

# 日本小児臨床薬理学会雑誌

第30巻

第1号

平成29年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 30 No. 1

2017

巻頭言	本田 雅敬	
総説		
感染症の迅速診断キットと臨床薬理学	田中 敏博	1
原著論文		
北海道道北地域におけるロタウイルスワクチン導入前後の腸重積の発症頻度	坂田 宏	7
エドキサバンのヒト乳汁移行の検討 —妊娠・産褥期に処方する		
経口抗凝固薬 (NOAC) における問題点	河田 興・他	12
新生児への胃管投与における薬剤通過性の改善方法の検討	須田沙也加・他	15
我が国の総合周産期母子医療センター NICU における		
治験・臨床試験実施体制の現状	平野 慎也	20
新生児診療における適応外注射用薬剤の使用状況の検討	藤田 基資・他	27
未熟児を対象とした治験における同意取得に関するアンケート調査	宮部 祐子・他	33
当院における小児院内約束手薬の使用状況と課題	久保美由紀・他	38
小児在宅中心静脈栄養療法における薬剤師の役割	川名三知代・他	42
新生児集中治療室 (NICU) で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究; 添付文書の記載	新居広一郎・他	48
新生児におけるレボフロキサシン (クラビット®) 点眼薬治療の検討	近藤佳代子・他	53
代謝能の発達過程を考慮してボノブラザンフマル酸塩の		
小児投与量を設定した4症例	佐藤 香子・他	58
ガバペンチンが神経因性疼痛に著効したギラン・バレー症候群の1例	四家 達彦・高橋 孝雄	60
小児慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド懸濁製剤の実用化に資する運用方法の検討	齊藤 順平・他	63
【第43回日本小児臨床薬理学会学術集会関連】		
特別講演		
処方せんとお薬手帳の電子化にみる課題について	石川 広己	69
教育講演1		
新生児の薬物動態からみた薬の使い方	福田 剛史	71
教育講演2		
こどもへの向精神薬の使い方	岡田 俊	79
シンポジウム: 散薬の問題点と使い方		
座長 入江 徹美・三浦 大		85
小児用散剤の特徴と問題点	石川 洋一	86
日本固有のカルチャー 散薬小児分包と分包機の発展	森 和明	90

(裏表紙へ続く)

日本臨床誌

Jpn J Dev  
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

患者さまの服薬アドヒアランス向上に向けた分包機性能の向上	朝来野英彦	92
散剤調剤を考える	伊東 明彦	93
<b>ミニシンポジウム：小児への説明と同意の行い方－臨床研究の視点で－</b>		
座長 友常 雅子・田中 敏博		97
こどもにおける説明と意思決定	松井 健志	98
臨床場面で感じるこどもの病気・医療に対する認識と臨床試験の説明の難しさ	井阪久美子	99
臨床現場で悩む、子どもへの説明と同意	友常 雅子	100
<b>小児薬物療法薬剤師セミナー</b>		
ヒブ、肺炎球菌ワクチン導入後の小児侵襲性感染症に対する抗菌薬治療の変化	齊藤 昭彦	101
小児の尿路感染症の抗菌薬療法	堀越 裕歩	102
抗インフルエンザ薬の適応と選択	荘司 貴代	106
<b>モーニングセミナー</b>		
免疫抑制薬の体内動態の特徴とその使い方	竹内 裕紀	107
薬物動態からみたシクロスポリンの使い方－臨床医の立場から－	幡谷 浩史	108
<b>ランチョンセミナー1</b>		
難治性ネフローゼ症候群における薬の使い方－リツキシマブ療法の現状と課題－	伊藤 秀一	111
<b>ランチョンセミナー2</b>		
小児造血細胞移植における薬の使い方－新しいGVHD 予防と合併症対策－	松本 公一	117
<b>共催セミナー1</b>		
安全な薬の使い方－安全な投薬のための職員教育－医療安全管理者・看護師の立場から－	中田 尚子	123
安全な薬の使い方－小児薬用量のチェック体制－沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 薬局の取り組み	比嘉 綾子・他	129
<b>共催セミナー2</b>		
QT を延長する薬の使い方	岩本 眞理	133
<b>投稿論文</b>		
小児による医薬品の誤飲事故に対する保護者の意識調査	山本 秀紀・他	135
<b>大西記念小児臨床薬理学会賞</b>		
小児に対するバンコマイシン初期投与法のモデリング&シミュレーションによる評価	橋本 直人	139
<b>一般演題（抄録）</b>		
OTC 医薬品の適正使用後にオピオイド中毒に至った女兒例	仲岡佐智子・他	147
トランスポーターの寄与を考慮したヒトでの薬物乳汁移行の予測	伊藤 直樹	148
小児生体肝移植後患者におけるタクロリムス血中濃度 / 投与量比の推移と、それに影響を与える因子についての検討	庄司 健介・他	149
Physiologically Based Pharmacokinetic Model を用いた小児におけるホスフェニトイン初回投与時のフェニトイン血中濃度予測	中國 正祥・他	150
難治性頭痛を有する虚血発症型もやもや病患者におけるアスピリンの有効性に関連する要因の検討	柏瀬しのぶ・他	151
小児における CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 遺伝子多型とワルファリン至適投与量の関連：系統的レビュー・メタ解析	竹内 正宜・他	152
ワルファリン感受性遺伝子多型；VKORC1,CYP2C9,CYP4F2,GGCX が日本人小児のワルファリン投与量に対する影響についての検討	若宮 卓也・他	153
小児慢性心不全に対するカルベジロール投与に関する調査	山里 久子・他	154
選択的セロトニン再取り込み阻害薬の胎内暴露と自閉症発症との関連：系統的レビュー・メタ解析	小林 徹・他	155

## 【巻 頭 言】

# 「第 43 回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して」

第 43 回日本小児臨床薬理学会学術集会を 2016 年 11 月 11 日, 12 日に東京浜松町のアジュール竹芝で開催いたしました。779 名の参加, 44 題の一般演題といずれも過去最高となり, 皆様のご協力ありがとうございます。会長講演, 特別講演 1 題, 教育講演 2 題, シンポジウム 2 題, 共催セミナー 5 題, 小児薬物療法薬剤師セミナーのプログラムで行いました。

当学会は小児薬物療法認定薬剤師の認定に関わる学会になり, 薬剤師の参加が年々増加し, 今回 606 人が薬剤師でした。薬剤師の方々にも役立つように今回は「こどもの薬の使い方」をテーマにしました。薬を使用する上で小児は成人と異なる様々な課題があります。これらの課題や解決法, 適正使用を医師, 薬剤師の方々に実践的に知っていただく良い機会となり, 私も色々勉強させていただきました。

講演は腎機能障害, 新生児薬物動態, QT 延長, 向精神薬, 誤投薬 (医療安全), 免疫抑制薬薬物動態, 造血細胞移植, 難治性ネフローゼ症候群のそれぞれの薬の使い方について専門の先生方からご講演をいただき, またシンポジウムでは「散薬の問題点と使い方」, 「小児の同意と説明のしかた」, 小児薬物療法薬剤師セミナーでは「小児感染症における薬の使い方」を取り上げました。特に日本独自に発展してきた散薬 (錠剤つぶし, 脱カプセルを含む) のシンポジウムはメーカーにも参加していただき, 薬事日報にも【小児臨床薬理学会】散剤文化を小児薬開発に - 薬剤師がエビデンス発信を」と取り上げられました。日本では散薬分包機の精度も良く使用しやすい。もし無ければ小児に薬を投与することは処方側もご家族も困ることになります。一方海外では散薬の文化が無く, 日本独自の発展が日本での海外製剤の使用や日本の製剤の海外使用を妨げる要因となります。また特別講演では日本医師会の石川広己先生から ICT を利用したお薬手帳や医師会, 厚生労働省の ICT の今後の医療への有用性を話していただきました。その他のシンポジウムや教育講演, 共催セミナーなどもきわめて有用でしたが紙面の都合で省略させていただきますが, 薬の適正使用の課題や上手に薬を使用するにはどうすれば良いかを話していただき参考になり, 演者の方々には深謝します。

一般演題は 44 題で, 様々なジャンルの興味深い演題が多く見られました。例年同様, 優れた演題をプログラム委員にプレナリー演題として 8 題選んでいただき, 当日プログラム委員の方に採点いただき, 最優秀演題に賞を差し上げる試みを行いました。プレナリーの演題はいずれも優れていましたが, 国立成育医療研究センター 庄司健介先生の「小児生体肝移植後患者におけるタクロリムス血中濃度 / 投与量比の推移とそれに影響を与える因子についての検討」が最優秀演題を受賞されました。

全体として感じたのは薬剤師の方々が非常に熱心で, 朝から終了まで席を立たず演題を聞かれている様子で, 医師だけの学会では常に会場が一杯とは限らないのでその点は驚かされました。

最後になりますが, 参加者の方々, 快く引き受けていただいた教育講演やシンポジウムの演者の方々, 運営にご協力いただいた運営委員, プログラム委員の方々, また最後に約 2 年にわたって熱心に色々対処してくれた事務局に深謝いたします。

第 43 回日本小児臨床薬理学会年会 会長

本田 雅敬

# 総説

## 感染症の迅速診断キットと臨床薬理学

田中 敏博

JA 静岡厚生連静岡厚生病院 小児科

Rapid diagnostic test kits for Infectious diseases and Clinical Pharmacology

Toshihiro Tanaka

Department of Pediatrics Shizuoka Kosei Hospital

### 要旨

感染症の迅速診断キットは、A群β溶血連鎖球菌用の製品がアメリカで登場し、ほどなく我が国にも導入された。我が国では、インフルエンザ用の製品の発売をきっかけに、日常診療の中に広く深く浸透した。対象とする病原微生物の種類も増え、製品自体への工夫も重ねられて、現在に至る。迅速診断キットは、感染症の原因となっている微生物を捉えることが目的であるが、それによって抗菌薬や抗ウイルス薬の投与の判断材料になるなど、治療内容にも影響していくことから、臨床薬理学とも密接に関係している。しかしながら近年では、迅速診断キットの特性が十分に理解されないまま、検査の実施ばかりが求められる風潮が高まっている。迅速診断キットは、感染症の診療の中で総合的な判断の参考として適正に利用され、至適な治療に結び付けられていくことが期待される。

### はじめに

臨床薬理学とは、実際の臨床の現場で用いられる薬を巡り、投与される患者との関係で生じ得る様々な事象を扱う学問である。その薬を使用するに至るプロセスや、薬に類するものまで含めて対象と捉えれば、広義の臨床薬理学として論じることができよう。

感染症の迅速診断キット（以下、キット）は、試薬、医薬品として位置付けられ、その判定の結果も考慮して疾患の診断がなされて治療薬の使用へと結びついていく。昨今の我が国の日常診療の現場においては不可欠と言っても過言ではない存在になっており、臨床薬理学とも密接な関係にあることは疑う余地がない。

### 日常診療と迅速診断キット

感染症を引き起こす原因となっている細菌、ウイルス、真菌といった病原微生物を特定する目的で、各種の検査が実施される。この中で、それぞれの微生物に特有の成分を感知し、検体中にその微生物の存在、あるいは存在の可能性を探ろうとする方法の一つが「抗原検出」である。

近年では、遺伝子学的手法を用いたより鋭敏な reverse

transcription polymerase chain reaction: RT-PCR 法, polymerase chain reaction : PCR 法, loop-mediated isothermal amplification: LAMP 法等の抗原検出の手法が汎用化されてきている。しかしながら、一般の臨床の現場における抗原検出の方法としては、キットが最も用いられ、浸透している現況である。

### 歴史

医学論文の中にキットに関連した事項が初めて登場するのは、1980年代半ばのことであり、アメリカ発、A群β溶血連鎖球菌（以下、溶連菌）についてである<sup>1)</sup>。

ほどなくして1987年、本邦にも溶連菌による感染症の診断用の製品（旧ダイナポット（現アポットジャパン）社製）が導入された。その2年後、1989年には、同社よりロタウイルス、クラミジア（*Chlamydia trachomatis*）、RSウイルスと、順次対象の微生物が拡大され、製品が上市された。

キットが急速に普及し、一般市民にも身近でなじみの深い存在となる転機は、インフルエンザ用の製品の登場である。現在では多くの会社が競い合い、毎年のように新製品が世に送り出されているが、その第一号（日本ベクソン・ディッキンソン社製）の上市は1999年1月であった。

その後、各種の病原微生物に関してキットの開発が進み（表1）、日常診療の中に浸透していったことは周知のとおりである。

### 測定原理

現在、我が国で日常診療に用いられるキットの基本的な測定原理は、ペーパークロマトグラフィーと抗原抗体反応、それに種々の抗体標識法を組み合わせたイムクロマト法による<sup>2)</sup>。

判定部には、標的とする微生物の特異的な抗原に対する抗体がライン状に塗布されている。前処理液を用いて処理された検体が所定の部位に滴下され、そこに含まれる抗原が判定部の抗体と結合すると、試薬の発色成分によって青や赤紫として視認される。反応の場合（メンブレン）に検体が毛細管現象によって染みていく方式による免疫法の検査をイムクロマト法と称する<sup>3)</sup>。

表1. 迅速診断キットで捉えられる病原微生物の種類

細菌	ウイルス
A群連鎖球菌	ロタ
C.difficile	RS
H.pylori	アデノ
レジオネラ	インフルエンザ
大腸菌 O157	ノロ
肺炎球菌	ヒトメタニューモ
結核菌	デング熱
肺炎マイコプラズマ	単純ヘルペス
クラミジア・トラコマティス	水痘・带状疱疹

発色させる方法は製品で異なり、酵素免疫測定法（抗体を酵素で標識し、基質と反応させて発色させるもの）、金コロイド法（抗体に着色粒子として金コロイドを結合させたもの）<sup>3)</sup>、カララテックス法（抗体に着色粒子としてカララテックスを結合させたもの）等が用いられている。

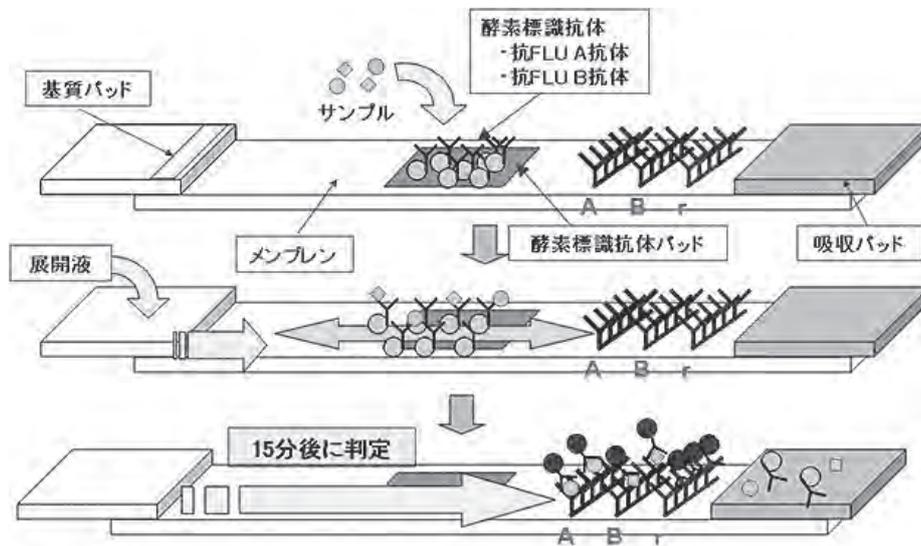
これまでは目視確認によりなされてきた発色部分の判定であるが、近年、専用機器を用いた自動化の試みが一部の製品では進められている。

**検体採取**

◇検体の種類

対象とする微生物やその感染部位により、鼻汁、咽頭ぬぐい液、喀痰等の気道分泌物、眼脂、中耳液、尿、便、血液等、

(1) 酵素免疫測定法による発色



(2) 金コロイド法による発色

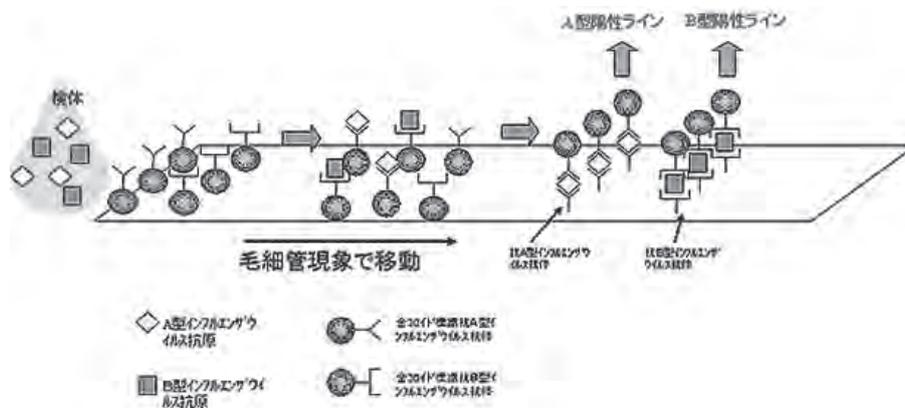


図. インフルエンザの迅速診断キットの仕組み<sup>3)</sup>

一般社団法人日本臨床検査薬協会（JACRI）ホームページより許可を得て引用  
<http://www.jacr.or.jp/topics/01influ/02.html>

検査に供される検体の種類は様々である。基本的に微生物が感染している部位からの、あるいは感染によって微生物もしくは微生物の成分が析出し得る分泌物や産出物が、検査に用いられる検体となる。なお、体外診断薬として認可されるにあたり、製品ごとに定められた検体の種類がある。

適切な部位からの適切な方法による検体の採取は、キットの精度を確保し、正しい感染症の診断につなげるために不可欠である。

同じアデノウイルスであっても、感染部位、感染症の種類によって、必要とされる検体は角結膜ぬぐい液（眼脂）、鼻汁 / 咽頭ぬぐい液、便と、様々である。

肺炎マイコプラズマの場合、検体は咽頭ぬぐい液であるが、感染部位を考慮すればより下気道に近い部位からの採取が望ましい<sup>4)</sup>。

インフルエンザウイルスについては、検体として鼻汁や咽頭ぬぐい液が用いられる。鼻汁の場合、綿棒を用いた鼻腔ぬぐい液、吸引チューブを用いた鼻腔吸引液、サランラップ等を利用した鼻かみ液等、採取方法の工夫も凝らされ、その相違によるキットの感度と特異度への影響もデータとして示されている<sup>5)</sup>。検体採取が困難なことも少なくない小児では、検査の精度をにらみつつ、より確実な検体採取の方法の選択が必須である。

◇採取器具

検体を確保するために綿棒や採便容器などが用いられるが、一般的にキットに付属品としてセットされた状態で提供される。特に綿棒は、様々な種類の検体の採取の目的で頻用される。綿棒の場合、検体をからめとったり吸収したりして抗原量を確保するフェーズと、検体処理によって綿棒に付着した抗原をリリースしてキットと反応させるフェーズがある。この両フェーズにおいて至適な量があり、開発段階で各社、各製品で至適な検査条件が得られるよう採取器具の選定、設計がなされていると考えるべきである<sup>2)</sup>。

綿棒を筆頭に、キットにセットされた付属品（採取器具、滴下器具、処理液、試薬等）は、正確な検査結果、すなわちより高い感度と特異度を得るために、異なる製品間で共用はしない。

**迅速診断キットに求められる要件 (表2)**

今日の状況にまでキットが普及した要因として考えられるものを表2に列記した。①～⑥の各事項にわたる総合的な気軽さ、手軽さが、医療側にも患者側にも広く受け入れられた最大のポイントと考えられる。

臨床検査の一手段としては、⑥の「精度」が本来は最も重要である。近年の製品は開発が進み、技術的にも非常に高いレベルに達していると考えられるが、感度 / 特異度は100%ではない。抗原検出の標準法とも言うべきPCR法や細菌培養法の結果とはすべてが一致するわけではない。それでも日常診療の中で迅速診断キットが重宝される理由は、①～⑤が十分に満足のいく状況であるので、⑥の精度についてはある程度のものであればよしとする、という一般的な認識が根底にあるのであろう。

**迅速診断キットが役立つ状況 (表3)**

日常診療の中で、他の検査や診断方法ではなく、キットが用いられ、その特性が生かされてこそ考えられる場面を表3に示した。

A)の病原体の探索は、キットの最も根源的な使われ方である。診察の流れで溶連菌による咽頭炎を疑うが、諸症状や身体所見から確定し切れないような時に、キットの陽性判定も踏まえて総合的に診断を前進させ、適切な抗菌薬による治療につなげることができる。あるいは、上気道炎の症状と所見で、高熱が続き、血液検査データでも強い炎症所見を呈しているが、咽頭ぬぐい液を用いたアデノウイルスのキットで陽性判定を得て、抗菌薬を使用せずに経過観察を継続させるといった判断が可能になる。

B)は、A)のような用い方の副産物として、情報が積み重ねられていく結果としての、サーベイランス的な機能である。ただし、保険診療の枠組みの中で、初めからそれを目的として検査を実施していくことは適切ではない。また、本来的な地域のサーベイランスは保健所等の主導で、必要に応じてより精度の高い検査法を用いて進められるべきものである。

C)は、検査の実施が当該患者の診療方針に影響を与えるものではなく、必須ではないが、入院の場合の大部屋への配置や個室隔離の決定のため、迅速性が最優先されて使用が

表2. 迅速診断キットに求められる要件

<ul style="list-style-type: none"> <li>① 容易にかつ低侵襲で検体が確保される。</li> <li>② 大掛かりな設備を必要としない。</li> <li>③ 操作が簡便である。</li> <li>④ 短時間で検査結果が得られる。</li> <li>⑤ 安価に実施可能である（保険収載されている）。</li> <li>⑥ 検査結果の精度が高い（高い感度および特異度）。</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

表3. 迅速診断キットが役立つ状況

<ul style="list-style-type: none"> <li>A) 病原体が判明することにより診断や治療に結び付く。</li> <li>B) 地域における感染症流行状況を把握する。 (サーベイランス)</li> <li>C) 入院患者のベッドコントロールのための情報に供する。</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

やむを得ない状況もあるものと推定される。

このほか、医療者側の学問的な興味を満たす目的や、学校や園などが出席停止の判断の根拠とするために実施を要求する社会的な目的でのキットの使用も想定される。しかしながら、これらは前述の「迅速診断キットに求められる要件」の①～⑤に由来する手軽さが故である一方、⑥の精度についての議論が軽視された状況とも考えられる。少なくとも保険診療として実施されるべきものではない。

### 迅速診断キットの判定の理解

ある微生物に関して、キットが陽性判定であることは採取された検体に当該微生物の抗原が含まれている可能性を、陰性判定であることは抗原が含まれていない可能性を、それぞれ示唆する。ただし、ここで2つの点に注意をしなければならない。

あえて“可能性”としたのは、キットの感度、特異度が決して100%ではないからである。対象とする微生物や製品によって差はあるものの、PCR法並みの検査精度を求めることは困難であり、一定の割合で偽陰性、偽陽性を呈し得る。

前述の要件で示した通り、完璧な精度ではない点を補って余りある様々な利点がある用いられている検査方法である。判定結果がすべてであるかのように用いることは適切でなく、精度のレベルを理解し、その限界を踏まえた上で日常診療の中で用いていく姿勢が重要である。

もう一点、抗原の有無は、微生物の存在の可能性の有無を示しているだけで、感染症の有無、あるいはその時間経過や感染性を説明するものではない、ということの理解である。溶連菌などで指摘されること<sup>6)</sup>であるが、咽頭ぬぐい液で検出されたとしても、単に保菌の状態であって、病原体としての意味はない、つまりそれによる感染症としては成立していない場合もある。また、キットが捉えるのは特定の抗原物質、すなわち当該微生物に特異的な蛋白成分であって、その微生物そのものではない。したがって、感染症の初期であるのか、ピークであるのか、治癒期に残存する微生物の残骸に反応しているだけで感染性はないのか、その違いは示されない。

表4に、2016/2017シーズンに当科で採取した鼻汁検体（鼻腔吸引液）を用いた、インフルエンザウイルスに関するキットによる検査と、RT-PCR法およびウイルス分離法との

表4. 2016/2017シーズンにおけるインフルエンザウイルスの検査診断

		RT-PCR法			計
		型	A	B	
迅速 診断 キット	A	52	0	0	52
	B	0	0	0	0
	陰性	19	1	46	66
	計	71	1	46	118

感度：  
 A)  $52/71 = 73.2\%$   
 B)  $0/1 = 0\%$   
 特異度： $46/46 = 100\%$   
 陽性的中率：  
 A)  $52/52 = 100\%$   
 B) —  
 陰性的中率： $46/66 = 69.7\%$

		ウイルス分離法			計
		型	A	B	
迅速 診断 キット	A	50	0	2	52
	B	0	0	0	0
	陰性	4	0	62	66
	計	54	0	64	118

感度：  
 A)  $50/54 = 92.3\%$   
 B) —  
 特異度： $62/64 = 96.9\%$   
 陽性的中率：  
 A)  $50/52 = 96.2\%$   
 B) —  
 陰性的中率： $62/66 = 93.9\%$

\* 迅速診断キットを用いた検査は、クイックナビ™Flu（デンカ生研）を用いて静岡厚生病院小児科で実施。検体は鼻腔吸引液。  
 \* RT-PCR法およびウイルス分離法は、新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野の研究室にて実施。

結果の比較を示す。ゴールドスタンダードを高精度で抗原を捉える RT-PCR 法とするか、生きたウイルスを検出するウイルス分離法にするかによって、キットの精度の評価が大きく異なることがわかる。

こうしたキットは、特性を踏まえて、実際の診療の中で総合的に判断するために参考とする材料の一つとして生かされていくべきである。判定のプラス/マイナスの結果ありきで、それだけに基づいて診断をする、あるいは治療を進めるべきではない。

## 迅速診断キットと臨床薬理学

インフルエンザウイルスのキットが登場してからの約 20 年間で、必ずしも適切でないと思われる形での使用のされ方も見受けられる<sup>7)</sup>。特に、診療のプロセスの一段階としてキットの使用が位置付けられるべきところ、その実施を求めて医療機関を受診するなど、手段が目的化した状態は、すでに患者側のみならず、それにあがなえずに医療者側にも浸透してしまっている。

また、キットの特性、特に精度の限界を考慮すると、その判定結果のみから従って抗菌薬や抗ウイルス薬の投与の可否を決定することは適切ではない。投薬の前提が揺らぐとすれば、それは臨床薬理学の展開にも影響がおよぶ。一部のインフルエンザに関する臨床研究<sup>8)</sup>では、キットの結果に基づいて解析がなされ、ワクチンの有効性が論じられているが、臨床薬理学的な見地からも注視していくべきである<sup>9)</sup>。今一度、キットを用いる意味を考え、用い方を見直すべき時機である。

現場のニーズは、より速く、より簡便に、より正確にと、今後も高まっていくであろう。また、検査できる対象となる微生物の種類拡大や、一度に複数の病原体の確認をできるようにという要望も増大していくであろう。現代の技術力は、それらにスピード感を持って順次応えていくものと思われる。キットの守備範囲の拡大や性能の向上が、診療の質の向上、さらには臨床薬理学の発展に寄与していくことは大いに期待されることである。そのために、患者と共に現状を改めて見直し、診療の中に正しく取り込んでいく姿勢が不可欠である。

## 結論

迅速診断キットは、その特性から、迅速診断キットならではの用いられ方がある。技術の進歩と共にさらに製品の種類は増え、性能は高まっていくと予測される。使い手の医療者側がその特性、位置付けをよく理解して、適切な形で使いこなす、診断および治療に結び付けていかなくてはならない。その意味で、迅速診断キットは臨床薬理学の土台をなす大切な領域として、発展、成熟していくことが期待される。

## 文献

- 1) Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L. Latex agglutination tests for rapid identification of group A streptococci directly from throat swabs. *J Pediatr* 1984; 105: 702-705.
- 2) 稲野浩一. 迅速化のための最近の基礎技術 免疫クロマトグラフィー法-キットの性質と信頼性. *臨床と微生物* 2007; 34: 493-498.
- 3) 一般社団法人日本臨床検査薬協会 (JACRI) ホームページ「迅速抗原検出キット」の測定原理. <http://www.jacr.or.jp/topics/01influ/02.html>, 2018-4-5 閲覧
- 4) 成田光生. 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*). *臨床とウイルス* 2017; 45: 71-77.
- 5) 三田村敬子, 川上千春, 清水英明, 山崎雅彦, 市川正孝. インフルエンザ. *小児科* 2017; 58: 1611-1621.
- 6) 勝川千尋. A 群溶血性レンサ球菌迅速診断キット(IC). *臨床とウイルス* 2017; 45: 87-92.
- 7) 田中敏博. 特集迅速診断キットの現状-その長所・改良すべき点-巻頭言. *臨床とウイルス* 2017; 45: 69-70.
- 8) Shinjoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, et al. Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children Estimated by a Test-Negative Case-Control Design Study Based on Influenza Rapid Diagnostic Test Results. *PLoS One* 2015; 10: e0136539.
- 9) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017; 35: 4796-4800.

# 原著論文

## 北海道道北地域におけるロタウイルスワクチン導入前後の腸重積の発症頻度

坂田 宏

旭川厚生病院 小児科

The Incidence of Intussusception before and after the Introduction of Rotavirus Vaccine in Northern Region of Hokkaido

Hiroshi Sakata

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

### 要旨

ロタウイルスワクチンの影響を検討するために、ロタウイルスワクチン導入前後における当院のロタウイルス胃腸炎の入院患者数と北海道道北地域の腸重積の発症頻度を検討した。ロタウイルスワクチン導入前の2003年から2011年までの9年間の平均年間入院患者数は49.3人であったが、導入後の2012年から2015年の4年間は24.5人とほぼ半減した。腸重積の好発年齢である1歳未満における発症頻度は人口10万人あたり、2010年から2012年は157.4(95%信頼区間: 28.0-287.0)、2013年から2015年が92.6(95%信頼区間: 6.8-191.8)と減少したが有意差は認められなかった。3名がロタウイルスワクチン接種後に腸重積を発症したが、いずれも接種後1か月以上経過していた。

### 緒言

2008年のHibワクチン販売開始に始まる新しいワクチンの導入および定期接種化には驚くべきものがある。多くのワクチンが導入され、小児の医療に大きな影響を与えている。小児科医はそのワクチンの影響を有効性、安全性の面から常に配慮しなければならない。著者の施設では以前に、このワクチンの有効性の面から、ロタウイルス感染による入院患者の減少を報告した<sup>1)</sup>。しかし、ロタウイルスワクチンはその重大な副作用に腸重積があげられている。そこで、北海道道北地域の小児科施設の協力のもとに、ロタウイルスワクチン導入前後の腸重積の頻度について報告する。

### 対象と方法

ロタウイルスワクチンは2011年11月に1価、2012年7月に5価の製品が販売開始されている。なお、最近のロタワクチンの接種率は公表されていないが、厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ロタウイルスワクチン作業班の中間報告では<sup>2)</sup>、北海道は2013年4月に約40%とされていたので、現在は50%を上

回っていると推測される。

ロタウイルス胃腸炎の定義は、嘔吐・下痢などの胃腸炎症状があつて、便のロタウイルス迅速抗原検査で陽性を示した例とした。ロタウイルスによる胃腸炎の入院患者の動向は2003年から2015年までの当院入院患者の診療録を後方視的に検討した。

北海道道北地域は面積約10000km<sup>2</sup>、人口約50万人、そのうちの15歳未満の小児人口は約67000人である。入院が可能な小児科がある医療機関は6施設が存在する。それぞれの施設に入院した2010年1月から2015年12月までの腸重積患者の発症数をアンケート方式で後方視的に調査した。腸重積症例は、X線、超音波で特徴的な所見が得られた例に限定した。発症率は1年間における人口10万人あたりの患者数で算出した。算定のもととなる対象地域の人口は、該当年の4月の住民台帳に基づいた。当初の接種率は高くなかったことから、2010年から2012年を導入前期、導入後の2013年から2015年を導入後期として比較した。

Mann-Whitney検定と $\chi^2$ 乗検定はStatmateV(アトムズ)を用いて行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

### 成績

図1に当院におけるロタウイルス胃腸炎の入院患者数を示した。2011年のロタウイルスワクチン導入前と比較して、著しく減少していた。導入前の9年間の平均年間入院患者数は49.3人であったが、導入後4年間の平均入院患者数は24.5人とほぼ半減した。年齢構成では、ワクチンの効果が得られやすい1歳未満の患者が減少していた。表にワクチン導入前後のロタウイルスワクチンの合併症を示したが、有意な差はなかった。

腸重積は6施設から1年間に10名から14名、合計75名の患者が集積された。前期は36名、後期39名であった。図2に年齢別の患者数の変動、図3に前期と後期の変化を

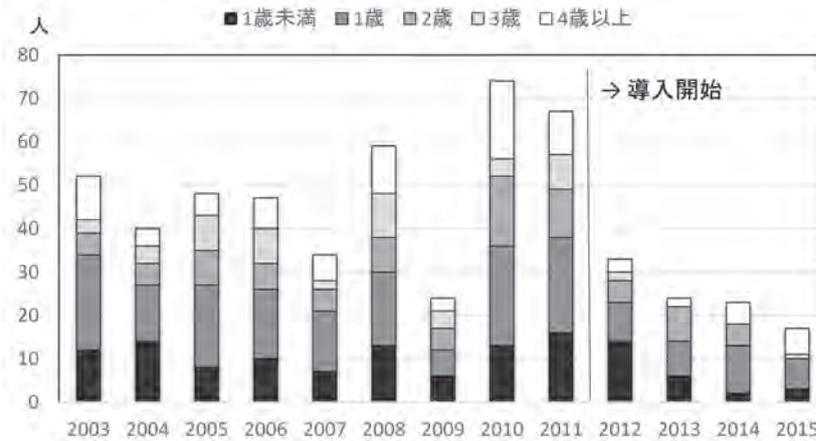


図1. ロタ胃腸炎の年齢別入院患者数

表. ワクチン接種開始前後のロタ胃腸炎の合併症

	導入前(n=445)	導入後(n=97)
熱性けいれん	18 (4.0%)	6 (6.2%)
胃腸炎関連けいれん	15 (3.4%)	6 (6.2%)
肝機能異常(ALT>100IU/mL)	8 (1.8%)	1 (1.0%)
低血糖(血糖 $\leq$ 45mg/dL)	5 (1.1%)	0
膵炎	2 (0.4%)	0
脳炎・脳症	1 (0.2%)	0
循環血液量減少性ショック	1 (0.2%)	0

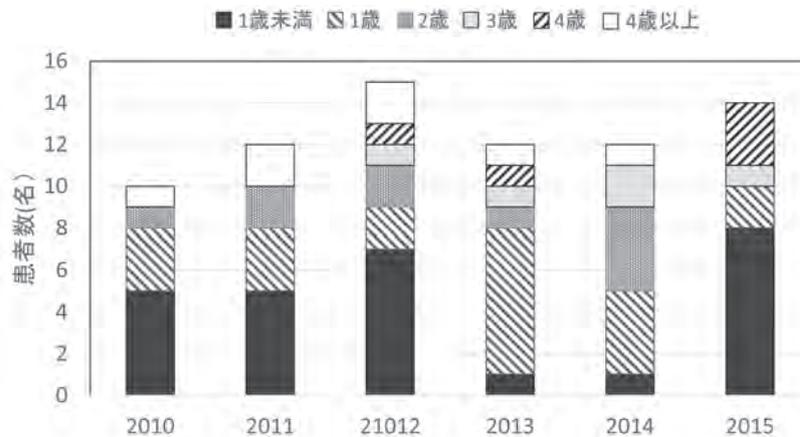


図2. 腸重積の年齢別発症数

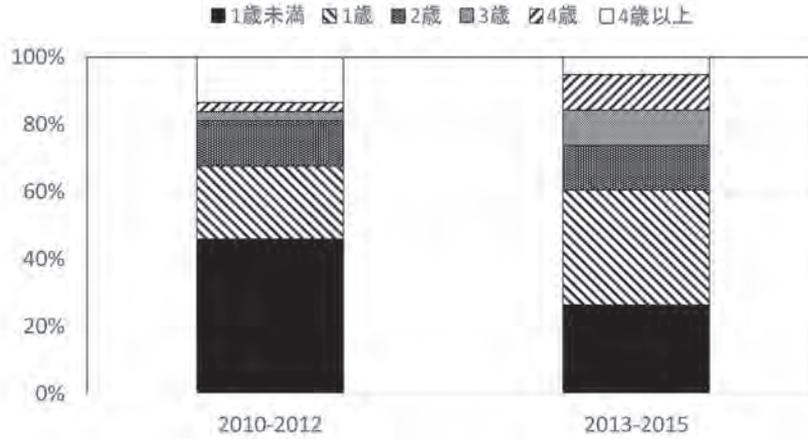


図3. 腸重積患者の年齢構成

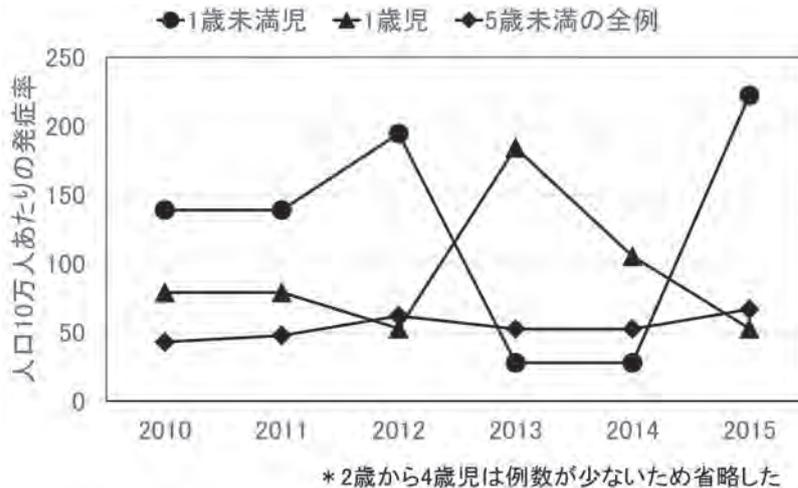


図4. 腸重積発症率の変動

示した。年齢の最年少が生後5日目、最年長が13歳であった。1歳未満が27名(36.0%)、1歳が21名(28%)で、この年齢層がほぼ3分の2を占めていた。5歳以上の患者は7名(9.3%)であった。前期と後期の年齢構成で有意な差は認めなかった。

図4に各年の5歳未満の人口10万人あたりの発症率の変動を示した。各年は42.8から66.7の範囲で大きな変動はなかった。年齢階級別の発症率は1歳未満の児が125.0(95%信頼区間:37.5-304.4)、1歳児が92.1(95%信頼区間:22.2-250.3)、2歳児が41.7(95%信頼区間:2.7-160.4)、3歳児が19.8(95%信頼区間:1.9-135.4)、4歳児が18.9(95%信頼区間:1.1-106.2)と年齢が高くなるにつれて減少した。

前期3年間と後期3年間を発症率で比較すると、前期は人口10万人あたり50.8(95%信頼区間:2.0-80.9)、後期は57.1(95%信頼区間:2.5-89.4)と後期で高かったが有意な差ではなかった。腸重積の好発年齢である1歳未満の児に限ると前期は157.4(95%信頼区間:28.0-287.0)、後期が92.6(95%信頼区間:6.8-191.8)と減少し、同じく1歳児では前期が70.2(95%信頼区間:10.9-210.6)、後期が114.0(95%信頼区間:28.6-269.5)と増加していたが有意差は認められなかった。

腸重積患者におけるロタウイルスワクチン接種の有無は、後期の1歳以下の23名のうち18名で確認し、1回以上ワクチンを内服していたのは3名であった。この3名ともワクチン接種後1か月以上経過してからの発症であった。

## 考案

ロタウイルス胃腸炎は発展途上国を中心に、1年間に20万人が死亡すると推定されている<sup>3)</sup>。先進国では、死亡例はまれではあるが、治療に関わる直接および間接的費用面で大きな影響が報告されていた<sup>4)</sup>。そのため、予防を目的として1980年代からロタウイルスに対するワクチンの開発が進められた。第一世代といわれるワクチンは後述する腸重積の発症頻度を増加させる危険性が認められ、世界的な導入に至らなかった。2006年に、いわゆる第二世代のワクチンの有効性を示す臨床試験の成績が公表された<sup>5,6)</sup>後に、世界各国で導入された。2009年には世界保健機構(WHO)から定期接種化の勧奨がなされた<sup>7)</sup>。2015年には、84か国以上で定期接種となっている<sup>8)</sup>。本邦では2011年11月に1価、2012年7月に5価が販売開始され、定期接種化されていないが、2013年の接種率は約45%と推定されている<sup>2)</sup>。導入後のロタウイルスワクチンの優れた効果が各国から多数報告されている<sup>9~11)</sup>。本邦における導入は海外に比べて2011年と遅かったが、高い有効性を認めた成績<sup>12,13)</sup>が次々と示されている。著者の施設でも、既報<sup>1)</sup>と今回の成績に示したようにロタウイルス胃腸炎による入院患者数は50%以下に減少した。重症な合併症の頻度については、有意な減少はなかったが、予後に影響する脳炎・脳症やショックの患者の入院は導入後認めていない。

ロタウイルスワクチンの大きな問題点に腸重積との関連がある。第一世代の4価サルヒト組み替え体ワクチンが1988年に米国医薬品局で承認された後、腸重積の発症が増加する危険性を指摘され、販売が中止された。その後、改良を加えて第二世代の1価と5価の2種類のロタウイルスワクチンが開発された経緯がある。

ワクチンと腸重積の関連を検討するには、ワクチン導入前の腸重積の発症頻度が必要となる。1歳未満における腸重積の発症頻度は、人口10万人あたりの値で、米国33.2<sup>14)</sup>、オーストラリア71<sup>15)</sup>、英国120<sup>16)</sup>、ベトナム302<sup>15)</sup>など各国の間で大きな差が認められた。本邦では北海道、福島県、千葉県、新潟県、三重県、福岡県、長崎県、沖縄県の1道7県において1歳未満の発症頻度は人口10万人あたり68.3であった<sup>17)</sup>。一方、秋田県の成績<sup>18)</sup>では158と2倍以上の高い値を示し、地域差が大きかった。今回のワクチン導入前3年間の成績である157.4は秋田県とほぼ同様であった。今回の対象範囲は、上記の2つの報告<sup>17,18)</sup>に比べると対象人口は少ないが、発症した腸重積はすべて把握可能であり、信頼性は高いと考える。ワクチン導入後3年間の成績は92.5に減少した。また、2015年に8例と2013~2014年の1例から急激に増加したが、これは導入前に1年に5~7例発症しており、理由は不明だが2013~2014年が少なすぎたと考えられる。以上の成績から、当地域ではロタウイルスワクチンは腸重積の発症頻度に影響を与えていなかった。世界的にはワクチン後の腸重積は人口10万人あたり1~7程度増加したとする報告<sup>19)</sup>が増えているが、WHOでは腸重

積の増加が少ないこととワクチンの有益性が大きいことから、積極的な接種を勧奨している<sup>20)</sup>。

腸重積症の症例を後方視的に集積した成績であるので、日本小児救急医学会の診療ガイドライン<sup>21)</sup>に示された重症度の分類や予後の評価は行われていない。

腸重積の発症頻度は地域差が大きく、地域的なサーベイランスと全国的規模のサーベイランスを行って、本邦におけるロタウイルスワクチンの影響を検討すべきである。現時点ではロタウイルスワクチンは腸重積の発症頻度を若干増加させる危険性はあるが、その有効性は極めて高い。今後も、腸重積の発症に注意しながら、接種率の向上に努めるべきと思われる。

## 謝辞

本調査にご協力をいただいた旭川医科大学病院、市立旭川病院、旭川赤十字病院、名寄市立総合病院、富良野協会の各小児科の皆様には深謝いたします。

## 文献

- 1) 坂田 宏. 2003~2014年までの一市中病院小児科におけるロタウイルス胃腸炎入院患者の臨床的検討. 小児感染免疫 2015;27:3-8.
- 2) 厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ロタウイルスワクチン作業班の中間報告(2013年11月18日). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000030083.pdf>
- 3) Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. PLoS One 2013;8:e72788.
- 4) Glass RI, Parashar U, Patel M, Tate J, Jiang B, Gentsch J. The control of rotavirus gastroenteritis in the United States. Trans Am Clin Climatol Assoc 2012;123:36-52.
- 5) Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006;354:11-22.
- 6) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.
- 7) World health organization. Rotavirus vaccines:an update. Wkly Epidemiol Rec 2009;84:533-540.
- 8) World health organization. Global routine vaccination coverage, 2015. Wkly Epidemiol Rec 2016;91:537-543.

- 9) Leshem E, Moritz RE, Curns AT, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics* 2014;134:15-23.
- 10) Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33:2097-2107.
- 11) Sánchez-Uribe E, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Richardson V. Sustained Reduction of Childhood Diarrhea-Related Mortality and Hospitalizations in Mexico After Rotavirus Vaccine Universalization. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 2:S133-139.
- 12) 伊藤 陽里, 川勝 秀一, 吉岡 博, 竹内 宏一. 京都府におけるロタウイルスワクチン導入効果の検討. *京都医学会雑誌* 2015;62:89-95.
- 13) 中村 圭李, 小林 聡子, 有吉 平, ほか. ロタウイルスワクチン導入前後の入院患者調査. *日本小児科学会雑誌* 2016;120:1105-1107.
- 14) Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121:e1125-1132.
- 15) Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr* 2006;149:452-460.
- 16) Gay N, Ramsay M, Waight P. Rotavirus vaccination and intussusception. *Lancet* 1999;354:956.
- 17) 砂川富正 神谷 元 河野有希, ほか. 国内におけるロタウイルスワクチン導入前の腸重積の発生頻度 (暫定結果). *IASR* 2014;35 :74-75.
- 18) Noguchi A, Nakagomi T, Kimura S, et al. Incidence of intussusception as studied from a hospital-based retrospective survey over a 10-year period (2001-2010) in Akita Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2012;65:301-305.
- 19) Rha B, Tate JE, Weintraub E, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1339-1348.
- 20) World health organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88:49-64.
- 21) 日本小児救急医学会. エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン. へるす出版 東京 2012.

# エドキサバンのヒト乳汁移行の検討 — 妊娠・産褥期に処方する経口抗凝固薬 (NOAC) における問題点 —

河田 興<sup>1)</sup>, 中嶋 尚子<sup>2)</sup>, 喜田 孝史<sup>2)</sup>, 黒須 英雄<sup>1)</sup>, 阿水 利沙<sup>1)</sup>, 高倉 賢人<sup>3)</sup>  
国立病院機構 京都医療センター小児科 1), 薬剤科 2), 産婦人科 3)

Limited transfer of Edoxaban into Colostrum

Kou Kawada<sup>1)</sup>, Naoko Nakashima<sup>2)</sup>, Takashi Kida<sup>2)</sup>, Hideo Kurosu<sup>1)</sup>, Risa Asui<sup>1)</sup>, Kento Takakura<sup>3)</sup>

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

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

3) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

## 要旨

目的：非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulant, NOAC) のひとつであるエドキサバンが、産褥期に肺動脈血栓症と下肢静脈血栓症と診断された授乳婦に使用された機会に遭遇し、ヒトの乳汁移行に関して検討した。

方法：産褥 4 日に単回投与エドキサバン 60 mg を内服後 6 時間の母体血中濃度、7 時間後の搾母乳中濃度と 22 時間後の母乳を直接哺乳している新生児血中濃度測定を行った。血中及び乳汁中濃度測定は LC/MS/MS 法で行った。

結果：エドキサバン内服後 6 時間の母体血中濃度は 51.3 ng/mL、エドキサバン内服後 7 時間の搾母乳乳汁中濃度とエドキサバン内服後 22 時間の新生児血中濃度はいずれも 1 ng/mL 未満の検出感度以下であった。乳汁 / 血漿薬物濃度比 (M/P 比) では 0.02 未満、相対的摂取量 (RID) は 0.03% 未満であった。

まとめ：エドキサバンは動物実験の乳汁移行率とは異なり、ヒトでは乳汁移行がほとんどない可能性を示した。

## はじめに

非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬 (NOAC) はワルファリンと比べ、用量調節の必要が無く、本邦で静脈血栓症等に対する抗凝固療法として使用頻度は増加している。

妊娠・産褥期の女性への抗凝固療法は一般的な抗凝固療法との違いがある。抗凝固療法の対象疾患が妊娠関連疾患であることが多い。妊娠年齢の高齢化にともない特に妊娠高血圧症候群に関連した静脈血栓症は増加傾向である。妊娠中の第 IX, VIII 因子を除く凝固因子の血中濃度の増加、線溶系抑制による相対的過凝固状態、体重増加や臥床増加による静脈鬱滞、子宮増大に伴う下肢静脈の還流障害、産科 DIC の発症、多胎妊娠の過凝固促進などが妊娠中の過凝固のメカニズムとされている<sup>1)</sup>。

妊婦に対しては催奇形性の点からワルファリンやリバーロキサバンが使用できず、産褥では、NOAC については動物実験での乳汁移行率が高いデータを根拠として、母乳移行しな

いワルファリン使用が勧められている<sup>2)</sup>。

今回、NOAC のひとつであるエドキサバンが産褥期の授乳婦に使用された機会に遭遇し、ヒトの乳汁移行に関するデータを検討することができたので報告する。

## 症例

症例は 35 歳女性、肥満 (体重 80kg)、妊娠高血圧症候群合併あり。リウマチ性関節炎、喘息の既往歴あり。前期破水後の分娩停止のため在胎 37 週 4 日帝王切開で出産した。新生児の体重は 2920g, Apgar スコア 6/9 (1 分 / 5 分)、臍帯血の CRP 1.2 mg/dL と多呼吸を認め、感染症を疑い NICU に入院した。帝王切開時の腰椎麻酔下での児娩出時に母体意識低下と呼吸困難があり、分娩後の造影 CT 検査による肺動脈血栓症、下肢静脈血栓症の診断でエドキサバン、フォンダパリヌクスを使用、産褥 4 日にエドキサバン 60 mg が開始された。初回エドキサバン内服後に病棟薬剤師によって授乳婦への NOAC 使用に気づかれ、翌日からワルファリン 2.5 mg に変更された。ワルファリンは分娩後 4 ヶ月まで使用された。

## 方法

エドキサバン濃度を検討した。エドキサバンの血中、乳汁中濃度測定を行うことについて母親の同意を得て行った。エドキサバン内服後 6 時間の母の血中濃度、7 時間後の搾母乳、22 時間後の新生児の血中濃度測定を行った。この間授乳は止めることなく 8 回以上の授乳を行った。採血後遠心分離後の血漿と全乳を -30 度で凍結保存し、株式会社新日本科学薬物代謝分析センターで測定した。測定方法は LC/MS/MS 法で行った。

## 結果

エドキサバン内服後 6 時間の母体血中濃度は 51.3 ng/mL、エドキサバン内服後 7 時間の搾母乳乳汁中濃度とエドキサバン内服後 22 時間の新生児血中濃度はいずれも 1 ng/mL 未満の検出感度以下であった。

考案

NOACは新規凝固因子阻害薬として静脈血栓症などの治療・予防に使用されている。Xa因子やトロンピンを阻害して効果を発揮する。ワルファリンと異なりXa因子のみもしくはトロンピンにのみに直接的に働き、出血のリスクはやや軽減され、作用発現時間が早くなる。Xa阻害薬としてアピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバン、直接トロンピン阻害薬としてダビガトランがある。

今回検討したエドキサバンはリクシアナ錠として、第一三共株式会社が開発した経口抗凝固剤で、静脈血栓塞栓症などへの適応で2011年4月に本邦で承認を取得した。妊婦授乳婦への使用についての使用の報告はわずかである<sup>3~5)</sup>。

非ビタミンK阻害経口抗凝固薬(NOAC)はワルファリンと比べ、用量調節の必要が無く、本邦で静脈血栓症等に対する抗凝固療法としてNOACの使用頻度は増加している。

今回のように分娩時に母体で静脈血栓症などが診断された際には、添付文書上は乳汁移行が動物実験で認められることを根拠に「授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること」と記載され、乳汁移行のないワルファリンが推奨されている<sup>2)</sup>。

従って、ヒトにおけるエドキサバンの乳汁移行を検討した報告は検索した限り今までになく、今回の機会に検討を行った。

一般に薬物の乳汁移行では、母体薬物濃度、脂溶性、蛋白結合、分子量、輸送蛋白の存在、児での吸収率、代謝排泄などによって児への影響が考慮される。

インタビューフォーム<sup>6)</sup>によれば、健康成人での経口単回投与(30mg)時の薬物動態値はCmaxは平均で219ng/mLでTmaxが1時間、T1/2が4.9時間で投与後6-8時間の薬物血中濃度は50-100ng/mL程度と推察され、今回の産褥4日の肥満女性(80kg)への経口単回投与(60mg)時の投与後6時間の血中濃度は51.3ng/mLであり、母体の薬物濃度は成人男性に比較してやや低値であった。分布容積がやや大きく、妊娠期のUGT、CYP3A4亢進が影響していると考えられた。

母体投与後7時間の乳汁中濃度は1ng/mL未満の感度以下で、乳汁/血漿薬物濃度比(M/P比)では0.02未満であった。そして乳汁摂取している児の血中濃度は1ng/mL未満の感度以下であった。母ラットからの乳汁へのエドキサバン薬物移行は動物実験では比較的多いとされ、ラジオアイソトープでの検討では乳汁中濃度が血中濃度より高値と報告がある<sup>6)</sup>。薬物の乳汁移行には種差が大きいことが知られており、今後もヒトでの検討が必要である。

エドキサバン自体は分子量548であり、pKa 6.8で酸性物質である。ヒトでの血漿蛋白結合率は55%、主な活性代謝物のM4(図)の血漿蛋白結合率は80%と高いことが報告されている<sup>6)</sup>ことから今回のM/P比の0.02未満という結果は妥当である。6割が糞便中に、3割が尿中へほぼ未変化体として排泄される。CYP3A4などで代謝された10%程度が活性代謝物M4としてエドキサバンとほぼ同様の活性を有する。尿中への排泄では腎尿管のP-糖タンパクが関与

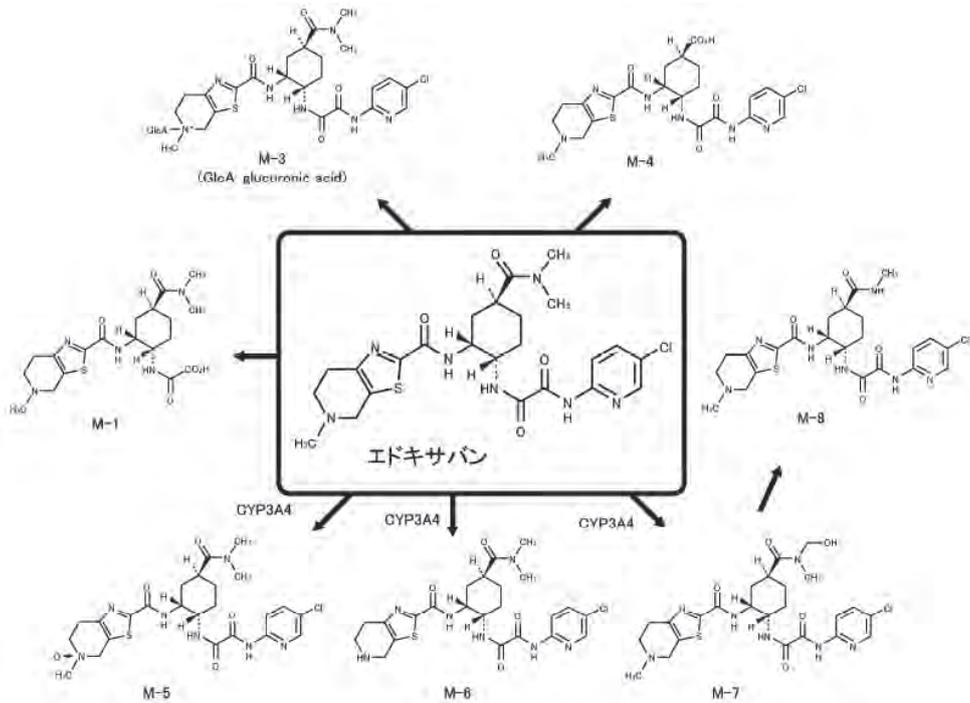


図. ヒトにおけるエドキサバンの代謝物及び推定代謝経路

している。乳腺における薬物輸送蛋白は知られていない。成人でのバイオアベイラビリティは62%と報告があるが<sup>6)</sup>、新生児での乳汁からの児への吸収のデータと児での薬物動態に関する検討はない。

今回の乳汁中濃度から検討すると、乳汁摂取を150 mL/kg、乳汁中濃度を検出感度の1 ng/mLで求めると150 ng/kg程度の摂取に相当し、エドキサバンの成人量30 mgであり相対的摂取量(RID)は0.03%未満であることが示された。定常状態のエドキサバン血中濃度と初回投与時の血中濃度に差がないという報告もあり<sup>7)</sup>、今回の検討は初回単回投与後の検討であるものの、定常状態においても同様の結論であることが推定された。

他のNOACの乳汁以降については、アピキサバンとダビガトランについては情報がなく、リバーロキサバンではAUC<sub>0-10h</sub>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ )母体血/乳汁が949/383、RIDで1.3%である報告がある<sup>8)</sup>。

このように、偶然の機会に得られたエドキサバン単回投与の1例の結果であるものの、比較的母体血中濃度が高かったにもかかわらず乳汁中の濃度は低値で、新生児で検出されないことを示した。

少なくとも、妊娠、出産後の母体で静脈血栓などの予防治療にNOACの使用が考慮される際の有益な情報となるためには、複数例での安全性に関する検討が待たれる。

## 文献

- 1) 谷口 洋貴. 処方のねらいと考え方 処方の引き出し さまざまな患者に対応する. Rp.+ 2016; 15: 67-77.
- 2) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141: e691S-736S.
- 3) 野元 正崇, 山本 靖子, 村岡 彩子, 新城 加奈子, 針山 由美. 孤発例のAT-III欠損症合併妊娠の1例. 東海産科婦人科学会雑誌 2016; 52: 59-64.
- 4) 田代 亮介, 江面 正幸, 柴原 一陽, 他. Drip, ship, retrieve, and childbirthが成功した妊娠37週脳塞栓症の1例. 脳卒中 2016; 38: 326-330.
- 5) 千代谷 真理, 福田 和歌子, 谷口 哲, 福田 幾夫. 妊娠30週にDVTを発症しNOACで加療した1例. 静脈学 2016; 27: 284.
- 6) リクシアナ錠インタビューフォーム. ([https://www.medicallibrary-dsc.info/di/lixiana\\_tablets\\_15mg/pdf/if\\_lix\\_1605\\_08.pdf](https://www.medicallibrary-dsc.info/di/lixiana_tablets_15mg/pdf/if_lix_1605_08.pdf))
- 7) Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. Clin Pharmacokinet 2016; 55: 641-655.
- 8) Wiesen MH, Blaich C, Muller C, et al. The Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban Passes into Human Breast Milk. Chest 2016; 150: e1-4.

# 新生児への胃管投与における薬剤通過性の改善方法の検討

須田 沙也加, 内田 淳, 福嶋 知樹, 河野 寛之,  
橘田 文彦, 河田 圭司, 手塚 春樹, 鈴木 正彦  
山梨大学医学部附属病院 薬剤部

Improvement of Drug Passability through Gastric Tube in Neonate

Sayaka Suda, Atsushi Uchida, Tomoki Fukushima, Hiroyuki Kohno,  
Fumihiko Kitta, Keishi Kawata, Haruki Tezuka, Masahiko Suzuki  
Department of Pharmacy, University of Yamanashi Hospital

## 抄録

新生児では、1日の水分摂取量が制限される事例が多く、薬剤の胃管投与においても少量の水で溶解する必要がある。また、使用する胃管が細いため薬剤による胃管の閉塞がしばしば問題となる。薬剤の胃管等への残存および胃管の閉塞は、意図した投与量を患児に投与することができないだけでなく、胃管の入れ替えなど患児や医療スタッフの負担にもつながる。そのため、胃管等への薬剤の残存および閉塞の回避は非常に重要である。しかしながら、新生児への薬剤の胃管投与について検討した報告はない。そこで、本研究では、新生児での使用頻度が高い薬剤において胃管投与時の通過性および閉塞について評価し、その改善方法について検討した。

試験薬剤は、山梨大学医学部附属病院（以下、当院とする）新生児集中治療室（NICU）、新生児治療回復室（GCU）で2015年度における使用頻度が高い内服薬とし、試験量は体重3kgの児を想定し設定した。胃管は当院で使用している最も細い4Frの胃管を使用した。試験操作として、各薬剤をシリンジ内で水に溶解後、胃管に注入し、水、エアードフラッシュを行い、胃管通過した薬剤量から薬剤通過性と閉塞について評価した。さらに、溶解液量、水のフラッシュ量、水の温度等を変更し、再度評価を行った。

今回評価に用いた20品目の薬剤のうち、4品目の薬剤で胃管の閉塞を認め、16品目の薬剤で胃管やシリンジ等への薬剤の残存を認めた。本研究により、初回設定した溶解液量では胃管の閉塞を認めたが、溶解液を増量することにより、胃管の閉塞を回避できる薬剤があることが判明し、新生児への薬剤の胃管投与において、薬剤毎に投与条件を設定することが示唆された。また、各薬剤の胃管投与の方法について医療スタッフ間で情報共有することにより、患者への安全・安定な医療の提供及び医療スタッフの負担軽減に貢献できると考える。

## 背景・目的

新生児への薬剤投与においては、しばしば胃管を用いるこ

とがある。しかし、新生児では1日の水分摂取可能量が少なく、心疾患や肺疾患、低出生体重児等では更に水分摂取が制限されることが多い。このため胃管投与においても薬剤はできるだけ少量の水で投与する必要があり、新生児では細い胃管が選択されることから<sup>1)</sup>、胃管の閉塞が生じるリスクは高まる。

薬剤の胃管等への残存および胃管の閉塞は、患児に意図した投与量を投与することができないだけでなく、胃管破裂などの危険性をもたらす可能性もあり、また、胃管の入れ替えは患児や医療スタッフの負担となる。薬剤の胃管通過性について倉田ら<sup>2)</sup>により様々な検討がされているが、新生児での薬剤の胃管通過性や閉塞について検討した報告はない。そこで、本研究では、新生児での使用頻度が高い薬剤において胃管投与時の薬剤通過性および閉塞について評価し、その改善方法について検討した。

## 方法

方法1：薬剤の胃管通過性および胃管の閉塞についての評価

試験薬剤は、当院NICU、GCUで2015年度における使用頻度が高い内服薬20品目（賦形剤として使用する乳糖を含む）とした。試験量は体重3kgの児を想定し、添付文書、小児薬用量<sup>3)</sup>、ガイドライン<sup>4)</sup>を参考に設定した（表1）。

試験は、当院のNICU、GCUで行っている操作を参考に胃管注入回路（図1）を構築して行った。胃管は当院で使用している最も細い4Frのアトム多用途チューブ〔外径1.35mm、内容量0.5mL（コネクター部分からの内容量は0.7mL）、長さ40cm、アトムメディカル株式会社〕を使用し、胃管とシリンジとの接続はコネクターとしてカテーテルジョイント（ジェイ・エム・エス株式会社）を使用した。注入操作は、ニプロカテーテル用シリンジ2.5mL（ニプロ株式会社）に0.5mLの水（水道水）と試験薬剤を入れて溶解し、シリンジを上下に振盪してシリンジ内の薬剤を均等に分散し、シリンジを胃管回路に接続し薬剤を注入した。その後、0.7mLの水、次いで0.7mL分のエアールの順に胃管内をフラッシュし、胃管の通過薬剤量(g)の測定ならびに閉塞の有無を評価した。胃

表1. 各薬剤の胃管通過試験結果

薬 剤 名	薬剂量	胃管通過率	変動係数
ウルソ® 顆粒 5%	0.800g	閉塞	
パンビタン® 末	1.000g	閉塞	
フェノバル® 散 10%	0.210g	閉塞	
クラリスロマイシンドライシロップ 10% 「マイラン」	0.225g	閉塞	
アスパラ® カリウム散 50%	0.060g	-51%	-
ツムラ大建中湯エキス顆粒	0.750g	92%	2%
サワシリン® 細粒 10%	0.400g	90%	3%
マイスタン® 細粒 1%	0.240g	82%	5%
ワーファリン® 顆粒 0.2%	0.240g	78%	5%
チラーヂン® S 散 0.01%	0.300g	70%	7%
オノン® ドライシロップ 10%	0.105g	79%	18%
ラシックス® 細粒 4%	0.075g	67%	24%
アルダクトン® A 細粒 10%	0.060g	67%	27%
アーチスト® (粉砕)	0.067g	46%	32%
ラックビー® 微粒 N	0.067g	56%	34%
カルボシステイン® ドライシロップ 50% 「テバ」	0.060g	45%	35%
ジピリダモール® 散 12.5% 「JG」	0.060g	44%	54%
ピオスリー® 配合散	0.033g	94%	57%
インデラル® (粉砕)	0.030g	118%	63%
乳糖 「ホエイ」 EFC	0.200g	79%	15%

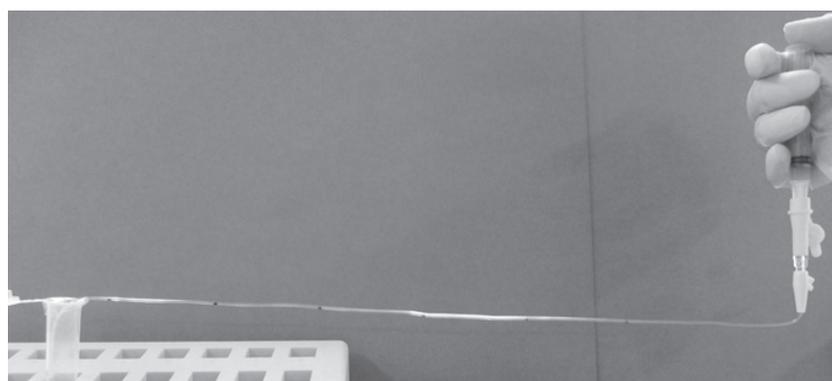


図1. 試験に使用した胃管注入回路

使用器具は以下の通り

シリンジ：ニプロカテーテル用シリンジ 2.5mL (ニプロ株式会社)

胃管：アトム多用途チューブ [外径 1.35mm, 内容量 0.5mL (コネクター部分からの内容量は 0.7mL, 長さ 40cm] (アトムメディカル株式会社)

胃管とシリンジを接続するコネクター：カテーテルジョイント (ジェイ・エム・エス株式会社)

チューブ：5mL サンプルングチューブ

管が閉塞しなかった場合にはフラッシュを含めた全通過量 (g) を測定した。薬剤を溶解せずに水だけで同様の試験 (空試験) を行い通過量 (g) を求めた。各薬剤での試験, 水での空試験を 10 回ずつ行った。胃管注入回路は 1 回の実験毎に新しい回路を作成し実験を行った。

以下の式のように胃管を通過した薬剤量 (g), 薬剤の胃管通過率 (%) と変動係数を求めた。

$$\begin{aligned} \text{胃管を通過した薬剤量 (g)} &= \text{フラッシュを含めた全通過量 (g)} - \text{水での空試験での通過量 (g)} \cdots \text{式 1} \\ \text{薬剤の胃管通過率 (\%)} &= \text{胃管を通過した薬剤量 (g)} / \text{シリンジに充填した薬剤量 (g)} \times 100 \cdots \text{式 2} \end{aligned}$$

方法 2: 投与条件変更による薬剤の胃管通過性の改善についての評価 1

方法 1 で胃管通過性に問題があった薬剤に関して条件を変更し, 再度評価を行った。変更した条件は, (1) 溶解液量を 0.5mL から 1mL へ増量, (2) 水のフラッシュ量を 1.4mL へ増量 (アスパラ®カリウム散について), (3) 溶解液の水の温度を常温 (23°C) から 55°C へ変更 (方法 1 で閉塞を認めた薬剤について) の 3 種類とした。投与条件変更試験では, 条件を 1 つのみ変更し, 各条件下で方法 1 と同様に試験を行った。(1) と (3) の試験は各薬剤 10 回, (2) の試験は 3 回行った。

方法 3: 投与条件変更による薬剤の胃管通過性の改善についての評価 2

クラリスロマイシンドライシロップの溶解液の pH を変更し, 方法 1 と同様に試験を行った。溶解液には pH3.5 のスポーツ飲料 (アクエリアス®) を使用した。試験は 3 回行った。

## 結果

結果 1: 薬剤の胃管通過性および胃管の閉塞に関する評価結果

試験を行った薬剤の胃管通過率と変動係数を表 1 に示す。胃管の閉塞を認めた薬剤は 4 品目 (ウルソ®顆粒, パンピタン®末, フェノバル®散, クラリスロマイシンドライシロップ) であった。15 品目は胃管を通過したが, 薬剤の胃管通過率は 44% ~ 94% と薬剤毎にばらつきが認められ, 変動係数も薬剤毎にばらつきが認められた。インデラル® (粉砕) に関しては胃管通過率が 100% を越え, 変動係数は最も大きかった。アスパラ®カリウム散は胃管の閉塞は認めなかったが, 目視で胃管やシリンジ, コネクター内に凝集物を認め排出困難であった。また, アスパラ®カリウム散では, 薬剤の胃管通過率は負の値となった。

結果 2: 投与条件変更による薬剤の胃管通過性の改善に関する評価結果

(1) 溶解液量変更の評価結果

方法 1 で胃管通過性に問題があった薬剤に関して, 溶解液量を 0.5mL から 1mL へ増量することにより, ウルソ®顆粒, クラリスロマイシンドライシロップでは胃管の閉塞を回避することに成功した (表 2)。薬剤の胃管通過率はウルソ®顆粒が 94% と改善できたが, クラリスロマイシンドライシロップは 39% と改善は認めたが低値であった。アスパラ®カリウム散は溶解液量を増量しても排出困難のままであり, 改善は認められなかった (表 2)。

(2) フラッシュ量 (水) 変更の評価結果

アスパラ®カリウム散は, 水のフラッシュ量を増量しても排出困難であり, 改善は認められなかった (表 3)。

(3) 溶解液 (水) の温度, 溶解液の種類変更の評価結果

水の温度を変更したところ, 方法 1 で閉塞を認めた 4 品目すべての薬剤で胃管が閉塞し, 改善は認められなかった。

表 2. 溶解液量を増量した際の胃管通過試験結果

薬剤名	薬剤量	胃管通過率	変動係数
ウルソ®顆粒 5%	0.800g	94%	2%
パンピタン®末	1.000g	閉塞	
フェノバル®散 10%	0.210g	閉塞	
クラリスロマイシンドライシロップ 10% 「マイラン」	0.225g	39%	9%
アスパラ®カリウム散 50%	0.060g	-36%	-

表 3. アスパラ®カリウム散の水のフラッシュ量を増量した際の胃管通過試験結果

薬剤名	薬剤量	胃管通過率	変動係数
アスパラ®カリウム散 50%	0.060g	-48%	-

クラリスロマイシンドライシロップの溶解液のpHを酸性に変更したところ、同じ量の水での溶解時に比べて薬剤の胃管通

過率が有意に改善し（図2）、溶解液量を変化させずに胃管通過率を改善させることが可能であった。

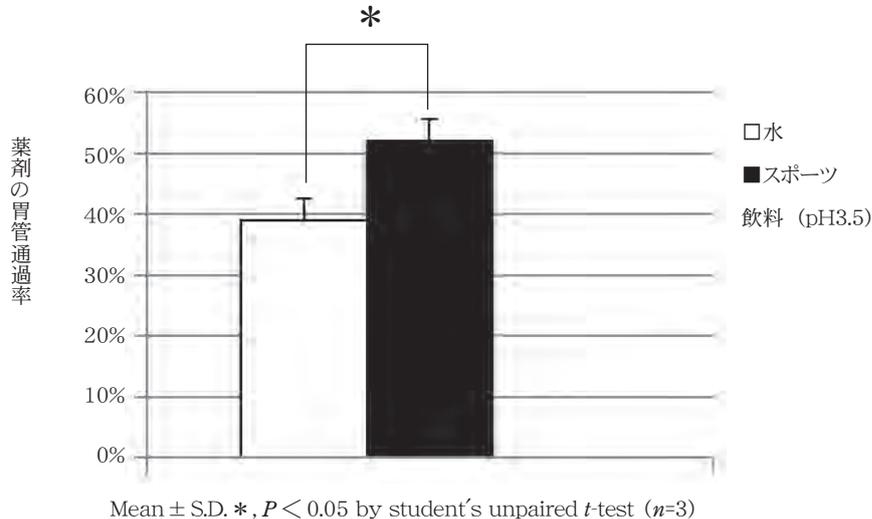


図2. クラリスロマイシンドライシロップをスポーツ飲料で溶解した際の胃管通過試験結果

### 考察

薬剤の胃管通過性および閉塞に関する試験結果より現状の投与方法では薬剤の胃管通過率の低下ならびに胃管の閉塞が生じる薬剤があること、ならびに試験薬剤の量が少なくなると変動係数が大きくなる傾向が判明した。変動係数が大きい薬剤は手技による影響が大きいと考えられ、手技の統一と習練が重要であることが示唆された。ワルファリンは小児においても投与量の微量調整が必要な薬剤であるが、ワーファリン<sup>®</sup>顆粒は胃管通過率が78%と低値であった。胃管通過率が低い薬剤においては、処方量が全量投与されず、意図した薬効を得られない危険性が示唆された。

アスパラ<sup>®</sup>カリウム散の添加剤であるケイ酸アルミニウムには吸湿性があり<sup>5,6)</sup>、水に難溶性の凝集物が水を保持したため、胃管を通過する水の量が減少し、薬剤の胃管通過率が負の値になったと推察された。今回の試験条件では溶解液量の増量やフラッシュ量の増量を行っても水を保持した凝集物が胃管やシリンジ等に残存したため、改善しなかったと推察された。

投与方法を変更した試験結果より、初回設定溶解液量では胃管の閉塞を認めたが、溶解液を増量することにより胃管の閉塞を回避できる薬剤があることが判明し、薬剤毎に溶解液量を設定する必要性が示唆された。

また、クラリスロマイシンドライシロップについては溶解液の増量により胃管の閉塞を回避できたが、薬剤の胃管通過率が低く、通過率の改善が必要と考えられた。

クラリスロマイシンドライシロップは原薬の苦味をマスクするために表面にコーティングがされており、酸性溶液下で溶出率が上昇することが報告されている<sup>7)</sup>。服薬指導では、クラリスロマイシンドライシロップの溶解性が増し苦味が生じるため酸性のジュースやスポーツドリンクなどと混合しないように指導している。今回の実験で、酸性の溶解液で溶解することでクラリスロマイシンの胃管通過率が有意に上昇したことより、そのような製剤学的性質を逆に利用した投与方法で行うことで、薬剤の胃管通過率を改善させることが可能であった。このことは、今後、薬剤師が製剤学的性質を考慮した投与方法を提案することで薬剤師としての専門性をさらに発揮できることを示唆するものと考えられる。

以上のことから、水分摂取量が制限される新生児においても薬剤毎に投与方法を変更することで、薬剤の胃管通過率の改善や胃管の閉塞回避が可能であると考えられる。

各薬剤の最適な投与方法、投与方法について医療スタッフ間での情報共有を行い、薬剤の胃管通過率の改善や胃管の閉塞回避を行うことで患者QOLの向上、適切な医療の提供及び医療スタッフの負担軽減に貢献できると考える。今後、本研究にて対象としなかった新生児薬物療法に使用する他の薬剤についての追加試験、ならびに臨床現場でしばしば行われている複数薬剤の混合投与方法の評価試験を実施し、薬剤の胃管通過率や胃管の閉塞に及ぼす影響について検討し、適切な胃管投与方法を臨床現場に提供していく予定である。

## 参考文献

- 1) アトム. 多用途チューブ 添付文書
- 2) 倉田なおみ, 藤島一郎. 簡易懸濁方法可能医薬品一覧. 内服薬経管投与ハンドブック第3版. じほう. 東京. 2015.
- 3) 岡明, 木津純子. 小児薬用量. 改訂第7版. 診断と治療社. 東京. 2015.
- 4) 佐野勉, 石川司朗, 越前宏俊, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010-2011年度合同研究班報告)小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012.
- 5) アスパラ<sup>®</sup>カリウム散 50% 添付文書
- 6) アスパラ<sup>®</sup>カリウム錠 300mg アスパラ<sup>®</sup>カリウム散 50% 簡易懸濁法試験 田辺製薬販売株式会社
- 7) クラリスロマイシンドライシロップ 10% 小児用「マイラン」製剤に関する項目 溶出性 インタビューフォーム 日本標準商品分類番号 8761

# 我が国の総合周産期母子医療センター NICU における 治験・臨床試験実施体制の現状

平野 慎也

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科・治験推進室

Current status of Clinical trials Implementation in Neonatal Intensive Care Unit  
of Comprehensive Perinatal Medical Centers in Japan

Shinya Hirano

Department of Neonatal Medicine, Clinical Trials Office,

Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

## 要旨

新生児を対象とする治験・臨床試験の体制および実態について現状を把握する事を目的に平成 27 年 3 月、日本未熟児新生児学会（現：日本新生児成育医学会）薬事委員会と共同で、我が国の総合周産期母子医療センター 100 施設を対象とし、NICU の責任者に治験・臨床試験に関して施設の状況および実施経験、治験活性化のための問題点、解決への方策等についてのアンケート調査をおこなった。総合周産期母子医療センターでの治験等の実施整備体制はまだ不十分であり、治験の受託経験においては、CRC の存在と、治験に取り組む医師の姿勢に頼っていた。新生児を対象とする治験活性化のためには、新生児の治験特有の問題点の理解と治験実施の意義・必要性の認識、人的／質的サポート体制の充実が必要かつ不可欠であることがわかった。

