に対し、より有効性が高く、あるいは二次がんなどを生じない安全性の高い治療の提供を阻んでいる。また、再発症例に対しては、標準的な二次、三次治療を提供できず、臨床現場での判断で適応外抗がん剤の使用を余儀なくされている状況である。これらの状況を改善するためには、厚生労働省主導での法整備、文部科学省による小児がん研究体制の整備、われわれ小児がん医療に関わるもの自身の意識改革と自助努力が必要である。現状のように経済原理のみに依存した薬剤開発と臨床現場の医師の本来業務以外の業務である医師主導治験だけでは、新規開発が遅々として進まないのみならず、今後欧米では小児がん領域の薬剤が多数開発されてくると想定され、再びドラッグラグが大きくなることが懸念される。小児がん患者自身とその家族の切実な思いが届くことを願っている。

本論文の要旨は第40回日本小児臨床薬理学会（平成25年11月3日、神奈川県）ランチョンセミナーで述べた。

11. 文献

- 1) Norris RE, Adamson PC. Challenges and opportunities in childhood cancer drug development. *Nat Rev Cancer* 2012;12:776-782.
- 2) Bueno C, Montes R, Catalina P, Rodríguez R, Menendez P. Insights into the cellular origin and etiology of the infant pro-B acute lymphoblastic leukemia with MLL-AF4 rearrangement. *Leukemia* 2011;25:400-410.
- 3) Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma—translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:714-722.
- 4) Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, et al. Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol* 2014;127:911-925.
- 5) Jones C, Baker SJ. Unique genetic and epigenetic mechanisms driving paediatric diffuse high-grade glioma. *Nat Rev Cancer* 2014;14:651-661.
- 6) Sturm D, Bender S, Jones DT, et al. Paediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi)genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer* 2014;14:92-107.
- 7) Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer* 2014;14:455-467.

小児領域における耐性菌の現状とPK-PDに基づく薬物療法

佐藤 吉壮

富士重工業健康保険組合太田記念病院小児科

Development of Drug Resistance in the Pediatric field and Antimicrobial therapy with Pharmacokinetics – pharmacodynamics

Yoshitake Sato

Fuji Heavy Industries Health Insurance Society Ota Memorial Hospita

要旨

小児科領域耐性菌研究会の報告では、肺炎球菌の耐性化は2001年に耐性菌分離率は約65%であったが、2012年には50%弱と減少してきている。インフルエンザ菌の耐性化は2001年の耐性菌分離率は40%弱であったが、2012年には70%強まで増加してきている。小児科領域の重症感染症治療においてカルバペネム系薬をエンピリックに選択する場合は、PRSPとインフルエンザ菌の耐性株を総合的に考慮し選択することが適切であると考えられる。

PK-PDに基づく小児感染症治療の今後として、耐性菌を考慮したPK-PDに基づく用法・用量の見直しを行い、過去に得られたPKデータと耐性菌増加後のMICデータからのシミュレーション、化膿性髄膜炎におけるPK-PDに基づく適切な用法・用量の検討、動物感染モデルを用いたPK-PD解析、市販後のPKデータ収集によるヒトでのPK-PD解析などの臨床への応用が期待される。

I. 緒言

近年の抗菌薬の発達は細菌感染症の治療に大きな役割を示してきた。その反面、耐性菌が病院感染の原因菌となるばかりではなく市中感染症の原因菌として大きな問題となってきている。自然界の細菌には各種抗菌薬が開発される以前よりおよそ $10^5 \sim 10^8$ コロニーに1コロニーの割合で耐性を示す株（自然耐性株）が存在している。抗菌薬を安易に漫然と使用し続けられれば、大多数を占める感受性菌株は淘汰され、少数であった耐性株が選択され生き残り、増殖して多数を占めるようになる。

抗菌薬の種類によっては作用機序が異なるため、作用機序の異なる抗菌薬への変更を行うことで耐性菌の出現・増加を抑制することが可能となる。単独の抗菌薬を長期間使用することは耐性菌の増加につながる。

耐性菌対策として抗菌薬適正使用が重要であり、新しい考え方としてサイクリング/ローテーション療法、ブレイクポイント、MPC (Mutant Prevention Concentration)、PK-PD (Pharmacokinetics-pharmacodynamics) 解析が注目されてきている。

本稿では、小児市中感染症における耐性菌の関与とPK-PDに基づく薬物療法について述べる。

II. 小児市中感染症における耐性菌の現状

我々は小児科領域における感染症原因菌の抗菌薬耐性の現状を調査し、耐性菌による感染症に対する適切な抗菌薬の選択及び耐性菌の増加の防止を目的として2000年からサーベイランスを実施してきた。その調査結果は、小児科領域の感染症治療における適切な抗菌薬を選択するための重要な情報として広く活用されている。

2001年の時点で、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (Penicillin-intermediate *S. pneumoniae*; PISP) とペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin-resistant *S. pneumoniae*; PRSP) の分離率が全体の約65%を占めていた。その後2004年にはこれら耐性菌の分離率はほぼ横ばいであり、2007年になるとペニシリン感受性肺炎球菌 (Penicillin-susceptible *S. pneumoniae*; PSSP) の分離率が増加したが、2010年には逆に減少する結果となった。2012年には、PSSPの分離率が再度増加傾向にあった (図1)^{1~5)}。

2012年においてPRSPに対しMIC₉₀が1 µg/mL以下を示した薬剤は、tebipenem (TBPM), faropenem (FRPM), cefditoren (CDTR), panipenem (PAPM), doripenem (DRPM), meropenem (MEPM), garenoxacin (GRNX), vancomycin (VCM), tosufloxacin (TFLX)であった⁵⁾。

注射用カルバペネム系薬については、髄膜炎および小児の適応を有しているパニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP), MEPM, DRPMの3剤を検討しており、これら抗菌薬のMIC₉₀に大きな差は見られなかった。

インフルエンザ菌では、2001年にはβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性 (β-lactamase non-producing ampicillin-susceptible; BLNAS) 株が全体の62.9%を占めていた。しかし、わずか3年後の2004年には半数の34.3%にまで減少し、その後の2007年、2010年にも同様の推移を示している。2012年に実施した調査では、BLNASの分離率がさらに減少しているという結果であった (図2)^{1~5)}。

また、β-ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌株は、1980年代には15%程度分離されていたとの報告があるが、本研究会の調査結果では2007年時点で4.4%まで減少している。しかし、2010年には8.7%と増加に転じ、2012年の最新のデータでも8.5%であり、その動向には今後も注意を必要とする (図2)。

2012年にBLNAI + BLNAR及びβ-ラクタマーゼ産生菌に対しMIC₉₀が1 µg/mL以下を示した薬剤は、CDTR,

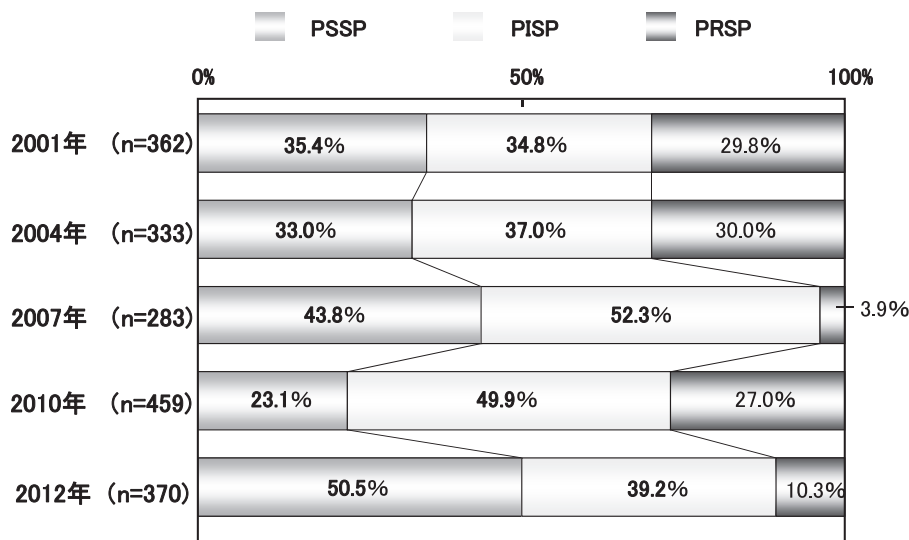


図1. 分離年別耐性菌の割合 (%)
文献1) ~ 5) より引用

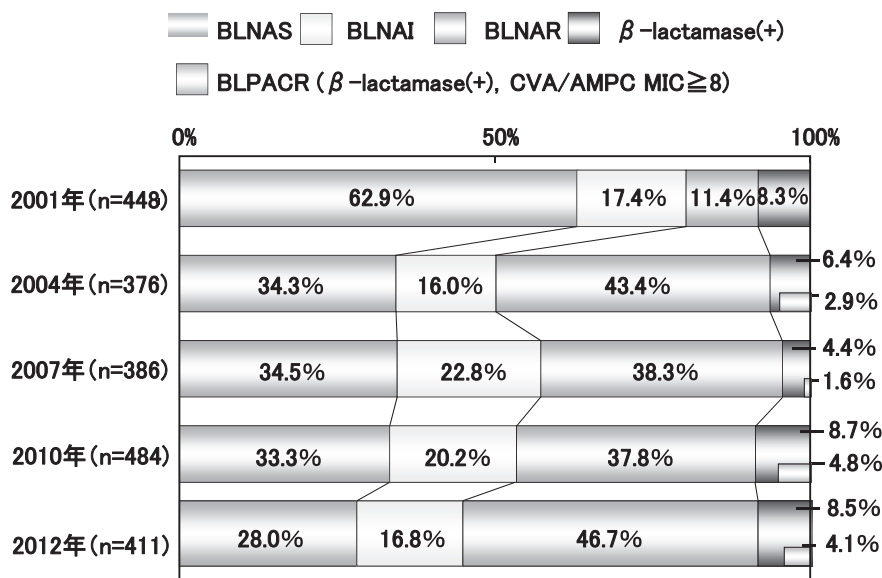


図2. 分離年別耐性菌の割合 (%)
文献1) ~ 5) より引用

cefteram (CFTM), TBPM, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), MEPM, ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), GRNX, levofloxacin (LVFX), TFLXであった⁵⁾。

