ISSN 1342－6753

日本小児臨床薬理学会雑誌

第 32 巻　第 1 号　令和元年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 32　No. 1　2019

巻 頭 言
石川　洋一

総 説 1
基礎的概念で説明する妊婦と小児の 薬物動態 ― 伊藤　真也 ― 1

総 説 2
海外の臨床薬理専門医制度はどうなっているのか ― 曳野　圭子 ― 15

原著論文
小児在宅医療における散剤調剤の課題：小児用製剤開発に向けた提言 ― 川名三知代・他 ― 21
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（FAD）投与による血圧への影響
― 寺岡　知香・他 ― 28
授乳期における母親のカフェイン摂取の意識調査と母乳中のカフェイン濃度について
― 香西　祥子・他 ― 33
新生児低体温療法におけるゲンタマイシンの薬物動態の検討 ― 見﨑　知子・他 ― 39
MTX 排泄遅延に対し *dl*-LV 救援療法を *l*-LV 製剤で代替し得た小児 T-ALL の一例
― 丹沢　彩乃・他 ― 45
舌下免疫療法における口腔内症状に対する抗ヒスタミン薬の有用性の検討
― 近藤佳代子・他 ― 49
アセトアミノフェン静注液点滴投与で症状悪化し，
　スティーブンス・ジョンソン症候群の診断に至った 2 症例 ― 溝口　達弘・他 ― 53
2017 年厚生労働省使用制限注意喚起前後のコデイン感冒薬の使用頻度の変化について
― 鬼頭　敏幸・他 ― 57
抗インフルエンザ薬の使用実態調査 － 2017 年度　当院における使用状況 －
― 久保美由紀・他 ― 61
小児を中心とした結核予防に対する BCG 効果のメタアナリシス分析 ― 岡　良成・他 ― 65
母体セロトニン再取り込み阻害薬，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬による
　新生児不適応症候群の発症要因（特に併用薬）についての検討 ― 河田　興・他 ― 82
GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬を含む糖尿病用薬を
　妊娠 21 週まで使用した 1 例 － 妊娠出産経過について － ― 喜田　孝史・他 ― 89
小児における筋弛緩薬の持続投与の現状調査 ― 稲垣　彩美・他 ― 93
味覚試験による小児用抗菌薬の院内採用方法の検討 ― 十川　友那・他 ― 97
抗菌薬の適正使用推進に向けた地域の保険薬局・病院薬剤師の認知度調査
― 江藤不二子・他 ― 103
小児専門施設における医療用麻薬の使用実態と特徴 ― 小野寺祐里香・他 ― 109
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の服用性に関するアンケート調査
― 高藤由紀子・他 ― 114
フェノバルビタールの剤形変更により血中フェノバルビタール濃度が
　著しく変動した 1 例 ― 伊藤　綾花・他 ― 120
妊婦，授乳婦における薬に対する意識調査 ― 平澤裕美子・他 ― 125
ビタミン K 欠乏性出血症により頭蓋内出血を来した乳児 2 例 ― 渕上　真穂・他 ― 133

（裏表紙へ続く）

日児臨薬誌
Jpn J Dev Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行
JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

NICU において発現した 13 例の配合変化 － アミノ酸増量による影響の検討 －
石川　貴大・他 138
シクロスポリン A（CyA）内服中の全身エリテマトーデス母体から授乳した児の
CyA 血中濃度を指標に生ワクチン接種の安全性を検討した 1 例 鈴木　秀明 143

教育講演 1
日本における小児医薬品開発・評価のオーバービュー 中村　秀文 147

教育講演 2
日本小児科学会の小児医薬品開発推進に向けた研究事業 中川　雅生 153

教育講演 3
PMDA の動向 大内　貴司 155

教育講演 4
欧米における小児製剤の開発動向 原田　　努 161

シンポジウム 1：妊婦・授乳婦の薬 － 最新データをどう読み解くか －
座長　伊藤　真也・中島　　研 163
催奇形性をどう判断するか：アセトアミノフェンの例と最近の知見 伊藤　真也 164
薬剤を使用する妊婦・授乳婦の診療にどのように取り組むか － 向精神薬を中心に －
鈴木　利人 166
妊娠と薬剤使用の安全性評価における有用な研究方法論：バルプロ酸の例から
小林　　徹 172

シンポジウム 2：臨床と研究の架け橋：連携が小児薬物療法の進化を促す
座長　福田　剛史・中村　秀文 173
難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の医師主導治験を通じて
小関　道夫・深尾　敏幸 174
小児薬物療法の臨床，研究における連携 － 医師の立場から － 庄司　健介 179
小児薬物療法の臨床・研究における連携 － 薬剤師の立場から －
齊藤　順平・山谷　明正 181
薬物動態学的研究を薬剤師が臨床にどう活かすか
－ 医師・臨床薬理学研究者との連携から考える － 山田　孝明・他 186

教育セミナー
子どもの疼痛管理 多田羅竜平 187

共催教育セミナー 1
最近のウイルス性胃腸炎について < ロタウイルス・ノロウイルスを中心に >
片山　和彦 189

共催教育セミナー 2
Pulmonary hypertension with congenital heart disease:
Current management strategies Keisuke Nakanishi・他 191

共催シンポジウム
外来診療で必要かつ重要な抗菌薬 － 大枠はアモキシシリンがあればよい －
伊藤　健太 195
患者さんに納得してもらうために小児科外来における抗菌薬の適正使用と
患者さんの納得を得るためのコミュニケーション 白岡　亮平 202
抗菌薬への保護者の思いを聴く 前田　雅子 203
山口県内の薬剤師における AMR の認識と今後の課題 三浦　哲也 204

ランチョンセミナー 1
小児 AD/HD 治療薬の現状と今後の開発 佐々木　剛 205

ランチョンセミナー 2
患者にとって飲みやすい製剤，扱いやすい製剤をめざして 倉田なおみ 209

ランチョンセミナー 3
プロが知っておくべき外用薬を選ぶコツ 大谷　道輝・大矢　幸弘 211

ランチョンセミナー 4
小児 IBD 診療における生物学的製剤の位置付け ―― 新井　勝大 ―― 221

投稿論文
製剤中に含まれる乳糖の乳糖不耐患者に及ぼす影響に関する検討 ―― 草村　把奈・他 ―― 223
神経芽腫患児の突出痛に対しフェンタニルバッカル錠を投与した
　小児の 1 例 ―― 小森　桂子・藤田　敬子 ―― 228
尿路感染症患児から分離された ESBL 産生大腸菌の
　抗菌薬感受性と酵素型に関する検討 ―― 氏家　岳斗・他 ―― 231

大西記念小児臨床薬理学会賞
新生児細菌性結膜炎の発症予防に対する出生時抗菌点眼薬の必要性に関する調査
―― 大橋　知佳・他 ―― 239

抄　　録
乳児血管腫に対する院内製剤プロプラノロールクリームの調製および臨床評価
―― 柏倉　康治・他 ―― 245
小児・新生児におけるテイコプラニン標準投与量の有用性評価ならびに至適投与法の検討
―― 山田　孝明・他 ―― 246
XIAP 欠損症患者の同種造血幹細胞移植における薬剤師の関わり -2 症例の経験から
―― 千葉　杏子・他 ―― 247
神経発達症におけるグアンファシン塩酸塩の効果 ―― 中川　栄二 ―― 248
当院における抗生物質の使用状況の検討 ―― 山崎　茉莉・他 ―― 249
小児専門病院における薬剤師主導 AST 活動 ―― 三輪祐太朗・他 ―― 250
多摩地区の医療機関における抗菌薬の採用状況 ―― 森川　和彦・他 ―― 251
妊婦にバレニクリンを使用した際の胎児への影響と禁煙効果 ―― 永井絵里子・他 ―― 252
高カロリー輸液用基本液とリン酸ナトリウム補正液との配合変化
　－ NICU での処方例における検討 － ―― 秋山　直子・他 ―― 253
小児病棟スタッフ向けの薬剤試飲会開催とアンケート調査について ―― 久保　拓己・他 ―― 254
小児用医薬品開発における参照集団の有効性評価結果の統計的活用の検討
　統計的活用法を適用可能な小児医薬品開発計画を同定するための決定樹
―― 山﨑　祐実・他 ―― 255
病院職員の麻疹・風疹・水痘・ムンプス対策をガイドラインに基づいて再考する
―― 田中　敏博 ―― 256
散薬服用時の重量誤差について ―― 佐野　良輔・他 ―― 257
CCU 病棟における薬剤師業務 ―― 坪井　彩香・他 ―― 258
外国人小児患者へ喘息吸入指導を行った一例 ―― 松橋　　亮・他 ―― 259
加熱融解後に再固化したアセトアミノフェン坐剤を
　分割使用することの妥当性に関する研究 ―― 山本　佳久・他 ―― 260
あいさつとイナビル吸入手技の関連性の調査と考察
　あいさつができないとイナビルの吸入ができない !? ―― 福井　俊之・他 ―― 261
調剤室における小児薬用量確認業務の標準化とその効果について ―― 矢野　涼子・他 ―― 262
少量シタラビン療法を施行した一過性骨髄異常増殖症の早産児の 1 症例 ―― 土川　優子・他 ―― 263
小児科領域における疑義照会の内容分析 ―― 及川茉佑子・他 ―― 264
エナジードリンクによる子どもへの影響に関わる情報の検索 ―― 諸　美弥子・他 ―― 265
地域医療における小児科診療の実態調査
　小児医療機関におけるアナフィラキシー診療の実態 ―― 森川　恵美・他 ―― 266

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地 ―― 267
令和元年度論文審査協力者への謝辞 ―― 268
第 47 回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ ―― 269
日本小児臨床薬理学会会則 ―― 270
日本小児臨床薬理学会雑誌投稿規定 ―― 272
大西記念小児臨床薬理学会賞規約 ―― 275
編集後記 ―― 276

【巻　頭　言】

「第 45 回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催し，本学会を思う」

日本の明日を担うのは小児であり，小児は日本の未来である。そんな小児を「臨床薬理の研究」と「薬物療法実践の研究」によって守り続けているのが日本小児臨床薬理学会である。

本学会の第 45 回学術集会を 2018 年 10 月 6 日, 7 日の 2 日間の日程で東京ビッグサイト TFT ホール（東京都江東区）において開催させていただいた。

今回の学術集会では「進化を続ける小児薬物療法」をテーマに掲げて最新の小児薬物療法と，それを取り巻く動向の話題を集め，セミナーや教育講演を開催した。全国から多くの一般演題，ポスター発表も集まり，想像を遥かに超えた 880 名の先生方のご参加を賜った。多くの学会員の先生方の交流を通じて本学会の新たな前進に向けた一助となったことと考えている。

私が小児期の薬物療法に特に関わる様になったのは，国立高度専門医療センターである国立成育医療研究センター（2002 年開設）を設立するプロジェクトに携わってからになる。

センターの前身である国立小児病院の薬剤科業務の中では「日本の 3 大足りないもの！」として「小児適応」,「小児用製剤」,「小児の薬物療法が分かる薬剤師」の存在を痛感した。当時多大なご指導をいただいたのは，国立小児病院の櫛田賢次薬剤科長と，センター設立プロジェクトをされていた中村秀文先生である。特に中村先生は,「小児適応」,「小児用製剤」の問題改善に加えて，これからの小児期医療には「小児の薬物療法が分かる薬剤師」が必要で，日本に小児薬物療法を専門とする臨床薬剤師を育てることが重要であることを我々薬剤師に強くご指導くださった。

以来, この「日本の 3 大足りないもの！」の改善を図るため様々な仕事を手伝わせていただいて来たが, ずっと「小児の薬物療法が分からない薬剤師」に優しく声をかけてご指導くださったのが本学会員の全ての先生方である。ちょっと怖そうな松田一郎先生，優しい大西鐘壽先生，もっと優しい伊藤進先生，そして常に小児期医療の方向性を示してくださる中村秀文先生。小児薬物療法を司る薬剤師は本学会員の全ての先生方から本当に多くの力をいただいている。心から感謝を申し上げる。

今回の学術大会を開催させていただき，当時は殆ど見かけなかった小児臨床薬理，小児薬物療法を学ぼうとする薬剤師が，現在は会場を埋め尽くさんとする光景を見ると隔世の感を禁じ得ない。

「小児適応」,「小児用製剤」についても本学会は毎年学術集会で多くの論議を行い，行政や製薬会社に強く働きかけ，多くの成果を築いてきた。これからも学術集会で発達薬理の基礎から小児用医薬品の適正化，最新の薬物治療まであらゆるテーマを扱い，益々の発展を見ることであろう。

小児科領域において唯一の「小児薬物治療に焦点を当てた，職種及び専門診療科を越えた学会」である本学会は，日本の医療動向の流れからも，大きな変革の時期を迎えるものと考える。職種を超えた協力で，日本を超えて明日を担う世界の小児を守る学会となることに期待したい。

最後に本稿をお借りして，ご参加をいただいた多くの先生方，ご支援をいただいた企業・団体の皆様，演者をお引き受けくださった先生方，面倒な作業を快くお引き受けくださった運営委員の先生方，プログラム委員の先生方，そして超強力な事務局のスタッフに深謝申し上げる。

第 45 回日本小児臨床薬理学会学術集会 会長

石川　洋一

総　説　1

・基礎的概念で説明する妊婦と小児の薬物動態

伊藤　真也

総　説　1

基礎的概念で説明する妊婦と小児の薬物動態

伊藤　真也
トロント小児病院・トロント大学小児科

Pharmacokinetic changes of pregnant women and children: interpretation using basic concepts

Shinya Ito
Hospital for Sick Children, University of Toronto

要約

薬物動態（Pharmacokinetics: PK）は厳密な数学的取り扱いが通常だが，ベッドサイドで応用しようとすると限界を感じる事が多い。妊婦や小児といった，PK の特徴が標準的なヒト（成人男性）からずれている集団で，その解釈や臨床応用を考える時に特に困る事になる。これらの集団ではオフラベルの薬の使用が多く，その PK の特徴を知る事は臨床的に意義がある。そこでこの総説では PK の概念を指数関数抜きで説明する事から始め，妊婦や小児のクリアランスの変化を中心に，その変化の理由はどこにあるのかを解説する。特に，体重あたりのクリアランスが小児期に成人レベルを超える事，そのため体重あたりの投与量が大きくなる事，同様に妊娠中は多くの薬のクリアランスが増える事などの背景にある要因を考えていく。これらの現象が肝の薬物代謝酵素発現や糸球体ろ過率の増加で説明できる場合と出来ない場合があり，それは薬の除去率の違いによる事を説明する。

Ⅰ．はじめに

小児が Therapeutic（Pharmaceutical）orphan「治療のみなしご」になっており進歩する薬物治療の恩恵が受けられない，とアメリカの小児科医 Shirkey が警鐘を鳴らしてから 60 年近くが経とうとしている[1]。日本でも 1974 年本学会の前身である発達薬理シンポジウムの第一回が旭川医大小児科の吉岡一教授の主催で開催され，それ以来，子どもたちを「治療のみなしご」状態から抜け出させる事が小児臨床薬理学の大きな目的の一つになっている。アメリカで Therapeutic orphan が問題になったきっかけは様々な要素があるものの，1961 年に当時の西ドイツに端を発したサリドマイドの悲劇が重要な意味を持つ。アメリカでは食品医薬品局（US Food and Drug Administration: FDA）で新薬承認の審査官になったばかりの Kelsey がサリドマイドの安全性，特に神経毒性の懸念から承認を与えず，そうこうするうちに胎児毒性が発覚してヨーロッパで販売中止となり，結果的にアメリカはその惨禍を最小限に食い止める事ができた。残念ながら日本ではアメリカのようにはいかなかった。彼女の働きは広く賞賛され，Kefauver-Harris Amendment of 1962 と呼ばれる現在の FDA の根幹とも言える法律制定につながった。この法律は今から振り返って眺めてみると，あまりに当たり前すぎて拍子抜けするが，「薬というものは最低限の安全性が確認されていることと，その治療効果が実証されていなくてはならない」と定めている[2]。この法律のためもあって臨床試験の難しい小児は薬の開発過程から除外されて用量や効能の情報が得られず，新しい効果的な治療薬が手の届かないものになっていった。“Not to be used in children…… is not recommended for use in infants and children”「（情報や使用経験がなく）子どもには使えません」というような”orphaning”clause と言われる但し書きを加えられた薬がほとんどになったのである。この状況を変えるべく薬剤承認の法改正も進んで最近の事情は小児にとってかなり好転してきたが，それでもオフラベル（Off-label）と言われる承認された範囲を超えた薬剤使用が小児では頻繁である。トロント小児病院の推計では平均でおよそ 70%の常備薬がオフラベル使用である。さらにこのような小児の状況になぞらえて，妊娠・授乳中の患者も Therapeutic orphan「治療のみなしご」ではないか，という意見もあり[3]，これには同意せざるを得ない。このような状況で臨床薬理学を学ぶ我々はどういう技能を持って患者さんに向き合えばいいのだろうか。まず思い浮かぶのは，薬剤用量などの添付文書に記された基本データが対象としている「平均的な成人男性」と，妊婦・授乳婦そして新生児・乳児・小児といった「治療のみなしご」集団とで基本的な薬物動態（Pharmacokinetics: PK）がどう違うのかを理解していて，また説明できる能力を持つこと，そしてそれらを用量設定に応用できて既存の投与指針などを批判的に検証できる技能があることではないだろうか。オフラベルの薬剤使用が頻繁なこれらの患者集団ではこの PK 知識の応用技能は極めて大切だ。

PK というと血中濃度 - 時間曲線の数学的な記述から習得するのが主流である。しかしこの分野の教育に長年携わっているうち，さらに自分自身の学ぶ側からの経験からも，PK の学

び方・教え方を変えたほうがいいのではないかと思うようになった。そもそも臨床の現場で PK の知識を応用する機会があっても，Therapeutic Drug Monitoring で薬物の投与設計を正確に行うときを除いて指数関数式を暗算で使うようなことはないし，その必要もない。血中濃度 - 時間曲線の綿密な定量的記述から PK を学び始めると，臨床応用と学問的正確さのギャップから，PK が何か浮世離れした概念に思えるのではないだろうか。指数関数でなくても，いきなり何かの数式を見せられて，この現象はこの式で表されます，と言われても，なぜ式で表さなければならないのか説明されなければ，またどうやってその式が導かれたのか，なぜその必要があったのかが理解できなければ全然頭に入ってこない（こなかった）。トロント大学医学部での私の講義ではこの事に留意しながら，PK パラメーターの概念やその成り立ちを繰り返し説明して（指数関数を使わずに），妊婦や小児の PK 特性を解説するようにしている。本総説ではその講義録をなぞる形で妊婦・授乳婦そして新生児・乳児・小児の薬物動態の特徴を概念の説明を中心にして解説したい 。

Ⅱ．簡単なシステムモデルで考える PK 基礎概念（図 1）

まず理解しておく必要があるのは定常状態，そしてそこで定義されるクリアランスや除去率（Extraction Ratio: ER）といった概念である。以下の解説では簡単のため人体を単一システムとして扱い，薬の消失メカニズム（例えば肝代謝など）は飽和状態にならないと仮定する。吸収や生物学的利用率も 100%と仮定する。この仮定はあまりに単純と批判されそうだが概念の理解には有効である。このモデルは比較的健康な平均的成人男性を想定していて，これを基準として特性の違う小児とか妊婦を考えていくことになる。またこのシステムや肝・腎のモデルの厳密な数学的取り扱いはこの総説の守備範囲を超えるので，以後の説明は概念の臨床応用を目指した簡便な説明である，と断っておく。

Ⅱ-a. 定常状態とシステムに毎時出入りする薬物量

一定の速度で薬を投与し始めると（例えば，10mg を 1 日 3 回経口 8 時間おき，あるいは 1μg/min 持続静注など），時間あたりの投与量と代謝・排泄され血清から消失した薬の量が（ほぼ）同じになる時がいずれ来る。これが定常状態で，薬物治療で頻繁に遭遇する状況だ。**図 1** で $[C]_{ss}$ はある特定の毎時投与量でシステムが定常状態になった時の平均薬物濃度（間欠投与の場合はピークとトラフ値の算術平均ではなく曲線下面積 AUC と投与間隔から求めた濃度平均値であり，持続静注の時は平衡状態でプラトーになった時の濃度）である。臨床現場では目的とする $[C]_{ss}$ に到達する為には毎時投与量をどのくらいにすればいいのかを知りたいことが多い。また同じ投与量なのに $[C]_{ss}$ が低い（効かない）とか高い（毒性が出ている）とかいろいろな患者さんがいる。要するに $[C]_{ss}$ と毎時投与量にはどんな 関係があるのだろうかと思う。いろいろな薬の定常状態の観察から毎時投与量・消失量と $[C]_{ss}$ が正比例していることは経験上わかる。つまり薬の消失メカニズムが飽和しない限り，毎時投与量が 2 倍になれば $[C]_{ss}$ も 2

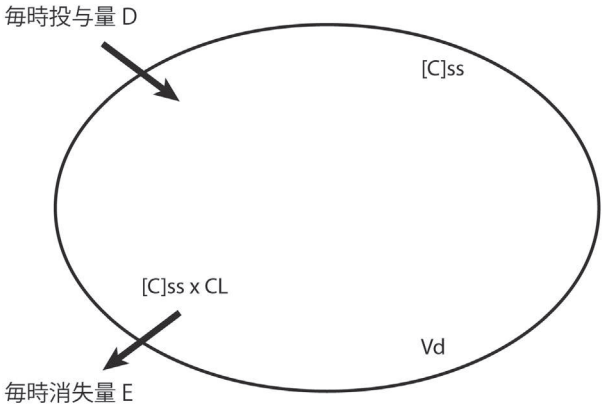


図 1．定常状態のシステム

生体を単一のコンパートメントからなる簡単なシステムとして薬の除去メカニズムは飽和しないと仮定する。システム容量は Vd で定常状態での平均血中濃度（血清濃度）を $[C]_{ss}$ とする。一定の毎時投与量を与え続けると，始めの頃は消失量がそれほど大きくないので少しずつ蓄積が起こり，その薬の（このシステムでの）消失半減期の 4-5 倍の時間が経過したころに時間あたりの薬の消失量（除去される量）が毎時投与量と同じになって平衡状態になる。これを定常状態という。定常状態で毎時投与量 D（あるいは毎時消失量 E）と $[C]_{ss}$ を結びつける比例定数がクリアランス（CL）で毎時浄化され薬が除去されていく血清量である。 D = CL x [C]ss となる。Vd が変わっても $[C]_{ss}$ は不変である。

倍になるし，3 分の一になれば $[C]_{ss}$ も 3 分の一になる。そうすると $[C]_{ss}$ を毎時投与量や消失量に関連づける比例定数を考えることができるのではないか。それがクリアランスで，薬によってかなり違うしまた年齢，基礎疾患や遺伝的要素により同じ薬でも個人差が生まれる。とにかく，目的とする $[C]_{ss}$ が決まっていればその薬のクリアランスをかけ算して必要となる毎時投与量を計算できる。

Ⅱ-b. クリアランス（Clearance: CL）

このシステムパラメーターは重要で様々な分野で使われる。腎機能評価に使うクレアチニン クリアランスは薬をクレアチニン（体内で毎時一定量生産されてシステムに供給される）に置き換えただけで全く同じことである。クリアランス（CL），あるいは血清クリアランス，は前述のように毎時投与量と $[C]_{ss}$ を関係付ける比例定数で，システム全体の浄化効率の指標とも言える。

毎時投与量（毎時消失する薬物量と同じ）

$$= CL \times [C]_{ss} \quad \text{----------} \quad 1$$

定常状態では時間毎の投与量と消失量が同じなので，CL は「単位時間あたりに浄化されて薬物分子が取り除かれていく血清量」となる。 血液量としてもいいのだが多くの場合は毎時血清量として定義されている。CL が大きければその薬は効率良く除去されることを示しているし，小さければその反対である。CL の単位は容量 x 時間 $^{-1}$（例えば ml/min など）で，その薬に対する各システム特有（個人特有）の定数であり，肝代謝など薬の除去メカニズムが飽和しない限り投与量が変わっても 変動はない。ただし個人差はあるし薬の代謝経路によっては遺伝的な影響もある。 さらに**図 1** と上記の関係式を見ると $[C]_{ss}$ を決めているのは毎時投与量と CL だけであることがわかる。あとで説明する分布容量（Volume of distribution: Vd）は $[C]_{ss}$ に影響しない。このように CL はシステムの浄化効率を示していて，目的とする $[C]_{ss}$ がわかれば CL を乗じて毎時投与量を算出できる。後で解説するが，妊婦や小児では，妊娠していない成人と比べ体重あたり同じ毎時投与量を与えても $[C]_{ss}$ が低くなりがちで，つまり体重あたりの CL が高いことが多い。なぜそうなのかを調べるためにも CL を薬物代謝酵素の活性など薬の除去装置（例えば肝臓）の機能にまで分解して見る必要があるだろう。言い換えると，CL を肝あるいは腎の薬物除去機能で表してみたいと思う。

Ⅱ-c. 薬物除去能としての内因性クリアランス（intrinsic CL）

CL というのはシステム全体の血清浄化能力の指標である。肝の薬物除去機能の指標も同じように肝内部のクリアランスで示せるのではないか。そこでシステムの内部に薬の除去メカニズムとして，つまりサブシステム（システム内の下請け）としての肝を考え肝臓の内因性クリアランス（intrinsic CL）を想像する（**図 2**）。CL と同様，intrinsic CL は肝臓内部の定常状態薬物濃度（$[C_{liver}]$）と毎時失われる薬物量の間の比例定数となる。また intrinsic CL は薬物代謝酵素の活性や胆

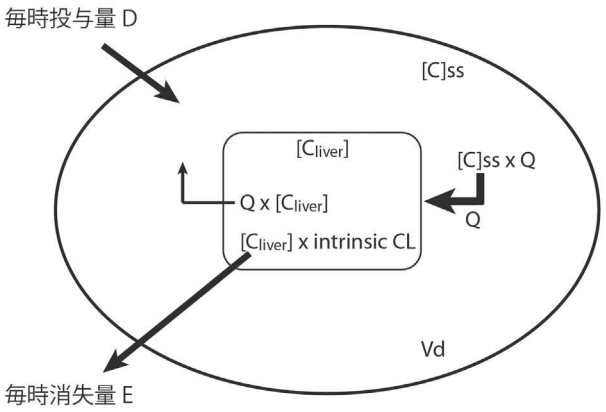


図 2．サブシステムとしての薬物除去装置

薬物除去装置として肝臓を例にとる。肝内の定常状態での薬の平均血清濃度を $[C_{liver}]$ とする。また薬の除去能力として薬物代謝能ともいえる内因性クリアランス（intrinsic CL）を考える。これは肝が毎時浄化できる血清量であり，$[C_{liver}]$ x intrinsic CL = 毎時消失量 E となり，システム全体の CL でも表される。肝を毎時間流れる血清流量を Q とすると除去されずにシステム内へ戻っていく薬物量は $[C_{liver}]$ x Q である。上記の二つを足せば肝が毎時受け取った薬物量だがそれはまたシステムの側から見ると $[C]_{ss}$ x Q となり，これで CL と intrinsic CL や Q との関係がわかる。

汁排泄能を含む肝の薬物浄化能力の指標と言える。

$[C_{liver}]$ x intrinsic CL = 毎時除去される薬物量 ---------- 2

$[C_{liver}]$ は肝内の血中薬物濃度だが肝臓全体で均一と仮定する；これは well-stirred model[4] と言われるモデリングでよく使われる仮定でとても役に立つ。除去されずに残った薬は肝から肝血流にのって体循環へ（システム全体へ）戻って行くので，毎時の肝血清流量を Q とすれば

$[C_{liver}]$ x Q = 毎時体循環へ戻る薬物量 ---------- 3

この両者（式 2 と 3）を足せば，それが「肝に毎時供給される薬物量」をサブシステムの側から見た関係式になる（**図 2**）。

$[C_{liver}]$ x (intrinsic CL + Q)
= 肝に毎時供給される薬物量 ---------- 4

これで肝というサブシステムの内部の様子がわかった。この説明は簡単にするため血清タンパク結合を考えていない。遊離分画（$f_{unbound}$）にある薬分子が代謝・排泄されることを思えば正確に言うと intrinsic CL に $f_{unbound}$ を掛け合わせて考えるべきであることは覚えておこう。ただしここでは全て遊離型で $f_{unbound}$ を 1 として省いておく。

Ⅱ-d. システム全体の指標である CL とサブシステムの指標の関連

さて目的は CL と intrinsic CL を関連づけることだ。その為には両方の指標がそれぞれに定義できる共通の量を見つけると良い。共通の量をどう探すかに決められたやり方があるとは思わないが，**図 1** と**図 2** を見るとシステム全体とサブシステムの接点にある量ならシステム側（CL）からもサブシステム側（intrinsic CL）からもそれぞれのパラメーターで決められそうである。その接点として肝に供給される薬物量（式 4）と毎時血清から消失していく薬物量（式 1 と 2）がある。後者は式 1 と 2 にシステム側とサブシステム側から示されているし，前者は式 4 でサブシステム側から定義されているので，あとは「毎時肝に供給される薬物量」をシステム側から表せば良い。これは $[C]_{ss}$ に肝血清流量 Q をかければいいので：

$[C]_{ss}$ x Q = 肝に毎時供給される薬物量 ---------- 5

これらの式から CL を intrinsic CL で表すように形式的に書き換えていくことは簡単だが，ここでは除去率という直感的な概念を使って考えてみたい。

Ⅱ-e. 薬物の除去率（Extraction ratio: ER）

薬物除去効率の単純な指標のひとつとして薬物の除去率（Extraction ratio: ER）[5] が思い浮かぶ（**図 3**）。ER は 0 から 1 の範囲にあり，肝の薬物代謝・排泄輸送を含む薬物除去メカニズムの効率を表している（腎も同じだが，ここでは肝を例に説明する）。これが 1 に近ければ効率良く除去されていることになるし 0 なら全く除去されていないことになる。

$$ER = \frac{\text{毎時消失する薬の量}}{\text{肝に毎時供給される薬の量}} \quad \text{---------- 6}$$

この式 6 と今までの説明から ER はシステム側から CL を使っても定義できるし，肝というシステムの中の「サブシステム」のパラメーターだけを使っても書き表せると気づく。式 1 と式

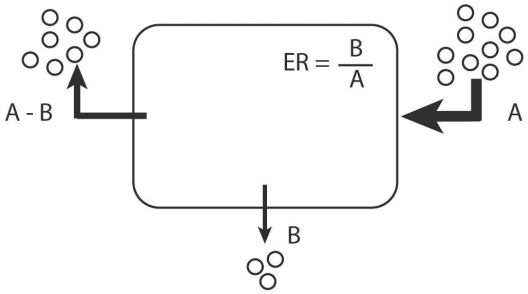


図 3．除去率（Extraction Ratio: ER）

10 単位の量の薬物が肝へ毎時間供給されている。定常状態で毎時 3 単位除去されるとすれば 7 単位がシステムへ戻る。除去率とはこの場合 10 分の 3 で 0.3 となる。 除去率がシステムとサブシステムの接点である事を利用してシステム全体のパラメーターである CL をサブシステムの指標である intrinsic CL や Q で示すことができ薬物代謝能や肝血清流量が CL にどんな影響があるのかが推測できるようになる。

5 からシステム全体のパラメーターを使って

$$ER = \frac{CL \times [C]_{ss}}{Q \times [C]_{ss}}$$

$$= \frac{CL}{Q}$$

書き換えて

$$CL = Q \times ER \quad \text{---------- 7}$$

要するに ER というのは「肝に流れ込んだ血清流量のうち浄化される血清量（CL）の割合」である。この式からは肝や腎で除去される薬の CL には上限があるとわかる。例えば，肝に流れる血流量は肝動脈と門脈から供給され，血清流量として成人で 1 L/min ほどになる [6]。この式から考えても直感的にも，肝臓代謝だけで除去される薬のクリアランスは肝の血清流量（成人で約 1 L/min）を超えない（超えようがない）ことがわかる。

次に肝臓というサブシステムから同様に式 2 と式 4 を使って ER を表すと

$$ER = \frac{[C_{liver}] \times \text{intrinsic CL}}{[C_{liver}] \times Q + [C_{liver}] \times \text{intrinsic CL}}$$

$$= \frac{\text{intrinsic CL}}{Q + \text{intrinsic CL}} \quad \text{---------- 8}$$

これを式 7 とあわせて

$$CL = Q \times ER$$

$$= \frac{Q \times \text{intrinsic CL}}{Q + \text{intrinsic CL}} \quad \text{---------- 9}$$

これで CL と intrinsic CL が ER と Q を介して関連づけられた。前にも書いたように，正確には intrinsic CL を $f_{unbound}$ x intrinsic CL とするが，ここでは全て遊離型と考えて $f_{unbound}$ を 1 としている。式 9 からいくつか面白いことがわかる。

Ⅱ-f. ER の大きい薬と小さい薬

肝の薬物代謝が活発で効率よく除去される薬は ER が大きく（0.7 以上と言われる）intrinsic CL が肝血清流量 Q に比べ非常に大きくなって CL がほとんど Q と同じになる（ER が 1 に近いことからもわかるし，式 9 の分母から Q を無視できる事からもわかる：intrinsic CL + Q ≒ intrinsic CL）。

$$CL = Q$$

直感的な理解では，毎時肝で浄化できる血清量が肝を流れている血清量 Q よりずっと大きいので，Q が薬物除去機能の上限になっている状態である。これがいわゆる high ER drug で，その CL は Q が変化すれば比例して変化する。しかし，酵素活性など intrinsic CL の多少の変化は CL に影響しない。だから high ER drug の CL が例えば 2 倍増えている場合，Q が 2 倍増えていることが原因とは推定できるが intrinsic CL（薬物代謝酵素活性など）は CL に反映されないので，変化しているのかどうかすらわからないのである。CL 増加の原因を知るため肝の生検をして酵素活性を測りそれが基準値より 10 倍あるいは 100 倍高くなっていたとしても（例えば酵素誘導で），それが CL 増加に関係ないという分かりにくい状況も起こりえる。また Q に変化が無い場合，肝炎などで薬物代謝酵素の活性が若干低下しても，とにかく ER の大きい状態にある限り CL は変化しない。ただし intrinsic CL が大きく下がって Q より大きいと言えなくなると，もはや high ER drug ではないので話しは別になる。

これと違って薬物代謝効率が悪くて ER が小さい薬は（一般的に ER が 0.3 以下）low ER drug と呼ばれシステム全体の CL は intrinsic CL とほとんど同じになると考えて差し支えない。式 9 から見ると intrinsic CL が Q より非常に小さくなれば分母は Q となって CL は intrinsic CL になる。正確のために $f_{unbound}$ を考え

$$CL = f_{unbound} \times \text{intrinsic CL}$$

直感的には，毎時肝で浄化される血清量が肝臓を流れている血清量 Q よりずっと少なくて，Q がちょっとくらい変化してもその影響が見えないが，薬物代謝酵素の活性が変わって浄化可能な血清量が変化するとそれが直接 CL 変化につながると説明できる。肝代謝能が変化してそれが CL に直接反映されるということは直感的に理解しやすいため，この説明をすべての薬に応用する間違いをおかしやすい。これは ER が小さい薬で使える概念であって，ER の大きい薬には当てはまらない。

これら両極端を除いた多くの薬は両方の要素を併せ持った中間にあるので，肝血清流量 Q と代謝酵素活性 intrinsic CL の変化が CL に様々に影響を与える。あとで説明するが妊婦や小児は体重あたりの肝血清流量 Q が成人男性より 1.5-2 倍増えていることを考慮しないといけないので解釈が面倒くさい。

Ⅱ-g. 腎排泄の PK

肝ではなく腎をサブシステムと考えても基本は同じである。腎は成人男性の場合，血清流量が約 600 ml/min で肝の半分強である。糸球体ろ過率（GFR）だけで排泄される薬の場合は GFR が intrinsic CL となる。正常の GFR が成人男性で 120 ml/min なので，血清流量よりかなり小さくて，

これだけの情報から GFR 依存性の薬は low ER drug と推測できる。つまり GFR が減っている場合に CL が下がり，アテノロールなど薬によっては投与量を減らす必要が出てくるのである。しかしメトフォルミンのように腎排泄だが intrinsic CL として GFR に加えて相当量の尿細管分泌がある薬は CL も高く high ER drug と考えられる。

Ⅱ-h. 分布容量（Volume of distribution=Vd）

Vd とは薬が分布するシステム容量である。薬の血清濃度から推定され，システム全体に薬が均一に分布するとして決められる。システムが血清でできていると仮定しているわけで，組織深部に薬がたまる様な場合は 10 L/kg といった非現実的な値になる（体重あたりの水分量はせいぜい 0.6 L/kg)。Vd は CL 同様に独立変数であり，前述の通り $[C]_{ss}$ には無関係である。ただし間欠投与の時の定常状態ピーク値とトラフ値の振幅には影響する。つまり Vd が大きいと，この振幅が小さくなり，Vd が小さいと振幅が大きくなる。 Vd と CL は独立したシステム パラメーターでお互いに影響されることはないが，Vd と CL の比が消失半減期（$t_{1/2}$）を決めるので，$t_{1/2}$ が計測されている場合，Vd と CL の片方がわかっていたらもう片方も計算できる。しかし Vd と CL の片方が変化してももう片方が自動的に変化することはない。なぜなら独立変数の Vd や CL が変化すると従属変数の $t_{1/2}$ が変化するからである。また単回投与時のピーク値が Vd に依存するのは理解しやすい。

Ⅱ-i. 消失半減期（$t_{1/2}$）

これは血中濃度 - 時間曲線から直接観察可能で計測できる。この手軽さと定義の明快さから，PK というと $t_{1/2}$ がまず話題に上る。しかしこれが Vd と CL という二つの独立した生理量の比で決まっている従属変数であることを忘れてはならない。例えば $t_{1/2}$ が延長している場合，それは Vd と CL のどちらか，あるいは両方が比較する値から逸脱している可能性を示している 。以上のことを式に表すと

$$CL/\ Vd = k_{el}$$
$$t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$$

ここで k_{el} は消失率定数（elimination rate constant）と呼ばれる従属変数で，$t_{1/2}$ を規定している。また Vd と CL の比が $t_{1/2}$ を決めていることは**図 1** を眺めると実感できる。例えば CL は「毎時浄化される血清量」なので CL と Vd の比が小さいとシステム全体を掃除するのに時間がかかりそうだし（$t_{1/2}$ が長い），その比が大きければ掃除は早く終わりそうだ（$t_{1/2}$ が短い）。 また一定の毎時投与量を継続するといずれ定常状態になるがその到達時間がその薬の $t_{1/2}$ で推定できる。どのくらいかかるかというと投与開始から大体 3.3 x $t_{1/2}$ 時間後に平均血中濃度は定常状態の 90%に達し，4 倍で 94%，5 倍で 97%といった具合である。定常状態の 90%以内に近づけば臨床的には定常状態と宣言してもいいように思うが，一般的には投与開始から 4x あるいは 5x $t_{1/2}$ 時間後に定常状態に達する，と教わる。毎時投与量が多かろうが少なかろうが，到達する $[C]_{ss}$ が高かろうが低かろうが，それぞれの投与量に見合う $[C]_{ss}$ に到達するのはいつでも 4-5 x $t_{1/2}$ 時間後である。「4-5 x $t_{1/2}$ 時間後」と言っても，人によってまたその人の年齢や基礎疾患で t1/2 が違うから実際にかかる時間は 同じ薬でも個人差がある。

なぜ定常状態への到達時間が $t_{1/2}$ で決まるのかを直感的に理解するのは難しいが，次のように考えたらどうだろうか。まず一定投与量を $t_{1/2}$ の半分の間隔で投与する事を想定する。また各投与回の薬物分子を追跡できるように薬の分子が投与回ごとに色分けされているとする。そうするとシステム内に投与を重ねる毎に色の違う薬分子が次々たまっていくのがわかるが，消失過程も続くので第一回投与分は投与開始から 4x $t_{1/2}$ 時間後にはシステムからほとんど消失している。その時には第 2 回から 8 回投与までの 7 回分の 7 色の薬がシステムに残っている。次に第 9 回が投与された直後には第 2 回投与分は投与されてから 4 x $t_{1/2}$ 時間経過しているのでこれも消失していて，その時には第 3 回から 9 回投与分までのやはり 7 回分が残っている。これが以後延々と繰り返されるので，初回投与開始から 4 x $t_{1/2}$ 時間が経過すると平均血中濃度に変化が無くなり定常状態になるのである。

Ⅲ．妊婦の PK の特徴

Ⅲ-a. 妊娠中の生理的な変化

妊娠中は血流量や糸球体濾過率（Glomerular Filtration Rate: GFR），また水分量の増加が起き PK への相当な影響がある（**表 1**）[7～21]。肝動脈（25%）と門脈（75%）から供給される肝血流量は妊娠前の 150%ほどまで増加する[8]。同じように妊娠早期から増加傾向を示す GFR は妊娠後期にピークとなり妊娠前の 150%（180 ml/min）に達する[10]。腎血流も増加するがピークは妊娠中期で妊娠後半には低下してくる[11,12]。腎尿細管の薬物輸送タンパクの妊娠中の発現変化の詳細は不明である。また血中の薬物結合タンパク濃度が減少するため遊離分画（$f_{unbound}$）が増え，low ER drug には CL 増加方向への圧力がかかる（II-f. 参照）。妊娠中に血中タンパク濃度が減少する原因を説明するのに，循環血液量が増えるから，とか体内水分量が増え分布容量が増えるからとか，“希釈”を理由とする事が多いが，定常状態やクリアランスの概念から考えるとこれは正しくない。妊娠中に水分含量は増えるがそれはいずれ準定常状態に達し，内因性物質の血中濃度は毎時生産量とクリアランスで決まるからである：クレアチニン・クリアランスの様に。この事をきちんと説明した研究は見当たらない。次に PK の変化を CL と Vd に注目して説明したい。

III-b. 肝代謝薬の妊娠中 CL

それぞれの薬の ER によって影響が違うし CL 変化の解釈も異なる。主な薬を**表 2** にまとめてあるが，ここでは ER の両極端に焦点を合わせて説明する。妊娠中は肝血清流量 Q が非妊娠時に比べ 1.5 倍ほど増加しており（**表 1**），intrinsic CL（正確には $f_{unbound}$ x intrinsic CL）が大きく減少しなければ，high ER drug の妊娠 CL は増加し $[C]_{ss}$ が低下する（**表 2**）。これは代謝酵素の種類を問わず無差別に起こる事を忘れてはならない。重要なのはこの CL 上昇が Q の増大によるもので，それぞれの薬物代謝酵素の活性変化（intrinsic CL の変化）については情報を与えていない事である（増加しているのか，変化がないのか，また若干減少しているのかわからない）。これらの薬で CL が増加している事を理由に「代謝酵素活性（発現量）が増加している」と言うのは根拠が無いのだが，そういう印象を与える記述をしている論文が多い。

例外は妊娠時の Q 増大にも関わらず CL がほとんど変化しないプロプラノロール（CYP1A2 の基質）[9,25,26] とプログアニル（CYP2C19 の基質）[9] で，この事から CYP1A2 と CYP2C19 の活性が妊娠中に低下していて intrinsic CL が下がり，その為に妊娠中は high ER drug と言えなくなっているのではないかと推測できる。次に述べるが，実際に CYP1A2 の基質で ER が小さい部類のカフェインは妊娠中に CL が下がっている事が報告 [24] されているので，プロプラノロールの CL が妊娠中に増加しないのは CYP1A2 の活性低下と考えて良い。CYP2C19 についても活性が減少していると推測されるがもう少しデータが必要だろう。

では low ER drug はどうだろう。前に述べたように low ER drug の CL は intrinsic CL と同じである（正確には $f_{unbound}$ x intrinsic CL）。**表 2** に示したように一部の薬で明らかに CL に変化が見られ，代謝酵素の活性変化，加えて $f_{unbound}$ の増加の影響が推測される。多くは若干の活性増加が見られるが，なかでも CYP2C9（フェニトイン）と UGT1A4（ラ