## はじめに

新生児は小児のなかでもその体格や発達生理の点から非常に特殊な集団である。

現在では、出生体重が 1000g 未満の超低出生体重児や在胎 28 週未満の超早産児においても、その生命学的予後は人工呼吸器や静脈内留置カテーテルをはじめとする医療機器の進歩や NICU (Neonatal Intensive Care Unit: 新生児集中治療室) の環境の改善等により、大きく改善してきた。しかし、呼吸器合併症や神経合併症などは大きく減少したとはいえ、薬物療法を含んだそれらの治療法や予防法は、なお大きな課題として存在している。

我が国の周産期医療は、1996 年より厚生労働省周産期医療対策整備事業に基づいて、各都道府県で整備され、指定基準に見合った NICU および MFICU (Maternal-Fetal Intensive Care Unit: 母体胎児集中治療室) を備えた医療機関として、総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターが指定されている。これらの医療機関では、専門的で高度な周産期医療が享受でき、より多くの患者の集積が見込まれる。新規治療薬開発のための治験や臨床研究を行う場合、症例集積性はその成功において大き

な鍵となるが、これらの周産期母子医療センターにおいては、治験・臨床試験の実施体制が整備されているかどうかは不明である。

## 目的

総合周産期母子医療センターにおける新生児を対象とする治験・臨床試験の体制および実態について現状を把握する。

## 方法

平成 27 年 3 月、日本未熟児新生児学会（現：日本新生児成育医学会）薬事委員会と共同で、我が国の総合周産期母子医療センター 100 施設を対象とし、NICU の責任者に治験・臨床試験に関して施設の状況および実施経験等についてのアンケート調査をおこなった。アンケートの質問項目は末尾に示した（表 1）。

総合周産期母子医療センターを対象としたのは、それぞれの地域での周産期医療の基幹病院であり、指定基準を満たした設備および医療スタッフ等の環境が整備されていること、また治験・臨床試験の実施を考えると症例集積性という点からも多くの病的新生児が入院し、臨床経験の豊富な機関であるというのが主な理由である。

## 結果

52 施設から回答が得られた（回収率 52%）。その病院内訳は、大学病院 14 施設、県立病院、市立病院などの公立病院が 23 施設、その他 8 施設、不明 6 施設で、そのうちこども病院は 8 施設であった。

独自の治験管理室および治験審査委員会は、52 施設すべての医療機関が有し（100%）、それぞれ治験標準業務手順書も整備されていた。小児の専門家をメンバーとする治験審査委員会は 25 施設（25/52；48%）にあった。治験の契約等の窓口機能の一元化がはかられているのは 36 施設（36/52；69%）、治験関係書類の統一化がはかられているのは 32 施設（32/52；62%）、患者相談窓口を持つ施設は、33 施設（33/52；63%）であった。

表1. アンケート項目

貴施設について		
1	病院の病床数は何床ですか	
2	院内 CRC (Clinical Research Coordinator / 臨床研究コーディネータ) はいですか	
	いる場合	CRC の数
		夜間に試験エントリーの患者さんが発生した時など 緊急対応が可能ですか
	いない場合	SMO の支援はありますか
		SMO 導入は可能ですか
3	治験・臨床研究を評価できる治験審査委員会) 等が院内もしくは外部の提携先に設置されていますか?	
4	IRB に小児新生児の専門家はいますか?	
5	治験を行う場合の検査室の協力体制 (治験患者の優先, 治験検体の別途取り扱いなど) がありますか	
6	検査室は機器の精度管理を定期的に行っていますか?	
NICU について		
7	NICU の認可病床数は何床ですか	
8	NICU のスタッフの人数は何人ですか	医師 ( ) 人 看護師 ( ) 人
9	人工呼吸管理は可能ですか	
貴科 (小児科あるいは新生児科等) について		
10	退院後のフォローアップ体制はありますか	
11	治験 (臨床研究) に時間をさける医師の確保は可能ですか	
12	治験 (臨床研究) に時間をさける看護師の確保は可能ですか	
13	薬剤開発のことをよく知った, あるいは教育を受けたスタッフが NICU にいますか	
14	NICU もしくは小児科で治験の実施可能性を評価できるスタッフはいますか	
15	治験参加のための患者スクリーニングに利用できるようなデータベースもしくは検索システムを作成していますか	
16	治験・臨床試験のニーズに応じた期間, 検体の保存ができますか (storage などがありますか)	
17	NICU の昨年 (2013 年度) の入院数について。 総入院数は何人ですか	
	そのうち超低出生体重児入院数は何人ですか	
	そのうち極低出生体重児入院数は何人ですか	
	そのうち院外出生の入院数は何人ですか	
薬剤師について		
18	NICU に病棟担当の専任薬剤師はいますか	何人いますか
	いる場合	
	そのうち小児薬物療法認定薬剤師は何人ですか	
	中心静脈輸液の作成や調整はしていますか	
	患者さんへの服薬指導はしていますか	
	いない場合	
	(薬局あるいは薬剤部で) 中心静脈輸液の作成や調整はしていますか	
	患者さんへの服薬指導はしていますか	
19	血中濃度のモニタリング TDM (Therapeutic Drug Monitoring) は行っていますか	

経験された治験について	
20	過去5年間(2009年～2013年)にNICUが関わった企業治験はありますか
	ある場合 何件ですか
	それらはどのような領域(新生児, 内分泌, 循環器, 等)ですか
21	過去5年間(2009年～2013年)にNICUが関わった医師主導治験はありますか
	ある場合 何件ですか
	それらはどのような領域(新生児, 内分泌, 循環器, 等)ですか
22	過去5年間(2009年～2013年)にNICU以外で関わった企業治験はありますか
	ある場合 何件ですか
	それらはどのような領域(新生児, 内分泌, 循環器, 等)ですか
23	過去5年間(2009～2013)でNICU以外で関わった医師主導治験はありますか
	ある場合 何件ですか
	それらはどのような領域(新生児, 内分泌, 循環器, 等)ですか
24	過去5年間(2009年～2013年)でNICUが関わった臨床研究(前向きの研究)は何件ありますか
治験内容について(治験にかかわったことのある場合のみ)	
25	NICUにかかわらず, 貴施設で経験した治験(臨床試験)のタイプはどのようなものですか, また各タイプの試験数は何件ありますか。経験したタイプを○で囲んで件数をお答えください。
	phase I: 少数の健常者を対象に治験薬を投与し, 主として副作用などの安全性を調べる試験
	phase II: 少数の患者を対象に同意を得て, 治験薬の有効性と安全性を調べる試験
	phase III: たくさんの患者を対象として同意を得て, 有効性と安全性を調べる試験
	phase IV: 治験薬の承認・市販後に実施される市販後の臨床試験
	PK: pharmacokinetics 薬物動態試験
	PD: pharmacodynamics 薬力学試験
	PK/PD: pharmacokinetics 薬物動態試験/ pharmacodynamics 薬力学試験
26	貴施設で企業治験をおこなううえで標準業務手順書(SOP)はありますか
27	貴施設で医師主導治験をおこなううえで標準業務手順書(SOP)はありますか
28	同意取得率はどれくらいですか
29	電子カルテを利用していますか
30	院外の担当者が診療録などを直接閲覧できる体制がありますか
31	直接閲覧は複数の症例で可能ですか
32	治験での実際の患者の組み入れ率(実施数/契約数)はどれくらいですか
33	新生児あるいは小児の治験(臨床研究)のネットワークに参加していますか
34	貴施設でGCP: Good clinical Practiceや研究倫理についてのトレーニングができますか
35	貴施設に生物統計家はいますか
36	貴施設にデータマネージャーはいますか
37	貴施設に, 治験の受託から実施まで円滑, 迅速に行うための事務機能を有した専門部署(治験管理室など)がありますか
38	治験の契約等の窓口機能の一元化がはかられていますか
39	治験関係書式の統一化がはかられていますか
40	患者さんや治験依頼者向けに院内の治験実施体制や契約手続に必要な書類, 治験・臨床研究の実績などを積極的にかつ定期的(1/年程度)に公開していますか
41	患者と医療従事者とのコミュニケーションを助ける「患者向け相談窓口」などが設置されていますか
42	治験実施計画書の内容を検討し, 実施可能性(実施可能症例数)について迅速に確度の高い回答ができますか

43	IRB (Institutional Review Board 治験審査委員会) 等の審査の質的向上と透明化を図るため、IRB 等の委員の教育、IRB 等の審査委員・審査事項の公開を積極的にかつ定期的 (1/ 年程度) 行っていますか
44	EDC (Electric data capture: 臨床検査値等の治験データを電子的に収集、管理すること) や英語の症例報告書にも対応できますか
45	GCP 実地調査を受けた経験がありますか
その他、以下の質問について自由におかきください	
46	プラセボ (治療効果のない薬) を対照した試験について抵抗がありますか
47	緊急の状況でない場合に、治験への参加の同意は何パーセントくらいとれるとお考えでしょうか
48	小児科等の新規の薬剤開発、適応外使用の問題についてどのようなご意見をお持ちでしょうか
49	新生児を対象とした臨床試験の実施の負担を軽減するために製薬企業に期待することはおありでしょうか
50	医療機関としてどのような体制が強化されたら、新生児を対象とした臨床試験が実施可能、もしくはやりやすくなるとお考えですか
51	新生児を対象とした臨床試験で、他の年齢層の臨床試験と異なる特有の問題点などお感じになることがございましたら具体的に御記入をお願いします。
52	今後、新生児の治験の数が増えた場合に医療施設として対応できるようにするために、行政としての対応に、具体的に何を期待しますか

人的支援体制については、院内CRC (臨床研究コーディネータ) は27施設 (27/52; 52%) に配備されていたが、そのうちCRC 3人以下の施設は20施設 (20/27; 74%) であった。また、夜間等でも緊急対応が可能な施設は13施設 (13/27; 48%) であった。現状でSMO (Site Management Organization: 治験施設支援機関) からの支援を受けている施設は13施設で (13/52; 25%)、今後 (も) SMOの支援導入が可能な施設は14施設 (14/52; 27%) であった。

治験・臨床試験に時間を割ける医師および看護師の確保については、医師は26施設 (26/52; 50%) が、看護師は34施設 (34/52; 65%) が不可能という回答であった。治験の実施可能性を評価できるスタッフは24施設 (24/52; 46%) の施設において“いる”との回答を得たが、薬剤開発に関する知識を持つNICUのスタッフがいるのは8施設 (8/52; 15%) のみであった。

治験患者の一般患者に対する優先や治験検体の別途取り扱いなどの検査室との協力体制は37施設 (37/52; 71%) で可能であり、治験参加のための患者スクリーニングに利用できるようなデータベースもしくは検索システムを持つ施設は29施設 (29/52; 56%) であった。電子カルテの導入は23施設 (23/52; 44%)、直接閲覧が可能な施設は30施設 (30/52; 58%)、GCP: Good clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準) や研究倫理についてのトレーニング可能な施設は16施設 (16/52; 30%) であった。生物統計家がいるのは9施設 (9/52; 17%)、データマネージャーがいるのは6施設 (6/52; 11%)、どちらもいる施設は6施設で、こども病院はそのうち2施設であった。

総合周産期母子医療センターのNICUは、当然ながらすべての施設で人工呼吸管理が可能 (52/52; 100%) で、退院後のフォローアップシステム (52/52; 100%) も整備されていた。

薬剤師については、NICUに専門の薬剤師をもつのは22施設 (22/52; 42%) であったが、ほとんどが1名のみで、小児薬物療法認定薬剤師がいたのは3施設であった。そのうち薬局や薬剤部での中心静脈輸液の作成は14施設 (14/22; 64%) で可能であった。専門薬剤師がいない30施設で、中心静脈輸液の作成は11施設 (11/30; 37%) で行っており、薬剤部での血中濃度モニタリングは48施設 (48/52; 92%) にておこなわれていた。

過去5年間のNICUでの治験経験について、“ある”と答えた施設は10施設 (10/52; 19%) しかなく、そのうち9施設はNICUの認可病床が12床以上、医師5人以上の施設であった。治験経験が1件のみは6施設、2件は2施設であった。こども病院は2施設であった。過去5年間のNICU以外での治験経験があるのは3施設のみであった。またNICUでの前向き臨床研究は30施設 (30/52; 57%) で行われていた。

過去5年間に、企業および医師主導の治験を経験したNICUは10施設 (大学病院3施設 (3/14; 21%)、こども病院2施設 (2/8; 25%)、その他公立病院等総合病院5施設) あり、受託治験の件数は1および2件であった。また、症例集積性という点から大都市のNICUでの治験受託が多いのではと推測されるが、NICUでの治験を経験している施設の地理的分布をみると、東北3施設、関東2施設、関西2施設、東海2施設、中四国1施設、という結果であった。

これらの治験を受託した経験をもつ施設とそうでない施設の違いについて検討してみた。企業および医師主導の治験の実施されていた10施設とそうでない42施設について、主な項目を比較したものである(表2)。これらの比較においては、際立った違いはみられないが、治験を経験した施設では、CRCの支援、治験に時間を割ける医師、そして薬剤開発への知識、理解のあるスタッフがいるという点(表中\*)で多い傾向にあるようである。治験を受託するにあたっては、CRCのサポートによる小児科(新生児科)の医師の業務の負担をいかに軽減させられるか、また、治験に関する知識がありその必要性を理解している医師がいるかが関与していると考えられる。つまり恒常的に治験を支えるシステムとしてのCRC配置と、治験に対して取り組む(NICU責任者としての)医師の積極的な姿勢というやや流動的な側面にたよっているということである。

その他、プラセボ(治療効果のない薬)対照の試験については、約30%が多少なりとも抵抗があるという回答であった。また緊急の状況でない場合の治験への参加の同意取得率については、CRCの有無に関わらず、治験の内容にもよるとしては50%から80%が大半を占めていた。

その他、各施設の回答者からの自由な意見を以下に記した。

#小児科領域での新規薬剤開発、適応外使用の問題について

小児科医はしっかりと薬剤開発に関心を持つべきである。小児の用量や適応がなくても薬事の承認が下りる日本の現状は極めて問題が大きい。多くの薬剤が有害性の証明もないのに適応外使用していることには疑問を持っている。適応

表2. 治験受託経験の有無での施設検討

NICUでの治験の経験(数)	あり 10施設 (1あるいは2件)	なし 42施設
病院病床数(床) 範囲(中央値)	375 - 1407 (662)	150 - 1308 (673)
NICU認可病床数(床)	9 - 24 (15)	6 - 36 (12)
NICU医師数(人)	5 - 16 (8)	3 - 16 (8)
NICU看護師数(人)	25 - 128 (50)	26 - 70 (50)
小児・新生児の専門家がIRB	3施設(30%)	22(51%)
CRCがいる施設*	6(60%)	14(33%)
および人数(人)	1 - 13 (3)	0 - 17 (1)
治験に時間を割ける医師の確保が可能なNICU*	6施設(60%)	18(43%)
治験に時間を割ける看護師の確保が可能なNICU	3施設(30%)	14(33%)
退院後のフォローアップ体制がある	100%	100%
薬剤開発に知識のあるスタッフのいるNICU*	3施設(30%)	5(11%)
専任薬剤師のいるNICU	4施設(40%)	18(37%)
TDMが可能な薬剤部(薬局)	9施設(90%)	39(91%)
PK/PDの治験の経験	2施設(20%)	2(5%)
電子カルテがある	8施設(80%)	30(71%)
新生児/小児の治験ネットワークに参加している	7施設(70%)	17(40%)
GCPのトレーニングが可能	5施設(50%)	16(38%)
生物統計家がいる	2施設(20%)	9(21%)
データマネージャーがいる	1施設(10%)	6(14%)
治験窓口機能が一元化されている	7施設(70%)	29(69%)
治験書式が統一化されている	6施設(60%)	26(62%)
治験実施可能性の評価ができる	5施設(50%)	21(50%)
IRB委員の教育等を行っている	5施設(50%)	26(62%)

外使用は早急に解決すべきである。きちんとしたステップを踏んだ承認が必要であるが、プロセスが複雑である。承認のステップにあまりにも時間を費やしているのもっと短くして欲しい。すでに海外で認可済みで使用の実績があれば、定期的に適応の見直しをして使えるようになってほしい。文献やガイドライン、マニュアル等参考に使用適応を認めていただくことが最良である。国費の投入により薬剤開発、適応外使用に対する研究を推進してほしい。海外治験も含めて国際的な取り組みが必要である。協力したいが、小児科医は多忙で人的時間的な余裕がない。保護者の同意が得られにくい。小児・新生児がマイノリティである限り、この領域での新薬開発、適応取得が進まないのは止むを得ない。

#### #新生児を対象とした臨床試験の実施の負担軽減のために製薬企業に期待することは。

治験組み入れ症例単価を高くする。血液、尿など少量の検体での検査や検査項目をできるだけ減らす。もっと企業の方から積極的に企画し治験、臨床試験に関わって頂きたい。事務関係書類、院内提出書類、同意文書の作成補助、手続きの簡略化、調査票記入に対する支援、データ収集する人員の確保、データ処理、検体処理のための事務的・作業面的補助を期待する。

#### #新生児を対象とした臨床試験が実施可能、もしくは実施しやすくなるために医療機関として強化されるべき体制は何か。

臨床現場のスタッフの増員。治験・臨床試験専門の人材確保。治験に精通した人材確保の必要性。説明と同意取得。データの管理・入力。患者支援、新生児の患者フォローのコーディネーター業務や部門。薬剤師のNICU配置や検査技師・臨床心理士なども数的時間的に充実させて欲しい。NICUでの多忙な診療から切り離して、治験・臨床試験が可能な体制（支援）の確保。経済的なメリット。治験進捗状況についての第三者機関による監視や、症例を統一（集積）しやすくするために治験のセンター化（集約化）を望む。

#### #新生児を対象とした臨床試験で、他の年齢層の臨床試験と異なる特有の問題点は。

同意取得が困難。代諾者（両親）側から見れば、生まれた子どものみならず出産という大きな出来事（母の心理、体調等）を抱え、冷静な判断ができる状況ではない。状態が不安定な早産児や病的新生児が対象であるので同意取得が困難なケースがある。児への愛着形成が未成立の段階で同意取得しなければならぬことのリスクがある。子どもに対する想いのスタンスが父と母で異なる。家族への対応・出生時の状況を考慮して両親への精神的サポートも必要。出生、蘇生といった点で緊急性が高いことが多く、同意説明や同意確認を行う時間が短く、蘇生処置とほぼ

同時に行わなければならない。本人同意が不可能である。対象となる新生児の絶対数が少ない中では症例数が得にくい。おこりうる有害事象や薬物動態が不明確であるため、代諾者への説明には十分注意を払う必要がある。NICUという閉鎖空間で医療者の手に我が子を預けているという気持ちが強いだらうと日々の診療でも感じているし、治療内容についても、疑問を積極的に質問される親御さんは多くなく、医師からの臨床試験参加にも拒否できる権利はあるけれど、ちゃんとしてくれるものだろうかと不安に感じる。ハイリスク児に関しては、エビデンスのないことも多いので、最初にきちんと説明すれば、試験へのエントリーはしやすいと思う。

副作用か本来の生理的範囲の変動か、特に急性期は判別が難しいこと。長期的な薬剤の影響（あるいは使用していないこと）など安全性において不透明性なので長期フォローアップが必要である。検体（血液）採取の困難性や検体量についての特殊性。

#### #今後、新生児の治験の数が増えてきた場合に医療施設として対応できるようにするために、行政に期待する対応は。

治験を行う事による経済的財政的インセンティブ（補助金交付、診療報酬点数の加点）、CRCを周産期施設内に配置できていることに対する加算、治験医療施設の認定と診療報酬への反映や、医療施設とは独立した臨床研究支援センターの設立と人員配置の整備と専門スタッフの雇用。治験医療施設および被検者（患者）の保障を研究費や保険による保障ではなく、国からの保障としてほしい。行政の立場より適応外使用の実態を明らかにするとともに、それらの情報を発信し、臨床試験の実施体制の強化ならびに必要性について一般の方への広報・啓発活動。

## 考察

今回調査対象とした総合周産期母子医療センターは、各都道府県において、周産期医療の中心となる医療機関であるが治験・臨床試験に関する施設の現状調査からは、信頼性における治験・臨床試験を遂行できるインフラストラクチャーはまだ未だ未完成であり、その程度および治験受託の経験にも大きく差があった。また小児科医の治験・臨床試験に対する意識も高くなくまだまだ向上させる必要があることもわかった。医療機関として治験管理室や治験審査委員会などの部署は整備されているが、実際の治験を遂行していく上で必要不可欠なCRCや薬剤師、また臨床試験の計画、解析等に必要不可欠な生物統計家などの専門家が十分にいないという現状であった。治験受託のインフラストラクチャーが整い、小児科領域以外での治験を多く受託していると思われる大学病院でもNICUでの治験の経験数は決して多くはなかった。また地域的分布について検討してみても、特に大都市のNICUに多いというわけでもなかった。今回の施設調査は、NICUの責任者による回答であり、過去5年での治験実施経験とい

うのはそれぞれのNICUの責任者自身の治験に対する姿勢が大きく関与していると考えられるが、現場の負担を軽減するためには、経済的なメリットとともにCRCの人的支援や、マネジメント業務等の事務的なサポートを強く望んでいることがわかった。NICUで働くスタッフは、多くは病的新生児に24時間の高度な集中治療を提供するのが使命であるというのが主な認識であり、治験や臨床研究まで時間が割けないというのが現状である。

個人の姿勢に頼ることの多い状況で実施される治験のシステムは長くは続かない。治験実施の意義および必要性、そしてCRC等その人的サポート体制の必要性についての理解を深め、システムとしてきちんと確立することが、新生児領域の治験を活性化することにおいて必要かつ重要であると思われる。またその実施支援体制をいかに維持していくかも重要である。症例集積性の点からすれば、総合周産期母子医療センターで体制整備を行うのがよいと思われるが、これらの総合周産期母子医療センターをすべて同じように治験実施可能施設として改善・強化していくか、あるいは今までに経験のある施設を重点的に設備および人的にも整備し、そこで信頼性の高い治験を行うのかという2つの選択が考えられるが、現状では、治験および臨床試験支援を行う人材と施設での経験がまだまだ不足しており、すべての総合周産期母子医療センターにおいて治験・臨床試験実施体制の整備は現実的ではない。治験のノウハウにおいて経験のある施設で、財政的にも人的にも現状をさらに整備・強化し、その施設で患者集積性を高め、治験・臨床試験をおこなっていくことがより現実的ではないかと考える。新生児の治験・臨床研究を恒常的におこなえる医療機関を選定（指定）し、具体的な入院数やCRCなど新生児の治験の特殊性を理解し支援するスタッフの有無などの施設の条件を総合周産期母子医療センター等の指定基準に組み入れ、新生児治験推進施設としてインセンティブをあたえ、治験のための補助金（人件費等）を含めて支援することを考える必要もあるのではないだろうか。特に人的支援の面で、治験・臨床試験に関わるCRCの機能をより特化させ、CRCの中でも特にNICUでの看護経験のあるCRCには、特殊性

の高い新生児治験で新生児専任CRC等の資格を与え、キャリアアップに活かせるようにすることも必要ではないかと思う。

新生児対象の臨床試験は、新生児とはいえそれぞれの発達段階に違いがある対象が含まれ、試験計画の特殊性、実行困難性がつきまとうのは避けられないが、まずは新生児の治験・臨床試験を実行可能とするインフラストラクチャーを整備することが、International neonatal consortium<sup>1)</sup>が設立されるなどの国際的な動向をみても急務である。また中川ら<sup>2)</sup>が提案しているように、治験を活性化し、新生児を含んだ小児の薬品開発を促進するためには、欧州のPaediatric Committee (PDCO)のように、その領域の学識経験者や薬物動態、製剤及び非臨床の専門家により構成される専門委員会の中にも新生児の治験・臨床試験を理解している新生児科医を加え、新生児医療における適応外使用の解決や、新規薬物の開発についての特殊性・困難性等を理解した上で、行政、製薬企業、アカデミア、規制当局、現場の新生児科医などあらゆる立場からの強固な協力が必要であると思われる。

## まとめ

平成27年3月現在の調査では、総合周産期母子医療センターでの治験等の実施整備体制はまだ不十分であることがわかった。治験の受託経験においては、CRCの存在と、治験に対取り組む医師の姿勢に頼っていた。新生児を対象とする治験活性化のためには、新生児の治験特有の問題点の理解と治験実施の意義・必要性の認識、人的／質的サポート体制の充実が必要かつ不可欠である。

## 参考文献他：

- 1) International Neonatal Consortium  
<https://c-path.org/programs/inc/>
- 2) 中川 雅生, 土田 尚, 河田 興, 他. 本邦における小児医薬品開発推進のための提言. 日児誌 2016; 120: 1453-1461.

# 新生児診療における適応外注射用薬剤の使用状況の検討

藤田 基資<sup>1)2)</sup>, 岡崎 薫<sup>2)</sup>, 近藤 昌敏<sup>2)</sup>

1) 自衛隊中央病院 小児科, 2) 東京都立小児総合医療センター 新生児科

Off-label injectable drug use in NICU

Motoshi Fujita<sup>1)2)</sup>, Kaoru Okazaki<sup>2)</sup>, Masatoshi Kondo<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, Self Defense Force Central Hospital

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

## 要旨

東京都立小児総合医療センター（以後、当院と言う）新生児科で使用頻度の高い22種の注射用薬剤のうち今回の定義では約3分の1が適応外使用であった。しかし河田らの定義に当てはめると約半数が適応外使用となる。臨床現場と添付文書のギャップを埋めることで、医療現場のストレスを減らし、患者に最適な治療を選択することができる。新生児に使用するさらに多くの注射用薬剤の薬物動態を明らかにし適応及び安全性を確保することが必要である。

## 諸言

現在、本邦の新生児領域で使用される薬剤の多くが、新生児や低出生体重児への用法・用量の記載がないと言われている。そこで、今回東京都立小児総合医療センターNICUおよびGCUで使用した注射用薬剤の適応外使用の現状を明らかにすることを目的に検討をおこなった。

## 対象と方法

2014年4月から2016年3月の2年間で当院NICU, GCUに入院した新生児に使用されたすべての注射用薬剤に対して、それらが使用された日数を、電子カルテから後方視的に検索した。その期間に入院した新生児は2014年度682人、2015年度699人であった。その中から、各年度において使用頻度の多かった22種類の注射用薬剤に関して、添付文章上の記載を確認し、それぞれの使用状況を検討した。検討項目は下記①から③の3項目とした。

各薬剤の

①のべ使用日数

②使用人数

③1人当たりの使用日数（① / ②）

## 結果

当院NICU・GCUで使用頻度の多かった上位22種の注射用薬剤を示す。（表1）抗菌薬・抗真菌薬が最多で、そ

表1. 当院NICU・GCUで使用頻度の多い注射用薬剤

抗菌薬・抗真菌薬	抗てんかん薬	昇圧薬	骨・カルシウム代謝薬	キサンチン製剤
アンピシリン ミカファンギン セフトキシム セフメタゾール スルバクタム・アンピシリン ゲンタマイシン セファゾリン バンコマイシン	フェノバルビタール ミダゾラム	ドパミン塩酸塩 ドブタミン塩酸塩	メナテトレノン	キサンチン製剤
	造血薬	麻薬および類似薬	副腎皮質ステロイド	H2受容体拮抗薬
	エリスロポエチン	フェンタニル	コハク酸ヒドロコルチゾンNa	ファモチジン
	プロスタグランジン製剤	NSAIDs	アシドーシス補正用製剤	利尿薬
	アルプロスタジル	インドメタシン	炭酸水素Na	フロセミド

2014年4月から2016年3月の間に当院NICU, GCUに入院した新生児に使用された注射用薬剤の中で、使用日数の多かった上位22種類の注射用薬剤を種類別に示す。

の他抗てんかん薬、昇圧薬が続いている。

次に、主要使用薬剤 22 種類それぞれの添付文書上の記載に関して示す。(表 2) 新生児に対する投与量についての記載があるものが 10 種類、新生児に対して広義には使用することを前提としたと解釈できる「慎重に投与すること」「十分注意して投与する」「使用経験が少ない」との記載があるものが 5 種類あり、今回の検討ではここまでを適応ありと判断した。次に、小児に関する記載はあるが新生児に関する記載が無いものが 3 種類、小児または新生児に「安全性は確立していない」と記載されているものが 4 種類あった。この方法で判定すると適応ありといえるものが 22 種類中 15 種類との結果だった。図では新生児に関する記載が無いものを点線の円で囲み「安全性は確立していない」と記載されているものを実線の円で囲んでいる。また、ミダゾラムに関しては、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する使用経験は限られている。」「低出生体重児および新生児に対して急速静注をしてはならない。」との記載が追加されており、新生児量の記載有に分類している。

続いて、当院での使用状況を示す。

①各薬剤のべ使用日数 (図 1)

2014 年度が 1 位アンピシリン、2 位エリスロポエチン、3 位フロセミド、2015 年度が 1 位エリスロポエチン、2 位アンピシリン、3 位キサンチン製剤となった。ここでは、上位の薬剤には、新生児の適応があるものが並んでいた。

②各薬剤の使用人数 (図 2)

2014 年度、2015 年度ともに 1 位メナテトレノン (ビタミン

K2)、2 位アンピシリン、3 位フロセミドの順だった。上位薬剤での適応外は、ゲンタマイシンがあげられる。

③各薬剤の 1 人当たりの使用日数 (図 3)

1 人当たりの使用日数を、延べ使用日数÷使用人数より算出し検討した。つまり、同じ患者にどれくらいの日数その薬剤を使ったかという値である。2014 年度が、1 位ヒドロコルチゾン、2 位ミカファンギン、3 位バンコマイシン、2015 年度が 1 位アルプロスタジル、2 位ミカファンギン、3 位ヒドロコルチゾンとなった。上位の薬剤の中で、スルバシリン、セファゾリンが適応外、ヒドロコルチゾン、セフォタキシムが新生児に関する記載が無いものであった。

考察

医薬品の「適応外使用」とは、健康保険診療において、医薬品が承認された効能・効果以外の疾患・病態に対して、あるいは承認された用法・用量以外の方法で用いられることを言う。その問題点として、医師個人、医療側及び患者側に問題が生じることがある。特に、患者側の問題として、適確な用法・用量が決定されないまま一般医療の現場で使用され、薬剤の有効性・安全性が保障されないまま放置されることや、万が一重篤な副作用が認められたとき、適応外使用のため医薬品副作用被害救済制度が適応されないことである<sup>1)</sup>。また、「保険病名」をつけて未承認薬の適応外使用が続けられれば安全性の情報もなかなか収集されない<sup>2)</sup>。また、日常診療で使用すると保険診療上は査定の対象となる。一般に適応外の医薬品を使用する際には、添付文書に記載さ

表 2. 主要使用薬剤の添付文書上の記載

新生児量の記載有	「慎重に投与すること」「十分注意して投与する」「使用経験は少ない」	新生児に関する記載なし (「小児」はあり)	「安全性は確立していない」
10種	5種	3種	4種
アンピシリン エリスロポエチン メナテトレノン バンコマイシン フェノバルビタール キサンチン系製剤 アルプロスタジル ミダゾラム インドメタシン 炭酸水素Na	フロセミド ドバミン塩酸塩 ドブタミン塩酸塩 フェンタニル ミカファンギン	コハク酸ヒドロ コルチゾンNa セフォタキシム セフメタゾール	スルバクタム ・アンピシリン ゲンタマイシン セファゾリン ファモチジン
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">                     適応ありは15/22種 (68%)                 </div>			

今回の検討では、「新生児に対する投与量についての記載があるもの」「慎重に投与すること」「十分注意して投与する」「使用経験が少ない」との記載があるものを適応ありと判断した。新生児に関する記載が無いものを点線の円で囲み、「安全性は確立していない」と記載されているものを実線の円で囲んでいる。

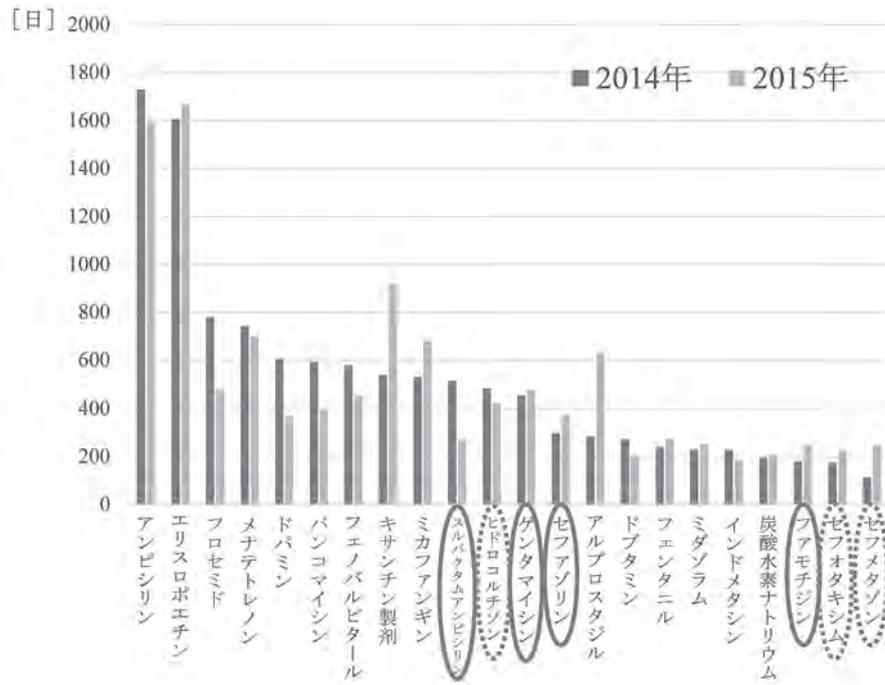


図1. 各薬剤ののべ使用日数

2014年度、2015年度においてのべ使用日数の多かった薬剤の添付文書上の記載を確認し、新生児に関する記載が無いものを点線の内円で囲み、「安全性は確立していない」と記載されているものを実線の内円で囲んでいる。

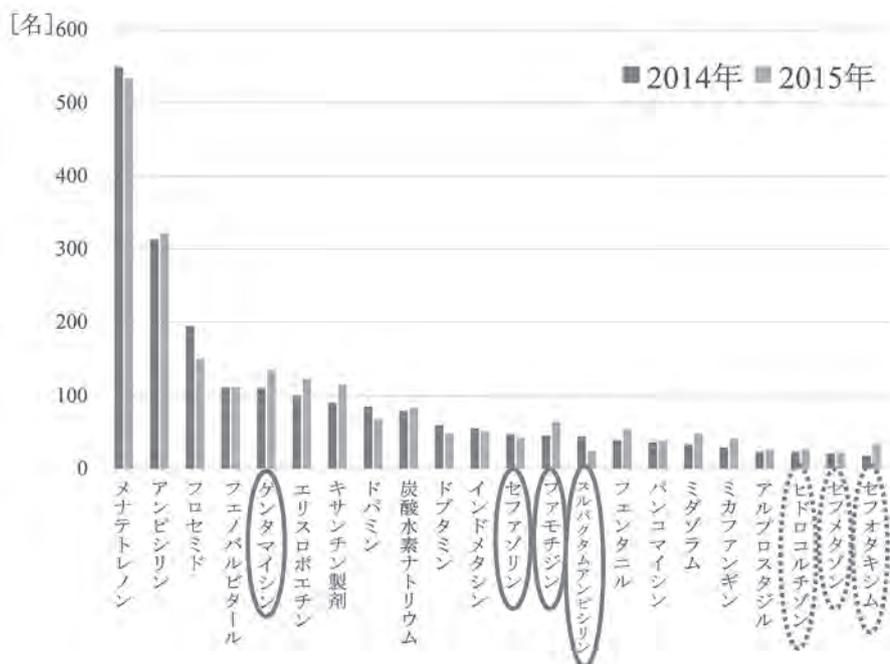


図2. 各薬剤の使用人数

2014年度、2015年度において使用人数の多かった薬剤の添付文書上の記載を確認し、新生児に関する記載が無いものを点線の内円で囲み、「安全性は確立していない」と記載されているものを実線の内円で囲んでいる。

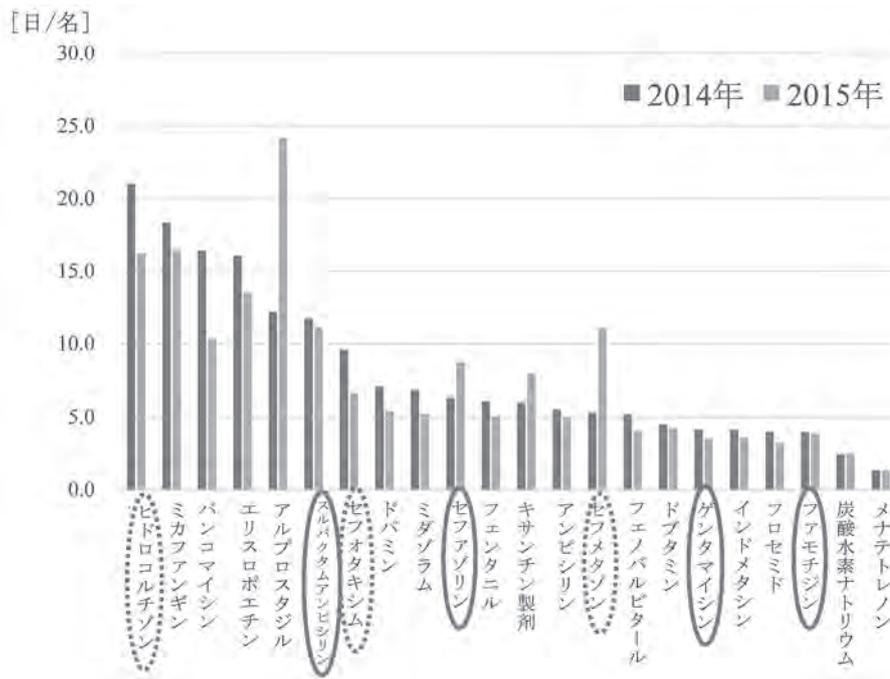


図3. 各薬剤の1人当たりの使用日数

2014年度、2015年度において各薬剤の1人当たりの使用日数の多かった薬剤の添付文書上の記載を確認し、新生児に関する記載が無いものを点線の円で囲み、「安全性は確立していない」と記載されているものを実線の円で囲んでいる。

れた効能・効果に該当する疾患名（いわゆる保険病名）を付して診療報酬請求を行っているケースが見受けられるが、監査が入れば返戻・指導を受けることにもなりかねない。したがって、これらの医薬品を使用するのは、あくまで研究（的診療）としての位置づけとなる。また臨床研究として使用するにあたっては、倫理委員会の承認を受ける必要があるし、また家族への説明と同意の必要性、健康被害などが生じた場合には責任を負うことになる。

我が国での薬事承認は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）に基づいて国が承認しているが、「治験」による承認だけでは限界があり、「公知申請」という方法もあるが、いずれにせよ、新生児でも安全性を保証するための血中濃度データや実態調査が必要である<sup>2)</sup>。

また、河田らは、平成14・15年度の新生児適応外薬リストの158品目のうち、13品目が平成26年までに承認を受けたことを明らかにした<sup>3)</sup>。ここで言う「承認あり」とは、「承認を受けた用法および用量」があるものと定義し記載されており、この定義を本検討に適応させると、適応ありは22種中10種のみとなり、さらに適応外使用の割合は45%と増える。用語の整理として、「適応外薬」＝「off-label drug」とすると、「未承認薬」＝「unlicensed drug」は、海外では有効性が立証され、その使用が公的に承認されて医薬品製造会社

によって製造・販売されているが、日本では医薬品医療機器等法（旧薬事法）によって承認されておらず販売が許可されていない医薬品のことである。

近年報告のある5か国でのNICUにおける適応外薬、未承認薬の使用状況を示す（表3）。適応外使用の割合は、30～50%台と今回の結果と同様で、患者別でみると、9割以上の児に未承認薬または適応外薬の使用が行われているという結果であった。ただし、各報告による適応外使用（off-label）と、未承認薬（Unlicensed）の定義は、様々であった。例えば、Cuzzolinらの報告<sup>5)</sup>では、off-label＝「小児の使用に関して情報が無い、または小児使用に認可はあるが、年齢や量、頻度、投与経路、治療期間に関して記載が無い」、Souzaらの報告<sup>6)</sup>ではOff-label＝「添付文書に年齢や用量、剤形や投与経路等の詳細がないもの」、Schweigertovaらの報告<sup>8)</sup>ではOff-label＝「小児に関する記載が無いもの、一般的には小児への使用を許してはいるが、新生児への使用に関する情報が無い、薬剤が禁忌である、新生児への使用が推奨されていないもの」となっており、これらの基準で考えると河田らの方法と近似しており当院での適応ありは主要品目に限っても45%となる。

次に、新生児に関する記載、あるいは新生児量の記載はあるが、添付文書の効能・効果とは別の目的で使用される場合がある薬剤を示す。呼吸状態増悪の原因が肺胞の浮腫

にあると考えた場合、フロセミドを慢性肺疾患の増悪に対して使っていた時期があり、適応外使用と解釈もできる。新生児けいれんに適応があるフェノバルビタールだが、鎮静目的での

使用は適応外使用となる可能性がある。フェンタニルを鎮静目的で使用した場合も同様である。

承認への取り組みをまとめてみると表4のようになる(表4)。

表3. 各国でのNICUにおける適応外薬、未承認薬の使用状況

国・地域	対象施設・期間 患者数	結果	著者 年
USA	単施設3年間の調査で2304症例 61種の処方	適応外使用:45%	Kumar P 2007 <sup>4)</sup>
イタリア	107のNICUへのアンケート調査 220名の新生児	未承認薬:全処方の14.5% 適応外使用:全処方の59%	Cuzzolin L 2016 <sup>5)</sup>
ブラジル	全土のNICU 6か月間に24時間以上入院していた新生児3617名	未承認薬:全処方の78.7% 適応外使用:全処方の2.2%	de Souza AS Jr 2016 <sup>6)</sup>
アイルランド	1施設のNICU 2か月間に入院した110名	未承認薬:19% 適応外使用:39%	Kieran EA 2014 <sup>7)</sup>
スロバキア共和国	2か所の病院で 6か月間に入院した新生児202名	未承認薬:4.8% 適応外使用:43%	Schweigertova J 2016 <sup>8)</sup>

適応外使用の割合は、30～50%台と今回の結果と同様であった。各報告による適応外使用(off-label)と、未承認薬(unlicensed)の定義は様々である。

表4. 承認への取り組み<sup>9)</sup>

年	研究名・団体名	内容
1980年	「保険診療における医薬品の取り扱いについて」(55年通知)	一定の範囲内で適応外使用に対する保険償還を是認
1999年	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(公知申請通知)	「医学薬学上公知」であれば臨床試験(治験)成績の添付がなくても承認申請することが可能
2005年	未承認薬問題検討会議	
2006年	小児薬物療法検討会議	
2010年	「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(検討会議)	学会や患者会からの要望を受け付け、医療上の必要性を評価し、国が当該医薬品を有する製薬企業に開発要請(欧米等6か国で承認されている医薬品を検討対象に)
2010年	「新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度」	国からの適応外薬等の開発要請を受け開発に取り組むと、その企業が有する後発品のない新薬で値引率の小さいものに一定率までの加算を行うもの
2012年	厚生労働省が関係学会に「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」を募集	診療ガイドラインを根拠として提出→学会がエビデンスの蓄積の上にガイドラインを適切に作成すれば、保険償還を求めることが可能
2015年	「未承認薬迅速実用化スキーム」	欧米未承認の医薬品であっても一定の要件の下で要望対象になりえる

これまでの承認への取り組みの内容を年代順に示す。

2001年4月から2010年3月までの間に承認された新薬のうち小児適応がある医薬品が17.5%だったのに対し、「未承認薬問題検討会議」と「小児薬物療法検討会議」が一緒になった「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」設置後2010年4月以降は25～30%と増加している。また、2010年4月から2014年8月までに承認された小児用医薬品163品目中、臨床試験なしに承認された品目が90品目(55%)と過半数を占め、うち59品目が医学薬学上公知として承認された<sup>9)</sup>。

新生児医療で使用する注射用薬剤は、その多くが適応外使用であることが明らかとなった。河田ら<sup>3)</sup>の報告によると、これまでの取り組みによって、今回検討した22種のうち適応ありの割合は、平成14年から平成25年の間に3/22(14%)から15/22(68%)に改善している。しかし、まだまだNICUで使用されている薬は薬用量も記載されていない未承認薬であり、薬剤の適性や安全性を確保するために、今後もさらに多くの薬物動態を明らかにし、新生児の適応を取得していくことが必要であると思われる。また、NICUにおいて、より在胎の短い22～24週児への薬物療法については、未知の領域といって良い。それらの児に対しても有効性・安全性を確認する手段として薬物動態研究はより必要になってくる。

## 文献

- 1) 伊藤進. 小児オフラベル薬使用と治験の推進. 日児誌 2008; 112: 1519-1526
- 2) 河田興. 知っておきたい適応外使用 Q&A Q2: なぜ適応外使用はなくなるのか?. 薬局 2015; 66: 216-220
- 3) 河田興, 藤村尚子, 平野慎也. 新生児適応外医薬品リストの現状調査と適応外解決への提言—平成14・15年度リスト薬品の平成26年添付文章記載—. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2015; 1: 11-15.
- 4) Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr* 2008;152:412-415.
- 5) Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 117-123.
- 6) de Souza AS Jr, Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr* 2016; 21:16:13.
- 7) Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. Unlicensed and off-label drug use in an irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr* 2014; e103: 139-142.
- 8) Schweigertova J, Durisova A, Dolnikova D, et al. Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. *Pediatr Int* 2016; 58: 126-131.
- 9) 山本晴子. 未承認・適応外の医薬品・医療機器使用における注意点. 小児科 2017; 58: 87-93.

# 未熟児を対象とした治験における同意取得に関するアンケート調査

宮部 祐子<sup>1)</sup>, 山崎 美智子<sup>1)</sup>, 高橋 知恵<sup>1)</sup>, 川谷 圭司<sup>2)</sup>, 平野 慎也<sup>1,3)</sup>

1) 大阪母子医療センター (旧 大阪府立母子保健総合医療センター) 治験推進室

2) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座

3) 大阪母子医療センター (旧 大阪府立母子保健総合医療センター) 新生児科

Questionnaire survey related to Acquisition of Informed Consent for participation  
in a Clinical trial conducted in Premature babies

Yuko Miyabe<sup>1)</sup>, Michiko Yamazaki<sup>1)</sup>, Chie Takahashi<sup>1)</sup>, Keiji Kawatani<sup>2)</sup>, Shinya Hirano<sup>1,3)</sup>

1) Clinical Trial Office, Osaka Women's and Children's Hospital

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

2) Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Osaka University

3) Department of Neonatal Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital

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

## 要旨

現在、日本で承認されている医薬品の中で、小児への薬物療法として使われている薬剤の約70%が適応外使用であるといわれる。<sup>1)</sup> 新生児に特有の疾患では、適応を取得するには、新生児期での治験が必須となる。総合周産期母子医療センターである当センターでは、新生児を対象とした治験も積極的に受託している。

今回、未熟児動脈管開存症患者に対する治験を受託した経験から、新生児という特殊な患者集団における同意説明(IC)に関して、治験コーディネーター(CRC)の視点から考察することを目的に、同一治験(以下、本治験という)が行われた10施設の医師及びCRCに対し、IC、同意取得、治験薬投与などについてアンケート調査を実施した。

アンケートは8施設から回答を得た。各施設の同意説明実施率、同意取得率、治験薬投与率は施設間でばらつきがみられた。本治験のような出生後早期に治療が必要となるような疾患を対象とした治験ではICを行うタイミングが難しく、多くの施設が配慮を必要としていた。また早産児として生まれ、両親が心理的に不安定な状態のままのICを実施し、早期に決断を迫らざるを得なかった点、既に動脈管開存症に対して治療薬がある点において同意説明の困難さが見られた。プレネイタルピジットを利用したり、医師が積極的にIC実施に関わっている施設もみられた。

出生直後のICは、被験者家族、スタッフともに大きな負担がかかるため、十分な配慮が必要とされ、各施設で工夫されていることがわかった。CRCはこれら様々な要因を踏まえたうえで、より被験者家族に落ち着いて意思決定していただけるようにICのタイミングに配慮し、より十分な時間を与え、心理的な面にも配慮をすることが重要である。

## 緒言

日本で承認されている医薬品の中で、小児への薬物療法

として使われている薬の約70%が適応外使用であるといわれ、その現状は数年前と比べ大きな変化はない。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(新生児適応外医薬品リストの現状調査)の報告によると、平成17~26年度で小児への使用が承認された薬剤は9品目であり、そのうち新生児への適応があるものは、4品目であったと報告されている。<sup>2)</sup> 新生児の中でも特に、早産児や低出生体重児などに使用する治療薬に関しては、承認されている薬剤が少なく、そのほとんどが成人でのみ承認されている薬剤を適応外使用している現状がある。

新生児に特有の疾患に使用する薬剤の開発には、新生児期での治験が必須となるが、新生児を対象とした治験の実施数は少なく、受託体制がきちんと整っている施設も数少ない。<sup>3)</sup> また、小児の中でも特殊な集団である新生児、特に早産児を対象としての治験参加のための同意説明(IC)にも特別な配慮が必要と思われる。

未熟児動脈管開存症(PDA: Patent Ductus Arteriosus)は、早産児、低出生体重児におこりやすく、出生体重が1,500g未満(極低出生体重児)の15~80%<sup>4)</sup>、1,000g未満(超低出生体重児)のおよそ80%にみられるといわれる。<sup>5)</sup> 動脈管は、胎児の肺動脈と大動脈をつないでいる血管で、肺動脈に流れる血液を大動脈に流すバイパスの役目をしており、ほとんどは出生後早期に自然閉鎖する。しかし早産児では出生後も動脈管が開存したままの状態が続くPDAとなる可能性が高く、心不全、肺出血等の合併症から死に至ることもあるため、早期の治療を必要とする場合もある。

新生児、特に早産児という集団は、通常その医療的な管理において、NICUのような特殊な環境を必要とするが、さらに治験受託となると、受け入れ体制の整備状況のみならず、出産後不安の強い代諾者に、ICし同意を取得しなければいけないなど、急性期の新生児に特有の問題があり、それぞれに適切に対処していかなければいけない。

今回、私たちは未熟児動脈管開存症を対象とした治験を経験した。そこで、同一治験（以下、本治験という）に参加した施設の医師及び治験コーディネーター（CRC）に対し、アンケート調査を実施し、特にICおよび同意取得に関して、この治験での現状を明らかにするとともにCRCの視点から分析、検討した。

### 対象と方法

本治験は、出生時体重500～1,500g未満、在胎32週未満で出生した児で、心臓超音波検査にてPDAが認められ、出生後72時間までに治験薬が投与可能な患者を対象とし、その有効性、安全性および薬物動態について検討する第III相多施設共同非盲検試験であった。

本アンケート調査の対象は、この治験に参加した10施設の医師及びCRCである。メールあるいは郵送にて同意取得に関するアンケート調査を実施した。

①選択・除外基準を満たしたエントリー可能な症例数、②同意説明を実施した症例数、③同意が得られた症例数、④治験薬投与に至った症例数、さらに自由記載として、同意取得に関して工夫した点、難しいと感じた点、同意取得できなかった場合の理由と改善点について調査した。

### 結果

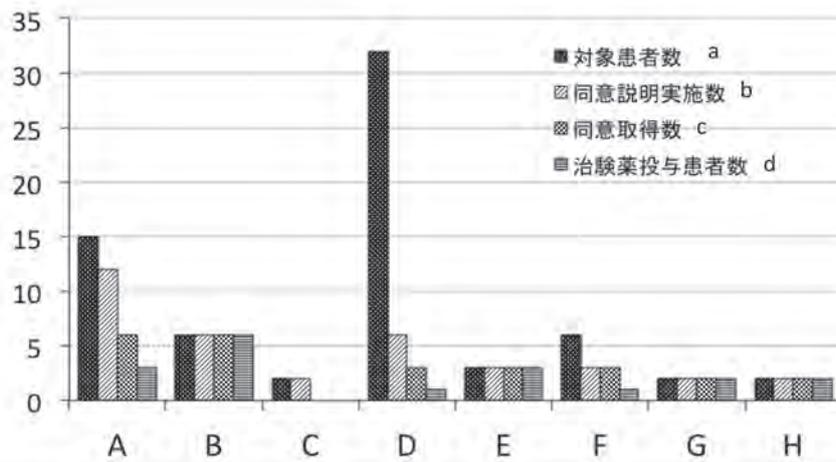
回答は10施設中8施設から得られた。図1には、各施設でのa: 選択・除外基準を満たしたエントリー可能な症例数（対象患者数）、b: 同意説明を実施した症例数、c: 同意が得られた症例数（同意取得数）、d: 治験薬投与に至った症

例数（治験薬投与患者数）、ならびにそれぞれの施設での同意説明実施率 (b/a)、同意取得率 (c/b)、治験薬投与率 (c/d) を示した。

同意説明実施率は、施設Dが18.8%、施設Fが50%で低くなっていたが、その他の施設では、80～100%と高い実施率を示していた。当施設ではICを12人に行ったが、それ以外の施設では、6人以下と少なかった。同意取得率については、0%、50%、100%とばらつきがあった。治験薬投与率についても各施設でばらつきがみられた。治験薬投与率については、実際に治験薬を投与せずに動脈管が閉鎖した、あるいは閉鎖傾向があった患者さんがいるため必ずしも同意が得られた患者さんがすべて治験薬の投与の対象となるわけではない。治験薬投与率は各施設でばらつきがみられていたが、児自身の要因も大きいのではないと思われる。

表1には、各施設へのアンケート調査で自由記載として、この治験において、同意取得に関して工夫した点、難しいと感じた点について得られた回答をいくつかに分類し、各施設からの回答をまとめた。

同意取得に関して工夫した点では、「医師との協力」、「出産後まもない母への説明に対する心理面への配慮」、「説明のタイミングに対する配慮」に大きく分けることができた。また、同意取得が難しいと感じた点については、一般的な点では、「治験に対するイメージ」、「治験参加のための説明の情報量」、「副作用」の点があげられ、本治験に特徴的な点としては、「早産に対する母の心理的な不安」、また「早期の治験参加の意志確認」、「PDAに既承認薬がある」という点があげられた。



同意説明実施率 b/a	80	100	100	18.8	100	50	100	100
同意取得率 c/b	50	100	0	50	100	100	100	100
治験薬投与率 c/d	50	100	/	33.3	100	33.3	100	100

図1. 各施設での対象患者、同意説明、治験薬投与の状況

表1. 同意取得に関する工夫および困難さについての自由記載より アンケート調査

同意取得に関して工夫した点	
医師とCRCが協力して 治験内容を説明	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験スケジュール、補償などについての説明は、<u>主治医からの説明が行われた後</u>に行った。</li> <li>・ 必ず医師とCRCが同席し、治療方針や病態の経過などの説明と合わせて行うようにした。</li> <li>・ <u>治験実施マニュアルをCRCが作成</u>し、医師控室に常置することで、医師が説明しやすいようにした。</li> </ul>
説明の対象への配慮	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>母親の体調を考慮</u>し、NICU入院時の説明の際に父親に同意説明を実施することを基本とし、希望があれば<u>母親の病室でも</u>同意説明を行った。</li> <li>・ 説明時には<u>ご両親一緒に</u>聞いて頂けるように調整してもらった。</li> </ul>
説明のタイミング	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 説明内容について<u>事前に医師と打ち合わせ</u>をし、母親の状況を見て、いつ説明にいくか、医師から指示をいただいた。</li> <li>・ <u>プレネイタルビジット</u>を行う場合は、そこで同意取得を目指した。</li> <li>・ いつでも同意説明が実施できるよう、CRCは<u>オンコール体制</u>で臨んだ。</li> </ul>
同意取得が難しいと感じた点	
情報量の多さ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生後早期に投与する可能性があり、<u>出生と同時に病状の説明と共に治験の説明</u>もする必要があった。</li> <li>・ 一度にたくさんの情報を伝えることで混乱させてしまった可能性がある。</li> </ul>
治験のイメージ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ドラマや雑誌、インターネットなどで治験に関する情報を見ている方もいたが、その情報には、<u>誇張や脚色</u>しているものがあり、治験に関して偏ったイメージを抱いている方もいた。</li> </ul>
早産となったことによる 心理的な不安	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 早産となり混乱しがちで不安の高い保護者（両親）に治験の話を持ち出さないといけない。</li> <li>・ 母親の心理状況を考えると、どのタイミングで説明を行うべきか難しかった、より慎重に話をする点が難しかった。</li> <li>・ 出産直後の親自身も落ち着かない状況で、小さく生まれた児に対し不安もある中、治験という選択はしにくいように感じた。</li> <li>・ 早産となってしまった場合、赤ちゃんのイメージとの乖離から、<u>すぐに現実を受け入れられない</u>場合もあり、心理的に不安定である。</li> <li>・ 早産になってしまったという自責を感じてしまっている中で、治験参加の選択をしてもらわないといけない。</li> </ul>
早期に決断が必要であること (治療の必要性 + 治験薬投与の条件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 命の関わる状態である時で通常の治療もある中、治験参加の選択を迫らないといけない。</li> <li>・ <u>限られた時間</u>での説明で、内容の理解と治療の選択を迫ることは、心理的に負担が大きい。</li> <li>・ <u>出生後早期に治療（治験薬投与）</u>が必要となるような疾患では、心理的に不安定な状態のまま、また、母親の体調の回復を待たずに同意説明を実施し、早期に決断を迫らざるを得ない状況となり、同意説明を行うタイミングが難しい。</li> </ul>
既承認薬の存在と副作用への懸念	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与スケジュールから、PDA閉鎖後も治験薬投与の必要があり、副作用が懸念された。</li> <li>・ 副作用を心配され、既承認薬があるのであれば、あえて治験を選択しないという両親がおられた。</li> <li>・ <u>既承認薬での治療方法が確立されている</u>ことから、治験薬との選択に迷われる両親が多い。特に既承認薬と治験薬の比較について問われる。</li> <li>・ 双胎の場合、一方だけを治験に入れて、予後が異なった場合に、後悔するのではないかと懸念から、治験を選択しない両親もおられた。</li> <li>・ ご両親は、<u>その選択が正しかったのか否かをずっと背負う</u>ことになってしまう。そういった意味でなかなか結論を出せずに、時間を要する。</li> </ul>

## 考察およびまとめ

未熟児動脈管開存症に対する同一治験が行われた施設の医師及びCRCに対して、同意取得に関するアンケート調査を実施した。

この治験の特殊性として、早産児が対象となっている点の他に、動脈管開存症と診断され対象となるであろうPDA患者でも、出生後72時間までに自然閉鎖することもあるため、実際に同意説明の対象とするかどうか、いつ説明をおこなうかの判断に困難さがある。出生後72時間以内に投与することを含めすべての選択基準を満たすであろうという予測の下、出生後72時間以前に患者に対して同意説明を行わなくてはならないということである。また同意取得の後、動脈管の自然閉鎖があれば治験薬投与の対象とならず、症例集積性の点でも難しい治験であった。私たちだけではなく参加施設でも同じような困難性は予測できるが、実情はいかなるものであったかそれぞれの参加施設での治験対象患者数、同意説明実施数、治験薬投与数などを調査した。

治験対象患者数の面からは、施設Dは他の7施設に比べ対象患者数が多かった。エントリー期間中の、選択基準のうちの出生体重および在胎期間をみたま患者さんの各施設への入院数は把握できていない。入院数だけ見れば、各NICUの規模、入院児の疾患背景の違いなど、施設による違いもあると思われる。出生後72時間までに治験薬が投与可能な早産児を対象とする時、ほとんどの早産児は出生時に動脈管は閉鎖していない状態であり、その後徐々に自然閉鎖していくので、出生後、より早期に治験対象患者つまり‘動脈管が閉じていないので72時間以内に投与可能である’治験対象患者数と判断されれば、しばらく時間が経ってから治験対象患者であると判断されている場合と比べ、多く見積られることとなる。施設Bからの回答では、治験対象患者の把握はされていないため、治験対象患者数=同意説明実施数となっている。他の施設でも同様に回答されている可能性があると考えられる。この調査は後ろ向き調査であり、出生体重、在胎期間の選択基準をみたした時点で治験対象者であったであろうと回答されていれば、対象患者数は多く見積られることとなる。施設Dの突出した結果はそのような背景があるのかもしれない。当センターでは、72時間以内に自然閉鎖する可能性のある患者も含め、治験薬投与の可能性のある患者すべてにICを実施したため、治験薬投与に至るまでに治験対象から外れた症例もいた。

同意説明については、PDAがあり、おそらくは72時間以内に治験薬投与の対象になるであろう児に対しておこなわれるが、同意取得率については、各施設でのばらつきがみられていた。同意説明のタイミングは、各施設においてもかなり配慮されていた点で、母が早産児を出産したことに対する心理的に不安定な状態のまま、また体調の回復を待たずに治験の説明を実施しなくてはならない状況、そして早期に決断を迫らざるを得なかったこと、その他動脈管開存症の治療薬として現在オーファンドラッグとしてインドメタシンが存在しているという

点でも、治験参加の同意を逡巡する例がみられ、同意取得率にも影響していたと思われる。

自由記載による回答からは、他の治験でも一般的な部分で共通することも多いが、今回の治験においては、対象が特殊な集団であることと特殊な疾患であることでICの困難さがみられた。ICを実施するにあたって、他の治験と本治験とで手順を変更した施設はなかったが、少しでも同意取得しやすいように、各施設でCRCの工夫がみられていた。対象はNICUにて集中治療を要するような早産児で、全身状態がまだまだ不安定な状況での同意説明でもあり、児の医学的な質問にも答えることができるよう、主治医との綿密な協力あるいは同席の下、同意説明を実施していた。医師とCRCが協力し、児が出生に至った経緯なども考慮して、患者家族への配慮がなされていた。また余裕を持って判断していただけるよう早産になりそうな母にはあらかじめプレネイタルビジットをしている症例もあった。

同意取得に関しての困難さとしては、治験に対するイメージ、治験参加のための説明の情報の多さ、副作用についての点としてまとめられたが、これらはこの治験に特有のものではない。この部分は同意説明を行うものの姿勢として、根気よくきちんと、分かりやすく説明するという基本的な姿勢を忘れないことが重要であると思う。この治験に特徴的な点としては、早産となってしまったことによる心理的な不安や72時間以内での治験薬投与のため早期に治験参加の意思を確認しなければいけないということといった時間的、精神的な圧迫感のある状況で、同意説明を行わなければいけないという点である。この部分に関しては、同意取得できるかどうかは、出産直後の母の特殊な心理状態を背景に非常に精神面の繊細な部分に関与しており、それぞれの出産の状況が同意取得率に大きく影響を与えると思われる。また、この治験に参加しなくても既に承認薬があるという点も同意取得率に影響を与えたのではないだろうか。しかし今回の同意取得率だけみれば、平均で75%であり、それほど悪くないのかとも考えられ、それぞれの工夫の結果であるのではないかとも思う。

新生児を対象とした治験、臨床試験において、その同意取得に関する文献はみあたらなかった。同意説明に対して基本的なことは、疾患が急性期・慢性期、対象が成人・小児でもその配慮は共通ではあると思うが、今回のような早産児そして急性期の新生児を対象とする治験での出生直後のICは、被験者家族、スタッフともに大きな負担がかかるため、母親、家族の心理的な側面、またICの時期など、十分な配慮が必要であることがわかった。CRCはこれら様々な要因を踏まえたうえで、より被験者家族に落ち着いて意思決定していただけるよう十分な時間を与え、心理的な配慮をすることが重要であると考え。それには、プレネイタルビジットや医師と同席のもと、症状とともに説明するなどの配慮が早産児そして急性期の新生児を対象とする治験では必要であると考え。

今回のアンケート調査の結果から、新生児の、特に急性期

の治験における同意取得のためにCRCとしてできることとしては、できるだけプレネイタルビジットを行い、保護者の気持ちが比較的落ち着いている時に説明を行うこと、できる限り24時間のサポート体制をとり、いつでも説明できるようにすること、医師のみならずNICUスタッフとたえず連携をとり、その関係を強化すること、出生後は両親の不安をできるだけとりのぞき、心理的に落ち着いてから説明することなどが考えられた。これらのことに配慮することで、より良い同意説明と高い同意取得率につなげることができるのではないかと考える。

## 謝辞

今回アンケート調査にご協力いただいた本治験実施施設の医師およびCRCに心より感謝いたします。

## 文献

- 1) 伊藤進. 「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」厚生労働科学研究 2012 報告書
- 2) 河田興, 藤村尚子, 平野慎也. 新生児適応外医薬品

リストの現状調査 - 平成 14・15 年度リスト薬品の平成 26 年添付文書記載 - 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 平成 25 ~ 27 年度 研究開発報告書 2016 ; 219-227.

- 3) 平野慎也, 河田興, 佐藤淳子, 秋山裕一. 特殊集団, 特に新生児における治験・適応拡大についての研究 日本医療研究開発機構研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 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 平成 25 ~ 27 年度 研究開発報告書 2016 ; 190-218.
- 4) 与田仁志. 未熟児動脈管開存症 Ductus arteriosus in the premature infants. 周産期医学 2006 ; 36 : 503-506.
- 5) Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 4<sup>th</sup> ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 341-345.

# 当院における小児院内約束処方薬の使用状況と課題

久保 美由紀<sup>1)</sup>, 森本 和雄<sup>1)</sup>, 中川 雅生<sup>2)</sup>  
京都きづ川病院 薬剤科<sup>1)</sup>, 小児科<sup>2)</sup>

An Advantage and Disadvantage of Ready-prescribed medicines for Temporary Treatment  
on Children out of regular consultation hours

Miyuki Kubo<sup>1)</sup>, Kazuo Morimoto<sup>1)</sup>, Masao Nakagawa<sup>2)</sup>  
Dept of Pharmacy<sup>1)</sup>, and Dept of Pediatrics<sup>2)</sup>, Kyoto Kizugawa Hospital

## 要旨

薬剤師不在時に備え当院では、処方頻度の高い医薬品をいくつか組み合わせた予製剤を配置しており、約束処方薬と称している。2014年4月1日から2016年6月30日の期間に当院を時間外受診した小児患者について院内約束処方薬の使用状況を調査し、課題について検討した。

薬剤師の勤務時間外に出された院内処方薬は78件で、小児科から50件、外科系から28件出されていた。このうち約束処方薬は16件で、小児科6件、外科系10件であった。小児科医の院内処方50件および外科系医師が処方した約束処方10件には薬剤師の疑義照会はなかったが、約束処方薬を使用しなかった18件中3件で用量や剤形に対する疑義照会がなされていた。

約束処方には体重さえわかれば用量を確認することなく適正な処方が可能という利点があるので、外科系医師に使用機会が多かった。また、疑義照会の件数が少なかった。

今後、小児の処方に不慣れた外科系医師への利便性を考慮し、電子カルテ上で用法・用量についての情報提供を行なうとともに、約束処方薬の細分化などが必要と考えられた。

## 緒言

近年、医薬分業が進み、院外処方箋を発行する医療機関が増えた。しかし、休日を含む時間外診療においては院内で処方をせざるを得ず、その場合、医療機関によっては医療者の負担軽減や薬剤師不在時の誤った処方および調剤の防止を目的に、調剤された医薬品を疾患や用途に応じ常備し対応している<sup>1)</sup>。著者らの施設でも、処方頻度の高い医薬品をあらかじめいくつか組み合わせて予製剤として調剤（予製剤）しており、これを約束処方薬と称している。しかし小児の約束処方薬の場合、小児用剤形の有無や種類により薬の種類が限定され症状や疾患に合致しないことや、乳幼児では体重に応じた適正な用量にならない等の問題があると推測されるが、小児の約束処方薬の是非や課題について検討した報告はない。

著者らは当院の時間外診療における小児院内約束処方薬の使用状況を調査し、約束処方薬使用の課題について検討したので報告する。

## 対象と方法

2014年4月1日から2016年6月30日の期間において、当院を時間外受診した小児患者に出された院内処方薬のうち、薬剤師の勤務時間（平日の午前8時半から午後9時、土曜日の午前8時半から午後5時、日祝日の午前8時半から午後8時）外の処方を対象とし、電子カルテの記載内容から以下の項目について後方視的に調査、検討した。

調査項目は、小児院内約束処方薬使用件数、性別、年齢、診療科、薬品名、投与量及び体重、処方時に薬剤師が時間外勤務をしていたかどうか（在院の有無）とした。

なお、当院の小児科医の在院時間帯（通常診療および時間外の診療を受け付けている時間帯）は薬剤師の勤務時間帯に一致しているが、一般外科、整形外科、脳神経外科は当直医を配備し24時間の診療体制をとっているため薬剤師が不在の状況下で処方が出されることが発生する。約束処方薬はそれぞれの名称で用法・用量・投与日数、回数を電子カルテ上でオーダーセットが用意されており、医師による誤入力を防止している。薬剤師不在時は、医師が約束処方薬と薬剤情報提供書を確認した後に当直事務員が患者へと交付し、患者からの薬剤に関する質問等には処方医師が対応している。薬剤師不在時に出された約束処方薬は翌朝に薬剤師が処方監査を行い、使用された薬剤の照合確認と補充を行い、疑義がある場合は当直医師へ確認を行っている。

また、当院の小児約束処方薬はすべて散薬で、体重10kgから30kgの小児に対応できるよう5kg間隔に用量を調整したものなどを計34種類設定し（**図1**）、各々3日分（屯用は5回分）3セットずつ配置している。

## 結果

調査期間内に小児患者に出された院内処方薬件数は629件であった。小児科は561件、小児科以外の医師の処方薬は68件であった。そのうち、この調査の対象となる薬剤師の勤務時間外に出されたのは78件であった。対象となった78件のうち、小児科医が処方したもの（以下、小児科群）は50件で患者の年齢は $6.6 \pm 4.4$ 歳（平均±SD）、小児科以外の外科系医師が処方したもの（以下、外科系群）は28件で患者の年齢は $6.7 \pm 3.4$ 歳（平均±SD）であった（**表1**）。

	名称	薬品名	体重	用量	用法
かぜセット	かぜセットA	アスピリン®散10% ムコサール®ドライシロップ1.5%	10kg前後	0.2g 0.67g	分3 毎食後
			15kg前後	0.3g 1g	
			20kg前後	0.4g 1.2g	
			25kg前後	0.5g 1.5g	
抗生剤	セファクロル	ケフラル®小児用細粒100mg	7kg	2g	分3 毎食後
			10kg	3g	
			13kg	4g	
	クラリスロマイシン	クラリシッド®ドライシロップ10% 小児用	10kg	1g	分3 毎食後
			15kg	1.5g	
			20kg	2g	
			30kg	3g	
	ホスホマイシン	ホスミン®ドライシロップ400	10kg	1g	分3 毎食後
			15kg	1.5g	
			20kg	2g	
			25kg	2.5g	
	解熱鎮痛	アセトアミノフェン	アセトアミノフェン原末®	10kg	0.1g
15kg				0.15g	
20kg				0.2g	
25kg				0.25g	
アンヒバ®坐剤			10kg	100mg	
アルピニー®坐剤	20kg	200mg			
制吐剤	ドンペリドン	ナウゼリン®ドライシロップ1%	10kg	1g	分3 毎食後
			20kg	2g	
			30kg	3g	
	ドンペリドン坐薬	ナウゼリン®坐剤	3歳未満	10mg	嘔気時
3歳以上	30mg				
蕁麻疹	エピナスチン	アレジオン®ドライシロップ1%	10kg	0.5g	分1
			20kg	10g	
整腸剤	ミヤBM	ミヤBM®細粒	8kg	0.8g	分3 毎食後
			10kg	1.0g	
			15kg	1.5g	
			20kg	2.0g	
止痢剤	アドソルビン	アドソルビン®原末	10kg	1g	分3 毎食後
			20kg	2.0g	

図1. 当院での小児院内約束処方一覧

外科系群での担当診療科の内訳は、整形外科14件、脳神経外科9件、一般外科5件であった。

院内約束処方薬使用件数は16件(20.5%)であった。

その内訳は小児科6件(小児科の院内処方の12%)、整形外科5件(整形外科の院内処方の36.7%)、脳神経外科2件(脳神経外科の院内処方の22.2%)、一般外科3件(一般外科の院内処方の60%)で、外科系医師が院内約束処方薬を使用する頻度が高かった(表2)。

通常の診療時間外であっても小児科医が診療を行う時間

帯には薬剤師が在院していたため、薬剤師が在院していない状況で出された処方箋は整形外科3件、脳神経外科1件、外科1件の合計5件で、すべて院内約束処方薬が使用されていた。

対象となった処方箋78件の処方薬の内訳について、小児科群では解熱鎮痛剤、去痰剤、整腸剤、制吐剤、鎮咳剤など症状に応じて24種類の薬剤が処方されていたが、外科系群ではアセトアミノフェン、セファクロル、ホスホマイシン、ド

表1. 対象となった処方箋の患者背景

	小児科 (n=50)	外科系 (n=28)
性別(男/女) (人)	27/23	11/17
年齢(歳) (平均±SD)	6.6±4.4	6.7±3.4
体重(kg) (平均±SD)	20.5±10.6	21.1±10.9

表2. 診療科別小児院内約束処方箋の使用状況

診療科	処方箋件数	約束処方箋使用		薬剤師在院 有/無
		件数(件)	比率(%)	
小児科	50	6	12.0	50/0
整形外科	14	5	36.7	11/3
脳神経外科	9	2	22.2	8/1
外科	5	3	60.0	4/1
計	78	16	20.5	73/5

表3. 対象となった処方箋78件の処方薬内訳

小児科

薬剤名	処方箋件数	約束処方箋 使用件数	約束処方箋 使用率 (%)
アセトアミノフェン	36	5*	13.9
アンブロキシソール	12	0	0
整腸剤	10	0	0
ドンペリドン	6	0	0
ブランカストカプセル	6	0	0
デキストロメトルファン	5	0	0
かぜセット**	4	1*	25.0
その他 (抗生剤/気管支拡張剤など)	21	1*	10.5

外科系

薬剤名	処方箋件数	約束処方箋 使用件数	約束処方箋 使用率 (%)
アセトアミノフェン	12	4	33.3
セファクロル	11	5	45.4
ホスホマイシン	4	1	25.0
ドンペリドン	1	0	0

\* 同一患者に重複処方あり

\*\* かぜセット:カルボシステイン・チペピジンヒベンズ散

ンペリドンの4種類のみであった(表3)。このうち、院内約束処方薬で出されたのは、小児科群では6件、アセトアミノフェン5件とカルボシステイン等のかぜセットが1件、塩酸エピナスチン1件で、1件は同一患者に2種類の約束処方薬が使用された。外科系群ではアセトアミノフェン4件、セファクロル5件、ホスホマイシン1件であった。

小児科医の院内処方50件には薬剤師による疑義照会はなく、外科系医師の院内処方28件のうち院内約束処方薬が使用された10件に対しても疑義照会はなかった。しかし、外科系医師が約束処方を使用していなかった18件のうち疑義照会が行なわれたケースが3件あった。これら3件は剤形の変更が1件と不適切な用量2件(いずれも過少用量)であった。

## 考察

この調査では小児への処方に不慣れな外科系の医師が薬剤師の不在時だけでなく、薬剤師が勤務し調剤が可能な状況下でも院内約束処方薬を使用していることが明らかになった。小児では、1回量と1日量、あるいは成分量と製剤量の違いにより、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有している<sup>2)</sup>。このため、院内約束処方薬には体重さえわかれば用量を確認することなく適正な処方が可能という利点があると考えられる。約束処方の投与量の選択は、基本的には処方する医師に一任している。投与量が、体重あたりに換算して、添付文書の用量範囲、あるいは適宜増減で許容される範囲にあれば疑義照会の対象とはしていない。実際には少な目の約束処方薬を使用されていることが多かった。

この調査で明らかになった院内約束処方薬のもう一つのメリットは医療安全の確保がしやすいという点である。薬物療法における医療の質の向上および医療安全の確保は薬剤師の重要な業務であり、その一つに疑義照会がある。疑義照会は処方量、用法、効能・効果など薬学的な疑問がある際に医師に際して行う重要な業務で、薬剤師法24条に「処方せんに疑義がある時はそれを確認してからでない」と調剤してはならない」と明確に規定されている。これまでの報告によると疑義照会率は0.6～1.6%であり、その中でも投与量に関する疑義が高い比率を占めている<sup>3-5)</sup>。

このたびの調査でも外科系医師の院内約束処方薬を使用しない処方3件疑義照会が行われたが、院内約束処方薬使用例では疑義照会がなく、その有効性が示されたと考えられる。

本来小児院内約束処方薬は、薬剤師が不在となる時間外診療時に患者にとって苦痛が強い症状を緩和する上で応急的に利用されることが多い。田中らは、小児科救急での処方動向において、抗生物質、院内約束処方、消化器用薬、中枢神経系用薬(主に解熱鎮痛薬)に処方が集中し、

院内約束処方製剤に関しては、抗生物質に次いで処方薬剤中28%と第2位を占めたが、その処方内容は鎮咳薬、消化器用薬が多かったと報告している<sup>6)</sup>。今回の調査でも小児における時間外における処方は解熱鎮痛剤、抗菌剤、上気道炎への治療剤が多かった。しかし、調査期間中の小児院内約束処方の利用は院内処方全体の10%程度に留まっており、使用されていない院内約束処方薬も多数みられた。小児科の診療では時間外でも薬剤師が在院するので院内約束処方薬を使用することが極めて少ない。また、外科系医師の処方は解熱鎮痛剤と抗菌剤に限られている。当院では予製した院内約束処方薬の保存期間は3か月としており、廃棄のロスなどを考慮すると、使用頻度の高い薬剤を中心に可及的適正用量に近くなるよう細分化するなど効率よく使用するための検討が必要と考えられた。

院内約束処方使用における患者側のメリットは時間外診療時に薬剤師が不在であっても症状緩和に必要な治療薬の投与を受けられるということであり、デメリットは薬の種類が限定され症状や疾患に合致しないことや、体重に応じた適正な用量にならないことと誤薬が朝まで放置される等の問題があると考えられる。

今後は小児の処方に不慣れな外科系医師への利便性を考慮し、電子カルテ上でのアラートや掲示板を利用して用法・用量についての情報提供を行なうとともに、小児院内約束処方薬の存在と使用方法について周知するなど薬剤師の積極的な介入が望ましいと考えている。

## 引用文献

- 1) 夜間・休日における病院薬剤師の業務の実施。病院薬剤師業務推進実例集。社団法人日本病院薬剤師会中小病院委員会編。初版、薬ゼミファーマブック、埼玉、2009;pp.165-173.
- 2) 冨家 俊弥. 小児特有の調剤. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2014;27:19-22.
- 3) 田井 ひろ子, 名徳 倫明, 蜂谷 幸子, 他. 処方箋疑義照会におけるリスクマネジメントへの薬剤師の関与. 日本病院薬剤師会雑誌 2002;38:1513-1516.
- 4) 辻 泰弘, 田中 英子. 佐世保中央病院における処方せん疑義照会内容の分析. 医療マネジメント学会雑誌 2004;5:385-388.
- 5) 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.
- 6) 田中 宏明, 崎田 裕子, 由原 美奈子, 上能伊 公雄, 北澤 康秀, 瀬戸 嗣郎. 小児科救急外来患者における処方内容分析. 日本病院薬剤師会雑誌 1999;35:1477-1480.