前述の通りPRSPに対するMIC₉₀は注射用カルバペネム系薬 (PAPM, MEPM, DRPM) の間でほとんど差異が認められなかったが、インフルエンザ菌のBLNARに対するMIC₉₀ではPAPMが4 μ g/mL, DRPMが2 μ g/mLと、MEPMの0.5 μ g/mLと差がみられ、また β -ラクタマーゼ産生株に対するMIC₉₀ではPAPMが4 μ g/mL, DRPMが1 μ g/mLと、MEPMの0.25 μ g/mLと差がみられた。そのため、小児科領域の化膿性髄膜炎治療においてカルバペネ

ム系薬をエンピリックに選択する場合は、PRSPとインフルエンザ菌の耐性株を総合的に考慮し選択することが適切であると考えられる。

Ⅲ. 抗菌薬適正使用における新しい考え方

抗菌薬適正使用における新しい考え方として、サイクリング/ローテーション療法、ブレイクポイント、MPC、PK-PD解析が注目されてきている⁶⁾。サイクリング/ローテーション療法とは、病棟別、疾患別に3~4ヶ月毎に交差耐性が少なくて系統の異なる抗菌薬を選択し切り替えていくことにより、画一的な抗菌薬選択による薬剤耐性菌の増加を抑制す

表 1. PK-PD 研究の目的 (文献 7. より引用)

- 有効性を高めること
- 副作用を少なくするないしは防止すること
- 耐性菌の発現を抑制すること
- 費用対効果に優れた投与方法を行うこと

表 2. 小児の PK/PD 解析を行う際の問題点

- 年齢により PK 値が異なる可能性 (新生児, 乳児)
→ 年齢層別に PK 値を求める必要あり
- 経時的な PK 値の採取が困難
→ ポピュレーション解析
- 小児由来株の薬剤感受性の相違
→ 小児由来株での検討

表 3. PK/PD パラメーターと抗菌薬一覧 (文献 7 より引用)

| 抗菌効果 | PK/PD パラメーター | 抗菌薬 |
|------------------|---------------------|--|
| 濃度依存性殺菌作用と長い持続効果 | AUC/MIC Cmax/MIC | フルオロキノロン, アミノグリコシド |
| 時間依存性殺菌作用と短い持続効果 | Time above MIC | カルバペネム, セフェム, モノバクタム, ペニシリン |
| 時間依存性殺菌作用と長い持続効果 | AUC/MIC | アジスロマイシン, クラリスロマイシン, テトラサイクリン, バンコマイシン |

る方法である⁶⁾。ブレイクポイントとは、原因菌に対して抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) がどの程度であれば高い臨床効果が期待できるかの目安であり。我が国においても日本化学療法学会が呼吸器感染症, 敗血症, 尿路感染症などに関してブレイクポイントを策定している⁶⁾。MPC とは、細菌の発育を阻止する MIC より大きな値で細菌の耐性化を阻止する最小抗菌薬濃度であり、抗菌薬含有培地に 10¹⁰ の細菌を接種して増殖が認められない最小の濃度と定義される。Cmax が MPC より高い濃度であれば耐性が出現しにくく、MPC と MIC の差 (mutant selection window) が狭いほど耐性が出現しにくいとされる⁶⁾。

IV. PK-PD に基づく薬物療法

細菌感染症の治療を行う大原則としては、原因菌あるいは推定原因菌をターゲットとし、さらに PK-PD 理論を考慮した抗菌薬の選択・投与量・投与回数を決定する必要がある。抗菌薬において有効性の向上と安全性の確保、また薬剤耐性菌の出現を抑制するためには適切な薬剤を十分量、短期間投与することが望ましい。PK-PD 研究の目的を表 1 に示した⁷⁾。本邦における小児領域の抗菌薬開発に際しては、従来からほとんどの臨床試験で各年齢層の小児における PK が検討され、主要な起炎菌の薬剤感受性と実際の臨床成績における細菌学的効果、臨床的效果及び安全性の結果との兼ね合いで、最終的な用法・用量が決定されてきた。最近の耐性菌増加に伴い、適切な用法・用量につき再検討する必要性がでてきた。

小児の PK/PD 解析を行う際の問題点を表 2 に示した。

PK/PD パラメーターは主に動物モデルを使用して検討され、各種抗菌薬のパラメーターが示されるようになった。その後成人領域において血中濃度測定などから薬物動態が解

析され、報告されている副作用を防ぎさらにより有効な投与方法の検討がなされている。

小児科領域においては第Ⅲ相試験においてある程度の薬物動態のデータが収集され、そのデータに基づき用法・用量の設定が行われている。小児では同一の患児から複数回の採血を行う薬物動態の解析は困難であり、population pharmacokinetics という方法が用いられることが多い。しかし乳児以下の年齢では体重が小さいため投与用量および投与時間に誤差を生じやすく、脱水による体内水分量の変化、成長による腎血流量・糸球体濾過率の増加などが PK に大きく影響する。

小児科領域における細菌感染症に対する抗菌薬については、成人領域とは異なり小児における用法用量の確立された薬剤を選択することが原則となるため、その選択肢が制限される。さらに本邦における抗菌薬投与量は欧米に比較して低用量のことが多く、小児において投与量は成人量を超えないことが原則であり、体格の良い学童などでは治療効果に満足が得られない場合もある。

PK-PD 理論では、カルバペネムを含む β-ラクタム薬、グリコペプチド薬、マクロライド薬などでは殺菌作用が時間依存性であるため、1 回投与量の増量より投与回数を増加することにより % time above MIC (% T > MIC) を維持することで臨床効果が向上する。キノロン薬、アミノ配糖体薬では殺菌作用が濃度依存性であるため、投与回数の増加より、1 回投与量の増量により AUC/MIC や Cmax/MIC の増加が臨床効果の向上につながる。PK/PD パラメーターと抗菌薬一覧を表 3 に⁷⁾、また、PK/PD パラメーターのターゲット値を表 4 に示した⁸⁾。

表4. PK/PD パラメーターのターゲット値 (文献8より引用)

| 抗菌薬 | PK/PD パラメーター | ターゲット値 |
|----------|--------------|--|
| ペニシリン系薬 | % T > MIC | ≥ 30% (増殖抑制作用) ≥ 50% (最大殺菌作用) |
| セフェム系薬 | % T > MIC | ≥ 40% (増殖抑制作用) ≥ 60 ~ 70% (最大殺菌作用) |
| モノバクタム系薬 | % T > MIC | 不詳 |
| カルバペネム系薬 | % T > MIC | ≥ 20 ~ 30% (増殖抑制作用) ≥ 40 ~ 50% (最大殺菌作用) |
| キノロン系薬 | AUC/MIC | ≥ 30 (肺炎球菌) ≥ 100 ~ 125 (ブドウ球菌, グラム陰性菌) |

V. 新生児における抗菌薬体内動態⁹⁾

新生児期は細胞外液の割合が大きいこと、血漿蛋白含量が少ないこと、腎機能が未熟であること、肝の酵素系が未熟であることなどにより薬剤の吸収、分布、代謝、排泄などは常に変化しており、成人、小児とは異なった薬理動態を示す。新生児期では薬剤が経口投与された場合、きわめて吸収が不安定であり、吸収されずに腸管内のみの作用を期待する以外は原則的に抗菌薬の経口投与は行わない。また、筋肉内投与及び皮下投与は循環不全を伴う疾患では吸収が不安定であり、筋拘縮の問題もありほとんど行われず、抗菌薬投与に際しては静脈内投与が原則となる。

胎児は体重あたりに水分が占める割合が高く、出生までの間に徐々に減少するが、正期産児でも体重の70~80%が水分となる。この水分の占める割合は加齢とともに減少し、乳幼児期に成人と同様の60%となる。投与された抗菌薬は組織間液、血液中に分布するので、新生児においては一般的に分布容積は大きく、血中のピーク値は低値を示す。