表 1．妊娠中の生理的変化

指標	妊娠前と比べた妊娠中の最大変化			文献
	増加	不変	減少	
体重	+15%			
心泊出量	+40% (5 → 7 L/min)			7
肝臓				8,9
血流量 *	+50% (2 → 3 L/min)			
薬物代謝	各酵素による	各酵素による	各酵素による	
薬物の胆汁排泄	詳細不明	詳細不明	詳細不明	
腎臓				10-12
血流量	+50% (0.6 → 0.9 L/min)			
糸球体ろ過率	+50% (120 → 180 mL/min)			
薬物の尿細管分泌	詳細不明	詳細不明	詳細不明	
容量				13-16
総血液量	+40% (4 → 5.7L)			
血漿	+40% (2.8 → 4L)			
総水分量	+30% (32 → 40L)			
細胞外液量	+30% (15 → 20L)			
血液タンパク				17,18
アルブミン			-20% (47 → 38 g/L)	
α1-acid glycoprotein			-30% (0.7 → 0.5 g/L)	
消化管機能				19-21
胃内容排出時間		± 0%		
消化管通過時間	延長			

*: 血漿あるいは血清流量として約 1 L/min から 1.5 L/min へ増加

モトリジン) は顕著で , これからみるとCYP2C9 とUGT1A4 の活性は妊娠中に上昇している事は明らかである。これが酵素タンパクの発現増加 (Vmax の増加) によるのか他の要因があるのかははっきりしていない。妊娠中にはCYP3A4 も活性増加がありそうだが遊離分画が増えている影響も関与しているだろう。カフェインはCYP1A2 の基質だが CL 低下が著しく，妊娠中の CYP1A2 の活性減少が確実である（はっきりしたメカニズムは不明だが）。これは上で述べたプロプラノロール（high ER drug で CYP1A2 の基質）が妊娠中で肝血清流量 Q が大きく増加しているのに CL が増えないことの説明にもなっている。

III-c. 腎排泄が主な薬の妊娠中 CL（表 3）

腎排泄の薬も ER の大きさで分類して説明するが，肝臓のように様々な代謝酵素を考えなくていいので（尿細管トランスポーターは様々だが，GFR は無差別なので）比較的わかりやすい。まず，肝臓で代謝されず全て腎排泄で，しかもタンパク結合もないメトフォルミンは CL が腎血漿流に近い値をとり明らかに high ER drug である。そのため CL が腎血漿流量 Q に依存する。GFR の他にかなりの尿細管分泌が予想され，実際にトランスポーターの OCT2 が関与していることがわかっている [27]。メトフォルミンの CL は妊娠中期に 50%近く上昇し妊娠末期にはそれが少し元へ戻ってきて妊娠中の腎血漿流量の推移に一致している [11,28,29]。対照的に low ER drug のソタロールは intrinsic CL が CL を規定しているので，GFR の変化に沿って妊娠後期まで CL が増加している [30]。

III-d. 変化の臨床意義

このように多くの薬で妊娠中の CL が増加している。これは $[C]_{ss}$ 低下をもたらすが，投与量を増やすかどうかは別の問題である。ラモトリジンや抗 HIV 薬のプロテアーゼ阻害剤など妊娠中 CL 増加が顕著なため投与量を増やす議論がある薬もあるが，そうでないものも多い。リチウムなどは Therapeutic Drug Monitoring で血中濃度を追跡しながら投与量を変更するが，妊娠中は必要投与量が増えている。また 2018 年には FDA が妊婦への cobicistat-darunavir の使用は望ましくないとの警告を発表した [31]。この配合薬は抗 HIV プロテアーゼ阻害剤の darunavir とその代謝酵素である CYP3A4 を阻害して darunavir の血中濃度を増加させる cobicistat の組み合わせである。Cobicistat は他の抗 HIV 薬とも併用されるがいずれにしてもその目的は PK enhancer(PK 促進薬) としての役割である。Cobicistat はそれ自体も CYP3A4 の基質で複雑な用量依存性の CL を示す（低用量では high ER drug の動態だが高用量では混合型となる）。おそらくそれ自体が CYP3A4 の基質かつ阻害剤であるためであろう。とにかく妊娠中は CL が上昇して $[C]_{ss}$ が下がってしまい PK 促進薬として役に立たなくなる。胎児に毒性がある訳でもないが，効果が期待できないので妊娠中は使用しない方が良い，

表 2．主に肝代謝される薬の妊娠中クリアランス変化 [9,22 ～ 24]

薬	妊娠前を 100% とした妊娠中の最大変化	遊離分画 ($f_{unbound}$)	推定されるクリアランス変化の主なメカニズム
High ER* drug			
indinavir	215%	0.4	肝血清流量の増加
labetalol	160%	0.5	肝血清流量の増加
metoprolol	180%	0.9	肝血清流量の増加
proguanil	116%	0.25	CYP2C19 活性が低下，肝血清流量の増加
propranolol	106%	0.1	CYP1A2 活性が低下，肝血清流量の増加
Intermediate ER drug			
acetaminophen	142%	0.8	肝血清流量の増加 ; UGT1A6/9 活性 x $f_{unbound}$ が上昇
darunavir	150%	0.05	肝血清流量の増加 ; CYP3A4 活性 x $f_{unbound}$ が上昇
midazolam	184%	0.03	肝血清流量の増加 ; CYP3A4 活性 x $f_{unbound}$ が上昇
Low ER drug			
caffeine	35%**	0.7	CYP1A2 活性が低下
carbamazepine	127%	0.2	CYP3A4 活性 x $f_{unbound}$ が上昇
lamotrigine	212%	0.5	UGT1A4 活性が上昇
phenytoin	145%	0.1	CYP2C9 活性 x $f_{unbound}$ が上昇

*ER: Extraction ratio (除去率); **35% に減少

となったのである[31]。

III-e. Vd 増加とその影響

妊娠中の水分量増加は親水性薬物の Vd 増加につながる。繰り返すと，Vd は $[C]_{ss}$ に影響しないが単回投与時のピーク値と間欠投与の場合はピークとトラフ値の振幅に影響する。ピークに到達する時間が長引くと CL の影響も加味されるが，大体は Vd 増加に見合って単回投与時のピーク値が下がり気味で，また間欠投与のピークとトラフ値の振幅が小さくなる。ただしその臨床的な意義ははっきりしない。おそらく CL 変化による $[C]_{ss}$ 変化のほうが臨床的な意味が深いように思う。

IV．小児期 PK 指標の発達

小児期の成長と発達の過程は PK パラメーター成熟の時間経過に影響する。ここでは「成長」をサイズの年齢依存性の変化，「発達」を機能の年齢依存性の変化としていずれも若い平均的な「おとな」を到達基準として CL と Vd の発達を解説する。

IV-a. PK 指標の標準化

小児の薬物治療では体重で標準化された用量を使うのが一般的である。これは対象が数百グラムの未熟児からほとんど成人と同じティーンエイジャーまでとあまりに大きさに違いがあるので，体重で標準化すれば，年齢毎に細かく分かれた用量を使うより便利ではないか，と考えたからだろう。体重ではなく体表面積で標準化する方法もあるが，乳幼児でいちいち身長を測って体重と合わせて体表面積を推定するのも日常診療では面倒で効率が悪そうである。しかし体重換算した薬用量は（ここでは治療血中濃度が全年齢層で同じと仮定しておく）多くの薬で新生児期には低いが次第に増加し，乳幼児期あるいは小児期にピークがあって成人よりも大きくなるのである[32,33]。「子どもは小さな大人ではない」とは良く言ったものだ。このオーバーシュートを PK 指標で表現すれば，「体重あたりの CL が乳幼児期に最大になる」ということである。このオーバーシュートの理由は何だろうか。これは，何か「過成熟」とでもいうような現象なのだろうか。結論を言うと，この CL の小児期オーバーシュートは生物学的な過成熟では無くて，CL を体重で標準化したために見られる単位依存性の特徴で，言わば人工産物である。

IV-b. 肝の成長と薬物代謝能の成熟

体重あたりの肝臓の大きさは新生児では成人の約 2 倍であり 14-15 歳で成人値にまで減少する[34]（**図 4a**）。肝組織あたりの血流量は，胎児循環からの移行期の早期新生児期（生後1週間ほど）を過ぎれば，年齢に関わらずほぼ一定と考えられ[35,36]，従って体重あたりの肝血流も**図 4** の体重あたりの肝容量の発達曲線に重なる。つまり肝血清流量 Q は肝容量あたり成人と同じだが，体重あたりでは成人より多くその発達曲線は**図 4** に重なると思われる。

もし肝細胞内の薬物代謝酵素の発現量（酵素の「密度」と考えるとわかりやすい）が新生児期にすでに成熟していて成人レベルならば，（肝の大きさが 2 倍なので）体重あたりの肝の酵素量は新生児期に成人の 2 倍で次第に 成人値に向かって低下して行く。また肝の酵素密度が新生児期に低く 2-3 歳で成人のレベルまで成熟するなら，体重あたりの酵素量は低く始まり，上昇して 2-3 歳でピークとなって成人値を超え，その後**図 5** の肝容量発達曲線に沿って成人の値へとゆっくり減少する。

図 5 は薬物代謝酵素の肝重量（容量）あたりの月・年齢別発現量を 成人値の割合として示したグラフである[37]。この

表３．主に腎排泄される薬の妊娠中クリアランス変化[9]

薬	妊娠前を 100% とした妊娠中の最大変化	遊離分画（$f_{unbound}$）	推定されるクリアランス変化の主なメカニズム
High ER* drug			
metformin	131%	0.9	腎血清流量の増加
Intermediate ER drug			
amoxicillin	140%	0.8	腎血清流量の増加 ; GFR の増加
digoxin	157%	0.75	腎血清流量の増加 ; GFR の増加
Low ER drug			
ketorolac	150%	0.01	(GFR の増加) x $f_{unbound}$ が上昇
sotalol	160%	1.0	GFR の増加

*ER: Extraction ratio (除去率);

ように肝重量あたりの薬物代謝酵素量（密度）の増加速度は酵素によって遅かったり（CYP1A2 は1歳で成人の半分，10 歳ほどで成人レベル），早かったり（CYP2C9 は生後 1 ヶ月ほどで成人レベル），あるいはその中間（CYP3A4 は生後 1-2 ヶ月で成人の半分，1-2 歳で成人レベル）と様々である [37]。

例えば成人で high ER drug とされるリドカイン（主に CYP1A2 の基質）は静注で使われ，その CL は成人で 9-10 ml/kg/min だが新生児期にはやや低く 7-8 ml/kg/min である [38]。 式 7 にあるように体重あたりの CL は「体重あたりの肝血清流量 Q」に ER を掛け合わせたものとして表さ

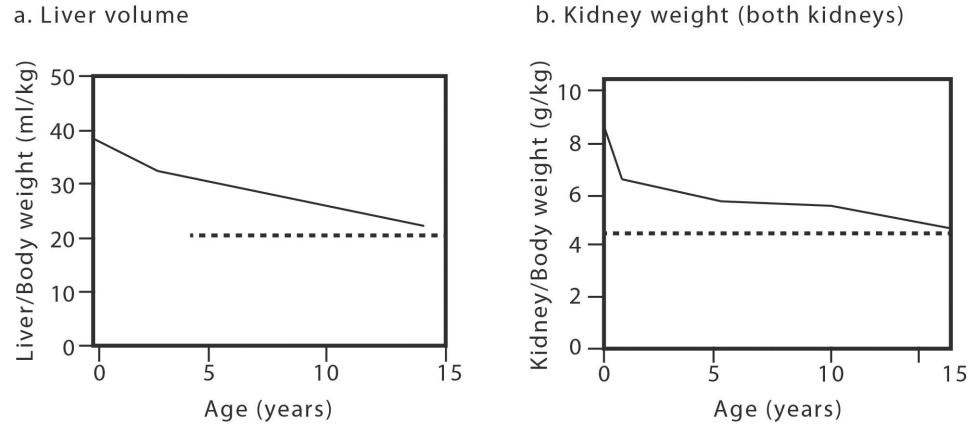


図 4．体重あたりの肝と腎の容量（重量）

血清浄化機能があって薬物の除去を担う肝や腎の体重あたりの容量（重量）は年齢がすすむにつれて低下していく。a. 体重あたりの肝容量の年齢による変化。出生児には成人値のほぼ 2 倍であるが思春期ころには成人レベル（点線）に低下する。b. 体重あたりの両腎の合計重量と年齢。出生時には成人の 2 倍近くあるが思春期に向けて徐々に低下し成人値（点線）に近づく。文献 34 と 40 から改変して作成。

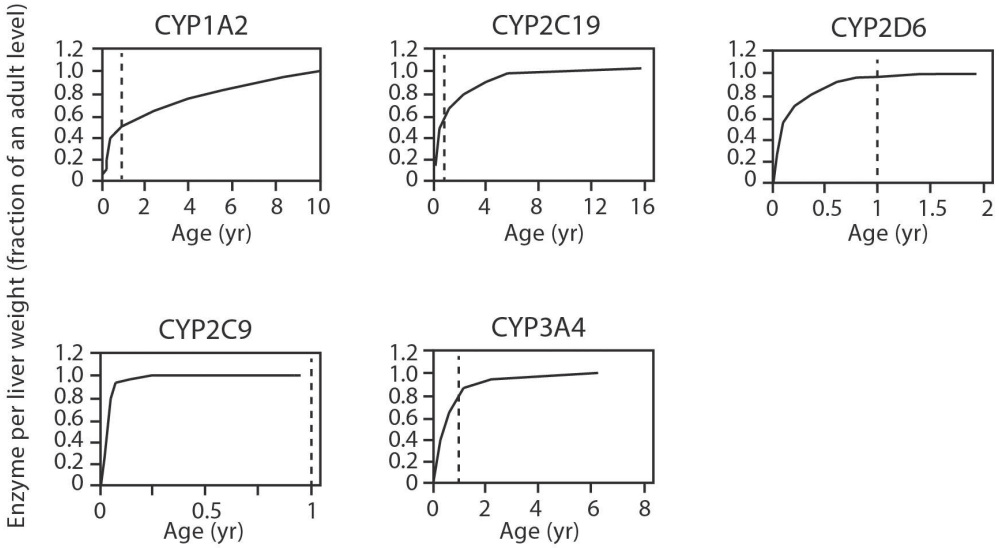


図 5．肝組織あたりの薬物代謝酵素の発現量

肝薬物代謝酵素の組織重量あたりの発現量を成人値の割合として示した。年齢のスケールは各酵素によって異なるので，1歳時点を点線で示してある。 レビューでまとめられたデータ（文献 37）から抜粋し手を加えて表した。

れる。新生児は体重あたりの肝血清流量 Q が成人の 2 倍なので，リドカインの CL が 7-8 ml/kg/min ということは ER が成人の半分以下になっていることを示していて，新生児期には high ER drug とは言えなくなっている事がわかる。これは酵素発現の年齢変化（**図 5**）とも合致する。CYP1A2 の発現は1歳ほどで成人の半分にまで増えるので [37] その頃にリドカインの CL（体重あたり）は成人値に等しくなり，さらに 10 歳頃まで上昇を続け，以後体重あたりの肝容量が成人値へと減少するのに並行して下がっていくと推測される。

カフェイン（CYP1A2 の基質）のような成人での low ER drug は乳児期には intrinsic CL がさらに小さく（very）low ER drug とすら言えるかもしれない。10 歳前後で肝組織あたりの CYP1A2 発現量が成人レベルに達した時には，体重あたりの肝容量がまだ成人よりも大きく，結果的に体重あたりの CL も成人値を上回る [37]。他の酵素でも，ピーク時の年齢は違うが，パターンは同じである。例えばカルバマゼピンは CYP3A4 の基質で成人でも新生児期でも low ER drug である。CYP3A4 の肝容量（重量）あたりの発現量は生後 2 ヶ月で成人の 50%で，1-2 歳ほどで成人レベルに達する [37]（**図 5**）。生後 2 ヶ月で CYP3A4 発現量が成人の 50%で，肝容量は体重あたり成人の 2 倍近いので，体重あたりの CL は成人レベルである [37]。1-2 歳で成人レベルの酵素発現密度となれば体重あたりの肝臓のサイズが成人より大きいため体重あたりの CL も成人値を超え，それ以降は体重あたりの肝容量が減るのに並行して少しずつ成人値に向かって減少してゆく。当然体重あたりの投与量も同様な傾向である。このように ER の大小に関わらず体重あたりの CL 発達パターンは同じである。

ところが体重ではなく体表面積で標準化すると，CL の発達曲線は新生児期に低くその後上昇して成人レベルに達するが明らかなピークを持たずオーバーシュートが見られない [39]（**図 6**）。体表面積あたりの投与量が新生児を除いた比較的広範囲の年齢層で一定である理由である。これは体表面積あたりの肝や腎容量（重量）が年齢によらず比較的一定の値を示しているからである。この生物学的根拠が何なのかについてはまだ議論が続いているが，基礎代謝量が体表面積に比例して増える事も根拠の一つにあげられる。

IV-c. 腎の成長と薬物排泄能の成熟

腎も肝臓と同じような成長パターンを示す [40]（**図 4b**）。体重あたりに換算すると，出生時に成人値のほぼ 2 倍であった腎重量（容量）は次第に減少して思春期までに成人値に近づく。組織重量あたりの腎血漿流量は超音波ドップラーでの計測では少なくとも1歳以降は成人と変わらない [41]。ただ乳児・新生児期のデータはあまり無く p-aminohippurate（PAH）の CL で推定した結果では生後 3-12 ヶ月で成人値の 70%ほど

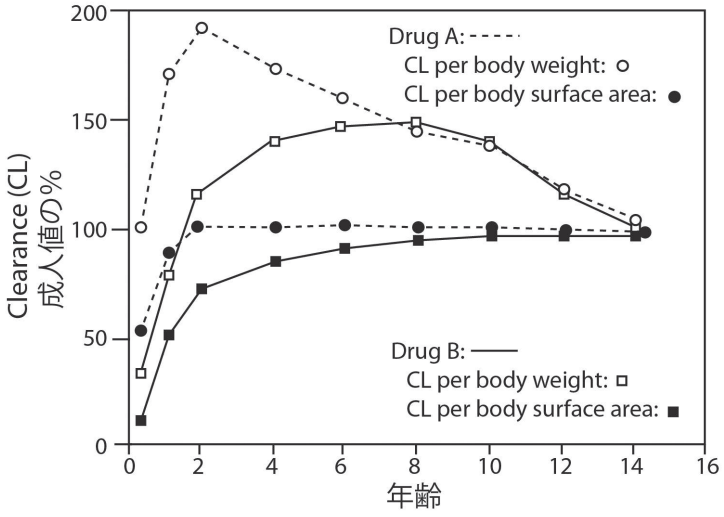


図 6．体表面積で補正されたクリアランスと年齢の関係

薬 A（点線）と薬 B（実線）という異なる発達プロファイルを持つ二つの仮想薬を比較している。薬 A は肝臓での代謝酵素発現が比較的早く 2 歳ころに肝組織あたり成人と同様なレベルに成熟する。体表面積で CL を標準化するとその年齢発達は（●）肝組織あたりの酵素発現のプロファイルに似ていて平坦でピークが無い。これは体表面積と肝容量などの臓器サイズの指標が年齢を問わずに比較的一定である事による。しかし体重あたりの CL（○）は体重あたりの肝容量が大きい為，結果的に成人のほぼ倍近い値を示す。薬 B も同様で体表面積で標準化された CL（■）は平坦でピークが無いが，体重あたりの CL（□）は成人値を超える時期がある。

と報告されている[42]。しかし PAH クリアランス法のような基質の ER が高い事を前提とする（high ER drug は CL が Q に等しいので）方法を新生児・乳児に応用するには注意が必要である[43]。PAH は尿細管分泌のため intrinsic CL が高く high ER drug に分類されるのだが，これは成人の話しであって，新生児・乳児では PAH の尿細管分泌に関与する OAT2 などのトランスポーター発現が未熟で high ER に分類できなくなっていて血漿流量を過小評価している可能性が十分にある。

体重あたりの GFR 発達曲線[44]を見ると（**図 7**），新生児期には低く，3-4 歳ころにピークになっていてそれから徐々に成人値へ向かって低下していく。これから推測できるのは腎組織あたりの糸球体ろ過機能はおそらく生後 2-3 ヶ月で成人の 50%レベルを超え 3-4 歳で 100%に達しているだろうという事である．それ以降の減少過程は体重あたりの腎重量が少しずつ成人値へ向けて低下して行く事（**図 4b**）に符合する。

排泄が GFR 依存性の薬は体重あたりの CL 発達が体重あたりの GFR 発達曲線に並行しているので，体重で標準化された投与量は新生児で低く，小児期に成人値を超えている場合が普通である。

IV-d. 体内水分量の変化と Vd

体重で標準化した体内総水分量は未熟児・新生児の 800 ml/kg を頂点にして年齢とともに減少し思春期には成人値の 600 ml/kg へと近づく[33]。これは主に細胞外液量（Extra-Cellular Fluid）の変化のためで水溶性薬物の Vd/kg が幼少小児ほど大きい原因である。これはアミノ配糖体系抗菌薬の投与設計，特に血中濃度ピーク値を治療域に到達させるための投与量を決める時に重要で，Vd/kg が大きい新生児・未熟児では一回の投与量が多めに設定されている。ただし GFR 依存性の CL を示すこれらの薬（low ER drug）は新生児期に体重あたりの GFR が低いため CL/kg も低い。Vd/kg が大きく CL/kg は低めなため，あわせて $t_{1/2}$ が延長し，安全性を確保するためのトラフ値まで血中濃度がさがるのに時間がかかる。このため，新生児・未熟児では他の年齢層に比べ一回の投与量は大きいが投与間隔が長い。

V．まとめ

この総説では PK の基礎概念を指数関数抜きで解説する事から始めて，妊婦と小児の PK の特徴を述べた。それでも簡単な数式を使ったが，どちらかというと言葉が過剰になったのではないかと心配している。とにかく，PK の変化を考える時には，クリアランスに焦点をあてるのが大切で，その為には肝や腎の血流量と内因性クリアランスを分けて見ていく事が大事である。また小児では体重あたりの肝や腎の容量（重量）が大きい事もあって PK パラメーターの体重による標準化の際，成人値を上回る時期が見られる。このオーバーシュー

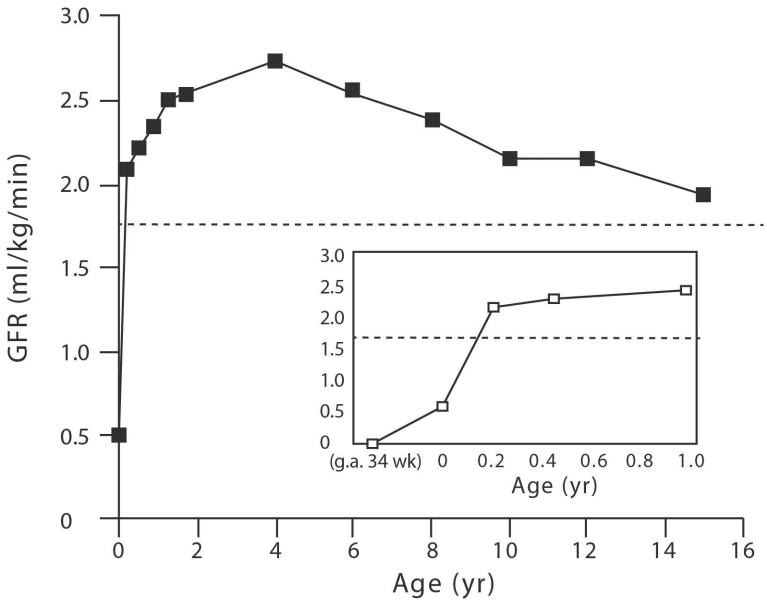


図 7．体重あたりの糸球体ろ過率（GFR）の発達曲線

GFR を体重で補正して表すと 4 歳前後に最大となる。点線は成人値で約 1.75 ml/kg/min。インセットの図は 1 歳以下を拡大しており，X 軸も Y 軸もそれぞれ同様に年齢と GFR ml/kg/min でしめしてある。在胎 34 週（g.a. 34 wks）前後まで GFR は極めて低い。
文献 44 をもとに作成。

トは体表面積を含んだ指標で標準化すると見られなくなり，臓器あたりの薬物除去機能が「過成熟」しているのではないことがわかる。新生児の未熟な薬物除去機能から成人のレベルへと発達していく過程は薬によって異なるが全体的な方向は似通っている。オフラベルの薬物使用が無くなる事はないかもしれないが，PK の原則を理解していれば薬物治療計画を正しい方向へと導いていく事が可能であると信じている。

文献

1) Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. J Pediatr 1968; 72: 119-120.
2) Greene JA, Podolsky SH. Reform, regulation, and pharmaceuticals − the Kefauver − Harris Amendments at 50. N Engl J Med 2012; 367: 1481-1483.
3) Scaffidi J, Mol BW, Keelan JA. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. BJOG 2017; 124: 132-140.
4) Pang KS, Rowland M. Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a “well-stirred” model and a “parallel tube” model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. J Pharmacokinet Biopharm 1977; 5: 625-653.
5) Wilkinson GR, Shand DG. A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 377-390.
6) Zeeh J, Lange H, Bosch J, et al. Steady-state extrarenal sorbitol clearance as a measure of hepatic plasma flow. Gastroenterology 1988; 95: 749-759.
7) Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. Am J Physiol 1989; 256: H1060-1065.
8) Nakai A, Sekiya I, Oya A, Koshino T, Araki T. Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 25-29.
9) Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. PLoS Med 2016; 13: e1002160.
10) Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 648-652.
11) Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 2073-2080.
12) Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis 2013; 20: 209-214.
13) Lukaski HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB. Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. Am J Clin Nutr 1994; 59: 578-585.
14) Van Loan MD, Kopp LE, King JC, Wong WW, Mayclin PL. Fluid changes during pregnancy: use of bioimpedance spectroscopy. J Appl Physiol 1995; 78: 1037-1042.
15) Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 87-93.
16) Wadsworth GR. The blood volume of normal women. Blood 1954; 9: 1205-1207.
17) Notarianni LJ. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. Clin Pharmacokinet 1990; 18: 20-36.
18) Chen SS, Perucca E, Lee JN, Richens A. Serum protein binding and free concentration of phenytoin and phenobarbitone in pregnancy. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 547-552.
19) Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. Dig Dis Sci 1982; 27: 1015-1018.
20) Lawson M, Kern F Jr, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. Gastroenterology 1985; 89: 996-999.
21) Chiloiro M, Darconza G, Piccioli E, De Carne M, Clemente C, Riezzo G. Gastric emptying and orocecal transit time in pregnancy. J Gastroenterol 2001; 36: 538-543.
22) Fischer JH, Sarto GE, Hardman J, et al. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. Clin Pharmacokinet 2014; 53: 373-383.
23) Hogstedt S, Lindberg B, Peng DR, Regardh CG, Rane A. Pregnancy-induced increase in metoprolol

metabolism. Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 688-692.
24) Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 633-639.
25) Yoshimoto K, Echizen H, Chiba K, Tani M, Ishizaki T. Identification of human CYP isoforms involved in the metabolism of propranolol enantiomers--N-desisopropylation is mediated mainly by CYP1A2. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 421-431.
26) Johnson JA, Herring VL, Wolfe MS, Relling MV. CYP1A2 and CYP2D6 4-hydroxylate propranolol and both reactions exhibit racial differences. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294: 1099-1105.
27) Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M, Katsura T, Inui KI. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20: 379-386.
28) Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. Drug Metab Dispos 2010; 38: 833-840.
29) Hughes RC, Gardiner SJ, Begg EJ, Zhang M. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. Diabet Med 2006; 23: 323-326.
30) O'Hare MF, Leahey W, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24: 521-524.
31) Boyd SD, Sampson MR, Viswanathan P, Struble KA, Arya V, Sherwat AI. Cobicistat-containing antiretroviral regimens are not recommended during pregnancy: viewpoint. AIDS 2019; 33: 1089-1093.
32) Anderson BJ, Larsson P. A maturation model for midazolam clearance. Pediatric Anesthesia 2011; 21: 302-308.
33) 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.
34) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology. 1995; 21: 1317-1321.
35) Paton JB, Fisher DE, Saba TM, Behrman RE. Measurement of Liver Blood Flow in the Infant Monkey. Biol Neonate 1973; 23: 1-7.
36) Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. Hepatology 1989; 9: 297-301.
37) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clinical Pharmacokinet 2006; 45: 931-956.
38) van den Broek MP, Huitema AD, van Hasselt JG, et al. Lidocaine (lignocaine) dosing regimen based upon a population pharmacokinetic model for preterm and term neonates with seizures. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 461-469.
39) Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008; 48: 303-332.
40) Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: ICRP Publication 89. Ann ICRP 2002; 32: 1-277.
41) Grunert D, Schöning M, Rosendahl W. Renal blood flow and flow velocity in children and adolescents: duplex Doppler evaluation. Eur J Pediatr. 1990; 149: 287-292.
42) Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, Snively M, McKay H, Baumler A. Maturation of renal function in childhood: clearance studies. J Clin Invest 1949; 28: 1144-1162.
43) Calcagno PL, Rubin MI. Renal extraction of para-aminohippurate in infants and children. J Clin Investigat. 1963; 42: 1632-1639.
44) Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1832-1843.

総　説　2

・海外の臨床薬理専門医制度はどうなっているのか

曳野　圭子

総　説　2

海外の臨床薬理専門医制度はどうなっているのか

曳野　圭子
理化学研究所生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム

Current Status of the Board of Clinical Pharmacology for Physicians Overseas

Keiko Hikino
Laboratory for Pharmacogenomics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

要旨

現在の日本の臨床現場において，臨床薬理専門医の認知度は低く，その役割も明瞭ではない。しかしこれは日本に限られた状況ではなく，実際，臨床薬理専門医制度が未確立な国はまだまだ多い。例えば，アメリカの臨床薬理のトレーニングプログラムは未だアメリカ卒後医学教育認定評議会には認可されておらず，また，アメリカ臨床薬理学者資格認定機関は専門医認定機構の協議会のメンバーではない。逆に，カナダやデンマークなどでは既に臨床薬理が専門分野として確立されており，特徴としては，臨床医としての立ち位置が明確であること，そして，プライマリーの専門領域の中でのサブスペシャルティとして認証されていることが挙げられる。海外における現状は，日本において臨床薬理を医療現場における専門領域として確立していく上での参考にすることができると考えられる。

キーワード　臨床薬理専門医　専門医制度　アメリカ　カナダ　ヨーロッパ

緒言

現在の日本では，臨床現場における臨床薬理専門医の役割は明確でなく，臨床医の間でもその存在すら知られていないことも多い。しかしこれは日本に限った状況ではなく，筆者が臨床薬理専門医を取得したアメリカでも同様であり，医学の専門領域として，臨床薬理の威信と存在感を増していくことが課題となっている。

本稿では，アメリカ臨床薬理専門医の役割，専門医制度を中心として，海外の臨床薬理専門医制度の現状について述べていく。

1．アメリカの現状

1）アメリカの臨床薬理専門医制度

アメリカでは 1991 年に，臨床薬理専門家資格の認定機関である American Board of Clinical Pharmacology（ABCP）が発足した[1]。目的としては，臨床薬理専門医となるにふさわしい研究や教育を修了することができているかを評価し，それらを満たす場合には臨床薬理専門家資格を授与すること，また，臨床薬理のトレーニングプログラムの質を評価し，十分と判断すればそのトレーニングプログラムを認定することであった。ABCP が認定する臨床薬理学者になるには，認定された臨床薬理のトレーニングを修了し，必要とする経験を満たし，ABCP による試験に合格することが必須となる。

ABCP による臨床薬理専門家資格試験は，医師と非医師で内容が異なっており，医師の場合には臨床現場に即した設問が多く含まれる。試験は年 1 回開催され，受験はアメリカとカナダのみで可能である。受験資格は，ABCP に認可されたフェローシップでの 2 年間のトレーニングを修了していること（その間に研究のみならず医学生への臨床薬理の教育に関わった経験も必要），アメリカまたはカナダで有効な医師免許を持つこと，そしてアメリカまたはカナダの専門医認定機構の協議会である American Board of Medical Specialties（ABMS）あるいは Canadian Board of Medical Specialties（CBMS）からプライマリーの専門医資格（たとえば内科，小児科など）を既に有していることである。筆者自身はプライマリーではアメリカ小児科専門医資格を有しており，そしてイリノイ州医師免許を保持していたので，シカゴ大学での臨床薬理のフェローシップを修了後の 2017 年にアメリカ臨床薬理専門医資格を取得することができた。アメリカの専門医資格取得後の進路は様々であり，現在までの実際の進路を**表 1** に示す。

2）アメリカの臨床薬理専門医制度の問題点

ABCP はこれまで 20 年以上に渡り，計 334 人のアメリカ臨床薬理専門医を認定してきた[2]。しかしながら，アメリカ臨床薬理専門医は未だ専門医認定機構である ABMS に認証されていないため，臨床薬理のトレーニングプログラムはアメリカ卒後医学教育認定評議会である Accreditation Council for Graduate Medical Education（ACGME）に認証されていない。この理由としては，トレーニングを修了する若い

医師の数が少ないことと，臨床現場における臨床薬理専門医の役割が不明瞭であることが挙げられる。

それではなぜトレーニングを修了する若い医師の数が少ないのか。これには，若い医師が専門分野を選択する際のキャリアパスを考える上で，臨床薬理学が専門分野として十分に認知されていないことが原因と考えられる。また，臨床薬理専門医の臨床現場での役割については，臨床薬理学での知識は他の多くの専門分野とオーバーラップしている上，各々の専門分野の医師は，自分たちが使用する薬剤についてのコンサルティングを必要としておらず，臨床現場での臨床薬理専門医の立ち位置が確立されていないことが考えられる。さらに，医学部の臨床薬理学の講義においては，臨床における治療の実践に関連する内容を学ぶものの，アメリカ臨床薬理学会の表彰制度は臨床での実績ではなく優れた研究成果を対象とする。また，臨床薬理の専門トレーニングコースも現在のところ，主に研究者育成のためにデザインされており，臨床薬理とは研究分野であり，患者ケアを目的としていないとみなされがちであることも理由として考えられる。

3）アメリカの臨床薬理専門医制度を改善するために提案されていること

ACGME で専門医として認可されるのに必要な技能は 6 つある（**図 1**）[3]。ABCP は，アメリカ臨床薬理専門医はこの 6 つの技能を有する存在になりうると考えている。例えば，臨床能力の点では，基礎疾患や併用薬のある患者に最適な薬剤を選択でき，医学知識に基づいて腎不全患者の糸球体濾過率を定量的に推定することにより薬剤の投与計画を調整することが可能である。診療に基づいた学習・改善では薬物誤用の根本原因解析や再発予防のために医薬品配給・分注システムの再設計ができる。対人・コミュニケーション能力では新たな薬剤を追加したり薬剤投与量の変更をしたりする際に，患者の理解度をしっかり確認でき，また，プロフェッショナリズムではラポール形成のためのスキルに長けている。さらには，医療システムの社会的役割の理解ではジェネリック医薬品に関する規則・処方を理解し，FDA に認可されている高品質かつ費用効果が高い薬物治療を行うことができる。これらの技能を有するアメリカ臨床薬理専門医は，今後，社会で多くの役割を担うことができることが期待されている（**表 2**）。

表 1．アメリカ臨床薬理専門医取得後の実際の進路

1. アカデミアの臨床薬理学部門
2. 臨床薬理学のコンサルタント（アカデミアのまだ整備段階にある臨床薬理学部門，あるいは，小規模の製薬会社に対して行う）
3. 他の専門医資格があればその部門（腫瘍科，消化器科，麻酔科，腎臓科など）
4. アメリカ食品医薬品局（FDA）や欧州医薬品庁（EMA）の臨床薬理学部門
5. 医薬品開発業務受託機関（CRO）におけるプロジェクトメンバー
6. 製薬会社の臨床薬理学部門で開発の初期段階あるいは PK-PD- ファーマコメトリクスの部分を担当

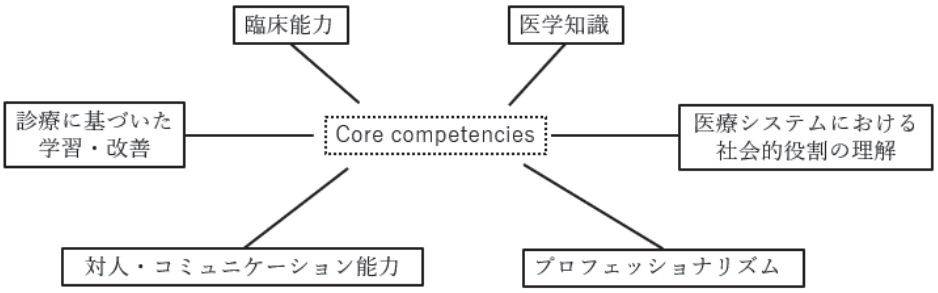


図 1．

American Commission on Graduate Medical Education（ACGME）は，臨床能力，医学知識，診療に基づいた学習・改善，対人・コミュニケーション能力，プロフェッショナリズム，医療システムの社会的役割の理解が，専門医として認可されるに必要な 6 つの技能としている。

アメリカ臨床薬理学会（ASCPT）は元来，患者ケアを改善すべく設立された医学会で，学会長は 1969 ～ 2008 年まで医師であったが，ここ 10 年間は非医師であるため，医師をリーダーシップに加えることが必要と考えられている[4]。また，ASCPT と ABCP は，医学教育における臨床薬理学の存在そのものを可視化する機会を増やすべきとしており，まずは臨床薬理専門医の ABMS による認証を目指している。ABMS に認証されれば ACGME にも認証され，専門トレーニング中の金銭的補助も確保されることになる。また，臨床薬理はとりわけ麻酔科，救命医療，家庭医療，内科，産婦人科，小児科などでの専門分野となり得るため，ABMS は臨床薬理をこれらの中でのサブスペシャルティとしてならば認証できるか（例えば呼吸器科，循環器科などと同じ立ち位置），という視点からの働きかけも検討されている。

アメリカで今や専門領域として ABMS に認可されたホスピス・緩和医療，ペインメディスン，睡眠医学，スポーツ医学を先例として，臨床薬理を確立すべく，これからも様々な提案がなされていくようである。

2．カナダの現状

1）カナダの臨床薬理専門医制度

一転して，アメリカの隣国であるカナダでは既に，臨床薬理学は医学の専門領域として確立している[5]。カナダの臨床薬理専門医の特徴としては，毒性学も専門とすることである。元来，カナダの臨床薬理学・毒性学専門医試験は，各大学の臨床薬理学のプログラムが大学ごとに試験を行っていたが，2000 年代から，カナダの専門医養成・生涯教育などを認定する Royal College of Physicians and Surgeons of Canada（RCPSC）が認める専門医試験を行うことになった。

カナダで臨床薬理学・毒性学専門医となるには，医学部を卒業後，まずはプライマリーの専門分野を身に付け，その後にサブスペシャルティとして臨床薬理の専門トレーニングを受けることができる[6]。具体的には，プライマリーの専門分野としては内科，小児科，麻酔科，救急医療，精神科，公衆衛生のいずれかの専門医資格を有する必要がある。そして，RCPSC に認可された，最短で 2 年間の臨床薬理・毒性学のトレーニングプログラムを修了した後に，臨床薬理学・毒性学専門医試験に合格する必要がある。その際には，トレーニングプログラムのディレクターより，臨床薬理学・毒性学に関連する学術的なプロジェクトへ参加したことが証明されることも条件となっている。専門医試験は年 1 回開催され，全国 14 か所で受験が可能である。カナダでの臨床薬理学・毒性学専門医は，最適な薬物治療を達成することを目指し，薬理学，治療学，毒性学に関する幅広い知識を有し，合理的治療，臨床毒性学，母集団治療学，ファーマコゲノミクスを専門とし，プライマリーの専門領域に関連する薬理学・毒物学に関わる高度な専門知識を有するコンサルタントであり，患者中心の医療を効率的に行うための知識，技術，態度を有する医師と定義されている。

カナダにおいて専門領域として認められる条件として，いくつかの要素が必要であるが[6]，要となる“Evidence of Needs”では，社会的必要性に加えて，スペシャルティでは多様な業務形態と充分な対象患者数があることであり，サブスペシャルティでは限られた患者数でも特殊性がある必要がある。“Defined Scope”では，国際的な認知に加えて，スペシャルティでは広範な知識基盤と数年のトレーニングが必要であるが，サブスペシャルティではさらに分化・深化した知識・技能と 1-2 年のトレーニングが必要である。そして“Infra and Sustainability”では，スペシャルティ，サブスペシャルティ

表 2．アメリカ臨床薬理専門医として期待されうる役割

1. アカデミアでの臨床薬理学部門の指揮
2. 病院の入院患者や外来患者の臨床薬理に関するコンサルティング
3. 病院あるいは地域の薬事医療委員会のリーダー（の 1 人）
4. 臨床試験のデータ安全性モニタリング委員会のメンバー
5. 臨床薬理専門医の養成フェローシップの指揮
6. 臨床上の治療行為の進歩や改訂に関して同僚，研修医，薬剤師，医学生（及び他学部の学生）を教育
7. アカデミアや医薬品開発業務受託機関（CRO）で Phase1 または開発全体を指揮
8. 医薬品の承認委員会，グラントの査読を行う委員会でのエキスパート
9. 法医学や医薬品の特許に関わる臨床薬理学に関連するコンサルタントとしてのエキスパート
10. 規制当局（FDA・EMA）での医薬品の製造承認申請のレビューチームメンバー
11. 生物学的分析を行う研究室で薬物動態に関する部分を指揮
12. 製薬会社やアカデミアでの PK/PK-PD 解析の担当またはコンサルタント
13. 医師として製薬会社での開発プログラムを指揮

ともに，十分な数の専門医が各地域に存在し，継続的な教育が可能であること，とされているが，臨床薬理はそれらを満たしたと判断されている。

2）カナダの臨床薬理専門医とは

臨床現場で認められている特殊技能が明瞭である。毒性学の専門家として，薬剤の過量投与や毒物摂取の患者を診察したり，ファーマコゲノミクスの専門家として検査適応の可否の判断を行い，その検査結果を実際の診療に反映したりする。また，複雑な判断が必要な場合に薬剤師からの相談も受けている。例えばトロント小児病院では，複雑な治療薬物モニタリング（TDM）に関連することとして，移植後の肝不全でタクロリムスの血中濃度が中毒領域から下がらない場合にどうするべきか，などの相談，あるいは特殊な患者の投与量の設定に関することとして，生まれつき下半身が発育不全の患者の抗癌剤の投与量をどう決めるべきか，などの相談を受けている。

臨床薬理学・毒性学専門医の診療体制としては，コンサルテーションでは，対象患者からの依頼があれば各々の科へ診察に行き，専門外来では，例えば小児科では，上記のような複雑な判断を要する患者，水銀や鉛中毒の患者などをフォローアップする。さらに，各々の臨床薬理学・毒性学専門医は，プライマリーの専門分野での診療もしているため，臨床現場において，臨床医としての病院内での評価が高いとも考えられる。カナダの臨床現場で認知された臨床薬理学・毒性学専門医の役割を**表 3** に示す。

3．ヨーロッパの現状

2015 年に欧州専門医連合（UEMS）により，18 の国で臨床薬理は専門分野として認められた。しかし，EU の中でもトレーニングプログラムの標準化は未だ行われておらず，現場での専門分野としての役割・認知度に課題がある国も多い[7]。

1）デンマークの臨床薬理専門医制度

デンマークでは，1996 年より医学の専門分野として臨床薬理学は確立しており，専門医を取得するために，5 年間のトレーニングを必要とする[8]。しかし問題点として，臨床トレーニングを受けたものの，直接的な患者ケアに携わる臨床薬理専門医は少数（書類や電話対応での業務だったりする）であること，医学の専門分野として確立した後も，薬事委員会での仕事が最も重要な義務となっていることが挙げられている。また，臨床薬理学のブランディングは過去 5 ～ 10 年でかなり改善したものの，それでも内科，小児科ほどには至っていない部分もあること，そして基礎医学系の講座同様，若い医師のリクルートが非常に難しいことも，問題点として挙げられている。

2）オランダの臨床薬理専門医制度

オランダでは内科をプライマリーの専門資格とする医師のみ，サブスペシャルティとして臨床薬理専門医を標榜することは既に確立しているが，たとえば小児科医はサブスペシャルティとして臨床薬理専門医を正式に名乗ることはできない[9]。

オランダにおける臨床薬理専門医としての立ち位置としては，臨床現場においては，入院患者・外来患者に対してはコンサルタントとなり，病院内での医薬品委員会・処方委員会に参加する。さらに，臨床薬理分野の研究を行い，臨床薬理学のトレーニングにおける教育も担当している。臨床現場の臨床薬理関連のコンサルテーションでは臨床薬理専門医と薬剤師の役割がオーバーラップしてしまう場面もあるが，臨床薬理専門医であれば，他科からのコンサルテーションにおいて，医師同士で患者の病態を理解しやすいため意思疎通がよりスムーズであるというメリットが挙げられている。オランダでは非医師である臨床薬理専門家（PhD）は，臨床現場には一切関与していない。

表 3．カナダの臨床現場で認知されている臨床薬理専門医の役割（トロント小児病院の場合）

1. 外来（生殖毒性学，副作用：ファーマコゲノミクス）
2. コンサルテーション
3. 毒物情報センター
4. 薬と妊娠・授乳の情報センター
5. 薬事委員会（病院システムのレベルでの多職種連携）
6. 抗菌薬適正使用支援プログラム（委員会レベルでの会議に参加，多職種連携）
7. 共同研究
8. 教育

結論

臨床薬理専門医制度が未確立な国はまだまだ多い。ただ，臨床薬理専門医が専門分野として確立している国では，臨床医としての立ち位置が明確であること，そして専門医の基本領域の中でのサブスペシャルティとして確立している場合もある。これらの現状は，日本で臨床薬理専門医を臨床現場における専門分野の担い手として確立していく上での参考になりうると考えられる。

利益相反（Conflict of Interest：COI）

発表内容に関連し，開示すべき利益相反はない。

謝辞

本稿の執筆にあたり，アメリカの臨床薬理専門医制度に関しては ABCP の現会長である Dartmouth 大学医学部 Lionel D. Lewis 教授，シカゴ大学医学部 Mark J. Ratain 教授，カナダに関してはトロント小児病院の臨床薬理学部長の伊藤真也教授，ヨーロッパに関しては国立成育医療研究センター臨床研究センターの中村秀文先生，アメリカ Children's National 臨床薬理学部長 Johannes N. Van Den Anker 教授，オランダ Radboud 大学臨床薬理学 Saskia de Wildt 教授，イギリス Liverpool 大学 Mark Turner 教授，小児臨床薬理学部門 Daniel Hawcutt 先生に現場からの最新の情報をご提供いただきましたことを，心より感謝申し上げます。最後に，本稿の作成に当たり助言をいただきました理化学研究所生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チームリーダーの莚田泰誠先生に深謝いたします。

文献

1) Lewis LD, Nierenberg DW. American Board of Clinical Pharmacology Fellowship Training and Certification in Clinical Pharmacology: Educational Value and Future Needs for the Discipline. Clin Pharm Ther 2007; 81: 134-137.
2) American Board of Clinical Pharmacology, Inc. Current list of diplomats [www.abcp.net/diplomates.html (accessed 2020-1-24)]
3) Accreditation Council for Graduate Medical Education [www.acgme.org (accessed 2020-1-24)]
4) Ratain MJ. Enhancing the Visivility and Prestige of Clinical Pharmacology as a Medical Subspecialty. Clin Pharm Ther 2019; 106: 914-915.
5) 伊藤真也. Global Research in Paediatrics (GRiP): 小児臨床薬理学専門医・専門薬剤師の国際研修スタンダード. 臨床薬理 2013; 44: 247-249.
6) Royal College of Physicians and Surgeons of Canada [www.royalcollege.ca/rcsite/home-e (accessed 2020-1-24)]
7) Sjoqvist F. Development of Clinical Pharmacology as a Medical Speciality in Eruope- The Roles of WHO, IUPHAR, and EACPT. Basic Clin Pharm Toxicol 2014; 115: 172-178.
8) Brosen K, Andersen SE, Borregaard J, et al. Clinical Pharmacology in Denmark in 2016-40 Years with the Danish Society of Clinical Pharmacology and 20 Years as a Medical Speciality. Basic Clin Pharm Toxicol 2016; 119: 523-532.
9) Shellens JHM, Grouls R, Guchelaar HJ, et al. The Dutch model for clinical pharmacology: collaboration between physician- and pharmacist-clinical pharmacologists. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 146-147.