# 小児在宅中心静脈栄養療法における薬剤師の役割

川名 三知代<sup>1)</sup>, 徳永 秀美<sup>2)</sup>, 初田 稔<sup>1)</sup>, 廣原 正宜<sup>3)</sup>, 串田 一樹<sup>3)</sup>, 石川 洋一<sup>2)</sup>

1) ココカラファイン薬局 砧店, 2) 国立成育医療研究センター 薬剤部, 3) 昭和薬科大学

The Role of Pharmacist in Pediatric Home Infusion Therapy

Michiyo Kawana<sup>1)</sup>, Hidemi Tokunaga<sup>2)</sup>, Minoru Hatsuta<sup>1)</sup>, Masayoshi Hirohara<sup>3)</sup>,  
Kazuki Kushida<sup>3)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>2)</sup>

1) cocokarafine Healthcare Inc., cocokarafine Pharmacy Kinuta

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

3) Showa Pharmaceutical University

## 要旨

近年の小児医療の進歩によって、短腸症候群など重症腸疾患をもつ患児も中心静脈栄養で成長できるようになった。一方で調剤技術も進歩し、これまで病院内でしか行えなかったTPN（中心静脈栄養法：Total Parenteral Nutrition）を家庭で行えるよう薬局に無菌調製設備が導入され、輸液製剤のキット化も進むなど地域の薬剤供給システムが整備されつつあり、それまで「入院し続けざるを得ない」患者がHPN（在宅中心静脈栄養法：Home Parenteral Nutrition）を継続しながら自宅で過ごせるようになった。TPNが必要な小児においても、自宅で自由に動き回ることや家族と共に過ごすことは、その成長に大きな影響を与えると思われる。しかしながら、細やかな処方指示の小児HPNの無菌調製を経験した薬局は少なく、患児が暮らす地域の薬局と医療機関とが連携するしくみもないため、小児のHPNの導入は成人のHPNよりも困難を伴う。

今回、当薬局が介入した小児HPN患者において、小児用高カロリー輸液基本液のゴム栓形状変更後に薬液の漏れを経験し、トラブル発生時の対応を含めて小児HPN管理について検討した。

同時にこの事例では、病院薬剤師の調整能力および所属機関の枠組みを超えた研究会活動が、安全・円滑に小児在宅医療を推進できる事実および地域医療にもたらす新しい価値を薬局薬剤師の立場で検証することができたので報告する。

## はじめに

近年の小児医療の進歩によって、短腸症候群など重症腸疾患をもつ患児も中心静脈栄養で成長できるようになった。また、調剤技術も進歩し、HPNの無菌調製を行う保険薬局が増え、患者が輸液療法を行いながら自宅で過ごす機会も増えた。しかしながら、無菌調製設備を有する薬局は未だ少なく<sup>1)</sup>、細やかな処方指示の小児HPN調製を経験した薬局は極めて限られ、患児が暮らす地域の薬局と医療機関とが連携するしくみもない。そのため、患児の自宅近くで無菌調製の依

頼先が見つからず、時には「16キロメートルを超えた訪問活動」を余儀なくされる場合もあり<sup>2)</sup>、小児のHPN導入は成人のHPN導入よりも困難を伴う。

今回、当薬局が介入した小児HPN患者において、小児薬物療法研究会とHIP（Home Infusion Pharmacy）研究会でのメーリングリストによる情報交換・研修会やフォーラムでの交流による「顔の見える関係」を活用しながら、トラブル発生時の対応を含めた小児HPN管理に係る3つの項目について、以下の症例での事例をもとに検討したので報告する。

## 症例

1歳5カ月、男児、体重5.2kg、短腸症候群。

### 現病歴

在胎23週576gで出生後、消化管アレルギーによる壊死性腸炎により回腸・盲腸切除。残存腸管45cm。

### 退院時の栄養療法

経口にてエレメンタルフォーミュラ70mL×8回/日、経静脈にて高カロリー輸液1日12時間を投与、外来受診時に週1回イントラリポス20mLを補充。

### 薬-薬連携の背景

当薬局は成人HPNの無菌調製経験はあるものの小児HPN処方の応需は初めてであり、以下のような課題を感じていた。

- ①小児HPNに関する知識の不足
- ②複雑な手順のHPN無菌調製手技経験の未熟さ
- ③トラブル発生時対応への不安

## 1. 退院時における処方内容の薬-薬連携による整理

### 目的

小児にはキット製剤がなく、輸液バッグへの詰め替えなどの調製手技が複雑である上に廃棄ロスが多く、成人HPNと比較して薬局の経営的な負担は大きい。また、退院前の患児の処方、薬局の設備や調剤報酬制度で実現可能な処方内容へと調整するのは、特に小児HPN未経験の薬局薬剤

師にとっては困難と感じていたため対応を検討した。

## 方法

本症例では在宅移行に際して、処方元である国立成育医療研究センター（以下、成育）の薬剤師が処方内容を整理する。

## 結果

HPNを約5倍量で調製し、実際は夜間の12時間のみポンプを使って流量20mL/hで使用、残液は廃棄するよう処方調整を行った（図1）。これにより、薬局では輸液バッグへの詰め替えが不要となり、また廃棄ロスも軽減された。

## 考察

現時点では保険医療機関が退院支援にあたり算定できる退院時共同指導料とその加算の要件に病院薬剤師の関与は明記されておらず、一方で「保険医療機関及び保険医療養担当規則」にて保険医療機関は特定の保険薬局において調剤を受けるべき旨の指示が禁止されており、退院前からの薬-薬連携がとりづらい現状がある。今回は当薬局が店舗のシャッター広告で無菌調剤に対応可能であることを地域に対して知らせていたことと、処方元の病院薬剤師とは小児薬物療法認定薬剤師の活動を通じて小児在宅医療における薬物療法の課題<sup>3)</sup>を事前に共有できていたことが、退院前からの薬-薬連携へと繋がった。

## 2. 薬剤の無菌調製と訪問薬剤管理指導計画の作成

### 目的

薬局で調製したHPNは、輸液調製完了から投与終了まで長期間の保存となることがあり、薬液汚染のリスクに対してより一層の注意を払う必要がある。また、無菌調剤設備は薬局によって様々であり、処方内容に対する設備やその管理・運用方法の適否の判断や、患児や家族の状況に応じた訪問薬

剤管理指導計画の策定は、個々に臨機応変に対応していくこととなる。そこでより有効な対応について検討した。

## 方法

HIP研究会の講習会・講演会・出版物<sup>4)</sup>等で学び、調製環境・手順を整える。

## 結果

### ・設備および装置、区域の管理・運用

薬局の無菌調製設備は清浄度合によって以下の通り3段階に分かれる<sup>5)</sup>。

区画 a. 無菌室(クラス 10,000 または、より良好)内にクリーンベンチ(クラス 100)を設置

区画 b. 清潔な部屋にクリーンベンチ(クラス 100)を設置

区画 c. 調剤室にクリーンベンチ(クラス 100)を設置

当薬局の無菌調製設備は最も清浄度合の高い区画 a に相当する。手順が多く全ての無菌調製を閉鎖系で行えない小児 HPN は、より清浄度合の高い無菌調製設備で行うほうがより安全である。無菌区域の管理運用は注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン<sup>6)</sup>の汚染リスク 2 (冷蔵庫保存期間が 7 日を超える製剤、あるいは室温で保存され、調製後 28 時間を超えて投与される製剤) までを想定した手順に従った。さらに、病院や薬局と異なり患者宅では、食品用の冷蔵庫に輸液が保管されることが多いため、汚染されぬよう真空パック可能な輸液用遮光ポリ袋に入れ脱酸素剤を封入した上で、脱気シーラーで密封した。

### ・訪問薬剤管理指導計画

週 2 回訪問し、有事対応のため薬剤師の訪問日に患者宅に 1 日分の輸液が残るよう管理し、薬剤師訪問に合わせてピタジェクト注をその日使用する輸液へ混注することとした。その理由は以下の通り。

・汚染リスク軽減のため輸液調製後の冷蔵庫保存期間を 7 日以内とするため。

### 退院時のHPN処方

#### <毎日>

リハビックスK1号輸液(500mL/袋)	500.0mL
プレアミンP注射液(200mL/袋)	175.0mL
ソルデム3A輸液(500mL/袋)	500.0mL
10%塩化ナトリウム注射液(20mL/A)	38.0mL
ヘパリンNa注5千単位(5mL/V)	1.3mL

#### <週2回>

ボルビックス注(2mL/A)	0.5mL
ピタジェクト注キット(10mL/キット)	10.0mL

全量約1214mL中 240mL/day使用  
20mL/h × 12時間

図1. 病院薬剤師による処方内容の整理

・処方元よりピタジェット注は注入後24時間以内に使用されるよう要望があったため。

・患児には幼い兄がおり、ピタジェット注の注入を自宅で母親が一人で行うことに危険を感じたため。

なお、中心静脈栄養法の対象患者については、薬局の在宅患者訪問薬剤管理指導料の算定は週2回かつ月8回までとなっている。

・無菌調製手順

- ①ボルビックス注・ヘパリン Na 注・10% 塩化ナトリウム注射液の処方量をシリンジに秤量
- ②プレアミン P 注射液 200mL より 25mL を抜き取り、処方量 175mL をバッグ内に残す。
- ③マイレクスフィルターに①で秤量した 10% 塩化ナトリウム注射液のシリンジおよび注射針を接続しフィルターを濡らした後に、②のプレアミン P 注射液に刺入、後ほどフィルターをフラッシュするために注入はせずにシリンジのみを外す。
- ④マイレクスフィルターに①で秤量したボルビックス注、ヘパリン Na 注、10% 塩化ナトリウム注射液の順に注入する。
- ⑤連結管でソルデム 3A 輸液および④をリハビックス K1 号輸液に順次混合する。
- ⑥連結管よりエアーを抜いた後、連結管を外す。
- ⑦穿刺部をアルコール消毒し輸液シールでゴム栓部を保護する。
- ⑧輸液用遮光ポリ袋に⑦と脱酸素剤を入れ、脱気シーラーで密封する。

リハビックス K1 号輸液の容器には薬剤注入・投与のためのポート部が1つしかなく、ポート部ゴム栓上の薬剤注入口と薬剤投与口は計3か所に限られる。注射針でゴム栓が削り取られるコアリング防止のため、調製の際に注射針を複数回穿刺する場合はゴム栓上の同一箇所を避けるのが原則である

が、患家でのピタジェット注の注入のために1か所、さらに薬剤投与のために輸液セットを連結する穿刺部を1か所、計2か所を未使用の状態に残すことが望ましく、患者家族の了解のもとに上記のような手順とした。

考察

無菌調整手順を策定するにあたり、ホームページ上で公開している症例報告<sup>7)</sup>が大いに参考になり、一般的に普及していない複雑な調剤手技の伝達には、論文での症例報告の信頼性の高さを形式制限が少ないインターネットサイトでの情報共有で補うことが有効であると感じた。

3. 導入後のトラブル対策

目的

在宅移行して大きな問題もなく半年経過したが、リハビックス K1 号輸液の包装変更に伴うポート部ゴム栓形状変更(図2)により液漏れが発生した。当初、母親は新包装のゴム栓部が弱いと感じたようで、輸液セットの瓶針を深く刺し過ぎてゴム栓が割れたのではないかと話していた。母親には、瓶針はまっすぐ段のついている手前までそっと差し込むことを確認し、液漏れが再発した場合は、その輸液は使用せず翌日使用分と差し替えるよう伝えた。

実際に薬局で検証したところ、輸液セットの瓶針を深く刺し込むと、無菌調製の際にプラスチックの瓶針を刺した穴が、その亀裂の向きによっては、輸液セットの瓶針を刺した際に拡がることを確認した(図3)。なお、ゴム栓に指定位置(IN, OUT など)がない場合は瓶針を中央付近に穿刺する習慣があり<sup>8)</sup>、患家で使用する中央の穿刺孔を避けて無菌調製を行っていた。

この時点で薬局からメーカーに問い合わせたが、これが液漏れの直接の原因とは断定できず、明確で有効な回答は得



図2. リハビックス K1 号輸液のゴム栓部の形状比較 (従来品 - 変更品)

られなかった。このため、患者の安全確保のため火急に対策を検討した。

**方法**

成育薬剤部と薬局が連携し、小児薬物療法研究会を活用して情報収集・共有を行うとともに、解決策を検討する。

**結果**

原因の考察

原因は図2に示すように、無菌調製に用いるプラスチック瓶針の直径4.5mmに対し、穿刺部の径が4mmから3mmへと小さくなり、IN-OUT間距離が9mmから5mmへ短くなったことにあると考えた。

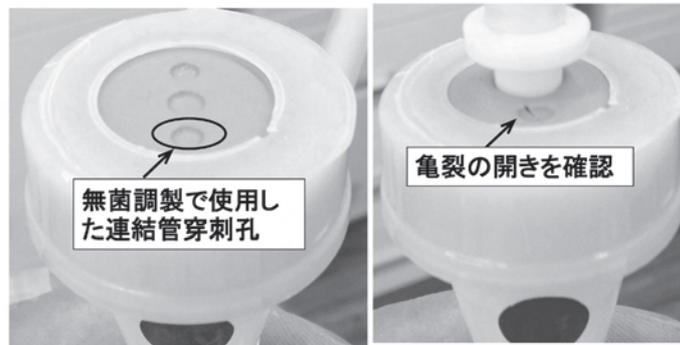
液漏れ再発時の対応

液漏れが再発した際、母親から送られて来た画像を図4に示す。輸液セット瓶針を穿刺した中央の孔からも薬液の漏れが確認されたが、やはり無菌調製の際に連結管を穿刺した孔

に液滴がみられた。患児は0.2μmのメンブレンフィルター付きの輸液セットを使用しており臨床上問題となる細菌は除去可能であるが<sup>9)</sup>、ちょうどこの時期にカテ感染での入院が重なってしまったため、母親は液漏れとカテ感染の関連を疑い、不安を強めていった。同時期に病院内や他の薬局・在宅患児宅でも同様の液漏れが起きていることを、小児薬物療法研究会やHIP研究会の交流で知った。図4の情報を共有し、成育薬剤部よりゴム栓部の不良ではないかとメーカーに問い合わせ、対策を施すよう要望した。

対策の検討

当面の対策として、無菌調製に用いた穿刺孔がゴムの変形の影響を受けにくいよう距離をとるために、反対側の端の穿刺孔に輸液セットの瓶針を刺すこととした(図5①)。この方法をメーカーへ伝え、メーカーでもこの方法で負荷試験を行い(図5②)、同輸液を使用する他の医療機関および薬局へも



瓶針を深く刺すと連結管穿刺痕が開く

図3. 液漏れトラブルの検証

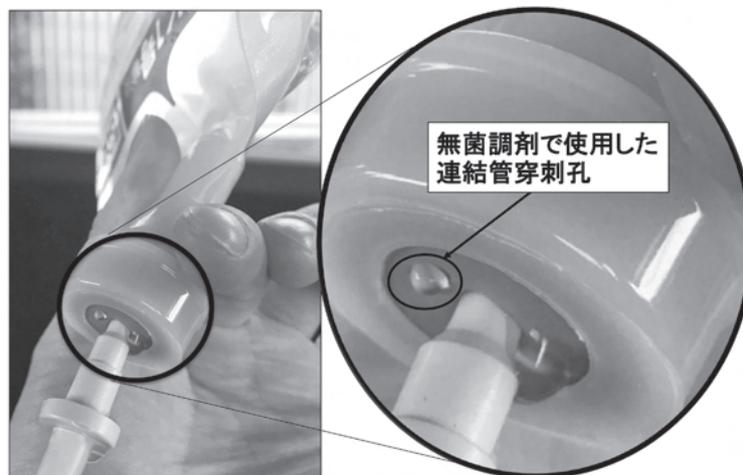


図4. 液漏れ再発時の実際の画像

情報提供を行った。この対策以降は当薬局で液漏れは確認されていないが、輸液セットの瓶針を刺すべき穿刺孔を指定する手間が生じている(図5③)。今後、薬液混注口と投与口のポート部を別に設けるなどの根本的な解決を図る必要がある。

## 考 察

トラブル対応では薬局薬剤師は母親の不安に寄り添い、病院薬剤師は根本的解決に向けてメーカーに各種提案を行った。

小児在宅医療で出会う希少疾患は一つの薬局では経験を蓄積するのは困難であるが、処方元医療機関では複数症例

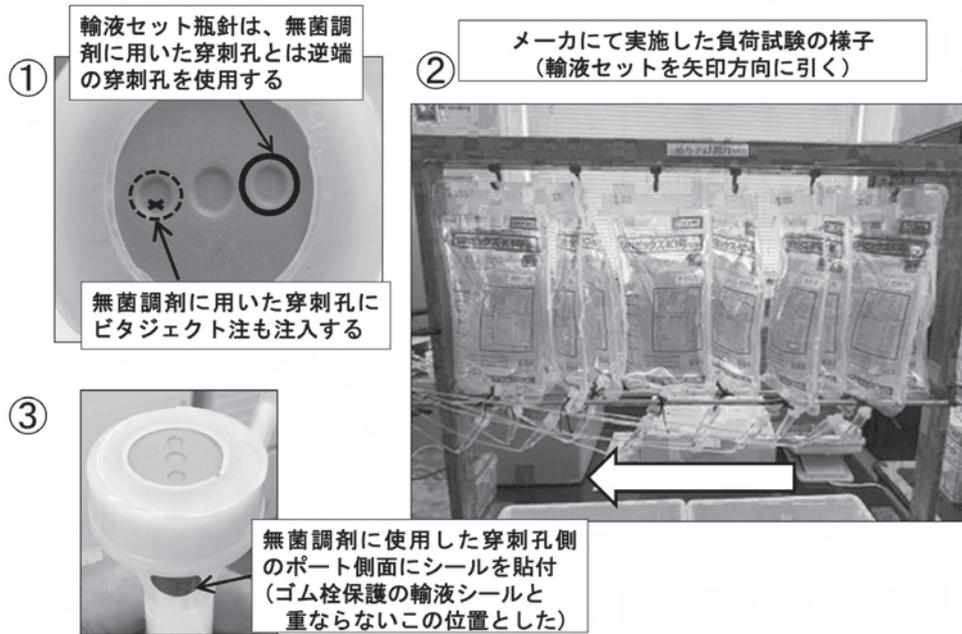


図5. ①③当面の対策および②負荷試験の様子(写真②はメーカー提供)

を把握することができる。また、このリハビックス K1 号輸液の液漏れ事例を検討した時点では、より多くの患児が使用するリハビックス K2 号輸液の同様の包装変更を数か月後に控えていた。本症例では病院薬剤師がより広範囲へ及ぶ影響を予想した上で調整能力を発揮し、リハビックス K2 号輸液の包装変更前にメーカーより当該輸液を使用する各病院・各薬局へ液漏れ対策を周知できた意義は大きい。

## おわりに

本症例では、病院薬剤師の調整能力および所属機関の枠組みを超えた研究会活動が、安全・円滑に小児在宅医療を推進できる事実および地域医療にもたらす新しい価値<sup>10)</sup>を薬局薬剤師の立場で検証することができた。

小児 HPN 管理は、まだ多くの問題を残している。今後も、一つずつの事例を大切に、改善方法を検討して行きたい。

## 文献

- 1) 東京都がんの緩和ケア提供体制等の実態調査報告書. 東京都福祉保健局. 平成 23 年 3 月
- 2) 待ったなし!在宅医療. ファーマシストぶらす. 日経メディカル開発 2016; 29: 6-1,
- 3) 川名三知代. 小児在宅医療における地域薬局の役割. ファルマシア 2015; 51: 1164-1166.
- 4) HIP 研究会. 在宅輸液療法への取り組み方 自宅で過ごしたい その思いに薬剤師ができること. 日経ドラッグインフォメーション. 2014 年 9 月 17 日
- 5) 「薬局における無菌製剤(注射剤)の調製について」日本薬剤師会. 平成 24 年 8 月 23 日.
- 6) 「注射剤・抗がん薬 無菌調製ガイドライン」日本病院薬剤師会. 平成 20 年 5 月 20 日.
- 7) 「中心静脈栄養が必要な乳児を 在宅でフォローした症例」.(株)ホロンすずらん薬局 <http://horon-suzuran>.

co.jp/wp-content/themes/horon-suzuran/old/docs/20091011%20cyuusinn%20.pdf (閲覧日: 2017年9月23日)

- 8) 「医療過誤防止に向けての取り組み」. 輸液製剤協議会. <http://yueki.com/am/measure1.html>. (閲覧日: 2017年7月7日)
- 9) 井上善文. 感染予防を目的とした輸液フィルター使用

の意義 —微生物除去能からの検討—. 静脈経腸栄養 2009; 24: 1163-1167.

- 10) 中村知夫. 「病院薬剤師の在宅への関わり-小児在宅」. 病薬アワーウェブサイト 2015年6月15日放送分. [http://medical.radionikkei.jp/byoyaku/byoyaku\\_pdf/150615.pdf](http://medical.radionikkei.jp/byoyaku/byoyaku_pdf/150615.pdf). (閲覧日: 2017年7月7日)

# 新生児集中治療室 (NICU) で使用する薬剤の ビリルビン遊離作用の研究；添付文書の記載

新居 広一郎<sup>1)</sup>, 岡田 仁<sup>1)</sup>, 伊藤 進<sup>1)</sup>, 川本 昌平<sup>1)</sup>, 杉野 政城<sup>1)</sup>, 近藤 健夫<sup>1)</sup>, 加藤 育子<sup>1)</sup>,  
西庄 佐恵<sup>1)</sup>, 小谷野 耕佑<sup>2)</sup>, 安田 真之<sup>2)</sup>, 岩瀬 孝志<sup>1)</sup>, 日下 隆<sup>1)</sup>

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

Research of Bilirubin Displacement Effect of medications used in Neonatal Intensive Care Units;  
description of Package Inserts in Japan

Kohichiroh Nii<sup>1)</sup>, Hitoshi Okada<sup>1)</sup>, Susumu Itoh<sup>1)</sup>, Shohei Kawamoto<sup>1)</sup>, Masashiro Sugino<sup>1)</sup>, Takeo Kondo<sup>1)</sup>,  
Ikuko Kato<sup>1)</sup>, Sae Nishisho<sup>1)</sup>, Kosuke Koyano<sup>2)</sup>, Saneyuki Yasuda<sup>2)</sup>, Takashi Iwase<sup>1)</sup>, Takashi Kusaka<sup>1)</sup>

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

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

## 要旨

目的：本邦の新生児集中治療室 (NICU) で使用される薬剤のヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用の有無を明らかにするために、NICUで使用されている薬剤を選定し添付文書の記載について調査を行った。

方法：NICUで使用する薬剤の選定方法はNICUマニュアル第5版, Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (18th edition), Manual of Neonatal Care (7th edition), Neonatal and Pediatric Pharmacology (3rd edition)を基にし、本邦で利用可能なものを選択した。続いてそれぞれの薬剤について添付文書のビリルビン遊離作用と蛋白結合率の記載の調査を行った。

結果：113薬剤が選定された。ビリルビン遊離作用に関する記載があるものは2薬剤のみであり、遊離作用の有りと無し各1薬剤であった。蛋白結合率に関連した記載は39薬剤に認められ、10薬剤が90%以上の蛋白結合率を有していた。

結論：ビリルビン遊離作用の有無に関しては、113薬剤中2薬剤のみに添付文章の記載が見られた。

## はじめに

タンパク質に結合する薬剤のような外因性物質や内因性物質は、結合部位に影響する物質の投与によりその結合タンパクから遊離させられ、血漿中の遊離薬剤または内因性の遊離物質の濃度が上昇する。ビリルビンは、殆ど水に不溶であるために、生体内においてその結合タンパクや生体膜などに結合して存在する。

ビリルビンは、主に血清アルブミンとファーストクラスの結合部位であるドメインII Aで非共有結合しており、その結合定数は $10^7 M^{-1}$ オーダーである。しかし、その結合親和性は、敗血症や低酸素血症の病態及び遊離脂肪酸や血清アルブミンに結合する種々の薬剤などの影響により、出生後早期には低値である<sup>1)</sup>。

核黄疸は病理学的に大脳基底核の黄染を来す疾患であり、血清アルブミンから遊離したビリルビンが血液・脳関門を透過し脳内に入り、神経細胞の細胞膜に結合し毒性を發揮するものと考えられ、アテトーゼ型脳性麻痺の原因となる。現在本邦では正期産児のビリルビン脳症 (核黄疸) は稀なものとなったが、早産児において報告例が増加している<sup>2)</sup>。

遊離ビリルビンの高値になる原因の一つとして薬剤の血清アルブミンからのビリルビンの遊離作用があり (図1)、それが原因で早産児の核黄疸が増加した歴史的な事実がある。早産児に対する細菌感染症予防のために使用したスルホイソキサゾール (蛋白結合率 > 90%) により早産児核黄疸が増加したとの1956年のSilvermanら<sup>3)</sup>による報告が、その代表的事例である。ビリルビン遊離作用のある薬剤投与により生じる遊離ビリルビンの増加は、医原性の核黄疸の重要な原因となりうる。安全な薬剤使用のためには、新生児黄疸発症時期に使用される薬剤のビリルビン遊離作用を把握することは極めて重要である。

そのため、新生児・早産児に使用される薬剤の中でビリルビン遊離作用が不明な薬剤を抽出し、ビリルビン遊離作用を有する薬剤であるか否かを調査することが必要である。この目的のために、1) 本邦において新生児・早産児に使用される薬剤の選定、2) 各薬剤の添付文書中のビリルビン遊離作用と蛋白結合率について記載の調査、3) 各薬剤の教科書や論文などにおけるビリルビン遊離作用の記載や物理化学的な性質の調査、4) 上記の調査よりビリルビン遊離作用をもつ可能性があるが十分な研究の行われていない薬剤の抽出、及びin vitroでの評価を行う、ことが重要である (図2)。本論文ではその第一段階として、薬剤の選定と本邦の添付文書でのその遊離作用と蛋白結合率の記載に関する調査を行った。

方法：1) 新生児・早産児に使用される薬剤の選定：NICUマニュアル第5版<sup>4)</sup>, Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (18th edition)<sup>5)</sup>, Manual of Neonatal Care

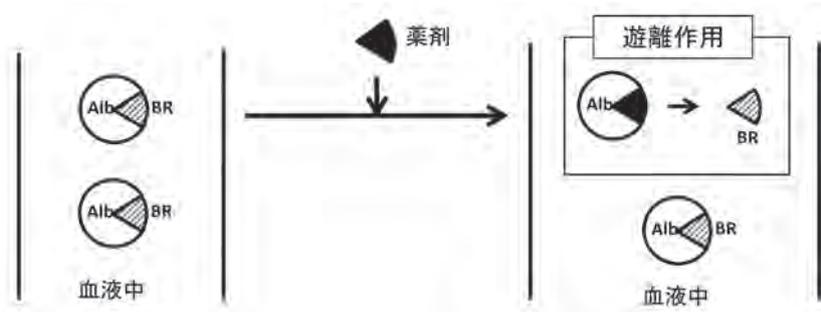


図1. 薬剤のビリルビン遊離作用について

蛋白結合率の高い薬剤は血清アルブミンのビリルビン結合部位に結合することでビリルビンの遊離作用を持つ可能性がある。

Alb: 血清アルブミン, BR: ビリルビン

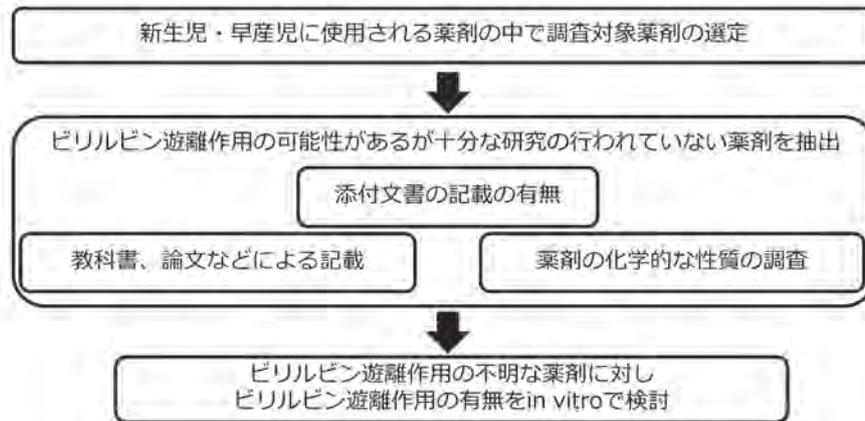


図2. 薬剤によるアルブミンからのビリルビン遊離作用の研究の概要

(7th edition)<sup>6)</sup>, Neonatal and Pediatric Pharmacology (3rd edition)<sup>7)</sup> の書籍を基にし、本邦で利用可能なものを選択した。薬剤カテゴリーはNICUマニュアルを基に13種類に分類することとした。

2) 各薬剤における添付文章の検討：各々の薬剤について本邦の添付文書中のビリルビン遊離作用に関する記載の有無、蛋白結合率の記載の有無について調査を行った。

結果：1) 新生儿・早産児に使用される薬剤の選定：計113薬剤を抽出した。表1に薬剤を先発商品名で記載した。

2) 各薬剤における添付文章の検討：薬剤による血清アルブミンからビリルビン遊離作用に関する記載があったものはロセフィン<sup>®</sup>とタゴシッド<sup>®</sup>の2薬剤のみであった(表1)。ロセフィン<sup>®</sup>は「小児等への投与」の項目に「in vitroの実験で、セフトリアキソンは他のセファロsporin系薬剤と同様に血清アル

ブミンと結合しているビリルビンを遊離させることが報告されている。さらに未熟児、新生儿は血液脳関門が未熟なため遊離ビリルビンが脳内へ移行し核黄疸をおこすおそれがある」と記載されており、高ビリルビン血症の未熟児・新生儿には禁忌とされていた。タゴシッド<sup>®</sup>は薬物動態の項目の「アルブミンとの結合 (in vitro)」に「ヒト血清アルブミン-ビリルビン結合に対するテイコプラニンのビリルビン遊離作用を検討したとき、テイコプラニンのビリルビン遊離作用は認められなかった」と記載されていた。蛋白結合率の記載は39薬剤に認められた(表1)。そのうち90%以上の蛋白結合率の薬剤はロセフィン<sup>®</sup>、ラシックス<sup>®</sup>、ミルリーラ<sup>®</sup>、ファンガード<sup>®</sup>、カンサイダス<sup>®</sup>、アレビアチン<sup>®</sup>、ドルミカム<sup>®</sup>、デバケン<sup>®</sup>及びジアゾピキッド<sup>®</sup>の10薬剤であった。

考察

薬剤のアルブミンからのビリルビン遊離作用の有無は、その薬剤のアルブミン親和性や結合によるアルブミンへの影響（結合部位、構造変化）などに左右される。薬剤の蛋白結合はアルブミンのほか、塩基性薬剤ではヒト血漿α1酸性糖蛋白質やリポ蛋白と結合する。そのため蛋白結合率は一概にアルブミンとの結合を示す値ではないが、歴史的な薬剤による核黄疸報告例では薬剤の蛋白結合率が90%以上であるため、

ビリルビン遊離作用が明らかでない薬剤については、高い蛋白結合率をビリルビン遊離作用の参考の指標と考えられる。医原性核黄疸を防ぐため、各薬剤のビリルビン遊離作用を把握することは極めて重要で、新生児医療の臨床において注意されるべきである。

本検討において新生児・早産児で使用されると考えられる薬剤では添付文書にビリルビン遊離作用について明記されているものは113薬剤中わずか2薬剤のみであった。また、ビ

表1. 選定した113薬剤ごとのビリルビン遊離作用の記載の有無、蛋白結合率に関する記載の有無の一覧

	薬剤名	ビリルビン遊離作用に関する記載	蛋白結合に関する記載		薬剤名	ビリルビン遊離作用の有無の記載	蛋白結合に関する記載	
呼吸器	アプニション静注用 <sup>®</sup>	なし	なし	抗真菌薬	クラフォラン <sup>®</sup>	なし	なし	
	アブネカット経口液 <sup>®</sup>	なし	なし		モダシン <sup>®</sup>	なし	あり	
	ドプラム注射液 <sup>®</sup>	なし	なし		ベントシリン <sup>®</sup>	なし	あり	
	レスピア静注 <sup>®</sup>	なし	あり		ダラシンS <sup>®</sup>	なし	なし	
	ラシックス注 <sup>®</sup>	なし	あり		エリスロシンW <sup>®</sup>	なし	あり	
循環器	ジゴシン注 <sup>®</sup>	なし	なし		アミカシン塩酸塩 <sup>®</sup>	なし	なし	
	インダシン静注用 <sup>®</sup>	なし	なし		ゲンタシン注 <sup>®</sup>	なし	あり	
	静注用フローラン <sup>®</sup>	なし	なし		トブラシン注 <sup>®</sup>	なし	あり	
	ミリスロール注 <sup>®</sup>	なし	なし		チエナム <sup>®</sup>	なし	なし	
	静注用マグネゾール <sup>®</sup>	なし	なし		カルペニン <sup>®</sup>	なし	なし	
	タンボコール静注 <sup>®</sup>	なし	なし		メロペン <sup>®</sup>	なし	なし	
	アデホス-Lコーワ注 <sup>®</sup>	なし	なし		リファンピシンC <sup>®</sup>	なし	なし	
	アミサリン注 <sup>®</sup>	なし	あり		イスコチンT <sup>®</sup>	なし	あり	
	インデラル注 <sup>®</sup>	なし	なし		塩酸バンコマイシン <sup>®</sup>	なし	あり	
	キシロカイン注 <sup>®</sup>	なし	あり		タゴシッド注 <sup>®</sup>	あり	あり	
	ワソラン錠/静注 <sup>®</sup>	なし	なし	ザイボックス <sup>®</sup>	なし	あり		
	ボスミン注 <sup>®</sup>	なし	なし	クロロマイセチンサクシネート <sup>®</sup>	なし	なし		
	ノルアドレナリン注 <sup>®</sup>	なし	なし	抗真菌薬	ファンギゾン注射用 <sup>®</sup>	なし	あり	
	プロタノールL注 <sup>®</sup>	なし	なし		アムビゾーム点滴静注 <sup>®</sup>	なし	あり	
	レニベース錠 <sup>®</sup>	なし	なし		カンサイダス <sup>®</sup>	なし	あり	
	ネオシネジンコーワ注 <sup>®</sup>	なし	なし		ジフルカン <sup>®</sup>	なし	あり	
	イノバン注 <sup>®</sup>	なし	なし		プロジフ <sup>®</sup>	なし	あり	
	抗真菌薬	ドブトレックス注 <sup>®</sup>	なし	なし	ファンガード <sup>®</sup>	なし	あり	
		ミルリーラ注 <sup>®</sup>	なし	あり	抗ウイルス薬	ゾビラクス <sup>®</sup>	なし	なし
		リプル注 <sup>®</sup>	なし	なし		デノシン点滴静注用 <sup>®</sup>	なし	なし
プロスタンディン注 <sup>®</sup>		なし	なし	点滴静注ホスカビル注 <sup>®</sup>		なし	あり	
抗真菌薬		ビクシリン注 <sup>®</sup>	なし	なし		タミフルDS <sup>®</sup>	なし	あり
	ユナシン-S <sup>®</sup>	なし	なし	レトロビルC <sup>®</sup>		なし	あり	
	セファメジンα <sup>®</sup>	なし	なし	ゼフィックスT <sup>®</sup>	なし	あり		
	ロセフィン <sup>®</sup>	あり	あり					

表1. 選定した113薬剤ごとのビリルビン遊離作用の記載の有無, 蛋白結合率に関する記載の有無の一覧につき

	薬剤名	ビリルビン遊離作用に関する記載	蛋白結合に関する記載		薬剤名	ビリルビン遊離作用の有無の記載	蛋白結合に関する記載		
消化薬	タガメット注 <sup>®</sup>	なし	なし	錠	アルダクトン細粒 <sup>®</sup>	なし	なし		
	ガスター注 <sup>®</sup>	なし	なし		ダイアモックス末 <sup>®</sup>	なし	なし		
神経	ウルソ顆粒 <sup>®</sup>	なし	なし		ハンプ注 <sup>®</sup>	なし	なし		
	ノーベルパール静注 <sup>®</sup>	なし	なし	錠	チラーチンS散 <sup>®</sup>	なし	なし		
	アレピアチン静注 <sup>®</sup>	なし	あり		メルカゾール錠 <sup>®</sup>	なし	あり		
	ホストイン静注 <sup>®</sup>	なし	あり		チウラジール錠 <sup>®</sup>	なし	なし		
	セルシン注 <sup>®</sup>	なし	なし		ヨウ化カリウム <sup>®</sup>	なし	なし		
	ドルミカム注 <sup>®</sup>	なし	あり		サクシゾン注 <sup>®</sup>	なし	なし		
	テグレート細粒 <sup>®</sup>	なし	あり		コートリル錠 <sup>®</sup>	なし	なし		
	デパケン <sup>®</sup>	なし	あり		プレドニン錠 <sup>®</sup>	なし	なし		
	フェンタニル注 <sup>®</sup>	なし	なし		フロリネフ錠 <sup>®</sup>	なし	なし		
	マスキュラックス静注 <sup>®</sup>	なし	なし		ジアドキシドカプセル <sup>®</sup>	なし	あり		
	エスラックス静注 <sup>®</sup>	なし	なし		サンドスタチン皮下注 <sup>®</sup>	なし	あり		
	ブリディオ静注 <sup>®</sup>	なし	なし		グルカゴンGノボ <sup>®</sup>	なし	なし		
	グリセオール注 <sup>®</sup>	なし	なし		錠	マイオザイム <sup>®</sup>	なし	なし	
	マンニトール注 <sup>®</sup>	なし	なし			ブフェニール顆粒 <sup>®</sup>	なし	なし	
	デカドロン注 <sup>®</sup>	なし	なし			ピオプテリン顆粒 <sup>®</sup>	なし	なし	
	血液	インクレミンシロップ <sup>®</sup>	なし			なし	エルカルチン錠 <sup>®</sup>	なし	なし
		エスポー注 <sup>®</sup>	なし			なし	ブレイザベスカプセル <sup>®</sup>	なし	あり
ケイツーシロップ/N静注 <sup>®</sup>		なし	なし			ヒューマリンR <sup>®</sup>	なし	なし	
ヘパリンナトリウム注 <sup>®</sup>		なし	なし	カルチコール <sup>®</sup>		なし	あり		
アンスロンピンP <sup>®</sup>		なし	なし	ホスリボン <sup>®</sup>		なし	なし		
注射用フサン <sup>®</sup>		なし	なし	アルファロール <sup>®</sup>		なし	なし		
エフオーワイ <sup>®</sup>		なし	なし	マグネゾール <sup>®</sup>		なし	なし		
リコモジュリン <sup>®</sup>		なし	あり	錠		ミドリリンP点眼 <sup>®</sup>	なし	なし	
ウロキナーゼ静注 <sup>®</sup>		なし	なし			オゼックス点眼 <sup>®</sup>	なし	なし	
グラン <sup>®</sup>		なし	なし			錠	イントラリビッド <sup>®</sup>	なし	なし

ビリルビン遊離作用に関する記載のあったものは黒色, 蛋白結合に関する記載のあったものを斜線で塗りつぶして示す。

ビリルビンの遊離作用の有無を考慮するため, 参考となる蛋白結合率の記載は113薬剤中39薬剤に認められた。そのうち10薬剤が90%を超える蛋白結合率を有していた。

平成9年の厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」では, 添付文書記載の原則として「添付文書は, 患者の安全を確保し適正使用を図るために, 医師, 歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的に作成するものであること」, 及び「添付文書に記載すべき内容は, 原則として当該医薬品が承認された範囲でもちいられる場合に必要とされる事項とすること。ただし, その場合以外

であっても重要で特に必要と認められる情報については評価して記載すること」と記載されており, その薬剤の適応の有無に拘らずその安全性のため重要と見なされる項目に関して添付文書中への記載が考慮されるべきである旨が記載されている。本研究はビリルビン遊離作用に限定して, その安全情報が添付文書に反映しているかどうかを薬剤の添付文書を資料として検討した。①新生児に使用される可能性のある薬剤であること, ②ビリルビン遊離作用の検討がなされ, それが添付文書に反映されていること, ③ビリルビン遊離作用の可能性を考える資料が添付文書に反映されていること, である。

添付文書を補完する書類としてインタビューフォームがあり、インタビューフォームにビリルビン遊離作用の記載のある薬剤、蛋白結合率に言及する薬剤もあり、併せて検討対象として考慮される。また、薬剤との関連で見逃され易い添加物や造影剤などの診断用物質の検討も必要と考えられる。

今後の検討として、本研究でビリルビン遊離作用の有無が明らかになっていない薬剤に関して文献学的な調査、薬剤自身の物理化学的性質の調査、遊離作用の有無が明らかにされていない薬剤に関しては *in vitro* でのペルオキシダーゼ法や赤血球膜結合ビリルビンを用いたビリルビン遊離作用の検討を行い、真の遊離作用の有無を判定していく予定である。そして、このことにより、核黄疸発症リスクの低減などの、新生児・早産児における薬物療法での安全性を得る効果が期待できる。

### 結語

対象薬剤 113 薬剤を抽出し、薬剤添付文書上にビリルビン遊離作用の記載があったのは 2 薬剤のみであり、蛋白結合率の記載のあったのは 39 薬剤であった。

### 謝辞

本研究は JSPS 科研費 JP16K10093 の助成を受けたものである。

### 引用文献

- 1) 岡田 仁. 蛋白結合率の高い新規薬剤は新生児に使うべからず. 周産期医学 2015;45:849-851.
- 2) 中村 肇, 森岡一朗, 米谷昌彦, 船戸正久, 荒井 洋. 早産児の黄疸管理の現状と課題. 日本未熟児新生児学会雑誌 2014;26:57-66.
- 3) Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956;18:614-625.
- 4) 新生児医療連絡会 編. NICU マニュアル第 5 版. 金原出版株式会社, 東京. 2014.
- 5) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 18th edition, Lexi-Comp, Hudson, 2011.
- 6) Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
- 7) Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.

# 新生児におけるレボフロキサシン（クラビット<sup>®</sup>） 点眼薬治療の検討

近藤 佳代子<sup>1)</sup>, 安藤 仁志<sup>2)</sup>, 吉村 俊和<sup>3)</sup>

1) 社会医療法人財団新和会八千代病院 薬剤部, 2) 社会医療法人財団新和会八千代病院 小児科,

3) 社会医療法人財団新和会八千代病院 産婦人科

The Evaluation of Levofloxacin (Cravit<sup>®</sup>) ophthalmic solution therapy for Newborn infants

Kayoko Kondo<sup>1)</sup>, Hitoshi Ando<sup>2)</sup>, Toshikazu Yoshimura<sup>3)</sup>

1) Department of Pharmacy, Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital

2) Department of Pediatrics, Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital

3) Department of Gynecology, Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital

## 要旨

母子垂直感染による眼病予防のために新生児に点眼処置されているレボフロキサシン（クラビット<sup>®</sup>）点眼液について、その有効性・安全性を検討した。

調査期間内に出生した新生児は全例点眼処置をされていた。帝王切開、経膈分娩の眼脂発生率を比較したところ有意差はなく、眼脂培養結果でのSTDに関連する起原菌も検出されなかったことから、当院では垂直感染による眼病発生は考えにくいことが示された。

しかしながら、眼脂発生した児の17%でMRSAが検出された。通常MRSAに対するレボフロキサシンの有効性は疑われるが、点眼液の場合濃度依存性に殺菌効果を示すことや、鼻涙管の発育、水平伝播の抑制などにより改善が認められ、点眼の有効性が示された。

今後は耐性菌を考慮した使用回数、使用日数、使用手技などを検討していく必要がある。

## 諸言

生後1ヶ月未満に発症する新生児結膜炎（眼炎）は、全身感染に進展する危険性を有する。その原因は、多くの場合母親からの垂直感染である<sup>1)</sup>。そのため、出生した新生児へのルーチンケアとして点眼処置が推奨されており<sup>2)</sup>、当院で出生した新生児は母子垂直感染、眼病予防目的でレボフロキサシン（クラビット<sup>®</sup>）点眼液の点眼処置を行っている。しかしながら、処置を行っていても眼脂発生する児がいるため、その有効性・安全性について検討した。

## 対象と方法

2012年1月～2015年12月の期間に当院で出生した新生児について、電子カルテを用い後方視的に、分娩方法、出生1ヶ月以内の眼脂発生状況、眼脂培養結果、治療処方薬、保険病名などを調査した。当院での点眼薬の採用は眼科医主導で行われており、トスフロキサシンより組織移行性の優れたレボフロキサシンが採用となっていた<sup>3)</sup>。小児科医、

眼科医協議のうえ小児、新生児への安全性を示す報告も確認されていることから院内倫理委員会の承認を得てレボフロキサシン点眼液が使用されていた<sup>4)</sup>。2013年5月にレボフロキサシン点眼液の院内採用が0.5%から1.5%へ変更となったが、眼科医、小児科医の協議のうえ採用変更前後でその使用方法の変更指示はなかった。

採用濃度変更前後での安全性、眼脂発生率に違いがなかったため図2、図3、図4、図5については合算した数値を用いた。

本研究は、院内倫理委員会の承認を得て行い、厳格に個人情報保護やデータの匿名化を行った。また開示すべき利益相反はない。

## 結果

調査期間内に出生した新生児は1957名で、そのうち経膈分娩は1468名、帝王切開489名だった。

全員に出生後点眼処置（1回点眼）が行われていた。点眼処置による有害事象報告は採用濃度0.5%から1.5%へ変更前後どちらも調査期間中0件だった。出生後1ヶ月以内の眼脂発生は138名で全体の7%であった。

レボフロキサシン点眼液0.5%と1.5%での眼脂発生人数は、採用変更時期の2013年5月以前とそれ以降41名と97名で、分娩件数と比較して算出した発生率を $\chi^2$ 乗検定により有意水準5%で比較したところ、 $P=0.13$ で有意差は示されなかった（図1）。全期間中の帝王切開と経膈分娩の違いによる眼脂発生率を $\chi^2$ 乗検定により有意水準5%で比較したところ、 $P=0.35$ となり有意差は示されなかった（図2）。眼脂が発生し治療目的の継続投与としてレボフロキサシン点眼液が処方された時期は、入院中に処方された児は約70%で退院後1ヶ月健診までに処方された児は約30%だった（図3）。退院後に処方された児の日齢平均は16.07日だった。

眼脂は発生したが培養検査のみでレボフロキサシン点眼液を継続使用されなかった児が9名いたが、特に問題なく改善していた。

眼脂発生した児を分娩した際、GBS 陽性の母親は経膈分娩 3 名帝王切開 1 名の合計 4 名いた。いずれも分娩時 PIPC 投与を受けていたが、眼脂発生率とは相関しなかった。

培養検査による細菌検出結果約 55% は陰性で、細菌検出率は約 45% であった。陽性の検体では、*Staphylococcus* 属が 44% で最も多かった。そのうち MRSA が検出された児は 17% だった。ついで *Streptococcus* 属であった (図 4)。

治療のため登録された保険病名はほとんどが急性結膜炎で角膜炎はなかった。MRSA 検出された児の場合は、MRSA 感染症が併せて登録されていた。

MRSA 検出があった児の場合、全例院内感染委員による病棟の環境調査が行われ、スタッフ手指検査も陰性だったことから院内感染ではないことが証明されていた。

退院後に MRSA 陽性が判明した場合、同期間中に同じ新生児室にいた新生児に関して助産師外来、産褥外来などで追跡調査が行われていたが、他の新生児への感染はなかった。

そのため MRSA の感染は分娩時か、出生後母子同室を行っているため家族からの感染の可能性が考えられた。

MRSA が検出された児に対して、全例レボフロキサシン

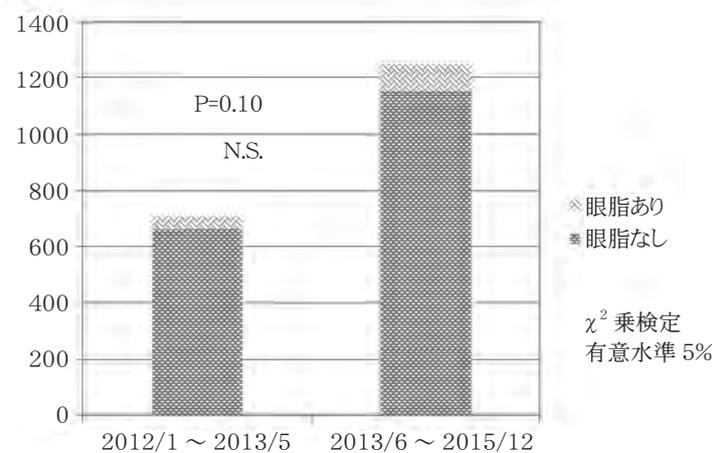


図 1. 採用変更前後眼脂発生率比較

レボフロキサシン点眼液採用濃度 0.5% の 2012/1~2013/5 の分娩件数 706 件に対し眼脂発生 41 名、1.5% の 2013/6~2015/12 の分娩件数 1251 件に対し眼脂発生 97 名で、有意水準 5% で  $\chi^2$  乗検定にて比較したところ  $p=0.10$  で有意差は示されなかった。

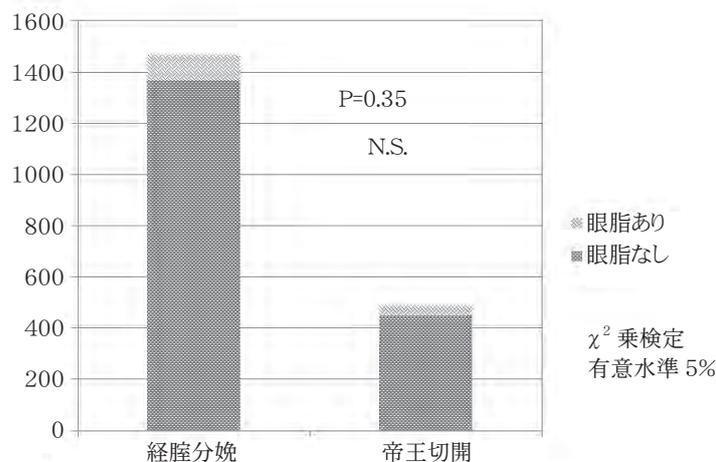


図 2. 分娩方法による眼脂発生率比較

調査期間中の総分娩件数 1957 名うち経膈分娩 1468 名眼脂発生は 99 名、帝王切開 489 名眼脂発生は 39 名で、有意水準 5% で  $\chi^2$  乗検定にて比較したところ  $p=0.35$  で有意差は示されなかった。

### 眼脂発生時期

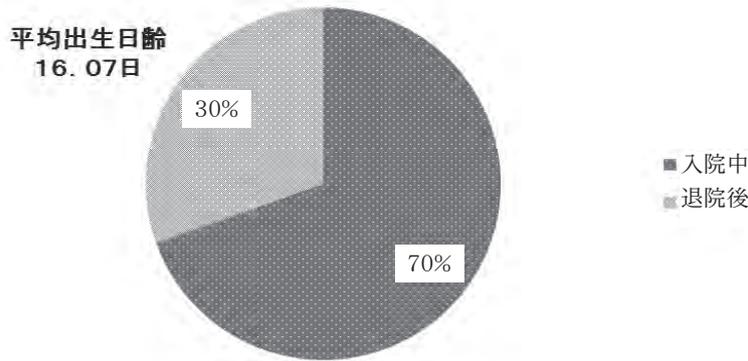


図3. 眼脂発生時期の割合

調査期間中眼脂が発生し治療の為にレボフロキサシン点眼液を使用する指示が出た時期は出生後入院期間中 96 名で約 70%、退院後 42 名で約 30% の割合だった。指示が出るまでの日齢平均は 16.07 日であった。

### 培養結果

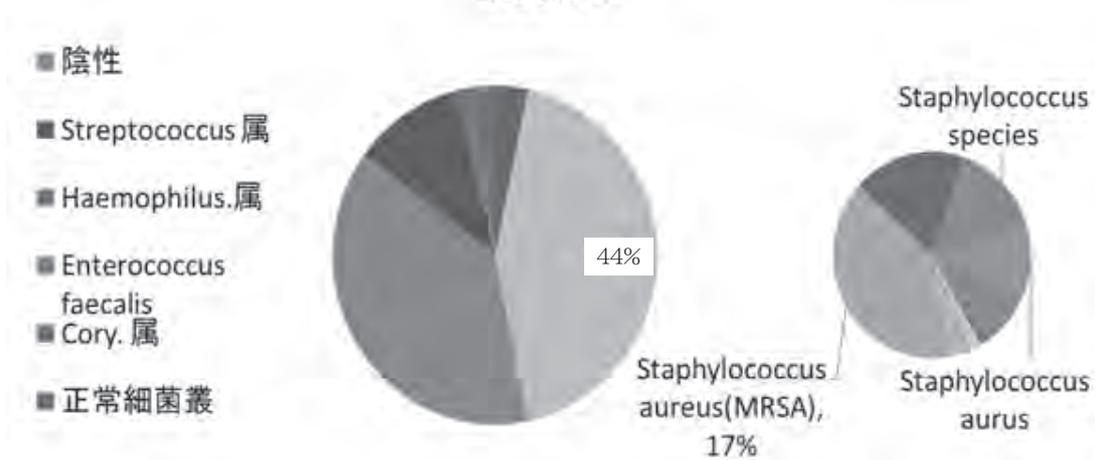


図4. 眼脂培養結果検出細菌

眼脂の培養検査結果約 38% は陰性であった。  
最も多かったのは *Staphylococcus* 属で全体の約 44% を占め、そのうち 24 名が MRSA 陽性であった。  
次いで *Streptococcus* 属が約 11%、*Cory.* 属が約 2%、*Haemophilus.* 属、*Enterococcus faecalis* が約 0.7%、  
残りは正常細菌叢であった。

点眼液の継続使用(1日4~6回点眼)が指示されていた。内服薬治療や抗菌薬の全身投与が必要となった症例はなかった。抗MRSA治療薬(バンコマイシン眼軟膏)の使用はなかった。

医師が眼脂改善にて点眼液の使用を中止指示した、もしくは再検査にて眼脂MRSAが陰性になるまでに最短5日、

最長79日、平均22日が経過していた(図5)。図5のNo.9とNo.18については眼科紹介となり、レボフロキサシン点眼液効果不良と判断されガチフロキサシン水和物点眼液0.3%1ml(ガチフロ<sup>®</sup>点眼液)へ処方変更により改善していた。

また、鼻涙管閉塞の治療に涙嚢プジー処置を受けている児も5名見られた。

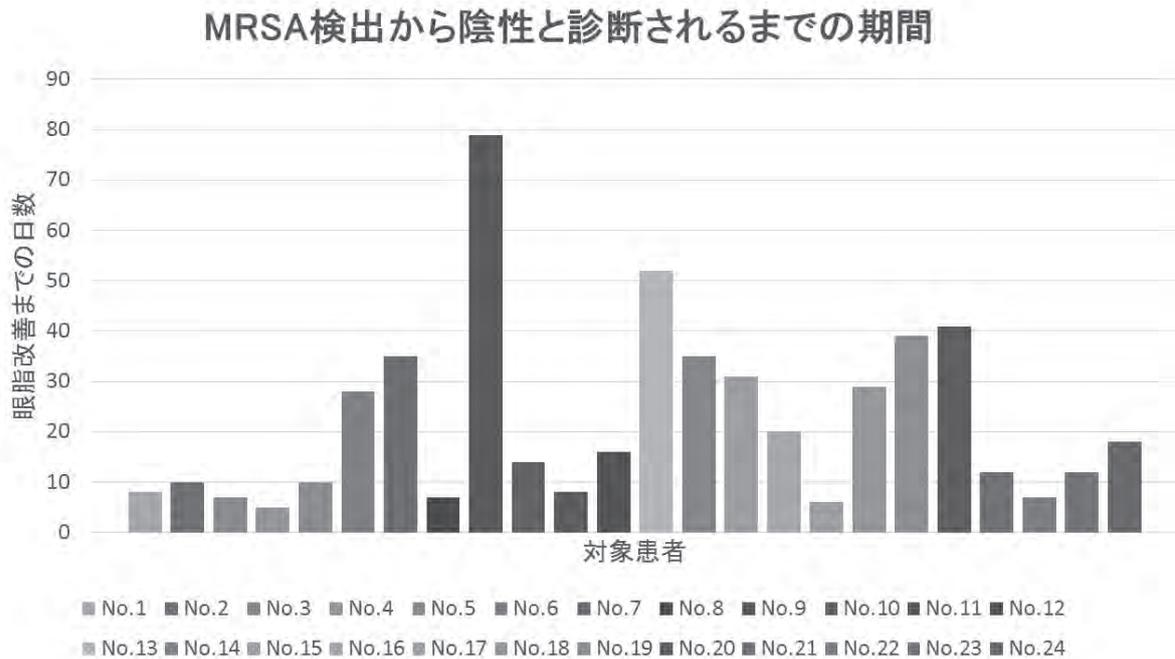


図5. MRSA眼脂発生各症例の経過

各症例をNo.1~24で示しており、MRSA治療終了まで最短5日、最長79日、平均約22日である。No.1から時系列になっており、No.5から採用濃度変更のあった2013年5月以降である。

### 考察

経膈分娩の垂直感染による特に重症化しやすい注意すべき菌種として、STDによるもの、尿路感染症起因菌などがあげられ、その中でも淋菌、クラミジアに関してはリスクが高いとされている<sup>5,6)</sup>。今回の調査における眼脂発生のあった新生児からは、それらの感染に特徴的と言われる症状の膿漏眼や眼瞼腫脹、浮腫を伴う結膜炎症状や偽膜形成症状などは見受けられず<sup>7)</sup>、感染により結膜炎・角膜炎などを発症した場合は、1日複数回の抗菌薬点眼に加え全身投与治療を要するが、そのような例はおらず、登録保険病名も該当する児はいなかったため、淋菌、クラミジア感染眼炎を発症した新生児はいなかったと判断できる。

また、眼脂培養結果も該当する菌種は検出されなかったことから、垂直感染に関する眼病予防に対してレボフロキサシン

点眼処置は有効であったと評価したいところだが、当院での分娩は予約制で妊婦健診の際に確認が行われ、これらの感染が疑われる場合、分娩前に適切な治療がなされ治癒が確認されてから分娩していること、帝王切開と経膈分娩での眼脂発生率に有意差がなかったことから、垂直感染がなかった可能性も考えられる。

また、クラミジア感染症の病因診断法として代表的な抗原検出検査や核酸増幅検査は行われていないため<sup>6)</sup>、感染はあっても発症しておらず培養検査では検出できなかった可能性があり、今後の検査方法について検討すべきである。

レボフロキサシン点眼液はDNAジャイレースとトポイソメラーゼIV活性を阻害する事により殺菌作用を示し、抗菌スペクトルが広域であるが、MRSAについては添付文書上感染が認められた場合、他剤へ切替えるなどの記載がある<sup>8)</sup>。眼

科由来のMRSAに対するMIC<sub>80</sub>は32μg/mlであり治療薬として十分とは言えないと判断されており、その有効性には疑問がある。

当院でのMRSA陽性眼脂が検出された児に関して、レボフロキサシン点眼液のみで改善が認められた例が多いことは、高齢者のMRSAとは違い、感染経路が家族からのCA-MRSA (community-associated methicillin-resistant *S. aureus*) と考えるとフルオロキノロン系薬剤に感受性を示す場合があるためと考えられる<sup>9)</sup>。

フルオロキノロン系点眼薬はグラム陽性球菌に対してpost antibiotic effect (PAE)を有するため、点眼液の特徴として結膜組織に高濃度貯留し、濃度依存性に殺菌作用を示すと考えられ、MRSAが同定されても初めから抗MRSA薬を使用する事は推奨されておらず、フルオロキノロン系薬剤を使用し、効果ある場合は継続使用することが基本とする報告もある<sup>10,11)</sup>。

また、小児に対する細菌性結膜炎治療にレボフロキサシン点眼液を第一選択薬として用いても良いと大橋らの報告もあり<sup>4)</sup>、MSSAを含む細菌に関して有効であると考え、MSSAの水平伝播によるMRSAの増殖を抑制できると考えられる。

その他点眼操作による洗浄効果や、鼻涙管ブジー処置により改善がみられた5例から、新生児特有の鼻涙管閉塞の改善など涙腺の発育も眼脂改善に効果あったと考えられる。

点眼処置による有害事象報告は、調査期間中、採用濃度変更前後ともなかったことから、今回の使用方法ではレボフロキサシン点眼液の新生児に対する安全性は濃度に関係なく問題ないと評価できる。

出生時に対するルーチンケアとして、推奨される薬剤は様々だが眼病予防目的で点眼液の1回投与が行われている。1881年に考案されたCrede氏法により淋菌に対して2%硝酸銀の点眼で有効性が示され<sup>12)</sup>、その後2.5%ポピドン消毒液の1回点眼でも有効性が示され<sup>13)</sup>、使用薬剤が変わっても使用手技がそのまま運用され続けてきたためと考えられる。

近年、抗菌薬療法におけるPK/PDの重要性が指摘されており、加茂らの4年間の調査によると細菌性結膜炎治療薬の使用により感受性の低下を示す薬剤があり、MRSAに対してはバンコマイシン、クロラムフェニコール以外感受性は80%以下であり、フルオロキノロン系薬剤の適正使用を提唱している<sup>14)</sup>。

抗菌薬点眼の1回投与は、淋菌、クラミジアに対する有効性を否定する報告もある<sup>1)</sup>。

今回の調査では、レボフロキサシン点眼液が新生児の淋菌、クラミジア感染眼病予防効果、眼脂発生による細菌性

結膜炎の治療効果、MRSA陽性眼脂について有効であると示唆されたが、特に出生時の1回投与については耐性菌の問題からその使用方法は慎重に検討すべきであると考えられる。

## 引用文献

- 1) 大石正夫. 妊娠中の感染症の取り扱い - 淋菌感染症. 産婦人科の実際 2001;50:1155-1158.
- 2) 医療提供体制検討委員会. 正期産新生児の望ましい診療・ケア. 日本未熟児新生児学会雑誌 2012;24:791-813.
- 3) Fukuda M, Sasaki H. Calculation of AQCmax: comparison of five ophthalmic fluoroquinolone solutions. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3479-3486.
- 4) 大橋秀行, 下村嘉一. 新生児, 乳幼児, 小児の細菌性結膜炎に対する0.5%レボフロキサシン点眼薬の使用経験. *あたらしい眼科* 2002;19:645-648.
- 5) 都築昌哉. 周産期異常 産道感染, 分娩時障害. *臨床眼科* 2007;61:24-27.
- 6) 小野寺昭一. 性感染症診断治療ガイドライン 2011. *日本性感染症学会誌* 2011;22:40-57.
- 7) 大鹿哲郎, 大橋祐一. 専門医のための眼科診療クオリファイ 2 結膜炎オールラウンド. 初版, 株式会社中山書店, 東京, 2010.
- 8) クラビット<sup>®</sup>点眼液 1.5% インタビューフォーム, 2016 (改訂第6版). 参天製薬株式会社
- 9) David M Z, Daum R S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:616-687.
- 10) 根木昭, 田野保雄, 樋田哲夫, 他. *眼科プラクティス* 23. 眼科薬物治療 A to Z. 第1版, 株式会社文光堂, 東京, 2008
- 11) 井上幸次. 感染性角膜炎診療ガイドライン第2版. *日本眼感染症学会誌* 2013;117:491-498.
- 12) Crede KSF. Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen. *Arch Gynecol* 1881;17:50.
- 13) Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A Controlled Trial of Povidone-Iodine as Prophylaxis against Ophthalmia Neonatorum. *N Engl J Med* 1995; 332:562-566.
- 14) 加茂純子, 荘子万可, 村松志保, 赤沢博美, 阿部水穂, 山本ひろ子. 細菌性結膜炎の眼脂培養による2008年から2011年の抗菌薬の感受性率の変化. *あたらしい眼科* 2014;31:1037-1042.

# 代謝能の発達過程を考慮してボノプラザンフマル酸塩の小児投与量を設定した4症例

佐藤 香子<sup>1)</sup>, 中村 隆志<sup>1)</sup>, 鈴木 伸男<sup>1)</sup>, 武田 智子<sup>2)</sup>, 安藤 亮<sup>3)</sup>

1) 仙台赤十字病院 薬剤部, 2) 仙台赤十字病院 小児科病棟, 3) 仙台赤十字病院 小児外科

Dose Adjustment based on Developmental change of Vonoprazan Clearance in 4 Children

Kouko Sato<sup>1)</sup>, Takashi Nakamura<sup>1)</sup>, Nobuo Suzuki<sup>1)</sup>, Tomoko Takeda<sup>2)</sup>, Ryo Ando<sup>3)</sup>

1) Department of Pharmacy, 2) Division of Nursing, 3) Department of Pediatric Surgery, Japanese Red Cross Sendai Hospital

## 要旨

ボノプラザンフマル酸塩は胃酸により不活化されず、粉碎投与可能な強力かつ持続的な胃酸分泌抑制剤である。しかし、小児に対する安全性や投与量は確立されていない。当院で胃食道逆流症に対して、ボノプラザンを投与する際、小児4例を対象に代謝能の発達過程を考慮して投与量の設定を行った。ボノプラザンの代謝酵素 CYP3A の活性と体重に占める肝重量から推測すると体重あたりの適正投与量は新生児期から乳児期は成人と同等の 0.4 mg / kg / day, 幼児期は 0.5 ~ 0.6 mg / kg / day, 学童期以降は 0.4 ~ 0.5 mg / kg / day 程度と考えられた。当院の症例では投与量と副作用の関連はないと思われた。

## 緒言

小児の胃食道逆流症（以下 GER）に対しては胃酸分泌を抑制するために H<sub>2</sub> ブロッカーやプロトンポンプインヒビター（以下 PPI）を投与する。しかし、嘔吐が頻回な重症例など経口投与不能な場合、胃管や空腸チューブを介した投与を必要とすることがある。しかし、既存の PPI は胃酸に不安定であり、粉碎して胃管から投与することはできない。また、ランソプラゾールは腸溶性マイクロカプセルを破壊しなければ粉碎は可能であるが、粒子が大きいため、チューブが詰まりやすいという問題がある。

ボノプラザンフマル酸塩（以下ボノプラザン）は本邦で開発された強力かつ持続的な胃酸分泌抑制剤である。ピリジル基とメチルアミノメチル基を併せ持つために塩基性が高く、胃酸により不活化されない。そのため、胃管からの粉碎投与が可能で粒子も小さいのでチューブトラブルが少ないという利点もある。しかし、ボノプラザンの小児に対する安全性や投与量は確立されていない。今回、当院で薬物代謝能の生理的発達過程を考慮してボノプラザンの用量を設定して投与した小児4例を経験したので報告する。

## 方法

平成 27 年 4 月より同年 12 月までに GER に対してボノプラザンを投与した小児 4 例について検討した。ボノプラザンの

用量は成人では 20 mg を 1 日 1 回投与<sup>1)</sup> であり、成人体重を 50 kg と仮定すると、0.4 mg / kg となる。この投与量が小児でも適正かどうかを、小児における代謝クリアランスの発達過程を考慮して検討した。

主に肝で代謝される薬物を経口投与する場合、定常状態における血中薬物濃度は、投与量と代謝酵素活性（肝固有クリアランス）により決まる<sup>2,3)</sup>。ボノプラザンは主に肝臓で CYP3A によって代謝される<sup>1)</sup> ので、肝臓単位重量当たりの CYP3A の酵素活性と体重当たりの肝重量の発達に基づいてボノプラザンのクリアランスを推定し、成人と同等の血中濃度がえられるように投与量を設定した。

CYP3A の酵素活性は出生直後は低いが、生後半年ほどで成人と同等となる。その後、幼児期にかけては成人よりやや活性が高く、5 歳以降はほぼ成人と同等となる<sup>2)</sup>。一方で、体重に占める肝重量の比率は乳児期には成人の約 1.5 倍と最も高く、2 歳以降は徐々に減少し、5 歳で約 1.3 倍、10 歳で約 1.15 倍となり、15 歳ころには成人と同様になる<sup>3)</sup>。これらの情報に基づき、新生児期から乳児期早期は肝重量の比率は高いが CYP3A の酵素活性が低いので成人と同様の 0.4 mg / kg / day, 幼児期は肝重量の比率が高く、酵素活性は成人同様からやや高めなので成人より多めの 0.6 mg / kg / day, 学童期以降は肝重量の比率はやや高く、酵素活性は同等なので成人と同量もしくはやや多めの 0.4 ~ 0.5 mg / kg / day 程度が適量と推定した（表 1）。

## 症例

症例 A：2 カ月児（体重 4.3kg）。GER が一因であると思われる声帯浮腫および吸気性喘鳴のため、ファモチジンを内服していた。感冒罹患に伴い、症状が増悪したのでボノプラザンに変更し、2.5 mg / day (0.58mg/kg/day) で投与開始した。投与開始後 2 日目に両側前腕に発赤をともなう小丘疹が出現した。ウイルス感染にともなう発疹が疑われたが念のため、ボノプラザンは中止した。

症例 B：1 歳 9 カ月児（体重 6.5kg）。食道閉鎖症術後の吻合部狭窄および GER のため経空腸チューブによる経管栄養を施行していた。以前よりファモチジンを投与していた

表1. 各発達段階における CYP3A 酵素活性と肝 / 体重比から推定した適正投与量

年齢	成人を1.0としたときの肝重量/体重比	CYP3A 酵素活性	推定適正投与量 (mg/kg/day)
15才~成人	1.0	—	0.4
新生児期~乳児期早期	1.5	やや低い	0.4
乳児期後期~幼児期	1.3~1.5	成人同等~高め	0.6
学童期~15才未満	1.0~1.2	成人同等	0.4~0.5

が、胃酸逆流が吻合部狭窄を増悪させていると考えられたのでより強力に胃酸分泌を抑えるためにポノプラザン 4mg/day(0.61mg/kg/day)へ変更した。変更後も大きな症状の変化はなかったが、合併症は認めず、1年以上投与を継続している。

症例 C : 3歳7カ月児(体重 13.4kg)。食道閉鎖症術後の食道気管支瘻および GER のため、経空腸チューブによる経管栄養を施行していた。同時に食道気管支瘻を介した胃酸の誤嚥を予防するために胃内容の持続吸引を行っていた。ランソプラゾールを投与していたが、より強力に胃酸分泌を抑えるためにポノプラザン 5mg/day(0.37mg/kg/day)へ変更した。ポノプラザン投与開始後7日目に肝機能障害が出現したため投与を中止した。変更の前後にその他の薬剤の変更や全身状態の変化はなく、ポノプラザンによる肝機能障害が疑われた。

症例 D : 8歳10カ月児(体重 11.5kg)。重症心身障害児で GER による誤嚥性肺炎、上気道閉塞のために経空腸チューブによる経管栄養を開始した。同時にポノプラザン 5mg/day(0.43mg/kg/day)を開始したが、11日目に肝機能障害が出現したため、投与を中止した(表2)。ただし、るい瘦状態だったので多量の経腸栄養を行っていたことや、同時期にチザニジンを開始していたこともあり、肝機能障害の原因は特定できなかった。いずれの症例においても、ポノプラザン投与による栄養チューブの閉塞は認めなかった。

## 考察

ポノプラザンは、主として遺伝子多型をもたない肝薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。主に肝で代謝される薬物の経口投与後の全身血中濃度は投与量と肝固有クリアランスにより決まり、肝固有クリアランスは個々の薬物に対する単位肝重量当たりの代謝酵素活性と体重に占める肝重量の比率に依存する。

CYP3A の酵素活性は出生直後は低いが、生後半年ほどで成人と同等となる。その後、幼児期にかけては成人よりやや活性が高く、5歳以降はほぼ成人と同等となる<sup>2)</sup>。また、体重に占める肝重量の比率は乳児期には最も高く、2歳以

表2. 各症例の年齢・投与量・合併症

	年齢	性別	体重	投与量 (mg/kg/day)	推定適正投与量 (mg/kg/day)	合併症
A	0才2か月	F	4.3	0.58	0.4	皮膚症状
B	1才9か月	F	6.5	0.61	0.4	なし
C	3才7か月	M	13.4	0.37	0.6	肝機能障害
D	8才10か月	M	11.5	0.43	0.4~0.5	肝機能障害

降は徐々に減少し、15歳ころには成人と同様になる<sup>3)</sup>。これらの情報に基づき、新生児期から乳児期早期は成人と同様の 0.4 mg / kg / day、乳児期後期から幼児期は 0.6 mg / kg / day、学童期以降は 0.4 ~ 0.5 mg / kg / day 程度が適量と推定した(表1)。当院における小児4症例と比較すると乳児期早期と幼児期早期の2例では約 0.6mg/kg/day、幼児期および学童期の2例では約 0.4mg/kg/day と、乳児期早期と幼児期早期の2例では推定された適正投与量よりやや多く、幼児期1例ではやや少なかった。その他の1症例の投与量は適正であったと思われる(表2)。4例中1例が皮膚症状により、2例が肝機能障害により投与中止となったが、ポノプラザンが原因と推定されるのは体重当たりの投与量が最も少なかった1例のみであり、副作用と投与量との関連性は認めなかった。もっとも体重当たりの投与量が多かった症例 B は継続投与可能であり、今回推定した投与量は適切なのではないかと思われる。4例中3例が投与中止となったため、投与量と有効性の検討は行っていない。今後は症例を蓄積し、ポノプラザンの小児に対する有効性と投与量の検討を深めていきたい。

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43回日本小児臨床薬理学会(2016年11月 東京)で発表いたしました。

## 文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム「タケキャブ<sup>®</sup>錠 20 mg」。2015年9月改訂。武田薬品工業株式会社: 9, 62, 67
- 2) Edginton N, Schmitt W, Voith B, Willmann S. A Mechanistic approach for the scaling of clearance in children. Clin Pharmacokinet 2006;45: 683-704.
- 3) Björkman S. Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic(PBPK) modelling :theophylline and midazolam as model drugs. Br J Clin Pharmacol 2004; 59: 691-704.