また、肝臓の酵素系は未発達であるため、薬剤の代謝・排泄は遅延する。

腎臓からの薬剤の排泄は糸球体濾過、能動的尿細管分泌、尿細管腔より尿細管細胞への再吸収により行われており、多くの抗菌薬は腎臓から未変化で排泄される。新生児では腎機能が未熟であるため、抗菌薬の排泄は遅延する。

アミノ配糖体を除く抗菌薬は血漿蛋白に結合し、結合部位が飽和すると遊離の抗菌薬が増加する。この結合は可逆的であり結合型と遊離型の間には常に平衡が保たれている。

結合型の薬剤において抗菌力は不活性であり、遊離型の薬剤のみが組織へ移行し抗菌力を発揮する。反面、蛋白結合率が増加することで安定性は増し、長時間体内維持すなわち半減期が延長する。

これらの要素により新生児における抗菌薬の体内動態は日齢により大きく変化するため、新生児期での抗菌薬の投与には十分な配慮が必要となる。具体的には、1回投与量は小児科領域における投与量と同量として、投与間隔を日齢に応じて延長する投与方法をとる。重症仮死、急性腎不全などではさらに投与間隔を延長し、腎機能の改善とともに

投与間隔を短縮していく必要がある。

VI. PK-PD に基づく小児感染症治療の今後

PK-PD を指標として抗菌薬を投与することにより、抗菌薬としての薬効(細菌学的効果)が得られるという裏付けを持つて治療できること、投与法の工夫(増量投与、頻回投与)により耐性菌に対しても有効な治療ができること、投与方法の工夫により耐性菌を作りにくい治療ができることが利点として挙げることができる。

PK-PD に基づく小児感染症治療の今後として、耐性菌を考慮したPK-PD に基づく用法・用量の見直しを行い、過去に得られたPK データと耐性菌増加後のMIC データからのシミュレーション、化膿性髄膜炎におけるPK-PD に基づく適切な用法・用量の検討、動物感染モデルを用いたPK-PD 解析、市販後のPK データ収集によるヒトでのPK-PD 解析などの臨床への応用が期待される。

本要旨は、第40回日本小児臨床薬理学会学術集会 ランチョンセミナーにおいて報告した。

VII. 参考文献

- 1) Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *J Infect Chemother* 2009;15:396-401.
- 2) Sakata H, Toyonaga Y, Sato Y, et al. Nationwide survey of the development of drug-resistance in the pediatric field: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. *J infect Chemother* 2009;15:402-409.
- 3) Tajima T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan (second report). *J Infect Chemother* 2013;19:510-516.
- 4) Hoshino T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa

- K, The Drug-Resistant Pathogen Surveillance Group in Pediatric Infectious Disease. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan (second report). *J infect Chemother* 2013;19:495-503.
- 5) 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 砂川慶介. 小児科領域感染症における耐性菌に関する2012年度サーベイランス - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* の薬剤感受性 - 日本化学療法学会雑誌 2014;62:118-128.
 - 6) 佐藤吉壮. PK/PD の意義と限界 小児の感染症診療の落とし穴 南江堂 東京 2011;pp16-18.
 - 7) 宮崎修一. 抗菌薬におけるPK/PDパラメーター. 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD 株式会社ユニオンエース 東京 2006;pp12-13.
 - 8) 三嶋廣繁, 山岸由佳. 感染制御に必要な抗菌薬適正使用の知識. *臨床検査* 2009;53:1490-1494.
 - 9) 佐藤吉壮. NICU における感染症治療 薬局 2012;63:398-404.

小児のカルニチン代謝と抗菌薬

山口 清次
島根大学医学部 小児科

Carnitine Metabolism and Antibiotics Containing Piralic Acid in Children

Seiji Yamaguchi
Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine

カルニチン代謝

カルニチンは、長鎖脂肪酸を細胞内に取り込みミトコンドリアβ酸化の基質として供給する機能を持つ分子量161のビタミン様物質である。カルニチンには、長鎖脂肪酸を運搬してβ酸化を促進する作用と、一方細胞内に蓄積した有機酸や脂肪酸をアシルカルニチンとして細胞外に排出する作用もある(図1A)。最近タンデムマスなどの分析機器が発達して、カルニチン測定が容易になり、種々の病態におけるカルニチン代謝があきらかにされつつある。

抗菌薬とカルニチン代謝

日常診療で使用される抗菌薬の一部は、小腸での吸収をよくする目的でピボキシル基が結合している。これらの抗菌薬が小腸で吸収されるとピボキシル基はピバリン酸として遊離し、抗菌薬は本来の効果を発揮する。ピバリン酸は脂肪

酸の一種であり、カルニチンと結合してピバロイルカルニチンとして排出される。ピバリン酸が一定以上になると、遊離カルニチンが多く消費され、カルニチンが欠乏することがある。カルニチン欠乏状態になるとβ酸化が阻害されることが稀にある。

カルニチン欠乏のリスク

β酸化系はエネルギー産生経路であるので、障害されると、全身倦怠、筋力低下、急性脳症、低血糖、高アンモニア血症などをきたす。体内のカルニチンは約95%が筋肉に貯蔵され、他は肝腎に存在している。カルニチンの由来は食物から75%、体内合成で25%といわれ、通常状態では体内合成の部分で足りているといわれる。カルニチン欠乏の起こりやすい病態として、筋肉容量の少ない乳児や障害児や、特殊な食事状態にある欠乏(新生児や菜食主義者など)、腎透析者、あるいはピボキシル基を有する薬剤の長期運用などがあげられる。このような場合にはカルニチン欠乏にも配慮すべきであろう。

その他

薬剤耐性菌の関与が著しい小児呼吸器感染症において、効果の期待できる抗菌薬の多くがピボキシル基を有することから、カルニチン欠乏の疑いがあってもこれら抗菌薬を継続すべき場合にはカルニチン併用を考えたもよい。その他、抗けいれん剤のバルプロ酸も炭素鎖8の脂肪酸の一種であり、カルニチン欠乏への配慮が話題になっている。カルニチン欠乏症の発生率に差があるのは、薬剤使用量、使用期間、個体のカルニチン結合能、カルニチン体内貯蔵量などが関係すると思われる。

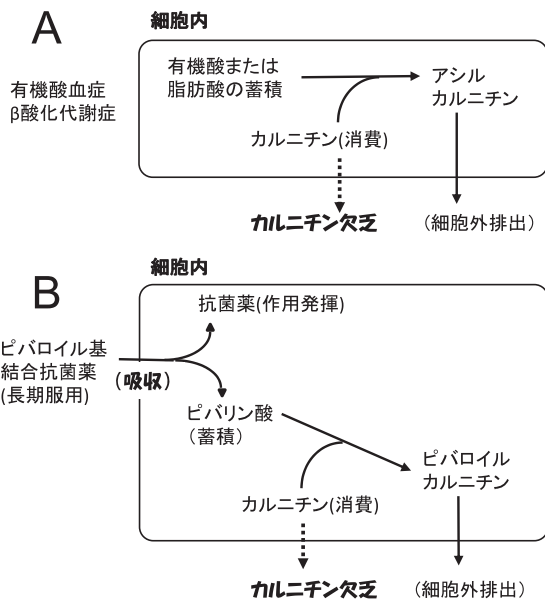


図1. 2次性カルニチン欠乏の機序

A: 有機酸血症, β酸化異常症では細胞内に蓄積した有機酸, 脂肪酸をアシルカルニチンとして細胞外に排出する。このためカルニチン過剰消費のためにカルニチン欠乏となる。B: ピバロイル基結合型抗菌薬を長期連用によって吸収後に遊離するピバリン酸がピバロイルカルニチンとして排出されるため、カルニチンの過剰消費、2次性カルニチン欠乏が起こることがある。

表1. カルニチン欠乏の臨床所見

| 症状 | 検査所見 |
|--------|--------|
| 全身けんたい | 低血糖 |
| 筋力低下 | 非ケトーシス |
| 不整脈 | 肝機能障害 |
| 心筋症 | 高アンモニア |
| 急性脳症 | 高乳酸血症 |

投稿論文

小児患者における服薬方法の実態調査

嘉屋 道裕¹⁾, 角入 壽彦¹⁾, 原崎 正士²⁾, 鈴木 崇代¹⁾

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

Investigation about How Pediatric Patients Take Medicine

Michihiro Kaya¹⁾, Toshihiko Kadoiri¹⁾, Masashi Harazaki²⁾, Takayo Suzuki¹⁾

1) Department of Pharmacy, Shizuoka General Hospital

2) Department of Pediatrics, Shizuoka General Hospital

要旨

本研究では小児患者が服薬の際に通常行っている服薬方法と服薬方法に関する情報の入手先、それぞれの質問に対する平均回答数を調査した。6歳未満における散剤の服薬方法の平均回答数は良好群では1.10、準不良群では1.32、不良群は1.40であり、準不良群と不良群の平均回答数は良好群に対して有意に多かった（それぞれ、 $p=0.0030$, $p=0.00065$ ）。一方で、6歳以上における散剤の服薬方法の平均回答数は、コンプライアンスが悪い群ほど多い傾向にあったが有意な差はなかった。水剤ではいずれの年齢でもコンプライアンスが悪い群ほど服薬方法の回答数は多い傾向にあったが有意な差はなかった。錠剤の服薬方法では、全ての群の比較で平均回答数に有意な差はなく、コンプライアンス評価との間に一定の傾向も認められなかった。