原著論文

・小児在宅医療における散剤調剤の課題：小児用製剤開発に向けた提言
川名三知代・他

・フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（FAD）投与による血圧への影響
寺岡　知香・他

・授乳期における母親のカフェイン摂取の意識調査と
母乳中のカフェイン濃度について
香西　祥子・他

・新生児低体温療法におけるゲンタマイシンの薬物動態の検討
見﨑　知子・他

・MTX 排泄遅延に対し *dl*-LV 救援療法を *l*-LV 製剤で代替し得た小児 T-ALL の一例
丹沢　彩乃・他

・舌下免疫療法における口腔内症状に対する抗ヒスタミン薬の有用性の検討
近藤佳代子・他

・アセトアミノフェン静注液点滴投与で症状悪化し，
スティーブンス・ジョンソン症候群の診断に至った 2 症例
溝口　達弘・他

・2017 年厚生労働省使用制限注意喚起前後のコデイン感冒薬の
使用頻度の変化について
鬼頭　敏幸・他

・抗インフルエンザ薬の使用実態調査 ～ 2017 年度　当院における使用状況 ～
久保美由紀・他

・小児を中心とした結核予防に対する BCG 効果のメタアナリシス分析
岡　　良成・他

・母体セロトニン再取り込み阻害薬，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み
阻害薬による新生児不適応症候群の発症要因（特に併用薬）についての検討
河田　　興・他

・GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬を含む糖尿病用薬を
妊娠 21 週まで使用した 1 例 － 妊娠出産経過について －
喜田　孝史・他

・小児における筋弛緩薬の持続投与の現状調査
稲垣　彩美・他

・味覚試験による小児用抗菌薬の院内採用方法の検討
十川　友那・他

・抗菌薬の適正使用推進に向けた地域の保険薬局・病院薬剤師の認知度調査
江藤不二子・他

・小児専門施設における医療用麻薬の使用実態と特徴
小野寺祐里香・他

・スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の服用性に関するアンケート調査
高藤由紀子・他

・フェノバルビタールの剤形変更により血中フェノバルビタール濃度が
著しく変動した 1 例
伊藤　綾花・他

・妊婦，授乳婦における薬に対する意識調査
平澤裕美子・他

・ビタミン K 欠乏性出血症により頭蓋内出血を来した乳児 2 例
渕上　真穂・他

・NICU において発現した 13 例の配合変化 － アミノ酸増量による影響の検討 －
石川　貴大・他

・シクロスポリン A（CyA）内服中の全身エリテマトーデス母体から授乳した児の
CyA 血中濃度を指標に生ワクチン接種の安全性を検討した 1 例
鈴木　秀明・他

原　著　論　文

小児在宅医療における散剤調剤の課題 ：小児用製剤開発に向けた提言

川名　三知代[1)]，初田　稔[1)]，瀬高　園子[1)]，廣原　正宜[2)]，串田　一樹[2)]，石川　洋一[3,4)]
1）ココカラファイン薬局砧店，2）昭和薬科大学，3）国立成育医療研究センター 薬剤部，4）明治薬科大学

The Issue of a Powder Medicine Dispensing for Pediatric Patient at Home Medical Care
: A Proposal for the Development of Pediatric Formulation

Michiyo Kawana[1)], Minoru Hatsuta[1)], Sonoko Setaka[1)],
Masayoshi Hirohara[2)], Kazuki Kushida[2)], Yoichi Ishikawa[3,4)]
1) Cocokarafine Healthcare Inc., Cocokarafine Pharmacy Kinuta, 2) Showa Pharmaceutical University,
3) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development, 4) Meiji Pharmaceutical University

要旨

近年の小児医療の進歩によって，重症の難治性疾患の小児も成長し，医療的ケアを継続しながら自宅で過ごす小児在宅医療の重要性が増している。しかし，患児らの複雑な処方に対して調剤業務の負担が大きく，多くの薬局が小児在宅医療に積極的にかかわれない状況を招いている懸念がある。
医療依存度の高い患児の処方を地域密着型の薬局が断らずに応需できる環境を整え，人々のつながりの中で成長を見守る地域共生社会の実現が，筆者らの一連の取り組みの大きな目標である。

本報告では，当薬局の小児在宅患者 12 名の処方について，患者ごとに散剤調剤時間を計測して人件費を推算，処方薬の種類・処方日数・内服調剤料・ハイリスク薬のリスク区分・散剤への加工指示・患者背景を調査した。1 例については調剤者を変えて調剤を行い，監査および仕分け時間も計測した。さらに，主な処方元である国立成育医療研究センターの薬剤部で錠剤・カプセルから散剤へ加工されている医薬品の品目と，当薬局の小児在宅患者に処方され同様に加工している医薬品の品目を比較した。

その結果，小児在宅患者一人当たりに処方されていた分包が必要な散剤は，平均 7.7 種類，処方日数は 7 日～ 99 日分であった。患者ごとの散剤調剤時間は 30 分～ 300 分，内服調剤料は 470 ～ 5430 円であり，散剤調剤時間と内服調剤料に線形の相関関係は認められなかった (r^2=0.22)。10 名が超重症児（者）・準超重症児（者）であり，全員に経管投与への配慮が必要であった。薬剤師の熟練度と作業に対する慣れによって散剤調剤時間は変動した。また，成育で粉砕・脱カプセルにて散剤へ加工していた医薬品の数量の上位 20 品目のうち，当薬局でも同様に加工していた 7 品目は中枢神経系の医薬品であった。一方で，当薬局では加工していない 13 品目のうち 7 品目が循環器系の医薬品であった。

散剤調剤に時間がかかる要因は，粉砕・脱カプセルにて加工した散剤の取り扱いの難しさであると考察した。薬剤師による散剤調剤時間の変動は，小児在宅患者の散剤調剤がスキルを要する複雑な作業であることを示す。また，中枢神経系の小児用製剤は，小児在宅医療で経管投与することを想定して，溶液や懸濁液として小児用の細いチューブを閉塞させることなく通過するような製剤設計が求められる。

小児用製剤開発の促進に向けて剤形変更の現状に関して全国調査が切望されているが，小児専門の病院だけでは得られる情報が限られる。ここに地域薬局という研究軸が加われば，地域の多様な患者集団の生活の場面に寄り添った製剤開発や，薬物療法のニーズに即した薬事制度・報酬体系の議論が可能になる。

緒言

近年の小児医療の進歩によって日本の新生児救命率は世界一となり，重症の難治性疾患の小児も病院での急性期治療を終えて，高度な人工呼吸管理や栄養管理を継続しながら在宅生活へ移行する機会も増えた[1)]。当薬局は小児・周産期医療のナショナルセンターである国立成育医療研究センター（以下，成育）から約 1km 離れた商店街の中にあり，無菌調剤室を備える薬局として在宅医療に積極的に参画している。これまでに訪問した 700 名以上の患者の 8 割は自宅で暮らす高齢者だが，この中に 16 名の小児科患者が含まれる。最先端の小児医療を受けるためにこの地域に転居してきた家族も少なくない[2)]。患児らの原疾患は様々だが，共通しているのは医療依存度が高く移動困難であると同時に，継続的な医療的ケアのために介護者が患児から目を離せないことである。成育が所在する世田谷区砧地域には 18 歳未満の医療依存度の高い患者が全国平均の数倍の密度で暮らして

おり[2]，成育の高度急性期機能を維持するためにこの地域が重症児の慢性期医療の後方支援病床の役割を担っており[3]，当薬局を含む地域薬局がその薬物療法を支えている。

現在の日本の小児在宅医療では高度医療機関の医師が主治医のまま直接在宅医療に移行するケースが一般的であり[4]，訪問診療を受けていない患児も多く[1, 5]，その場合は地域医療介護連携の司令塔となる在宅医を欠くことになる。高度医療機関と地域医療および福祉との連携のしくみが十分に整備されていないため，患児および家族と地域との結びつきが希薄となり[6]，地域社会から孤立しがちであることが指摘されている。地域薬局には，医療者のみならず生活者の視点からも地域連携のパートナーとしての役割が期待されている[7]。

一方で，医療依存度の高い患児らは薬物療法も高度であり，小児領域で汎用される散剤・顆粒剤にも特定薬剤管理指導加算の対象となる医薬品（以下，ハイリスク薬）が多く含まれ，小児用製剤がないことによる適応外処方と用量調節を目的とした成人用製剤の粉砕や脱カプセルの作業のために調剤が複雑となりがちである。しかし，この複雑な散剤・顆粒剤・粉砕や脱カプセルにて散剤へ加工した医薬品（以下，散剤とまとめて表記する）の調剤にかかる労力に対する調剤報酬は相応とは言い難く，多くの薬局が積極的に小児在宅医療にかかわれていない状況[8]を招いている懸念がある。

筆者らは過去の研究において，患児らに処方された医薬品のうち分包が必要な散剤について，リスク区分・加工指示・一日あたりの服用回数・処方日数を因子とした調剤スコア（**図 1**）を説明変数として処方内容を数量的に表現した上で，散剤調剤時間を目的変数として相関分析を行った[9]。ただし，**図 1** 中の Rp.i(i=1 ～ n) は分包が必要な散剤とし，混合する場合も散剤ごとに算出して足し合わせる。その結果，調剤スコアと散剤調剤時間に正の相関関係（r^2=0.88）を見出し，ハイリスク薬や適応外使用を含む多剤併用の長期処方が散剤の調剤時間の長さに影響し，小児在宅医療における薬局の業務負担となっている可能性を示すことができた。

医療依存度の高い患児の処方を地域密着型の薬局が断らずに応需できる環境を整え，人々のつながりの中で成長を見守る地域共生社会の実現が，筆者らの一連の取り組みの大きな目標である。今回さらに，小児在宅医療における散剤調剤に係る以下の 3 項目について検討を行った。

1．小児在宅患者の散剤調剤に要する時間と内服調剤料の全数調査

（以下，散剤調剤時間・内服調剤料の検討）

調剤労力の一つの指標として散剤調剤にかかる時間を測定し，その結果から人件費を推算して調剤報酬から得られる内服調剤料と比較，患者背景や処方された散剤の特徴を調査し，小児在宅医療に関わる薬局の負担感の本質を考察する。

2．調剤者の熟練度の影響の検討と監査・仕分け時間・人件費の標本調査

（以下，熟練度・監査仕分け時間・人件費の検討）

小児在宅患者の散剤調剤にかかる時間に対する調剤者の熟練度の影響の評価と，散剤調剤に加えて監査および仕分け時間を測定し，人件費と必要経費を推算して内服調剤料の妥当性を考察する。

3．成育と当薬局における，散剤へ加工している医薬品の比較調査

（以下，成育での加工品目との比較検討）

製薬企業に小児用製剤開発を求めていくにあたり，当該医薬品を必要とする患者の疾患の特徴や投与経路の情報は，実際の医療ニーズに配慮された製剤設計を進める上で重要であるにも関わらず，我が国においてその実態調査は殆ど行われていない[10]。本研究では極めて小規模な患者群ではあるが，味や服用感よりも経管投与への配慮が優先されなければならない小児在宅患者群に処方される医薬品の実態調査

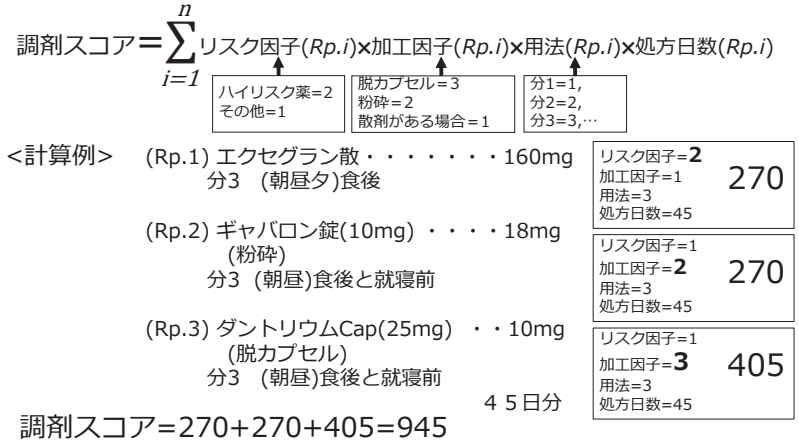


図 1．調剤スコアの定義と計算例

を行い，病床数 490 床の高度急性期病院の大規模な患者群に使用される医薬品からの差異化を試みる。

方法

1．散剤調剤時間・内服調剤料の検討

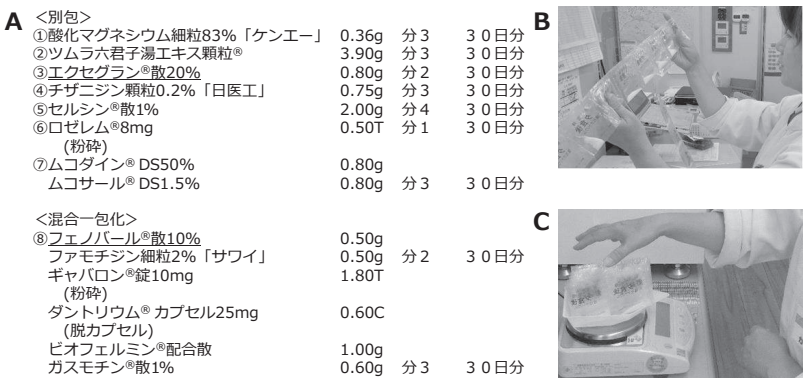
調剤歴 25 年以上の薬剤師 A が，2018 年 5 月～ 7 月に調剤を担当した小児在宅患者（15 歳以上含む）12 名 の処方について，患者ごとの散剤調剤時間を計測し，薬剤師の人件費 [11] を 1 分 40 円として推算した。調剤録より処方薬の種類・処方日数・内服調剤料（患者ごとに計量混合加算および自家製剤加算を含めて合算）・ハイリスク薬のリスク区分・散剤への加工指示，診療情報提供書および薬歴より患者背景を抽出した。得られた散剤調剤時間と内服調剤料の間に，ピアソンの積率相関係数を求めた。なお，散剤調剤は全自動散薬分包機 AX930（円盤方式・トリプルホッパー）を使用して 20 包 / 分（超低速）の紙送り速度にて行い，秤取量計算・秤量・分配・分包にかかる時間を計測して散剤調剤時間とした。

2．熟練度・監査仕分け時間・人件費の検討

1. の検討のうち，粉砕・脱カプセルと混合一包化の全ての手技を含む散剤調剤（**図 2.A**）について，調剤歴 25 年以上の薬剤師 A と調剤歴 10 ～ 15 年の薬剤師 B とで調剤者を変えて散剤調剤にかかる時間を測定した。薬剤師 B が調剤した散剤については，さらに監査（**図 2.B,C**）および仕分け（**図 3.A,B**）までの時間を測定した。1. と同様に，薬剤師の人件費は 1 分 40 円として換算，内服調剤料は受付ごとに計量混合加算および自家製剤加算を含めて合算した。分包紙代は，セロポリ分包紙とインクリボンの仕入れ価格から 70mm 幅 1 包のコストを約 3 円と推算した。

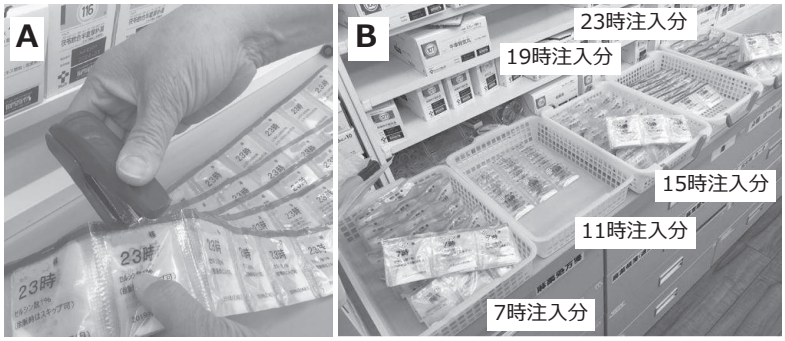
3．成育での加工品目との比較検討

成育で錠剤・カプセルから散剤へ加工されている医薬品の品目 [12] と当薬局の小児在宅患者に処方され同様に加工してい



A:処方内容 (下線がハイリスク薬), **B**:異物混入有無等の目視確認, **C**:重量監査

図 2．散剤の調剤方法と監査



A：注入タイミングごとにまとめる（23時注入分の②④⑤⑦⑧）
B：1日5回(7時, 11時, 15時, 19時, 23時)の各注入分

図 3．散剤の仕分け

る医薬品の品目を比較した。

結果

1．散剤調剤時間・内服調剤料の検討

一人当たり 1 ～ 14（平均 7.7）種類の分包が必要な散剤が 7 日～ 99 日分処方されていた。患者ごとの散剤調剤時間は 30 分～ 300 分であり，最大値は 90 日分の単味分包を含む計 7 種 1440 包の成人小児科患者の処方であった。患者ごとの内服調剤料は 470 ～ 5430 円であり，内服調剤料と散剤調剤時間に線形の相関関係は認められなかった（r^2=0.22)(**図 4.** 点線)。散剤調剤時間に対する薬剤師の人件費は 1200 円～ 12000 円と推算された (**図 4.** 実線)。全員に経管投与への配慮が必要であり，10 名が超重症児（者）・準超重症児（者）であった。年齢は，6 歳未満 2 名，6 歳～ 15 歳未満 6 名，15 歳以上 4 名であった。

処方された分包が必要な散剤は計 46 種類であり，そのうち 10 種類の錠剤・カプセル（ルフィナミド，トラゾドン，ラメルテオン，バクロフェン，ダントロレン，アミトリプチリン，スルファピリジン，ブチルスコポラミン，ランソプラゾール，ヒドロコルチゾン）に散剤への加工指示があった。その他の内訳は，散：11 種，細粒：10 種，顆粒：6 種，ドライシロップ：5 種，結晶製剤：3 種，漢方：2 種であった。ハイリスク薬は 10 名の患者に計 11 種類（ゾニサミド，フェノバルビタール，バルプロ酸，カルバマゼピン，アミトリプチリン，トラゾドン，ルフィナミド，臭化カリウム，アスピリン，クロナゼパム，ヒドロコルチゾン）が処方されていた。

2．熟練度・監査仕分け時間・人件費の検討

薬剤師 A が 2018 年 7 月に受け付けた処方を担当し，薬剤師 B は 2017 年 11 月に受け付けた処方を担当した。毎月この調剤を担当している薬剤師 A は**図 2.A** に示すハイリスク薬 2 種，粉砕 2 種，脱カプセル 1 種，処方日数 40 日で構成される処方 (調剤スコア 1990) を 200 分で終えるのに対し，A の不在時に年 1 ～ 2 回この調剤を担当する薬剤師 B は同様の構成の処方日数 30 日の処方 (調剤スコア 1560) の散剤調剤に 270 分かかった。監査および仕分けには 120 分を要し，調剤報酬のうち内服調剤料は 4850 円であった。合計 390 分の薬剤師の人件費は 15600 円，分包紙代は 660 包で 1980 円と推算された。

3．成育での加工品目との比較検討

結果を**表 1** に示す。成育にて 2016 年 1 月～ 2016 年

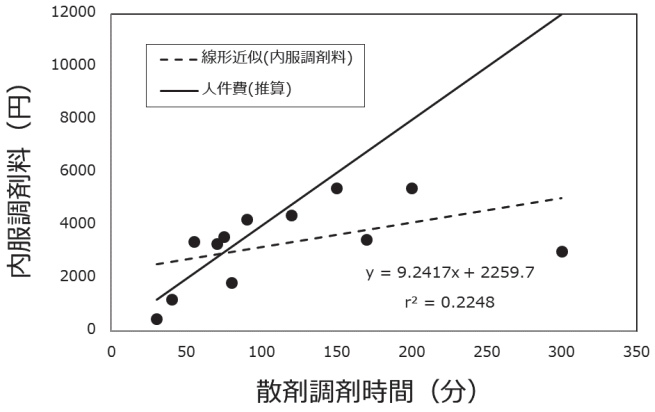


図 4．散剤調剤時間と内服調剤料の相関，および調剤時間に相当する人件費

表 1．国立成育医療研究センターでの加工状況 [12] との比較

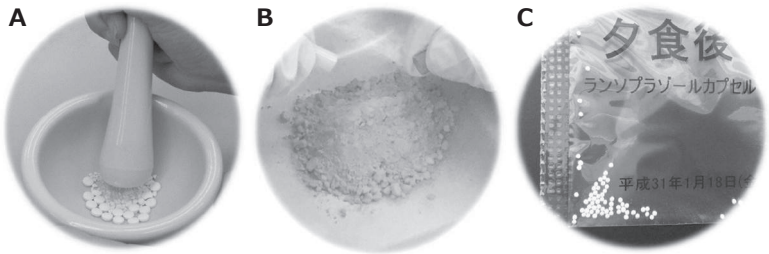
1. ルフィナミド錠
2. FAD(ビタミンB2) 錠
3. ミコフェノール酸モフェチルカプセル
4. ヒドロコルチゾン錠
5. グリチロン®配合錠
6. デキサメタゾン錠
7. トラゾドン錠
8. カンデサルタン錠※
9. ベンフォチアミン錠
10. バクロフェン錠
11. ラメルテオン錠
12. アムロジピン錠※
13. ダントロレンカプセル
14. プロプラノロール錠※
15. プラゾシン錠※
16. ランソプラゾールカプセル
17. アザチオプリン錠
18. クロニジン錠※
19. カルベジロール錠※
20. シルデナフィル錠※

12 月に粉砕・脱カプセルにより散剤に加工された数量の上位 20 品目のうち，下線で示す 7 品目を当薬局でも同様に加工していた。一方で当薬局では加工していない 13 品目のうち※印を付した 7 品目が循環器系の医薬品であった。

考察

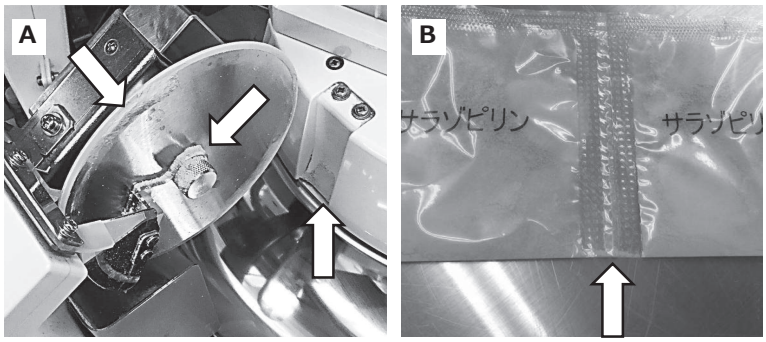
1．散剤調剤時間・内服調剤料の検討

通常の院外処方せん 1 枚あたりの業務時間は 12 分前後[13] と見積もられているが，小児在宅患者の処方では散剤調剤の時間だけでも 30 ～ 300 分を要していた。散剤調剤に時間がかかる要因としては，小児のハイリスク薬は偏りが生じないように慎重に振り撒くことや，用量調節のための錠剤の粉砕や脱カプセルの作業が加わることが挙げられる。錠剤の粉砕は一括して行えるが（**図 5.A**）脱カプセルは一つずつ手作業で行わねばならない（**図 5.B**）。また，錠剤の粉砕後の粉末や脱カプセル後の内容物は，分包機による調剤性に配慮した粉体工学的な製剤設計[14] がなされていないため，そのままでは全自動分包機の自動機能が使えない。ダントロレンカプセルの内容物は粉体を構成する粒子相互の凝集性が高く（**図 5.B**），ランソプラゾールカプセルの内容物の腸溶性顆粒（**図 5.C**）は跳ねて飛散する性質に配慮せねばならない。スルファピリジン錠を粉砕して得られる粉体は機器に付着して正確な調剤が困難になる場合もある（**図 6.A**）。これらは賦形によって流動性を与えたり，粉体の動きを観察しながら慎重に振り撒き速度を調整したり，現場の薬剤師の技能と工夫を要する作業である。また，ハイリスク薬は一気に流れて偏りを生じないように振り撒き速度を低速で始めて手動で上げていく。低流動性あるいは高飛散性の粉体は，分包速度が速すぎる場合は圧着シール部に残りシール不良（**図 6.B**）となるため，最も低い速度（20 包 / 分）で分包する必要があった。一般的に顆粒・細粒と称される粒子径の大きな散剤は分包誤差を生じにくく，粒子径が小さく飛散性の高い散剤の少量の分



A:乳鉢で粉砕する少量の薬剤(ヒドロコルチゾン)
B:凝集性の高い粉体(ダントロレン)
C:跳ねて飛散する腸溶性顆粒(ランソプラゾール)

図 5．粉砕・脱カプセルの状況



A:分包機ローター部への付着，**B**:圧着シール部への付着 (付着部を矢印で示す)

図 6．付着性の高い粉体（付着部を矢印で示す）

包は誤差を生じやすい[15]が，患児らには粒子径の小さい散剤が頻用されている。中でも飛散性の高いフェノバール®散が 8 名の患者に処方されており，このような散剤の取り扱いの難しさが散剤調剤時間の長さに影響を及ぼしている。

推算された薬剤師の人件費（**図 4.** 実線）は散剤調剤時間が長くなるほど内服調剤料と乖離し，人件費が内服調剤料・を大きく上回ることが示された。以上より小児在宅医療の散剤調剤の負担の本質は，ハイリスク薬の多剤併用の長期処方と小児用製剤がないことを現場の薬剤師の労力でカバーしていることであると言える。2018 年度より在宅患者訪問薬剤管理指導料に乳幼児加算が新設されたが，同患者群の散剤調剤時間と年齢には相関は見られず[9]，調剤スコアの最大値は成人期を迎えても小児科に通院せざるを得ない患者であったことからも，内服調剤料に超重症児（者）・準超重症児（者）の調剤の複雑さに対する考慮が必要であると言える。

2．熟練度・監査仕分け時間・人件費の検討

薬剤師 A より調剤スコアが低い調剤を担当しているにも関わらず，薬剤師 B は調剤に 270 分かかっており，薬剤師の熟練度と作業に対する慣れによって散剤調剤時間が変動したことからも，調剤スキルを要する複雑な調剤であると言える。

監査では目視にて全ての包の異物混入と，内容物の偏りを確認する。包数が多いほど確認時間は長くなり，また調剤に必要な分包紙代も増加する。人件費と分包紙代を合わせた必要経費は 17580 円と推算されるのに対して内服調剤料は 4850 円であり，これらのことから，散剤調剤にかかわる調剤報酬は必要経費の 3 割以下であることがわかった。

なお，当薬局では小児在宅の散剤はトリプルチェック（自己監査・監査・最終確認）としており，この最終確認および錠剤や分包品の計数調剤については人件費の推算には算入されておらず，調剤報酬の妥当性はさらに低いと推測できる。

3．成育での加工品目との比較検討

当薬局の小児在宅患者に処方されているハイリスク薬の 8 割が中枢神経系の医薬品であり，加工調剤している医薬品は主に神経筋疾患と睡眠に関連している。特に小児期からこれらの医薬品を必要とする患児では，側弯の合併や筋緊張亢進と，小児特有の体格の小ささや組織の脆弱性のために胃瘻造設が困難となりがちであり[16]，乳幼児期は経鼻経管栄養を選択することが多い[17]。また，臥位で栄養剤を投与すると胃食道逆流が起こりやすいが，姿勢管理に抵抗がある患者では幽門部を超えて栄養チューブが留置される場合がある[18]。経鼻経腸チューブは経鼻胃管より長く内径が細いため，粘度の高い薬剤や結合剤を含む薬剤はチューブ閉塞を起こしやすい。特に，調剤性や服用感の改善の目的で顆粒や細粒へ造粒する際に添加される結合剤は[19]，接着力を持っており[20]チューブ内で固形物を生成して閉塞の原因になり得ることが指摘されている[21, 22]。

神経筋疾患で使用される医薬品の小児用製剤には，溶液や懸濁液として小児用の細い経鼻胃管（最小 3Fr. 外径 1mm）や，在宅では交換できない経鼻経腸チューブ（最小 5Fr. 外径 1.7mm）を閉塞させることなく通過させる製剤設計が求められる。ただし，液状製剤では投与の都度の計量が必要となり，多剤併用の小児在宅患者では介護者の負担を増大させるおそれがある。一方で当薬局では，**表 1.** 中※印を付した循環器系の医薬品は散剤へ加工しておらず，本研究結果だけではこれらの医薬品が院内に限って使用されている可能性も否定はできないものの，訪問薬剤管理指導の必要性の低い経口投与の小児科患者に処方されている可能性が高い。その場合は味や服用感等を重視した「飲みやすい」小児用製剤開発が望まれる。

結語

小児在宅患者に頻用される神経筋疾患に係る医薬品について小児用製剤が開発されれば，自宅の近くの薬局に子どもと一緒に薬を受け取りに行く，あるいは自宅の近くの薬局から訪問することで，患者と家族の地域社会からの孤立感の軽減が目指せる。

また，当薬局では高齢者の在宅医療で嚥下困難等の理由にて循環器系の錠剤を粉砕することは珍しくなく，今後高齢者での同様のデータを示すことができれば，小児と高齢者の両者が使用できる剤形開発の方向で，小児用製剤開発の採算性の議論を好転させる可能性も見えてくる。

産官学が連携した小児用医薬品開発ネットワークの構築が提案され，製薬企業に対するヒアリングや日本小児総合医療施設協議会の薬剤部長部会での調査も行われている[10]が，ここに地域薬局という研究軸が加われば，地域という多様な患者集団の生活の場面に寄り添った製剤開発や，薬物療法のニーズに則した薬事制度・報酬体系の議論が可能になる。

文献

1) 田村正徳．「医療的ケア児に対する実態調査と 医療・福祉・保健・教育等の連携に関する 研究の中間報告」．平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金障害者政策総合研究事業．2016.
(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/0000147259.pdf 閲覧日 2019 年 2 月 21 日)

2) 世田谷区・社会福祉法人むそう．「医療的ケアを要する障害児・者に関する実態調査報告書」．東京都在宅療養推進区市町村支援事業．2015; pp. 111.

3) 川名三知代，初田稔，廣原正宜，石川洋一，串田一樹．訪問薬剤管理指導を必要とする小児科患者の在宅療育状況と薬剤師の役割．癌と化学療法 2018; 45: 85-88.

4) 大山仙一．「在宅医療の仕組み」．厚生労働省
(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000114488.pdf 閲覧日 2019 年 2 月 21 日)

5) 中村知夫，中里弥生．医療的ケア児に対する地域の

動向と支援体制．平成 28 年度訪問看護ハイレベル人材養成研修会資料 2016.
(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000147934.pdf 閲覧日 2019 年 2 月 21 日)

6) 国立成育医療研究センター．平成 25 年度 小児等在宅医療連携拠点事業最終報告書．2014.
(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000071091.pdf 閲覧日 2019 年 2 月 21 日)

7) 国立成育医療研究センター．小児在宅医療に関する人材養成講習会．2018.
(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000197745.pdf 閲覧日 2019 年 2 月 21 日)

8) 在宅医療（その 3）第 369 回 中央社会保険医療協議会総会資料．2017.
(https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000184390.pdf 閲覧日 2019 年 2 月 21 日)

9) 川名三知代，初田稔，瀬高園子，廣原正宜，石川洋一，串田一樹．在宅患者訪問薬剤管理指導を必要とする小児科患者の調剤の状況－小児科患者に対する薬剤師の対物業務の意義－．癌と化学療法 2019; 46: 90-92.

10) 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,

11) 厚生労働省．職種・性別きまって支給する現金給与額，所定内給与額及び年間賞与その他特別給与額．平成 29 年賃金構造基本統計調査都道府県別第 2 表．2017. (https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031559894&fileKind=0 閲覧日 2018 年 11 月 25 日)

12) Junpei Saito.「The Current State and Issues of Pediatric Formulation in Japan」. International Symposium on Pediatric Drug Evaluation and Clinical Pharmacology 配布資料，日本小児科学会「小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究」研究班 2018.

13) 桐野 豊．薬局・薬剤師の業務実態の把握とそのあり方に関する調査研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 平成 27(2015) 年度．2016.
(https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201523020A 閲覧日 2019 年 6 月 23 日)

14) 大熊盛之，大槻恵子，石川隆康，他．細粒の粉体特性と調剤性の評価．J Soc Powder Technol 1996; 33: 643-648.

15) 賀川義之，小島 康生．ロータリーディスク式散薬分包機の性能比較試験法．病院薬学 1997; 23: 127-133.

16) 三谷 泰之，瀧藤 克也，渡邉 高士，窪田 昭男，山上 裕機．小児における Seldinger 法による経皮内視鏡的胃瘻造設術の検討．日小外会誌 2013; 49: 1101-1105.

17) 毛利純子，飯尾賢治，加藤純爾，新美教弘，田中修一．小児胃瘻造設患者の中長期予後についての検討．日小外会誌 2016; 52: 233-238.

18) 舟橋満寿子．脳性麻痺の嚥下障害 －小児科の立場より－．日本気管食道会報 1998; 49: 411-416.

19) 宮本正敏．高分子と医薬品との接点．高分子 1978; 27: 489-494.

20) 粟田悦郎，池上佳彦．医薬品における造粒の意義について．粉体および粉末冶金 1964; 11: 307-315.

21) 倉田なおみ．薬剤投与からみた PEG．静脈経腸栄養 2014; 29: 981-987.

22) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長．経腸栄養用チューブ等に係る添付文書の改訂指示等について 2007; 薬食安発第 0615001 号

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（FAD）投与による血圧への影響

寺岡　知香 [1)]，浅原　章裕 [1)]，藤田　敬子 [1)]，平野　慎也 [2)]
1）大阪母子医療センター 薬局，2）大阪母子医療センター 新生児科

Effects of Flavin Adenine Dinucleotide Sodium (FAD) on blood pressure

Chika Teraoka[1)], Akihiro Asahara[1)], Keiko Fujita[1)], Shinya Hirano[2)]
1) Department of Pharmacy, Osaka Women's and Children's Hospital
2) Department of Neonatal Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital

要旨

大阪母子医療センターにおいて，ミトコンドリアレスキューとしてビタミン B_2 製剤であるフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（フラビタン®，以下 FAD）を点滴静注した 16 例に対し，血圧の変動について調査した。16 例の年齢の内訳は，1 か月未満が 6 例，1 か月以上 2 歳未満が 7 例，2 歳以上が 3 例であった。投与量は 16 例中 15 例が 10mg/kg 以上で投与されており，投与時間は 3 時間から 6 時間で投与された症例が最も多く 14 例で，24 時間持続投与された症例が 2 例含まれていた。16 例中 14 例で点滴静注後血圧の低下傾向がみられた。低下傾向がみられなかったのは 2 例で 24 時間持続投与されていた症例であった。すべての症例において，心拍数の変化はみられなかった。

ミトコンドリアレスキューとしてビタミン B_2 製剤である FAD を投与する際は，血圧が低下する傾向があるため注意する必要があり，その対策の 1 つとして投与時間を長くすることで血圧の低下を防ぐ可能性があると考えられた。

緒言

脳炎，脳症，代謝疾患の急性期に，ミトコンドリアの機能を回復するために，ミトコンドリアレスキューとして，ミトコンドリア内の代謝過程で補酵素として働いている各種ビタミンの大量投与が行われることがある。大阪母子医療センター（以下当センター）では，ミトコンドリアレスキューに使用するビタミン B_2 製剤としてフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（フラビタン®，以下 FAD）が使用されているが，使用の際に血圧低下を認める症例が散見された。FAD は，静脈内投与する際に，投与速度が速すぎると一過性の胸部不快感を訴えることがある [1)] と報告されているが，血圧の変動については数例報告されているのみである。

そこで，今回，当センターでミトコンドリアレスキューとして FAD が投与された小児症例について，投与前後の血圧の変動について調査した。

方法

2012 年 4 月から 2017 年 4 月の期間において，脳炎，脳症，代謝疾患が疑われミトコンドリアレスキューとして FAD が点滴静注された患者について，患者背景，投与量，初回投与前，投与 15 分後，30 分後，60 分後の 4 ポイントの血圧の変化について後方視的に電子カルテシステムから調査した。投与中になんらかの処置が行われた患者，またはすべての血圧測定ポイントのない患者は除外した。

結果

調査期間中に FAD が投与された症例は 17 例であった。そのうち，24 時間持続投与された症例が 2 例，1 日 1 回投与が 12 例，8 時間ごとに投与された症例 1 例，12 時間ごとに投与された症例 1 例，投与後血圧が低下し投与が中止された症例 1 例が含まれていた。投与後血圧が低下し投与が中止された症例を除く 16 例の患者背景を**表 1** に示した。

1）16 例中，男児 11 例，女児 5 例であった。
2）年齢の中央値は 4 か月で（生後 1 日～ 3 歳 7 か月），1 ヶ月未満の新生児が 6 例含まれていた。
3）投与時の体重は，中央値 7.1kg（1.6kg ～ 13.5kg）であった。
4）体重当たりの投与量は，10mg/kg ～ 20mg/kg の症例が 6 例と最も多く，50mg/kg 投与された症例が 4 例あった。投与時間は，3 時間かけて投与する症例が 8 例と多く，24 時間持続投与された症例が 2 例あった。
　24 時間持続投与されていた症例は，2 例とも1か月未満の症例であり，投与量がともに 50mg/kg であった。
5）投与中止された症例は，生後 4 日，体重当たり 50 ㎎ / kgを 3 時間かけて投与される症例であった。投与 15 分後拡張期血圧（mmHg）/ 収縮期血圧（mmHg）が 51/37 から 37/27 に低下し，その後も横ばいに推移したため投与中止となった。

併用薬剤を**表 2** に示した。FAD 投与後に開始された薬剤はなく，FAD 投与前後での併用薬の投与量の変化もみられなかった。

図 1 に拡張期血圧 / 収縮期血圧（mmHg）の変化をしめした（平均値± SD，24 時間症例①，②は実測値）。（a.1 か月未満，b.1 か月以上 2 歳未満，c.2 歳以上）単回点滴

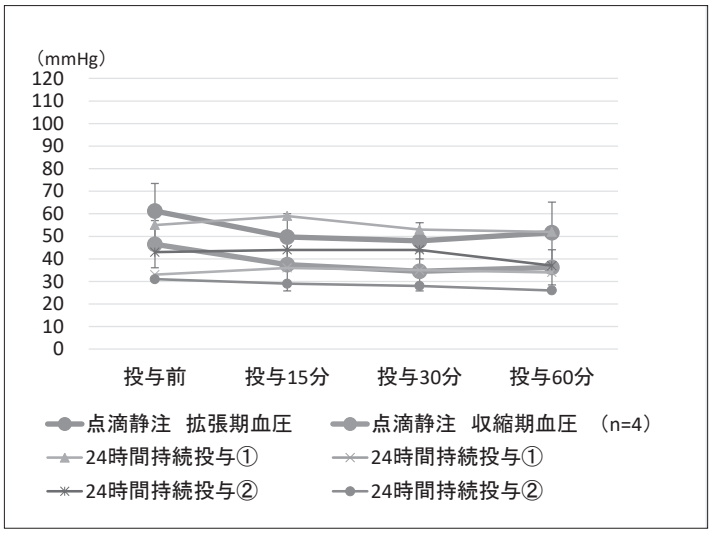
表 1．患者背景

性別	男／女	11 ／ 5
年齢	1 か月未満	6
	1 か月以上 2 歳未満	7
	2 歳以上	3
	中央値（最小値～最大値）	4 か月（1 日～ 3 歳 7 か月）
体重	2.5 kg未満	2
	2.5 kg以上 5 kg未満	4
	5 kg以上 10 kg未満	7
	10 kg以上 15 kg未満	3
	中央値（最小値～最大値）	7.1 kg（1.6 kg～ 13.5 kg）
1 回投与量	10 mg / kg未満	1
	10 mg / kg以上 20 mg / kg未満	6
	20 mg / kg以上 30 mg / kg未満	4
	30 mg / kg以上 40 mg / kg未満	0
	40 mg / kg以上	5
投与時間	1 時間	0
	2 時間	0
	3 時間	8
	4 時間	3
	4.5 時間	1
	6 時間	2
	24 時間持続投与	2