# ガバペンチンが神経因性疼痛に著効した ギラン・バレー症候群の1例

四家 達彦<sup>1,2)</sup>, 高橋 孝雄<sup>2)</sup>

1) 横浜市立市民病院 小児科, 2) 慶應義塾大学医学部 小児科

A Case of Guillain-Barre Syndrome that Neuropathic pain was treated effectively with Gabapentin

Tatsuhiko Shike<sup>1,2)</sup>, Takao Takahashi<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, Yokohama Municipal Hospital, Yokohama, Kanagawa

2) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo

## 要旨

ギラン・バレー症候群（以下 GBS）に合併する神経因性疼痛（以下 疼痛）は、必発症状ではないがその合併頻度は決して少なくない。疼痛への対症療法として非ステロイド性抗炎症薬（以下 NSAID）が小児における唯一の薬物であるが、成人領域では抗てんかん薬、抗うつ薬、オピオイドといった幅広い薬物が選択可能である。今回私たちは GBS 経過中に疼痛を合併した患児で、アセトアミノフェンが痛みに全く効果なく gabapentin（以下 GBP）が著効した小児例を経験した。GBS に伴う疼痛は無治療で改善することも多いが、適切な疼痛管理は、入院生活の質の改善のみならず運動障害回復期のリハビリテーションを促進させるためにも重要である。小児における GBS の疼痛管理においても NSAID にとどまらず、幅広い薬物選択が望まれる。見出し語；ギラン・バレー症候群，神経因性疼痛，NSAID，gabapentin，疼痛管理

## 緒言

GBS は、発症前 4 週以内の先行感染と両側性弛緩性運動麻痺を主症状とする症候群である。臨床経過は単相性で運動麻痺は 4 週以内に頂点に達し極期をすぎると軽快することが多い。疼痛の合併率は 60～80% と高く<sup>1,2)</sup>、運動障害回復後も長期に持続することがあるため、運動障害のみならず、合併する疼痛管理にも配慮した治療戦略が求められる。良好な疼痛管理はリハビリテーションを促進し、QOL を高めることにもなる。今回私たちは、筋力回復の過程でも持続した難治性疼痛に対し GBP が著効した GBS 小児例を経験した。小児の GBS における疼痛管理について文献的考察を加え報告する。

## 症例

症 例 13 歳男児

主 訴 疼痛

家族歴 自己免疫性神経疾患の家族歴なし

周産期歴 特記事項なし

既往歴 特記事項なし

## 現病歴

入院 8 日前に 39℃ の発熱、咳嗽が出現、インフルエンザが疑われ麻黄湯を内服したが微熱が続き、2 日前より 38℃ 台の発熱、その後 40℃ の発熱と倦怠感著明となり、精査加療のため入院した。

## 現 症

体温 40.0℃、血圧 100/70 mmHg、心拍 78/分、呼吸数 24/分、意識清明、脳神経系：異常なし、粗大運動：徒手筋力テスト：上肢 5/5、下肢 5/5、深部腱反射：正常、病的反射なし、感覚：四肢の温痛覚・触覚・位置覚に異常なし、小脳失調なし、不随意運動なし、膀胱直腸障害なし、胸腹部に異常なし。

## 検査所見

血算、血清・生化学：白血球数 8,460/ $\mu$ L、CRP 0.5 mg/dl、マイコプラズマ抗体 (PA) 20,480 倍、抗ガングリオシド抗体 GM-1 IgG 陰性、GQ1b IgG 陰性、髄液検査：細胞数 12/3、蛋白 66.1 mg/dL、ミエリン塩基蛋白 <=31.2 pg/ml。

## 画像所見

頭部・脊椎 MRI：異常信号なし

## 電気生理学的検査

右正中神経 運動神経遠位潜時 4.74 ms（基準値 1.86ms）、複合筋活動電位振幅 (CMAP) 手首 0.53 mV、肘部 0.56 mV（基準値手首 6.9 mV、肘 7.0 mV）、運動神経伝導速度（手首-肘部）54.7 m/s（基準値 60 m/s）。

## 診断までの経過

第 3 病日、両上下肢の筋力低下（上肢 4/4 下肢 4/4）、第 4 病日、両大腿の疼痛と両下腿の感覚異常が出現した。脳画像検査を実施したが異常なく電気生理学的検査を実施、第 5 病日、疼痛は増悪し背部痛のため背臥位不能、第 6 病日、腰部痛と項部痛も出現、項部硬直を認めたため髄膜炎を疑い髄液検査を実施したところ蛋白細胞解離を認めた。解析の遅れた電気生理学的検査で遠位潜時の延長・複合筋活動電位振幅の低下と髄液所見から軸索型 GBS と診断した。

### 治療とその後の経過

第6病日より免疫グロブリン（400 mg/kg/日，5日間）投与を開始した（IVIg療法）。筋力低下は急速に改善したが，大腿・腰背部・項部痛は持続，アセトアミノフェンを経静脈に投与したが全く効かず，第9病日よりGBP 600 mg/日の内服を開始したところ，腰背部・項部痛は2日後に消失，大腿部痛は7日で軽減し第13病日には緩徐な自立歩行が可能となった。第26病日，痛みが完全に消失したためGBPを中止した。GBP総投与期間は18日間で副作用症状を認めなかった。疼痛消失後リハビリテーションを開始したが発症から10か月経過後も両握力は15kgと低下，両母指球の萎縮と両正中神経CMAPの低下を認めた。

### 考察

成人GBSの60～80%に疼痛を伴うとされるが<sup>1,2)</sup> 小児GBSでも50～79%とほぼ同程度である<sup>3)</sup>。

疼痛出現時期は成人で，筋力低下出現前2週間以内36%，筋力低下後3週間以内（急性期）66%をピークに，3か月後57%，半年後49%，1年後38%と減少する<sup>1)</sup>。小児でも筋力低下に先行してみられることがある<sup>3)</sup>。

疼痛部位は四肢に多く，腰背部，肩甲骨間，項部，体幹と続く。四肢の疼痛は長期間持続する傾向があるのに対し，腰背部痛は急性期にのみ認められることが多い<sup>1)</sup>。

痛みの種類として，筋肉痛62%，知覚異常症43%，神経根痛31%，関節痛14%，髄膜炎（メニンギスミス）4%，その他と続く。これはどの時期もほぼ同じである<sup>1)</sup>。

疼痛の病理は運動および感覚線維における脱髄および炎症細胞の浸潤である<sup>4)</sup>。痛みが背部におよぶのは神経幹レベルの細胞浸潤が原因と考えられている<sup>5)</sup>。

疼痛に対する薬物治療は成人ではNSAIDが最も多く，抗てんかん薬は3割にもみまない<sup>1)</sup>。

自験例では疼痛は筋力低下後に大腿部から腰背部・項部に拡散，睡眠できないほどにまで増強した。アセトアミノフェンは無効であったが，GBP開始後24時間以内に，背部・項部痛は急速に軽減しており薬物による効果と考えられた。一方，大腿部痛は筋力改善後もなお数日間みられ，GBP投与下においても治癒に時間を要した。

小児のGBSにおける疼痛管理は海外ではカルバマゼピンとGBPが有用といわれるが<sup>6)</sup> 本邦では確立したものはなく，GBP投与量はてんかん治療に準じた。GBPの鎮痛作用機序は不明であるが，慢性神経痛に対する有効性は確立しており<sup>7)</sup>，その効果はカルバマゼピンを上回るといわれる<sup>8)</sup>。自験例における速やかな疼痛消失機序は，ガバペンチンによる炎症細胞浸潤の抑制効果ではないかと推測する。

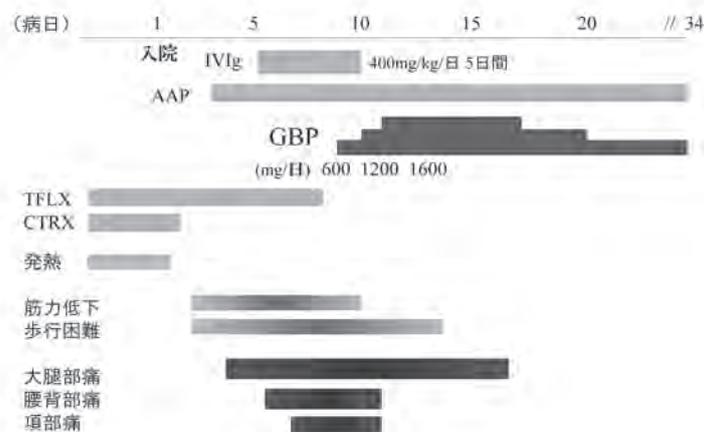
その他の疼痛治療として，IVIgは無効であった。ステロイドについては，IVIg単独，IVIg・メチルプレドニゾロン併用療法の両者間で治療効果に有意差はないとされる<sup>9)</sup>。

自験例では適応外使用に関して患者・保護者への説明を慎重に行った。疼痛消失はGBSの自然経過でもみられることであり，安易な適応外使用は慎まなければならないが，難治性の激しい疼痛に対しGBPはカルバマゼピンとならんで海外では一般的に知られる治療法のひとつであり，患児にとってはADLの改善のみならず早期リハビリテーション開始にもつながることから治療選択肢の一つになり得ると考える。今後の症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は第43回日本小児臨床薬理学会学術集会（2016年11月12日，東京）にて発表した。

本論文発表にあたり，患者様ご家族に説明しインフォームドコンセントを取得したほか，投稿同意（包括同意）も得た。

著者の利益相反：本論文発表に関連して開示すべき事項なし。



図．臨床経過

## 文献

- 1) Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long term follow-up study. *Neurology* 2010; 75: 1439-1447.
- 2) Moulin DE, Hagen TE, Feasby TE, Amiren R, Hahn A. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1997;48:328-331.
- 3) Asbury AK. New concepts of Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 183-191.
- 4) Asbury AK, Amason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 173-215.
- 5) Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587-1590.
- 6) Korinthenberg R. Acute polyradiculoneuritis: Guillain-Barre syndrome. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 1157-1162.
- 7) Moore RA, Wiffen PJ, Derrys, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD007938
- 8) Pandey CK, Raza M, Tripathi M, Navkar DV, Kumar A, Singh UK. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101: 220-225.
- 9) Ruts L, Van Koningsveld R, Jacobs BC, Van Doorn PA. Determination of pain and response to methylpredonisolone in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol* 2007; 254: 1318-1322.

# 小児慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド懸濁剤の 実用化に資する運用方法の検討

齊藤 順平<sup>1)</sup>, 河合 利尚<sup>2)</sup>, 赤羽 三貴<sup>1)</sup>, 今泉 仁美<sup>1)</sup>, 新井 勝大<sup>3)</sup>, 小野寺 雅史<sup>2)</sup>, 石川 洋一<sup>1)</sup>

1) 成育医療研究センター 薬剤部, 2) 成育医療研究センター 成育遺伝研究部, 3) 成育医療研究センター 消化器科

Preparation an Operational Model of Thalidomide Capsule Suspension for Pediatric Patients  
with Chronic Granulomatous Disease

Jumpei Saito<sup>1)</sup>, Toshinao Kawai<sup>2)</sup>, Miki Akabane<sup>1)</sup>, Hitomi Imaizumi<sup>1)</sup>,  
Katsuhiko Arai<sup>3)</sup>, Masafumi Onodera<sup>2)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>1)</sup>

1) National Center for Child and Health Development, Pharmaceutical Department

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

3) National Center for Child and Health Development, Division of Gastroenterology

## 要旨

**【背景】**慢性肉芽腫症 (CGD) は、殺菌能が低下する原発性免疫不全症で、CGDの約半数に慢性腸炎 (CGD 腸炎) を合併する。従来、CGD 腸炎に対してステロイドや免疫抑制剤が使用されてきたが、致死感染をきたす危険性が高く、その使用は著しく制限される。サリドマイド製剤のサレド<sup>®</sup> Cap (藤本製薬; 以下、本剤) は、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する希少疾病用医薬品として指定され、2008年に国内承認、2012年以来、性結節性紅斑に対して追加承認された。また近年、本剤の免疫調節作用が明らかとなり、CGD 腸炎に対する本剤の有用性が国内外で報告された。今回 CGD 腸炎の小児例に対して本剤を用いた臨床研究を実施するにあたり、幼児から服用可能なサリドマイド製剤 (サレド<sup>®</sup> Cap) の懸濁液 (以下、懸濁液) として調製することを考案した。本剤を使用する際には、胎児への催奇形性を回避するため「サリドマイド製剤安全管理手順書 (TERMS<sup>®</sup>)」を遵守することが義務づけられていることから、当センター倫理委員会で承認された本臨床研究実施計画書を TERMS<sup>®</sup>管理センターへ申請し、本剤を懸濁液として調剤する運用を開始した。

**【方法】**薬剤師が本剤へ曝露せず、懸濁液を調剤するための方法について検討した。また、適正な調剤・交付・施用・残液管理を行うために、TERMS<sup>®</sup>を遵守した運用手順について検討した。

**【結果】**簡易懸濁法は閉鎖的環境で調製可能であるため、薬剤師が本剤へ曝露することなく調剤することが可能であった。懸濁液の安定性試験および曝露時のリスク管理に関しては、藤本製薬から情報提供を受けた。当センター倫理委員会で、本臨床試験における懸濁液の調剤・運用方法を含めて承認を得たのちに、TERMS<sup>®</sup>管理センターの承諾を得て運用を開始した。CGD 患児 7 例中 4 例が、懸濁液を服用した。幼児であることを考慮し、1回服用量を 5 mL として、濃度を調節することで薬用量を調節した。本臨床研究におい

て、TERMS<sup>®</sup>を逸脱する行為はなかった。

**【結語】**ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品の開発では、積極的な臨床試験が望まれるが、小児科領域では小児用剤形がないために、調剤や運用に関して問題が生じ得る。本剤のような厳格な管理を要する薬剤では、薬剤部および各専門部門が連携し、医療施設全体として研究開発を進める体制を構築する必要があると考える。

## 緒言

慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease: CGD) は、NADPH オキシダーゼの異常により活性酸素産生能が障害される原発性免疫不全症で、細菌や真菌に対して易感染性を示すため、乳児期から感染症を繰り返す。また、CGD 患者の約 50% で非感染性腸炎 (以下 CGD 腸炎) が発症し、当センターにおいても 30 名の CGD 患者のうち 10 名に CGD 腸炎が併発し、その全例で治療を必要としている。CGD 腸炎に関する治療ガイドラインはないが、経験的に、治療は炎症性腸疾患に準じて行われ、ステロイドや 5-アミノサリチル酸製剤が第一選択薬とされる。さらにステロイド抵抗性の難治性 CGD 腸炎に対しては、免疫抑制剤が用いられることもある。しかし、ステロイドや免疫抑制剤は、CGD の易感染性の危険性をさらに高めることから、その使用は炎症性腸疾患と比べて厳しく制限される。最近では生物学的製剤であるインフリキシマブ投与にて改善した症例が報告されているが、5 例中 2 例が感染症のために死亡したとも報告されている<sup>1)</sup>。また根治治療として、肉芽腫を十分に治癒できない症例あるいは臓器障害などにより薬物療法が困難な症例には骨髄移植が実施されるが、血縁の HLA ドナーでないと移植成績が悪い<sup>2)</sup>。さらには移植の予後には、移植時の年齢、前処置の方法あるいは感染症や炎症の有無などが影響する<sup>3)</sup>。

サリドマイド (サレド<sup>®</sup>カプセル) は、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として国内で再認可された製剤であ

る。近年、サリドマイドの易感染性を増長せず、肉芽腫症病変を改善する免疫調整作用が注目され、クローン病やベーチェット病などの肉芽腫形成疾患に対する治療にも応用されてきた<sup>4)</sup>。CGD 腸炎においても、難治例に対して使用され感染症の増悪をきたすことなく、下痢や血便などの消化器症状が軽快した症例が報告されている<sup>5,6)</sup>。一方、サリドマイドは、胎児に曝露されることによる死産を含む先天異常を起こし、1962年に一度販売中止となった医薬品であり<sup>7)</sup>、その被害を二度と繰り返さないために、使用国すべてにおいて、独自の安全管理プログラムを実施している。日本における安全管理手順としては、Thalidomide Education and Risk Management System (TERMS)<sup>®</sup> (<http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalido/index.php>, 2017/11/29 閲覧)があり、処方医、患者および責任薬剤師の申請・登録の義務付け、妊娠回避教育、妊娠検査および、モニタリングシステムを実装している。TERMS<sup>®</sup>は日本初のRisk Management Program (RMP)であり、米国のThalidomide Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)<sup>®</sup> (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm222649.pdf>, 2017/11/29 閲覧)と同様、患者参加型RMPである。2008年にTERMS<sup>®</sup>が稼働されてから、管理手順不遵守による催奇形性の副作用は報告されていない。本研究は、当院で行った臨床試験「慢性肉芽腫症に合併した難治性非感染性腸炎に対するサリドマイド療法の臨床効果に関する検討 (倫理審査委員会 受付番号 487 (2014年12月26日承認))」の実施に伴い、小児用サリドマイドカプセル懸濁液の安全で有効な薬剤管理モデル確立を目的に検討を行った。

なお、本臨床試験は、日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究のドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品の開発に関する研究「慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に向けた研究 (課題番号: 924967)」に帰属する。

## 方法

### 1. 臨床試験の対象

当センター免疫科で入院加療を行っているCGD 腸炎の患児のうち、サリドマイドの用量調節目的にカプセル懸濁液を必要とした症例を対象とした。

### 2. 治療の実施方法

本検討は、臨床試験「慢性肉芽腫症に合併した難治性慢性腸炎に対するサリドマイド治療の臨床効果に関する検討」に準じて実施した。以下に詳細を示す。

#### (1) カプセル懸濁液調製方法

調剤者が曝露せずに調製可能な方法として、他薬の実施例を参考に<sup>8)</sup>、閉鎖的に調製可能な懸濁液方法を選択した。懸濁液としての調製について、藤本製薬株式会社 TERMS

<sup>®</sup>委員会に申請を行った。

#### (2) カプセル懸濁液中における成分安定性の検討

崩壊液は、局方品として容易に入手が可能な、クエン酸水和物 (健栄製薬株式会社, 大阪) を用いた。クエン酸水和物 40 mg を注射用水 (光製薬株式会社, 東京) に溶解し 100 mL に定容後、0.22 $\mu$ m のフィルター (エチレンオキサイド滅菌済 Millex-GS, メルク・ミリポア株式会社, Darmstadt) を用いて濾過滅菌を行い、pH 3.0 または pH 4.0 のクエン酸水溶液 (崩壊液) とした。100 mg 10 カプセルを、崩壊液を用い、2 mg/mL とした懸濁液を、室温または 2 ~ 8 °C の冷所に静置し、pH 3.0 および pH 4.0 の崩壊液中の 14 日後までのサリドマイド残存率を、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

#### (3) 薬剤曝露に関する情報

サリドマイドの曝露が起こりうる状況として、調剤時および投薬時の揮発による粘膜吸収と、皮膚に付着した場合の安全性および対策について、文献<sup>9,10)</sup> と販売元の藤本製薬から得た情報をもとに作成した。

#### (4) 投与方法の検討

カプセル懸濁液調製方法は、本臨床試験の研究計画に際し、倫理委員会と協議した。

### 3. 倫理的配慮

本検討は「慢性肉芽腫症に合併した難治性非感染性腸炎に対するサリドマイド療法の臨床効果に関する検討 (倫理審査委員会 受付番号 487 (2014年12月26日承認))」の一部として、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

## 結果

### 1. カプセル懸濁液の安定性に関する検討

カプセル懸濁液調製後、緩やかに有効成分の含有量が低下し、室温保存および 2 ~ 8 °C の冷所保存下の残存率は、調製後 14 日目において、pH 3.0 の条件下では 91.1 % および 95.5 % だった (図 1(A))。一方 pH 4.0 では、67.9 % および 91.8 % だった (図 1(B))。以上から、カプセル懸濁液の調製は pH 3.0 の酸性崩壊液を用い、保存条件を冷所とした。

### 2. カプセル懸濁液運用の安全性に関する検討

#### (1) 簡易懸濁溶液の揮発での粘膜からの吸収

サリドマイドの融点は 274 ~ 278 °C であり<sup>11)</sup>、カプセル懸濁液の調剤温度では揮発することはないと考えられ、揮発によるサリドマイドの粘膜吸収と曝露の危険性はないと判断した。

#### (2) サリドマイドの皮膚吸収率および催奇形性の危険性

サリドマイドを皮膚に曝露した場合の体内吸収率や安全性に関する研究報告は無かった。また Goosen らのヒト表皮膜を用いた *in vitro* の検討では、透過液中のサリドマイド濃度は 0.01 $\mu$ g/mL (HPLC の検出限界) 以下、予測透過係数<sup>12)</sup> は 0.119  $\times 10^{-3}$  cm/hr、透過流速<sup>13)</sup> は 0.007 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>/hr と算出された<sup>9)</sup>。また、ヒトでのサリドマイドの催奇形性に必要

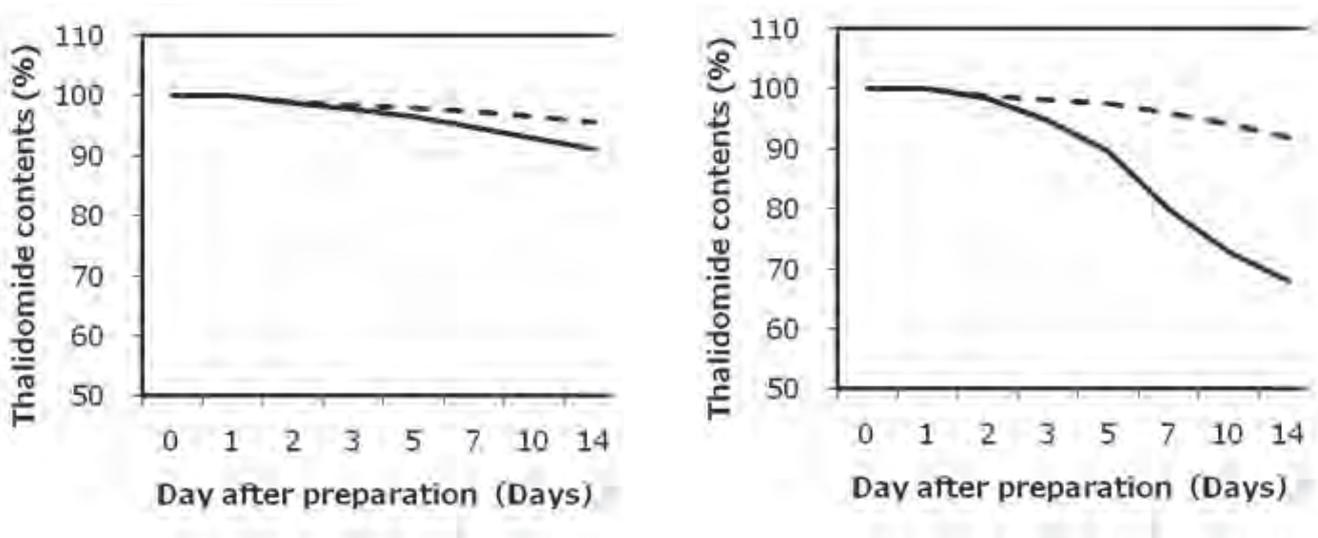


図1.

(A) クエン酸水溶液 (pH3.0) 懸濁後のサリドマイド残存率 (破線) 2 ~ 8°Cの冷所保存, (実線) 室温保存

(B) クエン酸水溶液 (pH4.0) 懸濁後のサリドマイド残存率 (破線) 2 ~ 8°Cの冷所保存, (実線) 室温保存

とされる最小用量は 0.5 ~ 1.0 mg/kg/ 日であると報告される<sup>10)</sup>。このことから、サリドマイドの皮膚透過性は僅少であることが推察された。

(3) 曝露時の対応策

サリドマイドは、塩基性条件下において加水分解されるが<sup>14)</sup>、分解産物の催奇形性については条件によって異なると考えられる<sup>15)</sup>。そこで、本剤の曝露対策としては、基本的には他の毒薬と同様の処理を行い、加水分解を行った後に、直接触れることのない様に処理を行うこととした。すなわち、アルカリ性洗剤 (pH 12.0) を十分にしみ込ませたガーゼ等で拭き取ったあと、ガーゼごと二重にしたビニール袋に入れ、ビニール袋を固く縛り、医療用廃棄物として廃棄箱に投棄した。

(4) 取り扱い上の注意喚起

「溶液は必要時に振り混ぜ、必要時以外は冷蔵庫に保管。調製時、投薬の際は手袋を着用のこと。」の注意書きが書かれたシールを薬袋に貼付し、注意喚起を行った (図2)。

2. 実施体制の概要

(1) 手順書の作成

運用開始に際し、調剤手順書、受領確認票 (図3) を作成した。

(2) 医療行為を安全に実施するための対応策

本薬剤は認可申請時点で使用経験がないとの理由で、低出生体重児、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。そのため、サリドマイドを安全に投与するため、服用開始後は全身状態を注意深く観察した。水剤瓶は患者氏名、オーダー番号、医薬品名の書かれた薬札を貼付した (図2)。投与時の患者および投与タイミングの確

認は、投薬者が通常の確認業務に準じ、処方時に発行されるバーコードで実施認証によりダブルチェックを行った。

(3) 処方

TERMS<sup>®</sup>登録医師は、サリドマイド投与前日に薬剤部へ処方計画 (投与日、投与量、投与日数) の連絡を行った。薬剤師は登録医師よりTERMS<sup>®</sup>の遵守状況等確認票を受け取り、処方医 (登録医師)、登録患者および遵守状況を確認した。TERMS<sup>®</sup>管理センターとファクシミリの授受を行い、遵守状況に問題がないことを確認後、調剤を開始した。調剤は必ず平日日勤帯のみ行った。

(4) 調剤

調製の際にはマスク・手袋を着用した。予め、濾過滅菌を行ったクエン酸水溶液 (前掲) に必要数量分のサリドマイドカプセルをいれ、日本薬局方単シロップ (健栄製薬株式会社、大阪) を添加し、1回量が 5.0 mLとなるように調製した。カプセルおよび内容物 (白色粉末) が、完全に懸濁したことを確認後、水剤瓶ごとチャック付きポリ袋に入れた。薬袋に取扱の注意喚起ラベルおよび「サレド」のシールを貼付した (前掲)。

<例>

Rp.1 サレド Cap (100 mg) 【水剤】 25 mg

1日1回夕食後 7日分

サレド<sup>®</sup>カプセル (100 mg) 2カプセルを、クエン酸水溶液を用いて溶解、単シロップを添加し、最終溶液量を 40 mLとする (実際の投薬量は1回 5 mL、総投与量 35 mL (175 mg))。

(5) 交付



図2. 交付する薬袋（図左）および薬札（図右）への注意書き記載例

調製後のカプセル懸濁液の交付は、薬剤部にて担当医師と直接授受を行った。受領確認票（図3）に必要事項を記入し、交付者および受領者が相互に確認の署名または押印を行った。

(6) 病棟管理・投薬手順

直接交付されたカプセル懸濁液は、服用するまで水剤瓶ごとチャック付きポリ袋に入れ、毒薬に準じて、病棟の鍵のかかる冷蔵庫で保管した。投薬時は手袋を着用し、水剤瓶をよく振り混ぜた後に、1回量をシリンジ（ジェイフィード®）注入器、株式会社ジェイ・エム・エス、広島）で秤取した。交付後または服用後は、水剤瓶ごとチャック付きポリ袋に入れ、速やかに冷蔵庫で保存した。投薬に用いたシリンジは、同一の患者であっても他薬と共有せず、使い捨てとした。

(7) 処方期間終了後の回収・廃棄

処方された期間の服用後は、残液の有無にかかわらず、水剤瓶ごと薬剤部に返却した。薬剤部において、残液および施用量を相互確認後、確認者および返納者が授受確認票（図3）に署名または押印を行った。残液は製造販売会社（藤本製薬株式会社、大阪）に依頼し、懸濁液を回収・廃棄した。

(8) その他の処方の取り決め

カプセル懸濁液は、冷所保存した場合10日間は90%以上の残存率を保障できるが、保存剤が入っていないため、処方日数は7日以内とした。また、カプセル懸濁液の処方および使用は、入院加療中に限り、院内のみで使用し、外泊等で持ち帰ることは禁止した。

3. 運用の実際

臨床試験期間（2014年12月26日～2015年8月5日）中、7症例が原発性免疫不全症に伴うCGD腸炎に対する治療を目的に、サリドマイドが投与された。そのうち4症例（投与時年齢：1歳6ヶ月～4歳6ヶ月）が、用量調節のため、カプセル懸濁液として投与された。投与期間は8～12週間、投与量は20～40 mg/日（1.0～4.0 mg/kg/日）であった。試験期間中、TERMSおよび当院の運用モデルに逸脱する行為はなく、病棟および薬剤部における薬剤管理も安全に遂行できた。4症例ともに、重大な副作用として報告されている末梢神経障害および、深部静脈血栓（サレド®カプセル添付文書参照）を発症することなく、安全にサリドマイド投与を完遂した。サリドマイド投与量の漸増中に、傾眠傾向

## サレド®カプセル懸濁液 受領確認票

調剤年月日	病棟	患者氏名 オーダー番号	処方量	交付 薬剤師	受領者	返納年月日	返納量	返納者	受領 薬剤師
			瓶 mL				瓶 mL		
			瓶 mL				瓶 mL		
			瓶 mL				瓶 mL		

図3. サレド®カプセル懸濁液 受領確認票

調剤者は「調剤年月日」「病棟」「患者氏名」「オーダー番号」「処方量」を記載する(左図)。交付薬剤師および受領者は、相互に署名又は押印を行う(図中央)。施用後、薬剤部に返納し、返納者および受領薬剤師は、相互に署名又は押印を行う(図右)。

を認めた症例があったが、減量により速やかに改善した。

## 4. 症例

慢性肉芽腫症の3歳男児。血便、下痢、発熱および、腹痛を認めたため、内視鏡検査を施行し、肉芽腫性腸炎と診断した。

## (1) 治療歴

経口摂取を中止し、中心静脈栄養とプレドブロン、5-アミノサリチル酸および、免疫抑制剤(シクロスポリン)の内服治療を11ヶ月間行ったが、肉芽腫性腸炎の改善はみられなかった。そのため2ヶ月間、ステロイド注腸の併用を行ったが、炎症は持続した。ステロイド長期使用による眼症を発症した。また真菌感染症(肺アスペルギルス症)を発症し、ポリコナゾールとミカファンギンナトリウムを投与した。難治性肉芽腫性腸炎に対して造血幹細胞移植を予定していたが、腸炎の活動性が持続したため、移植の実施は見送った。そこで、ステロイド注腸を中止した後に、サリドマイド(1.5 mg/kg/日)投与を開始した。

## (2) 経過

サリドマイドカプセル懸濁液を8週間投与した。全身所見として、血便の消失と便回数の減少および貧血の改善を認めた。炎症反応としてCRP、および赤血球沈降反応の低下を認めた。また炎症所見のスコア(ulcerative colitis disease activity index)<sup>16)</sup>は、45から20に低下した。内視鏡の所見として、腸管粘膜の炎症像が改善した。免疫学的所見として、炎症性サイトカイン(TNF $\alpha$ )の低下を認めた。サリドマイド投薬期間中に、ステロイドの減量および中止に成功した。全身状態が良好であったため、ブスルファンとシクロフォスファミドによる前処置を行い、骨髄バンクドナーからの末梢血幹細胞を用いた非血縁者間造血幹細胞移植を行った。移植後、肉芽腫性腸炎の再燃は認めていない。

## (3) 安全性評価

サリドマイド投与期間中に感染症の発症は認めなかった。投与2週目にサリドマイドを1.75 mg/kg/日に増量したところ、傾眠傾向がみられたが、サリドマイド減量(1.5 mg/kg/日)により速やかに消失した。累積1.2 g(90 mg/kg)のサリドマイドが投与されたが、末梢神経障害あるいは深部静脈血栓症などの重篤な副作用の発現は認めなかった。

## 考察

ドラッグ・リポジショニングによる希少疾病用医薬品の開発では、積極的な臨床試験が望まれるが、小児科領域では小児用剤形がないために、調剤や運用に関して問題が生じ得る。また小児用剤形は、厚生労働科研究班 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究(香川大 伊藤班)」や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「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(小児剤形・用量等の検討:成育 石川班)」などで課題の整備や現状改善に関する様々な取り組みがなされているが、特に適切な剤形がない場合の対策は、個々の臨床現場での創意工夫あるいは努力に委ねられている。

本剤のような厳格な管理を要する薬剤では、薬剤部および各専門部門が連携し、医療施設全体として研究開発を進める体制を構築する必要があると考えられる。本臨床試験では、サリドマイドカプセル懸濁液の安全で有用な調剤・運用管理モデルを確立することができた。また本臨床試験においても、慢性肉芽腫症の難治性肉芽腫性腸炎に対する有効性が示された。本検討が、サリドマイド製剤の本疾患の適応取得を含めた、小児用剤形開発の一助となることを期待する。

## 利益相反

開示すべき利益相反はありません。

## 引用文献

- 1) Uzel G, Orange JS, Poliak N, Marciano BE, Heller T, Holland SM. Complications of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 1429-1434.
- 2) 河合 利尚. 慢性肉芽腫症の病態と新たな治療法開発. *日本臨床免疫学会誌* 2014 ; 37: 437-446.
- 3) Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, Seger R, Dinauer MC, Thrasher AJ. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol Ther* 2011 ; 19 : 28-35.
- 4) Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood* 2010 ; 116 : 1570-1573.
- 5) Sokol H, Suarez F, Meatchi T, et al. Thalidomide as a treatment for refractory CGD colitis. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1069.
- 6) Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 117-124.
- 7) Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988 ; 38 : 203-215.
- 8) 齊藤順平, 栗原陽介, 中島英規, 寺門浩之, 石川洋一. 小児薬物療法におけるバルガンシクロビル塩酸塩錠の錠剤懸濁液安定性に関する検討. *医療薬学* 2015 ; 41 : 311-320.
- 9) Goosen C, Laing TJ, du Plessis J, Goosen TC, Lu GW, Flynn GL. Percutaneous delivery of thalidomide and its N-alkyl analogs. *Pharm Res* 2002 ; 19 : 434-439.
- 10) Runner MN. Comparative pharmacology in relation to teratogenesis. *Fed Proc* 1967 ; 26 : 1131-1136.
- 11) Goosen C, Laing TJ, du PJ, Goosen TC, Flynn GL. Physicochemical characterization and solubility analysis of thalidomide and its N-alkyl analogs. *Pharm Res* 2002 ; 19 : 13-19.
- 12) Potts RO, Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res* 1992 ; 9 : 663-669.
- 13) Hadgraft J, du Plessis J, Goosen C. The selection of non-steroidal anti-inflammatory agents for dermal delivery. *Int J Pharm* 2000 ; 207 : 31-37.
- 14) Braun AG, Weinreb SL. Teratogen metabolism: spontaneous decay products of thalidomide and thalidomide analogues are not bioactivated by liver microsomes. *Teratog Carcinog Mutagen* 1985 ; 5 :149-158.
- 15) Reist M, Carrupt PA, Francotte E, Testa B. Chiral inversion and hydrolysis of thalidomide: mechanisms and catalysis by bases and serum albumin, and chiral stability of teratogenic metabolites. *Chem Res Toxicol* 1998 ; 11 : 1521-1528.
- 16) Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 574-588.

## 特別講演

# 処方せんとお薬手帳の電子化にみる課題について

石川 広己  
日本医師会 常任理事

Problems in Digitalized Prescription and Medication Record

Hiromi Ishikawa  
Japan Medical Association Executive Board Member

医療情報連携のICT化については日本中で多くの実証実験やプロジェクトが行われている。日本医師会総合研究所の調査によると、約300弱が今まで興されてきているが、そのうち十分な成果を上げられていないものが半数以上あると考えられている。しかしながら多くの失敗の後にも進歩を遂げてきている部分があり、トータルとしては着実にICT化は進んでいると言える。

成立した医療介護総合確保法の下で医療介護分野における他職種間連携は課題の一つである。できれば様々な分野でICT化を進めたいという政府方針であるが、その点で、電子お薬手帳と電子処方せんについては医薬連携の分野では最重要のテーマとなってきた。この問題については厚生労働省の音頭で会議がもたれ、日本医師会と日本歯科医師会、

日本薬剤師会のいわゆる三師会が強力に現場の担い手として連携し参加してきた。議論のなかでは、医療情報連携のICT化においては普遍的な課題である個人情報保護について、最も重要な点とされて議論がとりまとめられてきている。この間発出された、改正個人情報保護法において医療情報は機微性の高い情報として扱われることになっているが、その影響も色濃く受けており、お薬手帳の電子化と電子処方せんにおいては極めて高いセキュリティーが確保されなければならないと考えられている。

現在出されている、電子お薬手帳や電子処方せんのガイドラインがどのような経過で出されたか、また、今後に向けての問題点などについて議論に参加してきた日本医師会の観点からいくつかの提言を展開したい。

# 教育講演 1

## 新生児の薬物動態からみた薬の使い方

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

Understanding of Pharmacokinetics in Neonates

Tsuyoshi Fukuda, PhD

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「こどもの薬の使い方」をテーマに東京・竹芝で開催された第43回日本小児臨床薬理学会（2016年11月）において、筆者が「新生児の薬物動態からみた薬の使い方」との演題名で教育講演をさせていただいた記録として記すものである。講演の機会をいただいたことに、年会の大会長であった本田雅敬先生、事務局の三浦大先生をはじめとする多くの先生方、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。

本稿では、新生児の薬物動態の基本と概観を示しつつ、関連資料の基本的な読み方を紹介する。

### 新生児の「薬の使い方」を論じるのが難しいのはなぜか？

新生児の薬物動態は年齢の経過とともに変化することはよく知られている。しかし「薬物動態がどのように変化するのかを具体的に説明してほしい」と聞かれたらどう答えるだろうか？ 発育（発達と成長）変化が著しい新生児において、「薬の使い方」を臨床薬理学的（薬物動態学と薬力学）な観点から解説するのは容易なことではない。なぜなら関連する情報が不足しているからである<sup>1)</sup>。

医薬品はその開発過程において、多くの被験者での臨床試験が実施され、その試験結果に基づき承認される。この試験には、臨床薬理学的試験も含まれる。小児の場合、特に新生児においては、発育変化により薬物動態学（PK）や薬力学（PD）的な背景が成人とは異なると推察される。新生児での臨床薬理学的試験が実施できれば、その結果は非常に有用な情報になるだろう。しかし、成人と同じような規模で臨床試験を実施するのは事実上ほぼ不可能である<sup>2)</sup>。結果として、添付文書に新生児の薬の使い方は何も記載されないことになる。つまり「薬の使い方」を論じようとも、その根拠となる情報を得ること自体が困難なのである。

### 新生児での効果的な用法・用量を求めるために

最終的に欲しい情報は、新生児での効果的な用法・用量である。そのためにはまず、既に臨床的に使用されている薬に関しては、その使用経験をまとめることが実践的な手法であろう。また、そのような限られた使用経験や既知情報を有効活用し、理論的な解釈を促すためには、以下の2点を結びつけることが重要である。①成人と小児の生理学的・形態学的な違いを理解する。②薬の特徴を理解し、薬の体内動態や効果発現の機序を理解する。言い換えれば、基礎情報と臨床的観察結果を繋ぎ、投与量—血中濃度—効果の関係を理論的に明らかにしていく、臨床薬理学的解釈の応用と経験を蓄積していくことである。これらの取り組みが、最終的に個々の医薬品における新生児での「効果的な用法・用量」情報の整備に繋がると考えられる。

### 新生児の発達変化と用法・用量設定の基本

薬の用法・用量を考えるためには、まず薬の体内での挙動（PK）を理解することが必須である。薬のPKは、その消失に関わる臓器機能および体内水分量に影響を受ける。胎児および新生児では、肝・腎などの臓器機能の未熟性（成熟度）および体内水分量の割合が週齢の増加により変化することが知られている。そのため、在胎週数（GA）と生後週数（PNA）、その合算で示す妊娠週数（PMA）が、PKの変化の指標となる（週数の数え方<sup>3)</sup>については図1を参照<sup>4)</sup>。最近報告されたゲンタマイシン論文を一例として紹介する（表1<sup>5)</sup>。この論文では、新生児に対して、ゲンタマイシン4.5mg/kgの固定用量における推奨投与間隔が提案されている。同じ生後5日までであっても、出生時体重に応じて、72時間から48時間と異なる投与間隔が設定されている。つまり、生後日数および出生時体重に応じて、投与量ではなく投与間隔を変える提案である。表1にある出生時体重は在胎週数（GA）と基本的によく相関することを考慮すると、出生時体重1kg、2kgという区切りは、在胎週数28週、33週と区

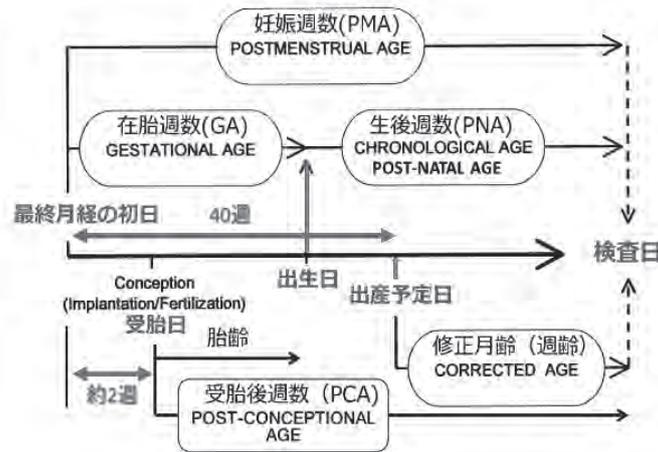


図1. 新生児の週数の数え方 (Engle WA et.al. より一部改変)

週齢の表現が論文や報告間で統一されていない。特に、在胎週数(GA)と受胎後週数(PCA)を混同している記載が文献等でも見受けられるのでその解釈に注意を要する。妊娠週数(PMA)と在胎週数(GA)は起点が同じで、最終月経の初日である。Conceptionは受胎という意味であり、胎齢・受胎後週数(PCA)はこれらとはおよそ2週間の違いがある。アメリカ小児科学会の委員会からの論文の中では、PCAの使用を推奨していない。

表1. 新生児のゲンタマイシン固定用量(4.5mg/kg)における推奨投与間隔

		出生時体重		
		< 1kg	1-2 kg	> 2kg
生後日数 (PNA)	<5日	72 h	60 h	48 h
	6-10日	60 h	48 h	36 h
	11-20日	48 h	36 h	24 h
	>20日	36 h	24 h	24 h

(Valitalo PA et al. より一部改変)

切ることとほぼ同義となる。用量に対する体重補正とともに、在胎週数(出生時体重)、生後週数などを考慮する目的は、体重や週齢の異なる(出生後も変化していく)新生児において薬物の血中濃度をある程度一定に保ち、そのバラツキを最小限にするためである。

### 新生児の発達変化と薬物動態の特徴

#### 1) 薬物動態パラメーターの復習：クリアランスと分布容積

薬物動態情報を読み解くためには、「クリアランス」と「分布容積」の概念を知る必要がある(図2)。「吸収・分布」は薬物が体に入る過程、「代謝・排泄」は薬物が体から出る過程と考える。この薬物の「入る」と「出る」を理解することが、薬物動態情報を解釈する最初のステップである。「どれくらい入ったか(mg)」と「どれくらいの濃度で血中にあるか(mg/

L)」の関係を繋ぐために、体積(L)の値が必要となる。この仮想的な体積の数値が「分布容積(L)」である。成人の細胞外液量は70kgの人で約15Lである(体重の25%程度)。ここで、例えば水溶性の薬物が細胞外液のみに均等に分布している場合、すなわち、薬物が「水」の部分に均等に溶けている場合、細胞外液量が理屈上の分布容積になる。実際の医薬品で考えると、ゲンタマイシンの分布容積は約15Lと報告されている。一方で、新生児の細胞外液量の割合は成人より高く、体重の約40%とされており、3kgの新生児では約1.2Lになる。添付文書や薬物の特性を記述した資料において、分布容積は体重当たりの大ききで示されることが多く、例えば0L/kg、という形で書かれていることが多い。新生児期の分布容積は、体重と比例関係と考えてもいいと言われている。分布容積の値が分かると、薬物が水溶性か脂溶性か、また投与直後の最高血中濃度が理論上どの程度になるかを

予測することができる。

次に、「どれくらいの速さで無くなるか (mg/hr)」は、「今、どれくらいの濃度で血中にあるか (mg/L)」と「身体の潜在的薬物除去能力 (L/hr)」で分かる。この潜在的薬物除去能力が、クリアランス (L/hr) と呼ばれる定数である。クリアランスは基本的には定数だが、身体の大きさ、臓器機能の発達、遺伝子多型、病態などに影響を受けて変化する。特に血中濃度を一定に保つのに必要な維持投与量は、この潜在的薬物除去能力 (クリアランス) に依存するため、クリアランスの

値が分かると、維持投与量をどの程度にするべきかを概算できる。新生児期のクリアランスは、基本的に週齢 (PMA) に依存して増加していくことが観察されている。それは体重の増加と臓器機能 (腎臓や肝臓) の発達によるもので、その発達が著しいために体重あたりに換算したクリアランスも増加する<sup>6)</sup>。

## 2) 新生児の薬物クリアランスの週齢による推移

腎排泄型薬物である抗菌薬について、クリアランスの週齢増加に伴う推移例を示す (図3)<sup>6,7)</sup>。週齢の増加に伴って、

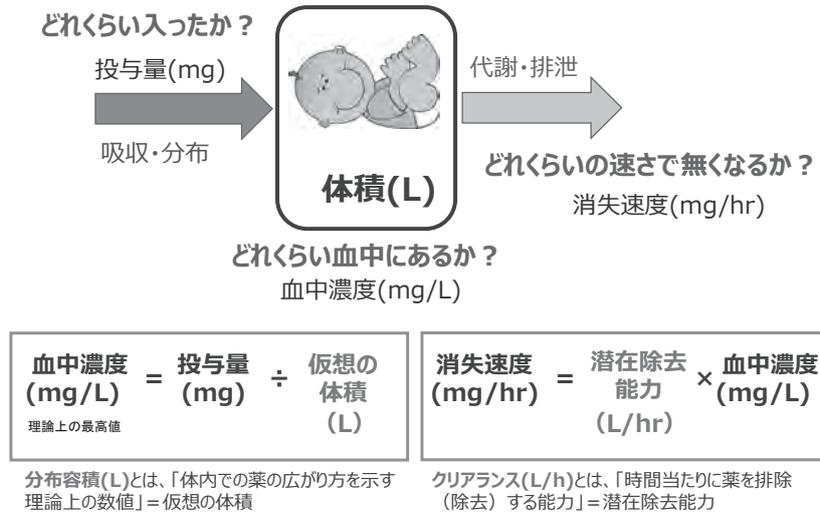


図2. 薬物動態パラメーターの復習

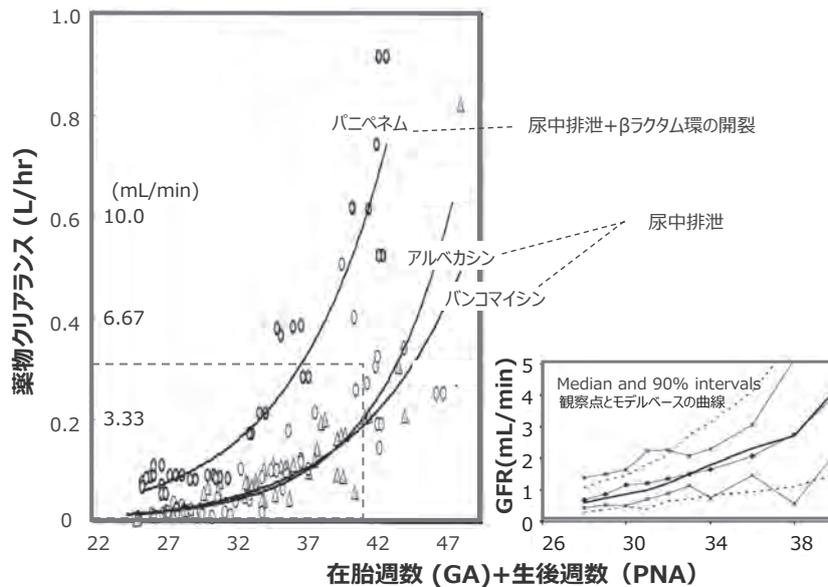


図3. 抗菌薬のクリアランスと週数の関係

縦軸が薬物クリアランスおよび GFR で、横軸が週数。薬物クリアランス (L/h, mL/min) の単位を揃えると GFR 実測値の図がよく相関していることが分かる (左図点線内)。尿中排泄の薬のクリアランスが GFR の発達に伴って変化していることを示している。(Kimura T et al および Rhodin MM et al より 一部改変)

クリアランスの値は大きくなる。糸球体濾過速度 (Glomerular Filtration Rate: GFR) 値の週齢に伴う増加の図3と比較すると、アルベカシンやバンコマイシンのクリアランスの絶対値はほぼ同等の推移を示していることが分かる。次に、新生児での腎排泄型薬物の血中濃度で考えてみる。腎排泄型抗菌薬であるテイコプラニンの初回ローディング (添付文書に従い一律 16mg/kg) 投与後のトラフ濃度と週数の関係では、25~30週でテイコプラニン濃度が高くなっていることが示されている (図4)<sup>8)</sup>。これは、早産児ではGFR値が低値であり、体重あたりのクリアランスが低いために、同一の単位体重あたりの投与量では血中濃度が高くなったと考えられる。

一方、肝臓で代謝を受ける薬物の例として、カフェインは薬物代謝酵素 P450 の CYP1A2 分子種の基質として有名である。しかし、出生時には CYP1A2 の発現はほとんどなく、新生児期には投与されたカフェインの 90% が未変化体のまま尿中に排泄される。生後数週間で CYP1A2 は徐々に発現し、1年後には体重あたりの代謝能が成人と同程度になる。そのためカフェインの半減期 (血中濃度が半分になるまでの時間) は新生児期の 100 時間から、1歳頃には4時間までに短縮される。薬物の主な排泄経路が代謝である場合、薬物代謝酵素の分子種により新生児期の発現発達変化が異なるため、その薬がどの分子種で代謝を受けるかを考慮することが大切である。ただ、新生児においては、一部の例外を除いて、主な薬物代謝酵素の発現が低値である<sup>9)</sup>。このことを念頭においておくと整理しやすい。

### 3) 新生児の薬物動態パラメーターから考える用法・用量調節の基本

単位体重あたりのクリアランスの違い・増加 (発達) には、基本的に投与間隔 (図 5-1 上) や、単位体重あたりの投与量の調節 (図 5-1 下) で対応する。図 5-1 上では週齢の増加に伴いクリアランスが増加するのに対して、投与間隔を縮めることで血中濃度を一定に保つ様子を示している。図 5-2 下は、クリアランスが2倍違う症例に対し投与量を同じ比にすることで調節する例である。また、体重の増加、あるいは浮腫傾向・輸液量などの病態・患者の状態により分布容積が増加すると、図 5-2 上) のように最高血中濃度 (Cmax) が低下する。これを改善するためには、図 5-2 下) のように用量を増やし、連投により、トラフ濃度も併せて持続的に上昇しないよう、投与間隔を広げて調節する。現実的には、薬物の動的な特徴を考慮し、上記対策およびその組み合わせで対応することになる。

### 4) 超低体重新生児の血清クレアチニンの推移

超低体重新生児の血清クレアチニンは、出生直後は母体からのクレアチンを受け継いでいるため高値を示す (中央値は約 1mg/dL となる)。図 6<sup>10)</sup> に、26週、28週半、31週半で産まれた新生児の血清クレアチニンの中央値と 95パーセンタイルの推移を示している。出生の時期により、妊娠週数に対する血清クレアチニン値の減少の傾きは異なるものの、最終的に週数として40週付近で約 0.2-0.4mg/dL の値に落ちつくことがわかる。つまり、超低体重新生児の血清クレアチニン値は、出生時に母体から受け継いだ値、在胎週数および生後週数が主な変動要因となる。そのため、超低体重新生児の腎機能評価にあたり血清クレアチニン値を利用する際は、少なくともこれらの要因に対する考慮が必要である。

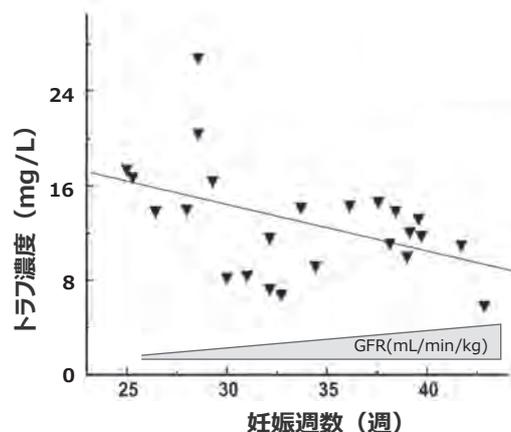


図4. 初回ローディング (16mg/kg) 投与後のテイコプラニンのトラフ濃度と妊娠週数 (在胎週数 + 生後週数) の関係

週数が小さいほどトラフ濃度は高値になっている。

(Yamada T et al. より一部改変)

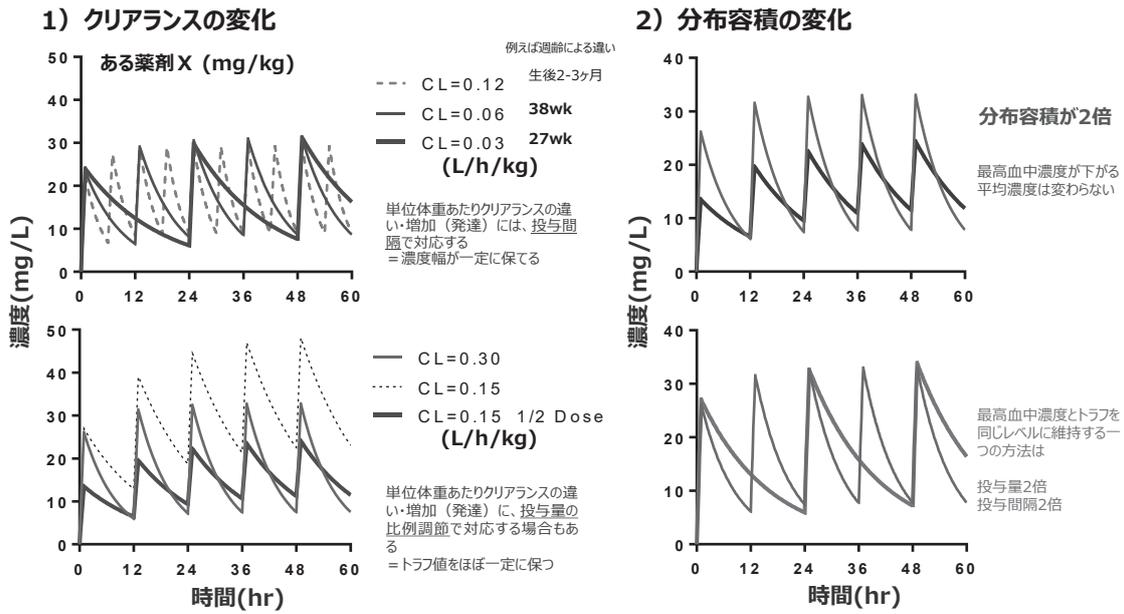


図5. 新生児の薬物動態パラメーターから考える用法・用量調節のイメージ図

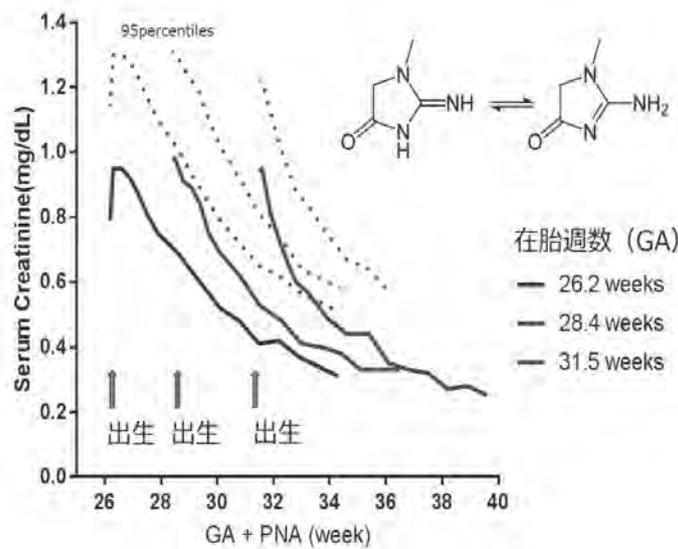


図6. 超低体重新生児の血清クレアチニンの推移

縦軸：血清クレアチニン、横軸：妊娠週数（在胎週数+出生後週数）異なる3つの出生時期の在胎週数を代表値として示す。実線は中央値の推移であり、点線は95パーセンタイルである。傾きが異なることに注意。（Bateman et al. より一部改変）

モデリング&シミュレーション (M&S) の活用による希少データの有効利用

1) M&Sの活用の意義

「薬の特徴と少数例のPK試験などで新生児の薬用量を簡単に調べられるような方法があるか？」との問いかけを事前に年会長から受けた。簡単には言えないが、これこそがまさに

新生児におけるモデリング&シミュレーション (M&S) の活用の意義である。新生児における臨床的な薬物動態情報は不足しがちである。その不足分を、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション解析で補う事例が増えている。例えば、表1の出生時体重と生後日数の全ての組み合わせについて、一定の例数をもって個々の組み合わせを試験することで実証

することはほぼ不可能である。これに対して、一定の法則に基づく外挿により補足を可能にする一つの方法が、母集団薬物動態解析という方法である。得られた血中薬物濃度データを集団として薬物動態モデルを作成し、薬物動態パラメータとその影響因子の関係を解析し、その解析結果を用いた推定によりデータの不足分を補填し、表1の12個のマス（組み合わせ）すべてを埋めることを可能にしてくれる。このような方法論は、新生児の薬物動態解析にはほぼ必須となっている<sup>11)</sup>。また、母集団薬物動態解析は、新生児臨床試験を実施する前に、効率的な試験デザインを考えるためにも活用されている。成人や小児集団での臨床研究で得られたクリアランスや分布容積に対して、身体の大きさ、臓器機能の発達度、遺伝子多型、病態のそれぞれの影響因子を検討し、その事前情報に基づき、新生児のクリアランスと分布容積を外挿により求め、新生児での薬物動態を予測する<sup>11,12)</sup>。現実的には、小児から幼児、乳幼児や新生児へと順次、対象年齢を下げながら外挿と検証を繰り返し、研究や開発を進めるのが、外挿の誤差を最小限にするという点において合理的である。この手法は、小児臨床試験を実施する上で、必要最小限のサンプル数や被験者数に留めることを助けるであろう。

また近年は、生理学的薬物動態 (PBPK) モデル解析も使われるようになってきている<sup>11,12)</sup>。これは、基礎研究で得られた薬物の物理化学的・生化学的パラメータと、薬物を投与された側 (生体) の生理学的パラメータとを組み合わせることにより、薬物動態を予測する手法である。生体の特性である臓器サイズや血流などの生理学的パラメータをそれぞれ設定し、成人から小児、幼児、乳幼児、最終的に新生児へと年齢ごとに変化させることで、新生児を含む小児集団の薬物動態を予測することを可能にする。小児分野におけるPBPKモデル解析は、薬の特徴と少数例のPK試験など

で得られた希少データを統合し有効利用を可能にする方法論であるため、母集団薬物動態解析を補足するような形で活用されるようになってきた。

2) mTOR 阻害薬シロリムスの事例：

母集団薬物動態モデルと PBPK モデルの相補的活用

mTOR 阻害剤シロリムスに関して、母集団薬物動態解析とPBPKモデル解析の両面から検討した一例を示す (図7)<sup>13,14)</sup>。図7は小児患者60例の体重を用いて補正したクリアランスと年齢の関係を示している。2歳以下では月齢が小さいほど、クリアランスが低い傾向が観察されている。この現象は臓器機能の未熟性 (成熟度) によるものと考えられる。まず、このクリアランスの変化を年齢の関数として数式化し、母集団薬物動態モデルに組み込んだ<sup>13)</sup>。一方で、シロリムスは主にCYP3Aにより代謝されることから、2歳以下でのクリアランスの変化はCYP3A分子種の発現量の変化によると考えられた。よって、理論的な考察を加えるために、シロリムスPBPKモデルも構築することとした。まず、成人および小児でPBPKモデルを構築し、薬物動態の観察結果とPBPKモデルによる予測結果の一致によりモデルの予測精度を確認した<sup>14)</sup>。次に、得られたモデルにCYP3Aの年齢 (新生児から小児) による発現量の変化データを導入し、そのPBPKモデルにより得られたクリアランスの変化ならびに血中濃度推移を予測し、得られている観察結果 (希少な新生児のPK) とも一致することを確認した。新生児の情報が十分に得られない状況であったが、PBPKモデル解析を相補的に用いて検討することで、母集団薬物動態モデルによる新生児PKおよび必要投与量予測の確かさを検討することができた。これらの解析により算出された新生児での投与量<sup>15)</sup>は現在進行中の新生児を含めた小児臨床試験で利用されている。

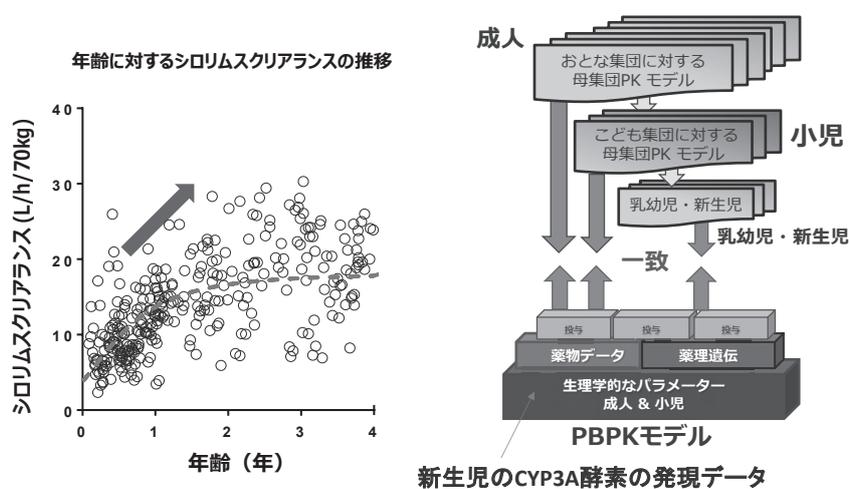


図7. 年齢に対するシロリムスクリアランスの推移および解析アプローチ (Emoto et al. および Vinks et al. より一部改変)

### 3) メサドンの事例：母集団薬物動態解析による既存プロトコルの再評価

新生児薬物離脱症候群における離脱症状の緩和にアメリカではオピオイドをよく使用する。新生児科医より「メサドン投与による効果をもう少し早くから得たい。」との希望があり、既存の投与方法を再検討することになった。はじめに、現状を把握するためにPK試験を実施した。既存プロトコルに従いメサドンが処方されている新生児 (n=20) に対して、メサドンの血中濃度測定のため一人あたりメサドン投与後に3時点で各1滴の計3滴の血液が採取された。得られた濃度情報から母集団薬物動態解析の手法を用いて母集団PKモデルを作成し、典型的なPK推移とバラツキを把握した<sup>16)</sup>。次に、そのモデルにより既存プロトコルによる個人のメサドン濃度推移を推定し、曝露量と効果の関係を解析した結果から、より速やかに血中濃度を有効域に到達させる投与プロトコルが提案され、新生児科医との議論を経てその新しい処方が試験的に導入された<sup>16)</sup>。その結果、新処方により、投与日数、入院日数、投与回数が有意に減っているということを確認した<sup>17)</sup>。

## 臨床薬理的アプローチによる薬物感受性の差異に関する検討

### 1) 新生児の薬物動態学—薬力学的な因子：同じ至適血中濃度でいいのか？

新生児における「薬の使い方」を論じるためには、薬物動態学的な因子と共に薬力学的な因子の発達変化の情報が不可欠である。しかし、特に薬力学的な因子の情報は極めて少ない。このことは、成人や小児での臨床効果の成績を新生児に外挿することを困難にしている要因の一つといえる<sup>1)</sup>。

効果を得るという観点から、標的が菌である抗菌薬の場合、新生児においても成人や小児と概ね同程度の薬物濃度が必要と考えることができるだろう。この場合、新生児にその薬物濃度に対する忍容性があるかが克服すべき課題となる。一方で、例えば、標的部位が脳の薬の場合、脳への移行性に加え、受容体等の発現変化、病態の背景（効果に影響する）の違いなど、新生児で明らかになっていない薬効に関わる要因が検討すべき課題として未だ残されている。

このような情報不足の新生児領域にあつては、「新生児の至適血中濃度は小児患者とほぼ同じでした。」という報告も非常に有用な情報だということを感じている。何故なら、これにより新生児においても小児患者で得られた至適濃度を目指して投与量を調節しよう、と出来るからである。

### 2) 薬物感受性の差異に関する検討への第一歩：濃度情報を追加する

医薬品の適応の有無に関わらず、新生児で至適血中濃度が検討されている薬は、実は非常に少ない。臨床薬理的な観点から考えると、この至適血中濃度の検討が今後の「薬の使い方」の根拠をもたらすであろうとの期待は大きい。ただ、

この検討を行うために新生児を対象とした臨床薬理的試験を従来法に従って実施することは容易ではない。一方、最近、新生児試験が抱える様々な制約を克服しようとする試みがなされている。例えば、一患児から多数の採血を必要としない母集団薬物動態解析の手法の活用や追加採血を求めない残余サンプルの利用、また微量かつ輸送可能な Dried Blood Spot (ろ紙に浸み込ませた血液) の利用などがそれである<sup>16)</sup>。これらの手法を活用し、既に当該薬物による治療を受けている患児の臨床的な観察結果を収集し、そこに薬物血中濃度の情報を加える。得られた薬物濃度とその効果の情報との関連性を検討し、PK/PD情報の充実・整備を図る。そして、最終的に用法・用量の提案まで持っていく。この一連の検討、すなわち効果→濃度→投与量の流れにより新生児の「薬の使い方」に理論的な根拠をもたらされることを期待したい。

## まとめ

- 在胎週数、生後週数、体重の組み合わせを基本に考える
- 発育変化（発達と成長）に合わせた投与間隔・投与量の調節
- 薬の消失経路と臓器機能の発達様式の確認（経路の割合が異なる時もある）
- 腎糸球体濾過速度（GFR）は「在胎週数+生後週数」との関係で理解
- 新生児は体内の水分割合が多い。輸血量・浮腫にも注意
- M & S（母集団薬物動態解析・PBPK解析）の活用による外挿・希少データの有効利用
- 今後は臨床PK試験はモデルによる外挿結果の「確認」の意味合いが強くなる
- 効果→濃度→投与量で、感受性の差異の検討へ
- 発育変化の「効果」に対する影響を合理的に説明できるかは今後の課題

## 最後に

新生児の薬物治療の現場で日々観察される事象とその特徴をPK/PDという視点から体系的に整理し、同時に臨床薬理学的基礎的な事項を確認し、一般化できるものを一般化していくことが、新生児への「薬の使い方」に対する理解を深める上で、非常に重要である。そこから得られた経験と理論は、情報が不足しがちな新生児の薬物治療において、新たな情報の創生とその活用への一助となるだろう。それには様々な人の協力が必要である。

## 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、Min Dong、水野知行、水野佳奈、Jason Wiles）との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に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) 日本循環器学会. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン JCS2012
- 2) 木村利美. 小児感染症 アミノグリコシド系薬. 薬事 2015;57:899-902.
- 3) 山田孝明. 小児感染症 テイコプラニン. 薬事 2015;57:895-898.
- 4) 福田剛史. Academic Children's Hospital で臨床薬理学研究者が果たす役割. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2016;29:75-79.
- 5) 矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, 他. 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリックスの活用. 臨床薬理 2016;47:89-104.

## 引用文献

- 1) Wang J, Avant D, Green D, et al. A Survey of Neonatal Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Pediatric Drug Development. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:328-335.
- 2) Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:288-297.
- 3) Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004;114:1362-1364.
- 4) 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.
- 5) Valitalo PA, van den Anker JN, Allegaert K, et al. Novel model-based dosing guidelines for gentamicin and tobramycin in preterm and term neonates. *Antimicrob Chemother* 2015;70:2074-2077.
- 6) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009;24:67-76.
- 7) Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K. Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1159-1167.

- 8) Yamada T, Kubota T, Nakamura M, et al. Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:458-462.
- 9) Group JCSJW. Guidelines for drug therapy in pediatric patients with cardiovascular diseases (JCS 2012). Digest version. *Circ J* 2014;78:507-533.
- 10) Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015;77:696-702.
- 11) Vinks AA, Emoto C, Fukuda T. Modeling and simulation in pediatric drug therapy: Application of pharmacometrics to define the right dose for children. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:298-308.
- 12) Jorga K, Chavanne C, Frey N, et al. Bottom-up Meets Top-down: Complementary Physiologically Based Pharmacokinetic and Population Pharmacokinetic Modeling for Regulatory Approval of a Dosing Algorithm of Valganciclovir in Very Young Children. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100:761-769.
- 13) Emoto C, Fukuda T, Mizuno T, et al. Characterizing the Developmental Trajectory of Sirolimus Clearance in Neonates and Infants. *CPT: Pharmacometrics & syst Pharmacology* 2016;5:411-417.
- 14) Emoto C, Fukuda T, Johnson TN, Adams DM, Vinks AA. Development of a Pediatric Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Sirolimus: Applying Principles of Growth and Maturation in Neonates and Infants. *CPT: Pharmacometrics & Syst Pharmacol* 2015;4:e17.
- 15) Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, et al. Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64.
- 16) Wiles JR, Isemann B, Mizuno T, et al. Pharmacokinetics of Oral Methadone in the Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Pilot Study. *J Pediatr* 2015;167:1214-1220 e3.
- 17) Hall ES, Meinzen-Derr J, Wexelblatt SL. Cohort Analysis of a Pharmacokinetic-Modeled Methadone Weaning Optimization for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr* 2015;167:1221-1225 e1.

## 教育講演 2

# こどもへの向精神薬の使い方

岡田 俊

名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科

How to use Psychotropic Agents for Children

Takashi Okada

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine.