服薬方法に関する情報の入手先では子供の好物や反応を見て決定している患者が最も多く、6歳未満では81.3%、6歳以上では93.5%であった。医療機関からの情報提供によって服薬方法を決定している患者は6歳未満では3.2%、6歳以上では1.2%であった。

緒言

服薬コンプライアンス（以下、コンプライアンス）は薬物治療の効果に影響を与える。特に、小児薬物治療においては治療の成否を決定する因子であり、世界共通の問題である。これまで、散剤や水剤のコンプライアンスを維持・改善するために、製剤開発段階から臨床現場まで様々な取り組みが行われてきた^{1~4)}。しかしながら、我々が以前示したように、小児コンプライアンスに問題を抱える患者は多い^{5, 6)}。製剤の味は小児コンプライアンスに最も大きな影響を与える因子の一つである⁷⁾。成人と異なり、小児患者の服薬では直接的または間接的に保護者が関わっており、更なる味のマスキングを目的として、服薬の際に様々な方法が行われている。服薬方法は医療機関での指導や製薬会社が提供するパンフレットや薬局で提供している薬品情報、さらにイン

ターネットや育児雑誌からも入手できるが、正しく行わないと味や匂いを損なって、コンプライアンスが悪化する場合や薬効が十分に発揮できなくなる可能性もある⁸⁾。散剤や水剤の服薬方法について、いくつかの報告があるが^{9, 10)}、コンプライアンスと服薬方法の関係性については十分に解明されていない。さらに、保護者が服薬に関する情報をどのように入手しているかについても知見は得られていない。そこで、小児に適切な情報を提供するために、散剤、水剤、錠剤の服薬方法を患者のコンプライアンス評価ごとに明らかにすることを主目的に、情報の入手先を明らかにすることを副次的目的にして研究を行った。

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2011年5月までに新規に入院してきた15歳以下の患者を対象として研究を行った。

【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服薬方法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当院入院歴がある」、②「発達遅滞または疑いがある」、③「神経疾患を患っている」、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。

【コンプライアンスの評価・分類】

コンプライアンスの評価は入院時の年齢における自宅での状態とし、病棟薬剤師が初回薬剤管理指導の際に患者または、主に投薬を行っている保護者に聴取した。服薬を全く

表 1. 試験概要と患者背景

| 試験概要 | | | | |
|----------------|----------|---------|--------|--------|
| 述べ入院患者数 (人) | 728 | | | |
| 除外患者数 (人) | 126 | | | |
| 対象患者数 (人) | 602 | | | |
| 薬剤指導未介入患者数 (人) | 96 | | | |
| 試験登録患者数 (人) | 506 | | | |
| 年齢区分 | 患者背景 | 服薬経験患者数 | | |
| | 登録患者 (人) | 散剤 (%) | 水剤 (%) | 錠剤 (%) |
| 6歳未満 | 男性 195 | 88.2 | 85.6 | 8.7 |
| | 女性 142 | 85.2 | 84.9 | 9.2 |
| | 合計 337 | 86.9 | 85.2 | 8.9 |
| 6歳以上 | 男性 102 | 100 | 98.0 | 89.2 |
| | 女性 67 | 100 | 95.5 | 89.6 |
| | 合計 169 | 100 | 97.0 | 89.3 |
| 全体 | 男性 297 | 92.3 | 89.9 | 36.4 |
| | 女性 209 | 90.0 | 88.0 | 34.9 |
| | 合計 506 | 91.3 | 88.5 | 35.8 |

苦しめない患者を「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「準不良群」、服薬を拒む、吐き出すことがある患者を「不良群」として、3段階で評価した。

【服薬方法の聴取】

剤形ごとに服薬経験の有無を聴取し、服薬経験のある剤形について服薬方法の質問を行った。質問は服薬の際にどのような方法で行っているかを自由回答形式で行った。回答は複数回答可とし、総回答数を回答人数で除して平均回答数を算出した。

【服薬方法の情報入手先】

剤形に関係なく服薬の経験がある患者を対象に普段行っている服薬方法の情報の入手先について質問を行った。質問は自由回答形式で、複数回答可とし、総回答数を回答人数で除して平均回答数を算出した。

【統計解析】

薬剤の服薬方法の平均回答数の比較について統計解析を行った。統計解析はMann-Whitney U-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。

【倫理的配慮】

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

【試験概要および患者背景】

表1では試験概要と患者背景を示した。期間中の述べ入院患者数は728名で、126人が除外条件に該当し、薬剤師が服薬指導を行えなかった患者が96名存在したため、試験に登録されたのは506名であった。登録患者のうち、6歳未満は337名、6歳以上は169名であり、男性患者はそれぞれ195名と102名、女性患者はそれぞれ142名と67

名で、全体では男性が58.7%を占めた。錠剤の服薬経験率は散剤、水剤の服薬経験率よりも顕著に低く、全体では散剤は91.3%、水剤は88.5%、錠剤は35.8%であった。

【散剤服薬方法】

表2では散剤の服薬経験のある患者の服薬方法と平均回答数を示した。6歳未満の患者の平均回答数は良好群から順に1.10, 1.32, 1.40で、準不良群と不良群は良好群に対して有意に回答数が多かった（それぞれ $p=0.0030$, $p=0.00065$ ）。準不良群と不良群では不良群の回答数の方が多いが、有意な差はなかった（ $p=0.52$ ）。散剤を水で直接服薬しているか、溶解後服薬している患者割合は良好群から順に75.6%, 53.3%, 51.6%であった（表2a）。

6歳以上の患者の平均回答数は良好群から順に1.03, 1.08, 1.21で、コンプライアンスが不良な患者ほど上昇する傾向にあったが、いずれの群間にも有意な差はなかった。散剤を水で直接服薬しているか溶解後服薬している患者割合は良好群から順に92.2%, 86.8%, 85.7%であった（表2b）。

【水剤服薬方法】

表3では水剤の服薬経験のある患者の服薬方法と平均回答数を示した。6歳未満の患者の平均回答数は良好群から順に1.01, 1.05, 1.10で、コンプライアンスが不良な患者ほど上昇する傾向にあったが、いずれの群間にも有意な差はなかった。水剤を直接服薬しているか水で希釈して服薬している患者割合はそれぞれ94.9%, 88.3%, 80.8%であった（表3a）。

6歳以上の患者の平均回答数は良好群から順に1.01, 1.05, 1.17で、6歳未満の患者と同様にコンプライアンスが不良な患者ほど上昇する傾向にあったが、いずれの群間にも有意な差はなかった。水剤を直接服薬しているか水で希釈して服薬している患者割合はそれぞれ100%, 100%, 83.3%であった（表3b）。

表2. 散剤服薬方法

* : オプラートや服薬専用のゼリー, 散剤充填用のカプセルなどの服薬に特化した服薬補助製品を示している。
† : 有意差有り。

| 散剤 (6歳未満) | 良好群 : 156名 | 準不良群 : 75名 | 不良群 : 62名 |
|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| 平均回答数 | 1.10 | 1.32 | 1.40 |
| p値 | vs. 準不良群 $p=0.0030^{\dagger}$ | vs. 不良群 $p=0.52$ | vs. 良好群 $p=0.00065^{\dagger}$ |
| 水で服薬・水に溶解後服薬 | 118 (75.6%) | 40 (53.3%) | 32 (51.6%) |
| 同時処方の水剤に溶解 | 8 (5.1%) | 10 (13.3%) | 3 (4.8%) |
| ジュース・お茶 | 4 (2.6%) | 11 (14.7%) | 11 (17.7%) |
| 母乳・粉ミルク・牛乳 | 4 (2.6%) | 2 (2.7%) | 4 (6.5%) |
| アイス・ジャム・蜂蜜・コンデンスミルク | 3 (1.9%) | 6 (8.0%) | 6 (9.7%) |
| ゼリー・ヨーグルト・プリン | 14 (9.0%) | 11 (14.7%) | 15 (24.2%) |
| 食事に混ぜる | 4 (2.6%) | 2 (2.7%) | 3 (4.8%) |
| 水で練って口の中に入れる | 0 (0%) | 5 (6.7%) | 7 (11.3%) |
| 服薬専用資材* | 16 (10.3%) | 4 (5.3%) | 1 (1.6%) |
| その他 | 1 (0.6%) | 8 (10.7%) | 5 (8.1%) |

| 散剤 (6歳以上) | 良好群 : 102名 | 準不良群 : 53名 | 不良群 : 14名 |
|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 平均回答数 | 1.03 | 1.08 | 1.21 |
| p値 | vs. 準不良群 $p=0.51$ | vs. 不良群 $p=0.43$ | vs. 良好群 $p=0.27$ |
| 水で服薬・水に溶解後服薬 | 94 (92.2%) | 46 (86.8%) | 12 (85.7%) |
| ジュース・お茶 | 3 (2.9%) | 4 (7.5%) | 1 (7.1%) |
| アイス・ジャム・蜂蜜・コンデンスミルク | 2 (2.0%) | 1 (1.9%) | 1 (7.1%) |
| ゼリー・ヨーグルト・プリン | 0 (0%) | 1 (1.9%) | 1 (7.1%) |
| 食事に混ぜる | 1 (1.0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 水で練って口の中に入れる | 0 (0%) | 1 (1.9%) | 1 (7.1%) |
| 服薬専用資材* | 0 (0%) | 2 (3.8%) | 0 (0%) |
| その他 | 5 (4.9%) | 2 (3.8%) | 1 (7.1%) |