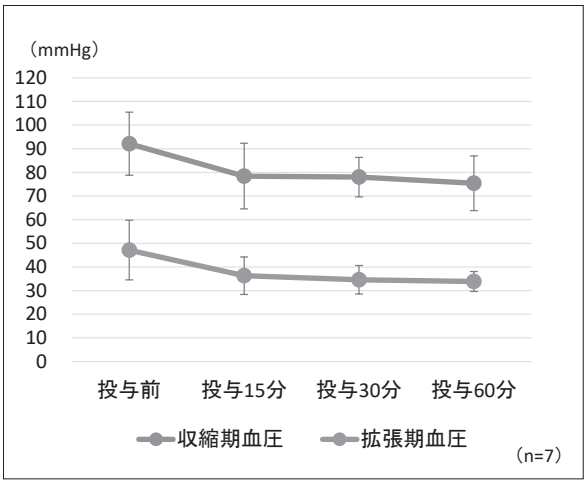
表 2．併用薬

薬剤名	併用例
ドパミン	5
ドブタミン	7
ミルリノン	1
ノルアドレナリン	1
ニトロプルシッドナトリウム	1
フェンタニル	13
ミダゾラム	11
デクスメデトメジン	1
チオペンタール	2

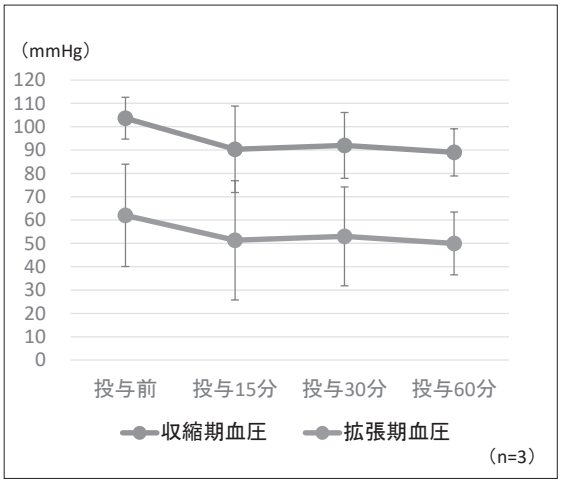
（重複あり，n=16）



a．1 か月未満



b．1 か月以上 2 歳未満



c．2 歳以上

図 1．血圧の変化　（平均値 ± SD）

静注症例では，すべての年齢層で FAD 投与 15 分後に，収縮期血圧，拡張期血圧が 10mmHg 前後の低下がみられた。30 分，60 分と経過しても血圧は回復せず，低下したまま推移した。収縮期血圧の投与後 15 分後の年齢層別低下率は，1か月未満は平均 18.8%，1 か月以上 2 歳未満は 14.9%，2歳以上は 12.9%であった。拡張期血圧の投与後 15 分後の低下率は，1か月未満は 19.4%，1 か月以上 2 歳未満は 23.0%，2 歳以上は 17.2%であった。FAD 投与終了後，低下した全ての症例において血圧の回復がみられた。24 時間持続投与された症例では，血圧の低下傾向がほとんどみられなかった。

心拍数に関しては，どの症例においても低下傾向はみられなかった。

考察

FADは，ビタミン B_2 欠乏時の治療薬として使用されている。適応上の注意として，注射速度が速すぎると一過性の胸部不快感を訴えることがあると報告されているが，血圧の変動については数例報告されているのみである。今回，ミトコンドリアレスキューのビタミン B_2 の補充として FAD を投与した 16 例中，点滴静注を行った 14 例に血圧の低下傾向がみられた。FAD を静脈投与後，血中の FAD 濃度は 15 分をピークに上昇を認めることが知られており，FAD の血中濃度の上昇に伴い血圧が低下しており，また，投与終了とともに血圧が回

復したことも考えると，FAD 投与による影響であると考えられる。

血圧の低下の要因として，リボフラビンによる血圧低下の報告はなく，リボフラビンと比較し FAD は化学構造式にアデノシン 2 リン酸がエステル結合しており，化学構造式（**図 2**）から考えると，このアデノシン残基の関与が考えられる。ミトコンドリアレスキューとして投与する際には，体重当たりの投与量が 10mg/kg 以上投与されており，添付文書の投与量と比較し多いことが血圧低下の一因ではないかと考えられた。

16 例中，投与中止となった 1 例は，50mg/kg を 3 時間で投与する予定の症例であり，時間当たりの投与量が 16.7mg/kg であったことが血圧低下の要因のひとつと考えられた。血圧の低下傾向がほとんどみられなかった 2 例は，1 か月未満の症例で，24 時間持続投与された症例であった。1 か月未満の症例でも，短時間点滴投与では血圧が低下傾向を示していた。血圧低下をきたした 14 例の平均投与速度は 7.2mg/kg/ 時間であり，24 時間持続投与の 2 例は，ともに 2.1mg/kg/ 時間であった。投与時間が長くなることで時間当たり体重当たりの投与量が少なくなり，血圧への影響が少なかったのではないかと考えられた。報告されている胸部不快感についても，短時間（1秒から2分間）で静脈投与すると，一過性の胸部不快感が出現するが，2 時間かけて点滴静注すると，胸部不快感が出現した症例はみられなかった[2, 3]とされている。そのことから，血圧についても，短時間の投与では低下傾向を示すが，24 時間持続投与のように長時間の投与にすることで影響を回避することができる可能性があると考えられた。

時間当たりの投与量と血圧低下の関係を検討したが相関関係は得られなかった。また，日齢により薬物代謝は変化すると考えられる。FAD は酵素蛋白と結合し，生体内の酸化還元反応に関与した後，ホスファターゼにより加水分解を受けて尿中に排泄される。ホスファターゼの酵素活性の影響についての検討も行ったが，関連はみられなかった。さらに症例を蓄積して検討してみる必要があると考えられた。

併用薬の影響も考えられたが，投与前後で併用薬の投与量の変化がみられなかったこと，FAD 投与終了後に低下した血圧が回復したこと，FAD との相互作用が報告されていないことを考慮すると可能性は低いと考えられる。

今後，ミトコンドリアレスキューとして FAD を投与する際は，併用薬に関わらず血圧の低下に注意する必要があると考えられた。16 例中血圧の低下がみられなかった 2 例から，その対策の 1 つとして投与時間を長くすることで血圧の低下を防ぐ可能性があると考えられた。

表 3．投与速度

	平均投与速度 ± SD
血圧低下しなかった症例（n=2）	2.1 ㎎ / ㎏ /h
血圧低下した症例（n=14）	7.2 ± 5.0 ㎎ / ㎏ /h
投与中止症例（n=1）	16.7 ㎎ / ㎏ /h

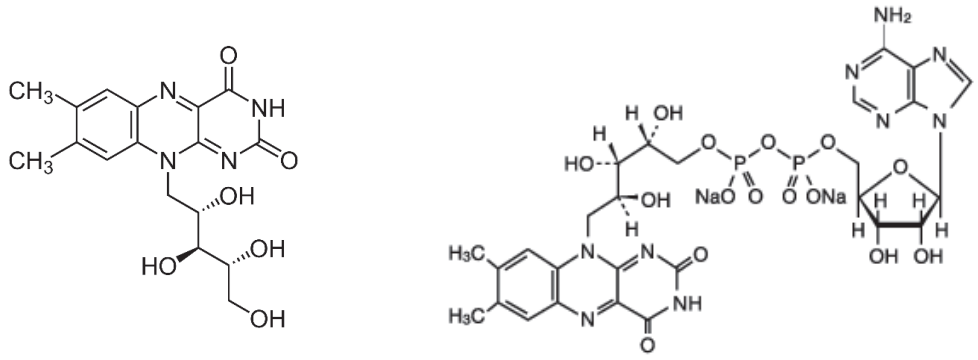


図 2．左　リボフラビン　　右　FAD

結語

脳炎，脳症，代謝疾患の急性期に，ミトコンドリアレスキューとしてビタミン B_2 の補充に FAD を点滴静注する際は，血圧が低下する可能性があるため，注意が必要であり，その対策の 1 つとして 24 時間持続投与のように長時間の投与にすることで防げる可能性がある。

文献

1) フラビタン注射液 20mg インタビューフォーム 2016 年 4 月改訂（第 6 版）トーアエイヨー株式会社
2) 岸田正昭，古城健太郎，斎藤輝男，石川正樹．Flavin adenine dinucleotide (FAD) の静脈内投与によりもたらされる胸内苦に対する対策動物実験における FAD の薬理学的作用からの検討．心臓 1979; 11: 909-914.
3) 岸田正昭，中真砂士．Flavin adenine dinucleotide (FAD) の静脈内投与によりもたらされる胸内苦悶の出現機序について．心臓 1976; 8; 1433-1440.
4) 斎藤輝男．リボフラビン誘導体の薬理学的研究，(I) 心臓に対する作用．ビタミン 1972; 45; 233-238.
5) 斎藤輝男．リボフラビン誘導体の薬理学的研究，(II) 血管に対する作用．ビタミン 1972; 46; 227-231.

授乳期における母親のカフェイン摂取の意識調査と母乳中のカフェイン濃度について

香西　祥子[1)]，加藤　育子[2)]，田中　彩[3)]，河西　邦浩[4)]，岡田　仁[2)]，日下　隆[2)]
1) JA 香川県厚生連 屋島総合病院 産婦人科 薬剤師，2) 香川大学医学部 小児科，
3) 香川大学医学部 小児外科，4) JA 香川県厚生連 屋島総合病院 産婦人科

Evaluation of attitudes towards caffeine intake during breastfeeding and caffeine concentration in breastmilk

Shouko Kozai[1)], Ikuko Kato[2)], Aya Tanaka[3)], Kunihiro Kawanishi[4)], Hitoshi Okada[2)], Takashi Kusaka[2)]
1) Department of Obstetrics and Gynecology, Yashima General-Hospital (Pharmacist)
2) Department of Pediatrics, Kagawa University, 3) Department of Pediatric Surgery, Kagawa University
4) Department of Obstetrics and Gynecology, Yashima General-Hospital

要旨

今回我々は本邦における母乳育児中の母親のカフェインの摂取状況および母乳中カフェイン濃度を明らかにすることを目的に本研究を行った。対象は 34 例で，平均年齢は 31.5 歳，産後日数は 30.5 日，初産は 44%，母乳の授乳回数は母乳のみで 8 回，混合栄養で 9 回であった。カフェイン摂取について気にしていると回答した割合は 79%であったが，カフェイン摂取の有無とカフェイン摂取を気にしているかどうかについての関係に有意差は認められなかった。搾乳前 24 時間以内のカフェイン推定総摂取量は 0 ～ 245mg で，母乳中カフェイン濃度は定量限界以下～ 2.4mg/L（定量限界以下が 44%を占める）に分布していた。母乳中カフェイン濃度から推定した児のカフェイン摂取量は国外での食品健康影響評価からすると，児に影響を及ぼす摂取量には至っていなかった。

緒言

カフェインはコーヒー，紅茶などに含まれており，プリン環を持ったキサンチン誘導体の一つである。主な作用として覚醒作用，興奮作用，利尿作用などがあり，副作用として不眠，めまいなどが知られている。母体がカフェインを摂取すると，カフェインは母乳中に移行し，母乳育児の児では多少なりともカフェインの暴露を受けることになる。

また，カフェインの代謝については，個体差があり新生児期や妊娠期にはクリアランスが著しく低下しているとされている[1, 2)]。乳児期に繰り返しカフェインを摂取することは，血中カフェイン濃度を上昇させてしまうことが予想されるため注意が必要である。児への影響として易刺激性や睡眠障害などの報告[3)]もあり，児への影響を少なくするために授乳婦はカフェイン摂取を控えていることが多いと考えられる。

今回我々は授乳中カフェイン濃度と児への影響について検討を行うための基礎的検討として，本邦における母乳育児中の母親のカフェインの摂取状況および母乳中カフェイン濃度を明らかにすることとした。

対象及び調査期間

2018 年 3 月 1 日から 6 月 30 日までに香川大学小児科外来を受診した母乳育児中の母親で，本研究内容を当日説明し同意が得られた母親を対象とした。本研究は香川大学医学部倫理委員会の承認を得て行った（受付番号平成 29-168）。

方法

対象の年齢，分娩歴，産後日数，児の性別について診療録より情報を収集した。

1．アンケート

カフェイン含有食品の摂取状況及び意識調査のためのアンケート内容は，授乳方法，カフェイン摂取に関する配慮，カフェイン摂取状況について行った。カフェイン摂取状況については，母乳中濃度との関係性をみるために搾乳前 24 時間以内のカフェイン含有食品と，カフェイン摂取の習慣性を調査するために搾乳前1週間以内のカフェイン含有食品の摂取量を質問した。カフェイン含有食品（レギュラーコーヒー浸出液，インスタントコーヒー，玉露，煎茶，紅茶，ウーロン茶，コーラ飲料，ほうじ茶，ココア，チョコ）の摂取量について調査し，内閣府食品安全委員会によるカフェインファクトシート[2)]にあるカフェイン含有量を参考に算出した（食品中のカフェイン含有量の例を**表 1** に示す）。

2．母乳中カフェイン濃度

1）測定

ポンプ LC20AB (Shimadzu, Kyoto, Japan)，オートサンプラー SIL20AC(Shimadzu)，カラム Kinetex（Phenomenex，California，USA）C18 5μm 150x4.5mm，カラムオーブン CTO20AC (Shimadzu)，UV/VIS 検出器 SPD20A (Shimadzu) から成る高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた。測定は Berlin らの報告[4)]を基に，移動相は流速 1mL/min で 90% 0.1M 酢

酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）と 10% アセトニトリル（HPLC グレード）混合液を用いアイソクラテック溶離をおこなった。測定波長は 280nm で行った。内部標準法を用い内部標準物質（Internal standard, IS）は 8-chlorotheophyline を用いた。

この分析において，真度（回収率）（%），並行精度（RSD%），室内精度（RSD%）の目標値をそれぞれ 70-120, 10 未満, 15 未満と設定した[5]。精度管理用に濃度調整したサンプルを 1 日二回，5 日間分析する枝分かれ実験による真度（回収率）（%），並行精度（RSD%），室内精度（RSD%）は 105.6, 8.1, 0.64 であった。定量限界濃度は 0.1mg/L であった。

検量線作成に用いた母乳は 2 日間カフェイン摂取を行っていない提供母乳で，カフェイン濃度は 0.1 ～ 5mg/L を用い検量線を作成した。

2）試料

用手にて 1mL を目標に搾乳したものを試料とした。マイクロチューブに試料 200μL 分注し冷凍保存した。測定時に解凍し，IS 20μL，アセトニトリル 200μL，蒸留水 200μL を添加後，3,000rpm で 5 分間遠心し，上清 20μL を HPLC に注入した。

4．統計学的手法

カフェイン摂取に関する配慮と実際のカフェイン摂取の有無に関する検討については χ二乗検定を使用し，カフェイン摂取に関する配慮もしくはカフェイン推定総摂取量と母乳中カフェイン濃度の関連については，Wilcoxon の検定を使用した。統計分析には，統計解析ソフト（JMP Pro 13）を使用し，有意水準は 5%未満とした。

結果

同意が得られた対象は 34 例であった。対象者の背景は，年齢平均値は 31.5 歳（21 歳～ 42 歳，2人は診療録に記載なく除く），母乳育児を行っている産後日数は 30.5 日（25 ～ 336 日）で，15 人（44%）が初産であった（表 2）。授乳方法は母乳栄養が 19 人（56%）で，母乳の授乳回数は母乳のみでは 8 回（5 ～ 12 回），混合栄養では 9 回（6 ～ 13 回）であった。

カフェイン摂取に関して気にしていると返答した人は 27 人（79%）であった。搾乳前 24 時間以内にカフェイン含有物を摂取したと回答したのは 21 人（62%），うちカフェイン摂取を気にしている人は 17 人（81%）であった。一方，24 時間以内にカフェイン含有物を摂取していないと回答した 13 人中 10 人（77%）がカフェイン摂取を気にしていると回答した。また，搾乳前 1 週間以内のカフェイン含有物摂取の有無についても，摂取していると回答した 28 人中 22 人（79%），摂取していないと回答した 6 人中 5 人（83%）がカフェイン摂取を気にしていた。24 時間以内，1 週間以内摂取の調査においては，ともにカフェイン摂取の有無とカフェイン摂取を気にしているかどうかについての関係に有意差は認められなかった（**表 3**）。

搾乳前 24 時間以内のカフェイン推定総摂取量の中央値は 5mg（0 ～ 245mg），搾乳前 1 週間以内のカフェイン推定総摂取量は中央値 100mg（0-2775mg）であった。搾乳前 24 時間以内のカフェイン推定総摂取量の分布については，板チョコレートを半分（25mg）未満を摂取と同等のカフェイン摂取量にあたる 10mg 未満が 5 名（16%），煎茶 1 杯以下程度にあたる 10mg ～ 49mg が 4 名（12%），コーヒー 1 杯程度にあたる 50 mg～ 99mg が 5 名（16%），玉露 1 杯程度の 100mg ～ 200mg が 5 名（16%），コーヒー 2 杯以上に相当する 200mg 以上が 1 名（3%）であった（2 人摂取量については不記載）。1週間以内のカフェイン推定総摂取量についての調査では，5 人（16%）が全く摂取していないと回答した。半数がコーヒー 1 杯程度以下の摂取であるのに対し，300mg 以上摂取する母親が 10 人（31%）にみられた（**図 1**）。

母乳中のカフェイン濃度は，定量限界以下～ 2.4mg/L に分布し，うち定量限界以下は 15 名（44%）であった（**図 2**）。カフェイン摂取を気にしている人と気にしていない人では母乳

表 1．カフェイン含有量の例

食品名		カフェイン含有量
ドリップ式コーヒー	1 杯（150mL）	90 mg
インスタントコーヒー	1 杯（150mL）	86 mg
玉露	1 杯（100mL）	160 mg
紅茶	1 杯（150mL）	45 mg
せん茶	1 杯（150mL）	30 mg
ウーロン茶	1 杯（150mL）	30 mg
チョコレート	25g	10 mg

表 2．対象者の背景

n = 34	中央値（範囲）, n (%)
産後日数	30.5 日（25 ～ 336 日）
母の年齢	31.5 歳（21 ～ 42 歳）
児の性別　男児	18 人（53 %）
分娩歴　　初産	15 人（44 %）
授乳方法	
母乳のみ	19 人（56 %）
母乳＋人工乳	15 人（44 %）
1 日母乳授乳回数	
母乳のみ	8 回（5 ～ 12 回）
母乳＋人工乳	9 回（6 ～ 13 回）

表 3．カフェイン摂取の有無とカフェイン摂取への配慮の関係

	24 時間以内のカフェイン摂取の有無		1 週間以内のカフェイン摂取の有無	
	摂取あり	摂取あり	摂取あり	摂取なし
摂取を気にしている	17（81）	10（77）	22（79）	5（83）
摂取を気にしていない	4（19）	3（23）	6（21）	1（17）

人数（%）

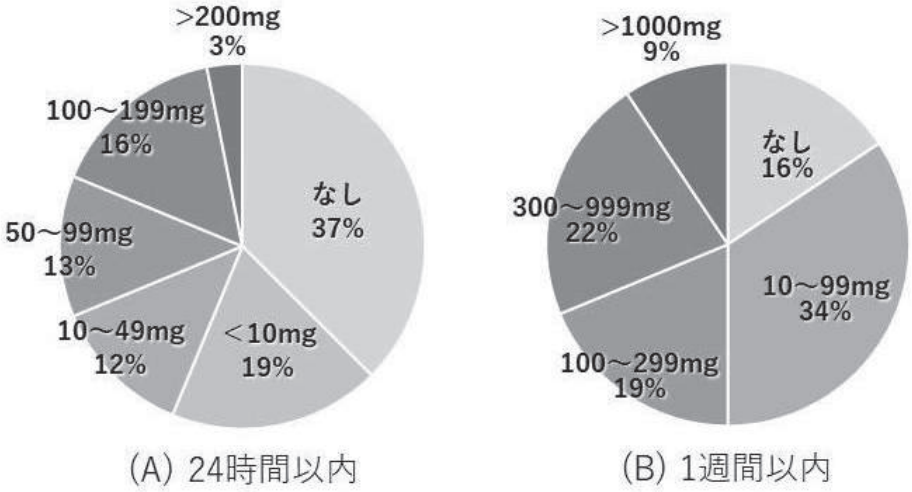


図 1．カフェイン推定総摂取量

アンケート調査に回答があった 32 例。カフェイン推定総摂取量は内閣府食品安全委員会によるカフェインファクトシートのカフェイン含有量を参考に算出した。A) 搾乳前 24 時間以内の総カフェイン推定総摂取量。B) 搾乳前 1 週間以内のカフェイン推定総摂取量

中カフェイン濃度（中央値）はそれぞれ 0.13，0.38mg/L で有意な差を認めなかった（**図 3**）。

24 時間以内のカフェイン推定総摂取量を摂取なし，推定摂取量 10mg 未満，10mg ～ 100mg 未満，100mg 以上に分けた場合，それぞれ母乳中カフェイン濃度（中央値）は定量限界以下，定量限界以下，0.21，1.08mg/L であった。摂取なしと回答した 12 人中 3 人で母乳中カフェイン濃度が 0.13 ～ 0.29mg/L とカフェインが検出された。母乳中カフェイン濃度は 100mg 以上摂取の群では摂取なしと 10mg 未満の群と有意差を認めた（**図 4**）。

考察

今回の調査では大部分が産後 30 日の母親が対象となり，調査の結果としては授乳婦全体を必ずしも表しているもので

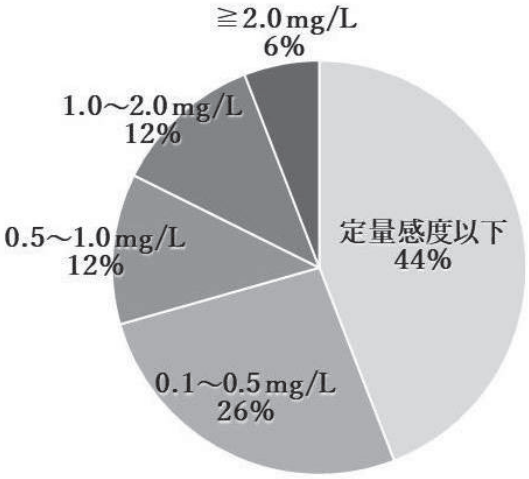


図 2．母乳中カフェイン濃度

34 例の母乳中カフェイン濃度を示す。定量限界濃度は 0.1mg/L である。

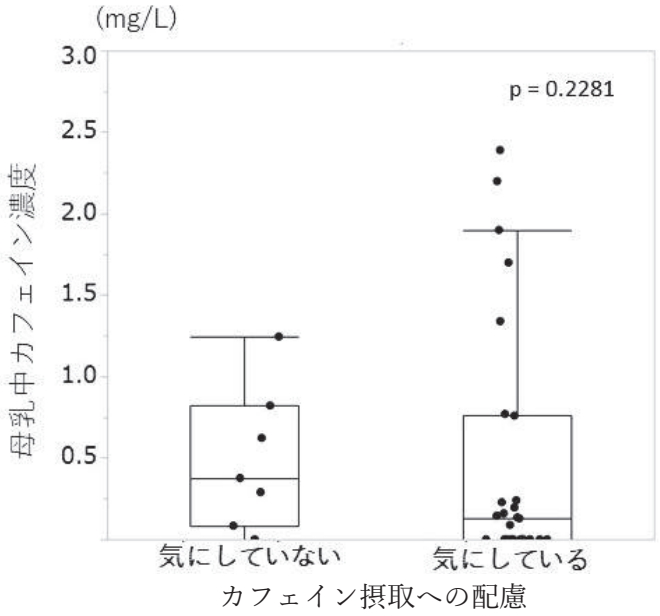


図 3．カフェイン摂取への配慮と母乳中カフェイン濃度

34 例を示す。定量限界濃度以下の例は母乳中カフェイン濃度 0mg/L にあたるところプロットしている。

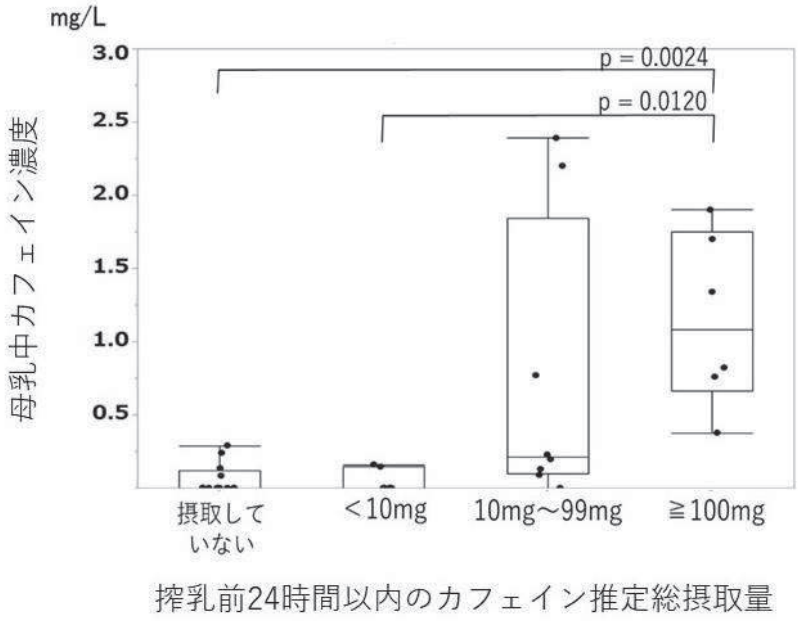


図 4．カフェイン推定総摂取量と母乳中カフェイン濃度との関係

34 例を示す。カフェイン推定総摂取量は搾乳前 24 時間以内のカフェイン総摂取量とした。定量限界濃度以下の例は母乳中カフェイン濃度 0mg/L にあたるところにプロットしている。

はないと考えられた。カフェイン摂取の意識調査において，対象者 34 人中 27 人（79%）がカフェイン摂取を気にしており，そのうち実際にカフェイン摂取を控えている人は 10 人（37%）であった。カフェインによる児に対しての影響を気にしてカフェイン摂取を控えている母親に加えて，カフェインを多く摂取しているからこそ「気にしている」と回答する母親もみられたことなど，このアンケートでは様々な交絡因子があったと考えられるため，もう少し目的を絞ったアンケート内容にすべきと考えられた。

アンケートで示されているカフェイン含有食品を摂取していない人をカフェイン摂取なしとしたが，母乳中カフェイン濃度が検出された例があった。カフェインはコーヒー，紅茶のように天然に存在している食品や，医薬品，ダイエタリーサプリメント，食品の添加物など幅広く含まれている。これらを把握するためには，アンケートに記載した項目以外のカフェイン含有食品の摂取についての調査が必要と考えられた。

カフェインの摂取状況として一週間のうちチョコレートやカフェイン含有飲料摂取を1回以上カフェイン摂取することがある人は習慣的にカフェイン摂取を行っているものとすると，摂取量回答者 34 人中 29 人（85%）が摂取しており，多くの母親は多少なりともカフェイン摂取があると考えられた。

今回の研究ではカフェイン摂取者の搾乳前 24 時間のカフェイン推定総摂取量が 5-245mg であることより，仮に搾乳前 24 時間でのカフェインの総摂取量 5-245mg 全てを一度に摂取したと仮定した場合，母体の分布容積 0.9L/kg，M / P比（母乳中濃度 / 母体血中濃度比）を 0.5-0.86）として，母体血中濃度 5.5-272.2mg/L・Kg，母乳中濃度 22.5-217.8mg/L・kg と算出される。実測での母乳中カフェイン濃度は 0.13-2.39mg/L であり，計算値に近いものと考えられた。

一方，母乳中カフェイン濃度が 0.13-2.39mg/L の場合の児の推定カフェイン摂取量は，完全母乳で哺乳量 150mL/kg/ 日と仮定した場合，0.020-0.36mg/kg/ 日となる。見かけ上分布容積 0.8-0.9L/kg の 8 回授乳の新生児の場合，授乳後の児のカフェイン濃度は 0.028-0.056mg/L，同様に見かけ上の分布容積 0.6L/kg の 6 回授乳の 9 か月以降の乳児ではカフェイン濃度は 0.0055-0.10mg/L となる。

欧州食品安全機構は妊婦及び授乳婦の習慣的摂取は 200mg/ 日までであれば胎児乳児に健康影響への懸念なし，小児は成人単会摂取量の 3mg/kg を単回摂取及び習慣的摂取に適応可能としている [7]。カナダ保健省では妊婦・授乳中・妊娠を計画している女性は 300 ㎎ / 日未満，子どもは有害影響を受ける可能性が高いため，体重に基づいた摂取をすべきとし，一日当たりの悪影響のない最大摂取量について小児 2.5mg/kg/ 日未満としている [8]。アメリカ小児科学会では「易刺激性，睡眠障害の報告があるが，カフェイン含有飲料の適度な量（1 日 2 ～ 3 杯）の摂取では問題ない」としている [9]。

今回の研究での母乳中の濃度からの児への推定カフェイン摂取量からすると，児に何らかの問題を起こす濃度には至ってはいないと考えられる。しかしながら授乳間隔に比べるとカフェインの半減期は比較的長いため母乳中にカフェインが含まれることが多く，児へのカフェイン暴露は多少なりともある。カフェインの感受性も個人差が大きいとされており，常軌を逸したカフェインの摂取が長期間継続する場合は，クリアランスの低い新生児などにおいては体内で蓄積され血中濃度が上昇することにより悪影響を及ぼす可能性がある。そのため，我々医療者は食品安全委員会による食品中のカフェインについてのファクトシートなどを参考に，授乳中の母親に対して適切な情報提供ができることが望まれる。

文献

1) Heckman MA, Weil J, de Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. J Food Sci 2010; 75: R77-87.
2) 内閣府食品安全委員会；カフェインファクトシート：www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/factsheets_caffeine.pdf.(2019 年 1 月 27 日確認)
3) Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. Pediatrics 2012; 129: 860-868.
4) Berlin CM. Excretion of the methylxanthines in human milk. Sem Perinatol 1981; 5: 389-394.
5) 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて；平成 19 年 11 月 15 日：食案発第 1115001.
6) Thomas W Hale, Medications & Mothers' Milk 2017, Springer Pub Co, New York, 2017.
7) Health and Welfare Canada, Health Canada is advising Canadians about safe levels of caffeine consumption (2017). www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-additives/caffeine-foods/foods.html (2019 年 1 月 27 日確認)
8) European Food Safety Authority (EFSA), Scientific Opinion on the safety of caffeine1 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal 2015; 13: 4102.
9) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108: 776-789.

新生児低体温療法におけるゲンタマイシンの薬物動態の検討

見﨑　知子[1)]，山田　恭聖[2)]，永井　琢人[3)]，佐古　兼一[4)]，川澄　紀代[1)]，大西　正文[1)]
1) 愛知医科大学メディカルクリニック 薬剤科，2) 愛知医科大学病院 周産期母子医療センター，
3) 愛知医科大学病院 総合腎臓病センター 小児腎臓，4) 日本薬科大学 実務薬学分野

Pharmacokinetics of gentamicin in neonate with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia

Tomoko Mizaki[1)], Yasumasa Yamada[2)], Takuhito Nagai[3)], Ken-ichi Sako[4)], Noriyo Kawasumi[1)], Masafumi Oonishi[1)]
1) Department of Pharmacy, Aichi Medical University Medical Clinic
2) Department of Perinatal and Neonatal Medicine, Aichi Medical University Hospital
3) Division of Pediatric Nephrology, Department of Kidney Center, Aichi Medical University Hospital
4) Department of Clinical Pharmacy, Nihon Pharmaceutical University

要旨

新生児低体温療法におけるゲンタマイシン（GM）の適正使用のため，その薬物動態の特性を解明することを目的として検討を行った。低体温療法が施行された新生児（低体温療法群）と適応でない新生児（対照群）を対象とし，Jensen らの GM 母集団薬物動態モデルを用いて，新生児低体温療法における GM の薬物動態を後方視的に検討した。血中濃度実測値と Jensen らの母集団パラメーターを用いたベイズ推定による GM クリアランスは，対照群に比べて低体温療法群で低い傾向が認められた。新生児低体温療法における GM 投与時には，クリアランスが低下し，血中濃度が高値となる可能性を考慮する必要がある。

緒言

新生児低酸素性虚血性脳症は，出生 1000 例に対して 1 例から 2 例であるが，中等症から重症では死亡や重度の脳障害を生じる[1, 2)]。低体温療法は，脳障害を回避し，神経学的予後の改善に寄与し[3~6)]，死亡率の低下につながるとされ，中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に推奨される[7)]。

新生児は易感染性を有し，出生後早期に子宮内感染や産道感染に対して empiric therapy として抗菌薬が投与されることは少なくない。GM は，empiric therapy に用いられる薬剤の一つである[8, 9)]。GM の副作用として，腎機能障害や聴覚機能障害が報告されており，有効性と安全性を考慮した適正使用のため，投与期間中は薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）の実施が必要で，血中濃度トラフ値は 1μg/mL 未満を目標とするとされる[8~11)]。また，近年，生活習慣病，慢性腎臓病をはじめとする種々の疾患の発症が，胎生期，周産期，乳幼児期の環境に影響されることが明らかになっており（Developmental Origins of Health and Disease：DOHaD 学説），新生児期に投与された薬剤もリスクの一つとしてあげられる[12)]。新生児期に GM を投与する際には，腎機能障害や聴覚機能障害だけでなく，後の慢性腎臓病発症のリスクを回避するためにも，薬物動態を考慮した適正使用が望まれる。新生児低体温療法時に GM が投与されることがあるが，本邦での新生児低体温療法における GM の薬物動態に関する報告は限られており，詳細は明らかとなっていない。

GM は腎臓から排泄され，その薬物動態は腎機能の影響を受ける。小児の腎機能は，一般的に血清クレアチニン（Scr）値を用いた Schwarts の推算式[13~15)]や日本人小児の GFR 推算式[16, 17)]等により評価されるが，出生後数日の新生児では，母体の影響で Scr が変動するとされ[18, 19)]，新生児低体温療法が施行される出生後数日の Scr 値は腎機能を十分反映していない可能性が考えられる。

Jensen らは，日齢（postnatal age：PNA）7 日以内の新生児 150 例（在胎週数（gestational age：GA）：25-43 週（中央値 35 週），出生体重：0.62-4.9kg（中央値 2.4kg））を対象とした薬物動態解析により，体重を用いた GM の母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）モデルを報告している[20)]。新生児低体温療法施行中の患児は，PNA については 7 日以内で Jensen らの PPK モデルに近いが，病態・生理学的には異なる可能性が考えられる。このため，Jensen らの PPK モデルと血中濃度実測値を用い，血中濃度の個体内変動を 0% としてベイズ推定を行うことで，血中濃度実測値をより反映したクリアランス（CL）値を推定した。推定 CL を低体温療法群と対照群で比較することで，新生児低体温療法における GM の薬物動態を後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

2017 年 4 月から 2019 年 5 月までに愛知医科大学病院周産期母子医療センターにおいて出生後に GM が投与され，PNA7 日以内に血中濃度が測定された新生児のうち，在胎週数 36 週以上の患児を対象とし，新生児低体温療法が施行された新生児（低体温療法群）とその適応のない新生児（対照群）の 2 群に分類して検討した。対象患児の性別，体重，

GA，Scr 値，GM 投与量および投与間隔，血中濃度の情報は，診療録から後方視的に収集した。

GM 血中濃度実測値と Jensen らの PPK モデル（**表 1**）を用いたベイズ推定により GM クリアランスを算出し，低体温療法群と対照群で比較した。Jensen らの PPK モデルは，本研究の対象患児とは病態・生理学的に異なる可能性が考えられるため，両群ともに在胎週数 36 週以上の患児を対象とし，血中濃度の個体内変動を 0% として Jensen らの PPK モデルを限定的に用いてベイズ推定を行うことで，より血中濃度実測値を反映した CL を推定した。ベイズ推定には BMs-Pod ver. 8.04 を用いた [21]。

新生児低体温療法は，生後 6 時間以内に深部体温 33-34℃の全身低体温で開始され，生後 6 時間以内に冷却を開始し，72 時間維持したのちに復温が開始された。GM の投与は，すべて点滴静注で投与され，血中濃度は，EIA 法（酵素免疫測定法，検出限界 : 下限 0.3μg/mL）により測定された。

本研究は，愛知医科大学医学部倫理委員会による承認を受けて実施した（承認番号 2019-60）。

結果

対象期間内で，出生後に GM が投与され，PNA 7 日以内に血中濃度が測定された在胎週数 36 週以上の患児は，8 例（男性 5 例 / 女性 3 例）であった。対象患児の背景および血中濃度を**表 2** に示した。低体温療法群は 4 例で，(GA：38-40 週（中央値 39 週），出生体重：2.8-3.3kg（中央値 3.2kg），対照群は 4 例で，GA：36-41 週（中央値 39 週），出生体重：2.3-3.3kg（中央値 2.7 kg）であった。GM の投与量および投与間隔は，低体温療法群で投与量 2.2-4.9mg/kg(中央値 3.5mg/kg), 投与間隔 12-46 時間，対照群で投与量 4.0-5.2mg/kg（中央値 4.6mg/kg），投与間隔 36-48 時間であった。血中濃度測定のための採血は，GM 投与直前又は 2-3 時間前に実施されていた。実測値は低体温療法群で 1.1-1.7μg/mL（平均値 1.4μg/mL），対照群で 0.4-1.0μg/mL（0.6μg/mL）で，低体温療法群で高い傾向がみられた。

ベイズ推定による各症例の血中濃度推移を，**図**に示した。ベイズ推定による CL は，低体温療法群 0.055-0.105 L/hr（平均値 0.090 L/hr），0.017-0.036 L/h/kg（0.029 L/hr/kg），対照群 0.087-0.149 L/hr（0.112 L/hr),

表 1．Jensen の母集団薬物動態モデル

$$CL(L/hr)=0.12 \times \left(\frac{WT}{2.4}\right)^{1.36}$$

$$Vd(L)=0.429 \times WT$$

個体間変動 (%CV)	CL 26.2	Vd 15.9
個体内変動 (%CV)	11.0	

表 2．対象患児の背景と血中濃度

	症例	在胎週数 週 - 日	性別 M/F	アプガースコア 1 分 /5 分	日齢 * 日	体重 * (kg)	血清ｸﾚｱﾁﾆﾝ * (mg/dL)	投与量 (mg/kg)	血中濃度 (μg/mL)	TAD (hr)
低体温療法群	1	38-6	M	4/6	3	3.2	1.03	4.7	1.6	44
	2	40-0	F	2/2	3	3.3	0.47	4.9	1.2	34
	3	39-0	M	2/4	3	3.2	0.65	2.2	1.7	23
	4	39-4	M	3/5	3	2.8	0.54	2.2	1.1	23
対象群	5	36-0	F	5/7	4	2.3	0.39	5.2	0.5	37
	6	39-5	M	6/9	4	2.8	0.43	4.4	0.5	24
	7	41-3	M	9/9	3	3.3	0.69	4.8	0.4	42
	8	39-3	F	7/9	2	2.7	0.80	4.0	1.0	32

*：血中濃度測定時，TAD：time after dose(最終投与後経過時間)

0.032-0.054 L/hr/kg（0.040 L/hr/kg）で，CL L/hr(L/hr/kg)は，対照群に比べて低体温療法群で 20%（28%）低下が認められた（**表 3**）。

考察

GM は未変化体として糸球体で濾過され，CL は糸球体濾過速度（glomerularfiltration rate：GFR）と相関するため，新生児の CL は，GFR の成熟度に依存する。胎児期

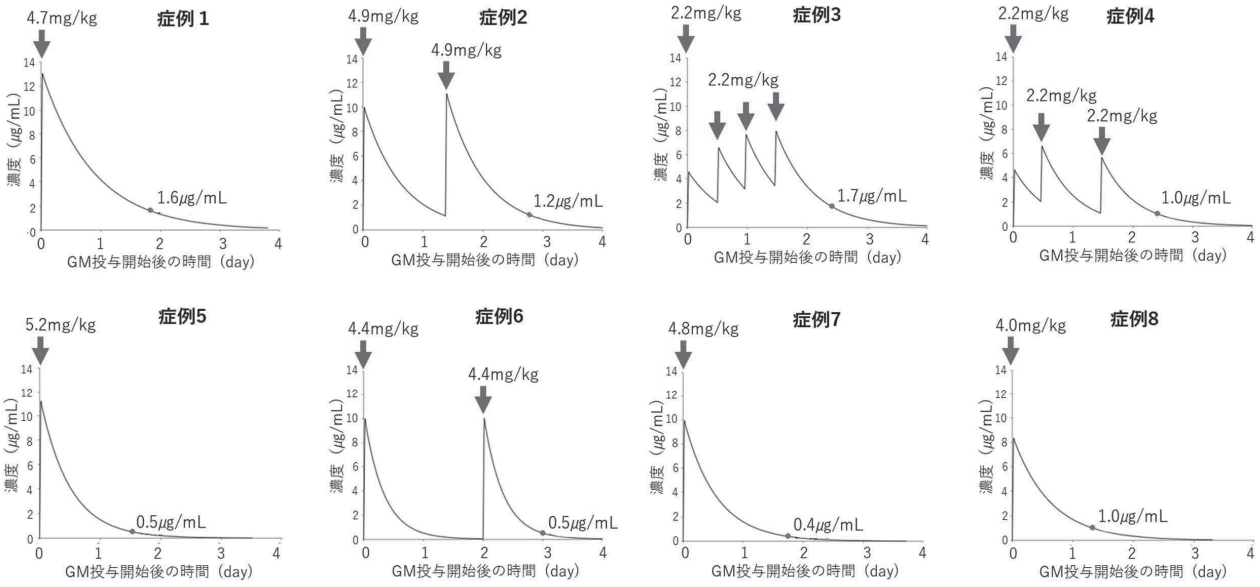


図　ベイズ推定による血中濃度ー時間推移

症例 1 ～ 4：低体温療法群　症例 5 ～ 8：対照群　●：GM 血中濃度実測値
矢印は GM の投与および体重当たりの投与量（mg/kg）を示す。実線はベイズ推定により得られた血中濃度推移を示す。

表 3．ベイズ推定による PK パラメータ推定値

	症例	母集団平均値		患者推定値	
		CL	Vd	CL	Vd
		L/hr (L/hr/kg)	L (L/kg)	L/hr (L/hr/kg)	L (L/kg)
低体温療法群	1	0.174 (0.055)	1.356 (0.429)	0.055 (0.017)	1.137 (0.360)
	2	0.183 (0.056)	1.402 (0.429)	0.105 (0.032)	1.582 (0.484)
	3	0.175 (0.055)	1.359 (0.429)	0.103 (0.033)	1.504 (0.475)
	4	0.145 (0.053)	1.181 (0.429)	0.098 (0.036)	1.274 (0.463)
平均値		0.169 (0.055)	1.324 (0.429)	0.090 (0.029)	1.374 (0.445)
対照群	5	0.114 (0.049)	0.991 (0.429)	0.090 (0.039)	1.053 (0.456)
	6	0.144 (0.052)	1.180 (0.429)	0.149 (0.054)	1.171 (0.426)
	7	0.187 (0.056)	1.424 (0.429)	0.123 (0.037)	1.585 (0.477)
	8	0.144 (0.052)	1.175 (0.429)	0.087 (0.032)	1.295 (0.473)
平均値		0.147 (0.053)	1.192 (0.429)	0.112 (0.040)	1.276 (0.458)

※ CL：クリアランス，Vd：分布容積

のネフロン形成は胎生 5 週頃より始まり，36 週頃には完了する [22–24]。早産児と正期産児ともに，出産によって腎血流量の増加と腎血管抵抗の低下が起こり，急速に腎血行動態が変化することで，出生後早期に GFR が急速に増大する。一般的に，腎機能評価は Scr 値を用いて行われるが，出生後数日の Scr 値は，母体の影響を受け [18, 19]，腎機能を十分反映していない可能性が考えられる。出生時の GFR は正期産児に比べて早産児で低く，GFR は体重，GA，PNA と相関すると報告されている [25–28]。

Jensen らは，PNA7 日以内の新生児において，GA と体重を CL と分布容積（volume of distribution：Vd）の共変量として検討した結果，体重のみを CL と Vd の共変量とした PPK モデルを報告している（**表 1**）。GM の CL は GFR と相関し，新生児の CL は GFR の成熟度に依存するが，Jensen の PPK モデルは，GA や PNA，Scr 等の腎機能が考慮されていない。Jensen の PPK モデルは，GA：25-43 週と早産児が含まれているが，新生児低体温療法の対象患児は，36 週以降の新生児である。また，新生児低酸素性虚血性脳症では腎機能が変動し，病態・生理学的に異なる可能性が考えられる。そこで，本研究では低体温療法群と対照群の患者背景を PNA 7 日以内，GA36 週以降に揃え，血中濃度の個体内変動を 0%として Jensen の PPK モデルを限定的に使用し，血中濃度実測値をより反映した CL を推定した。なお測定点はトラフ 1 点のみのため，Vd 推定値は母集団平均値から大きく修正されることはなかった。

新生児低体温療法が GM の薬物動態に与える影響について，Choi らは，8 つの研究のメタ解析の結果，低体温療法施行例のトラフ濃度は，低体温療法非施行例に比べて高く，その平均誤差は 0.81μg/ mL であったと報告している [29]。本研究でも Choi らの報告と同様に，GM 血中濃度実測値は，対照群に比べて高い傾向がみられた。

Mark らは，低体温療法施行例で，低体温療法非施行例に比べて消失速度定数が 28%低下，半減期が 40%延長，CL が 25.5%低下し，GM トラフ濃度が 2.2 倍上昇したと報告している [30]。Frymoyer らは，低体温療法施行例で，出生後 2 日目の Scr 値がトラフ値や CL と相関したと報告している [31]。Frymoyer らは，別の報告で低体温療法施行例の CL は，低温療法非施行例に比べて 25-50%低下し，出生後 1 日目の Scr 値が CL の予測因子であったと報告している [32]。これらの低体温療法における CL 低下の報告がある一方で，低体温療法における高い血中濃度は腎機能障害によるものであり，低体温療法そのものによるものではないとの報告 [32] や低体温療法施行例で CL が上昇したとの報告もある [34, 35]。

本研究のベイズ推定による CL L/hr(L/hr/kg) は，対照群に比べて低体温療法群で 20%（28%）低下が認められ，Mark らや Frymoyer らの報告 [30, 32] と同様の結果が得られた。

低体温療法群において血中濃度が予測値に比べて高値となった要因として，Mark らや Frymoyer らの報告 [30, 32] と同様に，低体温療法による腎血流の低下や腎血管抵抗の増大による CL の低下 [36] が考えられる。一方で，新生児低体温療法が施行される患児は，重症新生児仮死による低酸素性虚血状態にあり，腎臓の虚血が急性腎障害を引き起こし，その影響で CL が低下している可能性も考えられる [37]。

本研究の限界として，新生児低酸素性虚血性脳症に対して低体温療法は標準的治療であり，低体温療法を施行していない新生児低酸素性虚血性脳症での低酸素性虚血自体の CL への影響についての評価は困難である。このため，低体温療法群で血中濃度が高くなる要因が，低酸素性虚血によるものであるか，低体温によるものであるかについては不明である。また，用いた Jensen らの母集団モデルは，共変量が体重のみで，腎機能や他の共変量は考慮されていない。症例数が少なく，測定点がトラフ値のみのため，特に Vd に対して得られる情報が少ない。本研究で対象とした患者群に対する日本人患児の報告は極めて限定されているため，今後同一背景である特殊集団に属した症例を蓄積し，ピーク値とトラフ値の 2 点から精度の高い CL と Vd の評価を行い，新生児低体温療法における GM の薬物動態についてのさらなる検討が必要である。

新生児低体温療法において GM を投与する際は，CL が低下し，血中濃度が高値となる可能性を考慮した TDM による適正使用が望まれる。

文献

1) Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia -ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 587-595.
2) Shah P, Riphagen S, Beyene J, M Perlman. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F152-155.
3) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574-1584.
4) Róka A, Vásárhelyi B, Bodrogi E, et al. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. Acta Paediatr 2007; 96: 1118-1121.
5) Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med 2010: 15: 238-246.
6) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild

therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346: 549-556.