### 1. はじめに

精神科薬物療法は、向精神薬 (psychotropic agent) 神経伝達物質の産生、放出、受容、再取り込みに変化を与えることで、症状の緩和、再発予防、進行の抑制などを行う治療をいう。現時点において、精神障害、すなわち精神疾患や発達障害の根本治療は得る薬物療法は存在しない。しかし、中核症状や関連症状の緩和は日常生活機能や適応行動、生活の質を改善し、統合失調症などの精神疾患においては早期の薬物療法への導入と継続が長期予後を改善することも示されている。また、精神療法などの他の治療と併用することで、より大きな治療効果が得られることが多い。本稿では、こどもへの薬物療法を概観し、その留意点について述べる。

### 2. 向精神薬を使用する代表的なこどもの精神障害

向精神薬は、いくつかの種類に分類されている。たとえば、抗精神病薬は、統合失調症などの精神病性障害の治療に用いられることが多いために、そのような名称で呼ばれるが、統合失調症のみならず自閉スペクトラム症やトゥレット症などの神経発達症、双極性障害の治療に用いられる。また、抗うつ薬の中には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬や選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬があるが、これらはセロトニン・トランスポーターやノルアドレナリン・トランスポーターを阻害し、シナプスにおけるセロトニンやノルアドレナリンの濃度を高める薬剤であり、作用メカニズムに基づいて命名された薬剤の分類である。これらの抗うつ薬は、不安症、強迫症、うつ病に用いられる。気分安定薬は、双極性障害、反復性のあるうつ病に使用される。注意欠如・多動症 (ADHD) 治療薬は、その薬剤が用いられる代表的な障害名をもとに命名されており、ADHD、不注意、多動性-衝動性を伴う自閉スペクトラム症に用いられる。向精神薬の種類と病名が一致しないことが多いことから、不安を招かないためにも、薬物療法に先立ち十分な説明が必要である。

成人に比べ、こどもの向精神薬のエビデンスが総じて乏し

い。成人におけるエビデンスをこどもに外挿することは多くの場合、適切でない。第一に、児童・青年では薬物の有効性が異なる。こどもの臨床試験ではプラセボ反応率が高く、有効性を示せない薬剤が多い、特に成人において確かな効果を示す三環系抗うつ薬がこどもには有効性を示さない。また、こどもの統合失調症には抗精神病薬が比較的低用量で有効なことも明らかにされている。他方、児童・青年では薬物の副作用が異なる。例えば、抗精神病薬では、代謝系副作用を来しやすく新規抗うつ薬では自殺関連事象が増加する。抗不安薬や睡眠薬は、こどもではしばしば脱抑制を起こすために使用されないことが多い。これらの知見から、こどもの薬物療法の実施においては、リスク・ベネフィットのバランスにより留意し、適応外処方になる場合には、そのことも含めて適切なインフォームドコンセント、こどもからのアセントを取得することが求められる<sup>1)</sup>。

### 3. こどもへの抗精神病薬の使用

子どもの統合失調症については、無作為化比較試験のコクランレビューが公表されている<sup>2)</sup>。その結果、青年期統合失調症治療において、第二世代抗精神病薬が第一世代抗精神病薬に有効性で勝るというエビデンスはないが、第二世代抗精神病薬のほうが第一世代抗精神病薬に比べて忍容性が高い。第二世代抗精神病薬の副作用プロファイルは薬剤間で異なり、オランザピン、リスパリドン、クロザピンは体重増加、アリピプラゾールはプロラクチン上昇、脂質異常症と関連しているという。アメリカ児童青年精神医学会のガイドラインにおいては、抗精神病薬、なかでも第二世代抗精神病薬が第一選択であるが、有効性の面からはいずれかの薬剤を推奨できるだけの比較データはなく、安全性プロファイルを考慮して選択する。特に、代謝系副作用に脆弱であるため、体重増加リスクを伴う薬剤は控えるべきとされている。ドラッグ・ナイーブな児童、青年 272 人が第二世代抗精神病薬服用後に体重、体格指数がどのように変化したかを調べた研究では、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスパリドンのすべてで有意な体重増加を認めるが、その大きさはオランザピン>

クエチアピン>リスパリドン>アリピプラゾールの順であった<sup>3)</sup>。

米国において、抗精神病薬の使用が6倍にも増加していることが報告されており、その92.3%は第二世代抗精神病薬であることが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、その多くは精神病性障害以外の障害、具体的には破壊的行動障害、気分障害、チック症、自閉スペクトラム症などであり、精神病性障害以外の精神障害の第一選択薬として抗精神病薬を投与することの是非が問われている。

自閉スペクトラム症の易刺激性に対しては、本邦においてもリスパリドンとアリピプラゾールが承認されており、易刺激性や強迫症状の改善が認められる。易刺激性は、異常行動チェックリスト (Aberrant Behavior Checklist; ABC) を用いて評価が実施されている。ABCは知的能力障害やその他の神経発達症群における行動障害への精神薬理学的研究に多く用いられ、ABC日本語版 (ABC-J)<sup>5)</sup>の妥当性と信頼性も検証されている。ABC-Jは全体で58項目からなり、(I)興奮性、(II)無気力、(III)常同行動、(IV)多動、(V)不適切な言動の5つの下位尺度で構成され、それぞれの項目は0(問題なし)～3(問題行動の程度は著しい)の4段階(総得点:0～174点)で評価される。

要求が通らないとき、苦手な音がしたとき、興奮してものを投げたり、ものや人を叩いたりする感情制御の困難さや、こだわりが強く、思っているような位置にものが配置されなかったり、壊れたり、こだわり行動を遂行することを妨害されたときにみられるかんしゃく、過去の不快な記憶を想起してかんしゃくを起すフラッシュバック、感情が高ぶると床や壁に頭をぶつける自傷行為などが易刺激性に含まれる。

これらの新規抗精神病薬がどのような機序で奏効しているかは必ずしも明確でない。リスパリドン、アリピプラゾールともに、易刺激性とともに自閉スペクトラム症の強迫症状にも有効性を示しており、こだわりや感覚過敏を軽減することが易刺激性の改善に有効である可能性がある。リスパリドンやアリピプラゾールは感情調整作用も有していることから、気分変動に対する有効性が易刺激性の改善に有効であった可能性もある。なかには衝動性を併存し、本来であれば注意欠如・多動症治療薬の投与が最も奏効するケースもあることが想定される。高用量を使用した場合には、攻撃性に対する鎮静という意味で奏効した可能性も否定できない。このように考えると、易刺激性を構成する諸症状は攻撃性、気分変動、感情制御の障害の座標上に位置づけることができ、抗精神病薬の投与は鎮静、気分調整、衝動性の軽減といった異なる作用機序でアプローチしうることになる。抗精神病薬の奏効用量は多様であることも報告されており、易刺激性の精神病理背景が多様であることも関連していると考えられ、その患者にとっての至適用量を適切に見いだすことが大切である。また、体重増加が起りやすいことが報告されていることから、経時的な追跡も求められる。

#### 4. こどもへの抗うつ薬の使用

子どものうつ病に対して、三環系抗うつ薬がプラセボに有意に優る有効性を示さないことは繰り返し報告されてきた。三環系抗うつ薬は、抗コリン作用(霧視、口渇、便秘、認知機能低下)や心電図QT延長作用があること、過量服用時には心毒性があることから、子どものうつ病に三環系抗うつ薬を投与することは、一般的に正当化されない。

新規抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は、二重盲検比較試験でプラセボに優る有効性が報告された薬剤群である。なかでもフルオキセチンは、児童期から青年期の子どものうつ病への有効性が示されており、米国では、8歳から18歳までの子どものうつ病に適応を取得している。また、エシタロプラムは、児童期のうつ病には有効性を示していないものの<sup>6)</sup>、青年期のうつ病には有意な効果が報告されており<sup>7)</sup>、米国では12歳から17歳の子どものうつ病に適応を取得している。

子どものうつ病治療に関するNICE治療ガイドライン(National Institute for Health and Care Excellence, 2005, 2015)では、うつ病の疑いのある児童を発見した場合には、年齢、性、家庭内不和、いじめ、虐待、併存障害、物質依存、親のうつ、喪失体験などのリスク評価を行い、うつ病の確定診断を行い、気分変動症を含む軽症例の場合には2週間以内の注意深い観察を行い、そのうえで支持的精神療法、集団認知行動療法、コーピングスキルのトレーニングを実施した上で4週間以上症状が持続する場合には、中等症あるいは重症例に準じた治療を行う。中等症あるいは重症例では、認知行動療法や対人関係療法などの精神療法を行い、4から6セッションで有効性のない場合にはフルオキセチンを追加し、6週間無効であった場合にさらに強力な精神療法を行う。治療への不応例・反復性うつ病・精神病症状を伴う例では、集中的な精神療法に加え、フルオキセチン、セルトラリン、シタロプラム、抗精神病薬の追加投与を行うとされている。しかし、日本ではフルオキセチンが使用されておらず、日本において小児のうつ病に対する有効性を示した薬剤はないのが現状である。

抗うつ薬のリスク・ベネフィットを考えるうえで、欠かすことができないのが、新規抗うつ薬と自殺関連事象の関係である。2003年6月10日に英国規制当局は、小児(7～18歳)の強迫性障害、社会不安障害、大うつ病性障害を対象とした9つの比較対照試験を検討したところ、大うつ病性障害では、明らかな有効性が確認できず、情動不安定(泣き、気分変動、自傷、自殺念慮および自殺企図)がプラセボ群の1.5%に対して3.2%であったことから、ベネフィットがリスクをうわまわらないと判断し「18歳未満の大うつ病性障害患者に対してパロキセチンを使用すべきではない」と発表した。それを受けて、2003年6月19日に米国の食品医薬品局は「18歳未満の大うつ病性障害患者に対してパロキセチンを使用しないことを推奨する」と発表し、日本の規制当局も「18歳未満の大うつ病性障害の患者への投与を禁忌」とすることを発表した。

英国規制当局は、他のSSRIおよびSNRIについて検討し、同年12月にフルオキセチンを除くすべての薬剤について「リスクとベネフィットのバランスが好ましくない」と発表した。欧州全体の規制当局による検討では、2004年4月22日に、児童青年期では抗うつ薬に関連した自殺関連事象のリスクは存在するが、パロキセチンのベネフィット/リスクのバランスはポジティブであること、これらの薬剤により恩恵を受けている患者もいることから禁忌とはせず、臨床上の必要性から児童青年期患者への投与が必要とされた場合は、自殺関連行動、自傷行為、敵意の発現を注意深く観察すべきであり、これは特に治療初期が重要であることを注意喚起した。また、突然投与を中止した場合、めまい、睡眠障害および不安といった退薬症候の危険性があるため、主治医の指示なしに患者または親の判断で勝手に服用をやめないように指導し、投与を中止する際には数週間あるいは数ヶ月かけて漸減すること、患者や親は服用に関して、何らかの心配がある場合は医師に相談することを推奨した。

米国食品医薬品局も、2004年10月15日に、これらの薬剤が有効性の示された唯一の抗うつ薬であることを強調して、小児期のうつ病に対する投与を禁忌とはせず、適切な注意喚起を行うように促した。すべてのSSRIおよびセロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)について、抗うつ薬で治療中の成人及び小児において、うつ状態の悪化と自殺傾向の発現に関して、特に投与開始時及び用量増減時には注意深く観察することが必要である旨の記載を添付文書に含めるように要請した。そして、児童青年期の抗うつ薬使用に関する警告をBlack Box Warningという最も強い警告で表示するように指示した。また、患者には抗うつ薬処方時にPatient Medication Guideが受け取れるように指示している。英国はこのような動きに基づいて2005年にパロキセチンの投与禁忌を解除した。さらに日本は2006年に18歳未満の患者に対するパロキセチンの投与禁忌を警告に置き換えたのである。

Black Box Warningには、以下のことが明記されている：①抗うつ薬の投与は、うつ病および他の精神疾患を有する児童、青年期患者において、自殺念慮および自殺行為(自殺関連事象)のリスクを高める、②抗うつ薬を児童、青年期患者に臨床使用をする際は必ず、臨床上の必要性とリスクのバランスを考慮すること、③治療を開始した患者に対して、臨床状態の悪化、自殺関連事象あるいは異常な行動変化を注意深く観察すること、④家族および保護者に、患者を注意深く観察し、処方医と相互に連絡を取り合うことを説明すること、⑤小児に対する適応の承認を有しているか、否かを記載し、有する場合はその適応を記載すること。この意義は、抗うつ薬のリスクを明確に指摘しつつも、投与禁忌とはせず、リスク・ベネフィットの判断を医師に求めるとともに、患者家族に対し、適切な説明を行い、十分な観察を行うことを求めたものである。

Black Box Warning後の処方動向の変化を調べたドイツの調査によれば、その後も抗うつ薬の投与は増加し続けてお

り、薬剤別で見た投与動向にも大きな変化がないことが報告されている<sup>8)</sup>。しかし、5万人以上の子ども(5~17歳)を対象とした調査では、抗うつ薬を低用量から使用する割合が15%から31%まで増加しているとのことであり、より安全な使用に注意が払われたことが示唆される<sup>9)</sup>。

Ciprianiら<sup>10)</sup>は、プラセボと抗うつ薬、あるいは抗うつ薬2剤間で比較した二重盲検比較対照試験34報(n=5260)をもとに、子どものうつ病に対する抗うつ薬の有効性と忍容性を比較した。その結果、プラセボに有効性で優る薬剤はフルオキセチンのみであり、ノルトリプチリンはフルオキセチン、デジプラミン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ミルタザピン、セルトラリン、パロキセチンに劣っていた。フルオキセチンは忍容性で、デュロキセチン、イミプラミンに優り、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミンは忍容性でプラセボに劣っていた。これらの結果から見ると、薬剤間で有用性と忍容性に差があるものの、フルオキセチンを除く薬剤の優位性は明確ではないことになる。

子どものうつ病における抗うつ薬の自殺行動や自殺念慮のリスクを調べたところ、ベンラファキシンはプラセボ、イミプラミン、デュロキセチン、エスタロプラム、フルオキセチン、パロキセチンに比べてリスクが高かった。そのリスクはベンラファキシンを除く薬剤間で差がないが、抗うつ薬投与後の自殺行動、攻撃性、アカシジアについて調べたメタ解析では、成人ではいずれも有意なリスクはないが、児童・青年期患者では、自殺行動、攻撃行動のリスクは有意に高いことが示されている<sup>11)</sup>。

これらの結果を踏まえるとフルオキセチンが有効性に優れること、デュロキセチン、ベンラファキシン、イミプラミンは忍容性で劣ること。ベンラファキシンで自殺行動や自殺念慮のリスクが高いという差異はあるものの、その他の新規抗うつ薬には大きなリスク・ベネフィットのバランスに違いはないというのがエビデンスの示すところである。

新規抗うつ薬は、強迫症や不安症などに幅広い有効性を示すほか、自閉スペクトラム症などにも使用される。ここでは、小児の強迫症、不安症群、自閉スペクトラム症について検討する。

小児強迫症については、プラセボ対照比較試験9試験(n=801)のメタ解析が行われている<sup>12)</sup>。その結果、SSRIの臨床効果はクロミプラミンに劣ること、SSRIは有意な改善を示すも、用量依存性は不明確であることが明らかになっている。Ivarssonら<sup>13)</sup>は、既報のメタ解析を行い、セロトニン再取り込み阻害薬はプラセボに有意に優るものの、セロトニン再取り込み阻害薬と精神療法の比較では、精神療法が有意に優ることを報告している。

小児の不安症群に対しては、プラセボに比べて診断的寛解にいたる相対危険率はフルオキセチン3.35、フルボキサミン3.61、パロキセチン3.23、セルトラリン2.79、ベンラファキシン2.06であるが、薬剤間の比較ではSSRI間では大きな差はなく、SSRIとSNRIの比較ではSSRIのほうが有効性

が高い<sup>14)</sup>。ところが、認知行動療法の有効性を診断的寛解で評価したところ、待機リストとの比較では個別認知行動療法でオッズ比が7.92、集団認知行動療法では7.86、家族/親の認知行動療法で8.65で、有意な効果を示している。

これらの強迫症、不安症群のエビデンスを見ると、薬剤の有効性は示されてはいるものの、それに勝る精神療法の効果が示されており、精神療法や包括的治療の必要性について改めて心得る必要があることを示している。

自閉スペクトラム症については、45人の児童に対し、フルオキセチン液剤（最終投与量  $9.9 \pm 4.35$  mg/日）とプラセボをそれぞれ8週間ずつ投与する二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。その結果、フルオキセチン服用時にCY-BOCSの強迫行動スコアがプラセボ群に比べて有意な改善を示したが、全般的な改善ではわずかな差に留まった。副作用発現率に差はなかった<sup>15)</sup>。6機関共同で自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害の診断を受けCGIが中等度以上の149人の5～17歳の児童（ $9.4 \pm 3.1$ 歳）を無作為に割り付け、シタロプラム群（ $n = 73$ 、平均  $16.5 \pm 6.5$ mg）とプラセボ群（ $n = 76$ ）に分け12週間の治療効果をCY-BOCSで評価した。その結果、CGI、CY-BOCSともに両群間に有意差を認めなかった。シタロプラム群は、エネルギー水準の増大、衝動性の増加、集中力減退、多動、常同性、下痢、不眠、皮膚乾燥、掻痒感と関連していた<sup>16)</sup>。

これらのエビデンスからみると、自閉スペクトラム症に対する有効性は限られている、あるいは、リスクがベネフィットを上回るといえ、個別例において有効性のあるケースはあるにせよ、効果があるのか、副作用が効果を上回らないかと常にモニタリングすることが求められる。

## 5. こどもへのADHD治療薬の使用

ADHDは、12歳以前から学校、家庭、職場などの複数の場面で認められる発達水準に不相応な多動・衝動性または不注意の一方あるいは両方によって診断される神経発達症であり、ADHD児を対象にした臨床試験を経て現在3剤が承認を受けている。

メチルフェニデートは、ドパミントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターを阻害し、前頭前野のノルアドレナリンを高めることで実行機能を改善し、側坐核のドパミンを高めて報酬系機能を改善することでADHD症状を改善する。報酬系の機能の改善は低い報酬に対しても動機付けられやすくなることを意味しており<sup>17)</sup>、行動療法による相乗効果を期待しうる。メチルフェニデート徐放錠の作用は速やかに出現するが、浸透圧を用いたデリバリーシステムで徐放化されているものの、その作用時間はおよそ12時間程度に止まる。

他方、アトモキセチンは前頭前野への作用をもち実行機能を改善するものの側坐核への作用を有しない。アトモキセチンは4週間以上たってから十分な効果を示す。しかし、アトモキセチンは終日にわたる効果を示す。メチルフェニデートには

依存リスクがあることから、メチルフェニデート徐放錠は流通規制の対象となっているが、アトモキセチンは規制薬剤でない。また、剤形もカプセルと内用液の2剤型の選択が可能である。

グアンファシンは、選択的な $\alpha 2A$ 受容体アゴニストであり、グアンファシン徐放錠は、親水性のポリマーを用いることでグアンファシンの溶出を制御し、1日一回の服用で終日にわたる効果を得ることができる。

錐体細胞の樹状突起はグルタミン酸神経からの情報伝達を受けているが、樹状突起の細胞膜上には $\alpha 2A$ 受容体が存在している。グアンファシンにより $\alpha 2A$ 受容体が刺激されると環状アデノシン一リン酸(cAMP)濃度が低下する。過分極性の陽イオンチャネルであるHCNチャネルはcAMPにより活性化されるため、cAMP濃度の低下は、HCNチャネルの活性を低下させることになり、細胞内から細胞外への陽イオンの流出は低下することになる。そのために神経伝達が増強することになり、シグナルが増強する。

メチルフェニデートは、ノルアドレナリントランスポーターのみならずドパミントランスポーターに作用し、シナプス間隙におけるドパミンを増加させる。後シナプス神経の細胞膜におけるD1受容体を刺激し、グルタミン酸神経内のcAMP濃度を上昇させ、HCN受容体を開口させる<sup>18)</sup>。これはノイズの低減に関与する。メチルフェニデートとグアンファシン徐放錠の併用は、シグナル・ノイズ比を上昇させることになることから、相乗的な効果をもたらさう<sup>19)</sup>。

グアンファシン徐放錠は、メチルフェニデート徐放錠やアトモキセチンと異なり、食欲低下や消化器系副作用をもたらさにくい。また、メチルフェニデート徐放錠と異なり、睡眠障害をもたらさない。また、チックを悪化させないだけでなく、 $\alpha 2A$ アゴニストであるクロニジンがトゥレット症の治療薬として用いられる（ただし、日本では適応外使用）ことを考えると、チックに対しても望ましい影響を及ぼす可能性もあり、チックを有するADHDの患者には優先される薬剤の一つと考えられる。

しかし、グアンファシン徐放錠は低血圧、徐脈、鎮静、傾眠などの副作用を来しやすい。また、本剤は肝チトクローム酵素CYP3A4で代謝され、尿中に排泄される。CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用は血中濃度の上昇を来すので、慎重投与が求められる。

## 6. おわりに

本稿では、抗精神病薬、抗うつ薬、ADHD治療薬のこどもの使用について有効性と安全性のエビデンス、そこから明らかになる留意点について述べた。子どもに対するエビデンスが成人に比べて不足しているものの急増している。エビデンスに基づく説明に基づく薬物療法の導入、適切な有効性の評価と安全性のモニタリングが大切である。

## 文献

- 1) 森川眞子, 岡田俊. 小児期発達障害の薬物療法で求められるインフォームド・アセント. 臨床精神薬理 2017;

- 20: 677-683.
- 2) Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD009582.
  - 3) Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302: 1765-1773.
  - 4) Olfson M, Blanco C, Liu L, Moremo, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 679-685.
  - 5) 小野善郎. 異常行動チェックリスト日本語版(ABC-J)による発達障害の臨床評価. *じほう* 2006.
  - 6) Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 280-288.
  - 7) Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 721-729.
  - 8) Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Trends in antidepressant prescriptions for children and adolescents in Germany from 2005 to 2012. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2014; 23: 1268-1272.
  - 9) Bushnell GA, Stürmer T, Swanson SA, et al. Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Among Children and Adults Before and After the FDA Black-Box Warning. *Psychiatr Serv* 2016; 67: 302-309.
  - 10) Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388: 881-890.
  - 11) Sharma T, Guski LS, Freund N, Gotzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016; 352: i65.
  - 12) Varigonda AL, Jakubovski E, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clomipramine in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 851-859.
  - 13) Ivarsson T, Skarphedinsson G, Kornør H, et al. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015; 227: 93-103.
  - 14) Bennett K, Manassis K, Duda S, et al. Treating child and adolescent anxiety effectively: Overview of systematic reviews. *Clin Psychol Rev* 2016; 50: 80-94.
  - 15) Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 582-589.
  - 16) King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 583-590.
  - 17) Mizuno K, Yoneda T, Komi M, et al. Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin* 2013; 2: 366-376.
  - 18) Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, et al. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* 2007; 129: 397-410.
  - 19) Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 1-25.
- 利益相反  
 2014年 講演料等：ヤンセンファーマ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 大塚製薬株式会社  
 2015年 講演料等：日本イーライリリー株式会社, ヤンセンファーマ株式会社  
 2016年 講演料等：大塚製薬株式会社, ヤンセンファーマ株式会社

## シンポジウム

### 散薬の問題点と使い方

入江 徹美<sup>1)</sup>, 三浦 大<sup>2)</sup>

1) 熊本大学大学院 生命学研究部, 2) 東京都立小児総合医療センター

Problems and How to Use Powdered Medicines

Tetsumi Irie<sup>1)</sup>, Masaru Miura<sup>2)</sup>

1) Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 2) Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

「こどもの薬の使い方」をテーマとした第43回日本小児臨床薬理学会学術集会のシンポジウムとして、「散薬の問題点と使い方」についての講演と討論が行われた。我が国では、小児用剤形として、用量調整や服用性などの容易さから、散剤が用いられることが多い。一方で、散剤を服用する習慣がない海外では、主にシロップ剤などの液剤が求められてきた。本シンポジウムでは、小児用剤形として“ガラパゴス”的に進化してきた散剤を取り巻く現状を、それぞれの分野のエキスパートにより複眼的に検証していただき、“こどもの薬のかたち”としての散剤の将来像を探った。

まず、石川洋一先生（国立成育医療研究センター）は、「小児用散剤の特徴と問題点」と題して、日本と海外の小児用剤形の状況を比較しながら、散剤と液剤の利点・欠点を評価した上で、小児に求められる剤形の特性は何かについて講演された。次に、森和明先生（株式会社ユヤマ）は、「日本固有のカルチャー 散薬小児分包と分包機の発展」と題して、散薬調剤に必要な不可欠な散剤分包機が辿ってきた歴史を俯瞰しながら、分包精度や操作性の向上など、小児患者への散剤分包の質を高めるという観点から、製薬企業と機器企業の連携の重要性を指摘された。また、朝来野英彦先生（株式会社メルス）は、「患者さまの服薬アドヒアランス向上に向けた分包機性能の向上」と題して、小児患者の服薬管理の向上などを目指した、散剤分包機の分包紙印字の工夫や分包紙材質の改良など、きめ細やかな商品開発の歴史を紹介された。最後に、伊東明彦先生（明治薬科大学）は、「散剤調剤を考える」と題して、散剤調剤では調剤工程での薬剤損失や分包重量変動、錠剤粉碎の調剤方法によって、薬物動態や治療効果に影響を及ぼすこと、さらに服用時の服薬損失を防ぐため、小児患者あるいは保護者への服用方法に関する適切な指導が必要であることを述べられた。その後、4名のシンポジストおよび参加者を交えて、総合討論が行われた。

本シンポジウムは、本学術集会会長の本田雅敬先生（東京都立小児総合医療センター）の発案により企画されたものであり、これまでに、このような趣旨のシンポジウムはなく、多くの参加者にとって新鮮なインパクトを与えたものと思われる。近年海外でも、小児製剤を液剤からミニタブレットや散剤などの固形製剤へ変更しようとする動きがある。本シンポジウムでの討論を契機に、今後も、小児にとって“真に相応しい剤形”に関する議論が継続・成熟し、その延長線上に、日本が世界をリードしてきた小児用剤形としての散剤が、“ガラパゴス”から“世界標準”へと進化することを期待したい。

# 小児用散剤の特徴と問題点

石川 洋一

研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部

The Powdered Medicine for Infants, the Feature and the Problem

Yoichi Ishikawa

Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

## はじめに

散剤は、日本で小児に汎用される剤形である。ただし海外では欧米・アジアを含め散剤を服用する習慣の無い国が殆どである。このため世界的に医薬品を考えた場合は小児用製剤として液剤が求められることが多く、日本の小児に向けて製薬会社が開発した散剤が世界的には有効活用されない状態にある。一方海外から輸入された水剤の味は日本の小児の口に合わず服薬拒否が起き易く、また保管管理が煩雑で安全管理に注意が必要となることが多い。

ここでは、日本と海外の状況を比較しながら小児に求められる剤形は何か、散剤の特徴、利点、欠点を評価しつつ、小児に有用な剤形として散剤の可能性をどう評価して行くべきかを考えたい。

## 1. 小児期の特徴と小児用製剤

小児期は、小児期と言う一定の状態ではなく成人となるための成長・発達（発育）の過程である。このため新生児期から青年期に至るまで、その体重・体表面積の大きな変化、臓器の成長・発達、薬物動態の変化、精神・知能の発達などが連続していく。特にその身体的変化は新生児期、乳児期に著しい。その後幼児期には身体的変化に加えて精神・知能の発達で物の好き嫌いを含め意思を持って行動するようになる。

医薬品の小児用剤形を検討するには、小児がこの成長・発達の過程であることを理解する必要がある。日を追って体重や薬物動態が変化する小児に対しては、薬剤も自由に用量調節できる剤形である必要がある。また小児が投薬を嫌がる剤形であるべきではない。そして出来る限り投薬で小児に侵襲を与えない剤形が望まれる。<sup>1)</sup>

## 2. 小児用剤形に求められる特性

まだ防御力が不十分な、これから成長・発達をしていく小児期に用いられる剤形は、出来る限り小児への侵襲の少ないものが好ましい。一般には最も自然な状態で投与でき、かつ安全な製剤としては経口剤が選択される。そこで、ここでは小児用製剤の中でも経口剤について検討したい。

小児期の特徴に合う小児用製剤の特性としては、次の項目（表1）が挙げられる。1) 用量調整が自由にできること。小

児期は年齢によって薬物動態・体重・体表面積が連続的に変化して行く。したがって小児用製剤は用量を連続的に変化させられる剤形である必要がある。2) 年齢に併せ服薬が可能な剤形であること。乳児・幼児では通常の大サイズの錠剤の服用は困難な場合が多い。3) 服薬が可能な味（味・色・におい・口腔内でのざらつき・後味など）であること。2歳を過ぎるころには、小児も好き嫌いを主張するようになる。製剤が好まれない味の場合は、小児は服薬を強く拒否するようになる。服薬拒否が起これば、投薬の行為自体小児・家族・医療従事者に負担を生むことになる。

## 3. 小児用製剤に適した剤形

前述1)の用量調整が自由にできる剤形として汎用されるものに、大きく分けて散剤と液剤がある。日本薬局方では散剤としては散剤・細粒剤・顆粒剤、液剤としては経口服液・エリキシル剤・懸濁剤など、シロップ剤としてシロップ剤・ドライシロップ剤のように多様な剤形が見られる。これらは用量調節が可能で使用しやすい剤形である。散剤・液剤共に小児用剤形として優れているが問題点もある。ここでは散剤・液剤を比較してそれらの長所・短所を考えたい。

### 1) 散剤の特徴

散剤は、国内では小児に汎用される剤形である。通常、病院や保険薬局で1回服用量ずつに計量分包調剤して年齢・病状に適した服用量が小児に処方される。ただし海外では欧米・アジアを含め、散剤を服用する習慣のある国は少ない。

散剤はすべての年齢で服薬が可能な剤形である。新生児期から乳児期までは、散剤は服用時に水に溶解あるいは懸濁して服用させる。その後の年齢では散剤のまま口に含ませて服用させることも可能になる。用量調整が容易で、長期保存についても保存剤を添加する必要なく対応できる剤形である。しかし原薬の特性によっては、遮光、防湿などの物理的安定性を保つため製剤上の工夫、また調剤時に薬剤師の介入が必要となる。

味は原薬に依存する。原薬が苦い場合、散剤も味が苦くなる。そこで味をマスクングして苦みを防ぐためにコーティングなどの製剤加工（図1）を施して、微細粒から細粒、顆粒などの剤形とした製剤が開発されている。液状の原薬を微細

表1. 剤形に必要な特性

<p><b>1. 用量調整が自由に出来ること</b></p> <p>1. 年齢毎、体表体重毎に異なる用量</p> <p><b>2. 年齢に併せ服薬が可能な剤形であること</b></p> <p>1. 乳児・幼児では通常の大きさの錠剤の服用は困難</p> <p><b>3. 服薬が可能な味であること</b></p> <p>1. 味・色・におい・口腔内でのざらつき・後味など</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

図1. 散剤のコーティング技術（流動層造粒装置）  
国立成育医療研究センター製剤ラボ

な軟カプセルに封入して細粒剤のように加工した製剤も見られる。コーティングした顆粒、難水溶性の薬物を含む散剤を経鼻チューブにより投与する場合は、投与する製剤の粒子径によって、経鼻チューブを詰まらせる可能性がある。特に新生児では、3～4Frの経鼻チューブを使用するため、完全に溶解できる散剤を使用する必要がある。

## 2) 液剤の特徴

液剤は、海外では小児用経口製剤として最も汎用される剤形である。用量調節が容易で、かつそのまま服用させることが出来る、新生児期から服用が可能な扱いやすい剤形である。ただし、経鼻チューブにより投与する場合は、懸濁剤、高濃度の液剤などはチューブが詰まることがあるので散剤と同様の注意を要する。

液剤は処方日数分の薬用量をまとめて1瓶として調剤し提供されるので、保護者もしくは小児が自ら計量する必要があり、正しい1回量を服薬させるのが難しい場合が多い。計量のための計量器などのデバイスについても配慮が必要である。5～10ml程度の計量カップや、使い捨てのスポイトには、正確な量を計量して服薬させにくい製品も多く見られるため、用量の正確性を求められる免疫抑制薬や抗てんかん薬などの計量にはデバイスの選択も重要である。

液剤は腐敗しやすいため、保管を可能とするためには保存剤・抗酸化剤を添加する必要がある。欧州では小児用製剤として液剤を汎用しながらも、保存剤の添加などの問題から小児への安全性が懸念され、小児用製剤として固形製剤開発の検討が始まっている。服薬用に調整希釈された液剤は、腐敗の危険性に加え成分が不安定となり易く保存のために冷所保管する必要があり、また長期処方の場合容器がかさばり重量も重くなり、家族にとっては保管しにくい剤形である。

散剤と同様、味は原薬に依存し、原薬が苦ければ液剤も味が苦くなる。苦みを防ぐため単シロップ他、甘味料を添加する方法が取られるが、味をマスキングする方法は殆どなく、原薬が苦い場合は製剤化が困難な場合も多い。

## 4. 散剤の発達とその利点

処方調剤薬について日本では、錠剤も、散剤も、薬剤師の手で1回服用分を1包化する調剤方法が発達している。錠剤も散剤も多剤服用をする場合は1回に服用する医薬品を1回に服用する量だけまとめて分包して調剤する方法が取られている。実は、海外で最も多い調剤方法は、全てボトルでそのまま渡す方法である。錠剤も液剤も、ボトル単位で払い出す。患者は数種類のボトルから錠剤を数えて取り出し、まとめて服用する。液剤も患者が1回分ずつ計量して服用する。このため量を間違える過誤が発生しやすい。液剤では10回分程度服用する行為だけでも残量に過不足が生まれることがある。ボトル出しの場合懸濁剤のボトルを振らずに上澄みを服用してしまうなどの事例も実際に報告されており、これも防ぐ必要がある。

散剤を調剤する場合、ボトルで渡すことはできず、薬剤師が1回分ずつ分包して調剤する必要がある。海外では、1回の服用量に分割して患者に渡すという概念がないため、散剤を調剤することはない。一般の印象として、漢方は中国の医療と思われがちで、日本と中国の漢方は同様と思われているが、中国の医療では中薬が用いられ、多くが煎じ薬で、小児も中薬では液剤を服用している事例が多い。

日本では、過去から和漢薬を散剤として服用する文化があり、散剤や丸薬が常用されてきた。市販薬においても「改源」や「ノーシン」のように未だに散剤を葉包紙で包み販売している製品もある。歴史的文献は確認が出来ないが、このように葉包紙で1回分ずつに分け頓用する文化があり、それが医薬分業となった後も薬剤師が葉包紙を用いて散剤を1回分ずつに分包して調剤する文化となったのではないかと推察される。日本が散剤を使用する環境側からの要因の1つとして、環境にきれいな水があることが挙げられる。欧州を含む海外では、きれいな水が豊富に手に入る地域は少ない。医療に薬が使われだした時代から飲料水がすぐ手に入って散剤を服用できる環境は世界的には多くなかったと考えられる。中国でも、水は湯にしてから使用している。海外で散剤や錠剤を粉砕し

た製剤を服薬させる場合、食物に振りかけると言う方法が取られている。

前述のとおり、散剤は、1回分ずつの分包を行うことで、医薬品の誤用を防ぎ、適正な安全管理を進める上で有用な剤形である。また固形剤形である散剤は、成分の物理的性質に依存するが保存に向けた剤形であり、重量も少なく液剤と比べて管理がしやすい剤形である。

## 5. 散剤の問題点

散剤の問題点としては、主に2点ある。1つは味の問題であり、液剤と同様に原薬が苦い場合、散剤も苦くなると言う点が挙げられる。もう1点は調剤時に1回分ずつ分包する必要があることである。

### 1) 散剤の問題点 (味)

散剤の問題点の1つとして、味の問題が挙げられる。小児は幼児期に入り、意思をもって物の好き嫌いが出てくると、苦味などの理由で服薬を拒否するようになる。味の好みがある事象には、味・色・におい・口腔内でのざらつき・後味などがある。これらが味の好みに合わない場合、服薬拒否が起きて、保護者や医療従事者を悩ませることになる。

欧州の「小児用医薬品の製剤開発に関するガイドライン」<sup>2)</sup>にも“Palatability 嗜好”に係る同様の記載 (Palatability is defined as the overall appreciation of an (often oral) medicinal product in relation to its smell, taste, aftertaste and texture (i.e. feeling in the mouth). 製剤 (経口投与時) の匂い、味、後味、質感 (口腔内の感触) が総動員されて、嗜好が決定する。) が見られる。

味の中で最も問題となるのは苦味であり、原薬が苦味を示す場合、苦味マスキングなどの製剤設計上の工夫が必要となる。もちろん固形製剤のマスキング技術については日本が世界の中で最も優れているが、小児用製剤の開発は国内でも未だ不十分で、苦味のある製剤については服薬に工夫が必要となっている。一般には単シロップなどの矯味矯臭剤、服薬補助ゼリーや食品など、製剤以外の味で苦味を隠す方法を取っている。また口腔内でのざらつきは幼児が嫌うため、調剤時には細粒、顆粒のざらつき感を口腔内に残さないよう、再度水を飲ませるように服薬指導をしている。

### 2) 散剤の問題点 (1回分の分包)

散剤の問題点のもう1つは、調剤時に散剤の服用1回分ずつの分包が必要なことが挙げられる。この分包調剤は、安全管理・適正使用上は大変利点となるが、調剤においては調剤時間が必要となり患者が薬を受け取る前の待ち時間にもつながる。海外を考えると、分包と言う技術がないために散剤を使用できない状況になってしまう。

現在、国内で散剤が汎用できる理由の1つとしては、国内で全自動散薬分包機が開発され流通していることが挙げられる。過去には薬剤師が薬包紙を用いて手作業で分包 (図2)

を行っていた。しかし現在は長期投与も可能となり、1度に大量の分包を必要とする。それを可能としているのは全自動散薬分包機の発達による。調剤内容によっては1分間で55包の分包も可能な機種もある。近年、散剤の計量自体も自動で対応できる機種も開発されている状況である。

## 6. 散剤の海外への発達に向けて

散剤は、国内の小児のために服用しやすい製剤の開発が進み、小児薬物療法を活性化することに役立っているが、原薬の物理的性状 (高低温での安定性・光の安定性・吸湿性)、成分の苦みなどの問題<sup>3)</sup>もあり、未だ小児用散剤の開発がされていない成分も多い。特に味のコーティング、遮光技術などを行うと製造コストが上昇し、通常の薬価では対応できなくなる場合もあり、重ねて開発が遅れることになる。

不足する小児用製剤の開発に向けた活性化には、小児用製剤の需要を増やすと言う方法が考えられる。そのためには、小児にも年長者にも使える散剤、海外でも使える散剤の開発が理想である。海外で散剤の需要を作っていくには困難な点も多いが、散剤使用拡大のためには全自動散薬分包機などを海外でも使用できる体制にするなどの医療基盤整備も必要であろう。

現在欧州では、小児に対する液剤投薬の安全性を危惧する点から固形製剤開発に少しずつ舵を切ろうとしている。固形製剤は味のマスキングも可能であり小児の服薬性、“Palatability 嗜好”の向上にも有用である。散剤のない欧州では、用量調整が可能な固形製剤としてミニタブレット (直径2~4mmの錠剤) の検討をはじめている。日本は散剤と言う優れた文化を持っており、長年の小児用製剤としての実績・経験をこの好機に活かすべきと考える。世界の小児用剤形を、ミニタブレットや散剤のような固形製剤 (表2) に変えて行くことは、小児にとっても家族・医療チームにとっても大変有用と考える。

## おわりに

散剤は、薬剤師が1回分ずつ分包調剤することで適正な薬用量を提供でき、保存剤などを使用せず長期保存が可能で、軽量で保管にも有利な剤形である。そして味のコントロールも技術によって可能な製剤である。今後も小児用製剤として多くの製品の開発を望みたい。

海外では散剤を服用する文化は無く、日本で開発された医薬品は海外で発売されず、貴重な日本の技術が海外で活かされない状況にある。

しかしながら近年欧州では、小児製剤を液剤から固形製剤へと少しずつ舵を切ろうとしている。固形製剤は味のマスキングも可能であり小児の服薬性、“Palatability 嗜好”の向上にも有用である。日本の優れた固形製剤である散剤を世界共通で使えるようにしていく好機を逃さないよう、世界に向けてアピールして行く必要があるのではないかと考える。

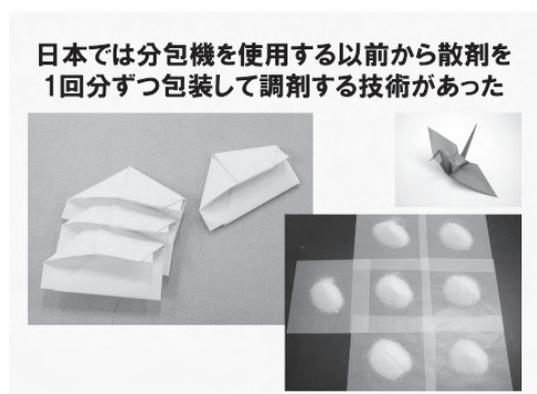


図2. 散剤を薬包紙で包む技術

表2. 求められる散剤などの小児用固形製剤

- 日本の固形製剤加工技術は世界トップクラスであり、世界の小児用剤形の基準を定め開発する好機となっている
  - 散剤(細粒剤・顆粒剤)
  - ドライシロップ
  - ミニタブレット剤
  - 口腔内崩壊錠
  - グミ剤
  - フィルム剤
  - 超微粒カプセル製剤

## 文献

- 1) 石川洋一, 赤羽三貴, 小村誠, 齊藤順平, 寺門浩之. 小児用製剤の早期実用化に向けての課題とその打開策. 薬剤学 2016 ; 76 : 324-339.
- 2) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use 1 August 2013 EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Paediatric Committee (PDCO)  
同文邦訳「小児用医薬品の製剤開発に関するガイドライン」, 日本医療研究開発機構研究費, 医薬品等規制調和・評価研究事業「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. 中村秀文」分担研究: 石川洋一. 小児剤形・用量等の検討
- 3) 石川洋一. 小児製剤に求めること. 薬剤学 2015 ; 75 : 28-31.

# 日本固有のカルチャー 散薬小児分包と分包機の発展

森 和明

株式会社ユヤマ 営業企画部

Japan-Specific Culture; Powder Medication and Powder Packing Machine  
in Pediatric Medical Care and those Development

Kazuaki Mori

Marketing & Business Planning Department, YUYAMA CO., LTD.

日本では従前から小児患者への薬物療法に広く散薬分包の形態が採られてきた。分包するにあたっては効率性・正確性などから通常は分包機の力を借りることになるが、今では秤量も含めたすべての一包化作業を行える散薬分包のロボットが登場するまでに技術革新は進んでいる。

どれだけ散薬の一包化が有用かを示す事例として各県薬剤師会が配備しつつあるモバイルファーマシー（移動薬局）がある。そこには医薬品の棚に混じって、業界最小サイズの散薬分包機が必ず設置されており、災害派遣された地で被災患者の散薬を一包化する活躍を見せている（図1）。

一方で世界に目を転じてみれば分包、ましてや散薬という剤形概念自体がほぼ存在しないことが分かる。しかし、日本の調剤文化が世界に類例を見ない独自の展開をしてきたには、やはりそれだけの事情がある。それは特に小児医療現場において顕著なメリットだと言えよう。

昔から日本ではよく言う「さじ加減」。患者の体格や症状レベルに応じたきめ細かな分量調整が散薬だと極めて行い易い。このメリットを恐らく民族的に昔から強く共有していたからこそ散薬分包の服薬文化はこの国で育まれたのではないかと。だからこそ日本では、色々議論はあるものの錠剤の粉碎は絶えず行われている。元来、日本人は服薬に関してきめが細かい意識レベルを持っているのであろう。

ところが、我が国においても次第に散薬の医薬品全体に占める構成比は減少し、21世紀に入る直前頃には約8%あ

たものが、近年では5.5%前後で推移している（図2）。それでもここ10年近くは、6%弱の構成比で下げ止まったまま維持されている。これに先に挙げた錠剤の粉碎までも形態上の散薬であることを踏まえれば、当然この数値は跳ね上がる。それが散薬の調剤状況に関する実態だろう。これだけ患者も含めた医療現場に支持されているということ自体が、ガラパゴス日本における散薬分包機の発展の背景に横たわっているであろうことは想像に難くない。

さて散薬分包機のルーツはその作業が持つ手間と、色々な散薬が舞い上がって日々調剤者が吸い込んで薬塵被害を起こす厳しい労働環境の改善にあったようだ。実際、昭和30年代終盤頃に分包機が誕生した後も、散薬分包業務は調剤者の手間に負うところが大きく、先に述べた秤量まで自動で行う散薬調剤ロボットが近年登場するまで、時間を掛けて随時発展してきた歴史がある。

当初はただ分包するだけの機械。これだと一包分ずつ全量を秤量する必要があるが、それでも手で包むよりは随分楽になったのだらうと思われる。次いで、全量さえ天秤で秤量して機械に投入すれば、あとはV字マスをヘラで均一に均すと均等割りしてくれるタイプ、この均一に均す作業も自動で行ってくれるR円盤タイプの機械へと発展していく。その度、調剤者はひとつひとつ手間な作業から解放されていった。

また、機械がカバーできる作業範囲の拡がりととは別のベクトルでの開発も進んだ。その代表例が分包精度である。V字



図1. モバイルファーマシーと散薬分包機

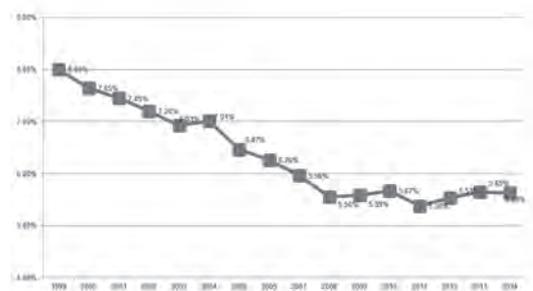


図2. 日本の医薬品における散薬構成比  
(生産額 = 出典; 厚労省データを筆者編集)

マスタイプの分包機では散薬を均す作業が残るため分包精度は人由来の要素が強いが、R 円盤タイプにおいては各メーカーが、デバイス・素材・構造など様々な切り口からのアプローチで分包精度アップを図った。

もう一点悩ましいのが残薬の付着問題。分包機に 100 をインプット（投入）した散薬は厳密なレベルで 100 のアウトプットがなされるわけではない。どうしても散薬が分包されるまでの経路への付着などで若干量が脱落する。この場合のアプローチには大まかに 2 種類あって、付着自体を生じさせないよう経路の素材や加工方法に工夫を凝らす。もうひとつは生じてしまった残薬をバキュームして後にコンタミを生み出さないという性悪説的な考え方である。

最新の散薬調剤ロボットでは、包装部手前に位置するホッパー部分を閉じ、トルネード気流を用いて重曹をホッパー内壁面に渦を巻きながら叩き付けることによって、万が一の残薬を回収させる。因みに、現代の散薬分包機では投入した散薬（基準品目）の総量に対して 2% 未満の逸失、つまり 98% 以上の回収目標値を掲げていることが多い。

散薬を日々経路に流すという意味では製薬工場の生産ラインも同様であるが、両者最大の相違点は同日内に流す薬品数の数である。生産ラインはほぼ連続して単独品目しか流さないのに対して、調剤現場の散薬分包機は次々受ける処方せんごとに、機械内を流す散薬が異なる厳しい条件下にある。これが何を意味するかというと、まったく物的属性の異なる粒子に幅広く対応させられるのが散薬分包機であるということだ。例えば、安息角。これは粒子の流れ易さを現す指標のひとつで、一点から同一粉体を落下させ続けて下に出来上がる山の傾斜角を指す。必然的に安息角はその粒子（散薬）が通常滑落せずに耐え得る角度を表し、自ずと分包機の散薬経路内での流れ易さを構成する。他にも粒子径・粒子形状といった見た目から異なる要素、凝集性（固まり易さ）など散薬（粉体）には独特の振る舞いの制御が求められる世界が存在する。さらに散薬が帯びる荷電レベルもその方向性（+、-）さえも異なるのが実情だ（図 3）。

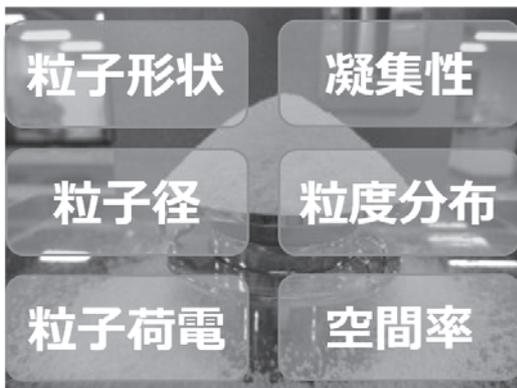


図 3. 散薬の粉体属性を定めるファクター

自身も製薬会社にいた時の個人的関心を含めて自戒するが、従来、製薬会社はこうした調剤現場や機器に対する関心が薄い傾向にあったと言えよう。それでも、昨今の医療機関などによるたび重なる要求なども相まって、製薬会社の調剤現場や機器への関心は高まる傾向にある。それは当社でも同様であり、ショールームを用いた自社持込薬の調剤機器での検証申込みは増加する一方である。

調剤機器メーカーにとっては時間と手間を要するものの、こうした製薬会社からの申し出は、医療現場にとっては非常に好ましいことだと考える。上市前から調剤機器にジャストフィットする新薬が増えることは、医療現場にとっても機器を用いた調剤実現までのリードタイムが少なからず短縮されることに繋がるからだ。

小児の散薬分包に話を戻すと、患者には当然のことながら乳幼児も含まれ、その軽い体重から一包あたり僅か 0.1g の散薬分包が求められるケースもある。ところが極少量ともなれば、通常通りの分包精度を出すのは至難の業だ。ましてや、先述のように分包する度に色んな物的属性を持つ散薬に対して幅広く対応するとなると指数関数的にハードルは上がる。

そこで最後に筆者からの提案を示しておきたい（図 4）。それは荷電状況・粒子径・粒子形状・安息角など様々存在する粉体属性において、製薬団体内で統一スペックを設けることである。繰り返しになるが、同一品目を続けて流す生産ラインと散薬分包機とはまったく条件が異なる。今まで全く何の考慮もされていなかった領域の統一仕様化だ。何も一気に狭いレンジ内に絞り込まなくても良い。調剤機器メーカー側から残薬が激しい散薬の属性を調べて、製薬側が調整するだけでも医療現場のリアリズムはそのメリットに呼応する可能性が高い。得られたメリットが医療現場から具体的に発表されれば、正のスパイラルで段階的に粉体スペックを狭めれば良いのではないかと考える。



図 4. 製薬 = 調剤機器連携イメージ

# 患者さまの服薬アドヒアランス向上に向けた分包機性能の向上

朝来野 英彦  
株式会社メルス

Improvement of Packing machine for improvement of Patients' Adherence of Medicine

Hidehiko Asakuno  
MELTH CO., LTD

患者さまの服薬アドヒアランス向上は薬物治療において重要なファクターであり、その向上に向けた病院さま、薬剤師さまの各種取り組みが積極的に実施されています。小児領域においてはその介助者に対する説明が重要となり、服薬のし易さ、予薬間違い防止等が必要となります。

その防止策は多岐に渡ると考えますが、今般は機器メーカー側の取り組みの中で、散薬分包機の分包紙印字と分包紙材質について少しお話をさせていただきます。

散薬分包機は、手作業で分包を行っていた散薬を、簡易に正確により早く分包することを目的に進化してまいりました。この過程で、患者さまに、より確実に服薬して頂く為、入院時に於いては看護での確実な予薬を実現する為に、散薬分包機で分包される分包紙に、直接、患者名や飲み方を印字する印字装置が開発され、現在では、出荷台数の90%以上が印字装置付きとなっています。

印字内容は初期の段階では、患者名や用法が半角カナ印字だったり、レイアウト3パターン等でした。現在は多くがノートパソコンを使用し、印字性能の大幅な向上、上位システムとのオンライン化などにより情報量が増え、薬品名印字など、印字範囲に制約はあるものの多くの情報が反映できるようになり、患者さまの服薬間違いの防止、予薬間違いの防止に寄与しているのではないかと考えています。

また、外来処方でも長期処方が多くなったことに伴い、特に散薬は保管環境にも抛りますが、湿度の高い時期には内部で固まるなどが発生するケースも散見されています。このような事から、分包紙についてもその材質を改良してきており、吸湿性の低減を行っていますのでご紹介いたします。

尚、昨今は薬物治療の管理上の観点から長期処方を1ヶ月以内と制限されておられる病院様も多くなっています。

# 散剤調剤を考える

伊東 明彦

明治薬科大学 治療評価学研究室

Consideration on Dispensing of Powder

Akihiko Ito

Department of Medicinal Therapy Research, Meiji Pharmaceutical University

## 要旨

小児の薬物治療では用量調節の必要性や服用性の問題から散剤が汎用される。散剤調剤の調剤工程での薬剤損失や分割分包重量誤差、また、錠剤粉砕による粒子径の変化から難溶性薬物の薬物血中濃度や薬物動態の変化を生じる可能性があり、結果として治療効果へ影響を及ぼすことになる。そのため、散剤調剤においては、散剤の物性と分包機の性能による影響や錠剤粉砕時の粉砕方法による影響を考慮した調剤が望まれる。さらに服用時の服薬損失を防ぐため、服用方法に関する適切な指導を行う必要がある。

## 1. 緒言

小児の薬物治療において適用される経口製剤としては、用量調節の必要性や服用性の問題から錠剤よりも散剤やシロップ剤などの液剤が一般的である。しかし、液剤は計量の煩雑さ、携帯性や保存条件などの問題があり、散剤が汎用される。小児用の医療用医薬品の剤形に関する調査<sup>1)</sup>では87%が経口剤であり、経口剤のうちドライシロップ35%および散剤34%と最も多く、次いで錠剤、シロップ剤であり、顆粒およびカプセル剤が1~2%であった。また、投与の年齢をみると、6歳では錠剤より散剤の方が多く、50%以上を占めている。年齢の上昇とともに錠剤の割合が増えるが8歳で錠剤が50%を超える<sup>1)</sup>。(図1, 2) このように小児の薬物治療においては散剤が汎用されている。散剤は、①投与量を患者個々に合わせてきめ細かく設定することができる。②錠剤やカプセル剤が服用できない乳幼児や嚥下困難な成人などに適用で

きる。③複数の薬剤を混合して一包化することができる。④一般に錠剤・カプセル剤に比べて、消化管からの吸収が速い。などの利点がある。しかし、一方で、①苦みや刺激性、不快臭などがある散剤は服用しにくい。②調剤工程において薬剤の損失が生じる。③付着性や飛散性などの物性が調剤の工程に影響する。④調製した散剤の鑑査は錠剤などと比べて容易でない。などの問題点も有する。また、小児では服用性の問題から錠剤を粉砕して散剤化することが多く、薬物動態に関する問題も生じる可能性がある。

## 2. 散剤の調剤工程における留意点 (図3)

散剤調剤では、秤量、篩過・混合、分割・分包の工程を経る。そのため、篩過・混合過程では、乳鉢・乳棒への付着による薬剤損失、分割・分包過程では、分包機への付着による薬剤損失や分割過程での分包重量変動、そして調剤工程ではないが、服薬過程での薬剤損失が生じる恐れがある。これらのことは血中薬物濃度に影響し、期待された治療効果が得られない可能性を含んでいる。

フェニトイン製剤をモデル剤形として散剤調剤における薬剤損失を検討した報告<sup>2)</sup>では、細粒剤と粉末で比較しており、混合過程において細粒剤0.5%程度、粉末0.6%程度、分包過程において細粒剤1.2%程度、粉末1.3%程度、さらに服薬過程ではともに4.8%程度であったとされている。細粒剤と粉末の大きな差はみられなかったが、少なくとも全体で6.4~6.6%程度の薬剤損失が発生していた。(表1) また、分包過程での分包数の違いによる薬剤損失率を比較した報告<sup>3)</sup>

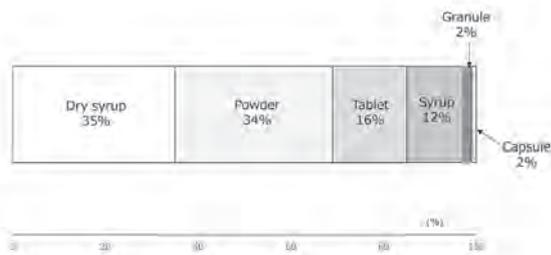


図1. 日本における小児用経口製剤

文献1より引用

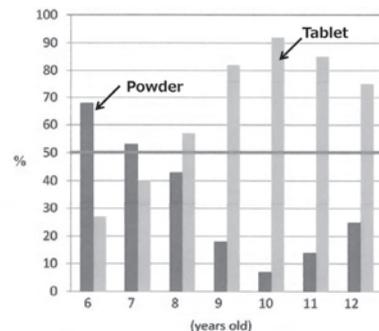


図2. 経口製剤の処方状況

文献1より引用

では、10包と20包の比較において分包数の多い20包の方が、損失率が大きくなる傾向がみられている。(表2)

また、分割・分包過程での分包重量変動についても散剤の物性(流動性, 付着性, 凝集性など)や自動分包機の種類と機能により違いがみられており、凝集性の高い散剤で変動が大きく、回転円盤方式に比べて反転往復分割方式では両端への分配量が多くなって分包重量変動が大きくなる傾向にある。このように散剤の調剤工程で明らかに薬剤損失や分包重量変動を生じているが、近年の分割分包機の精度の

向上は目覚しく、薬剤損失率や分包重量変動は、散剤の物性の相違を考慮することが重要だと考える。

ジゴキシン製剤をモデルに散剤服薬時の薬剤損失について年齢層の違いによる影響を検討した報告<sup>3)</sup>によると、若年群(平均26.5歳)と高齢者群(平均79.8歳)の比較で、高齢者群で平均服薬損失率は有意に高くなっていた。(表3)また、年齢層別に錠剤と散剤での血中濃度を比較したところ60歳以上で錠剤に比べて散剤で有意に血中濃度が低くなった。(図4)小児ではないものの散剤の服薬において服用者



図3. 散剤の調剤工程における留意点

表1. 調剤工程および包装からの薬剤取り出しにおける薬剤損失率

フェニトイン	細粒	粉末
混合過程	0.5±0.1%	0.6±0.1%
分包過程	1.2±0.6%	1.3±0.7%
服用過程	4.8±0.9%	4.8±0.6%
Total	6.4±0.4%	6.6±0.5%

混合過程: 1包0.5g (150mg+賦形剤)を加え20meshの篩を通し、乳鉢中で混合  
 分包過程: 回転分割方式分包機で28包に分包  
 服用過程: 包装から薬剤を取り出し

文献2より引用

表2. 自動分包機調剤による薬剤損失率

	10包調剤		20包調剤	
	0.125mg/包	0.25mg/包	0.125mg/包	0.25mg/包
期待重量(g)	0.325	0.450	0.325	0.450
実測重量(g)	0.307±0.019	0.424±0.011	0.302±0.011	0.423±0.010
損失率(%)	5.4±5.8	5.8±2.5	7.0±3.3	6.0±2.1

平均±標準偏差, 回転円板分配式分包機使用

文献3より引用

表3. 散剤服用時による薬剤損失率

若年群(26.5±3.7歳)					
	I	II	III	IV	Mean
Mean(%)	14.0	9.1	3.5	2.4	7.3
SD	11.9	8.5	4.5	1.5	8.6

高齢群(79.8±8.3歳)					
	I	II	III	IV	Mean
Mean(%)	20.9	14.9	15.2	20.9	18.0*
SD	5.9	6.7	8.5	11.5	8.3

平均±標準偏差

\*P<0.05, 若年群と高齢群を比較

文献3より引用

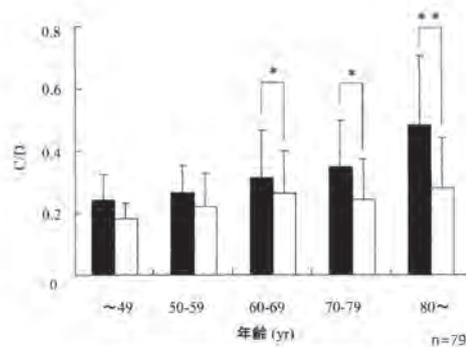


図4. 年齢別錠剤群と散剤群のC/D比較

■, ジゴキシン錠剤服用群; □, ジゴキシン散剤服用群; C/D, トラフ血中濃度 (ng/mL)/ 投与量 (mg)/ 体重 (kg); 平均±標準偏差 \*P<0.05 \*\*P<0.01

文献3より引用

の服薬操作の相違が薬剤損失率に影響することがわかる。したがって、小児の薬物治療においては、散剤の服薬方法に関する指導が重要となる。

### 3. 散剤調剤における錠剤粉砕調剤

治療薬剤に散剤あるいは液剤がなく、錠剤やカプセル剤である場合、小児では服用できない、あるいは用量調節が必要な場合には錠剤を粉砕あるいは脱カプセルして投与されることが多く、小児では74%が錠剤粉砕や脱カプセルであると報告されている<sup>4)</sup>。錠剤の粉砕調剤では先の薬剤損失、分包重量変動に加えて、難溶性薬物では粉砕によるバイオアベイラビリティの変動が生じ治療効果に影響及ぼす可能性がある。

ジゴキシン製剤をモデルとした錠剤粉砕調剤における粉砕過程での薬剤損失率は、1.2%程度であったと報告されている<sup>5)</sup>。また、プレドニゾン錠の粉砕調剤において粉砕錠数が少ないと薬剤損失率が大きくなるが、粉砕時に乳糖を加えて(1g/1錠)粉砕すると薬剤損失率を有意に抑えることができることも報告されている<sup>6)</sup>。

難溶性薬物製剤の粉砕調剤における薬物動態への影響に

ついても報告されている。フェニトイン製剤について粒子サイズの異なる粉末と微粉末のバイオアベイラビリティを比較した報告<sup>7)</sup>でも薬物の最高血中濃度、AUCおよび主代謝物の累積尿中排泄量ともに平均粒子径の小さい微粉末が有意に大きな値であった。(表4)同様に、健康男子6名を対象としたフェニトイン製剤の粉砕調剤に関する検討の報告<sup>8)</sup>では錠剤と錠剤粉砕間でCmax、AUCはほぼ同じであったが、錠剤粉砕ではTmaxが有意に短く、AUCにバラツキがみられ、同一製剤である錠剤でも粉砕時には吸収の個人差が現われていた。このように難溶性薬物の錠剤粉砕調剤では薬物動態への配慮が必要である。カルバマゼピン錠をモデルとして粉砕方法の影響を検討した報告<sup>9)</sup>では、人による乳鉢・乳棒での粉砕と錠剤粉砕機での粉砕では薬物の溶出挙動が異なることが示されている。人による乳鉢・乳棒での粉砕では粉砕時間が長くなってもその溶出挙動に大きな差はみられないが、錠剤粉砕機での粉砕では粉砕時間が長くなるとより速い溶出挙動となった。(図5)粉砕による粒子の表面積の増大により薬物の溶解性に変化が起こっているものと考えられ、粉砕方法により薬物動態が変化する可能性を示している。

表4. 製剤のバイオアベイラビリティの変動と要因

Parameter	Parameter value		Significance level <sup>a)</sup>
	Phenytoin (Fine powder)	Phenytoin (Powder)	
Peak plasma concentration (μg/ml)	3.65 ± 0.26 <sup>b)</sup>	1.28 ± 0.25	p < 0.001
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)	93.95 ± 9.26	33.56 ± 3.59	p < 0.01
Cumulative amount of HPPH <sub>0-∞</sub> (mg)	140.67 ± 42.94	62.26 ± 28.84	p < 0.05

a) t-test, b) mean ± SD.  
 HPPH: フェニトインの主代謝物  
 Phenytoin (Fine powder): 微粉末 (平均粒子サイズ4.1μm)  
 Phenytoin (Powder): 粉末 (平均粒子サイズ190μm)

文献7より引用

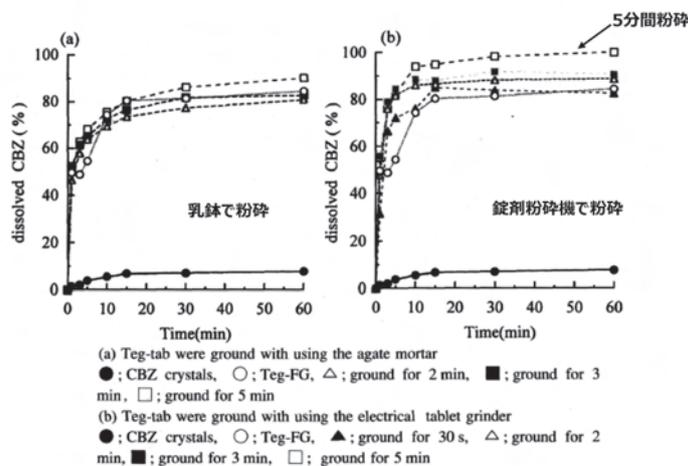


図5. 粉砕方法および粉砕時間の違いによるカルバマゼピンの溶出挙動

文献9より引用

#### 4. 結語

散剤調剤では調剤工程での薬剤損失や分包重量変動、錠剤粉碎の調剤方法による薬物動態の変化など、治療効果に影響を及ぼす要因が含まれている。そのため、散剤の物性（流動性、付着性、凝集性、飛散性など）と分包機の性能による影響や錠剤粉碎時の粉碎方法による影響を考慮した調剤が望まれる。さらに服用時の服薬損失を防ぐため、患者（小児では親）への服用方法に関する適切な指導を行うことも必要である。

#### 引用文献

- 1) 小嶋純. 小児用の経口製剤. 薬学雑誌 2015; 135: 245-247.
- 2) 宮本昌二, 幸田幸直, 鈴木勝, 相良悦郎. 調剤工程および包装材料への付着による薬剤損失 フェニトイン製剤をモデル剤形にして 病院薬学 1994; 20: 315-320.
- 3) 川井仁之, 上野和行, 西堀崇子, 廣谷芳彦, 田中一彦. ジゴキシン服用入院患者を対象とした錠剤と散剤の血中濃度の比較検討及びその変動要因の評価, 医療薬学 2004; 30: 261-265.
- 4) 加藤裕久. 小児薬物療法における剤形変更調査, 平成17年度厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究報告書 (主任研究者: 石川洋一). 2005, 19-32.
- 5) 宮本昌二, 鈴木勝, 幸田幸直. 調剤工程および服用時の薬剤損失—ジゴキシン製剤をモデルにして— 病院薬学 1999; 25: 292-298.
- 6) 村上美和子, 田上直美, 川村千鶴子, 鶴田聡, 岩奥玲子, 中野真汎. 剤粉碎時の重量ロスの検討. 病院薬学 1991; 17: 381-387.
- 7) 水野亘恭, 新熊傳治, 濱口常男, 製剤のバイオアベイラビリティの変動とそれに及ぼす要因解析. 薬学雑誌 2003; 123: 477-493.
- 8) 松村正史, 高橋利幸, 前彰, 高橋則行. 各種フェニトイン配合剤投与時のフェニトイン血中濃度比較. 東京医科大学雑誌 1987; 45: 869.
- 9) 花輪剛久, 河田圭司, 植田理恵, 伊東明彦, 大熊盛之, 中島新一郎. 錠剤粉碎物中の医薬品の物理化学的性質の検討及び粉碎物の調剤性の評価. 病院薬学 2000; 26: 532-541.

## ミニシンポジウム

### 小児への説明と同意の行い方 — 臨床研究の視点で —

友常 雅子<sup>1)</sup>, 田中 敏博<sup>2)</sup>

1) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター, 2) 静岡厚生病院 小児科

How to obtain Informed Consent in Children; from the Perspective of a Clinical Study

Masako Tomotsune<sup>1)</sup>, Toshihiro Tanaka<sup>2)</sup>

1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

2) Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

子ども患者権利章典にあるように、どのような年齢であっても理解力に合わせた説明を行い、同意を得てから医療介入することが重要である。小児医療においては、子どもの認知発達に応じた説明をすることで子どもの主体性を引き出しながら子どもの最善の利益となるケアを提供することが求められるが、子どもに説明せず保護者への説明のみで介入するケースや、説明しても表面的なもので本当に子どもが理解しているかを確認して進めていないことも多く見られる。子どもへの倫理的配慮の中で特に留意すべき子どもの権利として説明と同意があり、特に臨床研究の場面においては必要不可欠である。

臨床の現場でCRCとして同意説明の補助業務を行っている中で、子どもへの説明がうまくできない、保護者と子どもで意見が違ふ、保護者が子どもへの同意説明を望まないなどのケースがあり、戸惑う場面がある。また、何歳から説明をすればいいのか、など年齢を重視して説明するかどうかを判断する医療者も多い。

そのようなことに対してどうすることが良いのか、子どもへの説明はどうあるべきかを小児の倫理の専門家の立場から意見をいただき、臨床研究に限らず子どもへの説明と同意についての示唆を得ることができればと考える。

## こどもにおける説明と意思決定

松井 健志

国立循環器病研究センター 医学倫理研究部

Explanations and Decision-making in Children

Kenji Matsui

Department of Research Ethics and Bioethics, National Cerebral and Cardiovascular Center

かつて17世紀の哲学者パスカルは、「こどもは人間ではない」と言った。

しかし、その後、封建社会から民主主義を原理とする近代国家へと移り変わっていく中、『社会契約論』を著わし、その後の基本的な人権思想の発展に大きく寄与したルソーは、その著書『エミール』において、「こどもは小さな大人ではなく、「それぞれの発達段階において固有の価値と意味を持った」存在であるという『こどもの発見』に至った。

こどもを含めた基本的な人権思想は、やがて近代市民革命を経て確立し、2度の世界大戦を経て1948年の「国連世界人権宣言」に結実することとなる。

教育学者の堀尾は、基本的人権に基盤を与えるものが、実はルソーに代表される「こども固有の権利」への眼差しであり、こどもの権利こそが成人の権利の原基であると述べる。確かに、国連世界人権宣言に先駆けて1924年にジュネーブ児童権利宣言が出されたのは事実である。しかし、人権確立に至る歴史全体から見れば、こども固有の権利の確立は、成人の人権確立の後まで留め置かれ、1959年の「児童の権利宣言」においてようやく達成されるに至ったといわれる。

現在の診療や臨床研究における自己決定の尊重は、こうし

て確立してきた人権思想の一つの具現である。自律した成人においては今や、十分かつ適切な説明を受け、そのうえで当該診療を受けるか否か、当該研究に参加するか否か、を判断し決定する権利と自由を有している、という考えは、医療にも患者・家族にも共有されているといえるだろう。しかし、成人のような自律性や判断力はもとより、それを支える十分な理解力や論理的思考等の発達が未熟であるこどもでは、説明と意思決定の問題が、こどもの権利という視点で捉えられることは現実では未だ稀であり、多くの場合、親や保護者の同意のみによって、こどもへの医療介入の方針が決定されることも多い。

診療や臨床研究の中での、こどもにおける説明と意思決定の倫理的在り方を支える根拠は何であるか、また同時に、どのような行為や配慮を実際に選択し実践していくことが倫理的に望ましいのか。例えば「代諾」という用語一つをとってみても、それをこどもにおいて使用することが果たして適切であるといえるのか。本発表では、教育学的および倫理的観点から、成人とは異なる固有の存在としてのこどもに眼を向け、これらの問いについて考えていきたい。

## 臨床場面で感じるこどもの病気・医療に対する認識と 臨床試験の説明の難しさ

井阪 久美子

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター

Recognition of Diseases and Medical Care of Adolescents felt in Clinical Situation,  
and the Difficulty of Explaining the Clinical Trial.

Kumiko Isaka

Kanagawa Children's Medical Center Clinical Research Institute

小児試験において、こどもの発達に応じた臨床試験の説明は、インフォームドアセントを受けるときだけでなく試験を継続している期間を通して適切におこなわれることが求められていることは言うまでもない。今回、小児において特にかかわりの難しい時期とされる思春期の事例について、その説明の方法と反応の受け取りの難しさを痛感した事例を紹介する。

事例は13歳、血液の悪性疾患の試験の参加についての説明の事例である。外来にて治療を継続していた事例で、母親は試験への参加を希望したが、これまで病名については触れないようにしてきたため、本人には病名を告げてほしくないことを希望していた。しかし、初発の入院時の記録ではすでに本人に病名告知済であること、試験に参加する場合は薬の名前も説明するため、調べたら容易にわかるため、医師は病名を伝えないことのほうがデメリットは大きいと考えた。そこで、両親へのインフォームドコンセントの後、本人への説明についても話し合い、本人の病気の認識について確認をしたうえで試験の説明をすることにした。実際の場面で本人は、病気について今まで聞いたことがあるかという医師の問いには首を振り、

言葉を発することはなかった。体調や生活におけるの困り感はないと話していたが、治療のことについて話を聞くことは大事ということで現在の病態の説に併せて、試験の説明も行った。途中で本人が泣きだす場面があったが、説明が終わると剤形や内服方法について自分で質問をしていた。母親が会計のため退席後、CRCといることを希望、CRCの傍らで30分ほど泣きもう大丈夫と、内服方法を再確認し、それならよさそうと帰宅した。このときは本人の意思についてよくわからないというのが正直なところだったが、その後文章にてアセントを受けた。思春期のこどもにありがちな行動であるところも、その反応をどう受け取るか迷った事例である。病名なのか病態なのかは臨床でも話題とされるところであるが、いずれにしてもアイデンティティの確立と親からの自立の過程の思春期において、全く未知のことであると推察される臨床試験について、参加の意思を問うことになるため、認知発達上は十分に意思決定できるとされているが、病名・病態だけでなく医療についての本人の認識、医療者との信頼関係を基盤に、時間をかけ、言葉だけでない本人の表現に注意を払い進めることが重要と感じた。

## 臨床現場で悩む、子どもへの説明と同意

友常 雅子

東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター

Informed Consent and Informed Assent that we struggle with

Masako Tomotsune

Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

臨床研究における同意説明を実施する中で、感じる疑問は、子どもの年齢や発達段階、保護者の状況によって違う。今回2事例を挙げて検討していただければと思う。

### その1

臨床研究は通常、小学1年生以上の子どもにはアセントを用いて説明を行い、賛意のサインを取得することになっている。小学1年生の賛意とはなんだろうか。

同意取得を行う際にはまず保護者の同意取得からになる。保護者の同意が得られたのち、本人に説明することを話すと、「病院に来て検査することを子どもなりに理解し、試験に参加していることをわかってほしい」という親、「説明する子どもが不安になるので、言わなくていいです」という親など、ケースごとに異なる。私たちCRCはまず親の見解を聞いて、どのように説明するかを考える。

小学1年生のA君はあるPK試験の対象者となり、保護者からの同意は得られた。親からアセント文章通りの説明をしてかまわないと言われ、アセント文書の小学校低学年用を用いてCRCが発達に合わせた説明を行うが、本人はどこまで理解しているかわからない。ただ、「うん、うん」とうなずき、書類に自分でサインをしたくて仕方がない様子である。採血

回数が多いこと、いろいろな検査があることを説明する。お母さんから「大丈夫よね」の一言があり、「大丈夫」と答える。

子どもへの説明している中で、うなずいたり、目を見て聞いている姿勢はみられるが、きちんと理解しているのだろうかと感じる。また、サインをすることに対して、子ども自身の意思がどこまで入っているのか、疑問に思うことがある。こちらの説明の仕方次第で本人の意思は動き、「やっても大丈夫?」と聞けば「大丈夫」と答え、「やるの嫌だよ」といえば「いやだ」と答えるこの年代の子どもに対する賛意を中立的に説明して同意を取得することの難しさを感じる。

### その2

小学2年生のBさんはある慢性疾患に罹患しており、臨床試験の対象となった。保護者は強い参加希望があり、同意を取得した。本人に臨床試験の説明を行うことを保護者に話すと、「子どもには混乱するだけなので話をしないで下さい」とのことであった。子どもにも知る権利があり、試験には理解して参加していただいた方がいいと説明したが、保護者から子どもへの説明に対する同意は得られなかった。保護者が説明を望まない時、CRCとして保護者や子どもにどう対応したらいいのか悩んでいる。

## 小児薬物療法薬剤師セミナー

# ヒブ、肺炎球菌ワクチン導入後の 小児侵襲性感染症に対する抗菌薬治療の変化

齊藤 昭彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児科学分野

Changes in Antibiotic Therapy against Invasive Diseases in Children after the Introduction  
of *Haemophilus influenzae* type b and Pneumococcal conjugate vaccines

Akihiko Saitoh

Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib, ヒブ) ワクチン, 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7) の国内への導入は, 諸外国に比べ, 大きな遅れをとった。しかしながら, 2008 年にヒブワクチン, 2010 年に PCV7 が国内に導入された後は, 2011 年から公費助成が開始され, 2013 年からは定期接種のワクチンとなり, 接種率が大幅に上昇した。その結果, 2014 年以降, 10 道県の人口ベースのサーベイランスにおいては, 侵襲性ヒブ感染症は, ほぼ制圧することに成功した。一方で, 侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive Pneumococcal Diseases, IPDS) は, 結合型ワクチンでカバーできる感染症は著減したもののカバーされない血清型による感染症の相対的な増加が世界的に見られるようになり, いわゆる “血清型の置換 (Serotype Replacement) がみられるようになった。それに対して, 2013 年には, 7 価から 13 価のワクチン (PCV13) に切り替えが行われた。ワクチン導入後, IPDS は約 60-70%の減少を見せたが, 新たな問題として, PCV13 でカバーできない血清型による感染症の報告が相対的に増えてきている。今後, PCV13 の普及で, 更なる肺炎球菌の血清型の置換が起こることも想定され, 今後も疾患と血清型のモニタリングが必要である。

侵襲性ヒブ, 肺炎球菌感染症の疫学が変化している現在,

それらに対する抗菌薬の選択にも変化が見られている。ヒブワクチンの接種歴が確実である児に対しては, ヒブによる感染症は, ほぼ鑑別疾患から除外できているので, 過去に報告された幾つかの新しい耐性メカニズムを持つ細菌の重要性は薄れつつある。一方で, 主な治療の対象は, 肺炎球菌である。IPDS に対する治療戦略は, 髄膜炎, 非髄膜炎の侵襲感染症の大きく 2 つに分けることができ, 髄膜炎に対しては, 第 3 世代セファロスポリン (セフトリアキソンまたはセフトキシム) に加え, それに耐性の肺炎球菌をカバーするバンコマイシンを併用する。一方で, 非髄膜炎の IPDS に対しては, アンピシリンを第 1 選択とし, ペニシリン耐性の可能性がある場合, 第 3 世代セファロスポリンを用いる。

肺炎球菌は, 小児の急性中耳炎の主な起因菌であるが, それに対する経口薬としては, ペニシリン耐性の場合でも, 高用量で対応が可能であるので, 高用量アモキシシリンがその第 1 選択薬となる。その他の経口薬として, ピボキシル基をもつ第 3 世代のセファロスポリン薬や, 経口カルバペネム薬 (デビベネム ピボキシル), 経口キノロン薬 (トスフロキサシン) なども国内では中耳炎や肺炎の推奨薬剤として記載されている。しかしながら, 薬の副作用 (カルチニン欠乏による低血糖など) や耐性菌の誘導などの観点から, 慎重かつ適正な使用が求められる。

# 小児の尿路感染症の抗菌薬療法

堀越 裕歩

東京都立小児総合医療センター 感染症科

Antimicrobial therapy for Urinary Tract Infection in Children

Yuho Horikoshi

Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## 要旨

小児の尿路感染症は、乳児期で多い細菌感染症の一つで抗菌薬療法の適応になる。標的となる菌は、腸内細菌が多く、大腸菌、クレブシエラ属菌、腸球菌などがみられる。小児では症状を訴えられないため、上部尿路感染症の診断は、発熱の有無と尿検査に頼ることが多い。尿のグラム染色が施行できる施設では、グラム陰性桿菌か、グラム陽性球菌で使用される抗菌薬を絞ることができる。グラム陰性桿菌では、大腸菌などの腸内細菌、泌尿路系の異常がある場合には緑膿菌などを想定し、グラム陽性球菌では主に腸球菌を想定する。グラム染色を施行できない場合は、頻度の多いグラム陰性桿菌に絞るか、両方をカバーするレジメンで治療を開始する。腸球菌は、ペニシリン系やバンコマイシンに感受性を示し、セファロスポリンは自然耐性をもつ。また成人と異なり、小児の尿路感染症に菌血症を合併することは少なく、全身状態が良ければ、抗菌薬が外れていても感受性結果をみてから治療薬を変更しても、重症化することは少ない。投与方法は、静注、経口でも差がないことが多いが、国内では静注で開始されることが多い。経験的な治療は、頻度の多い大腸菌はペニシリン耐性が多いため、第1～3世代のセファロスポリンが使用される。ペニシリン感受性腸球菌も念頭においてレジメンでは、アンピシリンとゲンタマイシンの併用が行われる。感受性が判明したあとの治療では、効果のある薬剤でより狭域薬剤にDe-escalationを行う。近年、ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase, 基質拡張型βラクタマーゼ) 産生の腸内細菌が増加しており、小児領域でも遭遇することがある。セフメタゾールを除く第4世代セファロスポリンまで耐性を示し、ゲンタマイシンを含まないレジメンでは外すことがある。ESBL産生菌の尿路感染症の治療は、重症でなければ、感受性をみて、セフメタゾール、ゲンタマイシン、ST合剤を使用することが多い。

## 緒言

小児科領域では、乳児の原因が明確でない発熱性疾患の鑑別として尿路感染症が古くから挙げられていた<sup>1)</sup>。インフルエンザ菌b型と肺炎球菌ワクチンの導入により、ワクチンでカバーされる菌の潜在性菌血症が激減し<sup>2~4)</sup>、ワクチン時代の治療可能な細菌性感染症である。小児期の尿路感染症の適

切な診断と治療は、腎盂腎炎による腎臓の癭痕化や腎障害の併発を防ぐと考えられている<sup>5)</sup>。また近年、耐性菌の増加は問題化しており、適切な抗菌薬療法が求められる。

## 疫学

尿路感染症は、男児の1%、女児の1-3%で起き、男児は乳児期、2才以降では女児が多い傾向にある。日本では稀であるが、宗教上の理由で陰茎包皮を切除する割礼を行う文化圏では、割礼男児の尿路感染症のリスクは下がる<sup>6)</sup>。尿路感染症により腎臓の癭痕化や腎障害が起きて、腎機能障害を併発すると考えられているが、尿路感染症を発症したこと単独がリスク因子であることは疑問視されている。腎不全の患者に繰り返す尿路感染症の既往が少ないこと、低形成腎と膀胱尿管逆流症が併存しやすいため、尿逆流による尿路感染症による腎障害と低形成腎そのものによる腎機能低下が考えられるからである<sup>6,7)</sup>。

小児の尿路感染症は、上部の実質臓器に起きる腎盂腎炎、膀胱を主体とする膀胱炎、症状を伴わない無症候性膿尿に大別される。腎盂腎炎は、実質臓器の炎症のために発熱を伴い、背部から側腹部の痛み、腎臓の位置する背部に叩打痛を認めるのが特徴である。膀胱炎では、排尿時痛、残尿感があり、通常、発熱を認めない。無症候性膿尿は、幼時期以降の女児に認められる<sup>6)</sup>。合併症としては、膿瘍を形成する腎膿瘍がある。また急性巣状細菌性腎炎という概念もあり、腎臓に巣状の画像所見を認め、膿尿などの所見に乏しいことがある<sup>8)</sup>。

小児の尿路感染症の原因に泌尿器の基礎疾患があることがあり、膀胱尿管逆流症が挙げられる。そのため小児の尿路感染症を診断したあとに、腹部超音波検査、必要に応じて逆行性膀胱造影検査などを行うことがある。

## 診断

多くの感染症の診断は、丁寧な問診と身体所見をとる診察でなされるが、小児の尿路感染症では難しいことが多い。特に症状を訴えることのできない乳児では、発熱以外に所見を認めないことは稀ではない。過去に発熱に対して内服抗菌薬

によって乳児期に解熱したエピソードは、診断不在のまま尿路感染症が治療されてしまった可能性があり、参考になることがある。必然的に検査による診断が必要となり、膿尿の存在で暫定診断され(表1)、汚染の少ない方法で採取された尿培養から一定量以上の有意な起因菌が同定された場合に確定診断される(表2)。ブドウ球菌属が検出されることがあるが、腎盂腎炎は通常、起こさないで起因菌ではなく汚染菌と考える。例外は、ブドウ球菌属による敗血症により下行性に腎臓に感染を起こした場合と思春期以降の女性で *Staphylococcus saprophyticus* で膀胱炎などがある<sup>9)</sup>。

尿培養の採取方法は、膀胱穿刺、尿道カテーテル、クリーンキャッチなどが推奨されるが、膀胱穿刺は侵襲があるため本邦ではほとんど行われない。陰部にパックを貼って採取する方法もあるが、培養検査としては陰部周囲の菌も検出するため、汚染菌との判別ができないので行ってはならない。

起因菌の推定には、尿のグラム染色が有用であり、グラム陰性桿菌では腸内細菌の大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、エンテロバクター属、ブドウ糖非発酵菌の緑膿菌などがある。グラム陽性球菌では腸球菌があり、これらを鑑別することができる。主に緑膿菌は基礎疾患や尿道カテーテル関連尿路感染症で同定されることが多い。

有意とする菌量は、カテーテル尿やクリーンキャッチで採取された培養で  $5 \times 10^4$  CFU/mL 以上とされる<sup>1)</sup>。しかし日本の検査室の報告方法では、 $1 \times 10^4$  CFU/mL か、 $1 \times 10^5$  CFU/mL が有意な菌量として採用されることが多い。

## 抗菌薬療法の適応と選択

細菌による腎盂腎炎、膀胱炎では、抗菌薬の治療適応となる。多くの場合、内服薬で治療可能だが、乳児の腎盂腎炎では入院による静注抗菌薬が選択されることが多い。また成人と異なり尿路の閉塞機転が少なく<sup>10)</sup>、敗血症合併が少なく、全身状態は保たれていることが多い。

大腸菌では、ペニシリン系が約半数で耐性のことが多く、第一から第三世代セフェム系の抗菌薬が初期の選択肢となる。感受性があればペニシリン系も使用可能である。緑膿菌では、抗緑膿菌作用のある薬剤を選択する。腸球菌はセフェム系に自然耐性であり、感受性に依りてペニシリン系やバンコマイシンが選択肢となる。薬剤感受性のパターンは施設や地域によって異なる。初期治療は、アンチバイオグラムなどを参考に経験的治療を開始する(表3)。培養結果で菌名や感受性が判明した後、有効でかつ狭域の抗菌薬に変更を行う。近年、広域抗菌薬は、薬剤耐性対策の観点から好ましくなく、可能な限り狭域抗菌薬を選択する。

市中初発の基礎疾患のない児では、緑膿菌は通常、起因菌とならないため、標的にしなくても良い。グラム染色でグラム陰性桿菌が見える場合、東京都立小児総合医療センターではアンチバイオグラムからセフォチアムを選択している(表3)。グラム陽性球菌の場合、ペニシリン感受性菌を想定してアンピシリンを選択している。グラム染色ができない施設では、ゲンタマイシンでグラム陰性桿菌、アンピシリンで腸球菌をカバーするアンピシリンとゲンタマイシンの併用療法が選択肢となる。

表1. 小児の尿路感染症の検査

検査方法	意義
エラストーゼ	膿尿の存在
亜硝酸	亜硝酸産生菌の存在
白血球沈渣	膿尿の存在

表2. 小児の尿路感染症の主な起因菌

細菌
大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス、腸球菌、エンテロバクター属、緑膿菌

表3. 東京都立小児総合医療センターにおける大腸菌の感受性と初期治療の可否

薬剤	感受性率	初期治療
アンピシリン	52%	×
セファゾリン	72%	△~○
セフォチアム	80%	○
セフトキシム	81%	○
セフトジジム	81%	○
メロベネム	99%	○
ゲンタマイシン	85%	○

感受性が判明した際に、より狭域に変更することを Deescalation, より広域に変更することを Escalation という。初期の広域治療が効いていても、適切な Deescalation を行う。Deescalation が行える条件は、感受性が判明して児が改善しており、標的臓器に移行性のある薬剤が選択可能な場合である。広域抗菌薬は、体内の多くの菌を殺菌して、耐性菌を選択する。選択された耐性菌は、住み処や周囲の栄養素を独占して優勢となり、抗菌薬による選択圧とよばれる。これらの耐性菌は病原性を持たないことが多いが、耐性遺伝子を病原性の高い菌に受け渡すことが最も懸念される。必要がないときには抗菌薬を投与しない、投与するときはなるべく選択圧が低い薬剤を選ぶ。近年、耐性菌対策は、国際的な政策の一環として日本政府も取り組んでおり<sup>11)</sup>、抗菌薬の適正使用は、原則、病院で組織的に取り組むことが望ましい<sup>12, 13)</sup>。一方、抗菌薬に感受性がない菌が同定されるが、臨床的には改善してしまうことをしばしば経験する。全身投与された抗菌薬は腎臓で濃縮されるため、一般的な菌の感受性の数百倍にもなる濃度になるため、検査結果と臨床効果が乖離すると考えられる<sup>14)</sup>。

## 主要な耐性菌

ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase, 基質拡張型βラクタマーゼ) 産生の腸内細菌は、市中でも拡散しており、小児でも尿路感染症の起病菌となる<sup>15, 16)</sup>。第4世代セフェム系までを含む広域のβラクタム系薬剤を分解する酵素を産生して耐性を示す。例外的にセファマイシン系のセフェム系に対しては感受性が残されることが多く、セフメタゾールに感受性があることが多い<sup>17)</sup>。重症例ではESBLに安定なカルバペネム系が選択肢であるが、多くの小児の尿路感染症では軽症から中等症であり、セフメタゾール、感受性があればゲンタマイシン、内服ではST合剤などが選択できる<sup>18)</sup>。

エンテロバクター属は、染色体上にAmpCというβラクタマーゼをもっており、第3世代セフェム系などを分解する。誘導耐性とよばれ、βラクタム系薬剤などに曝露することで発現し、治療中に耐性化することがある<sup>19)</sup>。ESBLと同様にカルバペネム系がAmpCに対して安定であり、重症例では第一選択である。重症例以外では、セフェピムに対しても比較的安定であることが報告されており、選択肢になり得る<sup>20)</sup>。ESBL同様に非βラクタム系の薬剤で感受性があれば、ゲンタマイシンやST合剤が使用できる。

感染症法で規定されるカルバペネム耐性腸内細菌群 (CRE, Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*) の中で、カルバペネマーゼ産生腸内細菌群 (CPE, Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*) が最も問題とされている耐性菌の一つである。国内では、まだ腸内細菌の1%未満の検出率であるが今後の増加が懸念される<sup>21)</sup>。確立した治療はなく、βラクタム以外で感受性のある薬剤が治

療の選択肢となる。

## まとめ

小児の尿路感染症では、症状に乏しく検査診断がなされる。想定される菌を狙った抗菌薬療法を開始し、同定された菌の感受性に合わせて治療を変更する。近年、耐性菌が問題になっており、抗菌薬の適正使用が重要である。

## 参考文献

- 1) Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.
- 2) Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:584-588; discussion 613-614.
- 3) Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000;106:505-511.
- 4) 宇田和宏, 伊藤健太, 堀越裕歩. 小児病院における肺炎球菌結合型ワクチン導入後の侵襲性肺炎球菌感染症の血清型の推移. *小児感染免疫* 2015;27:9-15.
- 5) Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994;308:1193-1196.
- 6) Elder JS. Urinary Tract Infections. In: Kliegman R, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Amsterdam: Elsevier Inc. 2016; pp. 2556-2562.
- 7) Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1999-2009.
- 8) Bitsori M, Raissaki M, Maraki S, Galanakis E. Acute focal bacterial nephritis, pyonephrosis and renal abscess in children. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1987-1993.
- 9) Lo DS, Shieh HH, Barreira ER, Ragazzi SL, Gilio AE. High Frequency of Staphylococcus Saprophyticus Urinary Tract Infections Among Female Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1023-1025.
- 10) Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol* 2013;20:963-970.
- 11) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン. 2016 Apr

- [cited 2017 June 6]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>.
- 12) Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K. Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2016;22:532-535.
  - 13) Nichols K, Stoffella S, Meyers R, Giroto J. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs. *J Pediatric Pharmacol Ther* 2017;22:77-80.
  - 14) Roberts J, Lipman J, Paterson D. Cephalothin and Cefazolin. In: Grayson M, editor. *Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs*. 6th ed: CRC Press; 2010; pp. 257-267.
  - 15) Abe Y, Inan-Erdogan I, Fukuchi K, et al. Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother* 2017;23:517-522.
  - 16) Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;73:547-557.
  - 17) Fukuchi T, Iwata K, Kobayashi S, Nakamura T, Ohji G. Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect Dis* 2016;16:427.
  - 18) Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2013;17:e159-163.
  - 19) Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbio Rev* 2009;22:161-182.
  - 20) Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, et al. The Use of cefepime for treating AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2013;57:781-788.
  - 21) Ohno Y, Nakamura A, Hashimoto E, et al. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a primary care hospital in Japan, 2010-2013. *J Infect Chemother* 2017;23:224-229.