【錠剤服薬方法】

表4では錠剤の服薬経験のある患者の服薬方法と平均回答数を示した。6歳未満の患者の平均回答数は良好群から順に1.00, 1.33, 1.15で、いずれの群間にも有意な差はなかった。また、水で直接服薬しているか水に溶解・懸濁させて服薬している患者割合はそれぞれ100%, 77.8%, 92.3%であった(表4a)。

6歳以上の患者の平均回答数は良好群から順に1.00, 1.00, 1.08で、いずれの群間にも有意な差はなく、水で直接服薬しているか水に溶解・懸濁させて服薬している患者割合はそれぞれ97.4%, 90.5%, 84.6%であった(表4b)。

【服薬方法の情報入手先】

表5では服薬方法に関する情報の入手先と平均回答数を示した。6歳未満の患者の平均回答数は2.06, 6歳以上では1.73であった。最も頻度の多かった回答は「子供の好物や反応を利用して」で、6歳未満では81.3%, 6歳以上では93.5%であった。最も頻度の低かった回答は「病院や薬局での直接的な指導や配布資料」で、6歳未満では3.2%,

6歳以上では1.2%であった。その他の回答の中には「行政機関での指導」, 「兄弟が入院したときの医療従事者の投薬方法を参考にして」, 「保護者の幼少時の体験」などの回答があった。

考察

今回の試験で薬剤師が服薬指導を行えなかった患者が96名存在した(表1)。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。錠剤の服薬経験率は散剤, 水剤の服薬経験率よりも顕著に低かった。これに関しては小児の特性や以前我々が示した服薬経験率の年齢推移の報告^{5,6)}から推測すると、本研究の結果を考察するのに問題はない。

散剤と水剤ではコンプライアンスが悪い患者群ほど、服薬方法の平均回答数が多い傾向があった(表2, 3)。製剤の持つ味は小児の服薬可否を決定する最も重要な因子の一つである。水剤や特に散剤は製剤化しても特有の味が残存

表 3. 水剤服薬方法

* : オブラートや服薬専用のゼリー, 散剤充填用のカプセルなどの服薬に特化した服薬補助製品を示している。

| 表 3a | 水剤 (6歳未満) | 良好群 : 175名 | 準不良群 : 60名 | 不良群 : 52名 |
|---------------------|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 平均回答数 | | 1.01 | 1.05 | 1.10 |
| p値 | | vs. 準不良群 p = 0.51 | vs. 不良群 p = 0.51 | vs. 良好群 p = 0.36 |
| 直接服薬・水で希釈後服薬 | | 166 (94.9%) | 53 (88.3%) | 42 (80.8%) |
| ジュース・お茶 | | 3 (1.7%) | 3 (5.0%) | 6 (11.5%) |
| 母乳・粉ミルク・牛乳 | | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 1 (1.9%) |
| アイス・ジャム・蜂蜜・コンデンスミルク | | 0 (0%) | 4 (66.7%) | 1 (1.9%) |
| ゼリー・ヨーグルト・プリン | | 1 (0.6%) | 0 (0%) | 2 (3.8%) |
| 食事に混ぜる | | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 2 (3.8%) |
| 服薬専用資材* | | 1 (0.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| その他 | | 2 (1.1%) | 3 (5.0%) | 3 (5.8%) |

| 表 3b | 水剤 (6歳以上) | 良好群 : 114名 | 準不良群 : 44名 | 不良群 : 6名 |
|---------------------|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 平均回答数 | | 1.01 | 1.05 | 1.17 |
| p値 | | vs. 準不良群 p = 0.52 | vs. 不良群 p = 0.52 | vs. 良好群 p = 0.50 |
| 直接服薬・水で希釈後服薬 | | 114 (100%) | 44 (100%) | 5 (83.3%) |
| アイス・ジャム・蜂蜜・コンデンスミルク | | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33.3%) |
| ゼリー・ヨーグルト・プリン | | 0 (0%) | 1 (2.3%) | 0 (0%) |
| その他 | | 1 (0.9%) | 1 (2.3%) | 0 (0%) |

表 4. 錠剤服薬方法

* : オブラートや服薬専用のゼリー, 散剤充填用のカプセルなどの服薬に特化した服薬補助製品を示している。

| 表 4a | 錠剤 (6歳未満) | 良好群 : 8名 | 準不良群 : 9名 | 不良群 : 13名 |
|---------------|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 平均回答数 | | 1.00 | 1.33 | 1.15 |
| p値 | | vs. 準不良群 p = 0.27 | vs. 不良群 p = 0.49 | vs. 良好群 p = 0.51 |
| 水で服薬、水に溶解後服薬 | | 8 (100%) | 7 (77.8%) | 12 (92.3%) |
| 砕いて服薬 | | 0 (0%) | 2 (22.2%) | 1 (7.7%) |
| ゼリー・ヨーグルト・プリン | | 0 (0%) | 1 (11.1%) | 0 (0%) |
| 服薬専用資材* | | 0 (0%) | 2 (22.2%) | 1 (7.7%) |
| その他 | | 0 (0%) | 0 (0) | 1 (7.7%) |

| 表 4b | 錠剤 (6歳以上) | 良好群 : 117名 | 準不良群 : 21名 | 不良群 : 13名 |
|---------------|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 平均回答数 | | 1.00 | 1.00 | 1.08 |
| p値 | | vs. 準不良群 p = 0.54 | vs. 不良群 p = 0.55 | vs. 良好群 p = 0.52 |
| 水で服薬、水に溶解後服薬 | | 114 (97.4%) | 19 (90.5%) | 11 (84.6%) |
| 砕いて服薬 | | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 1 (7.7%) |
| ゼリー・ヨーグルト・プリン | | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 服薬専用資材* | | 1 (0.9%) | 2 (9.5%) | 1 (7.7%) |
| その他 | | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7.7%) |

するため、コンプライアンスが悪い患者ほど様々な方法で服薬を試みるので平均回答数が上昇すると考えられる。特に学童期以前は製剤の味が服薬の可否に与える影響が強いので、コンプライアンスがより不良な群ほど、味をマスキング

するような食品や服薬専用の資材を利用している患者の割合が多くなる。平均回答数に有意な差がついたのは6歳未満の散剤の服薬方法のみである。それ以外では割り付け人数が極端に少ない群があったために統計学的な差が出にく

表 5. 服薬方法に関する情報の入手先

| | 6歳未満 (315名) | 6歳以上 (169名) |
|--------------------|-------------|-------------|
| | 回答数 (%) | 回答数 (%) |
| 延べ回答数 | 648 | 293 |
| 平均回答数 | 2.06 | 1.73 |
| 情報の入手先 | | |
| 子供の好物や反応を見て | 256 (81.3) | 158 (93.5) |
| 書籍・育児雑誌 | 125 (39.7) | 44 (24.3) |
| インターネット | 107 (34.0) | 41 (18.3) |
| 友人・知人 | 48 (15.2) | 15 (8.9) |
| 親・親族 | 39 (12.4) | 8 (4.7) |
| 医療機関に問い合わせた | 22 (7.0) | 4 (2.4) |
| 病院や薬局での直接的な指導や配布資料 | 10 (3.2) | 2 (1.2) |
| その他 | 41 (13.0) | 21 (12.4) |

かったことも述べておく必要がある。錠剤では他の剤形と異なり一定の傾向を得ることができなかった (表 4)。錠剤は製剤の特性上、味よりも小児の嚥下能力の発達や服薬への理解度がより重要になってくるためと考える。ここまでの考察で、最も多い平均回答数でも 1.40 であることに注目する必要がある。このことは日常的に服薬を試みる保護者にとって、薬剤ごとに服薬方法を変更するということが困難なことを示している可能性がある。