7) Parlman GM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2010; 122(suppl 2): S516-538.

8) Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012; 129: 1006-1015.

9) 荒川創一，笠井正志，河合伸，坂田宏，真弓俊彦．JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017. 感染症誌；92: 10-45.

10) Touw DJ, Westerma EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 71-88.

11) 日本化学療法学会 / 日本 TDM 学会 - 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会．抗菌薬 TDM ガイドライン，改訂版．日本化学療法学会，2016.

12) 粟津緑．腎臓病への DOHaD の影響．日児腎誌 2019; 32: 12-15.

13) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976; 58: 259-263.

14) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 571-590.

15) Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 629-637.

16) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Creatinine based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2014; 18: 626-633.

17) Nagai T, Uemura O, Ishikura K, et al. Creatinine based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 877-881.

18) 和田尚弘．新生児の腎不全の診断と治療．周産期医学 2012; 42: 1181-1183.

19) Guignrd JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics 1999; 103: e49.

20) Jensen PD, Edgren BE, Brundage RC. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a Nonlinear Mixed-Effects Model. Pharmacotherapy 1992; 12: 178-182.

21) 尾田一貴：モンテカルロシミュレーションに対応した Microsoft office Excel による抗菌薬の PK/PD シミュレーションソフトの開発．医療薬学 2011; 37: 335-344.

22) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003; 349: 1157-1167.

23) Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 667-86.

24) van den Anker JN. Pharmacokinetics and renal function in preterm infants. Acta Paediatr 1996; 85: 1393-1399.

25) van der Heijden AJ, Grose WF, Ambagtsheer JJ, et al. Glomerular filtration rate in the preterm infant: the relation to gestational and postnatal age. Eur J Pediatr 1988; 148: 24-28.

26) van den Anker JN, Hop WC, de Groot R, et al. Effects of prenatal exposure to betamethasone and indomethacin on the glomerular filtration rate in the preterm infant. Pediatr Res 1994; 36: 578-581.

27) Leake RD, Trygstad CW, Oh W. Inulin clearance in the newborn infant: relationship to gestational and postnatal age. Pediatr Res 1976; 10: 759-762.

28) Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal neural function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. Pediatr Nephrol 2006; 21:931-938.

29) Choi DW, Park JH, Lee SY, An SH. Effect of hypothermia treatment on gentamicin pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematicreview and meta-analysis. J Clin Pharm 2018; 43: 484-492.

30) Mark L, Solomon A, Northington F et al. Gentamicin Pharmacokinetics in neonates undergoing therapeutic hypothermia. Ther Drug Monit 2013; 35: 217-222.

31) Frymoyer A, Lee S, Bonifacio S, et al. Every 36-hour gentamicin dosing in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. J Perinatol 2013; 33: 778-782.

32) Frymoyer A, Meng L, Bonifacio S, et al. Gentamicin pharmacokinetics and dossing in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. Pharmacotherapy 2013; 33: 718-726.

33) Liu X, Borooah M. Sotne J, et al. Serum gentamicin concentrations in encephalopathic infants are not affected by therapeutic hypothermia. Pediatrics 2009; 124: 310-315.
34) Cies J, Habib T, Bains V, et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates with hypoxemic-ischemic encephalopathy receiving controlled hypothermia. Pharmacotherapy 2018; 38: 1120-1129.
35) Bijieveld YA, de Haan TR, Lee H, et al. Altered gentamicin pharmacokinetics in term neonates undergoing controlled hypothermia. Br J Clin Pharmacol 2016; 81: 1067-1077.
36) Zanell S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. J Perinatol 2011; 31: 377-386.
37) 南学正臣．腎臓病の final common pathway 低酸素障害．日児腎誌 2012; 25: 132-136.

MTX 排泄遅延に対し *dl*-LV 救援療法を *l*-LV 製剤で代替し得た小児 T-ALL の一例

丹沢　彩乃[1)]，宮澤　永尚[3)]，大橋　知佳[2)]，三津田　華耶[2)]，
吉野　浩[3)]，山谷　明正[1)]，篠原　高雄[2)]
1）国立成育医療研究センター 薬剤部，2）杏林大学医学部付属病院 薬剤部，3）杏林大学医学部 小児科学教室

Rescue therapy with *dl*-LV replaced with *l*-LV formulation for delayed MTX excretion in pediatric T-ALL: A case report

Ayano Tanzawa[1)], Noritaka Miyazawa[3)], Haruka Ohashi[2)], Kaya Mitsuda[2)],
Hiroshi Yoshino[3)], Akimasa Yamatani[1)], Takao Shinohara[2)]
1) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development
2) Department of Pharmacy, University of Kyorin Hospital
3) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Kyorin Hospital

要旨

急性 T 細胞性リンパ性白血病（T-ALL）の 12 歳男児。体重 50.0kg，体表面積 1.4m^2，既往歴・アレルギー歴なし。JPLSG ALL-T11 プロトコルに則って大量メトトレキサート療法（HD-MTX）を施行した。1 回目の HD-MTX は特記する有害事象なく経過し，投与終了後の血清 Cre 値にも変化はなかった。2 回目の HD-MTX 投与中も十分な尿量は確保できていたが，開始後 21 時間からしびれ，倦怠感，水様便，下痢，発熱を認めたためメトトレキサート（MTX）の投与を中止した。MTX 投与開始後 24 時間の血中濃度は 206.4 μmol/L であり，Cre は 2.38mg/dL と著しい上昇を認めた。36 時間後からホリナートカルシウム（*dl*-LV）による救援療法を開始したが，MTX 血中濃度 42 時間値は 42.8μmol/L であり *dl*-LV の必要量は 2100 ㎎であった。これは *dl*-LV 製剤に換算すると 700 アンプルに相当する。そこで今回，活性本体である *l* 体のみを含量しているレボホリナートカルシウム（*l*-LV）製剤の投与を代替として行った。併せて MTX 投与開始後 52 時間から 162 時間まで断続的に血液浄化療法を実施した。その後，*l*-LV 製剤に起因する有害事象なく経過し，永続的な腎障害などの臓器障害を残さず MTX 排泄遅延から改善した。現在も寛解を維持し化学療法を継続中である。本症例のように緊急性を要する MTX 高度排泄遅延の場合には，*l*-LV による救援療法の可能性もあると考えられた。

緒言

大量メトトレキサート療法（HD-MTX）は，急性リンパ性白血病（ALL）において有効な治療の一つである。しかし，大量のメトトレキサート（MTX）は腫瘍細胞だけでなく正常細胞の核酸合成も阻害するため，HD-MTX 施行時には一定時間後にホリナートカルシウム（*dl*-LV）を投与し，正常細胞への葉酸投与による救援を図る必要がある。この時，小児 ALL に対する HD-MTX では一般的に *dl*-LV15mg/m^2 を 6 時間ごと投与するが，MTX の排泄遅延を認める場合は血中の MTX 濃度と体重に応じた増量を行うため，MTX 血中濃度と児の体重によっては大量の *dl*-LV が必要となる。

我々は今回，T-ALL の HD-MTX において，MTX の高度排泄遅延から極めて大量の *dl*-LV の投与が必要となる症例を経験した。必要アンプル数の確保と薬剤の調製の難しさから，*dl*-LV の活性本体であるレボホリナートカルシウム（*l*-LV）で代替した救援療法を実施したので報告する。

症例

症例：12 歳　男児
主病名：T-ALL
体重：50.0kg
体表面積：1.4m^2
既往歴・アレルギー歴：なし
家族歴：特記事項なし
現病歴

背部痛を自覚し，精査したところ縦隔腫瘍を認め，血液検査で WBC 38200/μL（Blast 65 %），Hb 7.2g/dl，PLT 27000/μL であった。緊急入院となり，骨髄穿刺にて T-ALL と診断され，小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病に対する他施設共同第Ⅱ相臨床試験（JPLSG ALL-T11 プロトコル）に則り治療を開始した。

経過

3 コース目の化学療法として JPLSG ALL-T11 プロトコルに則り，day 8 に HD-MTX と三者髄注（MTX, Ara-C, PSL），day1-14 に 6- メルカプトプリン（6-MP），day 10 に L- アスパラギナーゼ（L-Asp）を投与し，これを 4 回実施する予定とした。HD-MTX（5g/m^2）は始めの 30 分で投与量の 10%を投与し，残りの 90%を 23.5 時間かけて投与した。支持療法として，事前に 3L/m^2/day の大量輸液と炭酸水

素ナトリウムを用いた尿のアルカリ化を開始し，利尿剤としてアセタゾラミドを6時間おきに定時投与した。ST合剤はMTX投与6日前から中止した。プロトコル上，MTXの血中濃度はMTX投与開始後24時間，42時間，48時間，66時間（24時間値，42時間値，48時間値，66時間値）に測定し，66時間値が0.25μmol/L以上となる場合は，血中濃度が0.25μmol/L以下になることを確認するまでモニタリングを継続するよう指定されていた[1)]。また，*dl*-LVは原則としてMTX投与開始後42時間から6時間ごとに15mg/m^{2}を投与するが，MTXの血中濃度に準じて調節する規定となっていた（**表1**）。

1回目のHD-MTXでは66時間値の血中濃度は0.067μmol/Lと基準値以下であり，*dl*-LVの増量・追加投与なく，一般的な*dl*-LVによる救援療法のみで終了した。また，治療中に軽度の倦怠感は認めたものの，血清Cre値や血清トランスアミナーゼの上昇，粘膜障害や腹痛等の有害事象なく経過した。

2回目のHD-MTXでは，開始する直前の血液検査で好中球が435/μLと低値であったため6-MPを中止し，予定より1週間延期した上でHD-MTXを開始した。開始前のトランスアミナーゼはAST 27 IU/L，ALT15 IU/L，血清Creは0.42mg/dL，eGFRは245.6mL/min/m^{2}であった。1回目のHD-MTXを実施する前のシスタチンCは0.77mg/L，尿中β2マイクログロブリン（β2-MG）は96μg/Lであった。MTX投与開始後21時間よりしびれ，倦怠感を認め，その後下痢や発熱を認めたため，MTX投与開始後23時間にMTXの投与を中止した。血液検査ではASTは26 IU/L, ALTは17 IU/Lであったが，血清Cre値が2.38mg/dLと著しい上昇を認め，MTX 24時間値は206.4μmol/Lであった。MTX開始後27時間に行った血液検査ではシスタチンCが2.3mg/L，尿検査ではβ2-MGは1908μg/Lと高値であった。MTX 24時間値が基準値である150μmol/Lを超えていたため，尿量と呼吸状態を確認しながら段階的に4.5L/m^2/dayまで輸液を増量し，MTX投与開始後36時間から*dl*-LV（30mg/m^2）による救援療法を開始した。その後の*dl*-LVの投与量は42時間値，48時間値によって調節する必要がある（**表1**）が，42時間値は42.8μmol/Lと基準値である5.0μmol/Lを大幅に超えていたため，42時間値と体重をもとに*dl*-LVの投与量を算出した。その結果，42.8μmol/L×50kg＝2140mgとなり，*dl*-LV製剤（ロイコボリン注®3mg/mL）では1回の投与あたり700アンプル必要であった。児の状況を考慮すると可及的速やかな投与が必要な状況であるが，この投与量で*dl*-LVによる救援療法を実施することは困難であり，活性本体のみを高用量含有しているレボホリナートカルシウム（*l*-LV）の使用を検討した。*l*-LVはMTXの救援療法の適応を有していないことから，院内の未承認新規医薬品等評価室へ申請し承認を得た上で*l*-LV投与を開始した。また，MTX投与52時間後から162時間まで断続的に血液透析（hemo-dailysis：HD）と血液吸着（direct hemoperfution：DHP）による血液浄化療法も実施した。 MTXの血中濃度が1μmol/L以下となったため，MTX開始後4日以降は再度*dl*-LVを用いて救援療法を継続した。MTX投与開始後14日にMTXの血中濃度は0.09μmol/Lまで低下したため，*dl*-LVの救援療法およびMTXの血中濃度モニタリングを終了した（**図1**）。MTX開始後21時間に訴えたしびれは一過性であり，その後は認めなかった。一方，下痢は急激に発現した水様便であったが，MTXの血中濃度の低下に伴い約2日で消退した。経過中，*l*-LVに起因する消化器症状，アレルギー症状，肝障害などの副作用は認めず，血清Cre値，シスタチンC，β2-MGも治療前値まで改善した。

その後，予定していた残り2回のHD-MTXは中止したが4コース目以降の化学療法は減量せずに有害事象なく投与可能であった。現在，寛解を維持し，外来にてMTX経口投与を含む維持療法を継続中であるが，想定範囲内の軽微な有害事象以外は認めていない。

考察

MTXの高度排泄遅延では，速やかにMTXの血中濃度を低下させると同時に，葉酸投与により正常細胞を救援する必要がある。本症例はこの救援にあたり極めて高用量の*dl*-LVが必要であり，医薬品の確保も実際に投与する事も困難であった。

葉酸製剤には*dl*-LVと*l*-LVがあるが，*dl*-LVは*d*体と*l*体を等量含有する還元型葉酸であり，活性本体は*l*体のみであるため，本症例では*l*-LVの投与を検討した。この代替の可能性については*l*-LVと5-FUのphase Ⅰ試験を参考とし，*dl*-LV 125mg/m^{2}と*l*-LV62.5mg/m^{2}が生物学的に

表1．*dl*-LVの投与量の調節

MTX(μmol/L)	0.25<C≦1.0	1.0<C≦2.0	2.0<C≦3.0	3.0<C≦4.0	4.0<C≦5.0	5.0<C
dl-LV(mg/㎡)	15	30	45	60	75	C × 体重
投与間隔	6時間毎	6時間毎	6時間毎	6時間毎	6時間毎	6時間毎

C：MTX血中濃度

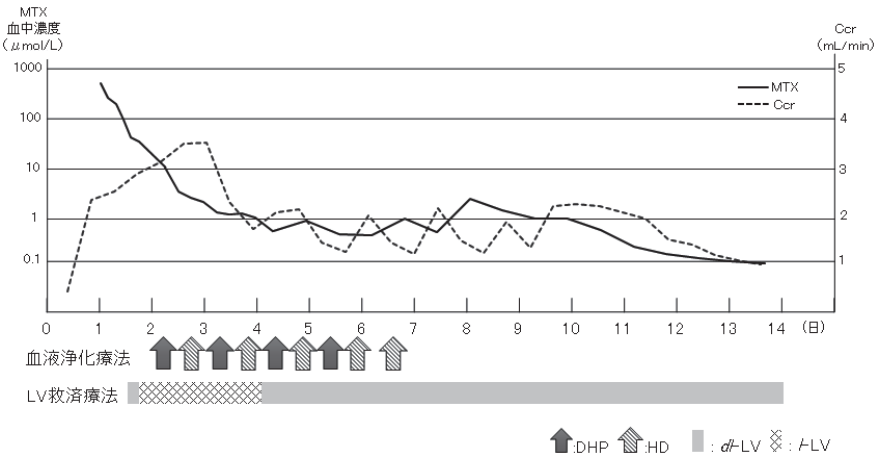


図 1．　MTX 排泄遅延後の経過

同等であると報告されている[2]。すなわち，*dl*-LV に変えて *l*-LV を投与する場合は，*dl*-LV の半量が同等ということである。

また，3mg/ml アンプル製剤である *dl*-LV と比して，*l*-LV は含有量が多い 100mg/ バイアル製剤が販売されており，高用量を必要とした本症例の場合でも対応し得ると考えた。

l-LV は本邦ではフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強のみの適応しかないが，海外においてはイギリス[3]，ポルトガル[4]，スペイン[5] などのいくつかの国において MTX に対する救援療法の適応を有している。本邦においても渡邊らにより小児の MTX 中毒に対し救援療法として *l*-LV を用いて大きな有害事象なく救命し得た症例が報告されている[6]。また，*dl*-LV の生物活性は *l* 体のみであり，*l*-LV を用いた場合においても同量の *l* 体を投与しているということから予期せぬ副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

MTX の排泄遅延については，HD-MTX 開始前の肝機能や腎機能に問題はなく，MTX の排泄遅延を引き起こす薬剤も併用しておらず，支持療法も適切に管理されていた。しかし，1 回目の HD-MTX による好中球減少症をきたしており，2 回目の HD-MTX は好中球の基準値を満たした直後の開始であったため，1回目の HD-MTX による何らかの影響を残した上での開始となった可能性は否定できない。また，MTX 排泄遅延後の血清 Cre 値，シスタチン C，β 2-MG が著しく上昇していることから，腎機能障害による MTX の排泄遅延が考えられる。本症例では1回目の HD-MTX を開始する前にシスタチン C とβ 2-MG を測定したが，2 回目の HD-MTX 前には測定していなかった。2回目の HD-MTX 前は血清 Cre 値や eGFR から腎機能は正常であると判断したが，2 回目の HD-MTX を実施する前にもシスタチン C やβ 2-MG を測定し，前治療の影響を含めた腎機能を評価する必要があると考えられた。

血液浄化療法については，一般に HD では分子量が 500 ダルトン以下の薬物の除去が可能といわれており[7]，MTX の分子量は 454.55 ダルトンであるため[8]，MTX は HD により除去され得る。しかし，MTX の蛋白結合率は 50 % であり[8]，HD では蛋白結合をしていない MTX のみを除去するため，除去効率が悪い可能性がある。蛋白結合している MTX も除去することが可能な DHP の併用が有効であるとの報告もあり[9]，本症例では DHP と HD の併用による血液浄化療法を施行した。

以上のことから，本症例のように緊急性を要する高度な MTX 排泄遅延の場合には，HD と DHP の併用による血液浄化療法に加え，*dl*-LV に替わり *l*-LV による救援療法の可能性もあると考えられた。今回の報告は一症例のみで観察された経過であり，国内における報告も少ないことから，今後さらに多数の症例による研究を重ね，詳細な安全性の情報を収集していく必要があると考える。

尚，本論文は第 45 回日本小児臨床薬理学会学術集会において発表した。

利益相反について

今回の論文に関して，開示すべき利益相反はない。

参考文献

1）　Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 2008; 111: 4477-4489.

2）　Kawata K, Kitamura M, Takei H, et al. Pharmacokinetics of l-Leucovorin and dl-Leucovorin after Intravenous Administration to Healthy

Volunteers. Jpn Pharmacol Ther 1994; 22: 149-164 .
3) 英国，添付文書 (ISOVORIN); https://www.medicines.org.uk/emc/product/5475
4) ポルトガル，添付文書 (ISOVORIN); http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/searchbykeywordresult.do
5) スペイン，添付文書 (ISOVORIN); https://www.pfizer.es/sobre_pfizer/medicamentos/isovorin.html
6) 渡邊敦，赤羽弘資，犬飼岳史，他．大量メトトレキサート療法によるアナフィラキシーショックに起因する急性腎不全に対して血液浄化療法が有効であった骨肉腫の 1 例 . 日小児血がん会誌 2014; 51: 30-35.
7) 加藤明彦．総論 I，川上純一，見野靖晃．いまさら訊けない! 透析患者薬剤の考え方使い方 Q & A Ver.2，1，中外医学社，東京，2017; PP. 1-5.
8) ファイザー株式会社，メトトレキサート点滴静注液インタビューフォーム，2018; 18
9) 澤田真理子，藤田充弘，島田典明，他．メトトレキサート中毒に対し血液透析および血液吸着を施行した 12 歳男児例－治療開始時期と MXT 除去率－．日小児腎臓病会誌 2011; 24: 74-80.

舌下免疫療法における口腔内症状に対する抗ヒスタミン薬の有用性の検討

近藤　佳代子[1,2,4]，山脇　一夫[2]，柘植　郁哉[2]，近藤　康人[3]
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 小児アレルギーセンター，
3）藤田医科大学ばんたね病院 総合アレルギーセンター，4）藤田医科大学大学院医学研究科

The study of the effectiveness of antihistamine for the oral manifestations induce the sublingual immunotherapy

Kayoko Kondo[1,2,4], Kazuo Yamawaki[2], Ikuya Tsuge[2], Yasuto Kondo[3]
1) Department of Pharmacy, Social Medical Corporation the Foundation Shinwakai Yachiyo Hospital
2) Department of Pediatric Allergy Center, Social Medical Corporation the Foundation Shinwakai Yachiyo Hospital
3) Department of General Allergy Center, Fujita Health University Bantane Hospital
4) Fujita Health University Graduate School of Medicine

要旨

舌下免疫療法は季節性，通年性アレルギーに対する新しい治療法として期待される。

小児にも導入できることで，今後患者の QOL の改善につながる治療法である。

しかしながら，舌下にアレルゲンを投与するため口腔内症状を生じることがあり，添付文書には症状発現時は使用を中止検討するよう注意喚起されている。本研究で，2017 年 4 月～ 2018 年 6 月に当院小児科外来にて舌下免疫療法が施行された症例を後方視的に検討したところ，口腔内症状に対して抗ヒスタミン薬を使用しており，口腔内症状を原因とするドロップアウトした症例はなかった。長期に継続する必要がある治療法として口腔内症状の改善は必要であり，抗ヒスタミン薬が有用と考える。

緒言

近年通年性・季節性アレルギー性鼻炎の低年齢化が指摘されており[1]，小児においても花粉症症状の軽減目的にマスク着用を強いられたり，屋外での活動を避けたりなど日常生活に制限が生じ，大人が考えるよりも苦痛に感じているとの報告がある[2]。アレルギーマーチとの関連からも，小児にとってその治療の必要度は高いと考えられる。これらの治療について，今までは抗ヒスタミン薬による対症療法が主であったが[3]，新しい治療法として舌下免疫療法が承認された。

当院でも 2017 年度より小児科において舌下免疫療法を導入したが，その経過において，口腔内症状の訴えがあった。添付文書ではそれらの症状が生じた際には使用の可否，中止，休薬を検討するよう注意喚起されている[4, 5]。しかしながら，これらの症状はアレルゲンによる副反応と考えられるため，抗ヒスタミン薬の投与によって対処可能と考えられる。本研究では，当院小児科外来にて舌下免疫療法が施行された症例を対象に，口腔内症状に対する抗ヒスタミン薬の効果について後方視的に検討した。

方法

2017 年 4 月～ 2018 年 6 月に，当院小児科外来にて舌下免疫療法を施行したアレルギー性鼻炎患者 11 例を対象とし，患者背景，服薬状況，併用薬，採血データ，有害事象などについて，電子カルテおよび服薬日誌を用い後方視的に調査した。

舌下免疫療法開始時は，医師の指示のもと薬剤師が初回指導を行い，投与後 30 分の経過観察の理由の説明，治療・服薬の意義の説明，考えられる副作用，服用方法など服薬指導を行った。

本研究は院内倫理委員会の承認を得ており，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

対象はアレルギー性鼻炎患者 11 例で，舌下免疫療法に用いられた薬剤は季節性アレルギー性鼻炎に対しシダトレン®が 7 例（シダトレン®群，平均年齢 14.7 歳，男 / 女＝ 4/3），通年性アレルギー性鼻炎に対しミティキュア®が 4 例（ミティキュア®群，平均年齢 11.3 歳，男 / 女＝ 2/2）であった。対象疾患以外のアレルギーの合併（季節性×通年性）がシダトレン®群 42.9%ミティキュア®群 50.0%あった（**表 1**）。

ミティキュア®の治療開始時期はすべてスギ花粉飛散時期の 1-4 月であった。

有害事象の発生率はシダトレン®群が 71.4%，ミティキュア®群が 50.0%で，口内炎，口腔内違和感，など口腔内症状がほとんどで，一部皮膚症状をみとめたが（**表 2**），アナフィラキシーの発現はなかった。

有害事象の訴えがあった場合，用量増量開始後 1 週間程度から最も症状の訴えがあり，全例抗ヒスタミン薬が処方されていた。

口腔内症状を原因とするドロップアウトはおらず全員調査時点でも継続していた。

使用されていた抗ヒスタミン薬はオロパタジンが最も多く次いでフェキソフェナジンが使用されていた（**図 1**）。

有害事象が発現するまでの期間はシダトレン®群が平均 31.5 日，ミティキュア®群が平均 9.0 日だった（**表 2**）。

口腔内症状に対して抗ヒスタミン薬の治療が開始され，症状が改善されるまでに要した日数はシダトレン®群平均 39.3 日，ミティキュア®群平均 25.5 日だった。

抗ヒスタミン薬の処方期間はシダトレン®群平均 58.0 日，ミティキュア®群平均 41.0 日だった（**表 2**）。

何らかのアレルギー症状があり抗ヒスタミン薬を舌下免疫療法開始前から使用していた症例がシダトレン®群 3 例，ミティキュア®群 3 例あったが，これらの症例での口腔内違和感などの有害事象の発生は 1 件だった。これらの症例は有害事象改善後も抗ヒスタミン薬が継続投与されていた。

表 1．アレルギー性鼻炎患者背景

症例	薬剤	鼻炎アレルゲン	他合併アレルギー	性別	年齢
1	シダトレン®	スギ、ヨモギ、ヒノキ		M	13
2	シダトレン®	スギ、カモガヤ、ヒノキ	AD	F	14
3	シダトレン®	スギ、カモガヤ、ヒノキ	FDEIA	M	17
4	シダトレン®	スギ、ダニ		F	15
5	シダトレン®	スギ、ダニ	AD	M	14
6	シダトレン®	スギ、ダニ	PFAS	F	15
7	シダトレン®	スギ、ヒノキ	AD	M	15
小計				男4、女3	平均14.7
8	ミティキュア®	ダニ、	慢性蕁麻疹	F	13
9	ミティキュア®	ダニ、		M	10
10	ミティキュア®	ダニ、スギ、ヒノキ		F	7
11	ミティキュア®	ダニ、スギ、ヒノキ	AD,BA	M	15
小計				男2、女2	平均11.3
計				男6、女5	平均13.0

調査期間中に対象となった 11 症例。季節性アレルギー性鼻炎 7 例，通年性アレルギー性鼻炎 4 例であった。

表 2．服薬日誌から収集した有害事象と日数

群	症例	前投与	有害事象	有害事象発現までの期間	症状消失までの期間	抗ヒ剤使用期間
シダトレン・群	1		口腔内違和感	14	21	95
	2		口内炎	90	14	14
	3		口腔内違和感	15	59	61
	4	あり	なし			
	5	あり	なし			
	6		口がかゆい	7	63	62
	7	あり	なし			
	計		5/7（71.4%）	31.5	39.3	58.0
ミティキュア・群	8	あり	なし（原因不明蕁麻疹あり）			
	9	あり	なし			
	10		口がかゆい	4	14	41
	11	あり	口内炎、耳かゆい	14	37	継続中
	計		2/4（50%）	9.0	25.5	41.0
	合計		7/11（63.6%）	24.0	34.7	54.6

抗ヒスタミン薬を舌下免疫療法治療開始前から使用していた症例 4.5.7.8.9.11 について，前投与列にありと表記した。
症例 1.3.10.11 について，副作用症状消失後も継続して抗ヒスタミン薬を使用していた。

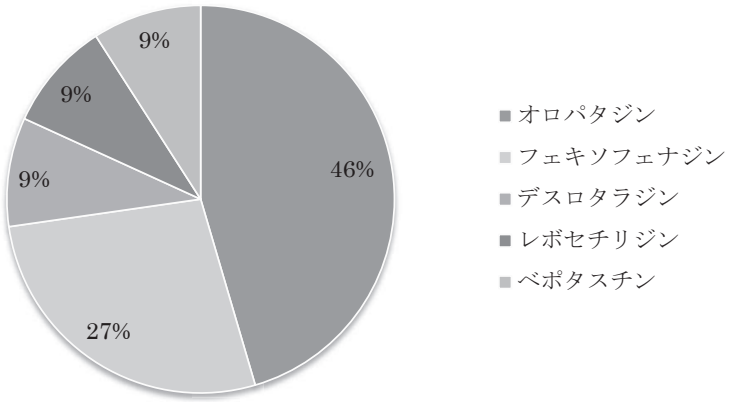


図 1．抗ヒスタミン薬の種類
舌下免疫療法を実施中に使用された抗ヒスタミン薬の種類。
オロパタジンが一番多く，ついでフェキソフェナジンが使用されていた。
後方視的調査のため，その選択理由については不明である。

考察

舌下免疫療法は，投与されたアレルゲンが，口腔粘膜に存在する樹状細胞やランゲルハンス細胞などにより抗原提示され，制御性 T 細胞を誘導することで効果を発揮すると考えられている[6]。口腔粘膜は皮下と異なりマスト細胞などのエフェクター細胞が少ないため，投与されたアレルゲンがエフェクター細胞と出会う機会も少なく，したがって，全身性のアナフィラキシー反応が起こりにくいとされている[7]。実際，皮下免疫療法ではアドレナリンが必要であった重篤なアナフィラキシーが 0.13%と報告されているのに対し，舌下免疫療法に関連するアナフィラキシーの報告は認められなかったとされている[8]。

舌下免疫療法は，全身性の副反応は少ないものの，口腔粘膜にアレルゲンを投与するため口腔内症状が生じやすい。しかしながら，そうした有害事象は軽微な症状であり，舌下免疫療法によりエフェクター細胞は減少して，抗原投与による局所の炎症反応は起きにくくなっていくとされていることから[9]，安全性が高く小児に対しても導入しやすい治療と考えられる。

今回の研究により，有害事象に対する対症療法として抗ヒスタミン薬が有効であり，治療を中止しなくても，比較的短期間で改善することが確認された。また，治療開始時から抗ヒスタミン薬を使用することにより有害事象を軽減できる可能性も示唆された。

ただし，抗ヒスタミン薬の連用による集中力，判断力，作業効率の低下などインペアードパフォーマンスを指摘する報告もあり漫然と連用すべきではない[10, 11]。合併アレルギーの症状を理由に抗ヒスタミン薬が使用されていた例では，中止時期が明確ではなく，漫然とした投与につながりやすく注意が必要と考える。

舌下免疫療法は，現在アレルギー性鼻炎の根治が期待できる唯一の治療法であり，長期にアドヒアランスを確保する必要がある。有害事象が発生した場合は，抗ヒスタミン薬を一時的に有効活用し，治療の意義など服薬指導を適切に行うことで治療継続が可能になると考える。

Limitation

後方視的な調査であったため，抗ヒスタミン薬の種類について選択理由が不明である。

添付文書の発現率とは違いシダトレン®のほうがミティキュア®より有害事象発現率が多かったが，治療開始前から抗ヒスタミン薬を継続使用していた症例もあったため，有害事象がマスクされた可能性がある。

抗ヒスタミン薬の処方理由，期間については，合併するアレルギー症状の改善目的の場合が含まれ，有害事象の軽減以外の理由が含まれる可能性がある。

N 数が少ないため，今後人数が増えると変動するデータの可能性がある。

結語

舌下免疫療法は通年性・季節性アレルギーを呈する小児の QOL を改善できる治療法として期待ができるが，口腔内症状などの有害事象が発生する。長期に継続しなければならない治療のアドヒアランスを確保するためには，有害事象の対策が必要であり，抗ヒスタミン薬を有効活用することでアドヒランス向上に貢献できる。

引用文献

1) Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in kyoto, Japan, from 1996 to 2006. Allergol Int 2009; 58: 543-548.
2) 増田佐和子，臼井智子．小児スギ花粉症の症状と生活障害についての患児と保護者による認識の比較．アレルギー 2015; 64: 942-951.
3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会；鼻アレルギー診療ガイドライン―通年性鼻炎と花粉症―．2016年版，株式会社ライフ・サイエンス，東京，2016.
4) シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL, 2,000JAU/mL ボトル，2,000JAU/mL パック添付文書，鳥居薬品株式会社，第1版．
5) ミティキュアダニ舌下錠 3300JAU, 10000JAU 添付文書，鳥居薬品株式会社，第1版.
6) Tanaka Y, Nagashima H, Bando K, et al. Oral CD103(-)CD11b(+) classical dendritic cells present sublingualantigen and induce Foxp3(+) regulatory T cells in draining lymph nodes. Mucosal Immunol 2017; 10: 79-90.
7) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P.Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012; 67: 302-311.
8) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD002893.
9) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeom P, Demoly P. et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy. 2012; 67: 302-11.
10) 千葉伸太郎．小児のアレルギー性鼻炎による睡眠と日中パフォーマンスへの影響．耳鼻免疫アレルギー 2011; 29: 19.
11) 熊谷雄治．抗ヒスタミン薬の有害事象―インベアード・パフォーマンスを中心に―．耳鼻免疫アレルギー 2011; 29: 18.

アセトアミノフェン静注液点滴投与で症状悪化し，スティーブンス・ジョンソン症候群の診断に至った 2 症例

溝口　達弘，渕上　真穂，在津　正文
国立病院機構嬉野医療センター 小児科

Two cases of Stevens-Johnson Syndrome occurred after Acetaminophen Intravenous Injection

Tatsuhiro Mizoguchi，Maho Fuchigami，Masafumi Zaitsu
Department of Pediatrics, National Hospital Organization Ureshino Medical Center

要旨

スティーブンス・ジョンソン症候群は，薬剤投与や感染等を契機に，高熱や全身倦怠感などの症状を伴い，眼・口唇・口腔・外陰部などを含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し，表皮の壊死性障害を認める疾患である。

今回，アセトアミノフェン静注液の点滴投与後に症状が悪化し，スティーブンス・ジョンソン症候群の診断に至った 2 症例を報告する。

両症例ともに，咽頭扁桃炎・歯肉口内炎として加療され，アセトアミノフェン経口製剤が使用されていた。疼痛管理目的でアセトアミノフェン静注液の点滴投与後，発熱が持続し，口腔内疼痛増強し，口唇にびらん・血性痂皮を認め，一部に皮膚の表皮剥離が出現した。投与薬剤を全て中止し，プレドニゾロン投与を行い，最終的にメチル・プレドニゾロンによるステロイドパルス療法で軽快した。皮膚生検の病理学的所見でスティーブンス・ジョンソン症候群と診断した。両症例ともにマイコプラズマ抗体価（ゼラチン粒子凝集法（PA 法））は 320 倍であった。

アセトアミノフェンによる薬剤リンパ球刺激試験について，症例 1 は強陽性（4,137%）で，症例 2 は陰性（157%）であった。

アセトアミノフェン静注液は，経口投与が困難な疼痛時等に用いられるが，特に粘膜病変が疑われる場合には，スティーブンス・ジョンソン症候群を誘発する可能性を念頭に置く必要がある。

緒言

スティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome（SJS））は高熱や全身倦怠感などの症状を伴い，口唇・口腔・眼・外陰部などを含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し，表皮の壊死性障害を認める疾患である。原因として薬剤性が多いが，マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある[1)]。原因薬剤としては，サルファ剤，解熱鎮痛消炎薬，アロプリノール，抗けいれん薬などが報告されている[2~7)]。

今回，アセトアミノフェン静注液の点滴投与により症状が顕在化し，SJS の診断に至った 2 症例を報告する。

症例1：13 歳男
主訴：発熱，口腔内の疼痛
現病歴：38-39℃台の発熱と咽頭痛あり。家族に処方されていたロキソプロフェンを内服した。3 病日に近医受診し，ミノサイクリン，カルボシステイン，イブプロフェン，アセトアミノフェンを処方された。症状が改善しないため，5 病日に他院に紹介入院となった。咽頭扁桃炎の診断でセフトリアキソン点滴投与されたが改善せず，7 病日に歯肉口内炎の診断でバラシクロビル内服が追加された。発熱が続き口腔内の痛みが増強したためアセトアミノフェン経口製剤が定時で使用されていた。症状悪化し 8 病日に当院紹介となり，入院した。
既往歴：特になし。
家族歴：特になし。
入院時現症：身長 168cm，体重 48kg，体温 37.6℃，SpO2 100 %（室内気），心拍数 104 回 / 分。意識清明。眼球結膜に充血あり。口唇に亀裂あり。歯肉の発赤・腫脹・びらん，一部出血あり。咽頭発赤あり，扁桃発赤・腫脹・白苔付着あり。胸部聴診上，呼吸音清，心音異常なし，心雑音なし。腹部は平坦・軟，腸蠕動音亢進・減弱なし，肝脾腫なし。
検査所見：白血球数は 7,700/μL であり，好中球は 59%，好酸球は 7%であった。C 反応性蛋白（CRP）は 7.24mg/dL，赤血球沈降速度（1 時間値）は 54mm と亢進していた。Dダイマーは，1.4μg/mL であった。マイコプラズマ抗体価（ゼラチン粒子凝集法（PA 法））は 320 倍と上昇しており，単純ヘルペスの抗体価は未感染パターンであった（**表 1**）。
入院後経過：咽頭扁桃炎・細菌感染を想定しタゾバクタム / ピペラシリンの点滴投与を行い，ヘルペスウイルスによる歯肉口内炎を想定しアシクロビルの点滴投与を行うとともに，疼痛管理目的でアセトアミノフェン静注液の点滴投与を行った。発熱が続き，眼球結膜の充血が増強し，眼球結膜の偽膜形成が出現した。口腔内の疼痛が増強し，口唇の広範囲にびらん・血性痂皮を認めた。陰部・下肢でのびらんが出現し SJS が疑われた。投与薬剤を全て中止し，プレドニゾロン（PSL）投与を開始した。最終的にメチル・プレドニゾロン（mPSL）によるパルス療法を行い軽快した。皮膚生検での病理組織学的所見で，高度の液状変性，表皮下水疱形成

を認め，ケラチノサイトの壊死，好中球を主体とした炎症細胞浸潤があり，真皮浅層の血管周囲に軽度の好中球，リンパ球が浸潤していた。真皮深層から皮下脂肪組織の変化はなかった。表皮の壊死性障害が主体であり，症状とあわせて，SJS と診断した。

薬剤によるリンパ球刺激試験（DLST）について，アセトアミノフェンは 4,137%，ロキソプロフェンは 440%で強陽性であった（**表 1**）。なお，DLST は，3 か月後，いずれも陰性化した。皮膚パッチテストでは，アセトアミノフェン及びロキソプロフェンはともに陰性であった。

症例2：10 歳男
主訴：発熱，口腔内の疼痛
現病歴：口内炎 3 病日で近医受診しデキサメタゾン口腔用軟膏を処方された。症状改善せず，5 病日で当院受診し，歯肉口内炎の診断でアシクロビル，鎮痛目的でアセトアミノフェンが処方された。同日帰宅内服後より，咽頭痛出現し，夜間に熱発あり。7 病日に再診，経口摂取困難であり，入院した。
既往歴：特になし。
家族歴：特になし。
入院時現症：身長 143cm，体重 31kg，体温 38.3℃，SpO2 99%（室内気），心拍数 104 回 / 分。意識清明。眼球結膜に充血わずかにあり。口唇の腫脹・一部潰瘍あり。下口唇内側に水疱数個あり。歯肉の発赤あり。咽頭発赤あり，扁桃発赤・腫脹あり・白苔付着なし。胸部聴診上，呼吸音清，心音異常なし，心雑音なし。腹部は平坦・軟，腸蠕動音亢進・減弱なし，肝脾腫なし。
検査所見：白血球数は 7,470/μL であり，好中球は 82%，好酸球は 0%であった。CRP は 1.0mg/dL。D ダイマーは 0.5 μg/mL であった。マイコプラズマ抗体価（PA 法）は 320 倍と上昇しており，単純ヘルペスの抗体価は未感染パターンであった（**表 2**）。
入院後経過：咽頭扁桃炎・細菌感染を想定しセフォタキシムの点滴投与を行い，ヘルペスウイルスによる歯肉口内炎を想定しアシクロビルの点滴投与を行うとともに，疼痛管理目的でアセトアミノフェン静注液の点滴投与を行った。発熱が続き，眼球結充血が顕著となり，眼痛が出現した。口腔内の疼痛が増強し，口唇の広範囲にびらん・血性痂皮を認めた。前胸部に表皮剥離が出現し SJS が疑われた。投与薬剤を全て

表 1．血液検査所見（症例 1）

＜血算＞		＜生化学＞		＜感染症＞	
WBC	7,700 /μ L	TP	6.2 g/dL	マイコプラズマ抗体（PA法）	320 倍
Stab	0 %	Alb	3.3 g/dL	単純ヘルペス	
Seg	59 %	T-bil	1.13 mg/dL	IgG（EIA法）	＜2.0 (−)
Lymph	21 %	AST	25 U/L	IgM（EIA法）	0.23 (−)
Eosino	7 %	ALT	25 U/L	EBウイルス	
RBC	4.25 x10^6/μ L	LDH	192 U/L	EBNA IgG（EIA法）	0.4 (−)
Hb	12.1 g/dL	γ GTP	20 U/L	EA IgG（EIA法）	0.1 (−)
Ht	35.5 %	BUN	11.3 mg/dL	VCA IgG（EIA法）	0.1 (−)
Plt	247 x10^3/μ L	Cr	0.66 mg/dL	VCA IgM（EIA法）	0 (−)
		UA	3.9 mg/dL	サイトメガロウイルス	
＜赤血球沈降速度＞		CK	21 U/L	IgG（EIA法）	＜2.0 (−)
1時間値	54 mm	Na	139 mEq/L	IgM（EIA法）	0.46 (−)
		K	4.3 mEq/L	抗ストレプトリジンO	81 IU/mL
＜凝固＞		Cl	101 mEq/L		
PT	16.2 Sec	Glu	108 mg/dL	＜DLST＞	
PT-INR	1.34	CRP	7.24 mg/dL	アセトアミノフェン	4,137 %
APTT	40.7 Sec	PCT	0.2 ng/mL	ロキソプロフェン	440 %
Fib	417.5 mg/dL	IgG	827 mg/dL	ミノサイクリン	126 %
FDP	2.9 μ g/mL	IgA	228 mg/dL	カルボシステイン	115 %
D-dimer	1.4 μ g/mL	IgM	102 mg/dL	イブプロフェン	103 %
		IgE	2,987 IU/L		