## 抗インフルエンザ薬の適応と選択

荘司 貴代

静岡県立こども病院 小児感染症科

What you should know about Flu Antiviral Drugs

Takayo Shoji

Department of Pediatric Infectious Diseases Shizuoka Children's Hospital

抗インフルエンザ薬にはノイラミニダーゼ阻害薬 (Neuraminidase Inhibitors: 以下 NI) の内服薬オセルタミビル, 吸入薬ザナミビル, ラニナミビル・静注製剤ペラミビルが保険収載されている。適応と位置付けは高病原性鳥インフルエンザ・新型インフルエンザ・季節性インフルエンザで異なる。

高病原性鳥インフルエンザは季節性インフルエンザと異なり, ウィルス血症と多臓器不全を呈して死亡率は60%にのぼる。2016年現在, ヒトのH5N1はエジプトで継続発生しており, 新たに中国でヒトのH7N9が報告された。NIの早期投与による死亡率減少が報告され, 濃厚曝露者への予防投与が推奨されている。

新型インフルエンザは人類が過去に感染の経験がなく, 世界的流行 (パンデミック) をおこす。NIはワクチン生産までの時間稼ぎとして用いられる。2009年にA (H1N1) pdm09が発生したが, 幸いにも死亡率は季節性インフルエンザと同等であった。NI使用が一般的であったが日本で死亡率が低かったことから, 諸外国でハイリスク者への適応が拡大した。

季節性インフルエンザは生来健康な児にとって多くが軽症で自然治癒する。NIの臨床効果は発症48時間以内に投与された場合, 症状持続時間が1日短縮することが知られ

ている。副作用の消化器症状は発症頻度が高い。客観的評価が乏しく, 2014年には企業が関連しないRCTがないことが問題視された。小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループは2013/2014シーズンで診療指針を発表した。重症化リスクが高い児, 強い呼吸器症状への注意喚起と投与推奨がされているが, 多くが自然治癒するためNI投与は必須ではないとしている。

一方でインフルエンザに起因した熱性痙攣, 軽症肺炎による入院例は一定の割合で発生し, 重症肺炎, 脳症等の重症化・死亡例は毎年発生する。重症化は年齢や基礎疾患に依存する要因が大きい。またNIの重症化予防効果は明確ではない。重症化の不安を抱え, NIへの過度な期待から受診する保護者で小児医療機関は混雑する。看病や受診に付き添う保護者には肉体的・経済的負担であり, 診療は小児医療者の努力に依存している。

重症化を予防するのはインフルエンザワクチンである。また高い接種率による集団免疫の効果が報告されている。本邦では高齢者以外は有料の個別接種であり, 接種率は20%前後と低く, インフルエンザは集団保育・学校を中心に拡大してしまう。

インフルエンザワクチンの小児での定期接種化が望まれる。

## モーニングセミナー

## 免疫抑制薬の体内動態の特徴とその使い方

竹内 裕紀

東京薬科大学薬学部 医療実務薬学教室

Pharmacokinetic Characteristics of Immunosuppressive Drugs

Hironori Takeuchi

Department of Practical Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

経口投与における薬物体内動態は、その薬剤の物質的特性、製剤学的特性、そして投与方法による影響を受ける。免疫抑制薬は移植や自己免疫疾患などで使用されるハイリスク薬であり、現在、主に使用されるTDM実施経口免疫抑制薬にはカルシニューリン阻害薬（CNI）であるシクロスポリン（CYA）とタクロリムス（TAC）、mTOR阻害薬であるエベロリムス（EVL）、代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチル（MMF）があり、特定薬剤治療管理料対象薬以外ではミゾリピン（MZ）がある。

これらの免疫抑制薬はPKパラメータの中でAUCが最も臨床効果と関係すると考えられているが、日常診療では頻回測定が困難なため、AUCを最も反映できるパラメータを測定する必要がある。これに関して経口投与におけるAUCのうちAUTL（血中トラフ濃度下面積）の占める割合（AUTL/AUC%）を考案し、AUCへのトラフ値（Ct）の寄与率を算出することで、各免疫抑制薬の至適モニタリングポイントが評価した。その結果TAC、EVL、MZではAUTL/AUC%が約70%程度とCtのAUCへの寄与率が高く、一方、CYA、MMFではAUTL/AUC%が約40%程度とCtの寄与率は半分以下と低く、ピーク値（Cp）の寄与率が高かった。

TAC、EVL、MZはCt値、CYA、MMFはCp値を反映するパラメータを測定する方がよりAUCを反映できると考えられる。

また、同じAUC値であっても、効果および副作用の面でピークを高くする体内動態が必要なのか、一定以上の血中濃度を維持すればよいのか、すなわちAUC、Ct、Cpを含めた至適体内動態は必ずしも明らかになっていない。そこで、CNIのPK/PDの過去の報告やCYAで様々な投与方法が行われている造血幹細胞移植を参考に、CNIの至適な投与方法や体内動態を理論的に考えてみる。

CNIの経口薬は、吸収率の低い薬剤であり、血中濃度の変動はバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）の寄与の影響が大きく、そのため服用法を考慮することで血中濃度の安定、効果の増強、副作用の減少を期待できる場合があり、服用回数、服用タイミング、食事とのタイミングに対する対応が考えられる。また、生理学的な夕服用における吸収低下、吸収遅延に伴うAUCとCt値の逆転現象（AUCは低下するが、Ctは上昇する現象）もTDMを実施する上で重要である。

# 薬物動態からみたシクロスポリンの使い方 — 臨床医の立場から —

幡谷 浩史

東京都立小児総合医療センター 総合診療科

How to use Cyclosporine in view of Pharmacokinetics

— From a Clinician's Standpoint —

Hiroshi Hataya

Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, General Pediatrics

## 要旨

シクロスポリンは小児腎臓領域の key drug の一つである。ネフローゼ症候群の再発抑制・抵抗性症例の寛解導入に著しい治療成績を挙げているが、現在の安定した投与法に到達するまでは、至適な投与量と治療期間を探る臨床試験の歴史である。

1996年にネフローゼ症候群に対する保険が適応になり、腎移植領域の知見も参考にしながら、多くの臨床試験の結果、2年間の治療期間、食前内服、C<sub>2</sub>管理という現在のシクロスポリン治療の基本が導かれた。

## 緒言

1985年から腎移植、1996年からネフローゼ症候群に対して保険が適用になった。

ネフローゼ症候群は、大量の蛋白（主としてアルブミン）が尿に漏れることにより血中の蛋白が減少する疾患である。小児では9割が副腎皮質ステロイド（以下ステロイド）により寛解するが、その2/3が再発する。特にステロイド治療を頻回に要する頻回再発型やステロイドを中止できないステロイド依存性では、ステロイドによる副作用やQOLの低さが問題となるため、免疫抑制薬の導入が一般的である。診療ガイドライン2013でも、シクロスポリンを初めとした免疫抑制薬が推奨される<sup>1)</sup>。ステロイドが効かない抵抗性では、将来的に腎不全になる可能性があるため、より積極的な免疫抑制療法がおこなわれており、第一選択薬としてシクロスポリンが推奨される<sup>2)</sup>。

現在、シクロスポリンは各種移植領域、ネフローゼ症候群やベーチェット病といった難病疾患、アトピー性皮膚炎などに保険適用（薬剤によって適用疾患が異なる）が認められている。本稿では、数ある適用疾患の中でも小児特発性ネフローゼ症候群に焦点を当て、シクロスポリンの至適投与法の検討の歴史について、特に治療期間と投与量の検討に焦点をあてて述べる。

## I. 治療期間

治療期間を検討した臨床研究から紹介する。なお、ポリク

ローナル全血ラジオイムノアッセイの測定値は、現在の測定法（モノクローナル免疫測定法）に比べるとおよそ3倍に相当する。

### 1) 6か月治療

ステロイド依存性ネフローゼ症候群18症例に対し、Kitanoらは、3～5 mg/kg/日で開始し、トラフレベル（ポリクローナル）で250～600 ng/mLによる半年間の治療をおこなった<sup>3)</sup>。1症例がシクロスポリンによる腎機能障害で脱落した。治療を継続した17症例のシクロスポリン治療前再発回数は、1年間3.6±0.8回、半年間で2.1±0.7回だったが、シクロスポリン治療期間中には再発を認めなかった。シクロスポリン終了後には1症例を除き再発し、そのほとんど（16症例中14症例）が頻回再発だった（**図1**）ことから、より長期の治療期間が必要と考えられた。

### 2) 18か月治療

ステロイド依存性ネフローゼ症候群19症例（シクロスポリン導入前1年の再発回数3.1±0.8回）に対し、Tanakaらは18か月の治療法を検討した<sup>4)</sup>。シクロスポリンの投与法は、初めの半年はKitanoらの方法と同様とし、その後1年は2.5 mg/kgに投与量を固定した（**図2**）。初めの半年で再発が2症例、後半1年では頻回再発4症例（21%）、非頻回再発8症例、無再発7症例（37%）だった。低用量でも再発を減らせたとともに、肥満・成長障害などのステロイド副作用を軽減できた。

### 3) 2年間治療

ステロイド依存性ネフローゼ症候群13症例に対し、トラフレベル（モノクローナル）100 ng/mLで2年間シクロスポリン治療（**図3**）をおこなった<sup>5)</sup>。7症例（54%）が治療期間中寛解を維持したが、治療後の腎生検で7例に慢性シクロスポリン毒性（間質の縞状線維化や血管の変化）を認めた。腎生検以外の臨床データと毒性の有無は相関がなかった。

これらの結果から、初回シクロスポリン治療期間は2年間がスタンダードな治療期間になるとともに、腎毒性を軽減させる至適投与量の検討が必要になった。

## II. 至適投与量

モノクローナル抗体による至適血中濃度の管理の変遷を紹介する。

1) トラフ 80 ~ 100 ng/mL, 半年間+残り1年半は2群の投与量

小児難治性腎疾患治療研究会による多施設共同試験では、頻回再発型ネフローゼ症候群に対して、初めの半年はトラフ 80 ~ 100 ng/mL で維持し、後半1年半をランダムに2群に分け、中等量トラフ管理群 (A群 24症例: 60 ~ 80 ng/mL) か低用量固定群 (B群 20症例: 2.5 mg/kg) で管理した<sup>6,7)</sup>。治療期間2年間の寛解維持はA群42%であり、B群10%に比較して有意 (p=0.006) に高かった。頻回再発化はそれぞれ25%, 44% であり有意差を認めなかった (p=0.16)。腎生検による腎毒性の検討では、軽度の細動脈硝子化をそれぞれ20%, 7% に認め、尿細管間質変化は認めなかった。

2) マイクロエマルジョン製剤

マイクロエマルジョン化により吸収が安定した製剤での効果が検討された。頻回再発型ネフローゼ症候群62症例でマイクロエマルジョン製剤を前述<sup>7)</sup>のA群と同様の投与スケジュールで管理し、同等の効果 (62症例中36症例, 58% が寛解を維持) が得られた<sup>8)</sup>。

3) 治療終了後2年間の再発

マイクロエマルジョン化シクロスポリン2年間の治療をおこなった症例を対象に、治療期間中に再発を認めなかった症例 (A群32症例) と再発した症例 (B群12症例) に分け、治療終了後2年間の経過観察をおこなった<sup>9)</sup>。A群では、再発27症例 (84%), 頻回再発化25症例 (78%), B群では再発11症例 (92%), 頻回再発化10症例 (83%) で認め、シクロスポリン治療後の再発が高頻度であること、特に治療期間中に再発を認めた症例では再発する可能性が高

いことが判明した。

4) AUC (Area under the curve)

腎移植では、AUC<sub>0-4hr</sub> が急性拒絶反応のリスクと関連する<sup>10)</sup> という報告から、ネフローゼ症候群を中心とした32症例に、AUC<sub>0-4hr</sub> とC<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> それぞれの相関を検討した<sup>11)</sup>。トラフ (C<sub>0</sub>) ではなく、C<sub>1</sub> (R<sup>2</sup>=0.81) やC<sub>2</sub> (R<sup>2</sup>=0.89) がAUCと相関し、食前投与の方が食後に比べて高い血中濃度 (AUC<sub>0-4hr</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>) が得られた。

5) C<sub>2</sub> 管理, 血中濃度2群

頻回再発型ネフローゼ症候群を対象に、異なるC<sub>2</sub>によるランダム化多施設共同試験 (JSKDC03: Japanese study group of kidney disease in children 03) がおこなわれた (図4)<sup>12)</sup>。高値調節群43症例と低値調節群42症例に分け、初めの半年間をそれぞれ600 ~ 700 ng/mL と450 ~ 500 ng/mL, 残り1年半を450 ~ 500 ng/mL と300 ~ 400 ng/mL で管理した。治療期間2年間に再発をしなかったのは高値調節群で64%, 低値調節群で50% (p=0.09) と有意差を認めなかったが、頻回再発化した症例はそれぞれ12%, 32% であり、低値調節群で頻回再発化する頻度が高かった (p=0.03)。

## おわりに

現在のガイドライン<sup>1)</sup> では、トラフ値 80 ~ 100 ng/mL で6か月、以降60 ~ 80 ng/mL による管理が推奨されている。これは、C<sub>2</sub> 管理の結果<sup>12)</sup> が出る前に作成されたため、その時点での最新の知見に基づいたものである。シクロスポリンの治療法の変遷は、小児腎臓病の臨床試験の歴史とも言える。また、ステロイドの副作用回避、ネフローゼ症候群患者のQOLといった臨床的な問題点の解決のために、長年にわたってより良い投与法を検討してきた結果である。

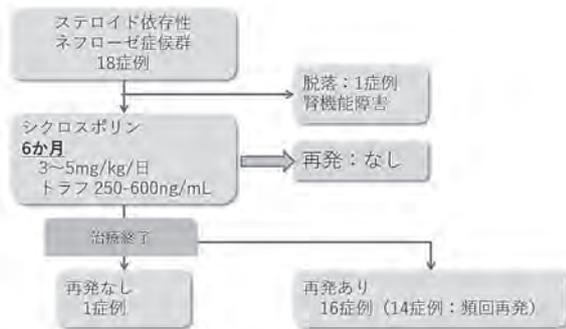


図1. 6か月の治療研究

ポリクローナル血中濃度で250 ~ 600ng/mLで半年間治療した結果、治療中再発は認めなかった。治療終了後17症例中16症例で再発し、そのうち14症例が頻回再発を呈した。

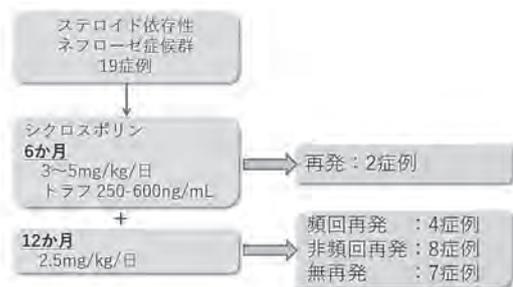


図2. 1年半の治療研究

後半1年を1日2.5mg/kgで維持した結果、7症例 (37%) が寛解を維持したが、4症例 (21%) は頻回再発を呈した。

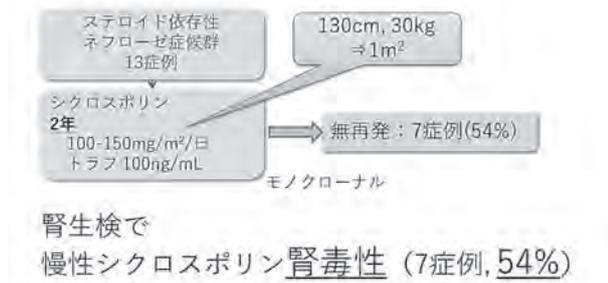


図3. 2年の治療研究

2年間、血中濃度 100ng/mL で管理し、約半数が寛解を維持したが、腎生検で慢性毒性を 54% で認められた。

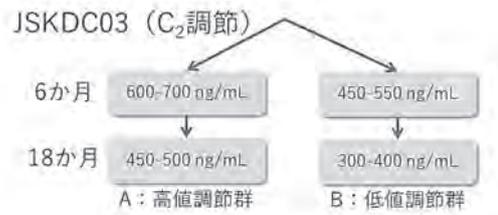


図4. C<sub>2</sub>による血中濃度管理

C<sub>2</sub>の管理目標を高値調節群と低値調節群の2群に分けて、2年間管理した。

## 文献

- 1) 日本小児腎臓病学会. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京 診断と治療社 2013; pp. 10-17.
- 2) 日本小児腎臓病学会. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京 診断と治療社 2013; pp. 25-32.
- 3) Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 474-477.
- 4) Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 249-252.
- 5) Inoue Y, Iijima K, Nakamura H and Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13: 33-38.
- 6) 池田昌弘, 本田雅敬. ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療. *腎と透析* 2001; 50: 353-356.
- 7) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167-1173.
- 8) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3956-3962.
- 9) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1576-1583.
- 10) Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002; 2: 789-795.
- 11) 山本奈歩, 松下良, 横川弘一, 宮本謙一. ネオーラルTMの最適な血中濃度指標を得るための採血時期と投与時期の検証. *TDM 研究* 2008; 25: 69-74.
- 12) Iijima K, Sako M, Oba MS, et al. Cyclosporine C<sub>2</sub> monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 271-278.

# ランチオンセミナー1

## 難治性ネフローゼ症候群における薬の使い方 ーリツキシマブ療法の現状と課題ー

伊藤 秀一

横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

Rituximab therapy for Refractory Nephrotic Syndrome

Shuichi Ito

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

### Keyword

難治性ネフローゼ症候群, 小児, リツキシマブ, 医師主導治験

### 要旨

小児特発性ネフローゼ症候群は、小児糸球体疾患の中で最も多い疾患であり、幼児期に好発し、高度蛋白尿、低アルブミン血症、浮腫を主徴とする。約90%の患者はステロイド薬に良く反応し、速やかに寛解する。しかしながら、約1/3の患者は、頻回に再発しステロイド薬の減量が困難になり、約10%の患者はステロイド薬に抵抗性を示す。これらの患者においては、ステロイド薬の副作用や、原病に起因する症状や合併症が大きな問題となる。わが国では、10年以上前から小児腎臓病学会が中心となり、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者へのリツキシマブ療法の開発を推進してきた。その結果、医師主導治験を経て、2014年8月に小児期発症難治性ネフローゼ症候群への適応承認を、世界で初めて取得することに成功した。現在、本剤は小児のみならず成人患者にも広く使用され始めており、多くの患者に恩恵をもたらしている。しかしながら、本症へのリツキシマブの使用経験は十分とは言えず、長期間にわたる有効性・安全性の検証が必要である。本稿では、難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の現状と課題について概説する。

### 1. 小児期発症難治性ネフローゼ症候群の疫学と問題点

特発性ネフローゼ症候群は小児糸球体疾患の中で最も多く、わが国の最新の疫学調査では小児10万人あたり年間6.49人が新規発症している<sup>1)</sup>。5歳未満の発症は50%を占め、男女比は2:1と男児に多い。小児特発性ネフローゼ症候群患者の約90%はステロイド感受性ネフローゼ症候群である。ステロイド感受性ネフローゼ症候群とは、2mg/kgもしくは60mg/m<sup>2</sup>のプレドニゾロン(PSL)の連日投与開始後、4週間以内に完全寛解(蛋白尿が陰性化)するものと

定義され、完全寛解までの日数の中央値は8日と比較的短い<sup>1)</sup>。しかしながら、患者の30-40%は初回寛解後6か月以内に2回以上再発、または任意の12か月以内に4回以上再発し、この状態は頻回再発型ネフローゼ症候群(Frequent relapsing nephrotic syndrome:FRNS)と定義される。さらに、FRNSの多くは、PSL減量中または中止後14日以内に2回連続して再発する経過をとり、この状態はステロイド依存性ネフローゼ症候群(steroid dependent nephrotic syndrome:SDNS)と定義され、前出の調査では32.7%を占める<sup>1)</sup>。また、冒頭に示した4週間のPSLの治療を行っても完全寛解しないものは、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と(Steroid resistant nephrotic syndrome:SRNS)と定義され、11.6%に達する<sup>1)</sup>。これら、FRNS、SSDS、SRNSを合わせて難治性ネフローゼ症候群と称する。難治性ネフローゼ症候群の患者においては、ステロイド薬の副作用が常に大きな問題となる。成長障害、緑内障・白内障、骨壊死などの重篤な副作用、さらに感染症、高血圧、抑うつ症状、肥満、満月様顔貌、多毛、ざ瘡、皮膚線状などを生じる。低身長、肥満、満月様顔貌、多毛、ざ瘡、皮膚線状の容貌変化をもたらす副作用は、いじめや自己肯定感の低下、さらには怠業や不登校の一因になることもあり、看過しがたい。再発を防止しステロイド薬の副作用を減じる目的で、1970年代からシクロホスファミド(エンドキサン®)、シクロスポリン(ネオオーラル®)、ミゾリピン(プレディニン®)、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)、タクロリムス(プロフグラフ®)など、数々の免疫抑制薬が開発され、難治性患者の予後を大きく改善してきた。しかしながら、なお10-20%の患者が難治性の経過を取り、新たな治療選択肢が求められてきた。

小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の有効性は、偶然の産物であった。難治性ネフローゼ症候群に、特発性血小板減少性紫斑病(Idiopathic thrombocytopenic purpura:ITP)を併発した難治性SDNSの男児、さらに腎移植後のネフローゼの再発中に、移植後リンパ増殖性疾患(posttransplantation

lymphoproliferative disorder : PTLD) を併発した巣状分節性糸球体硬化症 (Focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) の患者に、併発疾患に対してリツキシマブを使用したところ、ITP や PTLD が治癒したのに加え、ネフローゼ症候群も治癒してしまったのである<sup>2, 3)</sup>。その後、2006年から国立成育医療研究センターを含む国内5施設で、既存の免疫抑制薬で管理困難な SDNS 患者 12 名に、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> (最大 500mg) の単回投与のパイロット研究が開始された<sup>4)</sup>。その結果、投与前後 6 か月間の比較では、再発回数の有意な減少 (2.83 → 1.08 回, p=0.016)、ステロイド薬離脱期間の有意な増加 (7.0 → 68.0 日, p=0.0005) を認めた。末梢血 B 細胞は中央値 146.5 日で回復し、それに一致して 9 名は 1 年以内に再発した (図 1)。ステロイド薬の投与量はリツキシマブ投与後 3 か月までは有意に減少したが、その後の再発に伴い再び増加した。本研究により、リツキシマブの著明な再発防止効果とステロイド減量効果が証明されたが、同時にその効果は末梢血 B 細胞

の消失期間に依存的であることも判明した。

その後、本パイロット研究をもとに、2008年からプラセボを対象群とする二重盲検ランダム化比較試験による医師主導治験 (研究代表者 現神戸大学小児科 飯島一誠) が、国内 9 施設にて行われた。本治験のリツキシマブの投与法は、適応承認がある非ホジキン (Hodgkin) リンパ腫への投与法に倣い、1 週間毎の連続 4 回投与とした。リツキシマブ投与後にステロイド薬と免疫抑制薬は漸減・中止し、1 年間経過観察をした。リツキシマブ群 (n=24) では、1 年後の時点で無再発患者はプラセボ群 (n=24) に比較して有意に多く (P<0.0001, Log-rank test)、かつ FRNS/SDNS の患者も有意に少なかった (P=0.0001, Log-rank test) (図 2)。1 年間の再発回数は、リツキシマブ群 1.5 回/年、プラセボ群 4.2 回/年、(P<0.0001) であった。また、PSL 使用量は、リツキシマブ群 9.1 ± 5.9mg/m<sup>2</sup>/day、プラセボ群 20.9mg/m<sup>2</sup>/day (P<0.0001) であった。致死性的、あるいは後遺障害を伴う有害事象は観察されなかった<sup>5)</sup>。各群わ

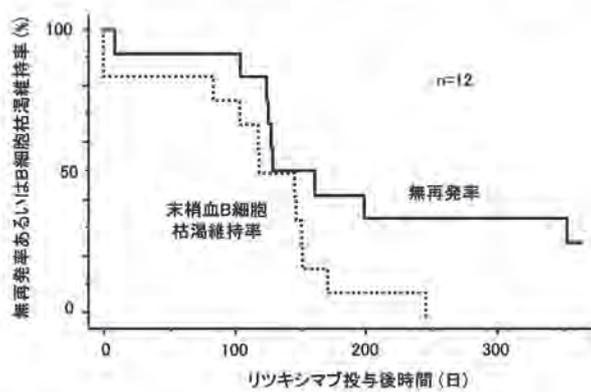


図 1. ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法のパイロット試験

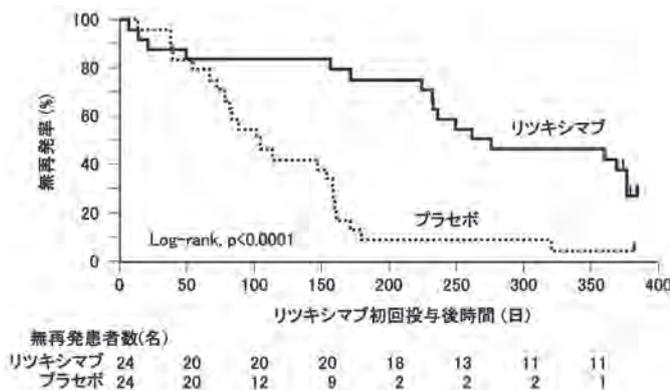


図 2. リツキシマブ治験における無再発期間

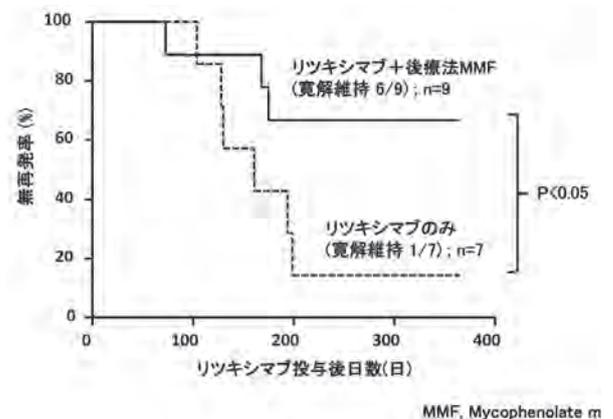


図 3. リツキシマブ単独療法とリツキシマブ + 後療法 MMF の寛解維持率の比較

ずか24名の患者数であったが、大きな統計学的優位差が示された本治験の結果を受け、リツキシマブは2014年8月、世界に先駆けて難治性ネフローゼ症候群に適応承認された。承認時には小児例の縛りも外され、成人にも使用が許されることとなった。パイロット研究の立案から実に8年越しの臨床研究の大きな成果である。

## 2. リツキシマブ療法の有効性と限界

前述のように、小児期発症難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ療法は、画期的な新規治療法として適応承認された。しかしながら、前述の医師主導治験終了後の長期フォローアップの結果では、実薬群と後にリツキシマブを投与されたプラセボ群を合わせた51名の患者の48名(94%)の、リツキシマブ投与後の50%無再発生存は261日であった。本治験では試験薬(リツキシマブあるいはプラセボ)投与後にPSLと免疫抑制薬の療法を中止するデザインであったという背景もあるが、パイロット研究で観察されたように、リツキシマブ単剤での長期寛解の達成が困難であることが判明したのである。本治験後の長期観察では、最終観察時(中央値59か月)に31名(59%)の患者がSDNSの状態に戻り、44名(86%)は免疫抑制薬の再開を要した。さらに22名(43%)がリツキシマブを再投与されていた。また7名がSRNSの定義を満たす再発を経験していた。一方、リツキシマブ投与時に免疫抑制薬を使用していなかった13名中5名はステロイド薬も免疫抑制薬を必要としなかった。しかしながら、元の患者背景を勘案すれば、多くの患者で、ネフローゼの疾患活動性はリツキシマブにより抑制されていることも示唆された<sup>6)</sup>。すなわち、リツキシマブはステロイド薬の減量や免疫抑制薬、特に長期使用に伴う腎障害が大きな問題となるカルシニューリン阻害薬を中止できるという画期的な利点はあるものの、疾患そのものの完治には結びつくことは少ない。そのため現時点ではリツキシマブを用いて、どのように無再発期間を延ばすかが重要であろう。

リツキシマブ後の再発防止には、1. リツキシマブを一定期間にわたり、末梢血B細胞の回復前、もしくはそれに合わせて継続的に複数回投与する。2. リツキシマブ投与後の寛解維持療法として免疫抑制薬を継続投与する、などの投与方法の工夫が考えられる。1の投与法は欧州で多く採用されている。仏からの報告では、カルシニューリン阻害薬あるいはミコフェノール酸モフェチル(Mycophenolate mofetil :MMF)に依存性の難治性小児SDNS30名にリツキシマブを反復投与し、少なくとも15か月間B細胞を枯渇させ、その間に全ての免疫抑制薬を中止している。その結果、B細胞の回復後の17.4±1.9か月の観察期間において19名(63%)が寛解を維持した。11人は再発し、9人がリツキシマブ再投与を要した。11名のうち6名は、リツキシマブ投与期間中も再発の既往があった<sup>7)</sup>。リツキシマブ投与前にカルシニューリン阻害薬あるいはMMFの単剤が使用されていた、10名中8名(80%)はB細胞回復後も無再発であったが、2剤が併用さ

れていた20人中では、無再発は11名(45%)にとどまった。少数例かつ比較的短期間の観察期間の報告であるが、60%の患者が無治療で約1年半無再発を維持できていた点で興味深い。しかし、この投与方法ではB細胞枯渇期間ではワクチン接種が不可能な事、小児における長期間のB細胞の欠損状態による免疫学的影響が不明なこと、さらにB細胞の枯渇下における感染症などの重篤な副作用の問題がある。しかし、その後の追試や、より多数例での報告がなされていない。

一方、私たちはリツキシマブ投与後の維持療法とし、免疫抑制薬を使用する方法を採用している。2010年に、本邦における小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の使用実態調査を行った<sup>8)</sup>。殆どの症例が、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>(最大500mg)の単回投与であった。その結果、リツキシマブ投与後に免疫抑制薬を後療法として継続していた患者は、併用がない患者と比較して優位に無再発期間が長いことが判明した<sup>8)</sup>。さらに、私たちはSDNS/FRNSに対してリツキシマブ使用後に後療法としてMMFを継続した患者では、後療法に免疫抑制薬を用いなかった患者と比較して、有意に1年後の無再発率が高かった事を報告している(図3)<sup>9)</sup>。すなわち、SDNSに対してリツキシマブ投与後に免疫抑制薬、特に腎毒性がない代謝拮抗薬を後療法として継続する事は、再発の防止に有効である。現在、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)」が先進医療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)として実施されている。将来、MMFの難治性ネフローゼ症候群に対する保険適応が期待されている。

小児難治性FRNS/SDNSへのリツキシマブは、ステロイド薬の著明な減量効果があり、患児のQOLを改善する。私たちは、難治性SDNSに対してリツキシマブを使用した13名の患者において、ステロイド減量効果による低身長改善(-1.6SD(リツキシマブ前)vs -0.8SD(同後))、さらに体重に関しても12名で肥満の改善を認めたことを報告した<sup>10)</sup>。さらに、ネフローゼ症候群患児の学校生活における満足度について様々な項目調査を行い、再発防止のために使用している薬剤と満足度の高さを点数化して評価した。その結果、“再発防止の免疫抑制薬の使用なし群”の患者が12.2±1.08点、“リツキシマブ以外の免疫抑制薬を継続的に使用している患者群”は9.3±0.78、“リツキシマブを使用した患者群”は11.2±1.11点であった。使用なし群“と”リツキシマブ使用群“の患者間の有意差は認めないが、使用なし群“と”リツキシマブ以外の免疫抑制薬使用群“との間には有意差を認めた(p=0.042)。この結果は、リツキシマブを使用した患者は、過去にリツキシマブ以外の免疫抑制薬を使用されていたが再発が多く、次の治療としてリツキシマブを導入された経緯があることを反映している。その後、リツキシマブにより著明

に再発が減少し、ステロイドの副作用の減少や通院・入院回数が減ったために満足度が回復したものと推定された。これらの二つの事実から、リツキシマブは重症のネフローゼ症候群患児の日常および学校生活の質を改善する薬剤であると考えられた<sup>11)</sup>。

#### 4. 小児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療法の開発

小児SRNSに対する治療は、小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013にも掲載されているように、シクロスポリンとステロイドパルス療法が基本である<sup>12~14)</sup>。この治療により70-80%のステロイド抵抗性患者が寛解を得る。しかし寛解導入が困難な患児や、一旦寛解するも再度ステロイド抵抗性を示す患児は、末期腎不全への進行の危険性が極めて高い。このような場合、血漿交換、LDLアフェレーシスなどが用いられることが多いが、その効果は限定的である。2007年、Baggaら<sup>15)</sup>は、複数の免疫抑制薬療法を用いても、ネフローゼ状態が持続する小児SRNS患者5名(2.8-15歳)に、リツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>/回、最大投与量500mg/回)の4回投与を行ったところ、5名中3名が寛解、2名が部分寛解し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量が可能となったと報告した。これがSRNSに対する、世界初のリツキシマブ療法の報告である。その後、彼らは33名のSRNSに対してリツキシマブを投与し、完全寛解9名、部分寛解7名で、17名(51.5%)が無効であり、当初の期待ほどの効果は得られなかったことを報告している<sup>16)</sup>。さらに、観察期間が短い小児SRNSに対するリツキシマブ使用群と非使用群のランダム化比較試験では、無効であると報告されている<sup>17)</sup>。一方、私たちの研究では、10人(2歳-14歳)のシクロスポリン、ステロイドパルス療法が無効であった難治性SRNS患者に対してリツキシマブを投与し、投与後2-4週ごとにステロイドパルス療法を併用し、さらに免疫抑制療法も継続使用したところ、7名の患者で完全寛解を1名で部分寛解を得た。2名は治療抵抗性で末期腎不全に進行した<sup>18)</sup>。その後も症例数を重ね、23名中18名に効果を認めた(完全寛解12名、部分寛解6名)。私たちの研究は、過去の報告と比較し完全寛解率が極めて高いが、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬を併用した、多剤による強力な治療が奏功している可能性が高い。SRNSを主徴とする巣状糸球体硬化症は小児腎不全の第2位の原因疾患であり、従来の治療への抵抗性SRNSに対するリツキシマブ療法への期待は大きい。現在、前述のJSKDC07試験と同様に、先進医療Bのもと「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」が実施されている(JSKDC08試験)。

#### 5. リツキシマブ療法の使用上の注意

2014年8月にリツキシマブが難治性ネフローゼ症候群に対して承認され、小児・成人合わせて1000人以上に使用

されている。リツキシマブ療法の最も多い副作用は、投与後24時間以内に発現する投与時副反応であり、半数以上の患者で認められる。そのほとんどは、投与後3時間以内に出現し、アレルギー反応に類似した発熱、悪寒、頭痛、かゆみ、発疹、咳、血管浮腫、多汗、めまい、倦怠感などを認める。対症療法や投与速度の緩徐化などの対応が必要な場合もあるが、経過観察のみで改善することが多い<sup>19)</sup>。一方、比較的頻度が高く、かつ、より注意を払うべき副作用は、B細胞枯渇期間中の無顆粒球症であり、5%程度の患者に発生する<sup>20)</sup>。患者のほとんどは感染症を契機に無顆粒球症が顕在化するが、速やかな抗菌薬やG-CSF投与により軽快することが多い。リツキシマブ投与後の患者が発熱した場合は、必ず顆粒球数を検査すべきである。リツキシマブは、ネフローゼ症候群を含め様々な疾患に使用されるようになってきたが、近年、投与後にB細胞の機能障害を生じ、低ガンマグロブリン血症が遷延する患者の報告が散見され、一部はガンマグロブリンの定期補充を必要とする。原因究明と解決法の確立が課題であり<sup>21, 22)</sup>、本症への市販後調査の結果が待たれる。さらに、間質性肺炎、進行性多巣性白質脳症、肝炎ウイルス感染者における劇症肝炎、カリニ肺炎などの重篤な副作用にも注意を要する。リツキシマブは、従来からネフローゼ症候群に使用されてきた、古典的な免疫抑制薬より重篤な副作用も多く、使用時には十分な注意が必要である。私たちもリツキシマブ投与後に、カリニ肺炎を合併したSDNSの患者を経験したが、本来CTや胸部単純撮影でびまん性のすりガラス状陰影を呈する所見が特徴であるにも関わらず、結節状の多発性肉芽腫像を形成していた<sup>23)</sup>。このように、リツキシマブによるB細胞の枯渇下では、感染症が非典型的あるいは重篤な像を呈する可能性に留意すべきである。また、抗体価が上がらないため、抗体価による診断は困難であり、病原体の検出かそれに準じた検査が必要となる。

#### 6. おわりに

リツキシマブ療法の開発は、難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者の予後を著明に改善した。今後も、新たな分子標的療法が開発され、腎臓疾患治療に大きなパラダイムシフトをもたらし、将来は多くの疾患予後を改善させるであろう。その一方、これらの薬剤には従来の免疫抑制薬では経験することが稀な副作用も多く、その使用と適応には十分な注意が必要である。

- 1) Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, et al. Japanese Pediatric Survey Holding Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). Clin Exp Nephrol. 2017; 21: 651-657.
- 2) 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.
- 3) 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.
  - 4) 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.
  - 5) Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1273-1281.
  - 6) Kamei K, Ishikura K, Sako M, et al. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 2071-2078.
  - 7) Sellier-Leclerc AL, Baudouin V, Kwon T, et al. Rituximab in steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1083-1089.
  - 8) Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 257-264.
  - 9) 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.
  - 10) Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K. Impact of rituximab on height and weight in children with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1373-1379.
  - 11) 中村陽子, 竹鼻ゆかり, 朝倉隆司, 他. 難治性特発性ネフローゼ症候群患児における学校生活の現状と満足度. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2014; 27: 119-129.
  - 12) 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療 東京. 診断と治療社 2013; pp. 25-29.
  - 13) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-2185.
  - 14) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 765-771.
  - 15) Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 2751-2752.
  - 16) Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 96-106.
  - 17) Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1117-1124.
  - 18) 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.
  - 19) Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1193.
  - 20) Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 91-96.
  - 21) Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, Lam F, Bonagura V. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 594-600.
  - 22) Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM* 2014; 107: 821-828.
  - 23) Sato M, Ito S, Ogura M, et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 145-149.

## ランチオンセミナー2

小児造血細胞移植における薬の使い方  
—新しいGVHD予防と合併症対策—

松本 公一

国立成育医療研究センター 小児がんセンター

How to prescribe Medication to prevent Graft-versus-host disease and  
Complications in Pediatric Stem Cell Transplantation

Kimikazu Matsumoto

Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

## はじめに

造血細胞移植の適応は、10年前と比較して随分と様変わりをしている。慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対するイマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤の開発、急性リンパ性白血病の微小残存腫瘍(MRD; minimum residual disease)を用いた適切なリスク分類の進歩などによって、本当に造血細胞移植を必要とする小児がん患者は少なくなってきたことは事実である。しかし、先天性免疫不全症やある種の代謝疾患、先天性骨髄不全症など、依然として造血細胞移植が必要な小児疾患は多く、いかに上手く移植を行うかが課題となる。

本稿では、新しい造血細胞移植の方法を紹介すると共に、造血細胞移植後の合併症として重要な「微小血管障害(TAM; transplant-associated microangiopathy)」の対策に使用する薬剤について私的に解説する。あくまで、私的な考察であるのでエビデンスレベルは低く、さらに通常の添付文書にある薬剤の使用方法を逸脱する内容も含まれていることを、ご容赦願いたい。

## 移植後大量シクロフォスファミドによるHLA半合致ドナーを用いた造血細胞移植

近代骨髄移植の三つの技術革新は、1) 組織適合性の発見 2) 免疫抑制剤の開発 3) 移植前処置の開発にある。シアトルのED.トーマス博士は、1990年に白血病に対する骨髄移植療法の確立によって、ノーベル医学賞を受賞したが、その時には、現代のように、それほど副作用なくミスマッチ移植を施行可能な方法が編み出されるとは予想できなかったに違いない。それほど、移植後大量シクロフォスファミド(PT-CY; post transplant cyclophosphamide)によるHLA半合致ドナーを用いた造血細胞移植(ハプロ移植)は、衝撃的で、突如として世に現れ、瞬間に造血細胞移植の世界を席卷することとなる。

PT-CYによるハプロ移植は、Johns Hopkins大学のLuznikらにより開発された新しいGVHD(Graft-versus-Host disease)予防法による造血細胞移植で、移植後の3日目と4日目にCYを50mg/kg使用することによって、GVHDを引き起こす活性化したリンパ球のみを選択的に障害し、移植された幹細胞は障害されないという画期的な移植法である(図1)<sup>1)</sup>。移植後に標準的な免疫抑制剤を投

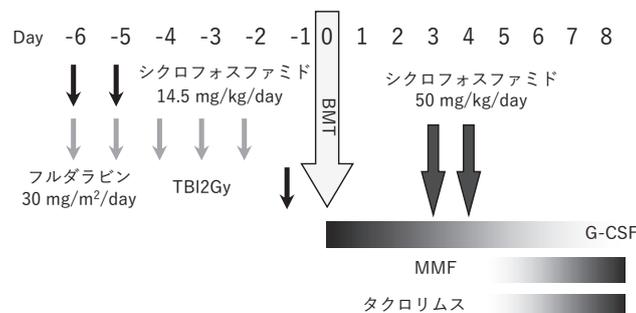


図1. 移植後大量シクロフォスファミドによるHLA半合致ドナーを用いた造血細胞移植

Luznikらの原法では、移植前処置としてフルダラビン+シクロフォスファミド+2GyのTBIを前処置として、ハプロ移植を行っている。移植後Day5からタクロリムスとMMFを使用する。

与した患者では、血液中の制御性 T 細胞の回復は遅いが、PT-CY を用いた患者では、制御性 T 細胞の数が多くなり、急性 GVHD、慢性 GVHD の減少につながるとされている。

PT-CY による GVHD 抑制効果は非常に高く、急性 GVHD のみならず慢性 GVHD の発症も抑制することが示されている。また、生着率には影響せず、移植後の感染症発症率を上げないということから、まさに理想的な GVHD 予防法と考えられる。最近では、ハプロ移植のみならず、単独で HLA 一致の血縁者間および非血縁者間骨髄移植にも、PT-CY は応用されつつある<sup>2,3)</sup>。ブズルファン (BU)+CY を前処置とした 117 例の血液悪性腫瘍患者の報告では、II 度から IV 度の急性 GVHD は 43%、III 度以上の急性 GVHD は 10% であり、慢性 GVHD の累積発症率は 10% と、従来の GVHD 予防法に劣らない結果が報告されている。日本でも臨床試験が始まり、同様に良好な成績が報告されつつある<sup>4)</sup>。

その反面、移植後に患者の状態が悪くなってしまう場合に、PT-CY を施行できるかという現実的な問題と、ハプロ移植の目的の一つである強い GVL (graft-versus-leukemia) 効果の意義が薄れる可能性があることが課題である。しかしながら、少子化から血縁ドナーの欠如、再発・難治例に対して非血縁者間骨髄移植を待てない状況が増えていることから、比較的容易にドナーを得やすいハプロ移植を、より安全に施行できる方法として、PT-CY は期待されている。さらに、PT-CY は、新たな GVHD 予防法に留まることなく、移植医療そのもののあり方を変える可能性があるかもしれない。

## 消化管 TAM

移植関連微小血管障害 (TAM; transplant-associated microangiopathy) は、細動脈を主体とする微小血管の内皮障害に基づく虚血性、出血性の臓器障害と定義されている<sup>5,6,7)</sup>。古典的には、TAM 病変の主体は腎臓や中枢神経系にあったが、平林が、2000 年に TAM がすべての臓器に系統的に起こりうることを報告し、ここに真の TAM の概念が完成されたと言っても良い<sup>8)</sup>。その後 2004 年 Nishida らが GVHD 標的臓器である消化管にも TAM が発症することを報告し<sup>9)</sup>、現在では、消化管 TAM は、TAM の一病型として認知されている。

消化管 TAM (iTAM; intestinal transplant associated microangiopathy) の臨床症状は、強度の腹痛を伴う重篤な下痢であり、時に血便を認める。腹痛は激烈であることが多く、モルヒネなどの鎮痛剤投与が必要なことが多い。まさに“痛む (i-ta-m)”というネーミングがしっくりくる。

TAM の発症要因の一つとして、Jodele らは CFHR3-CFHR1 の欠失の関与を報告した<sup>10)</sup>。TAM を発症した 6 例 (83%) に CFHR3-CFHR1 欠失が認められ、健常白人の欠失頻度が 5% 未満とされることから、TAM 発症に補体副経路の遺伝学的な関与があることを示した。さらに、H 因子に対する自己抗体の検出も TAM を発症した同種移植 3 例

全てに認められたと報告しており、興味深い。

## TAM 治療および予防の三種の神器

完成された TAM の治療が困難であることは、焼け落ちた火事場を修復することが困難であることに似ている。だからこそ、TAM の治療を考えた場合、火事のおこりうる原因を取り除き、かつ初期消火に全力を尽くすべきであると考えている。TAM は、シクロスポリン、プログラフなどのカルシニューリン阻害剤の副作用という側面が高いことから、まずは、それらの減量ないし中止と別の免疫抑制剤への変更が重要である。免疫抑制剤を減量することによって、潜在する GVHD が悪化することがあり、注意が必要であるが、免疫抑制を強化することは避けるべきである。Inamoto らの報告では、免疫抑制を減弱した場合の非再発死亡率は 25% であるのに対して、何らかの増強を行った場合の非再発死亡率は 52 ~ 100% であった<sup>11)</sup>。

免疫抑制剤の減量以外に、私は、TAM 薬物治療および予防の三種の神器として、ダナパロイド (オルガン®)、リコンビナントロンボモジュリン (リコモジュリン®)、liposomal dexamethasone (リメタゾン®) を挙げている。それぞれ使用するタイミングは異なり、役割も異なっているが、造血細胞移植において絶妙のプレーヤーとなると考えている (図 2)。これらの TAM に対する治療薬は、先手必勝の薬剤である。昨年の欧州造血細胞移植学会において、ヘルシンキ大学の Ruutu 先生とお話しする機会があったが、彼も「SOS (類洞閉塞症候群; sinusoidal obstruction syndrome), TAM の”smell”を感じる事が重要だ」と述べていた。もちろん、薬剤を適応症に従って使用することは大切であるが、病態が完成する前に先んじて対策を講じなければならないことが、移植医療には少なからず存在すると考えている。

### 1) ダナパロイド (オルガン®)

ダナパロイドは、低分子量ヘパリンの一種で、アンチトロンビン (AT) 依存性に抗凝固活性を発揮し、非常に強力な抗 Xa 活性を有している。抗 Xa/トロンビン活性比が、標準ヘパリンの 22 倍とされ、血中半減期が 20 時間と長いことが特徴である。小児では 30 単位/kg を 12 時間ごとに使用する。Sakaguchi らによれば、ダナパロイドを SOS 予防薬として使用したところ、SOS の発症率を 15% から 2% に減らすことができたと報告している<sup>12)</sup>。TAM 発症予防効果についての報告は現在のところないが、有用な薬剤であると考えられる。実際に、名古屋第一赤十字病院小児医療センターでは、SOS 予防薬としてダナパロイドを使用し、非血縁者間造血細胞移植の際に HLA を可能な限り合致させたところ、SOS の発症抑制と共に、TAM の発症率も減少したという。SOS 発症と TAM の発症は緊密な関係にある。どちらも血管内皮障害に基づく病態ということで共通点はあるのだが、TAM 発症の引き金となるカルシニューリン阻害剤が、主に肝代謝であることも影響すると考えられる。

### 2) リコンビナントロンボモジュリン (リコモジュリン®)

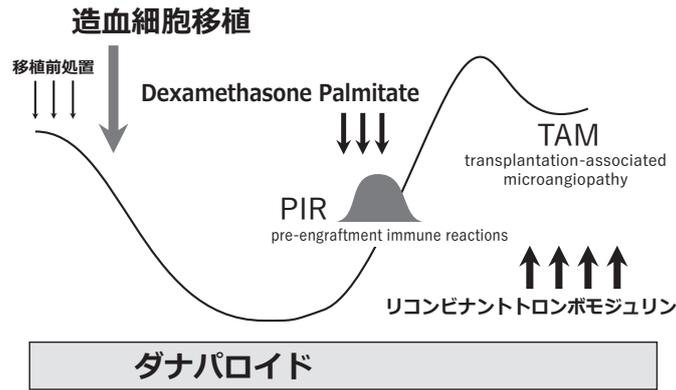


図2. 造血細胞移植後の「三種の神器」を使用するタイミング（私案）

ダナパロイドは移植前処置開始時から使用し、Dexamethasone PalmitateはPIR(pre-engraftment immune reactions)発症時に使用する。リコンビナントトロンボモジュリンはTAM発症比較的早期に使用する。

リコンビナントトロンボモジュリン(rTM; リコモジュリン®)は、ヒトトロンボモジュリンの活性化部位を含む細胞外ドメインのみを可溶性分子とした遺伝子組み換え製剤である。トロンボモジュリンは、トロンピンと結合して抗凝固活性を発揮するとともに、凝固阻止因子であるプロテインCを活性化プロテインC(APC)に転換する作用がある。さらに、抗炎症作用、細胞保護作用、補体制御作用を有する。DICに対してのみならず、移植後のSOS, capillary leak syndrome, TAMの治療に対して有効である報告が増えてきている<sup>13, 14)</sup>。さらに近年、カルシニューリン阻害剤による血管内皮細胞障害を防御する可能性が報告されている<sup>15)</sup>。使用するタイミングは、おそらく血小板輸血の不応性が出現した場合や、血清ビリルビンの軽度上昇を認めた時ではないかと考える。あるいは、腹部エコーにより、門脈血の逆流が認められたときであろう。

### 3) Dexamethasone Palmitate (リメタゾン®)

Dexamethasone Palmitate (リメタゾン®)は、デキサメサゾンエステル体とすることにより脂溶性を高め、脂肪粒子中に封入したステロイド乳剤である。活性化マクロファージに選択的に取り込まれ、その活性を低下させる作用がある。TAMのeffector cellはrecipient type tissue resident macrophageである可能性が高く、その意味でもリメタゾン®の効果は期待される。Nishiwakiらの報告でも、移植後の血球貪食症候群に対して使用し、効果を上げている<sup>16)</sup>。活性化マクロファージはTAMなどの血管内皮細胞傷害に関与している可能性があることから、生着前後のマクロファージが原因と考えられるイベントに使用することで、TAMそのものの発症を予防する可能性が示唆される。使用するタイミングは、TAMの原因の一つとなるマクロファージに活性化がおこっている時である。具体的には、生着症候群や生着前免疫反応(PIR; pre-engraftment immune reaction)<sup>17)</sup>と呼ばれるイベントを収束させるタイミングではないかと考えている。PIRは生着から96時間以前に発症するもので、生着症候

群は生着から96時間以内に発症するものであるが、共にマクロファージの活性化の関与が推定されているため、リメタゾンの使用は理にかなっていると考える。ただし、リメタゾンはステロイドであることから、感染症による発熱を否定することが重要である。リメタゾン®は、2.5 mg/m<sup>2</sup>を3日間連続で投与することを基本としている。その後は、発熱などの症状をみて、1日以上の間隔を開けてオンデマンドで投与を行うが、3~4回以上の追加投与が必要な場合は、メチルプレドニンなどの投与を考慮することとなる。

### 4) その他の薬剤

三種の神器以外の薬剤としては、SOS, TTPに対して良好な成績が報告されているデフィプロタイドは有用な薬剤であるかもしれない<sup>18)</sup>。single-strandのpolydeoxyribonucleotideで、血管内皮細胞に結合して、PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, thrombomodulin, tPAの分泌を上昇させ、TNF $\alpha$ によるapoptosisを阻止する作用がある。また、血管内皮細胞の接着分子の発現と機能を変化させる働きもあるとされている。抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用と血栓溶解作用を持ちながら、出血などの副作用はないとされている。SOSに関して、デフィプロタイドは、36%の奏効率が得られており<sup>19)</sup>、TTPに対しても12例中6例が生存しているという報告がある<sup>20)</sup>。予防的に投与することで、SOS発症抑制が報告されており、TAMに対しても予防効果の期待できる薬剤である可能性がある。

### おわりに

繰り返しになるが、以上の薬剤の使用方法は、あくまで個人的なもので、かつエビデンスレベルの低いものであり、本稿には、通常の添付文書にある薬剤の使用方法を逸脱する内容が含まれていることを強調したい。

ED.トーマス博士は、「布を構成する1本1本の糸を同定することは難しいが、自分の生き方やアイデアが多くの人々

やグループとの触れ合いの中で紡ぎ合って初めて全体像が現れる」とお話しされたそうである。(森下剛久：JSHCT ニュースレター No.48 2012.11) 移植医療は、人と人の善意をつなぎ、永遠に続く関係性を基盤として成り立っている。日本造血細胞移植学会のロゴマークは、松本が作成したものであるが、最後にこのマークの基本コンセプトを、発表時の資料から引用して、この稿を閉じたいと思う。

「造血細胞は一つの細胞から、無限大に増殖し、その可能性も無限大であると考えます。また、人と人のつながりも永遠であります。この細胞と人とのつながり、綿々と続く関係を、メビウスの輪と細胞増殖により表現しました。この輪は“和”に通じます。医者、看護師、その他コメディカルの人々、患者さんとの“和”が永遠に続くことを、願っています。」

- 1) Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.
- 2) Luznik L, Bolan-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010;115:3224-3230.
- 3) Jacoby E, Chen A, Loeb DM, et al. Single-Agent Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Human Leukocyte Antigen-Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric and Young Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:112-118.
- 4) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1646-1652.
- 5) George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK SG. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004;44:294-304.
- 6) Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571-575.
- 7) Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92:95-100.
- 8) 平林紀男. Thrombotic microangiopathy (TMA) (1) GVHD 標的臓器における TMA の発生. *臨床血液* 2000;41:491-495.
- 9) Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1143-1150.
- 10) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Early clinical indicators of transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric neuroblastoma patients undergoing auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:682-689.
- 11) Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2013;121:5098-5103.
- 12) Sakaguchi H, Watanabe N, Muramatsu H, et al. Danaparoid as the Prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood hematological malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1118-1125.
- 13) Sakai M, Ikezoe T, Bandobashi K, Yokoyama A. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus with recombinant human soluble thrombomodulin. *Thromb Res* 2010;126:e392-393.
- 14) 岡田恵子, 堀野朝子, 山崎夏維, 他. リコンビナントロンボモジュリンが奏効した 臍帯血移植後微小血管障害. *臨床血液* 2011;53:235-239.
- 15) Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, Honda G, Furihata M, Yokoyama A. Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2259-2270.
- 16) Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, et al. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: Macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol* 2012;95:428-433.
- 17) Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation*

- 2005;80:34-40. ST-Early immune reaction after reduced-in.
- 18) Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Defibrotide for Patients with Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: Interim Results from a Treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:997-1004.
- 19) Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005-1017.
- 20) Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:542-543.

## 共催セミナー1

# 安全な薬の使い方 –安全な投薬のための職員教育 –医療安全管理者・看護師の立場から–

中田 尚子

埼玉県立循環器・呼吸器病センター, (前) 埼玉県立小児医療センター

Education of Safe Medication for Medical Staff from the Viewpoint of a Medical Safety Manager and Nurse

Naoko Nakada

Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, Former Saitama Children's Medical Center

安全な投薬のために構築されたシステムは成人では有効であっても、小児では有効に働かないことが多い。例えば、電子カルテが有している最大投与量以上の処方に対して出現するアラート機能である。アラートが出現することで、処方内容が過剰投与に至っていることを気づかせ、過剰投与を回避することができる。このアラート機能を活用するには最大投与量の設定が必要不可欠である。しかし、小児においては対象としている子どもの体重は400g～40kg以上と100倍以上の差があること、同じ薬剤でも治療目的により最大投与量が異なることから、最大投与量の設定はほぼ不可能な状況である。「人は誰でも間違える」ため、医療安全の観点からは人に依存しない医療安全システム（以下システムとする）を構築することが重要である。しかし、最大投与量の設定でさえも小児医療においては限界があり、人に依存せざる負えない状況にある。

人に依存せざる負えないシステムが多い小児医療において、安全な医療を提供するためには、その「人＝職員」を教育することが重要である。安全な投薬を目指して埼玉県立小児医療センターで取り組んでいる薬剤に関するインシデント防止策、特に職員教育について述べる。

### 【施設紹介】

埼玉県立小児医療センターは病床数300床、平成27年度病床利用率71.1%、平均在院日数12.1日、職員数780名の三次救急医療機関で、埼玉県唯一の小児専門病院である。平成28年12月に所在地のさいたま市岩槻区からさいたま新都心に移転し、病床数増加・機能拡大を図ることが決定している。医療安全管理室は独立した部門で副病院長兼室長1名と医療安全管理者1名、事務職員1名で構成されている。(筆者は平成23年4月から平成27年3月まで医療安全管理者として活動していた。)

### 【薬剤に関するインシデントの概要】

日本医療機能評価機構による医療事故情報収集事業に

おける平成26年度事例情報参加登録申請医療機関からの報告件数は29,736件、このうち薬剤に関する報告件数は11,524件(38.8%)で、報告事例の中でも最も高い割合を占めていた。薬剤に関する報告件数の内訳は1.無投薬1034件、2.過剰投与414件、3.過小投与380件、4.投与時間・日付間違い322件、5.処方忘れ321件であった(図1)。

埼玉県立小児医療センター平成26年度インシデント・アクシデント報告件数は1,794件で、このうち薬剤に関する報告件数は31.9%で医療事故情報収集事業における公表データと同様の傾向にあった(図2)。

### 【無投与に関する要因と対応策】

薬剤に関する報告件数で最も多かったのは無投与である。無投与は小児に特有の医療事故ではなく、どの施設においても発生する医療事故である。その発生要因は大きく3つあり、①指示の見落とし、②タイムプレッシャー、③多重課題である。①指示の見落としは人の認知特性や指示の複雑化により起こる。②タイムプレッシャーは時間で実施する業務に気を取られ、確認業務に影響を与え、発生する。③多重課題は同じ時間に多くの業務が集中し、それらの業務全てに対応できないこと、忘却によって発生する。これの発生要因を低減するためにはシステム構築やマニュアルの周知徹底・シミュレーショントレーニング・チームトレーニングなどの教育が有効である。

### 【過剰投与に関する要因と対応策】

過剰投与は薬剤に関する報告件数で2番目に多い事故である。過剰投与の発生要因は①処方間違い、②監査誤認、③患者誤認、④重複投与、⑤薬剤溶解など準備間違いなどがある。①処方間違いは計算間違い・知識不足、電子カルテの入力間違い、体重測定間違いなどから発生する。②監査誤認は計算間違い、見間違いなどのヒューマンエラーなどによって起こる。③患者誤認は電子カルテ入力間違い、投

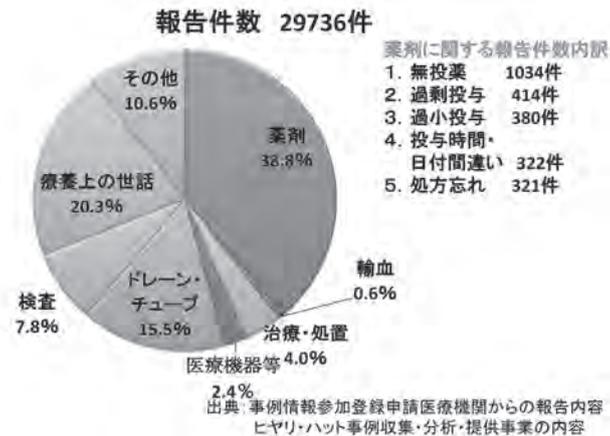


図1. 日本医療機能評価機構  
平成26年度 薬剤に関する報告件数の割合

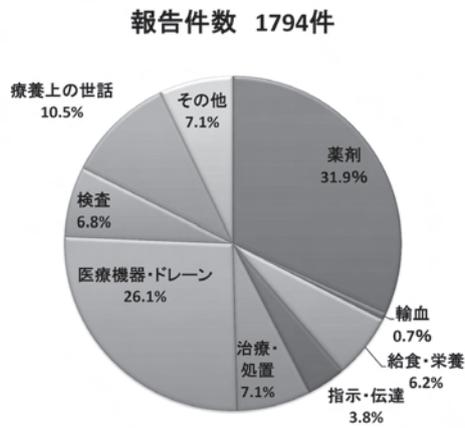


図2. 埼玉県立小児医療センター  
平成26年度 インシデント・アクシデント報告件数

与する子どもの間違いで発生し、患者確認行動の規定無視によって起こる。患者誤認から過剰投与が発生するのは子ども一人ひとりの体重が異なるためである。これは子どもの「成長」という特徴が影響する小児医療の特徴的なインシデントと言える。薬剤投与の患者誤認は子どもに不要な薬剤を投与するだけでなく、過小・過剰投与も引き起こす。④重複投与は忘却やシステムエラー、引き継ぎの不備などのチームエラーによって発生する。⑤薬剤溶解など準備間違いは薬剤溶解時の計算間違い、忘却や業務中断によって必要量以上に準備してしまうことなどにより発生する。これらの発生要因を低減し、過剰投与を防止するためには安全な薬剤投与のために構築されたシステム・規定を職員一人ひとりが遵守することが最も重要である。職員がシステムを遵守することは職員一人ひとりの知識・倫理観が大切になるが、これは組織の医療安全文化を醸成するチームトレーニング=職員教育を通して実現可能なことである。

### 1. 正しい体重測定による過剰投与防止策

過剰投与防止策の一つとして、正しい体重測定がある。正しい体重測定とは次の6点を実施・確認する。①正しい患者（患者の同定）、②患者と電子カルテの選択患者の一致、③体重測定方法、④体重計の数値の読み間違い防止策（指さし呼称）、⑤電子カルテへの正しい数値の入力（指さし呼称）、⑥前回体重測定値との体重入力値の比較（増減確認）

体重測定間違いによるインシデントとして1.5倍量の過剰投与というインシデントが発生した。外来通院中の3500gの乳児の体重が5300gと入力され、メチルジゴキシン（ランラピッド）が処方された。約2週間後、血中濃度を測定したところ、血中濃度が高値を示した。原因究明の結果、カルテに記載されている今回の体重が前回測定値より大幅に増加していた。前回当院への受診直前に近医で測定した体重は3500gであった。体重測定値の読み間違いか、カルテへの記載間違いかは不明であるが、前回の体重測定値が間違っていたこ

とが判明した。

発生したインシデントを受け、実施した対応策は次の7点である。①院内職員へのインシデントと対応策の周知徹底、②子どもの体重測定の意味と重要性についての再教育、③前回体重測定値との比較（増減の確認）、④前回体重測定値との比較により異常と判断された場合は再測定の実施、⑤再測定後も前回測定値と大きく異なる場合は医師への報告、⑥家族参画で家族に直近の測定値を確認、⑦乳児は1回の測定で2度計測（1度目と2度目の測定値比較の実施）

その他、電子カルテシステムの体重表記は測定値を入力すると、上書きしていくように構築されている。しかし、小児医療において「体重」は非常に重要な情報であるため、上書きではなく、最上段に入力値を挿入していくように直近の測定値、次の段に前回測定値というように、全ての履歴が表示できるよう電子カルテシステムのカスタマイズを実施した。

## 2. 患者誤認防止策

患者誤認防止策として患者確認行動・指さし呼称などは平成23年度以前から看護部を中心に実施されていた。看護部を中心に実施されていたため、看護職以外ではどのタイミングで患者確認行動・指さし呼称を実施することが有効なのか、システムが構築されていなかった。そこで、平成23年度から患者確認行動・指さし呼称のシステムを構築し、実施している。

構築したシステムは患者確認行動のPDCAサイクルを回すことで(1)患者確認行動の統一化、(2)患者確認行動の周知徹底、(3)患者確認行動の遵守状況の自己・他者評価、(4)評価結果の公開とフィードバック・再改善である。更に患者確認行動に関する具体的行動や方法を決定した。決定した内容は次の通りである。①ネームバンド作成・装着時の手順の統一、②4パターンの患者確認行動の決定と実施、③ダブルチェック方法の決定と実施、④各部署、部門における患者確認行動が必要になる場面の洗い出しと可視化、⑤指さし呼称活動と他者評価

### (1) 患者確認行動の統一化・(2) 患者確認行動の周知徹底

①ネームバンド作成・装着時の手順の統一化とは、ネームバンドの装着は入院直後に実施するが、装着前に必ず作成したネームバンドを家族に見てもらい確認する、家族不在時には医療者間でダブルチェックを実施してから装着することを決定した。これは作成したネームバンドと患者の同定を確実に実施するためである。

②4パターンの患者確認行動の決定とは、小児医療の現場では成人とは異なり、自分の名前・生年月日を名乗ることができない患者が多い。そのため、自分の名前を名乗ることができない患児を含めた患者同定方法を構築した。a.ネームバンド、電子カルテ画面、点滴などの対象物を指さし呼称で確認する、b.医療者がフルネームで患者の名前を確認する、c.患児・家族に名前を名乗ってもらう、d.電子カルテ画面、注射指示箋、点滴などに書いてある患児の名前を患児・家族に読み上げてもらい確認する。注射薬の患者誤認防止策

としては電子カルテによる三点認証があり、必ず正しいタイミングで認証を実施する。注射薬の三点認証はネームバンドにQRコードを付け実施できるようにした。これは既存の電子カルテシステムの三点認証はネームバンドにバーコードが印字されているが、バーコードの幅が長く、子どもの手首にネームバンドを巻くと読み取れないという事象が他施設で起きていると聞いていたからである。そこで、バーコードではなく、QRコードを採用し、認証ができない状況をできる限り減らし、実施可能な三点認証を構築した。

③ダブルチェックに関してはダブルチェックの実施方法が人によって異なっていた。そこで、ダブルチェックの方法はリチェック式に統一することに決定した。リチェック式は二名による時間差での確認方法で、一名ずつ時間差でシングルチェックを実施することで、二名による確認がされたというダブルチェック方法である。

④各部署、部門における患者確認行動が必要になる場面の洗い出しと可視化は各部署、部門で4パターンの患者確認行動が必要になる場面の洗い出しを医療安全管理室と共に実施した。そして、患者確認行動実施の強化場面を決定した。その結果、医師は電子カルテによる患者選択場面、薬剤師は処方受付場面・薬剤準備場面・払い出し場面、看護師は薬剤投与に関する指示受け場面・薬剤準備場面・投薬直前直後場面、その他の職種もIDカード預かり場面、検査実施直前場面などを強化場面とした。その場面について各部署・部門が作業手順に沿ってチェックリストを作成した。この一連のプロセスにより患者確認行動を部署・部門ごとに可視化することができた。そして、そのチェックリストに基づき、患者確認行動の周知徹底を図った。

患者確認行動の周知徹底方法として、構築された4パターンの患者確認行動は「みんなで守ろう医療安全」と題し、2つのことを目的にポスターを作成し（図3）、院内に掲示した。2つの目的は次の通りである。①職員の患者確認行動の周知徹底を図る、②患者・家族に職員が実施する患者確認行動について理解を深め、患者・家族もチーム医療の一員として患者確認行動に参画する。

### (3) 患者確認行動の遵守状況の自己・他者評価

⑤指さし呼称活動と他者評価は④で作成したチェックリストの作業手順に基づき、部署・部門で作業手順について周知徹底を図り、自己・他者により遵守状況を定期的に評価していくシステムを構築した。定期的な評価は年3回（6月、10月、2月）同一職種による評価と多職種から構成されるリスクマネージャーグループによる評価を実施することとした。更に患者確認行動の実施状況を患者・家族にも評価してもらうために用紙を作成し、外来・病棟で患者・家族にその用紙を配布し、評価を実施してもらうこととした。これも患者・家族に職員が実施する患者確認行動について理解を深めてもらい、参画してもらうこと、職員はいつも患者・家族に見られているという意識を持つことを目的に構築した。

### (4) 評価結果の公開とフィードバック・再改善

⑤を実施し、得られた結果は個人、部署・部門、院内全体へ周知徹底状況をフィードバックし、改善を図るようにした。また、11月を医療安全強化月間と称し、患者・家族からの評価結果を患者・家族、職員等が最も目にする場所に掲示し、公表した。また、経年的に取り組んでいることで、変化が起きているのが明らかになるよう経年比較で、掲示した(図4)。

**【看護師教育 安全な投薬のために 患者確認行動の統一化】**

入院中の子どもに投薬を実施するのはほとんどが看護師である。安全な投薬のために看護師教育は非常に重要である。

看護師が実施している教育目的は薬剤準備から投薬までのプロセスの統一化(標準化)を図ることである。具体的には①感染管理の視点も含めた確認行動の統一化を図る、②DVDなどの視覚教材を作成し薬剤準備から投薬までのプロセスを可視化する、③シミュレーション教育を用いて新採用看護師教育を実施する、④薬剤投与量など薬剤に対する知識の向上と確認のためのツールの作成と活用、上記4点である。

この中でDVDという視覚教材を作成した目的は①新採用看護師教育に用いて投薬手順の統一化を図る。②毎年4月に各部署に作成したDVDを配布し、現任看護師の投薬手順の再確認を行い、新採用看護師に正しい方法でOJT(On

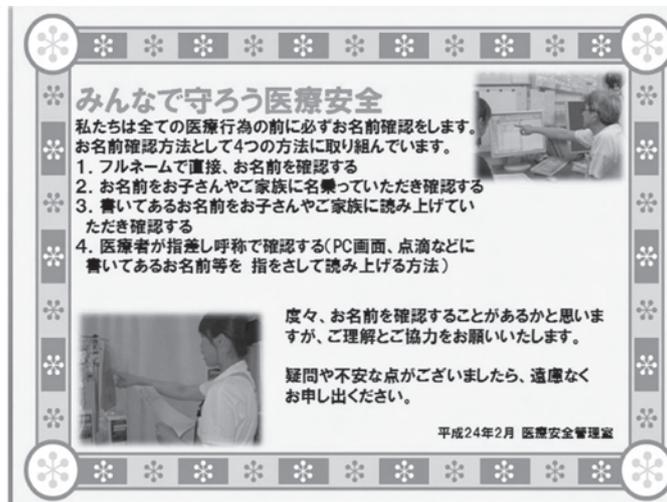


図3. 「みんなで守ろう」ポスター

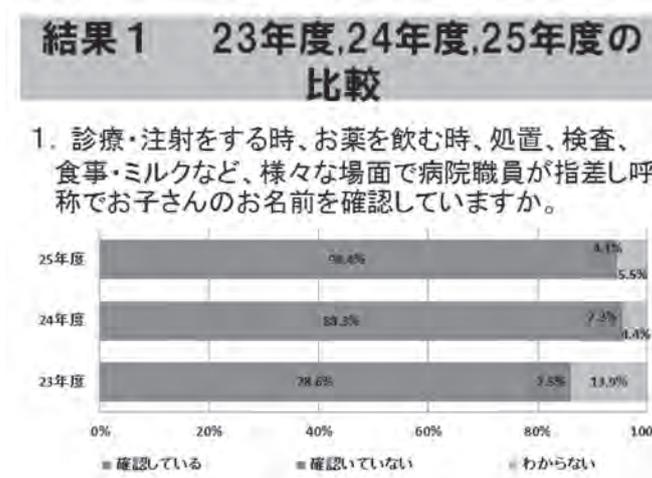


図4. 患者・家族の患者確認行動調査結果

the Job Training) を実施する。③患者確認行動の周知徹底の強化である。

DVDは指差し呼称による患者確認方法、シングルチェック時の6R(正しい氏名, 正しい薬, 正しい量, 正しい時間, 正しい投与経路, 正しい投与目的)の確認方法, 確認のタイミングを映している。DVDの一部を図5に示す。

**【全職員教育：医療安全文化の醸成のためのチームトレーニング：チーム STEPPS の導入】**

安全な投薬のためにシステムを構築しても、職員一人一人がシステムを遵守する風土、疑問を感じた時に声に出して、疑義を訴えることができる風土など、組織風土も整えていかなければ、安全な投薬を実施することはできない。例えば、「このお子さんの体重に対して、この薬剤投与量は多すぎる」と思ったときに、すぐに声に出して伝えることができる風土である。また、伝えられたときに、業務を中断し、きちんと聞く姿勢になることができる職場風土も大切である。このような職場風土は自然と構築されるものではなく、意図的に作り上げていくことが重要で、チームトレーニングにより作り上げることができるものである。

それがエビデンスに基づいたチームトレーニング：チーム STEPPS (Team Strategies and Tools to Enhance Peaformance and Patient Safety) である。チーム STEPPS は米国国防総省で開発された、医療の質・患者安全向上のためのチームワークシステムである。このチームトレーニングに平成 23 年度から埼玉県立小児医療センターでは取り組んでいる。<sup>1,2)</sup>

チーム STEPPS はチーム医療の実践に必要な 4 つのコンピテンシー (潜在化能力, 業績直結能力) として「コミュニケーション」、「リーダーシップ」、「状況モニター」、「相互支援」を掲げている。これら 4 つのコンピテンシーをチームメンバー

が実践することで、最終的にチームとしてのパフォーマンスが向上するとされている。チームのパフォーマンスを上げるために概念化された様々なゲームや視覚教材を使用し、全職員・職種でトレーニングを実施する。概念化されたゲームのため、職種に関係なく参加できるが、概念化されているため、現場での出来事と結びつけて考えられるように振り返り(デブリーフィング)を必ず設けることが重要である。チーム STEPPS に取り組んで組織に変化はあったのか。チーム STEPPS では組織の変化を可視化する「医療安全文化調査(組織の12の側面を42問の質問で構成されている調査)」というものがある。埼玉県立小児医療センターのチーム STEPPS 導入前と導入後の組織の変化について表1に示す。その結果、「部署間でのチームワーク」が偏差値 49.79 から 53.46 と 3.7 ポイント上昇した。

この「部署間でのチームワーク」が改善したことで、「薬剤投与量が違うのでは」「この患者に投与すべき薬剤なのか」など声に出せるようになり、インシデントが減少した。また、チーム STEPPS 導入前は急ぎよ、夜間に薬剤投与が必要になった場合は、薬剤師一人で薬剤の確認・払い出しを実施していたが、チーム STEPPS 導入後は「薬剤師が一人で監査まで実施しているの、間違えているかもしれないので確認をお願いします」と薬剤師から看護師へ確認の依頼を言葉に出すことができるようになった。また、看護師はそれまで夜間の薬剤受け渡しは単に薬を取りに来るだけといった業務であったが、医師が指示を出した注射指示箋を持参し、薬剤部から薬剤の払い出しを受ける際に確認を実施するように変化した。さらにチーム STEPPS を導入してからは患者・家族もチームの一員として、医療安全活動への参画の強化を求め、心配なこと、不安なことがあったら、積極的に声に出して伝えてほしい旨を掲示物などで伝えていった。

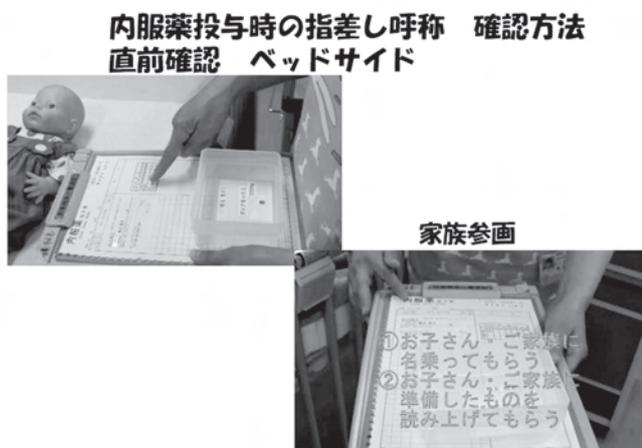


図5. 看護師が作成した患者確認行動 DVD

表1. 医療安全文化調査結果

**Team STEPPS 導入後の医療安全文化調査結果の変化**

改善すべき側面	2009年	2013年
部署内でのチームワーク	49.46	49.18
オープンなコミュニケーション	49.98	49.53
エラー後のフィードバック	49.88	50.29
人員配置	47.85	47.75
部署間でのチームワーク	49.79	53.46
仕事の引き継ぎや患者さんの移動	49.75	49.58
2009年	2013年	
出来事の報告される頻度	52.67	52.18
医療安全に対する総合的理解	50.30	52.47
上司の医療安全に対する態度や行動	50.80	54.54
組織学習-継続的な改善	52.45	52.43
過誤に対する非懲罰的対応	51.70	51.14
医療安全に対する病院管理支援	50.84	53.51

### 【誤投与防止のためのその他の対策】

安全な投薬のためのその他の対策としては「新規オーダー薬の電子カルテシステム構築」である。小児の薬剤監査は小児の特徴として体重により異なるため、全ての薬剤が体重と比較し投与量の監査を実施しなければならない。医師は電子カルテにより1度処方すると、体重変化や血中濃度に変化がなければ、「DO 処方」で前回処方をそのまま実施することがほとんどである。そのため、間違えた薬剤がオーダーされ、医師・薬剤師・看護師の監査・確認が機能しなかった場合、間違えた薬剤が投与され続ける可能性がある。そこで、初回処方、初回オーダー薬の場合は特に確認の強化が必要と判断し、処方の先頭に「△」マークをつけ、監査の強化を図ることとした。

その他、小児医療ではMRI 検査、脳波検査などで検査時に鎮静薬を用いることが多いのが特徴である。鎮静薬を安

全に使用し、安全に検査を実施するために、検査用鎮静薬投与量の院内統一を図った（図6）。検査用鎮静薬として用いる薬剤を特定し、体重換算ごとの投与量、投与時の注意事項、観察の強化等を記載した掲示物を作成し、院内に掲示し、職員への周知徹底を図った。掲示物を掲示したことで、医師は処方時に確認でき、看護師もその掲示物を基に指示受け時等に投与量などを確認することができるようになった。

循環器病棟では薬剤投与量が体重・血中濃度で著しく変化する。そこで、循環器系薬剤の体重換算表を作成し、職員一人ひとりに配布している。その換算表を常に携帯し、投与量の確認を実施している。

新規採用薬については薬剤部から周知文書を配布し、周知徹底を図っている。新薬に関しては薬剤に関する学習の機会を設け、薬剤に関する知識向上に努めている。

### 検査用鎮静薬(ラボナ, トリクロリール, エスケレ)の投与量

**注意：初回投与にトリクロリールシロップを上限量まで使用した場合、追加投与にエスケレ製剤を使用する時は厳重注意**  
 理由：エスケレ製剤(過水クロール)は体内に入り、トリクロリールに変化し、トリクロリールからトリクロリールシロップの薬効成分として過量投与になる。特に乳児で呼吸抑制の報告があったため、その使用に注意を要する。

◎注意：各薬剤に対するアレルギー歴の有無を確認して下さい。

**I. 内服薬**

I-a ラボナ(つぶし)：3 mg/kg (外来では、10mgと50mgの分包が用意されています)  
 → 錠剤が飲める人には、1錠 50mgで計算して下さい。(1回量100mgまで、1日最大量200mgまで)

体重 kg	3~6 未満	6~9 未満	9~12 未満	12~ 15未満	15~ 18未満	18~ 21未満	21~ 25未満	25~ 30未満	30~ 35未満	35~ 40未満
ラボナ	10mg	20mg	30mg	40mg	50mg	80mg	70mg	80mg	90mg	100mg

I-b トリクロリールシロップ(100mg/ml)：0.2~0.8 (0.8が上限)ml/kg (最大量20mlまで)

**II. 外用薬**

II-a エスケレ注射用キット(1キット500mg, 1目盛り100mg) 30~50 (50が上限)mg/kg, 最大量1500mgまで  
 → 50mg単位で処方・指示してください

**追加投与時は、「診断・治療処置のための静注による鎮静ガイドライン」に基づき、救急カート等を準備し、観察・モニタリング(パルスオキシメーター)をする。6か月未満の乳児のMRI, CTなどの画像検査時は鎮静薬投与後、観察の強化のためパルスオキシメーターを装着する。初回投与時は用量に関わらず、呼吸抑制、アレルギー反応に注意する。**

睡眠導入の成功ポイント：早朝に起こし、空腹で鎮静薬を内服すること 医療安全管理室 (2012年4月改訂)

図6. 検査用鎮静薬の統一化

### 【終わりに】

安全な投薬のために、様々なシステムが構築されている。しかし、最も重要なことはそのシステムを職員一人ひとりが遵守するという組織風土を築いていくことである。

子どもの安全を守るために、今後も職員教育としてシステムの周知徹底、チームトレーニングなどの仕組みや仕掛けを取り入れながら活動を続けていきたい。

### 参考文献

- 1) 種田憲一郎. チーム STEPPS の導入と実践. 病院安全教育 2015; 3: 28-35.
- 2) 中田尚子. チームにおけるコミュニケーションスキル チーム STEPPS. 小児看護 2017; 40: 977-986.