服薬方法によってはコンプライアンスの悪化や薬効が低下することもある⁸⁾。自宅では患者自身か保護者が服薬を行うため、薬剤ごとに適切な服薬方法の情報が提供されなければならない。表 5 では服薬方法に関する情報をどのように得ているかを聴取した。医療機関を通して情報を得ている患者の割合は非常に低く、患者もしくは保護者が問い合わせをして情報を得ている割合は 6 歳未満で 7.0%、6 歳以上では 2.4%しかおらず、医療機関側から情報提供を受けて服薬を行っている患者割合はさらに少なく、6 歳未満では 3.2%、6 歳以上では 1.2%しかない。多くの医療機関で、服薬に関する情報提供は行っていると考えられるが、患者に十分に認識されていないか、提供した情報が実際の服薬の際に実践できないことを示唆している。

今回の研究では、小児患者の自宅における服薬方法と情報の入手先を明らかにした。製剤が持つ味は服薬の可否を決定する重要な因子であるが、コンプライアンスに与える影響は多方面からの考察が必要である。さらに、小児患者では食品などを利用して服薬することが多いことを考えると、本研究で明らかにしたように、日常的に行っている服薬方法や、どのように情報を入手しているかを評価することは重要である。医療従事者は患者の具体的な服薬方法を聴取して治療を行い、適切な情報提供の方法についても検討していく必要がある。また、薬剤師は患者ごと、薬剤ごとに服薬方法の評価と薬効を損なわないような服薬方法の提供を強化する

必要がある。

文献

- 1) 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.
- 2) 小嶋純, 米子真記, 栗山猛, 佐藤千明, 土田尚. 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.
- 3) Purswani MU, Radhakrishnan J, Irfan KR, Walter-Glickman C, Hagmann S, Neugebauer R. Infant acceptance of a bitter-tasting liquid medication: a randomized controlled trial comparing the Rx Medibottle with an oral syringe. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:186-188.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 嘉屋道裕, 浅井萌子, 原崎正士, 他. 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. 日本小児臨床薬理学会誌 2013;26:102-105.
- 7) 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.
- 8) 木下弘子. 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.

- 9) 岩井直一．抗微生物薬の使いかた 服用性．小児科診療 2000;63:1692-1704.
- 10) 山本修也，相田有美子，小林悠子，他．小児の服薬に関する保護者の認識 抗菌薬を中心に．厚生連医誌 2006;15:13-17.

内科治療中に発生した小児入院患者における問題点の検討

嘉屋 道裕^{1,2)}, 角入 壽彦¹⁾

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 医療安全室

Investigation of Problems Occurred during Hospitalization in Pediatric Patients with Medical Treatment

Michihiro Kaya^{1,2)}, Toshihiko Kadoiri¹⁾

1) Department of Pharmacy, Shizuoka General Hospital

2) Department of Patient Safety, Shizuoka General Hospital

要旨

医療従事者から見て、小児入院治療中にどのような問題点が発生しているのかを明らかにする目的で本研究を行った。105人の患者カルテを後ろ向きに調査し、入院初期と後期の問題点を比較した。患者一人あたりの問題点発生数は入院初期の方が有意に多かった(入院初期の平均記載数 vs. 入院後期の平均記載数 = 11.2 ± 4.4 vs. 4.7 ± 7.7 , $P=8.95 \times 10^{-8}$)。入院後期に全体に対する割合が増加した問題点は薬剤に関連したC群(初期9.7%, 後期13.8%), 検査・処置に関するD群(初期10.6%, 後期20.9%), 態度・言動・認識に関するE群(初期13.6%, 後期19.0%)であった。

緒言

子供は大人の縮図ではなく、発育過程にあるため、患者ごとに様々な反応を示す。特に服薬コンプライアンスは小児治療に大きな影響を与えるため、これまでよく研究されてきた。服薬意思形成のプロセスや、服薬方法、製剤上の工夫などの報告があり^{1~5)}、以前我々も、小児服薬コンプライアンスの年齢推移や剤形がコンプライアンスに与える影響について報告した^{6,7)}。また、小児治療の安全やシステム面からも多く報告されている^{8~10)}。

入院治療は外来治療に比べて、量と質の両面で濃厚な治療が行われる。医療従事者の介入も増え、それに対する小児の様々な反応から、治療が阻害されるような問題点が発生する。入院中に発生する問題点として、内服薬の服薬コンプライアンスに関する報告などがあるが¹¹⁾、注射剤については少ない。また、服薬コンプライアンス以外の問題についての知見は得られていないのが現状である。

そこで、本研究では医療従事者が記載したカルテから、薬剤に関する事象の発生割合や発生時期を明らかにするとともに、小児入院治療中に、いつ、どのような問題点が挙がっていたのかを解明する目的で行った。

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2012年8月から2013年3月までに新規に入院し、内科的治療が開始となった、15歳未満の患者を対象とした。

【研究登録除外条件】

カルテ記載を行うのは主に医師、看護師、薬剤師であると予想された。特定の職種の介入がないことで評価内容が大きく変化してしまうことを避けるために、①医師、看護師、薬剤師の3職種全ての職種から直接介入が行われていない患者を除外した。さらに、同一患者の複数回の評価と積極的な治療を行わない患者の評価を除外するために、②「過去に、出生後からの正常経過観察目的以外の当院入院歴がある」、③「今回の入院が経過観察目的である」の2項目を除外条件とした。また、当院で十分な入院治療期間が提供できない患者の評価を除外するため、④「当院入院時に即日退院または転院が決定していた患者」の合計4項目を除外条件として設定した。

【入院中に発生した問題点】

当院は電子カルテシステムを採用しており、診療情報を多職種で共有している。本研究では診療録を調査して、患者のプロブレムリストとして挙げた項目と治療や入院療養の阻害、新たに特別な指示・対応が必要となった記載を入院中の問題点として定義した。各問題点を分類表(表1)に従って分類し、入院日から起算して3日目までに発生した問題点(以下、入院初期の問題点)と、4日目以降に発生した問題点(以下、入院後期の問題点)として、医師、看護師、薬剤師、ホスピタル・プレイ・スペシャリストなどのその他の医療従事者ごとに集計した。同じ問題点が複数の職種によって記載されていた場合は、一つの記載として取扱い、最もカルテ記載時刻が早かった職種の問題点として集計した。

【入院中の問題点の分類表】

問題点の分類表(表1)はA群からF群の6群からなり、各群は複数の小項目で構成されるように作成した。A群は患者自身が入院前から保持していた患者背景に起因した問題点に関連し、4項目で構成した。B群は入院時に医師が行った問診で出現していた症状を基本症状とし、基本症状の悪化や遷延に関連した問題点をB1、基本症状以外で治療や処置が行われた問題点をB2、直接の治療対象とならなかった場合や、経過観察のみとなった症状や状態変化に関

表 1. 入院中の問題点の分類表

| | A群：患者背景 | B群：症状・状態 | C群：薬剤 | D群：検査・処置 | E群：態度・言動・認識 | F群：その他 |
|---|----------------|----------|----------|----------|-------------|-----------|
| 1 | アレルギー・副作用歴 | 悪化, 遷延 | 相互作用・副作用 | 検査値異常 | 患者自身に由来 | 食事・経口摂取 |
| 2 | 投与時の問題点 | 新規症状 | 用法・用量・剤形 | 実施・継続 | 保護者, 付き添い由来 | 入院環境 |
| 3 | 生活習慣・発達・体質・治療歴 | その他 | コンプライアンス | 処置のトラブル | その他 | 家庭環境・家族状況 |
| 4 | その他 | | 他院処方・OTC | その他 | | その他 |
| 5 | | | その他 | | | |

連した問題点をB3とした。C群は入院中に使用された薬剤や、持参薬に関連した5項目で構成した。D群は検査や処置に関連する4項目で構成し、E群は患者自身に対する問題点をE1、保護者や入院中の付き添いに対する問題点をE2、それ以外の見舞い人などに起因した問題点をE3とした。F群は、いずれの群にも分類されない4項目で構成した。

【統計解析】

入院初期と入院後期の問題点の記載総数を調査対象となった患者数で除して、それぞれの平均記載数を算出した。さらに、入院初期と入院後期の問題点の平均記載数に有意な差があるのかについて統計解析を行った。入院後期の問題点の記載数の分布が非正規性であったため、Mann-Whitney's U testを用いて行い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

【倫理的配慮】

調査により得られたデータの取り扱い、被験者の秘密保護に十分配慮し、連結可能匿名化のもと行った。後ろ向き研究であるため、患者から直接同意を得ることが困難であった。そのため、当院の倫理委員会の指示で当院ホームページ上に本研究の概略と目的、研究へ不参加の表明をするための方法を情報公開し、同倫理委員会の承認を得て行った(受付番号：倫14-11-42)。

結果

【試験登録患者概要】

図1で試験概要を示した。期間中の延べ対象患者数は166人で、61人が除外条件に該当したため、試験登録患者数は105名であった。

【患者背景】

患者背景を表2で示した。対象患者の年齢分布は中央値が4歳3ヶ月で、最少が0歳1ヶ月で最大が13歳6ヶ月であった。診療主科は小児科が104例(99.0%)で、その他に頭頸部・耳鼻咽喉科が担当している症例が1例(1.0%)であった。入院日数の中央値は5日(最小値2日, 最大値31日)で、4日以上入院していた症例は93例(88.6%)であった。食事、内服または外用治療、点滴治療が開始された症例(割合)はそれぞれ、105例(100%)、92例(87.6%)、103例(98.1%)であり、開始までに経過した入院日数(標準偏差)は順に、1.06(±0.27)日、1.73