中止し PSL 投与を開始した。最終的に mPSL によるパルス療法を行い軽快した。皮膚生検での病理組織学的所見で，表皮は海綿状態であり，表皮基底層部は液状変性しており，表皮ケラチノサイトの壊死が高度であった。リンパ球浸潤を伴う表皮下水疱を広範に認めた。真皮上層に浮腫があり，血管周囲性にリンパ球浸潤があった。表皮の壊死性障害が主体であり，症状とあわせて，SJS と診断した。

DLST について，アセトアミノフェンは陰性（157%）であった（**表 2**）。皮膚パッチテストで，アセトアミノフェンは陰性であった。

考察

SJS は高熱や全身倦怠感などの症状を伴って，口唇・口腔・眼・外陰部などを含む全身に紅斑・びらん・水疱が多発し，表皮の壊死性障害を認める疾患である [1]。

原因となる薬剤について，わが国の報告では，抗菌薬，解熱鎮痛薬，抗てんかん薬が多いとされている [6]。わが国の医薬品副作用データベースによると，年度によって異なるが，平成 29 年 3 月集計のデータでは，上位 10 位の中に解熱鎮痛剤が 3 薬品含まれている（アセトアミノフェン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，セレコキシブ）[7]。

アセトアミノフェンは，一般的な解熱鎮痛剤として，小児科で広く使用されている薬剤の一つである。今回の 2 症例では，ともに，アセトアミノフェン静注液を使用する以前から，アセトアミノフェン経口製剤が使用されていた。歯肉口内炎症状の出現にアセトアミノフェン経口製剤が関与しており，その上で，静注液を使用したことで，症状が顕在化した可能性がある。

アセトアミノフェンは，従来，経口製剤と坐剤が使用されてきた。より適切な疼痛コントロールのため，日本緩和医療学会及び日本緩和医療薬学会から，静注液の開発についての要望が厚生労働省に提出され，2013 年に販売が開始された [8]。

アセトアミノフェン静注液は，今回の症例のように，経口投与が困難な疼痛がある場合に使用されることが想定される。ただし，経口投与が困難な疼痛がある場合には，SJS を既に発症している可能性があることを念頭に置く必要がある。

また，今回の 2 症例では，マイコプラズマ抗体価（PA 法）は 320 倍と上昇していた。SJS への，マイコプラズマ感染の関与はこれまでも指摘されている [1, 9〜11]。マイコプラズマ感染時にアセトアミノフェンを使用し，同一患者で SJS を再発した

表 2．血液検査所見（症例 2）

＜血算＞		＜生化学＞		＜感染症＞	
WBC	7,470 /μ L	TP	7.5 g/dL	マイコプラズマ抗体（PA法）	320 倍
Stab	0 %	Alb	4.7 g/dL	単純ヘルペス	
Seg	82 %	T-bil	0.77 mg/dL	IgG（EIA）	＜2.0 (−)
Lymph	13 %	AST	20 U/L	IgM（EIA）	0.16 (−)
Eosino	0 %	ALT	15 U/L		
RBC	5.75 x10^6/μ L	LDH	249 U/L	＜DLST＞	
Hb	15.4 g/dL	γ GTP	11 U/L	アセトアミノフェン	157 %
Ht	43 %	BUN	12.1 mg/dL	セフォタキシム	112 %
Plt	255 x10^3/μ L	Cr	0.5 mg/dL	アシクロビル	81 %
		UA	4.8 mg/dL		
＜凝固＞		CK	82 U/L		
PT	13.4 Sec	Na	139 mEq/L		
PT-INR	1.11	K	4.2 mEq/L		
APTT	42 Sec	Cl	101 mEq/L		
Fib	333.5 mg/dL	Glu	75 mg/dL		
FDP	1.0 μ g/mL	CRP	1.00 mg/dL		
D-dimer	0.5 μ g/mL	IgG	1038 mg/dL		
		IgA	185 mg/dL		
		IgM	105 mg/dL		

症例[9]や，SJS 発症を契機に，胸部レントゲン写真で異常がなかったものの，マイコプラズマ細気管支炎の診断に至った症例[10]が報告されている。また，マイコプラズマ感染が関与している SJS を，別の概念として確立することを提唱している報告もある[11]。マイコプラズマは，制御性 T 細胞の Toll like receptor-2 を介して認識され，T 細胞の機能を変化させることが報告されている[12]。SJS を発症する詳細な機序は不明であるが，自己に対する免疫応答の抑制を行う制御性 T 細胞の機能がマイコプラズマ感染によって一過性に低下することで，エフェクター T 細胞の過度な活性化が起こり，薬剤に対しての反応が増強している可能性がある。今回の症例では，肺炎等の呼吸器症状は認めていないが，マイコプラズマ感染が発症に関与していた可能性がある。

結語

アセトアミノフェン静注液の点滴投与後に症状が悪化し，SJS の診断に至った 2 症例を報告した。咽頭扁桃炎・歯肉口内炎として加療され，アセトアミノフェン経口製剤が使用されており，アセトアミノフェン静注液の点滴投与後，症状が悪化し診断に至った。

アセトアミノフェン静注液は，経口投与が困難な疼痛時等に用いられるが，特に粘膜病変が疑われる場合やマイコプラズマ感染が疑われる場合には，SJS を誘発する可能性を念頭に置く必要がある。

引用文献

1) 塩原哲夫，狩野葉子，水川良子，他．重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン．日皮会誌 2016; 126: 1637-1685.
2) Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333: 1600-1607.
3) Roujeau JC, Stern RS. Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. N Engl J Med 1994; 331: 1272-1285.
4) Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster AC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 419-436.
5) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. TheEuroSCAR-study. J Invest Dermatol 2008; 128: 35-44.
6) 北見周，渡辺秀晃，末木博彦，他．Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査－平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究－．日皮会誌 2011; 121: 2467-2482.
7) 公益社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会．重篤副作用疾患別対応マニュアルスティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）平成 18 年 11 月（平成 29 年 6 月改定）厚生労働省 2017;
8) 厚生労働省．医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html（最終検索日：2019 年 6 月 29 日）
9) 弘田由紀子，中谷夏織，田中希央，中川竜一，清原鋼二．マイコプラズマ感染と解熱剤の関与が考えうる Stevens-Johnson 症候群再発例．日小児会誌 2017; 121: 2008-2012.
10) 横尾慶紀，宮島さつき，夏井坂元基，池田貴美之，山田玄，高橋弘毅．Stevens-Johnson 症候群を診断契機としたマイコプラズマ細気管支炎．日呼吸会誌 2013; 2: 446-450.
11) Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. J Am Acad Dermatol 2015; 72: 239-245.
12) Chu HW, Jeyaseelan S, Rino JG, et al. TLR2 signaling is critical for Mycoplasma pneumoniae-induced airway mucin expression. J Immunol 2005; 174: 5713-5719.

2017 年厚生労働省使用制限注意喚起前後のコデイン感冒薬の使用頻度の変化について

鬼頭　敏幸[1)]，牧　大策[1)]，塚田　健太郎[2)]，乾　大樹[2)]，加藤　浩太[2)]
1）愛知学院大学薬学部 疾患病態学講座，2）愛知学院大学薬学部 地域医療薬局学寄附講座（株式会社 名北調剤）

Change in codeine prescription rate after Japanese Ministry of Health and Labor requested usage limitation to under twelve years old children in July 2017

Toshiyuki Kitoh[1)], Daisaku Maki[1)], Kentaro Tsukada[2)], Daiki Inui[2)], Hirota Kato[2)]
1) Department of Pediatric Pharmacology, Aichi Gakuin University School of Pharmacy
2) Regional Medical Pharmacy Donation Course (Meihoku Pharmacy), Aichi Gakuin University School of Pharmacy

要旨

2017 年第 3 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会において，かぜ薬・鎮咳去痰薬に用いられるコデイン類含有製剤医薬品（対象約 600 品目）の小児等への安全性が検討され 12 歳未満の小児には，「禁忌」とすることが決定し，2017 年 7 月 4 日厚生労働省 PMDA 通知がなされた。周知するための期間が必要であることをふまえ，当面の間は投与しない旨の注意喚起がなされ，2 年間の移行期間を経て，平成 31 年には 12 歳未満の小児のコデイン含有製剤の処方を禁忌としていくという通知であった。この通知 2 年前から通達 1 年半後までの調剤薬局を定点としてコデイン類含有製剤医薬品の処方数の推移を調査した。PMDA 通知に呼応して 2017 年下半期以降の処方量は減少した。6 か月後，1 年，1 年半後での比較でコデイン類含有処方数が減少していくことをリアルタイムに観察でき，処方比率の減少も確認できた。調剤薬局グループ内部においても，12 歳未満「コデイン禁忌化」の周知がなされていた。さらに，疑義照会を通じてコデイン使用減少にむけ，情報提供する過程で通知が実行されていったものと考えられた。

緒言

リン酸コデイン水和物またはリン酸ジヒドロコデイン（以下コデイン類）は，現在でも鎮痛・鎮咳目的で子供に広く使用されている薬である。近年になりコデインの使用に関連付けられたアデノイド口蓋扁桃摘出後の死亡報告[1)]に引き続き，その安全性と有効性に疑問が投げかけられている[2, 3)]。これにより，米国 FDA，EU 医薬品庁，英国の薬と医療製品規制機関がその使用に著しい制限を課すことによって規制につながっている。EU においては，2013 年 6 月には疼痛緩和目的での 12 歳未満の小児へのコデイン類の使用を禁忌とし[4)]，2015 年 4 月には，鎮咳目的での使用について禁忌とする勧告が 2 回にわたってだされ，12～18 歳の呼吸障害患者への使用を推奨しないとされている。米国においても，2017 年 4 月 FDA はコデイン類含有医薬品について 12 歳未満の小児を禁忌とし[5)]，12～18 歳の肥満閉塞性睡眠時無呼吸症候群，重篤な肺疾患などを有する患者には推奨しない警告を追記した[6)]。EU，米国では，2017 年 4 月以降，コデインリン酸塩，ジヒドロコデインリン酸塩を含む医療用医薬品の 12 歳未満の小児等への使用が禁忌となっている。

これらの海外の状況を踏まえて，日本でも同様の対策がなされた。平成 29 年 7 月第 3 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会において，かぜ薬・鎮咳去痰薬に用いられるコデイン類含有製剤について，コデイン類含有製剤医薬品対象約 600 品目の小児等への安全性が検討され，厚生労働省は，2017 年 7 月 4 日に 12 歳未満の子供にコデイン処方箋を使用しないリン酸コデイン水和物またはリン酸ジヒドロコデインを含む薬物に関する「使用上の注意」の改訂の周知についての依頼通知を行った[7)]。この通知以降，2 年間の移行期間を経て，令和元年度末には，コデイン含有製剤の 12 歳未満の小児への処方を禁忌としていく内容である（**図 1**）。コデイン含有製剤の 12 歳未満の小児に対する処方数の変化について，特定の調剤薬局を定点として通知前後の使用状況の調査を行う。通知前後の処方数，処方率の変化状況を調査し，コデイン含有製剤の処方の変化を解析する。12 歳未満の小児の処方の禁忌化に向かって通知が遂行されていく状況を確かめることは，意義のあることと思われる。

対象と方法

名北調剤グループ全 40 店舗から，比較的 12 歳未満への処方の多い4店舗 I，H，K，O を選択し，全年齢と 12 歳未満の小児へのコデインリン酸塩，ジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品の処方数を調査する。各店舗の 12 歳未満のコデイン含有薬剤の処方数，全てのコデイン含有製剤の処方箋枚数に対する 12 歳未満小児への処方箋枚数の比率を求める。処方通知以前 2 年間の解析対象は 2015 年 8 月 1 日から 2017 年 7 月 31 日までの調査。通知以降は，2017 年 8 月 1 日以降 2018 年 12 月末まで 2 年 6 か月までの処方数，処方比率。製造販売業者からの販売とりやめ等の申請までの経過措置期間は 2018 年 12 月末までである。この期間を含む 6 か月ごとの集計で，時間的推移を確認・

比較検討した。

結果

コデイン含有製剤の錠剤（主にフスコデ配合錠）とシロップの製剤（K 店：ライトゲン配合シロップ，H 店：ミゼロンシロップ，O 店：フスコデ配合シロップ）につき，処方数と処方比率に分けて解析した。**図 2a** に錠剤の処方量の経年変化を示す。12 歳未満への配合錠の処方量は，通知以降 4 店舗すべてで減少しているが，直近の 2018 年の 7 月−12 月の期間は少し増加した。4 店舗でのコデイン配合シロップの処方量の経年変化を**図 2b.** に示す。12 歳未満への配合シロップの処方量は通知前から減少傾向にあったが，通知後の 2017 年 7 月−12 月の期間で最少になった。その後，直近の 2018 年 7−12 月の期間でさらに少なくなった。

全年齢のフスコデ配合錠処方量に対する 12 歳未満小児へのフスコデ配合錠処方量の比率を**図 3a.** に示す。通知以降すべての店舗で処方比率が減少し，I 店と O 店では 2018 年 1−6 月の期間で 0%になっているなか，K 店で 2018 年 7−12 月の期間でフスコデ配合錠の比率が 2015 年 1−12 月の期間のレベルに戻っていた。12 歳未満小児へのコデイン含有シロップ剤の全年齢の処方箋枚数への比率の変動を**図 3b.** に示す。H 店で処方されていたミゼロンシロップは 2017 年 1−6 月の比率が大きくなった。これらを除いて，処方数・処方比率からも通知以降の著明な減少傾向が見てとれた。

考察およびまとめ

コデイン類は，プロドラッグで，そのままの形では効果を発揮せず，服用後に肝臓で CYP2D6 によりモルヒネやジヒドロモルヒネに代謝され“活性代謝物”へと変化してから効果を示す。コデインは肝臓で全代謝の約 80% がグルクロン酸抱合され，約 10% はシトクロム P450 の分子種の 1 つである CYP2D6 を触媒として O- 脱メチル化を受け，残りは CYP3A4 を触媒として N- 脱メチル化される。これらのうち，O- 脱メチル化されてできる代謝産物のモルヒネが，主に薬効を発揮する。CYP2D6 は 100 種類以上の変異遺伝子型が同定され[8, 9]，遺伝子重複で高い酵素活性を示す UM (ultra-rapid metabolizer) の存在が明らかとなった[10]。CYP2D6 の活性が非常に高い UM ではモルヒネなどの血中濃度が上昇しやすく短時間のうちの体内に摂取されてしまうため呼吸抑制などの副作用を起こしやすいことが考えられる。1969～2015 年におけるコデイン類による小児の呼吸抑制 64 例（内，死亡例 24 例）の症例報告（1969～2016 年）をもとに 2017 年 4 月 米国 FDA はコデイン類含有医薬品について 12 歳未満の小児を禁忌とし，12～18 歳の肥満閉塞性睡眠時無呼吸症候群，重篤な肺疾患などを有する患者には推奨しない警告を追記した。

日本人の CYP2D6 の UM の頻度は欧米人に比べて低い (Caucasian: l−10%, 日本人：0.5～1%) ことから，わが国では小児の呼吸抑制のリスクは低いと推定されているが，国内においても OTC 医薬品の適正使用後にオピオイド中毒に至った 4 歳女児例が UM であることが判明した報告[11]，P450 CYP 2D6 の遺伝子多型をもった 14 歳の少女と新生児の UM 報告もある[12]。もともと，新生児・乳児ではモルヒネなどによる呼吸抑制の感受性が高く，UM ではない例での致死的な呼吸抑制を来した新生児の報告もある[13]。この様な現状

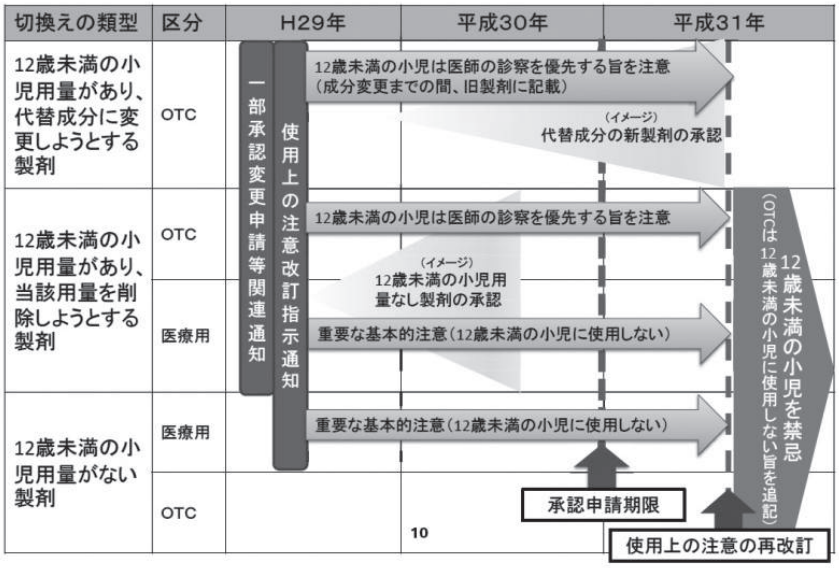


図 1．12 歳未満の小児に対するコデイン含有製剤の注意の位置づけの経過

コデインリン酸塩等の小児等への使用制限について（案）資料3−1 別添2 12 歳未満の小児に対する使用上の注意の位置づけの経過について https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000168848.pdf より改変。

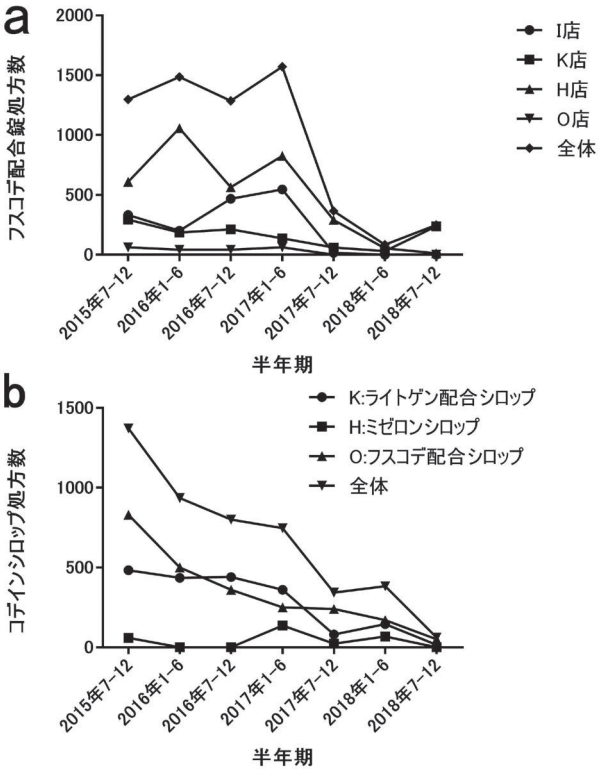


図 2．4 店舗でのコデイン含有錠・コデイン配合シロップの処方量

a. コデイン含有錠，主にフスコデ配合錠の処方量の経年変化
b. コデイン配合シロップの処方量の経年変化

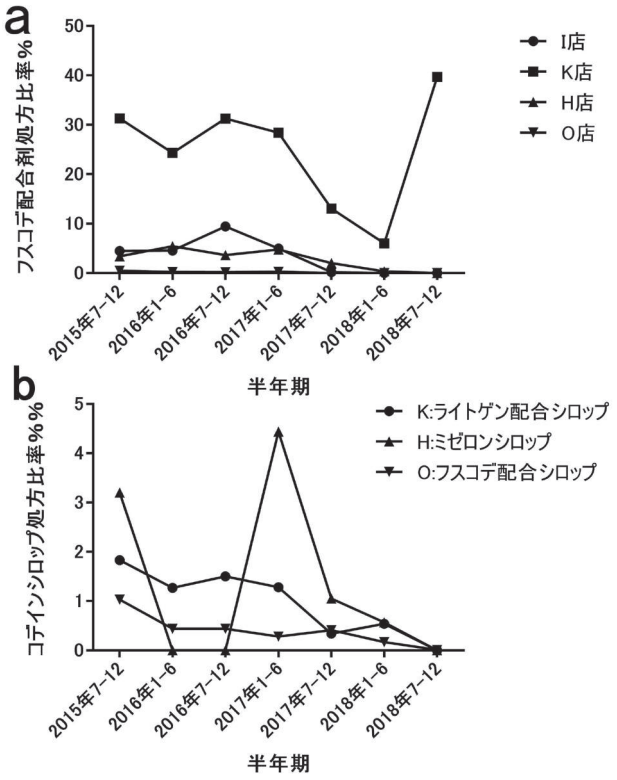


図 3．全年齢のコデイン処方量に対する 12 歳未満小児への処方量の比率

a. コデイン含有錠主にフスコデ配合錠の処方比率の経年変化
b. コデイン配合シロップの処方比率の経年変化

は理解しておくべきであり，呼吸抑制の重篤性からわが国でも米国と同様の規制となった。厚労省からは UM の死亡症例の報告がないこと，投与しない旨を周知するための期間が必要であることをふまえ当面の間は投与しない旨の注意喚起がなされ，2019 年から「禁忌」とすることが決定した。通知では，(1) 1年6ヶ月程度の経過措置期間を設けコデイン類を含まない代替製品や，12 歳未満の小児を適応外とする製品への切換えを行うこと。(2) 切換え後，12 歳未満の小児への使用を禁忌とする使用上の注意の改訂を 2019 年に再度実施することが含まれている。

通達の前後の小児へのコデイン配合錠の処方数の変化を観察した我々の検討では，12 歳未満へのフスコデ配合錠の処方量は，上気道炎流行期にあたる 1 月−6 月期には一時的に増加したものの，すべての店舗で通知以降，明確な処方量の減少傾向を認めた。同配合錠の処方量は，通知後はさらに減少し，通達 1 年後の 2018 年 1−6 月の期間が最少となった。一方，2018 年 7−12 月の期間で K 店の処方数は圧倒的に減少しているものの，比率は 2015 年 1−12 月の期間のレベルに戻っていた。K 店自体が小児科からの処方が多く，処方医のフスコデ配合錠から代替え薬への変更がなされず，比率が低下しなかったと思われる。

12 歳未満へのフスコデ配合シロップの処方量は通知前から減少傾向にあった。通知前後それぞれ 1 年を比較すると，通知後は著明に減少した。2018 年 7−12 月の期間での H 店においてミゼロンシロップ処方比率は 2015 年 1−12 月の期間のレベルに戻っていることが観察された。通知前 2017 年 4 月にミゼロンシロップ剤が生産中止になるとの通知があり，在庫処分のため多く処方された事情があったと聞いている。

通知前の 12 歳未満小児におけるコデイン含有製剤処方箋の割合は，I 店で 7.8%，K 店で 1.9%，H 店で 13.7%，O 店では 1.6% であった。通知以降すべての店舗で処方比率も減少している。I 店と O 店では 2018 年 1−6 月の期間で 0%になった。処方比率の最終的変化，薬局チェーンで「禁忌化」へ向けて実施された業務を**表**に示す。2018 年 12 月 19 日に全 40 店舗で通知・代替指示が完了したとのことである。通知に対応するこのような対応の結果，全店舗で 12 歳未満小児へのコデイン含有製剤の処方の減少に繋がったと考えられる。

2017 年 7 月の通知以降の 6 か月後，1 年，1 年半後の比較で，12 歳未満小児へのコデイン含有製剤の処方数，処方比率が減少していくことを，経過措置期間である 2018 年末までリアルタイムに把握できた。処方数，処方比率の減

表．全てのコデイン含有製剤の処方箋枚数に対する 12 歳未満小児への処方箋枚数の比率

店　舗	I	K	H	O
通知前	7.83%	1.93%	13.72%	1.63%
通知後	0.16%	1.22%	3.28%	0.50%

*通知前後での薬局チェーンで実施された業務は以下のようであった。
2017/7/4　　PMDA 通達
2017/10/17　1/40 店舗で通知完了
2017/12/13　19/40 店舗で通知・代替指示完了
2017/12/19　40/40 店舗で通知・代替指示完了

少は，PMDA 通知が影響したと考えられる。通達以降，社内通達の過程・疑義照会を通じてコデインリン酸塩，ジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品の使用減少にむけ情報提供する過程で，通知が浸透していったと考えられる。段階を追って，全店舗への通知完了，代替指示，疑義照会を通じてコデイン含有する医薬品の使用減少にむけ情報提供する過程で「禁忌化」へ向けて実施された通知が実行されていったと考えられた。

文献

1) Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Pediatrics 2012; 129: e1343-1347.
2) Kuehn BM. FDA: No codeine after tonsillectomy for children. JAMA 2013; 309: 1100.
3) Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? Paediatr Anaesth 2010; 20: 183-194.
4) European Medicines Agency (EMA): Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough or cold in paediatric patients 2015 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/codeine-containing-medicinal-products-treatment-cough-cold-paediatric-patients. (参照 2019-2-1)
5) Administration USFaD. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines inchildren; recommends against use in breastfeeding women." Drug Safety and Availability. 2017 https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm549679.htm. (参照 2019-2-1)
6) Administration USFaD. FDA Drug Safety Communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older 2018 https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm590435.htm. (参照 2019-2-1)
7) 厚生労働省医薬食品局安全対策課．"コデインリン酸塩等の小児等への使用制限について"．平成 29 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会．http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000168841.html，資料3−1コデインリン酸塩等の小児等への使用制限について（案）平成 29 年 6 月 22 日安全対策課 https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000168848.pdf（参照 2019-2-1）
8) Consortium TPVP. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database formerly hosted at http://www.cypalleles.ki.se/ 2019 https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6. (参照 2019-2-1)
9) 124030 CYTOCHROME P450, SUBFAMILY IID, POLYPEPTIDE 6; CYP2D6 http://omim.org/entry/124030. (参照 2019-2-1)
10) Dean L. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD)2012.
11) 仲岡佐智子，田中朋美，草開祥平，他．OTC 医薬品の適正使用後にオピオイド中毒に至った女児例．日小児会誌 2016; 120: 340.
12) Shimizu M, Kondo T, Fukuoka T, Tanaka T, Yamazaki H. Dihydrocodeine Overdoses in a Neonate and in a 14-year-old Girl Who Were Both Genotyped as Cytochrome P450 2D6*1/*10-*36: Comparing Developmental Ages and Drug Monitoring Data With the Results of Pharmacokinetic Modeling. Ther Drug Monit 2018; 40: 162-165.
13) 近藤立樹，福岡哲哉，塩　勉，他．ジヒドロコデイン中毒により致死的な呼吸抑制を来した新生児．日小児会誌 2018; 122: 1186-1190.

抗インフルエンザ薬の使用実態調査
－ 2017 年度　当院における使用状況 －

久保　美由紀[1)]，森本　和雄[1)]，米田　真紀子[2)]，青谷　裕文[2)]，中川　雅生[2)]
1）京都きづ川病院 薬剤科，2）京都きづ川病院 小児科

The Situation of Medical Treatment for Influenza in our Institute in 2017

Miyuki Kubo[1)], Kazuo Morimoto[1)], Makiko Yoneta[2)], Hirofumi Aodani[2)], Masao Nakagawa[2)]
1) Department of Pharmacy, Kyoto Kizugawa Hospital, 2) Department of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Hospital

要旨

季節性インフルエンザの多くは自然軽快するので抗インフルエンザ薬の投与は必須でないとされている。2017 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日の間に京都きづ川病院・きづ川クリニック小児科を受診し，インフルエンザ迅速検査によりインフルエンザと診断された患者，または臨床的にインフルエンザと診断された患者について抗インフルエンザ薬の処方実態を調査した。

インフルエンザと診断された患者は 580 名であった。処方された抗インフルエンザ薬はオセルタミビル 181 件，ラニナミビル 173 件，ザナミビル 31 件，ペラミビル 0 件で，抗インフルエンザ薬が処方されなかった患者は 173 名であった。今回の調査ではオセルタミビルが最も多く選択されていた。オセルタミビルが禁忌とされていた 10 歳以上の小児や，吸入が可能な年齢では吸入薬が選択されていた。今回の調査ではインフルエンザと診断された 580 名中 407 名（70.2%）と多くの患者に抗インフルエンザ薬が処方されていた。重症化リスクの低い患者への抗インフルエンザ薬の投与を減らすなどの適正な使用にむけた指導が必要と考えられた。

緒言

季節性インフルエンザは毎年 12 月～ 3 月に流行し，急性の発熱，咽頭痛などの上気道症状に加えて，頭痛，関節痛などの全身症状が認められる急性熱性呼吸器疾患である。季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する知見は，有熱期間の短縮のほか，抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が示されている[1, 2)]。公益社団法人日本小児科学会による 2017/2018 シーズンのインフルエンザ治療指針[3)]においても，幼児や基礎疾患がありインフルエンザの重症化リスクが高い患者，呼吸器症状が強い患者に対する抗インフルエンザ薬の投与が推奨されている。しかし，日常診療においてはこのような推奨に基づいた抗インフルエンザ薬の処方が行われているのか，言い換えればインフルエンザと診断された患者に抗インフルエンザ薬がどの程度処方されているかなどの処方実態を調査した報告はない。

そこで，単施設ではあるが京都きづ川病院・きづ川クリニック（以下当院）における 2017 年度のインフルエンザ患者に対する抗インフルエンザ薬処方について調査した。

対象と方法

2017 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日の間に当院小児科を受診し，インフルエンザ迅速検査（以下迅速検査）によりインフルエンザと診断された患者，または迅速検査を実施せず臨床的にインフルエンザと診断された患者 580 名を対象とした。

年齢，性別，体重，来院時体温，迅速検査結果および抗インフルエンザ薬の処方の有無とその薬剤について電子カルテから調査した。なお，抗インフルエンザ薬としてはノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビル，ラニナミビル，ザナミビル，ペラミビルの 4 剤とインフルエンザに適応のある麻黄湯を調査対象とした。

結果

対象患者 580 名について，性別は男 296 名，女 284 名，年齢は 7.0 ± 3.8 歳（中央値± SD），体重は 23.0 ± 15.5 kg（中央値± SD）来院時体温は 38.3 ± 0.9℃（中央値± SD）であった。（**表 1**）

迅速検査を実施された患者のうち A 型陽性は 180 名，B 型陽性は 272 名，A 型 B 型ともに陽性が 1 名あり，合計 453 名であった。また迅速検査は陰性であったが臨床的にインフルエンザと診断された患者が 50 名存在した。検査を実施せず臨床的にインフルエンザと診断された患者は 77 名あった。（**表 2**）

インフルエンザと診断された 580 名中 407 名（70.2%）に抗インフルエンザ薬が処方され，173 名（29.8%）は対症療法のみで抗インフルエンザ薬の処方はされなかった。抗インフルエンザ薬の処方件数はオセルタミビルが 181 件（31.2%）と最も多く，次いでラニナミビル 173 件（29.8%），ザナミビル 31 件（5.3%），麻黄湯 22 件（3.8%）であった。ペラミビルが処方された患者はいなかった。（**図 1**）

抗インフルエンザ薬を処方された患者の年齢は，オセルタミビルは 0 歳から 10 歳まで，ラニナミビルは 4 歳から 15 歳まで，ザナミビルは 6 歳から 15 歳まで，麻黄湯は 1 歳から

表 1．患者背景

性別（人）	296：284	（男：女）
年齢（歳）	7.0 ± 3.8	中央値 ± S D
体重（kg）	23.0 ± 15.5	中央値 ± S D
来院時体温（℃）	38.3 ± 0.9	中央値 ± S D

表 2．インフルエンザと診断された患者の内訳

迅速検査結果	A 型陽性	180（人）
	B 型陽性	272
	A 型陽性 B 型陽性	1
医師による臨床診断	迅速検査陰性	50
	迅速検査実施なし	77
	合計	580

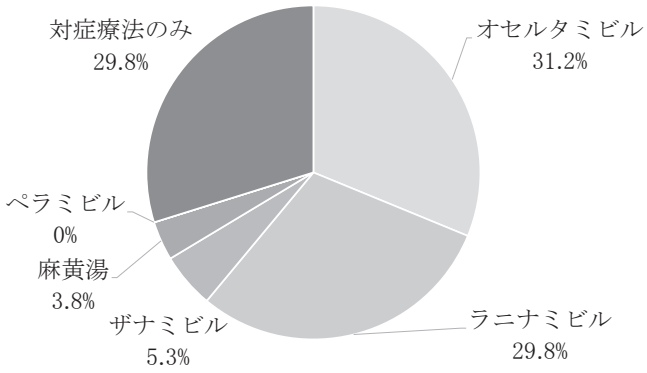


図 1．抗インフルエンザ薬の処方件数割合

11 歳までで各年齢による処方件数を**図 2** に示した。10 歳未満にオセルタミビルや麻黄湯が選択されることが多く，10 歳以上や内服が困難な症例では，吸入薬が多く選択されていた。オセルタミビルは 10 代への投与が原則禁忌とされていたが 10 歳の患者 4 名（2.2%）に処方されていた。また吸入薬のラニナミビルが 6 歳未満の未就学児 2 名（1.2%）に処方されていた。

インフルエンザの型と治療薬の選択について，A 型陽性患者 180 名中，オセルタミビル 72 名（40.0%），ラニナミビル 53 名（29.4%），ザナミビル 4 名（2.2%），麻黄湯 2 名（1.1%），処方なし 49 名（27.2%）で，B 型陽性患者 272 名では，オセルタミビル 80 名（29.4%），ラニナミビル 81 名（29.8%），ザナミビル 25 名（9.2%），麻黄湯 17 名（6.3%），処方なし 69 名（25.4%）であった。A 型 B 型ともに陽性であった患者 1 名にはラニナミビルが処方されていた。迅速検査陰性ではあったが医師によりインフルエンザと臨床診断された患者 50 名では，オセルタミビル 6 名（12.0%），ラニナミビル 7 名（14.0%），ザナミビル 0 名（0%），麻黄湯 3 名（6.0%）処方なし 34 名（68%）であった。迅速検査なしに医師が臨床的にインフルエンザと診断した患者 77 名では，オセルタミビル 23 名（29.9%），ラニナミビル 31 名（40.3%），ザナミビル 2 名（2.6%），麻黄湯 0 名（0%），処方なし 21 名（27.3%）

であった。（**表 3**）

考察

本邦においては，欧米と比較して抗インフルエンザ薬が多く処方されている。このことについては賛否両論がある。わが国では，迅速検査結果や臨床診断に基づきインフルエンザと診断された患者に対し発症 48 時間以内にノイラミニダーゼ阻害薬による治療が行われている。そのことが結果的に，入院加療の移行抑制，死亡防止につながっているとの報告がある[4)]。欧米では，基本的にインフルエンザの場合数日間は家庭で安静や水分補給等の一般的な療養により経過観察され，それでも発熱が続いたり肺炎症状があれば受診し，ノイラミニダーゼ阻害薬治療の適応が考慮される。この理由については，欧米の医療保険制度によるものがあると考えられている。本邦においてインフルエンザと診断された患者に抗インフルエンザ薬がどの程度処方されているかという処方実態調査

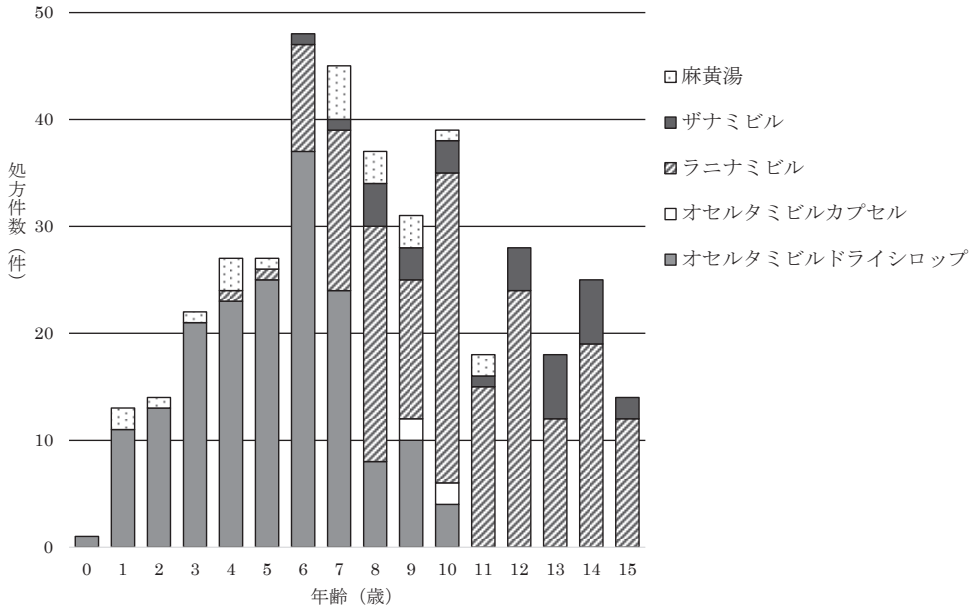


図 2．年齢による抗インフルエンザ薬処方件数

表 3．インフルエンザの型と抗インフルエンザ薬の処方件数

		オセルタミビル (%)	ラニナミビル (%)	ザナミビル (%)	麻黄湯 (%)	処方なし (%)
A 型陽性　180 人		72(40.0%)	53(29.4%)	4(2.2%)	2(1.1%)	49(27.2%)
B 型陽性　272 人		80(29.4%)	81(29.8%)	25(9.2%)	17(6.3%)	69(25.4%)
A 型 B 型陽性　1 人		0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
臨床診断	迅速検査陰性 50 人	6(12.0%)	7(14.0%)	0(0%)	3(6.0%)	34(68%)
	迅速検査なし 77 人	23(29.9%)	31(40.3%)	2(2.6%)	0(0%)	21(27.3%)

についての報告は極めて少なく，迅速検査陰性や臨床診断患者を含めて調査した報告は著者らの調べた限りでは見当たらない。萱島ら[5]は，救急外来を受診した発熱患者のうち，迅速検査の結果が偽陰性と考えられた患者の 18.8%に抗インフルエンザ薬が処方されていたこと，そして警告がある 10 歳代患者にオセルタミビルが処方されていたことについて「本人あるいは家族が強く希望されたため」が 25%を占めたと報告している。この調査はあくまで限定した状況でなされたものであり，一般の施設においてインフルエンザと診断されたすべての患者を対象として調査したのは著者らが最初である。

今回の調査では，迅速検査陰性ではあったが医師によりインフルエンザと臨床診断された患者 50 名中 16 名（32%）に抗インフルエンザ薬が処方されており，これは萱島らの報告[5]より高率であった。また，インフルエンザと診断された 580 名中 407 名（70.2%）と高率に抗インフルエンザ薬が処方されていたので，当院小児科医にガイドラインに基づいて重症化リスクの高い患者への処方を行っているかの聞き取りを行ったところ，「抗インフルエンザ薬の処方がないことへの保護者の不安が強いので処方をしている」と回答が得られた。このことより，保護者による抗インフルエンザ薬の処方希望が処方率 70.2%に反映されていたと推測される。

インフルエンザの型による処方薬について，A型に対してはオセルタミビルが，B 型に対してはオセルタミビルとラニナミビルが同頻度に使われていた。2017 年度ではオセルタミビルが 10 代への投与が原則禁忌とされていたことや，吸入薬は吸入可能な年齢に制限があることから，吸入薬の処方率が就学児では 74.9%，未就学児では 8.6%と大きな偏りがあったと考える。未就学児にラニナミビルの処方がされていたことについて，吸入剤は薬剤の呼吸器への沈着量により治療効果が大きく左右されるため，吸入操作が不適切であると十分な効果が期待できないという欠点がある。ラニナミビル吸入薬の吸入力については岡田らの報告[6]では 9 歳以下で 88.9%，10 歳以上では 97.9% の吸入成功率を示しており，黒木の報告[7]ではラニナミビルの吸入確認用の笛を用いたところ 5 ～ 6 歳児では 80% で音が鳴り，かつ音が鳴った患者のほぼ 100% でラニナミビルの吸入も成功したことを示している。当院では処方前に医師が吸入可能かどうかを検討した上で吸入薬が処方されている。低年齢層に対しては確実に吸入するために，製薬会社から提供される吸入力確認用の笛を用いて薬剤師が吸入指導を支援することで，吸入コンプライアンスの向上につながると考えられる。

抗インフルエンザ薬は，インフルエンザの重症化リスクが高い患者，呼吸器症状が強い患者に対する投与が推奨されている。しかし，一般の日常診療においては保護者の希望などにより抗インフルエンザ薬の処方がなされていることが示唆された。

以上，単一施設の単年度の検討ではあるが，580 名のインフルエンザ感染診断例の 70.2% と高率に抗インフルエンザ薬の処方実態があることを示した。2017 年度では本邦において 10 歳以上の未成年に警告が出ていたオセルタミビルが 10 歳 4 名へ処方された例と，吸入が困難とされる 6 歳以下 2 名にも吸入薬であるラニナミビルの処方実態があることを報告した。

抗インフルエンザ薬に対する耐性が問題とされつつある中，重症化リスクの低い患者への抗インフルエンザ薬の投与を減らすなど，より一層適正な使用にむけた評価を行っていくことが重要と考えられた。

引用文献

1) Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008965.
2) Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics 2013; 132: e1539-1545.
3) 日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会 予防接種・感染症対策委員会. 2017/2018 シーズンのインフルエンザ治療指針針 http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2017_2018_influenza_all.pdf
4) 菅谷憲夫. 抗インフルエンザ薬治療，日本と欧米の違い. インフルエンザ 2019; 20: 13-16.
5) 萱島 知子，法華津 明子，重松 明美，原尻 学志，秋月 登，森 一生. 三次救急病院における時間外外来インフルエンザ様発熱患者への処方せん分析－第 2 報. 九州薬会報 2012; 66: 25-28.
6) 岡田 正彦，原 将充，橋田 哲郎，他. 調剤薬局における薬剤師のラニナミビルオクタン酸エステル吸入剤の旧友指導と服薬実態調査. 日プライマリケア連会誌 2013; 36: 106-109.
7) 黒木 春邦. 長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の低年齢層における吸入状況について. 臨牀と研究 2012; 89: 1606-1610.