# 安全な薬の使い方 —小児薬用量のチェック体制— 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 薬局の取り組み

比嘉 綾子<sup>1)</sup>, 玉城 亜矢<sup>2)</sup>, 照喜名 重裕<sup>2)</sup>, 長田 茂<sup>2)</sup>

1) 沖縄県立八重山病院 薬局, 2) 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 薬局

Our Projects about Checking System of Pediatric Dose in Medical Safety

Ayako Higa<sup>1)</sup>, Aya Tamaki<sup>2)</sup>, Shigehiro Terukina<sup>2)</sup>, Shigeru Nagata<sup>2)</sup>

1) Okinawa Prefectural Yaeyama Hospital, Pharmacy

2) Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center, Pharmacy

沖縄県立南部医療センター・こども医療センターは、こども病院と総合病院の両方の機能を併せ持つ全国でもユニークな病院として2006年4月に開院した。24時間365日救急疾患に対応する救命救急センターを有しており、薬剤師も三交代制勤務を取り、24時間、薬剤師が1人以上常勤している。本年3月には、全国で10番目の「小児救命救急センター」に指定された。

沖縄県の県立病院の薬剤師は県内6ヶ所の県立病院を異動(転勤)するため毎年薬剤師の入れ替わりがある。そのため薬剤師の小児薬物療法に対する知識のレベルや意識の違いもあり、個人の力量にゆだねられている部分が多かった。また当院は小児部門と成人部門の両方の機能を併せ持つ病院のため、業務が煩雑で多忙なこともあり、小児処方箋調剤における重要なチェックポイントを見落としてしまうことも度々あった。

小児は月齢や年齢により成長が異なり、体重の個人差も大

きいため薬用量が異なる。また小児の薬は、添付文書の用量記載が成分量表示や製剤量表示などと異なるため、調剤時にそれぞれの適正量を確認するのに時間を要する。さらに小児の調剤は、患児の状態に応じた剤形の選択などもあり、調剤スキルが求められる。<sup>1)</sup>

当院にて2014年7月から12月の6ヶ月間で発生したインシデントの中で、小児薬用量の適正量に関するインシデントが含まれる事が判明した。そのため、こどもに特化した病院として薬剤師の認識を改めようと薬局内で小児薬用量のチェック体制の取り組みを行ってきた。監査システムの導入には時間とコストがかかり早急な対応が取れないため、薬剤師の意識を変えるために以下の3点について取り組んだ。まず小児調剤の前に体重チェックの強化(図1)、小児薬用量のカードを作成し各薬剤へ添付(図2)、小児薬用量の一覧表を散剤室・監査者の前に貼付(図3)を行った。2015年4月から2016年3月の1年間取り組んだ結果、明らかに薬剤



図1. 体重のチェックの強化

体重の入力が適正に行われておらず体重表記が処方箋に反映されない場合、薬剤師がコメント入力を行うことで「用量計算の前に体重の確認」を徹底した。

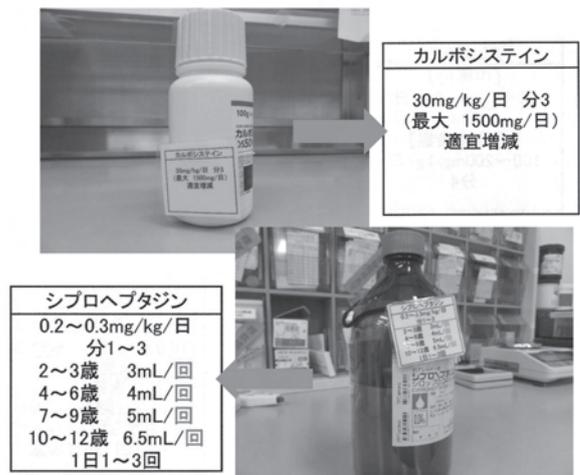


図2. 各薬剤へ添付する小児薬用量のカード作成

適宜増減や最大用量がある場合は表示し、1日量・1回量がわかりやすいように、1回量は赤字で表示し注意喚起した。

師の意識も変わってきており小児薬用量に関するインシデントも減少した。また疑義照会の内容を分析した結果、小児薬用量に関する疑義照会が多く、医師の処方ミスや薬剤師がフォローしていることがわかり、さらに医師が処方間違いやすい時間帯（図4）や薬剤（図5）等が判明した。この結果を医師と薬剤師間で共有し、また新人薬剤師や転勤者へ教育を行うことで小児薬物療法に対する薬剤師の士気を高め、さらに安全安心な医療の提供に繋げていきたい。

参考文献

- 1) 富田文, 井田恭子. 小児の処方箋5つの「困った」. NIKKEI Drug Information 2016.

図3. 小児薬用量の一覧表の作成（散剤室・監査者の前に貼付）

一覧表に載っていない用量やこの用量の範囲からはずれている場合は医師に疑義照会し、医師からの情報による薬用量は付箋を貼り付ける。一覧表は概ね半年毎に改訂し付箋の情報を吟味し標準的に使用されている薬用量の場合はカードを作成し、症例報告や経験によるものなどは付箋のまま貼り付けている。

参考資料

- ・「実践小児薬用量ガイド」じほう
- ・「新小児薬用量（改訂第6版）」診断と治療社
- ・各種ガイドライン
- ・「薬局」2015 Vol.66 No.2 小児科領域の適応外使用 南山堂
- ・Pediatric & Neonatal Dosage Handbook

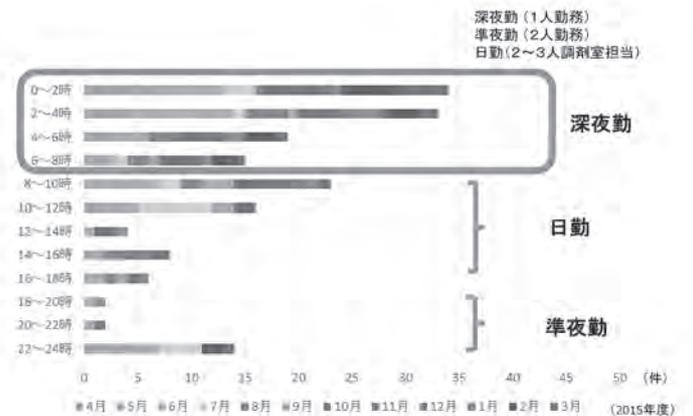


図4. 小児薬用量に関する疑義照会の多い時間帯

小児薬用量に関する疑義照会は深夜勤務帯が圧倒的に多い。深夜勤務帯は救急室の調剤が主であり薬剤師一人勤務で救急室の医師の処方ミスをフォローしている。

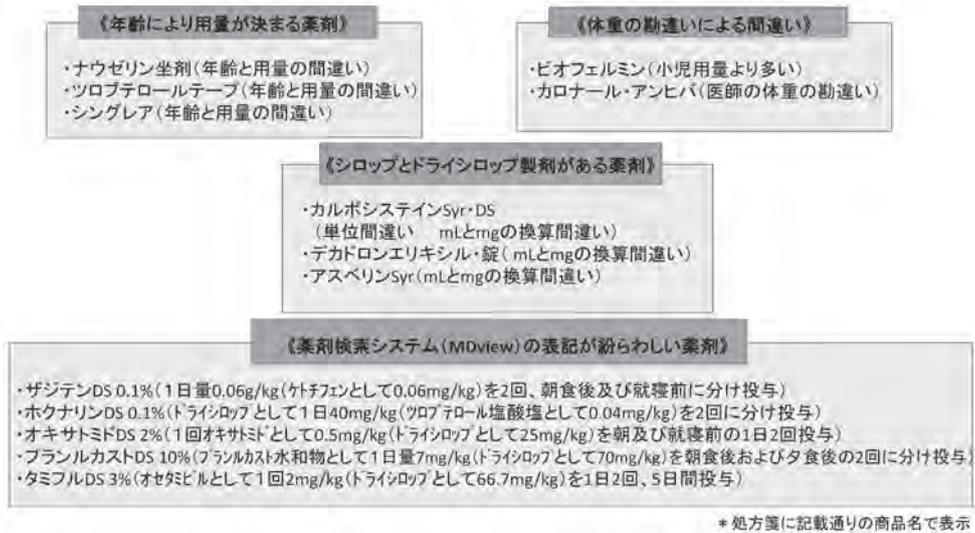


図5. 医師が用量を間違えやすい薬剤

mLとmgの単位間違いや換算間違い、添付文書や薬剤検索システムの表記が紛らわしい事による1日量と1回量の間違い、成分量と製剤量の換算間違いが多い事が判明した。

## 共催セミナー2

## QT を延長する薬の使い方

岩本 眞理

済生会横浜市東部病院 こどもセンター

How to use Drugs that cause Prolonged QT

Mari Iwamoto

Saiseikai Yokohamacity Tobu Hospital Pediatric Center

## 【薬剤誘発 QT 延長症候群について】

QT 間隔は心室筋の活動電位持続時間に相当し、QT が延長すると心筋が電氣的に不安定になりやすい。この状態で何らかの誘発因子（心室期外収縮など）が加わることにより多形性心室頻拍をひきおこす。この際に発生する多形心室頻拍のことを Torsade de pointes（TdP：トルサードポワン）と呼ぶ（図）。TdP は失神や心室細動に移行して突然死につながることもある。

QT 延長作用のリスクを持つ薬剤投与により極端な QT 延長とそれに続く TdP が引き起こされる場合があり、薬剤誘発性 QT 延長症候群と呼ぶ。頻度は稀であるがその心事故は回避しなければならない。

QT を延長する薬としては抗不整脈薬、抗精神薬、抗菌剤（エリスロシン、クラリスロマイシン）やドンペリドン、抗アレルギー剤（テルフェナジン、アステミゾール）等が指摘されている。最新の情報は [www.qt drugs.org](http://www.qt drugs.org) のサイトで参照できる。これらの薬は主な作用に関係なく、心臓の再分極に必要な K 電流の IKr を抑制する共通の性質を持っている。ただし常に QT 間隔が延長するのではなく、特定のリスクを有する患者だけに発生する。

QT 延長をきたすリスクは低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症等の電解質異常、除脈、心不全などがある。また心筋イオンチャンネルに遺伝子異常があるものの程度が軽いため通常では QT 延長はなく、薬剤投与によって QT 延長を呈する例もある。

## 【QT を延長する薬剤の使い方】

まず先天性 QT 延長症候群や QT 延長のあることがわかっている症例では使用しない。めまい、失神を来した例で上記の薬剤を使用していることがわかれば 12 誘導心電図を確認して薬剤を中止する。

また他のリスクファクターを除く（電解質異常、除脈、心不全等）、併用薬で QT 延長作用のものは避ける、薬物の血中濃度が増加する状態（肝疾患や腎疾患など）は避ける。そのうえで QT 延長作用をもつ薬剤を使用する場合には心電図モニタリングをすることが望ましい。具体的には使用前と使用后 3-7 日頃に 12 誘導心電図をとり、QT 延長 (QTc460ms 以上、または使用前後で 60ms 以上の延長) がある場合は中止する。これらにより薬剤性 QT 延長症候群の心事故を防ぐことができるかもしれない。

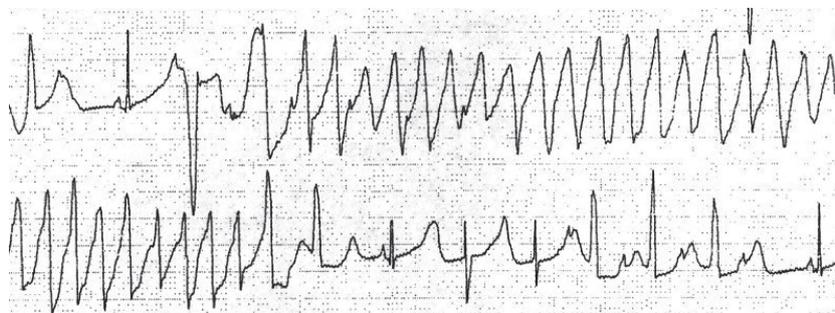


図.

# 投 稿 論 文

## 小児による医薬品の誤飲事故に対する保護者の意識調査

山本 秀紀<sup>1)</sup>, 藤田 由香<sup>2)</sup>, 松浦 優里<sup>1)</sup>, 仙波 靖士<sup>1)</sup>, 林 武文<sup>1)</sup>

1) 四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部, 2) 徳島病院 薬剤科

Investigation of Parents' Knowledge of Preventing Children from Ingesting Medicines Accidentally

Hideki Yamamoto<sup>1)</sup>, Yuka Fujita<sup>2)</sup>, Yuri Matsuura<sup>1)</sup>, Yasushi Senba<sup>1)</sup>, Takefumi Hayasi<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults

2) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Tokushima Hospital

### 要旨

医薬品は小児誤飲事故の原因製品の上位であり、家庭内では厳格な管理が必要である。四国こどもとおとなの医療センター薬剤部は4か月健診時に保護者を対象に小児の誤飲防止の教育を行っている。その後、保護者の認識を把握する目的でアンケート調査を行ったので報告する。平成27年8月から平成28年11月まで集計解析し、有効回答数は119件であった。85.7%の保護者が「病院で処方された薬」があると答えたが、「薬の保管に気を付けている」と答えた保護者は58.8%であった。また、62.2%の保護者が「お薬が誤飲の原因の上位であること」と「誤飲などの緊急時の相談先」を知らなかった。しかし、健診児に兄弟姉妹がいる群といない群と比較すると、「お薬の保管で気を付けている」と「誤飲などの緊急時の相談先」の2つの質問事項に有意に関係性があった。小児誤飲の認識はまだ十分に高いとは言えず、今後も4か月健診時に誤飲防止の教育を継続していく必要があると考える。

### 目的

平成24年以前のわが国において小児誤飲の原因製品の1位はタバコであったが、厚生労働省の報告<sup>1)</sup>によると平成24年度はタバコを抜いて医薬品になった。このことにより、厚生労働省から「子どもによる医薬品誤飲事故の防止対策について」<sup>2)</sup>が通知された。医薬品の改良により、甘い芳香性のシロップ剤、ラムネのように口の中で溶ける錠剤などいろいろな剤型があり、小児に興味を持たせる原因<sup>3)</sup>の一つになった。また、保護者の医薬品の管理不足から子どもが医薬品を手に取り誤飲をした事例<sup>1)</sup>がある。平成24年以前は厚生労働省及び消費者庁等から情報提供及び、受動喫煙の問題に対する社会情勢などの結果、タバコの誤飲報告件数は減少傾向にあるが、医薬品の誤飲報告件数は減少していない現状<sup>1)</sup>である。四国こどもとおとなの医療センター（以下；当院）薬剤部は、平成27年8月から乳幼児健診センターで4か月健診に来院した保護者に対して医薬品の誤飲防止の教育を開始して

いる<sup>4)</sup>。その教育の後、保護者に対して家庭で医薬品の管理及び、小児における医薬品の誤飲事故の認識を把握する目的でアンケート調査を行っている。今回われわれは、保護者の医薬品の管理や誤飲事故への認識の度合い、また兄弟の有無で意識に変化があるかも検討したいと考え、統計解析をしたので報告する。

### 方法

#### 1. アンケート調査対象

当院の乳幼児健診センターで4か月健診を受けている児の保護者を対象にアンケート調査を行った。アンケート内容は表1に示す。集計期間は平成27年8月から平成28年11月までとした。

#### 2. 統計解析

誤飲に対する注意喚起の浸透度を観察する目的において、兄弟姉妹がいる群といない群に分けて各質問に対してクロス集計を行いピアソンの $\chi^2$ 検定を行った。統計処理はSPSS version17を使用し、有意水準を $p < 0.05$ とした。

### 結果

#### 1. アンケート集計

集計期間の有効回答数は119件であり、回収率は99%であった。単純集計を表2に示す。家族の平均人数は4.1人で、アンケートの回答者は98.3%が母親であった。兄弟姉妹がいる群は67人、いない群は52人であった。兄弟姉妹がいない群で「誤飲した、もしくはヒヤリとしたこと」があると回答した人はいなかったが、兄弟姉妹がいる群では23人が「誤飲した、もしくはヒヤリとしたこと」があると回答した。その内容については表3に示し、2件の医薬品による誤飲事故及び、誤飲未遂が発生している。自宅にある薬については、「病院で処方された薬」があると答えた保護者は85.7%で、「薬局で購入された薬」があると答えた保護者は66.4%であった。また、「お薬の保管で気を付けている」と答えた保護者は

58.8%であり、特記する自由記載を表4に示す。「お薬が誤飲の原因の上位であること」については62.2%の保護者が知らず、「誤飲などの緊急時の相談先」については62.2%の保護者が知らなかった。

## 2. 統計解析

統計解析結果を表5に示す。兄弟姉妹がいる群、いない群で各質問をクロス集計後、ピアソンの $\chi^2$ 検定を行った結果、有意に関係性がある項目は、「お薬の保管で気を付けている」と「誤飲などの緊急時の相談先」を知っていたことの2項目であった。

表1. アンケート内容	
■ ご家族についておたずねします。	
・ 何人家族ですか？ [ 人 ]	
・ 本日健診を受けられる子供の年齢 [ 歳 月 ]	
・ 家族構成に○をつけてください。 [ 父・母・兄弟姉妹( 歳 月)・祖父・祖母・その他( ) ]	
・ このアンケートに回答いただいた方はどなたですか？ [ ]	
・ 子供さん(ご兄弟を含めて)が誤飲した、もしくはヒヤリとしたことはありますか？ [ 有・無 ]	
有の場合、年齢、原因製品、そのときの状況についてお書きください。 [ ]	
■ ご自宅にあるお薬についておたずねします。	
・ 病院で処方されたお薬 [ 有・無 ]	
・ 薬局で購入されたお薬 [ 有・無 ]	
有の場合、お薬の保管で気を付けていることはありますか？ [ 有・無 ]	
気を付けていること、工夫していることについてお書きください。 [ ]	
・ お薬が誤飲の原因の上位であることについて [ 知っていた・知らなかった ]	
・ 誤飲など緊急時の相談先について [ 知っていた・知らなかった ]	

表2. アンケート集計	
■ ご家族についておたずねします。	
・ 何人家族ですか？ [ 平均 4.1 人 ]	
・ 本日健診を受けられる子供の年齢 [ 平均 0 歳 4 月 ]	
・ 家族構成に○をつけてください。 [ 父 115人・母 119人・兄弟姉妹 累計67人 (平均 4 歳 3 月)・祖父 16人・祖母 16人・その他( ) 5人 ]	
・ このアンケートに回答いただいた方はどなたですか？ [ 母 117人 その他 2人 ]	
・ 子供さん(ご兄弟を含めて)が誤飲した、もしくはヒヤリとしたことはありますか？ [ 有 23人・無 96人 ]	
有の場合、年齢、原因製品、そのときの状況についてお書きください。 [ 表3 参照 ]	
■ ご自宅にあるお薬についておたずねします。	
・ 病院で処方されたお薬 [ 有 102人・無 17人 ]	
・ 薬局で購入されたお薬 [ 有 79人・無 40人 ]	
有の場合、お薬の保管で気を付けていることはありますか？ [ 有 70人・無 49人 ]	
気を付けていること、工夫していることについてお書きください。 [ 表4 参照 ]	
・ お薬が誤飲の原因の上位であることについて [ 知っていた 45人・知らなかった 74人 ]	
・ 誤飲など緊急時の相談先について [ 知っていた 45人・知らなかった 74人 ]	

表3. 誤飲のヒヤリを起こした時の年齢, 原因製品, 状況の自由記載

10ヶ月・薬・小児病院へ入院  
 1歳すぎの時ボタンをなめていた  
 1歳のときにタバコをかじった  
 7ヶ月・ペットボトルのふたを口の中へ入れていた  
 1歳の時, 目を離した時にタバコを食べた  
 3歳のとき・シャボン玉をお風呂にて誤飲・医療センター救急外来受診  
 1歳半の時・すももを食べさせていたとき, タネを飲み込んでしまった  
 長男が1歳のころタバコ  
 2歳頃小さなブロックを飲み込んでしまったかもとヒヤリした  
 4~5歳, わざと口にボールを入れて遊ぶ  
 父の置いていたたばこを真似してくわえていた  
 小さいおもちゃ  
 兄1歳半 コンタクトレンズ 病院にTELLして様子見 次の日便に出ていた  
 消毒液を飲み込んだ。病院で胃洗浄をした  
 1~2才, 石鹸, 塗り薬  
 洗剤をなめた すぐ戻した  
 1~2才, ゴム  
 携帯についていたシールを飲み込んだ  
 1才, タバコ  
 携帯の充電のコンセントをなめに行く  
 7か月ごろゴキブリ用の防虫剤が見えるところに出て手に持っていた

表4. お薬の保管で気を付けていること, 工夫していることの自由記載

一ヶ所にまとめてある  
 子どもが入らない部屋に置いている  
 子どもの手の届かないところにおいている  
 子どもが開けにくい棚の中  
 薬箱に入れて戸のついた棚に入れておく  
 子供の手が届かないところやカギをつけている  
 見えない, 暗いところにおいてある  
 ケースに入れている  
 冷蔵庫の一番上に置いて, イスを使っても手が届かないように  
 チャイルドロックを付けている  
 残っている薬を捨てるようにしている

表5. 兄弟姉妹がいる群といない群での各質問項目のクロス集計とピアソンの $\chi^2$ 検定

		兄弟姉妹		有意確率
		いる群	いない群	
病院で処方された薬	有	58	44	0.763
	無	9	8	
薬局で購入された薬	有	43	36	0.563
	無	24	16	
薬の保管を気を付けている	有	47	23	0.004
	無	20	29	
薬が誤飲の原因の上位である	知っていた	26	19	0.800
	知らなかった	41	33	
誤飲などの緊急連絡先	知っていた	31	14	0.031
	知らなかった	36	38	

## 考察

当院薬剤部は、小児の誤飲について保護者への教育を行い、アンケート調査にて保護者の認識を把握及び、評価した。「誤飲した、もしくはヒヤリとしたこと」があると答えた23人は4か月健診を受診する児でなく、すべて兄弟姉妹による行動であり、4か月健診時までにヒヤリを経験することはなかった。消費者庁の報告<sup>5)</sup>では、6か月以上になると誤飲の報告が増加する傾向にある。これらは、子どもの行動特性にあり、おおむね6か月から1歳半頃にかけて身近にあるものを手に取り何でも口に運ぶこと、1歳半から2歳ごろは保護者の模倣等により誤飲すること、2歳頃からは道具を使って好んでものを取るなどが示唆されている。これらの子どもの行動特性を把握した、「椅子を使用しても届かない所」、「鍵を付ける」、「残薬は破棄する」などの確な回答が得られた(表4)。また、誤飲及び誤飲未遂の原因製品は、表3より多くが一般家庭にもあるものであり、日常的に誤飲の意識を持ち、家庭内にある医薬品以外の製品の管理も必要であると示唆された。医薬品に限っては「病院で処方された薬」は85.7%と高い確率で家庭にあるが、「お薬の保管で気を付けている」割合は58.8%であった。しかし、兄弟姉妹がいる群においては、兄弟姉妹がいない群と比較すると「お薬の保管で気を付けている」の回答が有意に関係していることから、兄弟姉妹がいる群では医薬品の誤飲に対する高い意識が伺える。

消費者庁の報告<sup>5)</sup>より小児による医薬品の誤飲事故又は、誤飲未遂を経験した保護者の59.5%が子どもによる医薬品誤飲の注意喚起を受けた経験が「ない」又は「覚えていない・わからない」であった。一方で、注意喚起を受けた経験がある場所の上位は子どもの健診時、病院・薬局で子どもの薬をもらった時などがある。われわれのアンケート調査においても、「お薬が誤飲の原因の上位であること」、「誤飲などの緊急時の相談先」の質問事項は両質問とも62.2%が知らないと答えたことから保護者全体への周知は進んでいないと考える。しかし、兄弟姉妹がいる群と、いない群を比較すると「お薬が誤飲の原因の上位であること」の認識に有意差はないが、「誤飲などの緊急時の相談先」の認識には有意差があった。これは、医療機関及び薬局への注意喚起及び周知徹底の効果

が徐々に現れたことも一因と考えられる。また、平成26年度、平成27年度の報告<sup>6,7)</sup>より医薬品の誤飲の報告件数は減少傾向にあることから、子どもがいる保護者には誤飲の危険性が伝わっていると考えられる。しかし、兄弟がいない保護者には特に具体例を挙げて啓発を進めるなどの対応が必要と考えた。

今後の課題は、子どもの医薬品誤飲の危険性について子どもを持つ保護者に対して高い意識を期待していくばかりでなく、社会全体として子どもの誤飲を周知していくことで家庭内にある危険な製品の適正管理を行うことが大切であると考え。また、今後も4か月健診にて誤飲の注意喚起は誤飲が増える年齢の最終関門であり、継続していく必要性があると考え。

## 文献

- 1) 平成25年度家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室、平成27年3月31日)
- 2) 子どもによる医薬品誤飲事故の防止対策の徹底について(平成26年12月24日 医政総発1224第3号、薬食総発1224第1号、薬食安発1224第2号 厚生労働省医政局総務課長、医薬食品局総務課長、医薬食品局安全対策課長連絡通知)
- 3) 石川洋一. 小児の医薬品誤飲と包装に望むこと. *Pharm Tech Japan*; 47: 623-627
- 4) 藤田由香, 村上綾子, 佐々木みずえ, 山本宏. 小児の誤飲防止について 薬剤部の取り組み. *日本小児臨床薬理学会学会雑誌*. 2016; 29: 39-44.
- 5) 消費者安全法第23条第1項の規定に基づく事故等原因調査報告書—子供による医薬品誤飲事故(消費者安全調査委員会. 平成27年12月18日)
- 6) 平成26年度家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室. 平成28年3月31日)
- 7) 平成27年度家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室. 平成28年12月26日)

## 大西記念小児臨床薬理学会賞

## 小児に対するバンコマイシン初期投与法のモデリング&amp;シミュレーションによる評価

橋本 直人<sup>1)</sup>, 佐古 兼一<sup>1)</sup>, 諏訪 淳一<sup>2)</sup>, 新阜 愛梨<sup>1)</sup>, 佐野 円俊<sup>1)</sup>,  
猪川 和朗<sup>1)</sup>, 石原 溶子<sup>2)</sup>, 松田 佳和<sup>1)</sup>

1) 日本薬科大学 薬学部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

Modeling and Simulation of Vancomycin according to Initial Dosing Regimen in Pediatric Patients

Naoto Hashimoto<sup>1)</sup>, Ken-ichi Sako<sup>1)</sup>, Junichi Suwa<sup>2)</sup>, Eri Nioka<sup>1)</sup>, Kazutoshi Sano<sup>1)</sup>,  
Kazurou Ikawa<sup>1)</sup>, Yoko Ishihara<sup>2)</sup> and Yoshikazu Matuda<sup>1)</sup>

1) Nihon Pharmaceutical University Faculty of Pharmaceutical sciences

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

## 要旨

成人におけるバンコマイシン (VCM) の初期投与法は治療経験の集約によりある程度確立されているのに対し、小児ではエビデンスが乏しく検討の余地がある。そこで我々は小児における VCM の母集団薬物動態 (PPK) パラメータを推定し、これを用いたモデリング & シミュレーションにより初期投与法の妥当性を検討した。東京都立小児総合医療センターで VCM を投与され、血中薬物濃度測定を実施した患児 178 例で PPK パラメータを推定し、外部評価群 79 例でその妥当性を検証した。PPK 解析には NONMEM を用い 1-コンパートメントモデルを仮定して薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子を検討したところ、クリアランスに対し未補正推定糸球体濾過量、分布容積に対し体重の影響が認められた。ME, RMSE を指標として Final model の予測精度を検討した結果、Yasuhara ら, Lamarre ら, Le らによる既報よりも良好であり、今回の PPK モデルが小児の VCM 薬物動態評価に有用であることが示唆された。モンテカルロシミュレーションにより、推奨されるトラフ濃度を達成するための初期投与法を検討したところ、13~15 歳の場合を除いて抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 と一致した。しかし、治療有効域の達成率は 40% であり、更に治療成績を向上させるためには、TDM による投与量の調節が必要であると考えられる。

## 緒言

バンコマイシン塩酸塩 (VCM) は適応疾患が広く、小児領域では抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬として現在最も多く使用されている。近年、長期的な経験的治療により、VCM 耐性腸球菌 (VRE) や VCM 低感受性 MRSA (hVISA) の出現、増加が問題となっている<sup>1)</sup>。日本では耐性菌の報告は少ない<sup>2)</sup>ものの、耐性化を防止するため適正使用を図ることが重要である。血中薬物濃度の測定

値に基づいて用量設定を行う際、投与設計支援ソフトの一つである VCM-TDM に組み込まれている Yasuhara らのモデル<sup>3)</sup> を使用して求めた初期投与法では、トラフ値の治療有効域 (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) に到達する確率が低いことを経験する。乳児期から青年期の VCM 初期投与法は抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 で策定されているが、エビデンスが乏しく検討が必要である。本研究では、小児における VCM の PPK パラメータを推定し、これを用いて、近年用法・用量の評価に有用性が高いモデリング & シミュレーション (M&S) の手法により、初期投与法の最適化を目的とした。

## 対象と方法

## 1. 対象

2011 年 1 月から 2013 年 7 月までに東京都立小児総合医療センターで VCM が投与され TDM を実施した 538 例中、生後 2 ヶ月から 15 歳までの患児 260 例を対象とした。VCM 投与中に腎機能障害を呈した患児、薬物動態の推定に大きく影響を与える腎機能障害、肝機能障害、心疾患、透析、体外式膜型人工肺、抗悪性腫瘍薬投与患児など 82 例を除外し、計 178 例から得られた血中薬物濃度 476 点を PPK 解析に用いた。また、2015 年 1 月から 10 月までの 79 例から得た 150 点の血中薬物濃度を用いて外部評価を行った。

## 2. 母集団薬物動態解析

血中薬物濃度および患児データを用い、PPK 解析には NONMEM ver. VII を用い、近似法は FOCE-Interaction 法を採用した。薬物動態モデルは 1-コンパートメントモデルを仮定し、PREDPP サブルーチン ADVAN1 および TRANS2 により、クリアランス (CL) および分布容積 (Vd) を推定した。薬物動態パラメータの個体間変動には、以下の指

数誤差モデルを使用した。

$$\theta_i = \tilde{\theta} \times \exp(\eta_i)$$

ここで、 $\tilde{\theta}$ は薬物動態パラメータの母集団平均値、 $\theta_i$ は患児  $i$  の薬物動態パラメータであり、 $\eta$ は平均が0、分散が $\omega^2$ の正規分布に従う確率変数である。

また、測定値の残差変動については以下の比例誤差モデルを使用した。

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} \times (1 + \varepsilon)$$

ここで、 $C_{obs,ij}$ は患児  $i$  の時間  $j$  における血漿中薬物濃度測定値、 $C_{pred,ij}$ は血漿中薬物濃度推定値であり、 $\varepsilon$ は平均が0、分散が $\sigma^2$ の正規分布に従う確率変数である。

推定糸球体濾過量 (eGFR) は Schwartz の式<sup>4)</sup>、体表面積 (BSA) は Mosteller の式を下記の式よりそれぞれ推定した。

$$eGFR (mL/min/1.73m^2) = k \times \frac{HT (cm)}{Scr (mg/100mL)}$$

$$BSA (m^2) = \sqrt{HT (cm) \times WT (kg) / 3600}$$

ここで HT は身長、WT は体重、Scr は血清クレアチニン、 $k$  値は年齢が2週以上2歳未満を0.45、2歳以上13歳未満を0.55、13歳以上22歳未満の男子を0.7、女子を0.55とした。また、Schwartz 式の血清クレアチニン (Scr) は Jaffe 法で測定された値であるため、酵素法の Scr に対して0.2を加え近似した。

未補正 eGFR は下記の式より推定した。

$$\text{未補正 } eGFR (mL/min) = eGFR (mL/min/1.73m^2) \times \frac{BSA (m^2)}{1.73}$$

Base model の  $\eta_{CL}$ -shrinkage,  $\eta_{Vd}$ -shrinkage,  $\varepsilon$ -shrinkage はそれぞれ 8.64, 37.2, 19.3% であり、CL に対する散布図より年齢、体重、性別、eGFR、BSA の影響、Vd に対する体重の影響の有無を検討した。各共変量が Base model に対して与える影響の有無を、変数増減法により検討して Final model を決定した。パラメータに対する有意性は目的関数値 (OBJ;  $-2 \times$ 最大対数尤度) の残差がパラメータの差を自由度にもつ  $\chi^2$  分布に従うことを仮定した尤度比検定によって判定した (変数増加法  $p < 0.05$ , 変数減少法  $p < 0.01$ )。Final model の頑健性はリサンプリング回数 1000 回のブートストラップ法により成功率とパラメータの 95% 信頼区間 (CI) を指標として評価し、適合度は goodness of fit (GOF) にて検討した。

### 3. 外部評価法

Final model の予測性を評価するため、解析症例とは異なる 79 例から得た 150 点の血中薬物濃度の予測精度を既報<sup>3,5,6)</sup>の PPK モデルと比較した。偏りの指標として Mean Prediction Error (ME)、予測精度の指標として Root

Mean Squared Prediction Error (RMSE) を算出した。ME の 95%CI が 0 を含む場合は予測性に偏りがないと判断した。ME, RMSE はそれぞれ下記の式に従って算出した。

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (pred - obs)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (pred - obs)^2}$$

ここで pred は母集団薬物動態モデルから推定される血中薬物濃度予測値であり、obs は血中薬物濃度の実測値である。

### 4. M&S を用いた初期投与法の検討

PPK 解析に用いた患児データより年齢、性別から身長、体重、Scr を推定する多項式を導出した。平成 12 年幼児身体発育調査報告書 (0 ~ 6 歳)、学校保健統計報告書 (6 ~ 17 歳) の年齢と性別の度数分布表より得られる累積相対度数を多項分布よりランダムに発生させ、推定した多項式を用いてデータセットを作成した。このようにして得た仮想患児集団を① 生後 2 ~ 12 ヶ月 ② 1 ~ 6 歳 ③ 7 ~ 12 歳 ④ 13 ~ 15 歳の 4 群に分割し、1 群あたり 200 人分の薬物動態パラメータを Final model の薬物動態パラメータに従って作成するモンテカルロシミュレーションを 1000 回行い、初期投与法における血中薬物濃度域 ( $C_{ss, trough} < 10 \mu g/mL$ ,  $C_{ss, trough} = 10 \sim 20 \mu g/mL$ ,  $C_{ss, trough} > 20 \mu g/mL$ ) の達成率を検討した。

## 結果

### 1. 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析と外部評価に用いた患児背景を **Table 1** に示す。各群における年齢、体重、eGFR の中央値は 1.2, 1.1 歳, 9.0, 8.8 kg, 82.6, 79.9 mL/min/1.73  $m^2$  であった。変数増加法において、CL は未補正 eGFR を gompertz 関数に組み込んだ場合、OBJ が最も低下した。Vd は体重を 1 次関数で組み込んだ場合、OBJ が最も低下した。変数増加法で影響がみられたすべての共変量を組み込んだ Full model に対して、共変量を一つずつ減らした結果、いずれの共変量も有意に影響していることが確認された (**Table 2**)。変数増減法により採用した Final model とブートストラップ法の結果を **Table 3** に示す。CL は未補正 eGFR に依存し、最大で 5.05 L/hr であった。Vd は体重当たり 1.36 L で増加した。パラメータ推定値の 95%CI は 0 を含まないため各共変量の影響が有意であることが確認された。ブートストラップ法による平均値と Final model のパラメータの平均値に乖離はなく、収束成功率は 99.6% であった。GOF は大きな偏りはなく適合度は良好であった (**Figure 1**)。

Table 1. Demographic and Clinical Data of the Pediatric Patients.

Characteristics	Anasysis (n=178)	External variation (n=79)
	Median [IQR]	Median [IQR]
Males/females	95/83	46/33
Age (yr)	1.20[0.55-4.66]	1.10[0.47-5.46]
Weight (kg)	9.00[5.7-14.3]	8.80[5.58-13.3]
Serum creatinine level (mg/100mL)	0.23[0.18-0.31]	0.23[0.18-0.30]
Estimated glomerular filtration rate(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	82.6[66.1-114.2]	79.9[64.4-11.9]
Body surface area(m <sup>2</sup> )	0.43[0.31-0.61]	0.41[0.31-0.57]
No. of serum samples	476	150
< 3 hr	7	0
3 - 6 hr	202	89
6 - 12 hr	248	56
12 > hr	19	5
Daily doses		
< 20 mg/kg	1.70%	-
20-40 mg/kg	33.20%	-
40-60 mg/kg	49.40%	-
60-80 mg/kg	14.00%	-
> 80 mg/kg	1.70%	-
Dosing intervals		
2 - 5 hr	7.90%	-
6 - 10 hr	85.40%	-
11 - 16 hr	6.70%	-

Table 2. Covariate selection as factors affecting pharmacokinetics of VCM

	Run No.	Model select	OBJ	Δ OBJ	d.f.	p-value
Base model	1.	-	1998.144	-	-	-
Forward section	2.	1. + GFR on CL	1723.279	-274.865	2	<0.05
	3.	2. + weight on Vd	1635.656	-87.623	1	<0.05
Backward section	4.	3. - GFR on CL	1924.038	288.382	2	<0.01
	5.	3. - weight on Vd	1674.785	39.129	1	<0.01

GFR is defined as(eGFR × BSA/1.73)

Table 3. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin and bootstrap results.

Parameter	Estimation	RSE (%)	1000 bootstrap replicates mean (95%CI)
$CL = \theta_1 \times \theta_2^{EXP(\theta_3 \times GFR)}$			
$\theta_1$	5.05	11.3	5.09 (3.96, 6.15)
$\theta_2$	0.03	13.1	0.03 (0.02, 0.04)
$\theta_3$	-0.05	12.4	-0.05 (-0.06, -0.04)
$VdL = \theta_4 \times WT$			
$\theta_4$	1.36	8.26	1.37 (1.12, 1.59)
Interindividual variability			
$\omega_{CL}$ (CV%)	35.6	14.0	35.3 (29.9, 40.6)
$\omega_{Vd}$ (CV%)	39.6	24.7	39.5 (27.3, 49.0)
Intraindividual residual variability			
$\sigma$ (CV%)	18.6	5.49	18.5 (16.6, 20.6)

Successful ratio : 99.6%

RSE: Relative Standard Error

CV : Coefficient of Variation

GFR is defined as(eGFR × BSA/1.73)

## 2. 外部評価法

Final modelの予測性をLeら<sup>5)</sup>, Lamarreら<sup>6)</sup>, Yasuharaら<sup>3)</sup>のモデルと比較した。各モデルのME, RMSEをTable 4に示す。Final modelは偏りを認めましたが、

MEの絶対値およびRMSEは既報モデルより有意( $p < 0.05$ )に小さかった。LeとLamarreでは同程度の予測精度であり、Yasuharaモデルの予測精度は不良であった。

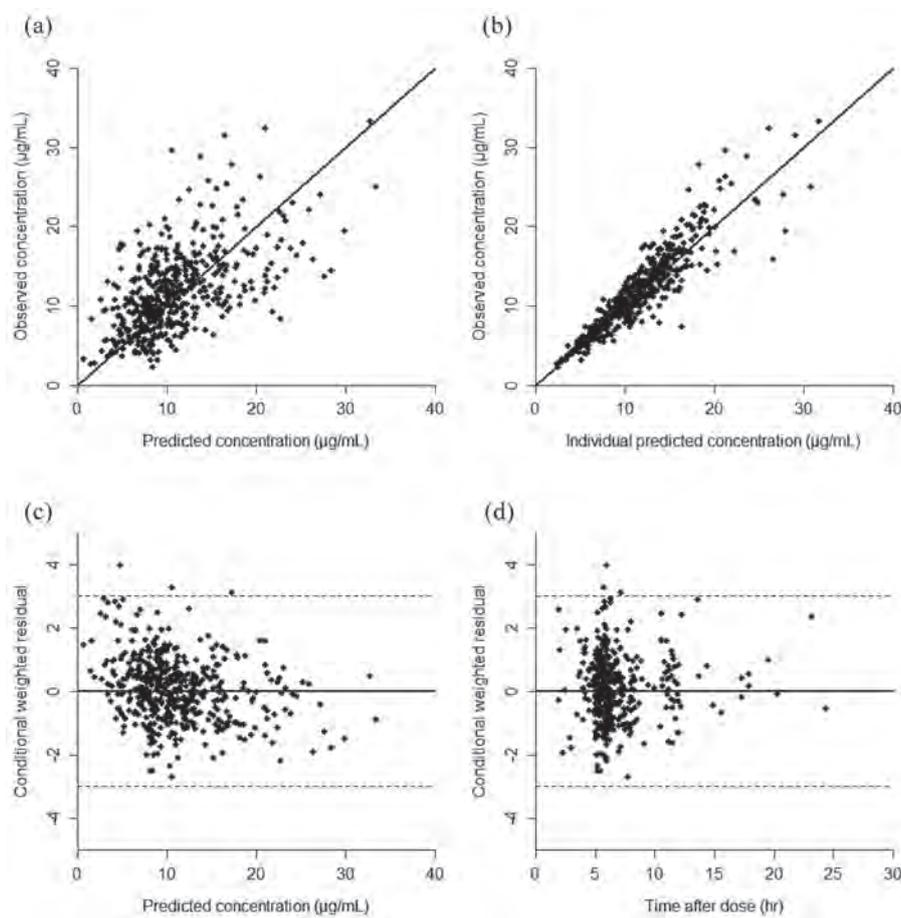


Figure 1. Diagnostic plots for the final model.

Observed concentrations vs concentrations predicted with the population mean estimations(a), observed concentrations vs individual concentrations predicted by the Bayesian method(b), conditional weighted residuals vs predicted concentrations(c), and conditional weighted residuals vs time after dose(d) are shown.

Table 4. Performance Evaluation of Predictors Final model and Previous literature.

Models	ME(95%CI)	RMSE
Final model	-1.18 (-1.92, -0.44)	4.76
Lamarre <sup>6)</sup>	2.74 (1.86, 3.62)	6.12
Le <sup>5)</sup>	-4.34 (-5.12, -3.56)	6.48
Yasuhara <sup>3)</sup>	3.82 (2.66, 4.98)	8.19

CI: confidence interval

ME: mean Prediction error

RMSE: root mean squared Prediction error

### 3. シミュレーションによる初期投与法の評価

今回得られた Final model による年齢と VCM の半減期の関係、初期投与量の目標血中薬物濃度達成率をそれぞれ **Figure 2, 3** に示す。半減期は 7.39 hr をベースラインとして年齢の増加により減少した。有効域の達成率が最も高くなる初期投与法は 2 ~ 12 ヶ月では 15mg/kg/dose, 6 時間毎, 1 ~ 6 歳では 20mg/kg/dose, 6 時間毎, 7 ~ 12 歳では 17.5mg/kg/dose, 6 時間毎, 13 ~ 15 歳では 10.0mg/kg/dose, 6 時間毎であり, 達成率はそれぞれ全体の 40% ほどであった。

### 考察

PPK 解析の結果, 1-コンパートメント点滴静注モデルを構築した。VCM の血中薬物濃度は 2-コンパートメントの動態を示すのが一般的であるが, 小児 VCM の PPK 解析においては採血点数が多いまたは少ない場合でも 1-コンパートメントで表現することが一般的である。これは 1-コンパートメントと 2-コンパートメントモデルで推定した CL と Vd の中央値が近似するためと報告されている<sup>7)</sup>。

CL に対し未補正 eGFR, Vd に対し体重の影響がそれぞれ認められた。VCM は主に未変化体として腎排泄されるため, 腎機能低下患児では CL が減少, また腎機能の発育過程を反映して CL が増加するため, それぞれの影響を考慮した本モデルは過去の知見と一致している<sup>8)</sup>。また本モデルは頑健性があり, 既報モデルに比べ最も予測精度が高く, 偏りが小さいことから小児の VCM 薬物動態評価に有用であると考え

臨床で最も利用されている Yasuhara ら<sup>3)</sup> のモデルの母集団は対象が日本人で平均値は年齢が 2.37 歳, 体重が 9.46 kg, Scr が 0.39mg/100mL であり<sup>3)</sup>, 本研究の患児背景と類似していた。しかし, 予測精度が最も不良であった原因として, 年齢と体重を共変量とすることにより, 腎重量を考慮しているが, Scr のような腎機能を考慮した共変量を含まないためと考えられる。一方, Le や Lammare モデルでは Scr や未補正 eGFR を共変量に含んでおり, 予測精度も同程度であったことから, 腎機能の指標とする共変量をモデルに組み込むことで VCM の体内動態を適切に表現できると考えられる。

VCM の有効域はトラフ濃度で 10 ~ 20 $\mu$ g/mL とされており, トラフ値が 8 ~ 9 $\mu$ g/mL で AUC が 400 $\mu$ g $\cdot$ hr / mL を達成することが報告されている<sup>5)</sup>。また, 耐性菌防止の観点から MIC が 1 $\mu$ g/mL までの感受性菌に対する使用が推奨されていることを考慮すると, トラフ濃度で 10 $\mu$ g/mL 以上の達成率が高い初期投与法が AUC/MIC > 400 を達成でき, 適切な投与法であると考えられる。

抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 の妥当性を検討するためモンテカルロシミュレーションを行った結果, 乳児期から青年期までの初期投与法はほぼガイドラインと一致したが, 有効域の達成率は 40% 程度であった。そのため, この投与法を基準とする場合には TDM に基づいた用量調節により治療効果を上げることができると考える。また, 13 ~ 17 歳において TDM ガイドラインでは 15mg/kg/dose を 8 時間毎に投与とされているが, 本研究では 10mg/kg/dose を 6 時間毎に投与が最善という結果が得られた。1 日投与量は両者ともほ

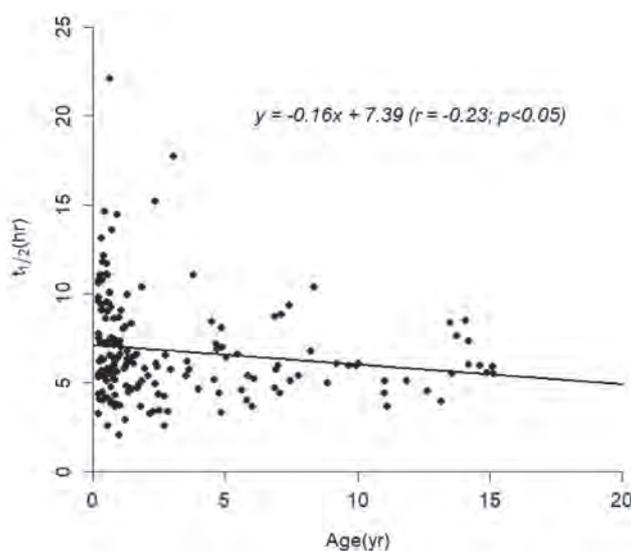


Figure 2. Relationship between age and half-life of VCM.

Solid line represents the regression line.

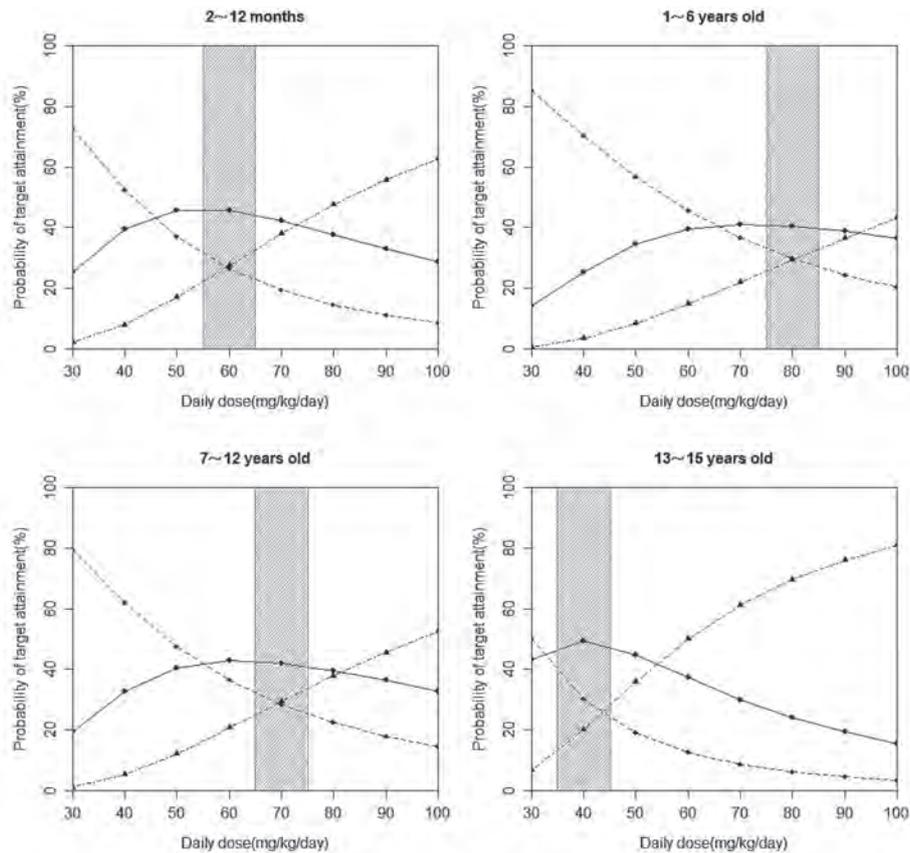


Figure 3. Target attainment rates and daily doses in the child age groups.

The solid lines represent the  $C_{ss,trough}$  10 ~ 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and semitransparent fields represent the recommended daily dose.  $C_{ss,trough} < 10 \mu\text{g}/\text{mL}$  and  $C_{ss,trough} > 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ , Square (◆) and triangular (▲) symbols represent, respectively.

ば同じであるため、投与間隔が長ければトラフ値が低くなる。また、投与間隔の違いによる血中薬物濃度の影響は半減期が関係しており、小児においては年齢と半減期は負の相関があることが報告されており<sup>6)</sup>、本結果も同様であった (Figure 2)。したがって、6時間毎の投与方法は現行のガイドラインよりも有効性が期待できると共に、耐性化抑制の観点でも適切な投与方法であると考えられる。

以上より今回構築した PPK モデルは VCM の薬物動態を適切に反映しており、予測性が良好であることから小児の VCM 薬物動態評価に有用であると考えられた。また TDM ガイドライン 2016 で推奨されている初期投与方法は有効に VCM を奏功させることが可能と考えられた。ただし、コントロールできるのは 40% 程度と高くないため、更なる治療成績向上のため TDM で個別化投与を行う必要があると考えられた。

## 文献

1) Musta AC, Riederer K, Shemes S, et al. Vancomycin MIC plus Heteroresistance and Outcome of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

Bacteremia: Trends over 11 Years. J Clin Microbiol 2009;47:1640-1644.

- 2) 池康嘉 (主任研究者), 他. 我が国における VRE の分離状況および遺伝子型に関する調査研究 (H14-特別-19). 平成 14 年度厚生労働科学研究 (厚生労働科学特別研究事業)
- 3) Yasuhara M, Iga Tatsuji, Zenda H, et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Pediatric Patients. Ther Drug Monit 1998;20:612-618.
- 4) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, and A Spitzer. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976;58:259-263
- 5) Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved Vancomycin Dosing in Children Using Area Under the Curve Exposure. Pediatr Infect Dis J 2013;32:e155-e163.
- 6) Lamarre P, Lebel D, Ducharme MP. A Population

- Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Pediatric Patients and Its Predictive Value in a Naïve Population. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:278-282.
- 7) Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:1-13
- 8) Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, et al. The Influences of Renal Function and Maturation on Vancomycin Elimination in Newborns and Infants. *J Clin Pharmacol* 2001;41:927-934.

## 一般演題(抄録)

# OTC 医薬品の適正使用後にオピオイド中毒に至った女兒例

仲岡 佐智子, 種市 尋宙, 田中 朋美, 寺下 新太郎, 草開 祥平, 足立 雄一  
富山大学 小児科

A Case of Opioid Poisoning after taking adequate Over-the-counter Drug

Sachiko Nakaoka, Hiromichi Taneichi, Tomomi Tanaka, Shintaro Terashita, Shohei Kusabiraki, Yuichi Adachi  
Department of Pediatrics, University of Toyama

### はじめに

小児における OTC 医薬品の危険性については、諸外国から報告が相次いでいる。今回我々は意識障害と急性循環不全のために搬送され、オピオイド中毒と診断した症例を経験した。その原因として OTC 医薬品のジヒドロコデインが関連しており、OTC 医薬品のあり方について警鐘を鳴らしたい。

### 症例

4歳の女兒。概往に精神運動発達遅滞、プロポーション異常、筋力低下があり、紹介医でフォローされていた。OTC 医薬品である総合感冒薬を年齢による規定の量より少量を内服した4時間後より顔色、活気不良を認め、紹介医を受診した。意識障害、ショック状態のため敗血症性ショックが疑われ、当科に紹介入院となった。身体所見上、縮瞳を認めていたため薬物中毒を疑い、トライエージ®を行ったところオピオイドが検出された。入院後に容量負荷や血管作動薬投与でも反応を認めなかった低血圧が、ナロキソンの投与により劇的に改善を認め、オピオイド中毒と診断した。その後の集中治療により児の状態は改善したが神経学的後遺症のために入院以前に比較して ADL が低下し、気管切開を要した。

モルヒネの投与経路として虐待や混入の可能性を考え、院

内虐待対応チームや警察、自治体保健師との連携を行ったが、虐待は否定的であり、児や家族の定期内服薬にモルヒネの混入はなかった。児の血清から検出された成分からオピオイド中毒を来たした原因として、ジヒドロコデインをジヒドロモルヒネに代謝する酵素の CYP2D6 の異常が疑われ、CYP2D6 の遺伝子型を確認したところ Ultra Rapid metabolizer であることが判明した。

### 考察

自験例では少量のコデインの内服であっても急速にモルヒネに代謝されたため、オピオイド中毒に至ったと考えられた。急激な症例では、重症敗血症と類似した臨床経過を呈するため、診断においても困難がある。わが国では児と同じ遺伝子型を有する人が 0.5% 近くの頻度で存在しているため、同様の中毒症状を起こす危険性があり、海外ではコデインによるオピオイド中毒の小児例の報告が複数みられている。わが国では小児の OTC 医薬品使用について、年齢による規制は設けられておらず、ジヒドロコデインをはじめとしたリスクのある成分が含まれている。わが国の小児における OTC 医薬品のあり方について、早急に検討が必要と思われる。

# トランスポーターの寄与を考慮したヒトでの薬物乳汁移行の予測

伊藤 直樹

帝京大学医学部附属病院 小児科

Prediction of Drug Transfer into Milk considering Transporter-mediated Transport

Naoki Ito

Department of Pediatrics, Teikyo University

## 背景

ヒト乳腺では授乳期に *BCRP* (*breast cancer resistance protein*) が誘導される。薬物の乳汁移行では、*BCRP* の寄与は大きい一方で他のトランスポーターの寄与は大きくない点を、ヒト網羅的検討から昨年の本学会で我々は報告した。その予測には pH 分配での予測式が従来から知られているが、トランスポーターは加味されていない。また乳汁成分の違いから、動物実験を外挿することも難しい。今回 *BCRP* による *in vitro* 輸送実験を用いた新しい予測法を考案したので報告する。

## 方法

経細胞輸送実験に Transwell (Becton Dickinson 社) を用いた。極性細胞にサブクローニングによりヒト *BCRP* を組み込んだアデノウイルスを、対照群には GFP を組み込んだアデノウイルスを感染させ、高発現させた。アシクロビル、ペフロキサシン、フルコナゾール、ブプロピオン、セフォペラゾン、シメチジン、シプロフロキサシン、ニトロフラントイン、オフロキサシン、メロニダゾール、モクロベミド、ベラパミルの 12 薬物を検討した。輸送活性の指標として *BCRP/GFP efflux ratio* を計算した。続いてこの比とヒトにおける  $M/P_{unbound}^{ratio}$  (観

察値と予測値の比) の相関を検討し、補正係数とした。最後に  $M/P$  比の予測値が、観察値に比べどの程度が、改善するかを検証した。

## 結果

*BCRP/GFP efflux ratio* は *BCRP* 基質で 1 以上の高値だったが、基質でない薬剤では 1 近傍の値であった。また *BCRP/GFP efflux ratio* と  $M/P_{unbound}^{ratio}$  間に正の相関を認めた。こうして得た補正係数を用い、式「 $M/P = M/P_{unbound}$  (予測値) / (乳汁中非結合型分率 / 血漿中非結合型分率) × 補正係数」から  $M/P$  比を予測したところ、予測値と観測値の相関係数は 0.1055 から 0.8770 へと大きく改善した。

## 考察

*BCRP* による輸送を *in vitro* 実験により見積ることで、ヒトにおける乳汁移行の予測精度が改善される可能性が示された。

## 謝辞

ご指導いただきました東京大学医学部附属病院薬剤部鈴木洋史教授はじめ研究室の先生方、千葉大学大学院薬学研究院生物薬剤学研究室伊藤晃成教授に深謝いたします。

# 小児生体肝移植後患者におけるタクロリムス血中濃度 / 投与量比の推移と、それに影響を与える因子についての検討

庄司 健介<sup>1)</sup>, 宮入 烈<sup>1)</sup>, 福田 晃也<sup>2)</sup>, 阪本 靖介<sup>2)</sup>, 笠原 群生<sup>2)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 感染症科, 2) 国立成育医療研究センター 移植外科

Graft-to-recipient Weight Ratio associated with Tacrolimus Metabolism following Pediatric Living Donor Liver Transplantations

Kensuke Shoji<sup>1)</sup>, Isao Miyairi<sup>1)</sup>, Akinari Fukuda<sup>3)</sup>, Seisuke Sakamoto<sup>3)</sup>, Mureo Kasahara<sup>3)</sup>

1) Division of Infectious Diseases, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development

2) Division of Biostatistics, Department of Data Management, Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development

3) Organ Transplantation Center, National Center for Child Health and Development

## 背景

タクロリムス (Tac) は、主に肝臓の CYP3A で代謝される免疫抑制剤である。肝移植後はその代謝活性が大きく変化するため、一定の血中濃度を達成することは拒絶反応の防止に重要で、そのためには肝移植後の Tac の代謝の変化について知ることは有用であるが、小児の肝移植後患者に関して、その知見は限られている。

## 方法

2005年11月から2015年12月までの期間に当院にて肝移植を受けた患者を対象とし、電子診療録から患者背景、タクロリムス (Tac) 投与量や血中濃度などの診療情報を後方視的に抽出した。18歳以上の患者、死体肝移植患者、Tac 血中濃度に関する十分な記載がない患者は本検討から除外した。また、複数回の肝移植を受けた患者に関しては、初回の移植のみを検討に含めた。

## 結果

対象期間中、解析対象となった患者は326名で年齢の中央値 (IQR) は13 (7-55) か月、基礎疾患の内訳は胆

道閉鎖症 52%、代謝性疾患 17%、急性肝不全 15%であった。Tac 血中濃度 / 投与量 (mg/kg) 比 (Tac C/D) の中央値は、移植後 day 1, 3, 5, 7, 14, 28 でそれぞれ 38.0, 139.4, 107.9, 78.9, 49.8, 40.5 であった。Tac 血中濃度がすでに定常状態になっていると予想される Day7 に Tac C/D がその中央値を超えていなかった群と超えていた群を比較すると、単変量解析では月齢 (11 か月 vs 25 ヶ月,  $p < 0.001$ )、体重 (8.0kg vs 11.1kg,  $p < 0.001$ )、ドナー年齢 (34 歳 vs 36 歳,  $p = 0.009$ )、GRWR (2.73 vs 1.98,  $p < 0.001$ ) など、多数の項目に有意差を認めた。単変量解析で有意差を認めた項目を用いた多変量解析では、GRWR のみが有意差を認めた (オッズ比 (95%信頼区間) = 0.53 (0.35-0.79),  $P=0.002$ )。

## 考察・結論

Tac C/D 比は day3 をピークにその後漸減し、移植後 14-28 日程度でその変化は穏やかになると考えられた。また GRWR が低い患者と比較し移植後早期の Tac の代謝が良い可能性が示唆された。

# Physiologically Based Pharmacokinetic Model を用いた小児における ホスフェニトイン初回投与時のフェニトイン血中濃度予測

中國 正祥<sup>1)</sup>, 矢作 尚久<sup>2)</sup>, 寺嶋 宙<sup>3)</sup>, 赤羽 三貴<sup>4)</sup>, 石川 洋一<sup>4)</sup>, 小野寺 雅史<sup>1)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部, 2) 国立成育医療研究センター データ管理部 データ科学室

3) 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 神経内科, 4) 国立成育医療研究センター 薬剤部

Prediction of Phenytoin Concentration after Initial Administration of Fosphenytoin Sodium using  
Physiologically Based Pharmacokinetic Model in Japanese Pediatric Patients

Masayoshi Nakakuni<sup>1)</sup>, Naohisa Yahagi<sup>2)</sup>, Hiroshi Terashima<sup>3)</sup>, Miki Akabane<sup>4)</sup>,

Yoichi Ishikawa<sup>4)</sup>, Masafumi Onodera<sup>1)</sup>

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

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

3) Division of Neurology, National Center for Child Health and Development

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

## 背景・目的

ホスフェニトイン注射液 (FPHT) は抗てんかん薬フェニトイン (PHT) のプロドラッグである。PHT は至適血中濃度域が狭いため薬物血中濃度モニタリングにて投与量を調整されることが多い。薬物動態学的モデルを用いて薬物投与後の血中濃度を予測する手法はあるが、小児では成長発達に伴い変化する種々のパラメータを考慮する必要がある。本研究では小児における FPHT 投与設計に役立てるため、Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) モデルの構築を目的とした。

## 方法

PBPK モデルは9つの主な臓器・組織 (肝臓, 腎臓, 心臓, 脳, 肺, 筋肉, 皮膚, 腸及び脂肪組織) をコンパートメントとし, Berkeley Madonna を用いて構築した。モデルに組み込む生理解剖学的・薬物固有パラメータについては既報の換算式を用いて算出した。肝クリアランス (CL<sub>h</sub>) は体重及び体表面積による補正方法を用いて評価した。モデルの変数としてラットの組織・血漿中非結合型薬物濃度比に補正係数を乗じた値を用いた。モデルの構築・検証に必要なデータとして2012年6月～2015年8月にFPHTを初回投与した0歳以上19歳未満の患者に関するデータを診療録より収集

した。構築用データは年齢に応じて8グループに分け, 1年齢グループあたり10例を目標とした。モデル評価の指標としてMedian absolute performance error (MAPE) を用い, 既報の平均薬物動態パラメータを用いたモデルとの比較を行った。

## 結果

PBPK モデルでは全年齢グループで MAPE 値 15 未満となり, 予測値と実測値との間で高い相関性を示した。一方で既報のモデルでは, MAPE 値 30 以上を示す年齢グループが認められた。また, 7歳未満のグループでは体重補正による CL<sub>h</sub>, 7歳以上のグループでは体表面積補正による CL<sub>h</sub> を組み込んだ PBPK モデルの MAPE 値が最も低かった。

## 考察

PBPK モデルは, 全年齢グループにおいて MAPE 値が低く予測値と実測値の相関性も高いことから, 0歳以上19歳未満の小児においてFPHT投与前に適切な予測値を出力できると考えられる。本研究で構築したモデルは, 当センターの小児患者におけるFPHT初回投与後のPHTのトラフ値を予測できる有用な手法であることが示唆された。

# 難治性頭痛を有する虚血発症型もやもや病患者におけるアスピリンの有効性に関連する要因の検討

柏瀬 しのぶ<sup>1)</sup>, 藍原 康雄<sup>2)</sup>, 岡田 芳和<sup>2)</sup>, 川俣 貴一<sup>2)</sup>, 木村 利美<sup>1)</sup>

1) 東京女子医科大学病院 薬剤部, 2) 東京女子医科大学病院 脳神経外科

Examination of Factors associated with Efficacy of Aspirin in patients with Ischemic Onset-type Pediatric Moyamoya Disease with Intractable Headaches (Moyache)

Shinobu Kashiwase<sup>1)</sup>, Yasuo Aihara<sup>2)</sup>, Yoshikazu Okada<sup>2)</sup>, Takakazu Kawamata<sup>2)</sup>, Toshimi Kimura<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University

2) Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

## 背景

頭痛を有する虚血発症型もやもや病患者には NSAIDs 等の投与が試みられているが、治療効果が乏しく QOL の低下につながっている。我々は TIA 予防目的でアスピリン（以下 ASP）の投与を開始した患者に頭痛が消失する症例を経験しているが、頭痛のメカニズムや治療法についてはまだ不明な点が多い。

## 目的

頭痛を有する虚血発症型もやもや病患者における ASP の有効性に関連する要因について後方的に探索的検討を行い、安全かつ有効な ASP 投与を検証する。

## 方法

2012年10月から2014年7月までに当院に通院または入院した虚血発症型もやもや病患者35名を対象に、患者背景、病期、TIAの有無、血小板凝集能（ADP・コラーゲン）、頭痛の程度を調査した。ASP投与前の患者を頭痛の程度に応じて4群に分け、血小板凝集能、病期について Kruskal-Wallis 検定を行った。TIAの有無については  $4 \times 2x^2$  検定を行った。これらの検定で有意となった項目を独立

変数として、頭痛発症のリスクをロジスティック回帰分析した。

## 結果

統計学的に有意であった項目は血小板凝集能（コラーゲン）であった（ $P=0.0001$ ）。コラーゲン及び ASP 投与の有無を独立変数、頭痛の程度を従属変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、血小板凝集能（コラーゲン）が1上昇すると難治性頭痛の発症リスクが4.43倍となり、血小板凝集能（コラーゲン）で難治性頭痛の発症を58.8%説明できた。難治性頭痛の発症リスクは ASP の投与で減少し、その減少は ASP の血小板凝集能（コラーゲン）抑制効果に依存するものであった。ASP は 1.6 ~ 9.5mg/kg/日の範囲で投与され、血小板凝集能（コラーゲン）の減少率は平均42.9%であった。1例の鼻出血を認めたものの全例で難治性頭痛が改善した。

## 考察

頭痛を有する虚血発症型もやもや病患者は血小板凝集能が亢進しており、頭痛の軽減には血小板刺激抑制作用のある ASP の投与が有効であることが示唆された。

# 小児における CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 遺伝子多型とワルファリン至適投与量の関連：系統的レビュー・メタ解析

竹内 正宜<sup>1,3)</sup>, 小林 徹<sup>1,4)</sup>, Leonardo Brandao<sup>2)</sup>, 伊藤 真也<sup>1)</sup>

1) トロント小児病院 臨床薬理学部門, 2) トロント小児病院 血液腫瘍科

3) 横浜市立大学附属病院 小児科, 4) 国立成育医療研究センター 臨床研究企画室

Effect of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 on Warfarin Maintenance Dose in Children aged less than 18 year of age: Systematic Review and Meta-analysis

Masanobu Takeuchi<sup>1,3)</sup>, Tohru Kobayashi<sup>1,3)</sup>, Leonard Brandao<sup>2)</sup>, Shinya Ito<sup>1)</sup>

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

2) Division of Hemato-oucolgy, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

3) Department of Pediatrics, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan

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

## 背景

ワルファリンは至適投与量の個体差が大きく、投与量の調節が難しい薬剤である。近年、成人領域では、遺伝子多型がワルファリン至適投与量の個体差と関連することが明らかとなり、CYP2C9, VKORC1 の薬理学的遺伝情報に基づいた至適投与量設定基準が開発されている。一方で、小児領域では小規模の研究が複数発表されているものの、未だ遺伝子多型と至適投与量の関係について定まった見解は存在しない。