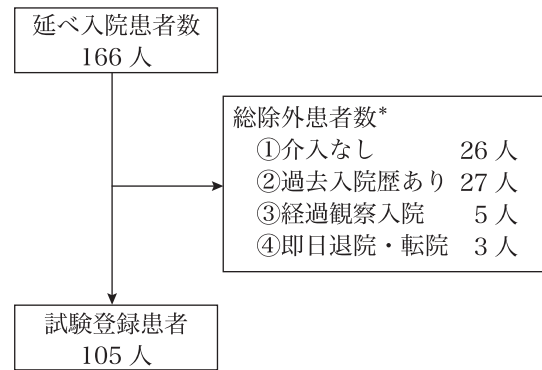


図 1. 試験概要

*除外条件に該当する場合は項目①から順に割り振られている。

(±1.62)日、1.00(±0)日であった。治療対象となった疾患もInternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th (ICD-10)の中項目グループ別に集計して示した。最も多かった疾患はインフルエンザ及び肺炎に関連した疾患で38例、次いで、気管支炎関連の疾患で19例であった。

【入院初期の問題点】

表3では入院初期の問題点の割合を示した。調査対象となった患者は試験登録患者数と同じ105人で、問題点の総記載数は1175項目、1患者あたりの平均記載数(±標準偏差)は11.2(±4.4)記載/患者であった。割合が大きい順に、B群(31.7%)、F群(17.6%)、A群(16.8%)、E群(13.6%)、D群(10.6%)、C群(9.7%)であった。

【入院後期の問題点】

入院後期に発生した問題点の割合も同様に示した(表4)。調査対象となった患者は入院日数が4日以上であった患者の93人で、問題点の総記載数は436項目、1患者あたりの平均記載数(±標準偏差)は4.7(±7.7)記載/患者であった。割合が大きい順に、B群(24.3%)、D群(20.9%)、E群(19.0%)、F群(16.1%)、C群(13.8%)、A群(6.0%)であった。

考察

今回の試験で除外条件①に該当した患者は全て、薬剤

表2. 患者背景

| 項目名 | 区分 | 例数 | 記述統計量 |
|-----------------|---|----------|----------------------|
| 年齢分布 | 中央値 (min ~ max) | | 4歳3ヶ月 (0歳1ヶ月~13歳6ヶ月) |
| 性別 | 男性 | 53 | 50.5% |
| | 女性 | 52 | 49.5% |
| 診療主科 | 小児科 | 104 | 99.0% |
| | 頭頸部・耳鼻咽喉科 | 1 | 1.0% |
| 入院日数 | 中央値 (min ~ max) | | 5 (2 ~ 31) 日 |
| 食事開始患者 | | 105 | |
| 開始までの経過日数 | 平均値±標準偏差 | | 1.06 ± 0.27 日 |
| 内服・外用開始 | | 92 | |
| 開始までの経過日数 | 平均値±標準偏差 | | 1.73 ± 1.62 日 |
| 点滴開始 | | 103 | |
| 開始までの経過日数 | 平均値±標準偏差 | | 1.00 ± 0 日 |
| 1患者あたりの服薬指導回数 | 平均値±標準偏差 | 105 | 1.98 ± 0.79 回 |
| 開始までの経過日数 | 平均値±標準偏差 | 105 | 2.12 ± 1.11 日 |
| ICD-10コード | 治療疾患 | 合計例数 (人) | |
| A09 | 感染症と推定される下痢及び胃腸炎 | 4 | |
| A41, A48 | その他の敗血症, その他の細菌性疾患, 他に分類されないもの | 2 | |
| B02/B08 | 帯状疱疹 / 皮膚及び粘膜病変を特徴とするその他のウイルス感染症, 他に分類されないもの | 4 | |
| B26 | ムンプス | 3 | |
| D69 | 紫斑病及びその他の出血性病態 | 7 | |
| E73 | 乳糖不耐症 | 1 | |
| G61 | 炎症性多発性ニューロパチー | 1 | |
| H65 | 非化膿性中耳炎 | 3 | |
| I88 | 非特異性リンパ節炎 | 1 | |
| J03/J05/J06 | 急性扁桃炎 / 急性閉塞性咽頭炎及び咽頭蓋炎, 多部位および部位不明の急性上気道感染症 | 8 | |
| J10/J12/J15/J18 | インフルエンザが分離されたインフルエンザ / ウイルス肺炎 / 細菌性肺炎 / 肺炎, 病原体不詳 | 38 | |
| J20/J21 | 急性気管支炎, 急性細気管支炎 | 19 | |
| J46 | 喘息発作重積状態 | 7 | |
| K56 | 麻痺性イレウス及び腸閉塞, ヘルニアを伴わないもの | 1 | |
| L03, L04 | 蜂巣炎, 急性リンパ節炎 | 3 | |
| M30 | 結節性多発性動脈炎及び関連病態 | 6 | |
| N30, N39 | 膀胱炎, 尿路系のその他の障害 | 6 | |
| R50 | 不明熱 | 5 | |
| R56 | けいれん, 他に分類されないもの | 1 | |

師が直接介入していなかったために発生した (図1)。これ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や主治医から服薬指導許可が下りない患者もいなかった。

表2で, 患者背景を示した。登録患者に性別の偏りはなく, 治療対象となった疾患は主として呼吸器感染症であったが, その他にも様々な疾患が治療対象となっていた。入院当初, 外科的治療が強く想定された患者がおり, 1名だけ

頭頸部・耳鼻咽喉科が診療主科となったが, 外科的治療を要することなく退院した。当院では付き添い可能な年齢範囲は特に定めていないが, 付き添い入院であった患者割合は記録が不十分で調査困難であった。なお, 治療対象となった疾患数が試験登録患者数より多いのは, 治療対象が複数ある患者がいたためである。ここまでで示したように, 幅広い年齢と適切な性別の分布, 様々な疾患に罹患した小児患者を対象に, 入院治療中に発生する問題点を広く検証することが可能であった。

表 3. 入院初期の問題点 (%)

| 記載職種 | 医師 | 看護師 | 薬剤師 | その他 | 合計 |
|-------------------------------------|------|------|------|-----|-------|
| 問題点の総記載数：1175 項目 (対象患者数：105 人) | | | | | |
| *平均記載数 (±標準偏差)：11.2 (± 4.4) 記載 / 患者 | | | | | |
| A 群割合：16.8% | | | | | |
| A1 | 6.6 | 1.5 | 4.6 | 0.0 | 12.7 |
| A2 | 1.0 | 2.0 | 52.3 | 0.0 | 55.3 |
| A3 | 8.6 | 4.6 | 9.6 | 1.5 | 24.4 |
| A4 | 5.6 | 0.5 | 1.5 | 0.0 | 7.6 |
| 合計 | 21.8 | 8.6 | 68.0 | 1.5 | 100.0 |
| B 群割合：31.7% | | | | | |
| B1 | 7.8 | 28.8 | 2.2 | 0.3 | 39.0 |
| B2 | 7.5 | 13.7 | 3.5 | 0.3 | 25.0 |
| B3 | 8.9 | 25.3 | 1.9 | 0.0 | 36.0 |
| 合計 | 24.2 | 67.7 | 7.5 | 0.5 | 100.0 |
| C 群割合：9.7% | | | | | |
| C1 | 4.4 | 0.0 | 11.4 | 0.0 | 15.8 |
| C2 | 0.0 | 1.8 | 11.4 | 0.0 | 13.2 |
| C3 | 1.8 | 18.4 | 12.3 | 0.0 | 32.5 |
| C4 | 4.4 | 10.5 | 14.0 | 0.0 | 28.9 |
| C5 | 0.9 | 1.8 | 7.0 | 0.0 | 9.6 |
| 合計 | 11.4 | 32.5 | 56.1 | 0.0 | 100.0 |
| D 群割合：10.6% | | | | | |
| D1 | 16.8 | 2.4 | 5.6 | 0.0 | 24.8 |
| D2 | 8.0 | 49.6 | 6.4 | 0.0 | 64.0 |
| D3 | 2.4 | 1.6 | 1.6 | 0.0 | 5.6 |
| D4 | 4.0 | 1.6 | 0.0 | 0.0 | 5.6 |
| 合計 | 31.2 | 55.2 | 13.6 | 0.0 | 100.0 |
| E 群割合：13.6% | | | | | |
| E1 | 6.3 | 48.8 | 3.8 | 5.6 | 64.4 |
| E2 | 8.8 | 17.5 | 5.0 | 3.1 | 34.4 |
| E3 | 0.0 | 0.6 | 0.0 | 0.6 | 1.3 |
| 合計 | 15.0 | 66.9 | 8.8 | 9.4 | 100.0 |
| F 群割合：17.6% | | | | | |
| F1 | 7.2 | 28.5 | 3.9 | 0.0 | 39.6 |
| F2 | 1.4 | 14.0 | 1.0 | 1.4 | 17.9 |
| F3 | 21.3 | 12.1 | 1.0 | 1.9 | 36.2 |
| F4 | 3.4 | 1.9 | 0.5 | 0.5 | 6.3 |
| 合計 | 33.3 | 56.5 | 6.3 | 3.9 | 100.0 |