小児を中心とした結核予防に対する BCG 効果のメタアナリシス分析

岡　良成[1,2)]，田　雨時[2)]，幡生　あすか[2)]，高木　達也[2)]
1) 地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立十三市民病院 薬剤部，2) 大阪大学大学院 薬学研究科

Meta-analysis of BCG effect on prevention of tuberculosis in children

Yoshinari Oka[1,2)], Yu-shi Tian[2)], Asuka Hatabu[2)], Tatsuya Takagi[2)]
1) Pharmacy Department, Osaka City Juso Hospital
2) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

要約

【目的】

罹患すると乳幼児から小児で重症度の高い結核性髄膜炎および粟粒結核に対する BCG ワクチンの予防効果がどの程度なのか評価すること。

【方法】

1945 年から 2013 年（出版年）までの論文を検索し，その報告データからオッズ比の算出および統合を行い有効性の度合いを確認した。

【結果】

各研究形式におけるワクチン接種ならびに非接種での発症例数から求めた統合オッズ比は症例対照研究：0.30[95% 信頼区間（CI）0.26 － 0.34]，コホート研究：0.36[95%CI 0.24 － 0.55]，全体：0.30[95%CI 0.27 － 0.35] であった。

【考察】

症例対照研究ならびにコホート研究共，有効な統合オッズ比の値となったことから，BCG ワクチンは結核性髄膜炎や粟粒結核のような重症結核に対し，相応の効果があるものと思われる。また本邦の場合，出生後 5 － 8 ヶ月の定期接種が推奨されているが，新生児期間（出生後約 1 ヶ月まで）に投与された時により効果的という報告や他の抗酸菌にも一定の効果があるという報告からもワクチン接種はより早期が望ましいと考えられる。

【結論】

接種を義務付けていない国もある中，BCG ワクチンは少なくとも小児で重症化する結核性髄膜炎および粟粒結核を相応に予防する効果が認められた。

『キーワード』：BCG ワクチン，メタアナリシス，結核性髄膜炎，粟粒結核

緒言

BCG ワクチンの歴史は古く，1894 年にパスツール研究所リール市支所を開設したカルメットは 1897 年に参入したゲリンとともに牝牛の結核性乳腺炎から分離した強毒性ウシ型結核菌で無毒化研究を行い，5% グリセリン加ウシ胆汁に馬鈴薯を浸す継代培養で無毒化に成功したのを起源とする[1)]。1921 年に BCG ワクチンとして最初は乳児に経口投与がなされ，その後，若年成人にも効果があるとのことで皮内投与も行われたが，副作用の難治性膿瘍や潰瘍が発生したため，副作用が出ない乱刺法による経皮接種が開発され実施されることとなった[1)]。以前はこのワクチンは液体製剤のため有効期限が 2 週間しかなかったが，第二次世界大戦後，品質保持が可能な凍結乾燥品が開発され，世界各国へ広く普及することとなった[1)]。我が国においても 1926 年に導入されてはいたが，定期接種として法律化されたのは 1951 年で，現在に至っている（**表 1**）[1)]。本邦では当初，副作用軽減のため事前にツベルクリン皮内試験が行われ陰性者のみ BCG ワクチン接種が行われていたが，現在は出生 6 ヶ月に1回接種となっている[1)]。また，生ワクチン製剤であるため，免疫機能不全者でまれに BCG 感染の散発を引き起こすことがあり，

表 1．ＢＣＧワクチンが生まれるまでの経過

年	主な歴史
1894	カルメットがパスツール研究所リール市支所を開設
1897	ゲリンが参入する
1907	強毒性ウシ型結核菌の無毒化に成功
1921	乳児へ初めての経口投与
1951	日本国内において定期接種化

HIV 感染者あるいは AIDS の徴候のある者には禁忌とされている。しかしながら，HIV 感染者が多いアフリカの発展途上国等では垂直感染児の結核発症予防を目的として早期のワクチン接種が推奨されている[2,3]。現在，定期接種国は我が国以外でフランス，インド，ロシア，韓国等で，定期接種は無く，ハイリスク者のみ対象とする国はドイツ，オランダ，スウェーデン等，また，最初から導入していない国は米国，オーストラリア，カナダ等と国によって実施状況は様々であり，その効果に対する認識の違いが伺える（**表 2**）[4,5]。そのような中，世界各国で研究者らによりその効力に関し研究が行われているが，これら研究結果を分析評価した研究では結核全般に対しては，ほぼ効果的であるという結論が多数を占める一方，肺結核に対しては効果が認められないという見解も有り，結核の種類個々で有効か無効か意見が分かれているのが現状である。今回，我々は結核の中で罹患すると特に乳幼児で重症度が高いと言われる結核性髄膜炎および粟粒結核に焦点を当て，BCG ワクチンの効果がどの程度であるのか評価するためメタアナリシスを行うこととした。

方法

1）検索方法

我々は PubMED，Scirus および Google scholars の論文検索システムを使用し，1945 年から 2013 年（出版年）までの論文を検索した（その後 2018 年までの論文を検索したが，今回の解析に使用できるような原著論文は見つけられなかった）。

検索には以下の用語を使用した。

“BCG & vaccination & prevent tuberculosis”,” BCG & vaccine preventable & effect”,” BCG & vaccination & protect & infection”,” BCG & revaccination”,” BCG & vaccination & meningitis”,” BCG & vaccination & miliary”,” BCG & vaccination & pulmonary & tuberculosis”。

2）選択基準

我々は検索を行って抽出した論文の中から次の条件で照合して採否を決定した。

a）判読可能な英語および日本語の言語で記述されている論文。

b）ヒトでのデータ。

c）ケースコントロール研究およびコホート研究。

d）結核性髄膜炎および粟粒結核の「症例数および対照例数」が明記されており，かつ，対照例としてツベルクリン反応陽性 BCG ワクチン非接種者が設定されていないこと（純粋なワクチン効果を評価するため）。

3）データの解析方法

論文データはまずファンネルプロットと併せてマカスキルらの回帰法[6]を用い，偏りの有無の検出により出版バイアスがないことを確認した後，マンテルーヘンツェル法によりオッズ比の統合を行い，フォレストプロットにより有効性の程度を確認した。統合オッズ比に関して各研究形式同士の比較は一元配置の分散検定でそれぞれ有意差の確認を行った。また，当研究に用いた引用文献は STROBE 声明[7]に従った確認を行い，研究に混入するバイアスなどの質的評価を行い，同声明に従ったものだけを用いた。当研究データおよび報告は PRISMA 声明[8]に可能な限り従って分析したが，なお一部，到達していない部分があるため，当研究報告はパイロットスタディの域を出ないことにご注意願いたい。なお，効果の目安とする統合オッズ比には，7 文献 9 試験を用いた。

結果

1）抽出データ

データの検索を行ったところ，合計 150 報（英国，米国，中国，日本，南アフリカ，アイルランド，アルゼンチン，イラン，インド，インドネシア，オーストラリア，オランダ，カナダ，ギニア，ギリシャ，ジンバブエ，スウェーデン，スペイン，スリランカ，タイ，デンマーク，ドイツ，トルコ，ノルウェー，パキスタン，ハンガリー，ビルマ，フィンランド，ブラジル，フランス，ボスニアヘルツェゴビナ，ロシア，国不明）の論文が特定された。これら論文の表題と抄録をレビューした結果，113 報（英国，米国，中国，日本，アイルランド，アルゼンチン，インド，オーストラリア，カナダ，ジンバブエ，スウェーデン，スペイン，スリランカ，タイ，デンマーク，ドイツ，トルコ，ノルウェー，ハンガリー，ビルマ，フィンランド，ブラジル，フランス，ボスニアヘルツェゴビナ，ロシア，国名不明）が結核性髄膜炎および粟粒結核に関する内容であった。さらにこれらの論文の詳細をレビューした結果，35 報（米国 :10，インド：9，英国，

表２．先進国におけるＢＣＧワクチン接種状況

定期接種なし	定期接種（義務接種）	高リスク者のみ接種
米国	フランス	ドイツ
オーストラリア	インド	オランダ
カナダ	ロシア	スウェーデン
	韓国	
	日本	

ブラジル：3，アルゼンチン，フランス，スウェーデン：2，ビルマ，タイ，トルコ，国不明：1）が今回定めた選択基準を全て満たしており，これら文献の合計被験者数は 8180253 例であった（**図 1, 表 3**）。

2）研究の質（データの信頼性）

引用文献は STROBE 声明に準拠しており，各論文から引用するデータで行ったファンネルプロットでは各研究形式（**図 2,3**）より全体図（**図 4**）において視覚的にプロットがほぼ山形にまとまっていることから信頼の出来る数値であることが予想された。一方，マカスキルらの回帰法にて確認したところ傾き

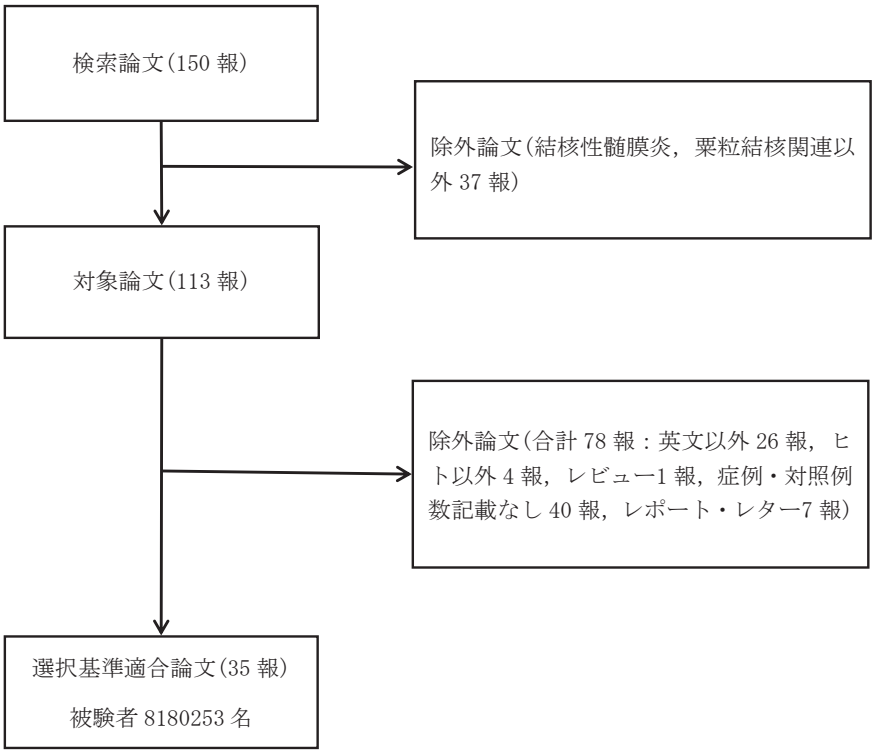


図 1．採用論文抽出フロー

表 3．採用論文の内訳（1945-2013 年）

出版国	論文数
米国	10
インド	9
英国	3
ブラジル	3
アルゼンチン	2
フランス	2
スウェーデン	2
ビルマ	1
タイ	1
トルコ	1
国不明	1
合計	35

を表すβの値が 1% 水準で有意でなかったことから解析上重大な比較的問題となるような大きなものではなかったが，出版バイアスは皆無ではないことを確認した（**表 4**）。

3）症例内訳

ケースコントロール研究は 28 報，コホート研究は 7 報であった。これら 35 報の中では 54 試験が行われており，うち，被

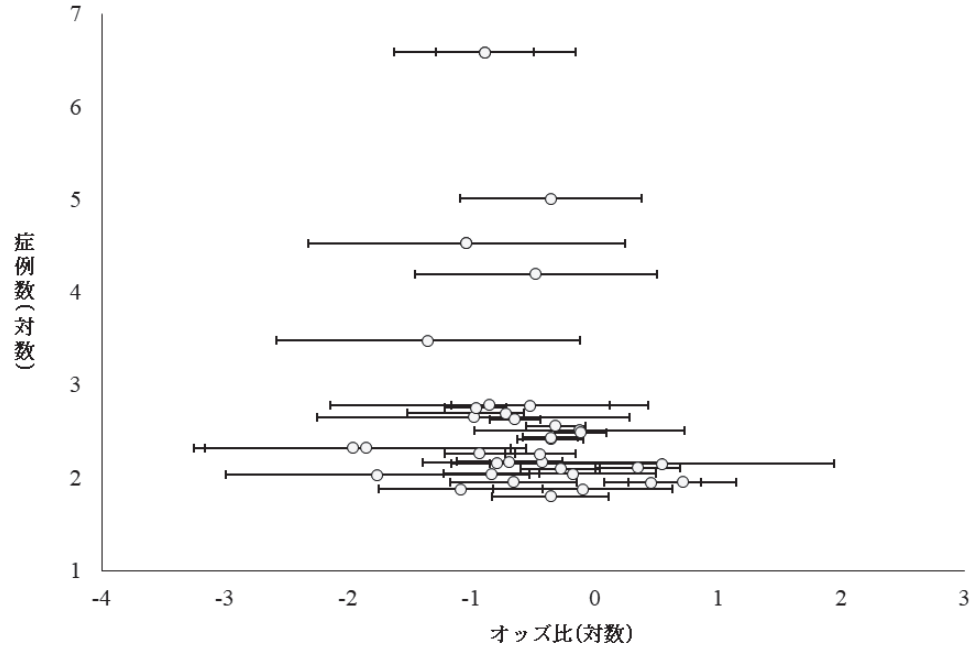


図 2．ファンネルプロット（ケースコントロール研究）

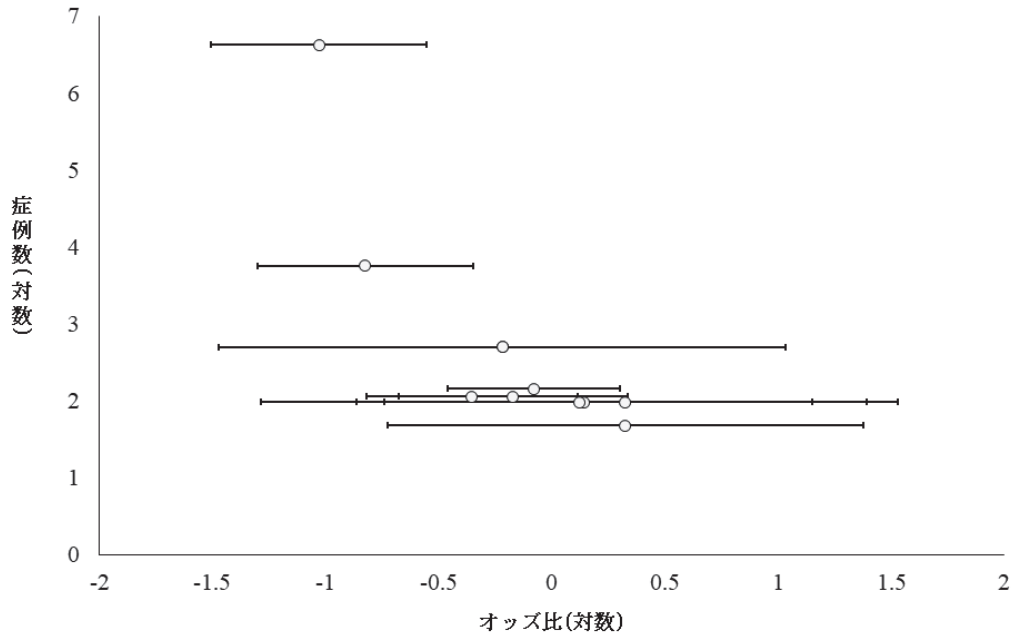


図 3．ファンネルプロット（コホート研究）

験者対象年齢範囲が小児 (0 － 15 歳まで) のみが 45 試験，青年および成人（16 歳以上）を含むものが 7 試験，年齢範囲不明のものが 2 試験あった。これらで報告されている有効，無効のスタディの数はケースコントロール研究 28 報 37 スタディ中有効が 19 スタディ，効果が無かったあるいは有意差無しが 18 スタディ，また，コホート研究 7 報 11 スタディ中有効が 2 スタディ，効果が無かったあるいは有意差無しが 9 スタディであり，これら 2 つのデザインを併せた合計 35 報 48 スタディ中有効が 21 スタディ，効果が無かったあるいは有意差無しが 27 スタディとなり有効例の方が少数という結果であった（**表 5**）：被験者 3008 例（症例は粟粒結核，対照例は他結核，観察期間 10 年）[9,10]，5780 例（症例は結核性髄膜炎，対照例は他結核，観察期間は 20 年）[11]，15876 例（症例は結核性髄膜炎，対照例は非結核，観察期間は 1 年）[12]，34100 例（症例は結核性髄膜炎ならびに粟粒結核，対照例は非結核，観察期間は 2 年）[13]，102254 例（症例は結核性髄膜炎ならびに粟粒結核，対照例は非結核，観察期間は 50 年）[14]，3900000 例（症例は結核性髄膜炎，対照例は非結核，観察期間は 1 年）[15]，および 4264400 例（症例は結核性髄膜炎，対照例は他細菌感染，観察期間は 20 年）[11]。これら選択基準を満たした各論文の内訳のまとめとともに引用データのバイアスについて，バイアス 1：ケースとコントロールの選択に恣意的な要素が入り込んでいる余地はあるか，バイアス 2：データ，ケースの選択及び，結果の記述は明瞭か，バイアス 3：アウトカムの決定，記述に恣意的な要素或いは，他の研究と比較して異なる要素が入り込む余地はあるか，バイアス 4：その他のバイアスが入り込む余地はあるか，の観点からほぼバイアスが無いことを確認した（**表 6**）。

4）各研究形式における統合オッズ比

54 試験を各研究デザインでフォレストプロットを行い（**図 5,6,7**），統合オッズ比を計算した。ケースコントロール研究では：0.30[95%CI 0.26 － 0. 34]，コホート研究では：0.36[95%CI 0.24 － 0.55]，全体では：0.30[95%CI 0.27 － 0.35] となった（**図 8**）。

考察

BCG ワクチンは今やその有効性を認めている先進諸国では十分な普及を果たしている反面，開発途上国のいくつかでは不足していたり都会地域しか普及していない状況もあり，特に，BCG ワクチンが十分普及していない国家が多いアフリカでは HIV やマラリアに加え，結核が 3 大感染症の1つとなっている [16]。しかしながら，BCG ワクチン接種を導入していない国家で結核の罹患率が必ずしも高いということが無いのも事実である [17,18,19]。BCG ワクチンは結核感染症の伝染そのものを予防するのではなく，罹患から疾病に進展する発症の可能性を減少するとともに，もし発症しても重症結果を実質的に減らすと解釈されており [20,21,22,23]，このことは BCG ワクチンが初回感染による宿主血中の菌拡散を防御することが確認された試験並びに動物実験 [24] や結核感染の診断に用いられるツベルクリン反応陽性者より BCG ワクチン接種者の転帰が良好であるという報告 [25,26,27] から裏付けられている。

この有益性は高齢者では少なく，免疫応答のある新生児および乳児において顕著で，早期に与えられた BCG ワクチン接種は結核予防において非常に効果的 [20,28] ということも確認されている。また，結核全般に亘り BCG ワクチンが有効であるという研究報告 [29] がある一方，肺結核に対する効果については意見が分かれている [29,30]。

表 4．マカスキルの方法を用いた出版バイアスの検出

独立変数	回帰係数	標準誤差	t 値	Pr > |t|
切片	-1.533	0.338	-4.537	< 0.0001
1/ 総例数	94.303	35.609	2.648	0.011

表 5．結核性髄膜炎および／または粟粒結核に対する各検索論文の結果

研究形式	対象論文	効果有	効果無または不明	合計
ケースコントロール研究	28	19	18	37
コホート研究	7	2	9	11
合計数	35	21	27	48

今回採用した文献からは，結核性髄膜炎および粟粒結核に対してBCGワクチン接種の効果が認められるという報告数が全体的に少なかったが，これらのデータで行ったメタアナリシスは全体で0.30[95%CI 0.27－0.35]となり，結果的に有効であることが明らかとなった。我々が採用した試験の各被験者数については，乳幼児から小児期だけでなく成人期までを追跡したものも含めて約50－600例が多数を占めており，それを超え3000例付近までの例数は全く無く，大規模試験となる3000例以上を伴っていた。この3000例以上の9試験を約50－600例の試験と比較したところ効果がかなり高い

表6．選択基準適合論文の内訳とバイアスの有無

研究グループ	研究国	研究形式	研究対象疾患	研究対象者	症例・対照例	BCG接種年齢	研究対象者年齢範囲	研究期間（西暦）	備考	バイアス1	バイアス2	バイアス3	バイアス4
Myint TT et al, [16] 1987	ビルマ	ケースコントロール	結核性髄膜炎	ビルマ，ラングーン小児病院入院・外来患児	症例は結核診断された小児病院入院児，対照例は同病院の非－結核入院・外来患児で3ヶ月間疾患登録のあったもの	新生児	5歳未満	83’3-85’10	対照例でワクチン接種に影響する疾患は除外	無	無	無	無
Myint TT et al, [16] 1987	ビルマ	ケースコントロール	粟粒結核	ビルマ，ラングーン小児病院入院・外来患児	症例は結核診断された小児病院入院児，対照例は同病院の非－結核入院・外来患児で3ヶ月間疾患登録のあったもの	新生児	5歳未満	83’3-85’10	対照例でワクチン接種に影響する疾患は除外	無	無	無	無
Bonifachich E et al, [51] 2006	アルゼンチン	ケースコントロール	結核性髄膜炎	アルゼンチン，ロザリオの小児病院結核診断児	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	乳児	12歳未満	94’-99’		無	有(未調整データを含む)	無	無
Romanus V et al, [41] 1983	スウェーデン	コホート	結核性髄膜炎および粟粒結核	スウェーデンの心胸部疾患小児	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	新生児	15歳未満	69’-90’	20年9ヶ月間追跡，スウェーデンでは接種が40’に始まり75’に終了(接種率は69’-74’は定期で95%，75’から任意で1.5%)	無	無	無	無
Comstock GW et al, [28] 1966	米国	ケースコントロール	結核性髄膜炎および粟粒結核	米国ジョージア州ムスコギー地方およびアラバマ州ラッセル地方居住の白人および黒人	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患者	出生時	全年齢	50’-64’	PPD無反応者をワクチン接種および非接種対照例とする	無	無	無	無
Wünsch-Filho V et al, [60] 1993	ブラジル	ケースコントロール	結核性髄膜炎	ブラジル，サンパウロ州メトロポリタン地域2病院の入院児（症例）とそれぞれの場所（対照例）（5歳未満）	症例は結核性髄膜炎入院患者，対照例は症例と同程度の社会経済状態かつ近隣区域在住で結核性罹患歴を除く小児	不明	5歳未満	81’-83’(対照例は78’以降)	79’に皮内接種がメトロポリタン地区のみで拡大	無	無	無	無

Wünsch-Filho V et al, [60] 1993	ブラジル	ケースコントロール	結核性髄膜炎	ブラジル，サンパウロ州メトロポリタン地域 2 病院の入院児（症例）とそれぞれの場所（対照例）（5 歳未満）	症例は結核性髄膜炎入院患者，対照例は出生 6 ヶ月以内で同病院に入院した肺炎球菌およびインフルエンザ菌による髄膜炎入院患者	不明	5 歳未満	81’-83’	80’に皮内接種がメトロポリタン地区のみで拡大	無	無	無	無
Wünsch-Filho V et al, [60] 1993	ブラジル	ケースコントロール	結核性髄膜炎	ブラジル，サンパウロ州メトロポリタン地域 2 病院の入院児（症例）とそれぞれの場所（対照例）（5 歳未満）	症例は結核性髄膜炎入院患者，対照例は症例と同じ家庭内で結核性罹患歴を除く小児	不明	5 歳未満	81’-83’（対照例は 78’以降）	81’に皮内接種がメトロポリタン地区のみで拡大	無	無	無	無
Zodpey SP et al, [61] 1996	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ナグプール医科大学病院の入院児	症例は肺外結核罹患入院患者，対照例は同病院の結核以外罹患入院患者	新生児	0-10 歳	94’		無	無	無	無
Mittal SK et al, [62] 1996	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ニューデリー病院で結核性髄膜炎の入院者（症例）といくつかの病院産科小児領域の非－結核性髄膜炎者（対照例）	症例は結核性髄膜炎罹患入院患者，対照例は他病院の非－結核性髄膜炎罹患入院患者（他結核等含むか否か不明）	不明	12 歳未満	83’-93’（対照例は 95’）		無	有（接種時期不明瞭）	無	無
Mittal SK et al, [62] 1996	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ニューデリー病院で結核性髄膜炎の入院者（症例）といくつかの病院産科小児領域の非－結核性髄膜炎者（対照例）	症例は結核性髄膜炎罹患入院患者，対照例は他病院の非－結核性髄膜炎罹患入院患者（他結核等含むか否か不明）	不明	12 歳未満	83’-93’（対照例は 95’）		無	有（接種時期不明瞭）	無	無
Mittal SK et al, [62] 1996	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ニューデリー病院で結核性髄膜炎の入院者（症例）といくつかの病院産科小児領域の非－結核性髄膜炎者（対照例）	症例は結核性髄膜炎罹患入院患者，対照例は他病院の非－結核性髄膜炎罹患入院患者（他結核等含むか否か不明）	不明	12 歳未満	83’-93’（対照例は 95’）		無	有（接種時期不明瞭）	無	無

Sharma RS et al,[63] 1989	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ニューデリー小児病院で結核性髄膜炎での入院児（症例）と同じ社会環境下の生活児（対照例）	症例は結核性髄膜炎での入院児（0-37ヶ月以上），対照例は同じ社会環境下の生活児(2-12ヶ月まで)	不明	0-37ヶ月以上	87’		無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Bhattacharjee J et al,[64] 1993	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，デリーの小児病院の結核性髄膜炎入院者と疾患の無い近隣在住小児	症例はデリーに入院していた結核性髄膜炎罹患児（この内0-5歳未満の条件に合う退院症例も抽出），対照例は障害者および低栄養を除く同性別で入院または治療が無かった近隣区域在住小児	乳児	0-5歳	89’-90’		無	無	無	無
Miceli I et al,[19] 1988	アルゼンチン	ケースコントロール	結核性髄膜炎および粟粒結核	アルゼンチン，ブエノスアイレスの西部	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	新生児	6歳未満	81’-84’		無	無	無	無
Miceli I et al,[19] 1988	アルゼンチン	ケースコントロール	粟粒結核	アルゼンチン，ブエノスアイレスの西部	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	新生児	6歳未満	81’-84’		無	無	無	無
Camargos PA et al,[66] 1988	ブラジル	ケースコントロール	結核性髄膜炎	ブラジル，ベロホライゾンテの病院入院児	症例は結核性髄膜炎罹患者，対照例は急性下痢および非結核性肺炎罹患者	不明	0-12歳	75’-81’	対照例には生理食塩注接種	無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Camargos PA et al,[66] 1988	ブラジル	ケースコントロール	粟粒結核	ブラジル，ベロホライゾンテの病院入院児	症例は結核性髄膜炎罹患者，対照例は急性下痢および非結核性肺炎罹患者	不明	0-12歳	75’-81’	対照例には生理食塩注接種	無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Thilothammal N et al,[67] 1996	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，チェンナイ，マドラス小児健康施設および小児病院入院者	症例は結核性髄膜炎罹患入院患者，対照例は症例と同じ期間入院の神経異常を除いた束索けいれん罹患入院患者	新生児	12歳以下	90’-92’		無	無	無	無
Awasthi S et al,[38] 1999	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ラックナウの医科大学病院小児病棟の入院者	症例は臨床症状の伴う結核性髄膜炎罹患児，対照例は同じ入院者で結核性髄膜炎非罹患児	不明	1ヶ月-12歳	95’-97’		無	有(接種時期不明瞭)	無	無

Aronson JD [68] 1948	米国	ケースコントロール	粟粒結核	米国（アリゾナ，ワイオミング，南北ダコタ）およびアラスカ南西部在住のインディアン（19 歳まで）でＰＰＤ反応ありおよび無し	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児（ワクチン接種と生理食塩液接種）	出生 7-10 日以内	0-19 歳	35’-46’	出生 7-10 日以内に接種	無	無	無	無
Ferguson RG et al，[69] 1949	インド	ケースコントロール	粟粒結核	インド，サスカチュワンのキューアップルインド保健科での出生児	症例は粟粒結核罹患者，対照例は同年齢の非罹患者	出生 10 日以内	0-12 歳	47’	出生 10 日以内に病院でのワクチン接種（33’-45’出生児）	無	無	無	無
No authors listed [70] 1972	英国	コホート	結核性髄膜炎および粟粒結核	英国，ロンドン北部・バーミンガム・マンチェスター在住の結核および結核接触のあった小児	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	14 歳～15 歳半	接種後最長 15 年	50’-52’	20 年間追跡	無	無	無	無
No authors listed [70] 1972	英国	コホート	粟粒結核	英国，ロンドン北部・バーミンガム・マンチェスター在住の結核および結核接触のあった小児	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	14 歳～15 歳半	接種後最長 15 年	50’-52’	20 年間追跡	無	無	無	無
Rosenthal SR et al，[71] 1961	米国	ケースコントロール	結核性髄膜炎および粟粒結核	シカゴ結核専門保養施設および周辺診療所で処置を受けた乳児	症例は粟粒結核および結核性髄膜炎，対照例は同年齢の非罹患者	出生 7 日後	1 歳未満	41’-60’	対照例には生理食塩注接種，家庭内養育乳児を対象とし家庭および診療所で追跡診断	無	無	無	無
Stein SC et al，[9] 1953	米国	ケースコントロール	粟粒結核	米国（アリゾナ，ワイオミング，南北ダコタ）およびアラスカ南西部在住のインディアンでＰＰＤ反応無しあるいは疑陽性者	症例，対照例（他結核）いずれも結核（肺）罹患児（ワクチン接種と生理食塩液接種）	不明	全年齢	36’-47’	エンドポイントは 36’-47’に X 線画像で罹患観察	無	有（接種時期不明瞭）	無	無
Comstock GW et al，[72] 1974	米国	ケースコントロール	結核性髄膜炎および粟粒結核	プエルトリコの学童	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患者	新生児	1-18 歳	49’-51’	10TU で硬結 6㎜に満たない場合（ツベルクリン陰性者）を接種対象。定期接種	無	無	無	無

								は49’に開始51’に中止					
Rodrigues LC et al, [74] 1991	英国	ケースコントロール	結核性髄膜炎および粟粒結核	英国にて出生したインド系民族	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患者（症例は結核登録から選択され対照例は14の英国健康地区において小児健診あるいは学校健診記録から選択）	新生児	8ヶ月-12歳（74’~87’出生）	74’-87’	英国出生アジア系民族対象	無	無	有(骨結核併発を症例に含む)	無
Sirinavin S et al, [20] 1991	タイ	ケースコントロール	結核性髄膜炎	タイ，バンコクの2病院来院患者	症例は結核診断児，対照例は症例と同病院登録があり居住が同じ地区で同じ年に出生した非結核あるいは結核処置の無かった小児	新生児	3ヶ月-14歳	87’-88’		無	無	無	無
Sirinavin S et al, [20] 1991	タイ	ケースコントロール	粟粒結核	タイ，バンコクの2病院来院患者	症例は結核診断児，対照例は症例と同病院登録があり居住が同じ地区で同じ年に出生した非結核あるいは結核処置の無かった小児	新生児	3ヶ月-14歳	87’-88’		無	無	無	無
Murtagh K et al, [76] 1980	米国	コホート	粟粒結核	パプアニューギニア，モレスビーとその周辺在住小児	症例は粟粒結核罹患者，症例および対照例ともＢＣＧ瘢痕を有する者	新生児と学校入学時	（年齢範囲不明）	75’-78’		無	有(表無し文面上で数値記載)	無	無
Murtagh K et al, [76] 1980	米国	コホート	結核性髄膜炎	パプアニューギニア，モレスビーとその周辺在住小児	症例は結核性髄膜炎罹患者，症例および対照例ともＢＣＧ瘢痕を有する者	新生児と学校入学時	（年齢範囲不明）	75’-78’		無	有(表無し文面上で数値記載)	無	無

Sterling TR et al, [37] 2007	米国	ケースコントロール	粟粒結核	ブラジル，リオデジャネイロ（クレメンティーノフラガフィルホ大学病院患者，サンセバスチャン病院，ガフリーギンル病院，サオゴナカロ病院，マルタガオゲステーラ小児機構のＨＩＶ陰性）入院児	症例は粟粒結核，対照例は他結核でいずれも結核症例者（下も含めた例数75）	不明	5歳未満	06’		無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Sterling TR et al, [37] 2007	米国	ケースコントロール	結核性髄膜炎	ブラジル，リオデジャネイロ（クレメンティーノフラガフィルホ大学病院患者，サンセバスチャン病院，ガフリーギンル病院，サオゴナカロ病院，マルタガオゲステーラ小児機構のＨＩＶ陰性）入院児	症例は結核性髄膜炎，対照例は他結核でいずれも結核症例者（上も含めた例数75）	不明	5歳未満	06’		無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Kumar P et al, [39] 2005	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ラックナウ（キングジョージ医科大学病院小児科入院）の結核性髄膜炎罹患者	症例は結核性髄膜炎，対照例は同日に入院し何らかの神経的徴候は有しなかった小児	不明	0-12歳	05’	ＢＣＧ瘢痕の有無による接種確認	無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Güler N et al, [77] 1998	トルコ	コホート	粟粒結核	トルコ，イスタンブールの大学医学部付属病院で診断された記録がある小児	全体は中枢神経結核罹患者	新生児	4ヶ月-14歳	84’-96’	53’以降出生時義務接種	無	無	無	有(放射線画像での診断)
Zodpey SP et al, [21] 1996	インド	ケースコントロール	結核性髄膜炎	インド，ナグプール医科大学病院の入院児	症例は結核性髄膜炎罹患入院患者，，対照例は同病院の結核以外罹患入院患者	不明	0-12歳まで	不明		無	有(接種時期不明瞭)	無	無

Schwoebel V et al, [15] 1994	フランス	ケースコントロール	結核性髄膜炎	フランスの全地域の微生物研究室，自治体病院および個人病院共同公共健康サービスから入手した0-65歳以上でアンケート	国内で同年齢でのワクチン接種有無対象者のうち症例は髄膜結核罹患者，対照例はそれ以外	出生-6歳	5歳未満	90’	国内全域の微生物研究施設および民間病院データ	無	無	無	無
Schwoebel V et al, [15] 1994	フランス	ケースコントロール	結核性髄膜炎	フランスの全地域の微生物研究室，自治体病院および個人病院共同公共健康サービスから入手した0-65歳以上でアンケート	国内で同年齢でのワクチン接種有無対象者のうち症例は髄膜結核罹患者，対照例はそれ以外	出生-7歳	0-65歳以上	90’	国内全域の微生物研究施設および民間病院データ	無	無	無	無
Lotte A et al, [11] 1988	フランス	コホート	結核性髄膜炎	フランス，バラン県の小児	症例，対照例（他結核）いずれも結核罹患児	不明	15歳未満	65’-84’	国内全域の診療登録(初回感染児のみ)	無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Lotte A et al, [11] 1988	フランス	コホート	結核性髄膜炎	フランス，バラン県の小児	症例は結核性髄膜炎，対照例は他細菌感染児	不明	15歳未満	65’-84’	国内全域の診療登録(全体)	無	有(接種時期不明瞭)	無	無
Romanus V et al, [40] 1992	スウェーデン	コホート	結核性髄膜炎および粟粒結核	スウェーデンの69’-89’出生の病院記録および中央結核登録	症例は粟粒結核および結核性髄膜炎，対照例は他疾患で診断時14歳以下の小児（69’-89’出生）	新生児	15歳未満	69’-74’および75’-89’	スウェーデンでは75’以降は任意接種	無	無	無	無
Romanus V et al, [40] 1992	スウェーデン	コホート	結核性髄膜炎	スウェーデンの69’-89’出生の病院記録および中央結核登録	症例は結核性髄膜炎，対照例は他疾患で診断時14歳以下の小児（69’-89’出生）	新生児	15歳未満	69’-74’および75’-89’	スウェーデンでは75’以降は任意接種	無	無	無	無
Romanus V et al, [40] 1992	スウェーデン	コホート	粟粒結核	スウェーデンの69’-89’出生の病院記録および中央結核登録	症例は粟粒結核，対照例は他疾患で診断時14歳以下の小児（69’-89’出生）	新生児	15歳未満	69’-74’および75’-89’	スウェーデンでは75’以降は任意接種	無	無	無	無
Aronson NE et al, [14] 2004	米国	ケースコントロール	結核性髄膜炎および粟粒結核	米国，インデアンおよびアラスカ土着民	症例は粟粒結核および結核性髄膜炎，対照例は同年齢の非罹患者	出生-20歳	1-20歳	48’-98’		無	無	無	無
No authors listed [13] 1956	不明	ケースコントロール	結核性髄膜炎	英国，ロンドン北部・バーミンガム・マンチェスターの中学生	症例は結核性髄膜炎罹患者，対照例は同年齢の非罹患者	14歳半-15歳	接種後最長4年	50’-52’		無	無	無	無
No authors listed [13] 1956	不明	ケースコントロール	粟粒結核	英国，ロンドン北部・バーミンガム・マンチェスターの中学生	症例は粟粒結核結核罹患者，対照例は同年齢の非罹患者	14歳半-15歳	接種後最長4年	50’-52’		無	無	無	無
Rosenthal SR et al, [12] 1945	米国	ケースコントロール	結核性髄膜炎	米国，シカゴの州立病院で希望者出生3-7日目にワクチン接種	症例は結核非接触結核性髄膜炎，対照例は同年齢の結核非接触者	新生児	3ヶ月から5歳	43’		無	無	無	無

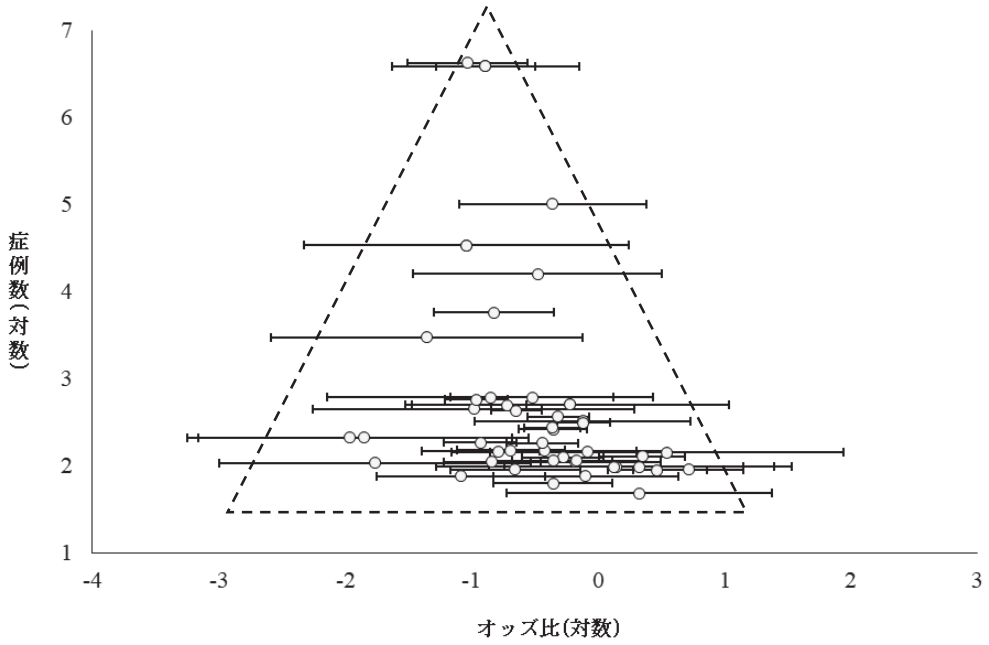


図４．ファンネルプロット（研究全体）

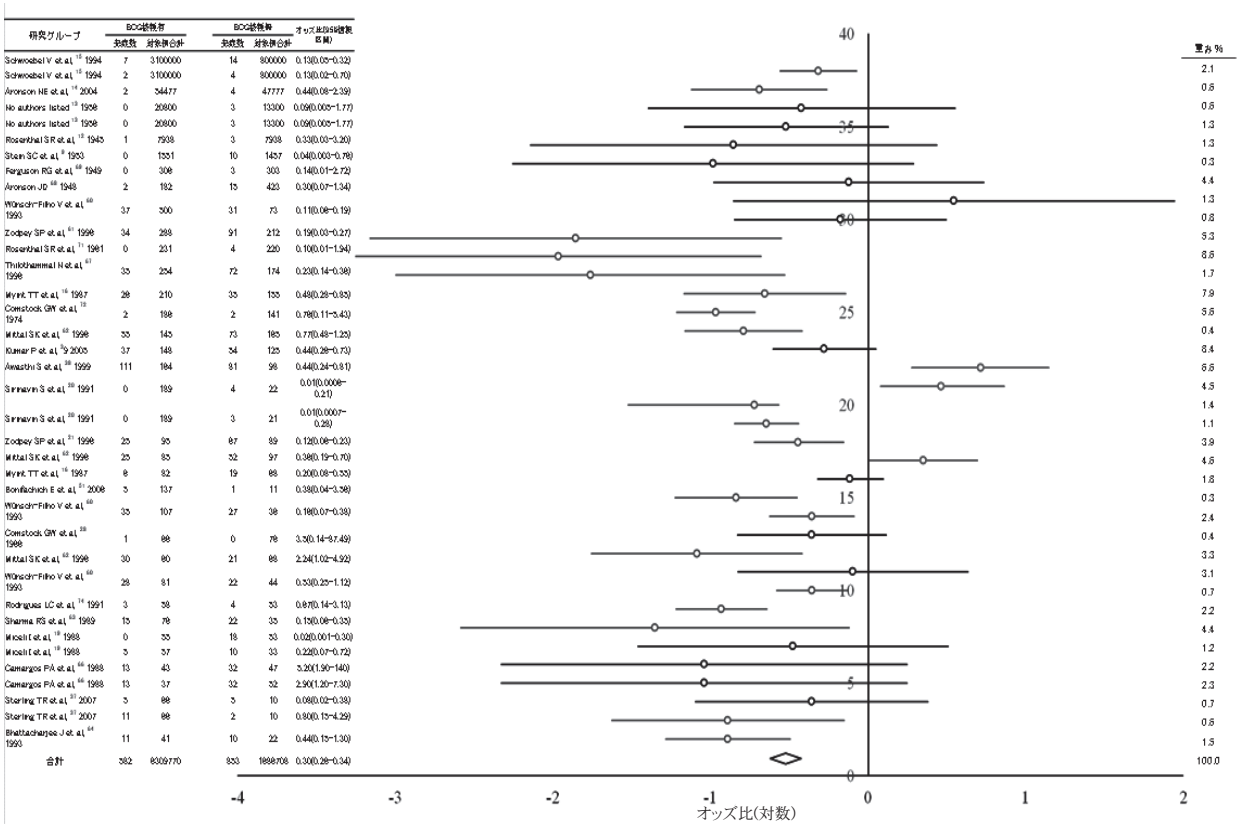


図５．フォレストプロット（ケースコントロール研究）

結果であった（**図 7**）ことから，全体的に有効となったことに結び付いたと考えられる。被験者数が多くなれば必ずしも結果が変化するとは限らないが，少なくとも被験者数の多い方が信頼性はより高くなる傾向はあるのでこれらを含めた結果から結核性髄膜炎および粟粒結核に対して一定の予防効果が認められることとなった。

併せて，エンドポイントを死亡としたコホート研究 [10] でも計算を行ったが，結果 0.30[95%CI 0.16 − 0.59]（図表なし）となり，結核性髄膜炎および粟粒結核による死亡の抑止効果も予防効果とともに認められることも明らかとなった。さらに，BCG ワクチンは新生児期間（出生後約 1 ヶ月まで）に投与された時により効果的という報告 [31] とともに，免疫異常児で散発性結核の発症があったものの免疫異常児以外で確認されたリンパ節炎や骨髄炎は少数で深刻な組織有害事象は無かった [32] ことや，未熟児および早産児に対する試験で安全性が確認された報告 [33] から，結核の流行地域では BCG ワクチン接種が出生早期（6 ヶ月前後）で有用性があることも示唆されている [34,35] 。因みに，本邦の場合も出生後 6 ヶ月の定期接種となっている。

しかしながら，効果的となる出生早期にワクチン接種を行っても，BCG ワクチン効果の持続期間は接種後，せいぜい 10 − 15 年間と期間限定であることが報告されている [28,31,36,37,38,39] ことに加えて，結核性髄膜炎および粟粒結核を含めた結核の発症は社会経済状態の低さに結び付き，皮下脂肪が少ない低栄養状態および不規則な生活が大きな要因であることが示唆されている [40,41,42,43] 他，BCG ワクチンの効果は被接種者の遺伝学性および免疫学性の要素によっても影響されることも指摘されている [40,44]。これら事実から結核の予防を効果的にするには，BCG ワクチン接種と同時に結核の構築を阻止するための方策 [18] も考慮する必要があると思われる。

結論

特に乳幼児の場合に BCG ワクチン未接種例では重症度が高くなる傾向にあるとされている結核性髄膜炎および粟粒結核に対する BCG ワクチン効果について，今回，メタアナリシスを行ったところ，一定の予防効果を有することが明らかになった。しかしながら，より早期の接種が効果的であるにもかかわらず，予防が有効なのはワクチン接種後約 10 − 15 年間程度であること，さらに，BCG ワクチン接種を導入していなくても結核罹患率の低い国があること，これらを考慮すれば，これら重症結核の発症を予防するには BCG ワクチンだけでは十分とは言えない側面もある。BCG ワクチンの効果を考慮しつつ，社会経済状態の向上，居住環境の改善，感染防止策の構築等，これらを阻止，防止するための方策が同時に重要であると思われる。