## 目的

系統的レビューとメタ解析により小児ワルファリン投与量と VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 遺伝子多型との関連を明らかにする。

## 方法

MEDLINE, EMBASE, Cochrane library のデータベースを用いて言語制限を設けず、包括的文献検索を行った。小児における CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 または CYP4F2 遺伝子多型とワルファリン投与量との関係が報告されている文献を解析に用いた。事前に定めたプロトコールに沿って二人の著者が独立して文献の評価、必要情報の抽出を行い、さらに、欠測データは論文の研究責任者に問い合わせ

をせをして、取得した。解析には変量効果モデルを用い、効果量は標準化平均値差 (standardized mean difference; SMD) を求めた。論文の質の評価は New-Castle-Ottawa Scale を用いた。すべての統計解析は Review Manager Ver5.3 を用いて行った。

## 結果

全 526 報の抄録から 8 研究が解析に加えられた。VKORC1 変異型 (1639\_GA, AA) は VKORC1 野生型 (1639\_GG) に比べ有意にワルファリン投与量が低い結果であった (SMD: -0.56; 95%CI: -0.75-0.36)。また、CYP2C9 変異型 (\*1\*2, \*1\*3, \*2\*2, \*2\*3, \*3\*3) も同様に CYP2C9 野生型 (\*1\*1) に比べ有意にワルファリン投与量が低い結果であった (SMD: -0.73; 95%CI: -0.97 -0.49)。一方で、CYP4F2 変異型と CYP4F2 野生型でのワルファリン投与量に有意差は認められなかった。

## 結論

小児において、VKORC1 遺伝子多型と CYP2C9 遺伝子多型がワルファリン至適投与量と関連することを示した。今後小児においても、薬理遺伝学的情報に基づいたワルファリン至適投与量設定基準の開発が望まれる。

# ワルファリン感受性遺伝子多型； VKORC1,CYP2C9,CYP4F2,GGCX が日本人小児の ワルファリン投与量に対する影響についての検討

若宮 卓也, 柳町 昌克, 鉾崎 竜範, 岩本 眞理  
横浜市立大学附属病院 小児科

Effect of VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, and GGX gene Polymorphisms  
on Warfarin Dose in Japanese Pediatric Patients

Takuya Wakamiya, Masakatsu Yanagimachi, Tatsunori Hokosaki, Mari Iwamoto  
Department of Pediatrics Yokohama City University School of Medicine

## 背景

血栓症の治療・予防に用いられるワルファリンは薬効発現の個人差が大きく、ワルファリン感受性関連遺伝子多型が強く関与していることが近年明らかになりつつある。成人領域では遺伝子解析に基づく投与量調節など臨床応用が検討されているが、小児における報告は少なく、遺伝子多型との関連はよく分かっていない。

## 目的

小児のワルファリン感受性関連遺伝子多型を解析、臨床データとの関連を明らかにすること。

## 対象・方法

平成23年4月以降にワルファリンを継続的に内服していた20歳未満の患者45名を対象とした。同意を得られた患者の血液検からDNA抽出を行い、Taqman assay法で目的とする遺伝子の一塩基遺伝子多型(SNP)を解析した。検討するワルファリン感受性遺伝子はCYP2C9(rs1057910), VKORC1(rs9923231), CYP4F2(rs2108622), GGX(rs699664)の4種類とした。それぞれのSNPと、

性別、年齢、体重、身長、基礎疾患、合併症、家族歴などの基礎データを独立変数として、ワルファリン投与量との関連を解析した。

## 結果

VKORC1(rs9923231)の遺伝子多型のT/T群はC/T群と比較しワルファリン必要量が少なかった。(T/T;0.07 ± 0.028mg/kg/day vs C/T;0.12 ± 0.037mg/kg/day p=0.001)

重回帰分析で、VKORC1(rs9923231)の遺伝子多型と患者の身長によってワルファリン投与量の予測式を得る事が出来た。(R<sup>2</sup>=0.782,p<.001) その他の遺伝子ではワルファリン投与量に寄与しなかった。

## 結論

ワルファリン必要量の推定に際して、小児ではVKORC1遺伝子多型と身長が重要な因子であることが示唆された。既報の成人の予想式と比較し、小児に適した予測式を得る事が出来た。

## 小児慢性心不全に対するカルベジロール投与に関する調査

山里 久子<sup>1)</sup>, 平下 智之<sup>1)</sup>, 井上 壽江<sup>1)</sup>, 谷沢 克弥<sup>1)</sup>,  
山本 哲也<sup>2)</sup>, 面家 健太郎<sup>2)</sup>, 桑原 直樹<sup>2)</sup>

1) 岐阜県総合医療センター 薬剤センター, 2) 岐阜県総合医療センター 小児循環器内科

Carvedilol Administration for Chronic Heart Failure in Children

Hisako Yamazato<sup>1)</sup>, Tomoyuki Hirashita<sup>1)</sup>, Kotoe Inoue<sup>1)</sup>, Katsumi Tanizawa<sup>1)</sup>,  
Tetsuya Yamamoto<sup>2)</sup>, Kentaro Omoya<sup>2)</sup>, Naoki Kuwabara<sup>2)</sup>

1) Department of Pharmacy, Gifu Prefectural General Medical Center

2) Department of Pediatric Cardiology, Gifu Prefectural General Medical Center

### 目的

カルベジロールは慢性心不全に適応があり、心筋負荷を軽減しながら心機能回復を促し生命予後の改善が期待できることが知られている。小児においてもその効果に関する報告が散見されるが、小児は適応がなく安全性も示されていない。当院では小児慢性心不全患者に対しカルベジロールを導入する際は入院下にて行っている。今回、当院における小児慢性心不全患者に対するカルベジロールの治療状況を調査し検討した。

### 方法

2014年1月～2016年6月において、慢性心不全に対する薬物治療としてカルベジロールの導入を行った小児患者10名について調査した。カルベジロール投与開始時の投与量、退院時の投与量、導入してから退院までの期間、また心不全改善の指標としてHANP（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）などを導入の前後で比較し、さらに副作用の有無について後方視的に比較検討した。

### 結果

調査した10名の詳細は、男児4名、女児6名で、左側相同心1例、右側相同心3例、心室中隔欠損症1例、共通房室弁口1例、左心低形成3例、僧帽弁閉鎖1例で、投与開始時年齢は中央値2.3歳（1.3～3.7歳）であった。途中病状の悪化により投与を中止しその後死亡に至った2例を除いた8名の、投与開始から目標量に到達するまでの期間は中央値29日（18～36日）、投与開始時の投与量は中央値0.019mg/kg/day（0.010～0.031mg/kg/day）、退院時の投与量は中央値0.171mg/kg/day（0.076～0.222mg/kg/day）であった。HANP、BNPなども改善を認めた。また入院中の副作用は、低血糖症状が1名にみられたが因果関係は不明であった。

### 考察

入院時の心不全の重症度が高かった2名は、カルベジロールの導入を試みたものの病状の悪化により死亡に至った。その他の8名については少量から開始し0.2mg/kg/dayを目指した導入の1年後で心収縮能の改善傾向を認めたため本剤は小児の慢性心不全患者においても有用と考えられる。今後はさらなる症例データの蓄積に努めたい。

# 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の胎内暴露と自閉症発症との関連：系統的レビュー・メタ解析

小林 徹<sup>1,2)</sup>, 松山 匡<sup>2,3)</sup>, 竹内 正宣<sup>2)</sup>, 伊藤 真也<sup>2)</sup>

- 1) 国立成育医療研究センター 臨床研究企画室, 2) トロント小児病院 臨床薬理学会分野  
3) 京都府立医科大学 救急医療部

Autism Spectrum Disorder and Prenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors:  
A Systematic Review and Meta-analysis

Tohru Kobayashi<sup>1,2)</sup>, Tasuku Matsuyama<sup>2,3)</sup>, Masanobu Takeuchi<sup>2)</sup>, Shinya Ito<sup>2)</sup>

- 1) Division of Clinical Research Planning, Center for Clinical Research and Development,  
National Center for Child Health and Development  
2) Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children  
3) Department of Emergency Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

## 背景

自閉症の発症には遺伝的素因を含む複数の要因が関連することが知られている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の胎内暴露によって児に自閉症発症リスクが増すことが複数の観察研究で疑われているが、定まった見解はない。【方法】研究デザインは系統的レビュー・メタ解析。主要アウトカムは SSRI 胎内暴露群と非暴露群における自閉症発症とした。Medline, Embase, Cochrane CRCT, PsycInfo の 4 データベースを 1946 年～2016 年 3 月 16 日までの期間, “SSRI” AND “pregnancy” AND “autism” に関連した MeSH term と text word を組み合わせ検索した。事前に定めたプロトコールに沿って 2 名の医師が独立して一次 / 二次スクリーニングを行い, 適格論文を抽出した。Risk of Bias は the Newcastle-Ottawa Scale で評価した。各研究のオッズ比 / ハザード比は generalized inverse variance method を用いて統合した。異質性は I 二乗統計量ならびに Cochrane の Q 検定で評価し, 出版バイアスは Funnel plot を用いて視覚的に評価した。サブグループ解析として (1) SSRI 暴露群 vs 他の抗不安薬暴露群 (2)

精神疾患を有する母体における SSRI 暴露群 vs SSRI 非暴露群を比較した。すべての統計解析は Review Manager Ver5.3 を用いて行った。

## 結果

197 論文を一次スクリーニングし, ケースコントロール研究 5 論文とコホート研究 3 論文をメタ解析に用いた。SSRI 暴露群は自閉症発症リスクが非暴露群と比較して優位に高かった (統合オッズ比 1.45, 95% CI 1.15-1.82)。

しかし, SSRI 暴露群と他の抗不安薬暴露群における自閉症発症リスクに有意差を認めなかった (統合オッズ比 1.14, 95% CI 0.67-1.96) さらに母体が精神疾患を有するグループに限定すると, 自閉症発症リスクは同等であった。 (統合オッズ比 0.96, 95% CI 0.57-1.63)。

## 結語

一般集団を対象とする SSRI 胎内暴露が自閉症発症に関連する結果が得られたが, 母体の精神疾患が交絡因子となっている可能性があるため解釈には注意を要する。

# 小児救急外来での気管支喘息発作に対する イプラトロピウム臭化物吸入の可能性

野村 理<sup>1)</sup>, 森川 和彦<sup>2)</sup>, 萩原 佑亮<sup>1)</sup>, 伊原 崇晃<sup>1)</sup>, 井上 信明<sup>1)</sup>, 榎原 裕史<sup>3)</sup>, 赤澤 晃<sup>4)</sup>  
東京都立小児総合医療センター

1)救命救急科, 2)臨床研究支援センター, 3)総合診療科, 4)アレルギー科

Ipratropium Bromide for Acute Asthma in Children

Osamu Nomura<sup>1)</sup>, Kazuhiko Morikawa<sup>2)</sup>, Yusuke Hagiwara<sup>1)</sup>, Takateru Ihara<sup>1)</sup>,  
Nobuaki Inoue<sup>1)</sup>, Hiroshi Sakakibara<sup>3)</sup>, Akira Akasawa<sup>4)</sup>

1) Division of Pediatric Emergency Medicine, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

2) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

3) General Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

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

## 背景

小児の気管支喘息発作の治療においてイプラトロピウム臭化物 (IB) 吸入は、短時間作用型β刺激薬 (SABA) 吸入と副腎皮質ステロイド (CS) 全身投与による治療への追加治療として国際的に用いられる。しかし日本国内におけるIB吸入の使用経験は乏しく、その使用実態は明らかではない。本研究の目的はIB吸入による気管支喘息発作の診療実態を記述することである。

## 方法

2015年9月15日～2016年3月15日に当院救急外来にてIB吸入を1回以上実施した気管支喘息発作の小児を対象に、後方視的記述研究を行った。調査項目に記載不備のある症例は除外した。IBの投与方法として、気管支喘息中発作以上の症例に対してSABAとCSによる標準治療に追加して、スプレーを用いて1回40μgを3回まで反復した。

## 結果

調査対象は87例、年齢の中央値は6.0歳 (IQR:4.6-7.8)、男児は58例 (65.9%) であった。コントロールとしてロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) 単剤27例 (31.0%)、ステロイド吸入 (ICS) 単剤4例 (4.6%)、ICS + LTRAが14例 (16.1%) であった。受診時のmodified pulmonary index score (mPIS) の中央値は10.0 (IQR:9.0-11.0)、外来診療終了時mPISの中央値は5.0 (IQR:3.0-7.0) であった。対象症例のうち15例 (17.2%) が入院加療を要した。有害事象は2例 (2.3%) に認められ、内訳として嘔吐1例、口渇1例であり、いずれも外来診療中に自然軽快した。

## 考察

IB吸入症例の入院率は、先行研究から示される喘息中発作以上の症例の入院率 (概ね40%) よりも低く、本邦においてもIB吸入は小児気管支喘息発作の入院率を低減させる可能性が示された。重篤な有害事象は認められなかった。本研究は対照群のない後方視的研究であり限界があるため、本研究結果をもとに前方視的研究を検討している。

# 小児におけるウイルス性肺炎に対する pranlukast による 喘息増悪予防効果について

深谷 知世<sup>1)</sup>, 近藤 佳代子<sup>1)</sup>, 安藤 仁志<sup>2)</sup>  
社会医療法人財団新和会 八千代病院 1) 薬剤部, 2) 小児科

Preventive effect of Pranlukast on Exacerbation of Asthma against Children infected with Viral Pneumonia

Tomoyo Fukaya<sup>1)</sup>, Kayoko Kondo<sup>1)</sup>, Hitoshi Ando<sup>2)</sup>  
Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital  
1) Department of Pharmacy, 2) Department of Pediatric

## 目的

気管支喘息患者において、上気道ウイルス感染に対するロイコトリエン受容体拮抗薬による喘息増悪予防効果が報告されている。そこで当院で加療を行ったウイルス性肺炎罹患児を対象に、喘息増悪に対する pranlukast の有効性を検討した。

## 方法

2013年4月から2016年3月までに当院小児科に受診したウイルス性肺炎罹患児を対象に、気管支喘息既往歴、検出ウイルス、pranlukast 服用歴、治療処方薬、入院気管などを電子カルテから後ろ向きに検索し、喘息増悪について比較検討した。

## 結果

調査期間内にマイコプラズマを含むウイルス性肺炎と診断され当院で加療を行った小児は109名（男女比50:59、平均年齢 $1.30 \pm 1.75$ 歳）であった。内訳はRSウイルス72.5%、アデノウイルス12.8%、マイコプラズマ8.3%、ヒトメタニューモウイルス6.4%で、RSウイルスが最も多く検出された。ウイルス性肺炎罹患児のうち気管支喘息既往群は25.7%で、そのうち64.3%が pranlukast を服用していた。ウイルス感染前からの服用は32.1%であった。

また、気管支喘息非既往群での pranlukast 服

用は58.0%であった。気管支喘息非既往群においても pranlukast 服用がいたことに関して、臨床経験的に pranlukast 服用投与により咳嗽が減少するという医師の見解があった。

喘息増悪の評価項目としたステロイド点滴と酸素投与において、感染前からの pranlukast 服用と非服用とで有意差は認められなかったが、入院期間はそれぞれ $2.00 \pm 2.98$ 日と $3.05 \pm 3.66$ 日で、非服用に増悪傾向を認めた。また、治療薬の使用薬剤数を検討したところ、非服用の方が使用薬剤数が多い傾向を示した。

## 考察

ウイルス感染前から pranlukast を服用していた小児では、入院期間が比較的短く、肺炎罹患後の治療薬の追加が少ない傾向を認めたことから、感染前からの pranlukast 服用は喘息増悪予防に有効である可能性が示唆された。

今回は入院前後での短期間の効果検討としたが、長期的な効果の検討も必要と思われる。気管支喘息既往がない小児への pranlukast 投与も有効性を検討していくことが望ましい。他のロイコトリエン受容体拮抗薬においても、pranlukast と同様の効果が期待できる。患者背景に合わせた最適な処方提案を行い、予防投与における目的を含めた服薬指導によりアドヒアランスを高めることで、喘息増悪の抑制に貢献できると考える。

# 小児専門病院の集中治療室における Antimicrobial Stewardship Program

相澤 悠太<sup>1)</sup>, 諏訪 淳一<sup>2)</sup>, 樋口 浩<sup>3)</sup>, 福岡 かほる<sup>1)</sup>, 張 慶哲<sup>1)</sup>,  
山中 崇之<sup>1)</sup>, 村井 健美<sup>1)</sup>, 中村 幸嗣<sup>1)</sup>, 桜井 博毅<sup>1)</sup>, 石井 翔<sup>1)</sup>,  
磯貝 美穂子<sup>1)</sup>, 森川 和彦<sup>4)</sup>, 岡崎 薫<sup>5)</sup>, 清水 直樹<sup>6)</sup>, 堀越 裕歩<sup>1)</sup>

東京都立小児総合医療センター

1) 感染症科, 2) 薬剤科, 3) 検査科, 4) 臨床試験科, 5) 新生児科, 6) 集中治療科

Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit

Yuta Aizawa<sup>1)</sup>, Junichi Suwa<sup>2)</sup>, Hiroshi Higuchi<sup>3)</sup>, Kahoru Fukuoka<sup>1)</sup>, Yoshiaki Cho<sup>1)</sup>,  
Takayuki Yamanaka<sup>1)</sup>, Takemi Murai<sup>1)</sup>, Yukitsugu Nakamura<sup>1)</sup>, Hiroki Sakurai<sup>1)</sup>, Sho Ishii<sup>1)</sup>,  
Mihoko Isogai<sup>1)</sup>, Yoshihiko Morikawa<sup>4)</sup>, Kaoru Okazaki<sup>5)</sup>, Naoki Shimizu<sup>6)</sup>, Yuho Horikoshi<sup>1)</sup>

1) Division of Infections Diseases, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

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

3) Division of Microbiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

4) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

5) Division of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

6) Division of Pediatric Critical Care Medicine, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## 背景

集中治療室には重症患者が入室するため、抗菌薬投与の機会が多い。

初期治療の失敗は重篤な転帰に特につながりやすいため、適切な抗菌薬の選択が重要である。一方で、広域な抗菌薬を過度に使用すると耐性菌が出現し、その後の治療が困難になる。この特殊な環境下における Antimicrobial Stewardship Program について、小児専門病院の集中治療室での実行性と有効性を検討した。感染症科医が毎日集中治療室における診療とカンファレンスに参加し、投与する抗菌薬の種類と投与期間について集中治療医と議論を重ねた。

## 方法

当院が開院した2010年3月から2015年12月までの6年間の期間において、当院の小児集中治療室において、緑膿菌活性のあるメロペネム、ピペラシリン・タゾバクタム、セフェピム、セフトラジジム、ピペラシリン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシンの Days of Therapy (DOT: 抗菌薬総投与日数/1000人あたり入院患者日数)を計算し年ごとに比較した。また、同期間の集中治療室平均滞在日数と、集中治療室からの総死亡退院数に対する感染症関連死亡数の割合、集中治療室から感染症科へのコンサルト数も年ごとに比較した。処方制限は設けなかったが、メロペネム、ピペラシリン・タゾ

バクタム、シプロフロキサシンの使用を許可制とした。統計解析はSPSS23.0 (IBM) を使用し、各薬剤の DOT の変化と感染症関連死亡率の変化を傾向検定、平均滞在日数を一元配置分散分析によって評価した。

## 結果

許可制のメロペネム、ピペラシリン・タゾバクタム、シプロフロキサシンの DOT は減少しており ( $P<0.001$ )、許可制ではないピペラシリンも減少していた ( $P<0.001$ )。一方で、セフェピムとゲンタマイシンの DOT はそれぞれ増加しており ( $P<0.001$ ,  $P=0.006$ )、セフトラジジムは有意な変化はなかった ( $P=0.758$ )。この期間の集中治療室平均滞在日数は5.4日 (95%信頼区間: 5.2日-5.6日) であり、有意差はなかった ( $P=0.669$ )。感染症関連死亡率も変化がなかった ( $P=0.156$ )。この期間の感染症科へのコンサルテーション数は2010年35件から2012年175件、2015年341件へと年々増加しており、感染症科医の集中治療室への診療参加が広域抗菌薬使用料削減に貢献している可能性が示唆された。

## 結論

小児集中治療室でも滞在日数と感染症関連死亡率を変えずに広域抗菌薬の削減が可能であった。

# 薬剤師の介入により多形紅斑の原因究明に寄与した一症例

白 摩耶<sup>1)</sup>, 三好 友美<sup>1)</sup>, 石原 美加<sup>1)</sup>, 松田 光弘<sup>2)</sup>

1) 医療法人宝生会 PL 病院 薬剤部, 2) 医療法人宝生会 PL 病院 血液内科

A Case of Erythema Multiforme, the cause of which was investigated by Pharmacist Intervention

Maya Haku<sup>1)</sup>, Tomomi Miyoshi<sup>1)</sup>, Mika Ishihara<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Matsuda<sup>2)</sup>

1) Department of Pharmacy, PL General Hospital, 2) Department of Hematology, PL General Hospital

## はじめに

今回、薬剤師が入院時より医師や患者家族に密接に関わり、多形紅斑の原因究明に寄与した症例を報告する。

## 症例

7歳女児、気管支喘息治療歴あり。海外在住であったが、帰国3ヶ月後に感冒症状で近医を受診。プラナルカスト水和物、L-カルボシステイン、クラリスロマイシン、混合剤（オウヒエキス、デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物・クレゾールスルホン酸カリウム、リン酸コデイン、ツロブテロール塩酸塩）内服数日後に下肢を中心に多形紅斑が出現、その後発熱も認められ、当院小児科に入院。プレドニゾロン、レボセチリジン塩酸塩処方により紅斑消失傾向となり7日目に退院。入院中皮膚科医師からはウイルスによる紅斑もしくはクラリスロマイシン内服による薬疹の可能性と診断。退院約2週間後に再び感冒症状で近医を受診、プラナルカスト水和物、L-カルボシステイン内服後に上肢を中心に多形紅斑が出現。呼吸状態も悪化し、当院小児科に再入院。前回同様の治療

にて紅斑消失傾向となり6日目に退院。初回入院の退院時、紅斑の原因が不明であり家族の不安あり。二度目の入院時に薬剤師は薬の副作用を強く疑い、小児科医師、皮膚科医師に薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST試験）の施行を提案。家族には薬の副作用の可能性、DLST試験の必要性を説明した。退院後皮膚科外来にてDLST試験が施行され、L-カルボシステインによる薬疹である多形紅斑と結論づけられた。

## 考察

患児は気管支喘息の既往があり、被疑薬とされるプラナルカスト水和物、L-カルボシステイン、クラリスロマイシンは今後も内服する可能性が高い。多形紅斑はウイルス罹患による可能性もあるが、被疑薬による薬疹の可能性も十分考慮できるため、原因究明が必要と考えられた。患児におけるL-カルボシステインによる副作用発現の回避に貢献できた一例であった。

## エクリズマブの血中濃度シミュレーションによる aHUS 乳幼児患者に対する至適投与間隔の検討

才田 謙<sup>1)</sup>, 福田 剛史<sup>2)</sup>, 水野 佳奈<sup>2)</sup>, 松村 壮史<sup>1)</sup>, 好川 貴久<sup>1)</sup>, 加納 優治<sup>1)</sup>,  
永田 裕子<sup>1)</sup>, 佐藤 舞<sup>1)</sup>, 小椋 雅夫<sup>1)</sup>, 亀井 宏一<sup>1)</sup>, 石倉 健司<sup>1)</sup>, 伊藤 秀一<sup>3)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

2) シンシナティ小児病院医療センター / シンシナティ大学医学部 小児科学

3) 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

Personalized Regimen of Eculizunab based on PK/PD estimation in a girl with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Ken Saida<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Fukuda<sup>2)</sup>, Kana Mizuno<sup>2)</sup>, Soshi Matsumura<sup>1)</sup>, Takahisa Yoshikawa<sup>1)</sup>, Yuji Kano<sup>1)</sup>,  
Hiroko Nagata<sup>1)</sup>, Mai Sato<sup>1)</sup>, Masao Ogura<sup>1)</sup>, Koichi Kamei<sup>1)</sup>, Kenji Ishikura<sup>1)</sup>, Shuichi Ito<sup>3)</sup>

1) Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

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

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

### 背景

抗 C5 モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブ (Eculizumab:ECZ) は非典型性溶血性尿毒症症候群 (aHUS) に対する治療薬であり、補体タンパク質 C5 と結合し、補体活性化を介した終末補体複合体の生成を抑制する。一般的には、エクリズマブの投与間隔と投与量は体重毎に定められており、体重 10kg 以上 20kg 未満の aHUS 患者の維持期では、ソリス<sup>®</sup> 1 回 300mg を 2 週に 1 回投与である。ただし、エクリズマブ投与中に血清補体価 (CH50) 活性が 10% 未満であれば、投与間隔の延長を考慮してもよいという報告もある。

今回、体重 14kg の aHUS 症例の維持期のエクリズマブの至適投与間隔を検討した。

### 方法

対象は 2 歳の C3 遺伝子変異による aHUS 患児。ECZ 投与間隔をそれぞれ 2 週間と 3 週間にした場合の ECZ 投与直前 (トラフ) と ECZ 投与直後 (ピーク) の血中濃度を測定した。1 コンパートメントモデルを仮定し、個人の薬物動態パラメータ (クリアランスと分布容積) を算出した。それらの結果を基に、ECZ 投与間隔を 2 週間、3 週間、4 週間にした場合の薬物動態予測を行った。

同時に ECZ 投与前の CH50 活性、血小板数、LDH、Cr 値などを測定し、溶血を示唆する所見の有無を確認した。

### 結果

3 週間間隔投与時の ECZ トラフ値は、103 $\mu$ g/mL、127

$\mu$ g/mL (2 回測定) であり、3 週間隔の投与であっても、いずれも治療域と考えられる 100 $\mu$ g/mL を超えていた。また、CH50 もエクリズマブの効果の指標、基準値の 10% 以下 (10U/mL 未満の感度以下) を推移していた。血液検査値に有意な変化はなく溶血は示唆されなかった。ECZ 投与 2 週間後の ECZ トラフ値は 169 $\mu$ g/mL であり、3 週間後のトラフ値より高く推移していた。得られた個人の薬物動態パラメータに基づく 4 週間隔投与の予想のトラフ血中濃度 (投与 4 週間後) は、約 60 $\mu$ g/mL と推定され、目標とされる 100 $\mu$ g/mL を下回ることが示唆された。

### 考察

aHUS 小児患者に対する ECZ の用法・用量は欧米の試験成績に基づき体重毎に定められているが、薬物動態の大きな個体差から、個々の患者に対して投与間隔や投与量の調整は可能と考えられる。本患児は、体重 10kg 未満の時から ECZ を 3 週間毎に投与 (10kg 未満の推奨投与間隔) されており、臨床的所見に基づき、14kg まで 3 週間毎の投与が継続されてきた。今回、ECZ 血中濃度測定により、3 週間毎でも ECZ 血中濃度が推奨の治療域に保たれており、補体活性が抑制されていることが示唆された。日本人の小児患者での ECZ 血中濃度の情報は我々の知る限り無く、その個体差に関しても十分に検討されていない。

また、aHUS の再発予防に必要な ECZ 血中濃度についても特に低体重児に対するデータは乏しく、今後の検討課題である。

# 難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ療法後 B細胞枯渇中の血清IgGと感染症についての検討

亀井 宏一<sup>1)</sup>, 小椋 雅夫<sup>1)</sup>, 松村 壮史<sup>1)</sup>, 加納 優治<sup>1)</sup>, 好川 貴久<sup>1)</sup>, 永田 裕子<sup>1)</sup>,  
才田 謙<sup>1)</sup>, 佐藤 舞<sup>1)</sup>, 佐古 まゆみ<sup>1)</sup>, 伊藤 秀一<sup>2)</sup>, 石倉 健司<sup>1)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科

2) 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

Serum IgG levels during B-cell depletion after Rituximab treatment  
in Children with Complicated Nephrotic Syndrome

Koichi Kamei<sup>1)</sup>, Masao Ogura<sup>1)</sup>, Soshi Matsumura<sup>1)</sup>, Yuji Kano<sup>1)</sup>, Takahisa Yoshikawa<sup>1)</sup>, Hiroko Nagata<sup>1)</sup>,  
Ken Saida<sup>1)</sup>, Mai Sato<sup>1)</sup>, Mayumi Sako<sup>1)</sup>, Shuichi Ito<sup>2)</sup>, Kenji Ishikura<sup>1)</sup>

1) Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

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

## 背景

難治性ネフローゼ症候群でのリツキシマブ投与後、B細胞枯渇期間の血清IgGと感染症の頻度や重症度との関連については明確なデータは存在しない。過去に我々も、リツキシマブ投与後B細胞枯渇中でもIgGは低下しないことを報告している(Kamei et al. *Pediatr Nephrol* 2009)が、リツキシマブ投与後ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を継続した症例について、B細胞枯渇中の血清IgGの推移と感染症の頻度について、多数例で調査したので報告する。

## 方法

当センターでリツキシマブ単回投与を行い、後療法でミコフェノール酸モフェチル(MMF)を継続した難治性ネフローゼ症候群患者について、血清IgGを後方視的に調査した。低蛋白血症(Alb < 3.0g/dL)でのIgGは除外した。また、投与直前IgG未測定症例、投与直前低蛋白血症症例(IgG評価困難なため)、B細胞中IgG未測定症例なども除外した。また、B細胞枯渇期間中の感染症による入院の頻度を調査し、2012年1月より開始しているST合剤の予防内服(トリムプリム5mg/kg隔日投与)の有無でも比較した。

## 結果

対象患者は67名(リツキシマブ投与时年齢2.7-26.5歳、

中央値13.8歳)で、リツキシマブ投与回数は97回であった。B細胞枯渇期間は中央値155日(99-365日)であった。血清IgG(平均値, mg/dl)は、投与前485, 1ヶ月478, 2ヶ月527, 3ヶ月546, 4ヶ月494, 5ヶ月588, 6ヶ月545, 7ヶ月529, 8ヶ月514, 9ヶ月565, 10ヶ月605で、B細胞回復時は603であった。B細胞枯渇中一度もIgGが500mg/dL以上にならなかった症例は、一度は500mg/dL以上達成した症例と比較して、リツキシマブ投与前のIgGは有意に低値であった(358 ± 183 vs 683 ± 198, p < 0.0001)。B細胞枯渇期間中の感染症による入院事象は6回(無顆粒球症・発熱4回, 帯状疱疹2回)認め、入院率は0.13回/人・年であった。感染症発症時のIgGは必ずしも低値でなかった。ウイルス感染である帯状疱疹を除いて解析すると、ST合剤の予防内服なし0.14回/人・年, 予防内服あり0.04回/人・年であった。(P=0.37)。

## 考察

リツキシマブ投与前に比べて、投与後B細胞が枯渇しても、血清IgGは低下しない。リツキシマブ投与前のIgGが低い症例は、リツキシマブ投与後低IgG血症が持続する傾向がある。B細胞枯渇中でも重症感染症の頻度は高くない。一方で、血清IgGの絶対値はB細胞枯渇中の重症感染症の予測因子ではないと考えられた。

# 小児特発性ネフローゼ症候群における初発治療中の 降圧療法の実態調査：カルシウム拮抗薬の使用の実態と問題点

菊永 佳織<sup>1,2)</sup>, 濱田 陸<sup>2)</sup>, 泊 弘毅<sup>3)</sup>, 金子 昌弘<sup>2)</sup>, 稲葉 泰洋<sup>2)</sup>, 久保田 亘<sup>2)</sup>, 寺野 千香子<sup>2)</sup>,  
橋本 淳也<sup>2)</sup>, 原田 涼子<sup>2)</sup>, 濱崎 祐子<sup>2,4)</sup>, 石倉 健司<sup>2,5)</sup>, 幡谷 浩史<sup>2)</sup>, 本田 雅敬<sup>2)</sup>

1) 町田市民病院 小児科

2) 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科, 3) 総合診療科

4) 東邦大学医学部 小児腎臓学講座

5) 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

A Survey of Antihypertensive therapy in Children with Idiopathic Syndrome during their first Prednisolone treatment

Kaori Kikunaga<sup>1,2)</sup>, Riku Hamada<sup>2)</sup>, Kouki Tomari<sup>3)</sup>, Masahiro Kaneko<sup>2)</sup>, Yasuhiro Inaba<sup>2)</sup>,  
Wataru Kubota<sup>2)</sup>, Chikako Terano<sup>2)</sup>, Junya Hashimoto<sup>2)</sup>, Ryoko Harada<sup>2)</sup>, Yuko Hamasaki<sup>2,4)</sup>,  
Kenji Ishikura<sup>2,5)</sup>, Hiroshi Hataya<sup>2)</sup>, Masataka Honda<sup>2)</sup>

1) Machida Municipal Hospital, 2) Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

3) Toho University Faculty of Medicine, 4) National Center for Child Health and Development

5) Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

## 背景

ネフローゼ症候群 (NS) の急性期は可逆性後頭葉白質脳症症候群 (PRES) のリスク因子が多数存在するため、厳格な血圧管理が必要である。日本の小児特発 NS は 50% が 5 歳未満で発症するが、6 歳未満の適応を有する降圧薬はエナラプリルのみである。以上より、NS で使用している降圧薬のほとんどが適応外使用である可能性がある。

## 目的

小児初発特発性 NS の初期 4 週ステロイド治療中における降圧薬使用の実態調査を行う。

## 方法

2010 年 3 月から 2015 年 11 月に特発性 NS と診断され当院で治療を行った者を対象とし、降圧薬使用の後方視的調査を行った。血圧測定はエレマーン<sup>®</sup> (TERUMO) または Dinamap pro 100<sup>®</sup> (GE healthcare) を用いた。降圧薬開始は米国小児高血圧ガイドラインの基準において、連続して stage1 高血圧 (HTN) を超え、担当医師が降圧治療を要すると判断した場合とした。血圧は啼泣時や血液製剤投与時を除外し、1 日の収縮期血圧の平均を用いた。

## 結果

当院で診断した特発性 NS 57 人 (男 38 人, 年齢中央値 4.0(1.4-15.6) 歳, 6 歳未満 36 人) を対象とした。このうち降圧を要したのは 37 人 (男 29 人, 年齢中央値 3.7(1.4-15.6) 歳, 6 歳未満 27 人) であり, 37 人中 36 人がステロイド治療開始後 2 週間以内に降圧を開始し, 降圧開始までの中央値は 4 日であった。1 剤のみで管理できたのは 37 人中 30 人であり, 29 人がアムロジピン, 1 人がカンデサルタンを使用した。2 剤併用は 7 人 (アムロジピン+リシノプリル 6 人, リシノプリル+カンデサルタン 1 人) であった。経過中 stage2HTN を超えた者は 8 人であり, stage2HTN を超えた後には降圧薬の開始や増量が行われた。4 週間の初期治療終了時には PRES となった者や stage2HTN を超える者はおらず, stage1HTN を超える者は 10 人であった。降圧薬の適応外使用 (アムロジピン; 6 歳未満 25 人, 5mg 超 15 人, カンデサルタン; 2 人, リシノプリル; 6 歳未満 6 人) を行ったのは 32 人 (86%) であったが有害事象はなかった。

## 結論

NS 初期治療中の降圧薬はカルシウム拮抗薬を中心として適応外使用が多かったが安全に使用可能であり, 適応拡大が望まれる。

# 大量メトトレキサート療法により急性腎障害を伴う 著明なメトトレキサート排泄遅延が起こり透析に至った一例

鈴木 穂奈美<sup>1)</sup>, 猪岡 真己<sup>1)</sup>, 河野 一実<sup>1)</sup>, 大野 愛<sup>1)</sup>, 宮島 雄二<sup>2)</sup>, 勝見 章男<sup>1)</sup>

1) 愛知県厚生連 安城更生病院 薬剤部, 2) 愛知県厚生連 安城更生病院 小児科

A Case of Hemodialysis due to Delayed Excretion of Methotrexate accompanied by  
Acute Kidney Injury after High-dose Methotrexate Chemotherapy

Honami Suzuki<sup>1)</sup>, Mami Inooka<sup>1)</sup>, Hitomi Kono<sup>1)</sup>, Ai Ono<sup>1)</sup>, Yuji Miyajima<sup>1)</sup>, Akio Katsumi<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Anjo Kosei Hospital, 2) Department of Pediatrics, Anjo Kosei Hospital

## 諸言

大量メトトレキサート (MTX)・ロイコボリン (LV) 救援療法は白血病や悪性リンパ腫の聖域学的治療として重要であり、高用量の MTX を使用することにより高い抗腫瘍効果が期待できる。一方で、毒性は血中濃度と時間に依存し細胞毒性を発揮する。そのため血中濃度を継続的に測定しその消失の確認が行われている。今回、大量 MTX 療法を施行した患児にて急性腎不全を伴う著明な排泄遅延に至り血液透析を施行した症例を経験し、その要因を主治医と検討したので経過とともに報告する。

## 症例

11 歳、男児。T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫にて、大量 MTX (5g/m<sup>2</sup>) を含む強化療法にて治療を行った。尿のアルカリ化、3L/m<sup>2</sup>/day の水分負荷、利尿薬 (アセタゾラミド) を定期使用し治療を施行した。投与開始 6 時間後の尿 pH は 6.5 で、炭酸水素ナトリウムを追加使用後は pH7.0 以上であった。1 日目の尿量は 2400ml、2 日目の尿量は 2620ml の予定であったが、8-16 時間の尿量が低下していた。8-12 時間後の尿量は 250ml で、定期の利尿薬を投与し 16 時間までに 250mL の反応尿があったが利尿薬をさらに追加投与した。24 時間値は臨床上必須項目ではないため省略していた。42 時間後の MTX 濃度は基準値 < 1 $\mu$ mol/

L のところ 98 $\mu$ mol/L、血清クレアチニン値は 1.7mg/dL と急性腎不全を伴う著明な排泄遅延を来していた。血液透析を 6 日間施行し、その除去率は平均 57.06%であった。6 日間の血液透析により MTX 濃度は 0.74 $\mu$ mol/L まで低下した。以降は LV 継続にて 12 日目に 0.2 $\mu$ mol/L となり治療を終了した。体感のしびれと痛みを認めたが、自然経過で治癒した。骨髄抑制は軽度で、下痢や口内炎の新たな発現は認めなかった。

## 考察

MTX は血中濃度と時間に依存し副作用を発現すると考えられ、本症例では 42 時間値が基準値を大幅に上回っていた。今回の血中濃度上昇は尿 pH の低下や乏尿を契機として、急性腎障害を来したことが主な原因と考えられた。乏尿の背景因子としては、普段より水様便が頻回でもととの尿量が少なかったことや、患児が頻回の排尿に抵抗を示していたこと等が考えられた。水様便の原因としては健康食品の過剰摂取も原因の一つと考えられた。排泄遅延に対し LV の追加投与で対応可能か検討したが、透析前の血中濃度推移から排泄には長時間かかると予測されたため、透析を行うことが妥当であると考えられた。今後は 24 時間値の測定を行い、早期対応を行うとともに、患者の背景因子を把握した上での水分管理を検討することが重要と考えられた。

# 小児患者の服薬アドヒアランスの向上を目指して

望月 真太郎<sup>1)</sup>, 京極 敬典<sup>2)</sup>, 佐野 祐子<sup>1)</sup>, 須田 智<sup>1)</sup>, 海江田 由樹子<sup>1)</sup>

1) 一般財団法人恵愛会 聖隷富士病院 薬剤課

2) 一般財団法人恵愛会 聖隷富士病院 小児科

Improving Medication Adherence among Pediatric Patients

Shintaro Mochizuki<sup>1)</sup>, Takanori Kyougoku<sup>2)</sup>, Yuko Sano<sup>1)</sup>, Satoshi Suda<sup>1)</sup>, Yukiko Kaieda<sup>1)</sup>

1) Keiaikai Seirei Fuji Hospital Pharmacy, 2) Keiaikai Seirei Fuji Hospital Department of Pediatrics

## 目的

服薬指導と入退院時のアンケートを通じて、患者の服薬状況を把握すると共に、服薬アドヒアランス向上のために取り組むべき課題を見出すことを目的とし、本研究を実施した。

## 方法

2015年7月～8月、小児科病棟に入院し同意を得た11名(平均年齢1歳11ヶ月)を対象とし、薬剤指導、入退院時に服薬(処方薬の理解・使用状況・服用状況)、要望する指導事項等のアンケートを実施した。

## 結果

入院時のアンケート結果より、薬の使用で困った経験が36.4%、服用を嫌がった経験90.9%、吐き出しの経験72.7%、服用中断の経験63.6%であったが、服薬指導実施

後の退院時アンケート結果から、これらのスコアは改善された。薬剤師に要望する指導事項は、薬効説明20%、飲ませ方18.8%、薬と食事との相性18.8%、相互作用10.4%の順で高かった。

## 考察

アンケートより、服用時の問題点、指導の要望点を見出すことが出来た。

服薬アドヒアランス向上のために、薬剤課メンバーで食品と薬剤の組み合わせの試食を実施し、薬と食事の相性シートを作成し、入院・外来の服薬指導の際に役立っている。また、医師と共同で服薬ゼリーの選定を行い、売店での販売ポップも薬剤師が作成した。これらの取り組みにより、小児患者の服薬アドヒアランスが向上する手がかりになったと考えられる。

# クラリスロマイシンドライシロップ服用率向上のための 取り組みについて

税所 美幸<sup>1)</sup>, 岩切 詩子<sup>1)</sup>, 杉尾 優<sup>1)</sup>, 濱田 奈穂<sup>2)</sup>, 井手平 あや子<sup>2)</sup>,  
黒木 純<sup>3)</sup>, 大山 龍介<sup>4)</sup>, 日高 倫子<sup>4)</sup>, 小川 弓子<sup>1)</sup>  
1) 宮崎県立日南病院 薬剤部, 2) 宮崎県立日南病院 看護部  
3) 宮崎県立宮崎病院 小児科, 4) 宮崎県立日南病院 小児科

To improve the Rate of Administration of Clarithromycin Dry Syrup

Miyuki Saisho<sup>1)</sup>, Utako Iwakiri<sup>1)</sup>, Yutaka Sugio<sup>1)</sup>, Naho Hamada<sup>2)</sup>, Ayako Idehira<sup>2)</sup>,  
Jun Kurogi<sup>3)</sup>, Ryusuke Oyama<sup>3)</sup>, Noriko Hidaka<sup>3)</sup>, Yumiko Ogawa<sup>1)</sup>  
1) Department of Pharmacy Nichinan Prefectural Miyazaki Hospital  
2) Department of Nursing Nichinan Prefectural Miyazaki Hospital  
3) Department of Pediatrics Nichinan Prefectural Miyazaki Hospital

## 背景・目的

クラリスロマイシンドライシロップ（以下 CAM-DS）は、その有用性から小児感染症の治療に用いられる。しかし、服用後の苦みが強く、当院では小児患者の服薬拒否事例が複数見られた。CAM-DSと混合することで苦みを軽減し、服薬を可能とさせる食品や飲料は知られているが、小児には好みもあり、また近年保護者による小児への甘味の与え方には個人差があるため、混合する食品等の選択は一様ではない。さらに、CAM-DSは短期間の連日投与であり、CAM-DS服用のために包装単位の大きい食品や飲料を確保することに対して、保護者の理解を得られないことも多い。そこで、今回 CAM-DSの服薬率を上げるための食品と飲料について、医療スタッフによる服薬試験と費用の調査を行い、小児患者及び保護者に平易な言葉を用いた具体的な服薬介助のためのパンフレットを作成したので報告する。

## 方法

医療従事者 3 職種 11 名に対し、食品 7 種と飲料 3 種を

混合して CAM-DS を服用した場合についての調査を実施し、各々の味を 5 段階で評価した。評価結果を職種別及び年齢別に分析を行った。また、用いた食品と飲料について服用に必要な 1 回量と経費を調査し、服用するためにかかる 1 日の費用を算定評価した。

## 結果・考察

服薬評価への職種別及び年齢別の違いはみられなかった。しかし、食品と飲料にかかる一日の費用について、15 円から 60 円までと差があった。そこで、混合する食品と飲料の費用にも着目し、CAM-DS の服薬率を上げるために評価の高い 5 品目の利点と欠点及び金額を記載した分かりやすいフローチャートによるパンフレットを作成した。小児の薬物治療では、小児の薬に対する飲みやすさとともに保護者の薬に対する知識や意識が服薬アドヒアランスに影響することは少なくない。今回作成した CAM-DS 服薬促進のためのパンフレットにより、保護者への具体的な情報提供を行うことで、服薬アドヒアランスを向上させることが可能になると考える。

# OTC 医薬品としての小児用「かぜ薬」に関する考察

田中 敏博, 大野 公寛  
JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

Discussion on Children's Cold Medicines in OTC Drugs

Toshihiro Tanaka, Kimihiro Ono  
Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

## はじめに

市中の薬局では、OTC 医薬品（一般用医薬品）として、小児を対象とした多くのいわゆる「かぜ薬」が購入可能である。第119回日本小児科学会学術集会において、OTCの総合感冒薬を服用後にショックとなった4歳女児の例が報告された（演題3-O-498）。CYP2D6のUltra Rapid Metabolizerで、当該医薬品に含有されたジヒドロコデインを原因としてモルヒネ中毒に陥ったものと結論付けられている。海外でも、コデインを含有したOTCの鎮痛剤を服用した授乳婦の児が、同じ機転で死亡に至ったと推定された例が報告されている（Koren, Lacet, 2006）。一方、こうした総合感冒薬に含まれる鎮咳薬の有効性に対する疑問（田中, 第35回日本小児臨床薬理学会学術集会, 2014）や、抗ヒスタミン薬の小児における安全性に対する疑問が指摘されている。

## 目的

誰でも気軽に購入できると宣伝され、実際にそれが可能なOTCの「かぜ薬」が、小児において安全に使用できるものであるのか、また真に必要であるのか、検証し、考察する。

## 対象

薬局でOTCとして購入可能な、小児用と謳われている総合感冒薬。

## 方法

実際に薬局で該当する製品を購入し、パッケージや添付文章の記載から含有されている成分を把握し、分析した。

## 結果

2016年7月末現在、該当する小児用「かぜ薬」は、13社から販売された31品目。このうち、8社からの12品目がジヒドロコデインリン酸塩を、3社からの4品目がデキストロメトルフエン臭化水素酸塩水和物を、12社からの22品目がクロルフェニタミンマレイン酸塩を含有していた。

## 結語

ジヒドロコデインは前述の報告症例のような状況を引き起こす作用、デキストロメトルフエンはオピオイド増強薬や娯楽薬として用いられるような作用、クロルフェニタミンマレイン酸は痙攣の閾値を低下させる作用がそれぞれ概知である。こうした成分を含有する「かぜ薬」が、小児用としてOTC医薬品に名を連ねていることの安全性に疑問符が付く。また、「かぜ薬」自体の必要性について、医師や薬剤師が今一度考えた上で、患者への情報提供や教育にあたっていくことが求められる。

# MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 菌血症を対象とした小児におけるバンコマイシンの PK-PD (Pharmacokinetics - Pharmacodynamics) 解析

諏訪 淳一<sup>1)</sup>, 櫻井 理乃<sup>1)</sup>, 堀越 裕歩<sup>2)</sup>, 石原 溶子<sup>1)</sup>

1) 東京都立小児総合医療センター 薬剤科, 2) 東京都立小児総合医療センター 感染症科

PK-PD (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics) Analysis of Vancomycin in Pediatric Patient  
with MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) Bacteremia

Junichi Suwa<sup>1)</sup>, Rino Sakurai<sup>1)</sup>, Yuho Horikoshi<sup>2)</sup>, Yoko Ishihara<sup>1)</sup>

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

2) Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## 背景・目的

MRSA 菌血症の死亡率は成人では約 30%とされる報告が多く、小児においても 13.6%との報告がある予後の悪い感染症である。小児における MRSA 菌血症に対する治療は、バンコマイシン (VCM) が使用されることが多いが、薬物動態は成人と大きく異なる。成人領域では、PK-PD を考慮した AUC/MIC > 400 以上とする投与設計が提唱されているが、小児に対して同様に投与設計を行うことでの治療効果や副作用の発生率を検討した報告は少ない。そこで、本研究では、小児 MRSA 菌血症患者を対象とし、VCM の PK-PD 解析を行った。

## 方法

2010 年 3 月から 2016 年 5 月の間に東京都立小児総合医療センター (以下当院) で MRSA が血液培養から検出され VCM による治療が行われた症例を対象とした。15 歳以上の症例は対象外とした。診療記録より、患者背景、VCM 投与歴、細菌検査歴等を後方視的に検討した。VCM の AUC は小児 Yasuhara 式を用いベイズ推定により算出した。腎機能障害は Kindney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) のステージ分類を用いた。治療効果の判定は、効果無効による他剤への変更、7 日以上の持続

菌血症、30 日以内の感染症関連死亡を治療失敗とした。

## 結果

対象症例は重複を含む 43 例であり、男女比 27:16、年齢  $2.2 \pm 3.8$  (平均値  $\pm$  標準偏差) 歳、体重  $9.2 \pm 11.9$  kg であった。治療失敗は 3 例 (7.0%) で内訳は 30 日以内の感染症関連死亡 2 例、他剤への変更 1 件であった。副作用による薬剤変更は 3 例 (7.0%) であった。腎機能障害はステージ 1 が 8 例 (18.6%)、ステージ 3 が 2 例 (4.7%) に認められ、腎機能障害による薬剤変更は 1 例だけであった。初期投与量におけるトラフ値は  $9.9 \pm 5.0 \mu\text{g/mL}$ 、AUC/MIC は  $427 \pm 177$  であり、血液培養陰性確認時のトラフ値は  $11.5 \pm 4.7 \mu\text{g/mL}$ 、AUC/MIC は  $487 \pm 179$  であった。

## 考察

当院での治療効果は過去の報告と比べ非常に高いものであった。その要因として、感染症科医師による介入がされていることや、TDM が積極的に行われた結果であると考えられた。血液培養陰性確認時のトラフ値、AUC/MIC は成人の目標値と同程度であることから、血中濃度を基にした投与設計は有用であると考えられた。

# 小児の成長や循環器、血液疾患の影響を考慮した バンコマイシンの初期投与設計モデルの構築

小野 達昌<sup>1)</sup>, 浦田 由紀乃<sup>2)</sup>, 平田 憲史郎<sup>2)</sup>, 松田 和樹<sup>1)</sup>, 鬼木 健太郎<sup>1)</sup>, 猿渡 淳二<sup>1)</sup>, 陣上 祥子<sup>2)</sup>

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 薬物治療学分野, 2) 熊本赤十字病院 薬剤部

Developing a Population Pharmacokinetics Model of Vancomycin Incorporating the Effects of Growth,  
Cardiovascular diseases and Hematological disorders in Pediatric Patients

Tatsumasa Ono<sup>1)</sup>, Yukino Urata<sup>2)</sup>, Kenshiro Hirata<sup>2)</sup>, Kazuki Matsuda<sup>1)</sup>,  
Kentaro Oniki<sup>1)</sup>, Junji Saruwatari<sup>1)</sup>, Sachiko Jingami<sup>2)</sup>

1) Division of Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
Kumamoto University

2) Department of Pharmacy, Kumamoto Red Cross Hospital

## 目的

バンコマイシン (VCM) は腎排泄型の拮抗薬であり、体内動態の個人差が大きい。特に小児では、身体の成長や臓器の成熟とともに分布容積 (Vd) やクリアランス (CL) が変化し、CLは体重に対して指数関数的に変化することや、低年齢の小児は腎機能が急速に発達すると報告されていることから、現行の体重あたりの投与設計ではこれらの変化を反映出来ない可能性がある。また、VCMの薬物動態は心不全や白血病などの疾患で変化することが報告されているが、これらの疾患の影響が小児期の体内動態の変化と併せてどの程度影響するかは不明である。本研究では、母集団薬物動態解析により、成長の過程や疾患の有無に応じたVCM初期投与指針を作成することを目的とした。

## 方法

熊本赤十字病院でVCMが使用された小児患者149名(年齢3.7±0.3歳[4日-14歳])を対象とした。母集団薬物動態解析NONMEMプログラムver.7.2.0を使用した。体内動態は線形1-コンパートメントモデルを用い、患者の年齢、妊娠週数(PMA)、性別、体重、体表面積、血清クレアチニン(SCr)、血清アルブミン、輸液量、また、疾患に対して、循環不全、血液疾患、先天性疾患による影響の有無とその程度を検討した。

## 結果

最終モデル式は

$$Vd(L) = 10.6 \times (\text{体重}/15)^{0.930}$$

$$CL(L/hr) = 2.65 \times (\text{体重}/15)^{0.750} \times \text{腎臓の成熟度} \\ \times 0.561_{\text{循環不全あり}} \times 1.24_{\text{血液疾患あり}} \times (SCr/0.28)^{0.198}$$

$$\text{腎臓の成熟度} = PMA^{3.40} / (47.6^{3.40} + PMA^{3.40}) (2 \text{歳未満}),$$

$$\text{腎臓の成熟度} = 1 (2 \text{歳以上})$$

であった。

## 考察

本研究では、小児疾患において、体重やPMA、SCrがVCMのCLに及ぼす影響を総合的、かつ、定量的に明らかにした。また、循環不全患者では、過去の報告と同様に、心拍出量の低下とそれに伴う腎血流量の低下によりVCMのCLが低下することや、血液疾患のある患者では、VCMのCLが亢進することを証明した。中でも、本対象の血液疾患患者では、ヘモグロビン値が低下しており、酸素運搬能が低下していることから、全身循環を保つために心拍出量が増加した可能性が考えられた。以上、本研究では、小児の体重や腎機能の変化に加えて、これら疾患の影響の程度を明らかにしたことから、小児患者での年齢や腎機能のばらつき、依存疾患による影響を考慮した、VCMの個別化投与設計を実現するための有用な知見になり得ると期待する。

# Monte Carlo Simulation を用いた小児に対する 点滴バンコマイシン塩酸塩の至適投与計画の検討

松本 芳<sup>1)</sup>, 田野島 玲大<sup>2)</sup>, 岡村 央<sup>1)</sup>, 平野 智<sup>3)</sup>, 西川 能治<sup>1)</sup>, 伊藤 秀一<sup>2,4)</sup>

1) 横浜市立大学附属病院 薬剤部, 2) 横浜市立大学附属病院 小児科

3) 横浜市立大学附属病院 臨床検査部, 4) 横浜市立大学医学部 発生成育小児医療学

Vancomycin Dose Optimization against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infection  
in Pediatric Patients: Monte Carlo Simulation Approach

Kaoru Matsumoto<sup>1)</sup>, Reo Tanoshima<sup>2)</sup>, Nakaba Okamura<sup>1)</sup>, Tomo Hirano<sup>3)</sup>, Yoshiharu Nishikawa<sup>1)</sup>, Shuichi Ito<sup>2,4)</sup>

1) Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital

2) Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital

3) Department of Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

4) Department of Pediatrics Medicine, Yokohama City University

## 背景・目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の治療薬として知られるバンコマイシン塩酸塩 (以下, VCM) は, 薬物治療モニタリング (TDM) 対象薬剤であり, 横浜市立大学附属病院 (以下, 当院) 小児科においても薬剤師との連携により, TDM を行い初期投与濃度設定および用量調節を行っている。しかし, 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン等に従った初期投与量では十分な濃度が得られていないことが多い。本研究では当院小児科において VCM を投与した患者の患者情報及び VCM 血中濃度を後方視的に収集し, Monte Carlo simulation を用いて VCM の至適投与方法について検討した。

## 方法

2011年4月1日から2016年3月31日に当院小児科, 小児循環器科で VCM を投与された1歳以上18歳未満の症例を対象とした。症例の診療録から年齢, 性別, 体重, VCM の1回量, 回数, トラフ値, 血清クレアチニンを収集した。薬物動態シミュレーションソフト Qflex2 を用い, モデルを「TDM 研究会日本人小児固定効果モデル」とし, 患者の VCM クリアランスを算出した。算出したデータはクリアランス  $0.13\text{L/h/kg}$ , 標準偏差  $0.05$  として対数正規分布に近似させた。当院における MRSA の VCM MIC 分布について, Crystal Ball<sup>®</sup> (Oracle) を用いて Monte Carlo simulation を行い, 10,000 人分の仮想データを発生させた。本研究では治療効果判定基準を  $\text{AUC/MIC} > 400$  と仮定し, 仮想データを用いて VCM の投与量  $40\text{mg/kg/日}$ ,  $60\text{mg/kg/日}$ ,

$80\text{mg/kg/日}$  における  $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}_{0-24}/\text{MIC}$  が  $400$  を超える患者の割合を算出した。なお, 本研究は当院倫理委員会の承認を得た。

## 結果

2011年4月から2016年3月31日における当院の MRSA の VCM MIC 分布は MIC 値  $0.5\mu\text{g/mL}$  が  $5\%$ ,  $1\mu\text{g/mL}$  が  $75\%$ ,  $2\mu\text{g/mL}$  が  $20\%$  であった。対象患者の症例数は  $68$  症例, 年齢の中央値は  $8$  歳であった。算出したクリアランスデータ及び当院における MRSA の VCM MIC 分布を用いて Monte Carlo simulation を行ったところ,  $40\text{mg/kg/日}$  では  $\text{AUC/MIC} > 400$  を超える割合が  $26.42\%$ ,  $60\text{mg/kg/日}$  では  $60.14\%$ ,  $80\text{mg/kg/日}$  では  $79.02\%$  となった。また, 過去に報告のあった University of California San Francisco (UCSF) の VCM MIC 分布を用いて同様の解析を行ったところ,  $40\text{mg/kg/日}$  では  $\text{AUC/MIC} > 400$  を超える割合が  $53.71\%$ ,  $60\text{mg/kg/日}$  では  $81.77\%$ ,  $80\text{mg/kg/日}$  では  $94.46\%$  となった。

## 考察

解析結果から, 従来行われていた初期投与量では十分な治療効果が得られていない可能性が示唆された。特に当院のような MRSA の VCM MIC が高い株の多い施設では, より高用量の VCM 投与もしくは他剤への切り替えが必要である。また, 小児における治療効果判定基準として  $\text{AUC/MIC} > 400$  が有用であるかは今後の検討課題である。

## バンコマイシン過量投与例における腎機能障害の検討

三上 直朗<sup>1)</sup>, 濱田 陸<sup>1)</sup>, 井口 智洋<sup>1)</sup>, 大森 教雄<sup>1)</sup>, 齊藤 綾子<sup>1)</sup>, 徳永 孝史<sup>1)</sup>, 金子 昌弘<sup>1)</sup>, 久保田 亘<sup>1)</sup>, 寺野 千香子<sup>1)</sup>, 原田 涼子<sup>1)</sup>, 濱崎 祐子<sup>1,2)</sup>, 石倉 健司<sup>1,3)</sup>, 幡谷 浩史<sup>1)</sup>, 本田 雅敬<sup>1)</sup>

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) 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

Kidney Injury in Vancomycin Overdose

Naoaki Mikami<sup>1)</sup>, Riku Hamada<sup>1)</sup>, Tomohiro Inokuchi<sup>1)</sup>, Norio Omori<sup>1)</sup>, Ayako Saito<sup>1)</sup>,  
Takashi Tokunaga<sup>1)</sup>, Masahiro Kaneko<sup>1)</sup>, Wataru Kubota<sup>1)</sup>, Chikako Terano<sup>1)</sup>, Ryoko Harada<sup>1)</sup>,  
Yuko Hamasaki<sup>1,2)</sup>, Kenji Ishikura<sup>1,3)</sup>, Hiroshi Hataya<sup>1)</sup>, Masataka Honda<sup>1)</sup>

1) Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

2) Department of Pediatric Nephrology, Toho University Faculty of Medicine

3) Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

### 背景

近年のバンコマイシン (VCM) 製剤は、添加物の改善などで旧来よりも腎機能障害の頻度は低いとされる。

一方で、特に低体重の小児では過量投与事故が生じやすく、腎機能障害の危険性は一定割合認める。このため実際のVCM過量投与例について、腎機能障害など合併症の頻度や長期経過について検討した。

### 方法

2010年3月から2016年5月までにVCM過量投与事故が生じ、かつ合併症評価がなされた6例について、診療録を後方視的に検討した。

### 結果

VCM投与量は常用量 (10-15mg/kg/回) の10倍例が4例、後方視的確認が困難な例が2例で、過量投与回数は1-7回であった。年齢は生後2週-2歳 (中央値: 生後2か月)、体重は1.8-10.0kg (中央値: 4.7kg)、原疾患は菌血症3例、敗血症1例、皮膚軟部組織感染症1例、術前抗菌薬投与1例で、合併症頻度は腎機能障害 (Cr値が基礎値の1.5倍以上に上昇) が100%(6/6)、その他

ショック、紅斑、浮腫が33% (2/6) ずつであった。聴力検査は遠隔期に全例でおこない、聴力障害例は認めなかった。VCM血中濃度は、過量投与後のピーク値で151.7-247.7  $\mu\text{g/mL}$  (2例)、トラフ値で67.0-354.3  $\mu\text{g/mL}$  (4例) と高値であったが、いずれも最終投与から72時間以内に20  $\mu\text{g/mL}$  未満まで低下した。また過量投与後のCr値は、最大で基礎値の1.7-6.6倍 (中央値: 3.6倍) まで上昇したが、いずれも最終投与後1か月以内に適量投与前と同等の正常腎機能まで軽快した (うち1例は生直後のCr高値が増悪後に基礎値まで低下)。

### 考察

VCM過量投与による腎機能障害の発現頻度は高いものの一過性で、投与中止により改善・軽快する可能性が高いと考えられた。またVCM血中濃度は、過量投与前の腎機能に問題がなければ短期間で低下する可能性が高く、過量投与のみでは急性血液浄化の適応とはなりにくいと考えられた。今回の6例は体格の小さい新生児や乳児が中心であり、これらは過量投与のハイリスクのため、特に事故防止の配慮が必要と考える。

# NICU における VCM 使用状況の確認と薬剤師の介入効果

片山 智章, 中村 翔吾, 戸田 茉莉奈, 寺沢 匡史, 内山 ひとみ  
淀川キリスト教病院 薬剤部

Confirmation of usage status of VCM and effect of intervention by Pharmacist in NICU

Tomoaki Katayama, Shogo Nakamura, Marina Toda, Masashi Terasawa, Hitomi Utiyama  
Yodogawa Christian Hospital

## 目的

NICU では低出生体重児が多く、免疫能も低いため、MRSA 感染のリスクが高く、MRSA 感染症に対して VCM の使用が多い。VCM の血中濃度は腎機能の未熟な新生児において成人以上に血中濃度の予測が困難で、TDM が有効と考えられている。当院では 2012 年 7 月より NICU で薬剤師が半日病棟常駐し、VCM 投与後の血中濃度測定に介入、投与量の変更を医師に提案している。今回 NICU における VCM 使用状況の確認と薬剤師の介入効果の評価を行った。

## 方法

2012 年 7 月～2014 年 12 月の NICU における投与期間 4 日以上 VCM 使用患者数、血中濃度測定実施率、初回血中濃度測定時の目標血中濃度到達率、投与量変更率、TDM 実施後の目標血中濃度到達率を調査した。VCM 初回投与量は修正在胎週数より決定した。

## 結果

VCM 使用患者数は 18 名、うち 5 名は投与期間 3 日以内で除外とした。血中濃度測定実施率は 100% であり、初回血中濃度測定時の目標血中濃度到達率は約 30%、投与量変更率は約 70% であった。TDM 実施後の目標血中濃度到達率は約 70% であった。

## 考察

初回血中濃度測定時の目標血中濃度到達率は低値であった。薬剤師が血中濃度を元に投与量と最適な血中濃度測定のタイミングを医師へ提案し、目標血中濃度への到達を短縮、VCM の適正使用に繋がったと考えられる。投与量の変更の多さより初回投与量の検討が必要と考える。今後、当院だけでなく他施設とも連携しデータの蓄積を行い、初回投与量の適正化を目指したい。

## ケイツーシロップの適正使用に関する実態調査

中山 幹子<sup>1)</sup>, 松浦 優里<sup>1)</sup>, 佐野 良輔<sup>1)</sup>, 杉 理江<sup>1)</sup>, 仙波 靖士<sup>1)</sup>, 林 武文<sup>1)</sup>, 久保井 徹<sup>2)</sup>

1) 四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部, 2) 四国こどもとおとなの医療センター 新生児内科

Actual Condition Survey about Proper Use of Kaytwo Syrup

Mikiko Nakayama<sup>1)</sup>, Yuri Matsuura<sup>1)</sup>, Ryosuke Sano<sup>1)</sup>, Rie Sugi<sup>1)</sup>,  
Yasushi Senba<sup>1)</sup>, Takefumi Hayashi<sup>1)</sup>, Toru Kuboi<sup>2)</sup>

1) Shikoku Medical Center for Children and Adults

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

### 背景・目的

乳児ビタミン K 欠乏性出血症は頭蓋内出血を主体として発症し、死亡や重篤な後遺症を伴うため、その予防が非常に重要である。2011年に日本小児科学会より、新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の改訂ガイドラインが発表され、従来までの3回投与方法では出血例の報告があるため、毎週1回、生後3ヶ月まで内服する方法が紹介された。今回、新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防目的にケイツーシロップを週1回、3ヶ月間内服指導された児が、正しく服用できたかアンケート調査を行うこととした。

### 方法

2016年6月から2016年8月に、4か月健診で当院の乳幼児健診センター（毎週月曜日）を受診された保護者を対象にアンケート調査を開始した。

### 結果

2016年7月4日時点でのアンケート回収枚数は11枚で、

1回あたりの受診者は平均2.2名であった。ケイツーシロップを3か月飲ませたと回答した保護者は4名と全体の36.3%であった。また、1週間に1回の服用タイミングを忘れた保護者は5名であり、全体の45.5%であった。そのうち全員が、「飲ませる日を忘れていたが、予定日の数日後だったので気づいた日に飲ませた。」と回答した。

### 考察

調査を始めて間もなく、アンケート回収枚数も少ないが、3か月間正しく服用させられた保護者は半数にも満たない事がわかった。3か月間服用の重要性をより分かりやすく説明していく必要がある。また、本来なら乳児の口をきる恐れがあるため推奨されていない「ケイツーシロップの口を切ってそのまま飲ませる」や、「ケイツーシロップの袋に色がついているためどのくらい残っているか分からなかった」と回答した保護者も数名おり、今後、このような意見が増えるようであれば、メーカーに情報提供を行い、安全性や使いやすさの面から改良の余地はないか検討していく。

# 当院 NICU 病棟における未熟児無呼吸発作に対する 無水カフェインの安全性の検討

佐野 良輔, 松浦 優里, 中山 幹子, 杉 理江, 仙波 靖士, 林 武文  
四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部

A Study of the Safety of Anhydrous Caffeine to treat Apnea of Prematurity  
in our Hospital's Neonatal Intensive Care Unit

Ryosuke Sano, Yuri Matsuura, Mikiko Nakayama, Rie Sugi, Yasushi Senba, Takefumi Hayashi  
Shikoku Medical Center for Children and Adults

## 目的

未熟児無呼吸発作の治療には、従来テオフィリン製剤が用いられてきたが、2014年12月より未熟児無呼吸発作の治療薬として無水カフェインが保険適用となった。当院でも2015年1月よりテオフィリン製剤から無水カフェインへと切り替えた。そこで、今回当院における未熟児無呼吸発作に対する無水カフェインの有効性、安全性の検討を行った。

## 方法

2015年10月から2016年3月に当院NICUに入院し、未熟児無呼吸発作に対して無水カフェインを投与した児を対象とし、無水カフェイン開始時の修正週数、投与期間、無呼吸発作の改善、副作用の頻度について調査を行った。またテオフィリン製剤についても2014年7月から12月に当院NICUに入院した児を対象に同様に調査し、無水カフェインとの比較を行った。

## 結果

無水カフェインの投与対象28名(男:16名,女:12名)の、在胎週数及び出生体重の中央値(範囲)は、31.4(23.0~40.0)週,1287(316~2800)gであった。投与開

始時の修正週数は31.7(27.4~40.3)週で、投与期間は37(5~84)日であった。無水カフェインの投与により89%(25名)に無呼吸発作の改善がえられた。副作用の発現は4名であった。

一方、テオフィリン製剤の投与対象15名(男:7名,女:8名)の在胎週数及び出生体重は、28.9(24.1~33.4)週,992(682~1778)gであった。投与開始時の修正週数は29.7(24.1~33.4)週であり、投与期間は34.1(5~77)日であった。93%(14名)で無呼吸発作の改善がえられた。副作用の発現は13名であった。

## 考察

今回の比較の結果、無水カフェイン、テオフィリン製剤の治療効果に、有意差はみられなかった。副作用の発現は、無水カフェインのほうが少なかった。これらのことより無水カフェインは安全で十分な治療効果がえられているものと推測される。しかし、修正週数28週未満の児に対する投与は2例のみと使用経験が少ない。今後、28週未満の児に対しても有効性、安全性の検討をすすめ、より多くの対象への汎用性を向上させる必要があると考える。

# 早産児に対するカフェインの安全性について

友邊 雄太郎, 黒田 淳平, 岡崎 薫, 近藤 昌敏  
東京都立小児総合医療センター 新生児科

The Safety of Caffeine in Extremely Preterm Infants

Yutaro Tomobe, Junpei Kuroda, Kaoru Okazaki, Masatoshi Kondo  
Tokyo Metropolitan Childrens Medical Center Department of Neonatology

## 背景

カフェインは未熟児無呼吸発作の治療,あるいは慢性肺疾患の予防にも有効とされる。一方,添付文章では使用上の注意として,『在胎週数28週未満の早産時児に対する有効性及び安全性は確立していない』と記載されそのために投与しにくいとの意見もある。

## 目的

修正週数28週未満で投与開始した児に対するカフェインの安全性について検討した。

## 方法

診療録を用いた後方視的観察研究。2015年1月～2016年3月の間,当院NICUに入院し,経過中にカフェイン投与が行われた児を対象とした。投与開始時が修正28週未満の早期群とそれ以降の従来群に分け,在胎週数,出生体重,カフェイン開始時の投与量と日齢,最大投与量と日齢,併用薬剤の有無を比較した。主要評価項目として2群間における副作用発症率とし,副作用の項目は既報で指摘された,頻脈(心拍数180bpm以上),神経過敏(易刺激性),胃腸障害(嘔吐・腹部膨満),胃出血,高血糖(血糖値150mg/dL以上)とした。

## 結果

カフェイン投与全125例中,基礎疾患合併,合併症妊娠母体からの出生,カフェイン投与前から副作用に合致する症状を認めた児を除外し,早期投与群14例と従来投与群93例の2群間で比較した。投与開始日齢や投与量,最大投与量とその時期には2群間に差はなく,副作用発症時期(開始後平均日数)にも有意な差は認めなかった(早期群:6.5 VS 従来群5.1,  $p=0.31$ )。各副作用の発症率についても統計的有意差を認めなかった(頻脈:7.7% VS 10.8%,  $p=1.0$ /易刺激性:0% VS 1.1%,  $p=1.0$ /嘔吐・腹部膨満:30.8% VS 20.4%,  $p=0.47$ /胃出血:15.4% VS 9.7%,  $p=0.62$ /高血糖:30.8% VS 17.2%,  $p=0.26$ )。

## 考察

早期投与群と従来群において副作用発症率に差は認められず,28週未満の児にカフェインを投与することによる危険性は特に認められないと考えられた。また2群ともに副作用は投与7日目までに発症することが多く,投与開始後1週間頃まで慎重なモニタリングを行うことで,早産児においても安全なカフェイン投与管理を行う事が出来ることが示唆された。

# 小児神経筋疾患における治療評価項目の設定が及ぼす患者登録数への影響についての考察

松丸 直樹<sup>1,2)</sup>, 塚本 桂<sup>1)</sup>, 加藤 善一郎<sup>2,3)</sup>

1) 岐阜薬科大学 グローバル・レギュラトリー・サイエンス寄付講座, 2) 岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
3) 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学

Effects of Clinical Outcomes to be quantitative on Sample Size of Clinical Trials  
in Pediatric Neuromuscular Diseases

Naoki Matsumaru<sup>1,2)</sup>, Katsura Tsukamoto<sup>1)</sup>, Zenichiro Kato<sup>1,3)</sup>

1) Global Regulatory Science, Gifu Pharmaceutical University, Japan

2) United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University, Japan

3) Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Japan

## 目的

一般に医薬品の薬事承認には臨床試験の成績が必要であり、検出力が十分である比較試験により、その成績が判断される。そのため、ある程度の患者数が必要である。小児においては、成人に比して母集団が少ないことや倫理的な側面から、可能な限り患者登録数を減らすことが望ましい。本研究では小児神経筋疾患における臨床試験の治療評価項目が登録患者数に及ぼす影響を検討した。

## 方法

臨床試験データベース (ClinicalTrials.gov) に登録された臨床試験から、0 から 17 歳の小児神経筋疾患を対象とした運動機能の変化を評価した薬物介入試験を抽出し、主要評価項目と登録患者数を調査した。期間は International Committee of Medical Journal Editors が打ち出した臨床試験事前登録制が履行された 2005 年 9 月 13 日から 2016 年 6 月 30 日とした。なお、安全性のみを評価した臨床試験は除外した。小児患者登録数を増やす方策として、国際共同治験を推進し参加国を増やす場合がある。そこで臨床試験への参加国数を補正因子として加えた。評価項目は Scale もしくは Binary 評価である半定量的評価項目群と 6 分間歩行テストに代表される定量的評価項目群に分けた。統計解析には R を用い、有意水準は 5% とした。

## 結果・考察

検索条件に合致した 63 件が抽出され、そのうち 32 件を以下の理由から除外した。Intervention が Drug でない (3 件)、End point が Efficacy Study でない (12 件)、主要評価項目として Safety issue を設定 (9 件)、主要評価項目として定量的なものとスケールが混在していた (4 件)、運動機能以外が主要評価項目であった (3 件: MRI による脳構造の変化, 知能テスト, 記憶テスト), 参加国の不記載 (1 件)。解析対象臨床試験 31 件において、患者登録数に対する交互作用は有意であった ( $p=0.00147$ )。交互作用を考慮した重回帰分析を行った結果、半定量的評価項目群のみ、参加国数増加の影響が患者登録数の上昇に対して有意であった (半定量的評価項目群:  $P<0.001$  vs. 定量的評価項目群:  $p=0.058$ )。したがって、定量的評価項目を設定することで、国際共同治験において患者登録数を抑制する可能性が示唆された。運動機能を評価する代表的な定量的評価項目である 6 分間歩行テストでは、歩行不可能な患者に対しては適用できない。そこで、筆者らは 3D モーションキャプチャを用いて、脊髄性筋委縮症を発症した小児患者の運動機能を定量的に評価する手法を考案・検証している。

## 結論

適切な定量的評価項目の設定は、小児臨床試験における患者登録数の増大を抑制し、効率的な試験の実施に寄与しうると考えられた。

# 小児慢性骨髄性白血病に対するボスチニブの使用経験

井上 彰子, 瀧谷 公隆, 玉井 浩  
大阪医科大学 小児科

Bosutinib in the treatment of Pediatric Chronic Myelogenous Leukemia

Akiko Inoue, Kimitaka Takitani, Hiroshi Tamai  
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

## はじめに

ボスチニブは新たな第2世代チロシンキナーゼ阻害剤で、ダサチニブと同様に ABL だけでなく Src ファミリーキナーゼを阻害する特徴を持つ。また PDGFR や c-Kit に対する阻害活性が低いため副作用が少ないとされている。慢性骨髄性白血病 (CMR) に対してイマチニブ後の2次治療及びダサチニブ/ニロチニブ後の3次治療として用いられた場合、治療開始6か月時点での細胞遺伝学的大寛解 (MCyR: major cytogenetic response) 率は共に30%程度であったことが示されている。本邦では前治療に抵抗性または不耐用の CML に対して承認されているが小児使用例の報告はまだない。

## 症例

4歳男児。四肢痛を主訴に受診した際、著明な白血球増多と肝脾腫を認めた。Major BCR-ABL 陽性 CML と診断後、直ちにイマチニブによる治療を開始したが治療効果不十分であり、2か月後にはダサチニブに変更した。変更後は MCyR を得られたが、治療開始12か月時点でも細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR: complete CyR) には到達せず、ダサチニブをさらにボスチニブに変更した。ボスチニブは錠剤を粉

砕して内服とし、成人承認量の 500mg/body に相当する 290mg/m<sup>2</sup> より開始したところ速やかに CCyR を得られた。副作用として必発とされる軽度の下痢と皮診を認めた以外は明らかな有害事象はなかった。以後 350mg/m<sup>2</sup> まで増量したが、治療開始18か月時点でも分子遺伝学的寛解には到達せず、最終的に非血縁者間骨髄移植を行った。尚、経過中 ABL 遺伝子の変異は検出されなかった。

## まとめ

本症例に対する3次治療としてのボスチニブは問題となる有害事象なく一定の効果を認めた。ボスチニブの血中濃度を測定したところ 350mg/m<sup>2</sup> の投与量では、成人の 500mg 投与時と比して Cmax: maximum concentration (141 VS 226ng/mL), AUC: area under the curve (1278 VS 3690ng.h/mL) 共に低い値であった。イマチニブ、ニロチニブの治療効果はトラフ値と相関、ダサチニブは AUC と相関することが示されている。ボスチニブの相関性や Therapeutic Drug Management における治療域濃度は確立されていないが、小児では成人よりも高用量の設定が必要である可能性が示唆された。