*問題点の平均記載数が入院後期 (表 4) と比較して有意に多かった ($P=8.95 \times 10^{-8}$)

表 3, 4 では入院初期の問題点と入院後期の問題点を示した。患者一人当たりの平均記載数では入院初期の問題点の記載数が有意に多かった (入院初期の平均記載数 vs. 入院後期の平均記載数 = 11.2 ± 4.4 vs. 4.7 ± 7.7 $P=8.95 \times 10^{-8}$)。小児は成人と異なり、医療従事者の指示に従えないことも多々あり、ストレスへの耐性も低いと考えられる。そのため、可能な限り早期に問題点を抽出して解決することが、その後の良好な治療環境の提供に必要であると考えられる。それぞれの群の全体に対する割合の増減に着目すると、A 群は入院初期の問題点としては 16.8%で、全体で 3 番目に多い問題点であったが入院後期では 6.0%に低下しており、最も少ない問題点となった。A 群はアレルギーや副作用歴、服薬不可能な剤形、特殊な服薬方法に関する問題点なので、より早い時期に正確な情報を入手し、治療が安全に提供されるように努めなければならない。B 群は入院期間中を

表 4. 入院後期の問題点 (%)

| 記載職種 | 医師 | 看護師 | 薬剤師 | その他 | 合計 |
|------------------------------|------|------|------|------|-------|
| 問題点の総記載数：436 項目 (対象患者数：93 人) | | | | | |
| *平均記載数：4.7 (± 7.7) 記載 / 患者 | | | | | |
| A 群割合：6.0% | | | | | |
| A1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| A2 | 0.0 | 3.8 | 61.5 | 0.0 | 65.4 |
| A3 | 15.4 | 3.8 | 3.8 | 11.5 | 34.6 |
| A4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 合計 | 15.4 | 7.7 | 65.4 | 11.5 | 100.0 |
| B 群割合：24.3% | | | | | |
| B1 | 13.2 | 18.9 | 0.9 | 0.9 | 34.0 |
| B2 | 11.3 | 13.2 | 1.9 | 0.9 | 27.4 |
| B3 | 10.4 | 26.4 | 1.9 | 0.0 | 38.7 |
| 合計 | 34.9 | 58.5 | 4.7 | 1.9 | 100.0 |
| C 群割合：13.8% | | | | | |
| C1 | 5.0 | 3.3 | 18.3 | 0.0 | 26.7 |
| C2 | 5.0 | 3.3 | 11.7 | 0.0 | 20.0 |
| C3 | 1.7 | 21.7 | 20.0 | 0.0 | 43.3 |
| C4 | 1.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.7 |
| C5 | 0.0 | 1.7 | 6.7 | 0.0 | 8.3 |
| 合計 | 13.3 | 30.0 | 56.7 | 0.0 | 100.0 |
| D 群割合：20.9% | | | | | |
| D1 | 29.7 | 0.0 | 4.4 | 0.0 | 34.1 |
| D2 | 2.2 | 44.0 | 4.4 | 1.1 | 51.6 |
| D3 | 3.2 | 6.6 | 1.1 | 0.0 | 11.0 |
| D4 | 1.1 | 2.2 | 0.0 | 0.0 | 3.3 |
| 合計 | 36.3 | 52.7 | 9.9 | 1.1 | 100.0 |
| E 群割合：19.0% | | | | | |
| E1 | 4.8 | 24.1 | 1.2 | 13.3 | 43.4 |
| E2 | 7.2 | 25.3 | 12.0 | 6.0 | 50.6 |
| E3 | 0.0 | 6.0 | 0.0 | 0.0 | 6.0 |
| 合計 | 12.0 | 55.4 | 13.3 | 19.3 | 100.0 |
| F 群割合：16.1% | | | | | |
| F1 | 7.1 | 31.4 | 1.4 | 1.4 | 41.4 |
| F2 | 0.0 | 22.9 | 0.0 | 2.9 | 25.7 |
| F3 | 4.3 | 7.1 | 1.4 | 2.9 | 15.7 |
| F4 | 1.4 | 7.1 | 4.3 | 4.3 | 17.1 |
| 合計 | 12.9 | 68.6 | 7.1 | 11.4 | 100.0 |

*問題点の平均記載数が入院初期 (表 3) と比較して有意に少なかった ($P=8.95 \times 10^{-8}$)

通して最も回答割合が多かった。特徴的な変化は認められなかったが、記載されていた問題点の絶対数は入院初期の方が多かったことから、入院初期では特に患者評価を頻回に行って、治療やケアプランを立案し、容態の変化に即した治療を提供する必要がある。C 群の全体に対する割合は入院後期で増加したが (13.8%)、予想に反してあまり多くなかった。これは、本研究が薬剤師の介入が必須となっており、入院中に服薬が開始される以前に、家庭での服薬状況や服薬可能な剤形の評価などの薬剤に関する支援が入っているためかもしれない。入院初期では持参薬の入院前の服薬状況に関連した問題点や持参薬の継続指示があるが、実際には持ち込んでおらず服薬していなかった例、薬手帳に記載の無い薬剤を継続服薬していたなどの問題点が多かった。入院後期では内服・外用薬が開始となっている患者の割合が多くなるため、C2, C3 項目が問題点として増え、副作

用の発現でC1項目が増加したと考える。D群も入院後期で全体に対する回答割合が約2倍に増加した。小児は体動も多く、点滴ルートの確保が困難である。また、治療の意義の理解不足から吸入処置を嫌がるなどの行為があるため、D2項目が入院期間を通して高かったと考える。また、点滴施行の長期化する入院後期で点滴漏れやルートを固定するテープを貼っている部分の皮膚かぶれなど、注射剤に関連した問題点として、D3項目の割合が多くなった。E群全体の割合は入院期間を通して大きな変化はないが、入院後期ではE1項目が減少して、E2項目が増加した。これは、医療従事者による濃厚な治療で不安感を表出するために、入院初期では患者本人の問題が多かったのに対し、入院後期では入院長期化による保護者への負担が増加するために保護者の問題が多くなったと考える。社会資源や医療制度も含めて小児治療を継続するための方策を検討していく必要がある。F群で最も多かったのは食事に関するF1の項目であった。一時的な絶食によって患者へ新たな対策が必要となる場合や、患者ごとに離乳食の段階が異なるために新たな入院食指示などが問題点として挙げられた。

職種ごとの問題点の記載数は入院期間を通して看護師が最も多かった。患者と最も多く接する時間が長いことに起因する。その多くが、患者の状態や、処置、態度や言動に関連したB群、D群、E群であったこともこの考えを支持する。特定の職種が提起した問題点をどのように有効な情報として多職種で共有していくかは今後の重要な課題である。

今回の研究で、入院中にどのような問題点が発生するかを明らかにした。当院小児科病棟は他科との混成病棟である。医療従事者の指示を理解し、従うことが不可能と判断された患児は原則的に保護者付き添いのもと入院が許可されるが客観的な判断基準はない。ホスピタル・プレイ・スペシャリストが在籍しており、付き添いの保護者の一時的な外出などの対応も可能である。その他にも、面会時間は13時から20時までなど、当院独自のルールやコンセプトの要因もあるので、各病院での問題点は完全に一致はしないであろう。しかし、本研究のように問題点を職種ごとに収集したことは(表3,4)、情報共有の重要性を考察するのに非常に有用である。情報を共有することで、多角的な視点でより早く患者の問題点に対応していくことが可能になると考える。今後は、個々の問題点への具体的な対策や有効な情報共有のあり方について検討を進めていきたい。

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) 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.
- 4) Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets(ODMTs)-a novel solid oral dosage form for paediatric use. Eur J Pharm Biopharm 2011;78:462-469.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 嘉屋道裕, 浅井萌子, 原崎正士, 他. 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. 日本小児臨床薬理学会誌 2013;26:102-105.
- 8) 飯泉哲哉. 小児科クリニックにおけるリスクマネジメント-医者として, 監督者として, 経営者として-. 小児科診療 2010;63:1458-1464.
- 9) 益田倫夫, 村山学子, 高田雄三, 向田政博. 歯科治療中にアナフィラキシーショックを呈した1幼児司法解剖例-小児におけるラバーダムシート使用上の問題点-. 日法医誌 2006;60:120-124.
- 10) 加藤隆, 清原鋼二, 宮田理英, 谷口聡. 小児科における投与量警告システムの検証. 日本病院薬剤師会雑誌 2014;50:495-498.
- 11) 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.