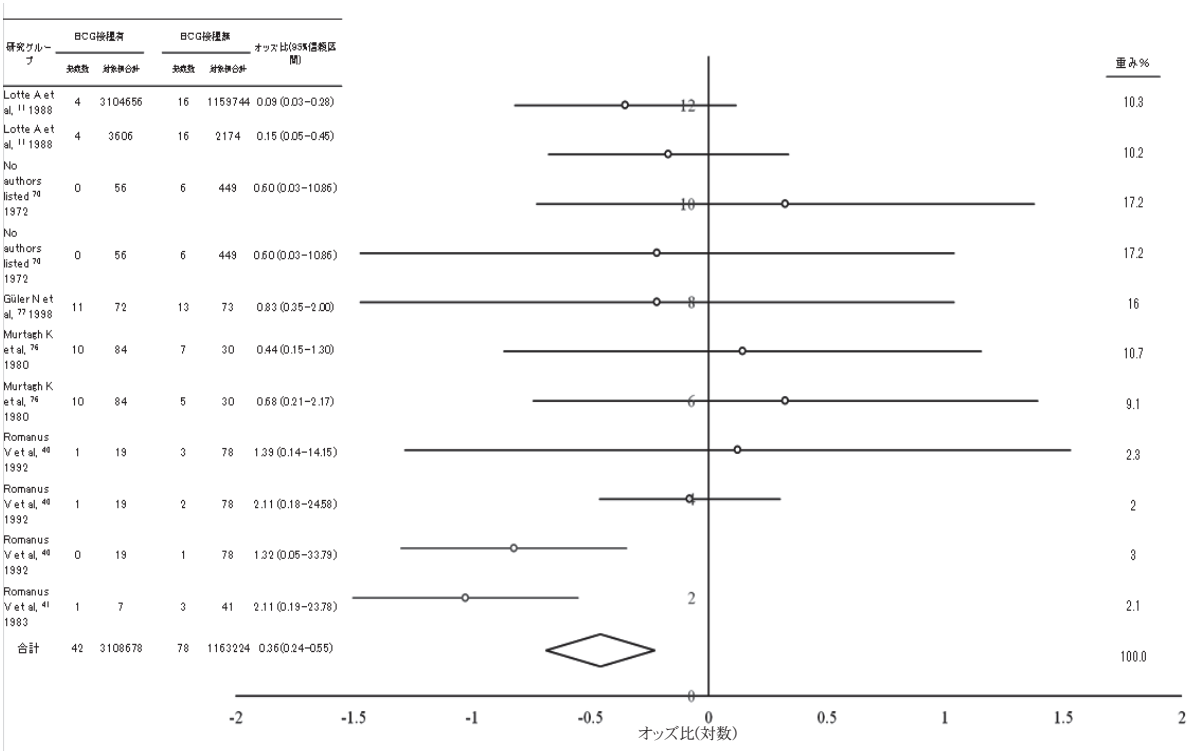


図 6．フォレストプロット（コホート研究）

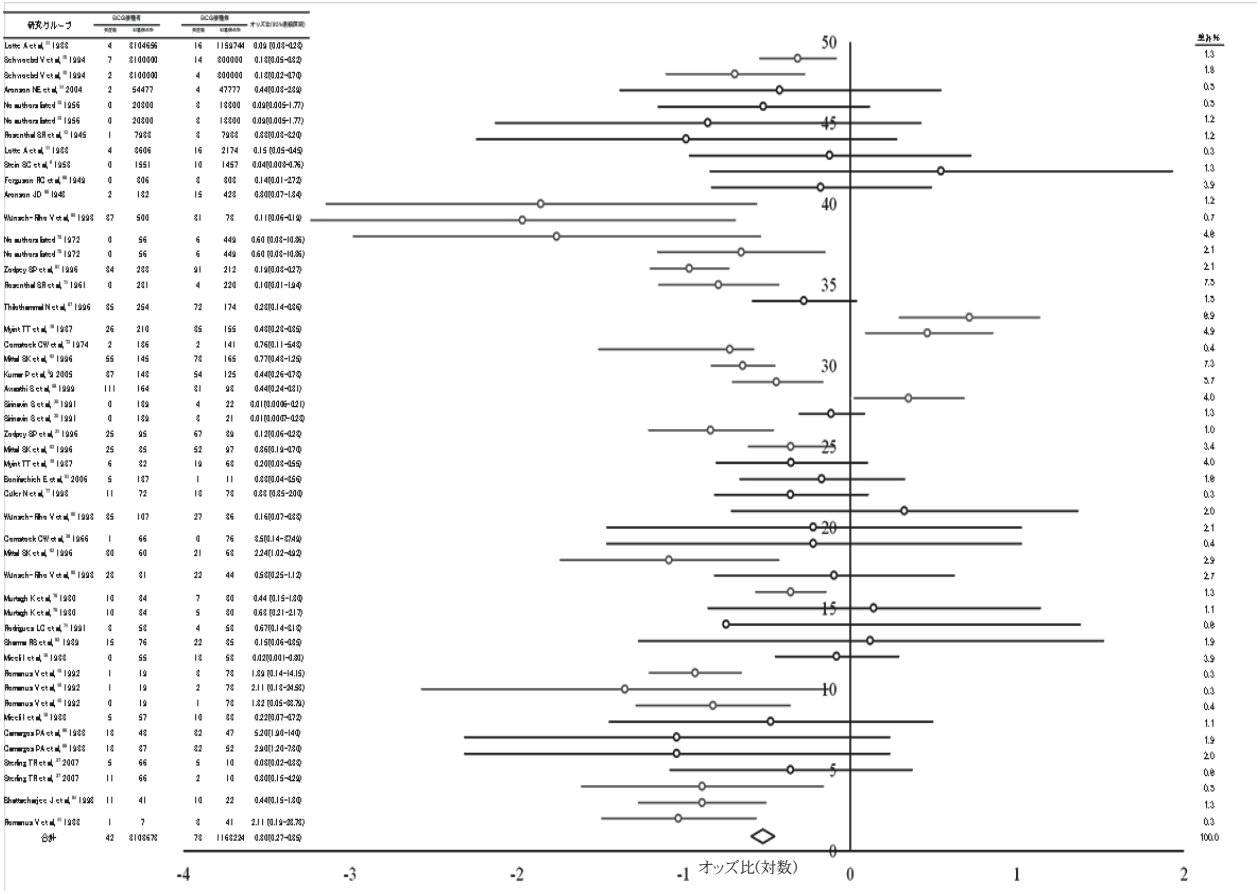
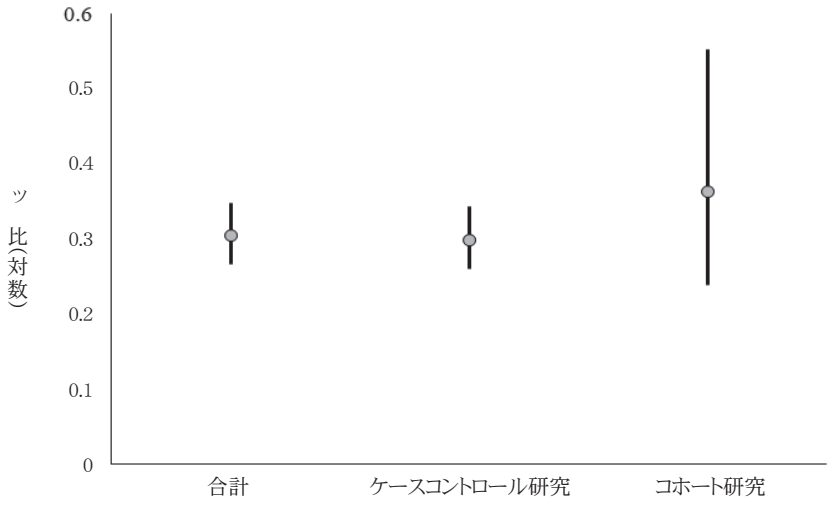


図 7．フォレストプロット（研究全体）



	合計	ケースコントロール研究	コホート研究
95%信頼区間(下限)	0.27	0.26	0.24
95%信頼区間(上限)	0.35	0.34	0.55
オッズ比(対数)	0.30	0.30	0.36

図 9．統合オッズ比

参考文献

1) 戸井田一郎，資料と展望 No.48 2004.1.
2) Cohn DL. Use of the bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. Am J Med Sci 1997; 313: 372-376.
3) Middelkoop K, Mathema B, Myer L, et al. Transmission of TB in a high HIV prevalent South African community. J Infect Dis 2014; 22: 403.
4) Brantsaeter AB, Romanus V, Andersen PH, Heldal E. Evidence of protective effect of BCG vaccination in persons at low risk of tuberculosis in Nordic countries. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13: 440-445.
5) Toida I. BCG vaccination in the world. Kekkaku 2000; 75: 1-7.
6) Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. Stat Med 2001; 20: 641-654.
7) Vandenvbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). explanation and elaboration. Epidemiology 2007; 18: 805-835.
8) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol 2009; 62: 1006-1012.
9) STEIN SC, ARONSON JD. The occurrence of pulmonary lesions in BCG-vaccinated and unvaccinated persons. Am Rev Tuberc 1953; 68: 695-712.
10) ARONSON JD, ARONSON CF, TAYLOR HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. AMA Arch Intern Med 1958; 101: 881-893.
11) Lotte A, Burghard G, Petitjean R, et al. Reduction in the risk of tuberculous meningitis in children in France. Impact of BCG vaccination. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63: 52-56.
12) Rosenthal SR. Blahd M. Leslif EI. Ten years' experience with BCG (experimental and clinical). The Journal of Pediatrics 1945; 26: 470-480.
13) No authors listed. B.C.G. AND vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents; first (progress) report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. Br Med J 1956; 1: 413-427.
14) Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. JAMA 2004; 291: 2086-2091.
15) Schwoebel V, Hubert B, Grosset J. Tuberculous meningitis in France in 1990: characteristics and impact of BCG vaccination. Tuber Lung Dis 1994; 75: 44-48.
16) Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384: 1005-1070.
17) Tala-Heikkilä MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1324-1327.
18) Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. Am Rev Respir Dis 1966; 93: 171-183.
19) Zhang LX, Tu DH, He GX, et al. Risk of tuberculosis infection and tuberculous meningitis after discontinuation of Bacillus Calmette-Guerin in Beijing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1314-1317.
20) National Tuberculosis Advisory Committee. The BCG vaccine: information and recommendations for use in Australia. Commun Dis Intell Q Rep 2006; 30: 109-115.
21) Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. Tubercle 1979; 60: 225-231.
22) Eisenhut M, Paranjothy S, Abubakar I, et al. BCG vaccination reduces risk of infection with Mycobacterium tuberculosis as detected by gamma interferon release assay. Vaccine 2009; 27: 6116-6120.
23) Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. Lancet 2005; 366: 1443-1451.
24) Roche PW, Triccas JA, Winter N. BCG vaccination against tuberculosis: past disappointments and future hopes. Trends Microbiol 1995; 3: 397-401.
25) Marcus AM, Rose DN, Sacks HS, Schechter CB. BCG vaccination to prevent tuberculosis in health care workers: a decision analysis. Prev Med 1997; 26: 201-207.
26) Setiawati L, Endaryanto A, Kusumadewi A, Lestari P. Effect of BCG vaccination and non-tuberculous Mycobacterium infection on interferon gamma

specific assay and a tuberculin skin test among children with a tuberculosis contact in Surabaya, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2011; 42: 1460-1468.

27) Rajshekhar V. BCG vaccination and severity of childhood tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1470.

28) Miceli I, de Kantor IN, Colaiácovo D, et al. Evaluation of the Effectiveness of BCG vaccination Using the Case-Control Method in Buenos Aires, Argentina. Int J Epidemiol 1988; 17: 629-634.

29) Sterling TR, Martire T, de Almeida AS, et al. Immune function in young children with previous pulmonary or miliary/meningeal tuberculosis and impact of BCG vaccination. Pediatrics 2007; 120: e912-921.

30) Montagnania C, Espositob S, Gallia L, et al. Recommendations for pediatric tuberculosis vaccination in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12: 644-650.

31) Puvacić S, Dizdarević J, Santić Z, Mulaomerović M. Protective effect of neonatal BCG vaccines against tuberculous meningitis. Bosn J Basic Med Sci 2004; 4: 46-49.

32) Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, et al. Serious Adverse Events Associated with Bacille Calmette-Gue´rin Vaccine in Canada. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 538-541.

33) Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, Paul VK, Deorari AK. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: 64-66.

34) Wasz-Höckert O, Genz H, Landmann H, Ocklitz HW. The effects of systematic BCG vaccination of newborn on the incidence of post-primary tuberculous meningitis in childhood. Padiatr Grenzgeb 1989; 28: 365-370.

35) Wasz-Hockert O, Genz H, Landmann H, Ocklitz H. The effects of systematic BCG vaccination of newborns on the incidence of postprimary tuberculosis meningitis in childhood. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63: 49-51.

36) Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Health Technol Assess 2013; 17: 1-372.

37) No authors listed. Effectiveness of BCG vaccination in Great Britain in 1978. A report from the Research Committee of the British Thoracic Association. Br J Dis Chest 1980; 74: 215-227.

38) Myint TT, Win H, Aye HH, Kyaw-Mint TO. Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborn in Rangoon, Burma. Ann Trop Paediatr 1987; 7: 159-166.

39) Hashimoto T. BCG vaccines for the prevention of tuberculosis in the world. Kekkaku 1997; 72: 629-637.

40) Awasthi S, Moin S. Effectiveness of BCG Vaccination against Tuberculous Meningits. Indian Pediatr 1999; 36: 455-460.

41) Kumar P, Kumar R, Srivastava KL, Kumar M. Protective role of BCG vaccination against tuberculous meningitis in Indian children: a reappraisal. Natl Med J India 2005; 18: 7-11.

42) Zodpey SP, Maldhure BR, Shrikhande SN, Tiwari RR. Effectiveness of bacillus of Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study. J Indian Med Assoc 1996; 94: 338-340.

43) Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. Tuber Lung Dis 1992; 73: 150-161.

44) Romanus V. Childhood tuberculosis in Sweden: An epidemiological study made six years after the cessation of general BCG vaccination of the newborn. Tubercle 1983; 64: 101-110.

母体セロトニン再取り込み阻害薬，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬による新生児不適応症候群の発症要因（特に併用薬）についての検討

河田　興[1)]，酒見　好弘[2)]，古賀　寛史[3)]，久保井　徹[4)]，中村　信[5)]，盆野　元紀[6)]，阿水　利沙[1)]，上牧　勇[7)]，安成　大輔[8)]，松下　悠紀[8)]，寺田　志津子[9)]，江頭　智子[10)]，菅　幸恵[11)]，林　公一[12)]，五十嵐　常雄[13)]，佐藤　和夫[8)]，込山　修[14)]，NHO成育ネットワーク（SSRI研究）

1) 国立病院機構（NHO）京都医療センター（現 摂南大学薬学部実践薬学分野），2) NHO小倉医療センター，3) NHO別府医療センター，4) NHO四国こどもとおとなの医療センター，5) NHO岡山医療センター，6) NHO三重中央医療センター，7) NHO埼玉病院，8) NHO九州医療センター，9) NHO大阪医療センター，10) NHO佐賀病院，11) NHO長崎医療センター，12) NHO関門医療センター，13) NHO高崎医療センター，14) NHO東京医療センター

Risk of poor neonatal adaptation syndrome with maternal SSRI and SNRI use

Kou Kawada[1)], Yoshihiro Sakemi[2)], Hiroshi Koga[3)], Toru Kuboi[4)], Makoto Nakamura[5)], Motoki Bonno[6)], Risa Asui[1)], Isamu Kamimaki[7)], Daisuke Yasunari[8)], Yuki Matsushita[8)], Sidzuko Terada[9)], Tomoko Egashira[10)], Sachie Suga[11)], Koichi Hayashi[12)], Tuneo Igarashi[13)], Kazuo Sato[8)], Osamu Komiyama[14)], SSRI Study Group of NHO Seiiku Network

1) NHO Kyoto Medical Center（Setsunan University），2) NHO Kokura Medical Center，3) NHO Beppu Medical Center，4) NHO Shikoku Medical Center for Children and Adults，5) NHO Okayama Medical Center，6) NHO Mie Chuo Medical Center，7) NHO Saitama Hospital，8) NHO Kyushu Medical Center，9) NHO Osaka Medical Center，10) NHO Saga Hospital，11) NHO Nagasaki Medical Center，12) NHO kanmon Medical Center，13) NHO Takasaki Medical Center，14) NHO Tokyo Medical Center

要旨

【目的】セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を内服していた妊婦から出生後の新生児不適応症候群として呼吸障害と離脱症状との発症頻度，危険因子としての薬剤（特に併用薬）の影響について検討する。

【対象及び方法】国立病院機構14施設で妊娠第3三半期にSSRI・SNRIを母体が内服していた新生児62名（母体60名）を対象に，出生後の呼吸障害，新生児不適応症候群の発症を主に後方視的に検討した。使用薬剤，併用薬について検討した。酸素投与と新生児薬物離脱症候群で利用されている磯部らのスコアの離脱症状とについて，各種因子についてχ二乗検定，ロジスティック回帰分析で検討した。

【結果】新生児62名の母体使用SSRI, SNRIは6剤（セルトラリン：18例，パロキセチン：16例，エスシタロプラム：16例，フルボキサミン：7例，デュロキセチン：6例，ベンラファキシン：1例）で，併用薬（例数）は28種類で，エチゾラム（14例），アルプラゾラム（12例），ブロマゼパム（6例）などベンゾジアゼピン系薬剤とアリピプラゾール（6例）の併用例が多かった。新生児62例のうち新生児の酸素投与例は17例（27%）でそのうち早産児が10例で有意に高率であった（$p<0.0001$）。吸入酸素濃度を40%以上必要とした例は正期産児2例で，そのうち1例において心臓超音波検査で先天性心疾患を認めない一過性の右左短絡を認めた。離脱症状を26例（42%）に認めた。男女別では男児の36例中19名（53%），3剤以上の多剤併用の26例中15例（58%）に離脱症状を認め，有意に高率であった（それぞれ $p=0.04$, $p=0.027$）。

【結論】SSRI・SNRIを内服していた妊婦から出生した新生児における呼吸障害は早産の影響，離脱症状は，男児，多剤併用の影響があることが示された。

キーワード：新生児薬物離脱症候群（NAS），新生児遷延性肺高血圧症（PPHN），フルボキサミン，多剤併用，ベンゾジアゼピン

はじめに

うつ病やパニック障害，不安神経症などで使用されるセロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors：SSRI），セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors：SNRI）（合わせてSerotonin Reuptake Inhibitors：SRI）は，本邦では2000年にパロキセチン，2010年にデュロキセチンが承認された。以降，SRIは比較

的広く抗うつ薬や抗不安薬などとして使用され，妊婦が使用することも決して珍しくない。これらの薬剤および代謝物の胎盤移行はよく[1]，SRI 使用母体から出生した新生児において，移行した薬物の直接作用による新生児呼吸障害などの適応障害がしばしば発生する。その症状を，出生後時間経過とともに薬物が排出されていく過程に生ずる薬物離脱症状と厳密に区別することは難しい。SRI ではこの適応障害が多くみられ，適応障害と離脱症状の総称として「新生児不適応症候群」が多く使用されている。この新生児不適応症候群の発症頻度やその発症における関連要因は施設間や国による格差が大きく，本邦における実態は不明である。

海外での研究では，単施設での SSRI 単剤内服母体から出生した重症な新生児不適応症候群の発生頻度は 8/60 と報告[2] されている。また，SSRI 内服母体から出生した重症な新生児呼吸障害である新生児遷延性肺高血圧症（persistent pulmonary hypertension of the newborn：PPHN）の発症頻度はメタ解析でオッズ比 2.5 程度[3] とされているものの，それぞれの研究ごとの PPHN の診断基準が不明確で，極軽度に肺高血圧が遷延する例を含んでいると考えられる。呼吸障害は SRI だけでなく併用薬として使用されるベンゾジアゼピン系薬剤の影響を示唆する報告[4] もある。

本邦における SRI 内服母体数については不明で，抗うつ薬や抗不安薬，睡眠導入薬として主にベンゾジアゼピン系薬剤の併用例，多剤併用例は比較的多いと考えられる。そして，SRI の使用薬剤の種類や併用薬の有無を含め，出生した新生児における新生児不適応症候群の発症頻度も明確でない。

目的

今回の検討では SRI を内服していた妊婦から出生した新生児における新生児不適応症候群として SRI の薬物の直接作用である新生児呼吸障害としての酸素投与と，SRI の薬物の離脱症状などが，母体使用薬剤や併用薬に依存するのかどうかなどの要因を検討する。

対象

独立行政法人国立病院機構（NHO）14 施設で 2014 年 3 月から 2018 年 8 月に出生した新生児のうち，妊娠第 3三半期に SRI を母体が内服していた双生児 2 組を含む新生児 62 名とその母体 60 名を対象とした。

方法

2017 年 4 月までの 3 年間は診療録などの記載を元に，後方視的に母体 51 例，新生児 53 例を調査した。以降は，研究についての同意を母もしくはその配偶者に得た上で 2018 年 8 月まで前方視的に母体 9 例と新生児 9 例について検討した。

妊娠第 3 三半期に母体が内服していた SRI について薬剤名，併用薬の有無と薬剤名，母体疾患名，分娩時の母体年齢，分娩方法（帝王切開，吸引分娩，誘発分娩）を調査した。

併用薬については，本邦で母体へ使用される薬剤の多くが記載されている「薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳」（第 2 版）[5] の医薬品のうち，SRI を除く抗うつ薬，抗躁薬，抗不安薬，睡眠薬，抗精神病薬，抗てんかん薬の項に記載されている新生児薬物離脱症候群（Neonatal Abstinence Syndrome：NAS）の発症可能性が考慮される医薬品を併用薬とした。

新生児については出生から退院時，もしくは生後 4 週まで検討した。新生児では，性別，出生時の在胎期間，出生体重，出生時の臍帯動脈血液ガス pH 値，酸素投与の有無と期間，気管挿管による人工換気の有無，新生児不適応症候群の有無（最高点とその日齢，項目），奇形の有無，合併疾患を調査した。新生児不適応症候群の離脱症状は NAS で利用されている磯部らのスコア（**表 1**）[6] に示される症状・所見が認められたものとし，最高点とその日齢，項目を確認した。

表 1．磯部らのスコア

症状と所見	点数	症状と所見	点数
A．中枢神経系		B．消化器系	
傾　眠	1	下　痢	2
筋緊張低下	1	嘔　吐	2
筋緊張増加	1	哺乳力不良	2
不安興奮状態 *1	3		
安静時の振戦	3	C．自律神経系	
興奮時の振戦	2	多　汗	1
易刺激性 *2	2	発　熱	1
痙　攣	5	その他 *3	
無呼吸発作	5		
多呼吸	1		

（文献6）より）

注：vital signを記録する時間外でも症状があれば項目にチェックする
*1：睡眠障害、哺乳後の啼泣、泣き続けること
*2：Moro反射の増強を含む
*3：その他の症状としては、頻回の欠伸、表皮剥離（鼻、膝、踵）、徐脈などに注意する

重症例は磯部らのスコア値の最高値が 8 点以上とした。診療録などの記録に磯部らのスコアを用いたかを確認した。

出生後の呼吸障害は，生後 10 分以降に吸入酸素を要したものを酸素投与ありと定義した。生後 10 分以降で吸入酸素濃度が 40%以上の高濃度酸素が投与された児については心臓超音波所見（構造異常，右左短絡など），鎮静の有無，一酸化窒素吸入療法の有無を確認した。「右左短絡を伴う呼吸障害」は酸素投与児のうち 1）吸入酸素濃度 40%以上の高濃度酸素吸入を要し，心臓超音波所見で三尖弁逆流を認め，卵円孔もしくは動脈管で右左短絡を確認したもので 2）治療のための鎮静を要する，もしくは，3）一酸化窒素（NO）吸入療法を要したものとした。

統計的検討は統計値については主に中央値と範囲を示した。呼吸障害としての酸素投与の有無，離脱症状の有無について，分娩方法，性別，併用薬の有無，3 剤以上の薬剤使用などの各種因子ついてχ二乗検定を用いて検討した。酸素使用の有無と離脱症状の有無について，その有無や違いで発症頻度に影響する 4 因子の性別，早産，分娩方法，3 剤以上の多剤併用についてロジスティック回帰分析を行った。p 値＜ 0.05 を有意とした。解析には GraphPad Prism version 6.05 for Windows, GraphPad Software , JMP version 8 for Windows, SAS Institute Japan を使用した。

NHO ネットワーク研究中央倫理委員会と各施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

結果

母体年齢は中央値（範囲）で 34（19－43）歳，母体分娩方法は誘発分娩 7 例と吸引分娩 5 例を含む経膣分娩が 39 例，帝王切開が 21 例であった。母体疾患では母体 60 例中，うつ病が 23 例，パニック障害は 18 例，全般性不安障害 7 例，強迫性障害 4 例，双極性障害 3 例，統合失調症 2 例，他 3 例であった。

新生児 62 名の母体使用 SRI は 6 剤であった（**表 2**）。母体使用の薬剤ごとの曝露された新生児数では，SSRI がセルトラリン 18 例, パロキセチン 16 例, エスシタロプラム 16 例, フルボキサミン 7 例であった。SNRI がとデュロキセチン 6 例, ベンラファキシン 1 例で，セルトラリンとデュロキセチン，セルトラリンとベンラファキシンの併用が各 1 例ずつあった。

新生児 62 名のうち早産は 15 例（24%）で，在胎期間，出生体重，臍帯動脈血 pH は中央値が各々 38 週 2 日，2871g ，7.29 であった（**表 3**）。外表奇形は 2 例に認め，1 例は多指症，1 例は不明であった。内臓奇形は認めなかった。合併疾患は 5 例に認め，気胸や感染症などの呼吸障害以外ではミルクアレルギーの発症を 1 例に認めた。

生後 10 分間以降の酸素投与例は 17 例（27%）で，そのうち早産児が 10 例であった。酸素投与例のリスク因子を検討した結果を示す（**表 4**）。早産での酸素使用例が有意に多かった（p ＜ 0.0001）。気管挿管による人工換気例は出生が在胎 27 週の早産児の 1 例，軽度の新生児仮死 1 例であった。

吸入酸素濃度を 40% 以上必要とした例は正期産児の 2 例で，うち 1 例で「右左短絡を伴う呼吸障害」と診断した。「右左短絡を伴う呼吸障害」と診断例の母体はフルボキサミン 50 ㎎を服用し，他の併用薬はなかった。この正期産児 2 例を除く正期産児の酸素中止時期はいずれも日齢 2 以内であった。

診療録などの記録に磯部らのスコアが使用されたものが 35 例であった。残りの 27 例については診療録などから後方視的に離脱症状は検討された。

磯部らのスコアの NAS 症状・所見が認められ，離脱症状を認めた新生児は 26 例で，このうち 8 点以上の重症例は 6 例であった（**表 3**）。離脱症状を認めた 26 例の磯部らのスコアの最高値の日齢は，2 例を除き日齢 0 ～日齢 5 であった。最高値をとった際の症状とその例数を示した（**表 5**）。12 例で易刺激性を認め，6 例ずつ筋緊張低下と筋緊張増加が認められた。痙攣，無呼吸発作例もそれぞれ 3 例，2 例に認められた。消化器系症状を 7 例，自律神経系症状を 4 例に

表 2．母体薬剤別人数 新生児，酸素投与，離脱症状

(n= 62)

薬剤名	新生児	酸素投与	離脱症状
セルトラリン	18	4	7
パロキセチン	16	4	6
エスシタロプラム	16	5	9
フルボキサミン	7	3	4
デュロキセチン	6	1	1
ベンラファキシン	1	0	0

重複例あり

認めた。

併用薬は 28 種類の薬剤が使用されていた。併用薬の使用は，62 例の対象のうち 51 例（82%）に見られた。ベンゾジアゼピン系薬剤の併用が多く，エチゾラム（14 例），アルプラゾラム（12 例），ブロマゼパム（6 例），フルニトラゼパム（5 例），ロフラゼプ酸エチル（5 例）の併用であった。他ではアリピプラゾール（6 例）の併用を多く認めた。

これらの併用薬と離脱症状との関係をχ二乗検定で検討した（**表 4**）。併用薬のない群（11 例）と，併用薬ありの群（51 例），ベンゾジアゼピン系薬剤の併用群（47 例），2 剤以上の併用薬（計 3 剤以上）の多剤併用群（26 例）とについてそれぞれ比較した。多剤併用群において離脱症状が 16/25（58%）で，併用薬無しの 2/11（18%）と比べ有意（p=0.027）に高率であった。また，重症例はいずれもベンゾジアゼピン系の薬剤もしくはアリピプラゾールの併用例であった。

性別（男児と女児），分娩方法（帝王切開と経腟分娩），

表 3．対象の新生児

(n= 62)

在胎期間	38週2日（27週6日-41週1日）*
出生体重	2871 g（1090-3860 g）*
低出生体重児	13 例（21.0% ）
男児	36 例（58.0% ）
帝王切開出生児	23 例（37.0% ）
早産児	15 例（24.2% ）
臍帯動脈血pH	7.29（7.04-7.36）*
酸素投与	17 例（早産 10例）（27.4% ）
高濃度酸素投与	2 例（正期産）（3.2% ）
離脱症状	26 例（41.9% ）
重症離脱症状	6 例（9.7% ）

*：中央値（範囲）

表 4．各種因子と酸素投与，離脱症状

(n= 62)

			酸素投与			離脱症状		
		n	あり	なし	p	あり	なし	p
性別	男児	36	13	23	0.071	19	17	0.042*
	女児	26	4	22		7	19	
分娩方法	帝王切開	23	8	15	0.456	11	12	0.470
	経腟分娩	39	9	30		15	24	
早産	早産	15	10	5	<0.0001*	7	8	0.669
	正期産	47	7	40		19	28	
併用薬	なし	11	1	10		2	9	
	あり	51	16	35	0.133	24	27	0.078
	ベンゾジアゼピン系	47	16	31	0.102	23	24	0.064
	多剤併用	26	8	18	0.160	15	11	0.027*

* 2群間のχ二乗検定 p＜0.05

早産の有無（早産と正期産）では性別で差を認め男児で 19/36（53%），女児で 7/26（27%）と男児に有意差をもって高率に離脱症状を認めた（p=0.042）。

ロジスティック回帰分析でも同様に，酸素投与については早産（調整オッズ比：13.9，95%信頼区間：3.02-63.7，p=0.0007）が有意な項目であった。離脱症状については男児（調整オッズ比：5.15，95%信頼区間：1.39-19.1，p=0.0061），3 剤以上の多剤併用（調整オッズ比：5.26，95%信頼区間：1.47-18.8，p=0.042）が有意な項目であった（**表 6**）。

新生児不適応症候群として，直接症状の酸素投与の有無と離脱症状との間には関連する因子の相違がみられた（**表 4, 表 6**）。

考察

母体のうつ病，不安神経症，パニック障害などに対して薬物療法として SRI の使用は決して珍しくなくないが，使用実態は不明である。今回我々は，第3三半期に SRI を使用した母体から出生した 62 例の新生児について検討した。SRI と他の薬剤との併用例が 82%と多く，その多くがベンゾジアゼピン系薬剤であることが示された。このことは，海外では比較的単剤で使用されることの多い SRI を含む抗うつ薬などによる新生児への影響についての結果を，そのままでは利用できないことを示した。今回の検討では，主に併用薬によって新生児不適応症候群の発症や重症度が異なるかどうかを検討した。今後さらに，本邦における多剤併用時の SRI 使用母体から出生した児の新生児不適応症候群についての検討が必要である。

SRI の新生児不適応症候群 [7] については，薬物の直接作用としての新生児呼吸障害としての酸素投与と薬物の離脱症状として磯部らのスコアを用いた NAS の症状・所見について検討した。

新生児呼吸障害については，母体の全般性不安障害を対象とした SRI とベンゾジアゼピン系薬剤の母体使用による新生児への影響のコーホート研究 [4] がある。そこではベンゾジアゼピン系薬剤の使用で帝王切開と人工換気が増加し，

表 5．新生児の症状・所見（最高値時）と人数

(n= 26)

症状と所見	人数		症状と所見	人数	
A. 中枢神経系			B. 消化器系		
傾　眠	3	(11.5%)	下　痢	1	(38.5%)
筋緊張低下	6	(23.1%)	嘔　吐	4	(15.4%)
筋緊張増加	6	(23.1%)	哺乳力不良	2	(7.7%)
不安興奮状態 *1	5	(19.2%)			
安静時の振戦	4	(15.4%)	C. 自律神経系		
興奮時の振戦	3	(11.5%)	多　汗	2	(7.7%)
易刺激性 *2	12	(46.2%)	発　熱	2	(7.7%)
痙　攣	3	(11.5%)	その他		
無呼吸発作	2	(7.7%)			
多呼吸	9	(34.6%)			

*1：睡眠障害、哺乳後の啼泣、泣き続けること　　*2：Moro反射の増強を含む

表 6．4 因子によるロジスティック回帰分析

	酸素投与				離脱症状			
因子	オッズ比	95%信頼区間	p値		オッズ比	95%信頼区間	p値	
早産	13.9	3.02-63.7	0.0007	*	1.18	0.31-4.44	0.9348	
男児	4.18	0.89-19.6	0.069		5.15	1.39-19.1	0.0061	*
多剤併用	2.30	0.55-9.66	0.254		5.26	1.47-18.8	0.042	*
帝王切開	1.34	0.31-5.79	0.717		0.93	0.28-3.18	0.717	

＊<0.05

SRI の使用で早産，新生児の呼吸補助が増加したと報告されている。今回，蘇生時の酸素使用を除外するために，出生後 10 分以降の酸素投与 17 例について検討した。早産例が 10 例（早産例の 67%），帝王切開例は 8 例（帝王切開例の 35%）であった。早産や帝王切開が多くなれば，新生児呼吸障害例は増加することが予想され，先の報告[4]にあるように母体 SRI 使用による早産増加，ベンゾジアゼピン系薬剤による帝王切開増加といった新生児呼吸障害のリスクは考慮する必要がある。χ二乗検定，ロジスティック回帰分析で，酸素投与では早産が有意な項目であった。

Apgar スコアについては特定の実施施設で信頼性が担保できないという指摘があり，今回の検討から除外した。母体 SSRI 使用によって新生児の Apgar スコアが低値をとり，Apgar スコア低値は適応障害の症状を反映しているという報告[8]がある。

分娩時の臍帯動脈血 pH を出生後に新生児呼吸障害や PPHN に進展することのある胎児アシデミアの指標として使用した。今回の検討例では重症なアシデミア例は認めなかった。「右左短絡を伴う呼吸障害」の診断については PPHN には相当しない比較的軽症の基準を設定した。母体 SRI 単剤（フルボキサミン）使用の 1 例で「右左短絡を伴う呼吸障害」を認めた。SSRI による PPHN 発症頻度の上昇は議論の余地がある。SSRI の影響があるという報告と関与しないという報告があり[9]，また最近のメタ解析ではオッズ比 2.5 とする報告[3]もある。実際に死亡例の報告はなく，おそらく PPHN としては軽症で，SSRI によるリスクは上昇するもののその頻度は 1% 未満と低い[10]。今回の「右左短絡を伴う呼吸障害」例を軽症の PPHN の範疇に数えるならば，その頻度は 1/62（1.6%）であった。

母体で SRI が使用された際に，酸素投与を必要とするような新生児呼吸障害には早産とともに，肺動脈血圧の低下が遅延する呼吸障害の可能性は考慮すべきであろう。

NAS のスコアについては，1975 年に Finnegan の報告[11]した麻薬の離脱症状として NAS のスコア（Finnegan スコア）が開発され，麻薬以外の抗けいれん薬や抗不安薬などによる NAS 症状についても利用されてきた。本邦では 1992 年度から実施された厚生省班研究において Finnegan スコアを簡略化し改変した磯部らのスコア[1]が使用されて，以降比較的広く利用されてきた。Finnegan スコアは 21 項目からなるためベッドサイドでの利用に難があり，簡略化した 12 項目からなる簡易 Finnegan スコアが提唱され，近年その妥当性についても検証されている[12]。今回使用した 14 項目からなる磯部らのスコアは簡易 Finnegan スコアとの類似性も高い。これらのスコアは経時的に NAS 症状・所見の有無を確認する方法で使用されるものである。

本研究の対象の新生児 62 例のうちの 35 例がこのスコアを用いて診療記録されていた。残りの後方視的に確認した 27 例では NAS ではない通常の新生児でも呈する症状については，診療記録への記載がないことで，症状・所見が検出できていない可能性がある。また，磯部らのスコア 1 点の症例も新生児不適応症候群としたが，この NAS 症状の診断の妥当性については考慮が必要である。

一般に Finnegan スコアおよび磯部らのスコア 8 点以上は児への治療介入の目安とされ，今回の検討では重症離脱症状の基準に磯部らのスコア 8 点以上を使用した。治療介入が考慮されるスコア 8 点以上の重症例 6 例についてはいずれもベンゾジアゼピン系もしくはアリピプラゾール併用例であった。併用薬のない SRI 単剤例の離脱症状は 11 例中 2 例に留まり，χ二乗検定，ロジスティック回帰分析では 3 剤以上の多剤併用例で離脱症状が有意に高率であった。このように NAS 症状・所見の出現は 3 剤以上の併用薬使用の影響があることが示唆され，配慮が必要である。

性差について，離脱症状を男児で有意に高率に認めた。男性（哺乳類の雄）において，テストステロン減少や日照時間の変化によって脳内オピオイドの離脱が起こり，アミンが減少することで，易刺激性などの症状が起こるという仮説（the irritable male syndrome）がある[13]。SRI 離脱による易刺激性を主症状にする離脱症状の発症は男児で高率であったが，この性差については今後の検討課題である。

今回検討した NAS 症状・所見では，易刺激性が 12 例と最も多く，痙攣が 3 例，無呼吸発作が 2 例に認められた。さらに不安興奮状態（5 例）や傾眠（3 例）の状態では新生児の哺乳が進みにくいことが予想された。また，消化器症状，自律神経症状の出現が 9 例，4 例と比較的多くみられた。ただし，今回の検討は症状・所見が最高値の時の症状の検討であり，経時的なそれぞれの症状の出現時期についても検討が必要である。

また，各種薬剤の服用量と最終内服からの分娩までの時間については考慮すべき点であるが，今回検討はできなかった。

海外では母体抗うつ薬の使用とその予後については多数の症例での調査が実施されており，妊娠経過や合併症への影響など広く研究されている。母体原疾患の影響についても母のうつ病と子供の自閉症スペクトラム障害との関係が指摘されている[14]。このような長期的な予後についての母体使用薬剤の影響に関する調査が必要で，新生児不適応症候群や NAS を発症した新生児についての長期予後の調査が求められている。

今回の検討で指摘したように母体 SRI 使用時に，早産が直接症状として酸素投与に，男児と多剤使用が NAS 症状・所見に影響が大きい点に注目した新生児管理が必要である。本研究の限界は，対象の多くが後向き検討で過去の診療録などの記録に基づく調査であり，観察記録されていない症状が検出できないこと，薬剤については処方内容に基づく検討であり服用タイミングから娩出までの時間はわからないこと，実際の服用の有無が確認できないこと，症例数が限定的で母体合併症などの児の症状へ影響する各種因子，特に併用薬の因子について充分な検討ができなかったことがあげられる。

まとめ

母体 SRI 使用による新生児呼吸障害には注意が必要で，まれに「右左短絡を認め，右心系の血圧低下が遅延する呼吸障害」を発症する可能性があること，および NAS 症状・所見では男児，多剤使用を考慮する必要がある。本研究が併用薬の使用が多い本邦での管理指針作成へ役立つことを期待する。

発表内容に関連し，開示すべき利益相反はない.
本研究は国立病院機構ネットワーク研究（H28-NHO（成育）-02）に寄った。UMIN 試験 ID は UMIN000026774 である。

謝辞

本研究の事務局担当の三浦圭代さん，NHO 各施設の薬剤師諸氏特に喜田孝史，朴井三矢，宮崎京子にはデータ収集，登録にあたり多くの協力をいただいき深謝いたします。また，研究実施に際し，帝京大学小児科伊藤直樹の助言，香川大学医学部小児科学講座岡田仁，加藤育子の各氏に統計解析の助言，摂南大学薬学部実践薬分野の小森浩二，小西麗子に校閲を戴きました。

文献

1) Rampono J, Simmer K, Ilett KF, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. Pharmacopsychiatry 2009; 42: 95-100.
2) Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 173-176.
3) Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; 348: f6932.
4) Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, Lipkind HS. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes. JAMA Psychiatry 2017; 74: 1145-1152.
5) 伊藤真也，村島温子（編）．薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳 第 2 版．南山堂，2014.
6) 磯部健一，河田興，日下隆，他．新生児離脱症候群の管理と薬物代謝 ―抗痙攣剤と向精神薬― 周産期学シンポ 1996; 14: 65-75
7) Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2013; 74: e309-320.
8) Corti S, Pileri P, Mazzocco MI, et al. Neonatal Outcomes in Maternal Depression in Relation to Intrauterine Drug Exposure. Front Pediatr 2019; 7: 309.
9) Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies. Am J Psychiatry 2012; 169: 134-140.
10) Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in Pregnancy: Effects on the Course of Pregnancy and the Offspring: How Far Are We from Having All the Answers? Int J Mol Sci 2019; 20: 2370.
11) Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. Addict Dis 1975; 2: 141-158.
12) Gomez-Pomar E, Finnegan LP, Devlin L, et al. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. BMJ Open 2017; 7: e016176.
13) Lincoln GA. The irritable male syndrome. Reprod Fertil Dev 2001; 13: 567-576.
14) Ayano G, Maravilla JC, Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2019; 248: 185-197.

GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬を含む糖尿病用薬を妊娠 21 週まで使用した 1 例 － 妊娠出産経過について －

喜田　孝史[1)]，物部　加容子[1)]，池上　洋平[1)]，山下　大輔[1)]，
粉川　俊則[1)]，本田　芳久[1)]，高倉　賢人[2)]
1）独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 薬剤部
2）独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 産婦人科

Maternal use of multiple diabetic medicine until 21 weeks of gestation, including GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor: A Case Report

Takashi Kida[1)], Kayoko Monobe[1)], Yohei Ikeue[1)], Daisuke Yamashita[1)], Toshinori Kokawa[1)], Yoshihisa Honda[1)], Kento Takakura[2)]
1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
2) Department of Gynecology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

要旨

緒言

動物実験のデータから，グルカゴン様ペプチド -1 類似体（GLP-1 受容体作動薬）やナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬（SGLT2 阻害薬）は妊婦に使用すべきではないとされている。そのため，これまでヒトの妊娠に及ぼす影響についての報告はほとんどない。今回，GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬を含む複数の糖尿病用薬を，妊娠が確認された 21 週まで使用した症例を経験したので報告する。

症例

42 歳女性，4 回経産婦であり，今回は自然妊娠であった。糖尿病を合併しており，近医にてメトホルミン，デュラグルチド，トホグリフロジンを，妊娠が確認される妊娠 21 週 0 日まで処方されていた。妊娠が確認された後，直ちにインスリンデテミルのみに切り替え，妊娠 24 週 0 日に京都医療センターに紹介された。妊娠期間中の血糖コントロールは良好に推移し，妊娠 39 週 2 日で経膣分娩で出産した。児の出生体重は 3422g，Apgar スコア 1 分値 8 点，5 分値 9 点であり，先天異常は確認されなかった。出生後一時的に酸素投与が必要であったが，血糖値は保たれており，その後の経過は良好であった。入院中に測定された児のビリルビン値，カルシウム値は基準範囲内であった。特に治療を有することなく，日齢 5 に退院となった。1 ヶ月健診においても母子共に異常は確認されなかった。

結論

今回の報告により，GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬を妊娠中に投与することの安全性が担保されたわけではないが，これらの薬剤を使用中に妊娠が確認された場合において，患者あるいは医療従事者への情報提供の一助となるのではないかと考える。

はじめに

妊娠中における血糖コントロールは，原則として胎盤通過性のないインスリンにて行う。国内では，スルホニル尿素（SU）類やビグアナイド類（主にメトホルミン）の妊婦への投与は禁忌であるが，海外では第 2 世代 SU 剤のグリベンクラミドやメトホルミンがコンプライアンス不良例などで使用されることがある。そのため，この 2 種類の薬剤については妊婦への使用報告が多い。一方，成人の 2 型糖尿病治療にはグルカゴン様ペプチド -1 類似体（GLP-1 受容体作動薬）やナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬（SGLT2 阻害薬）を使用する症例が増加しているが，国内外ともに，妊婦への使用報告はほとんどない。

今回，GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬を含む複数の糖尿病用薬を，妊娠が確認された 21 週まで使用した症例を経験したので報告する。

症例

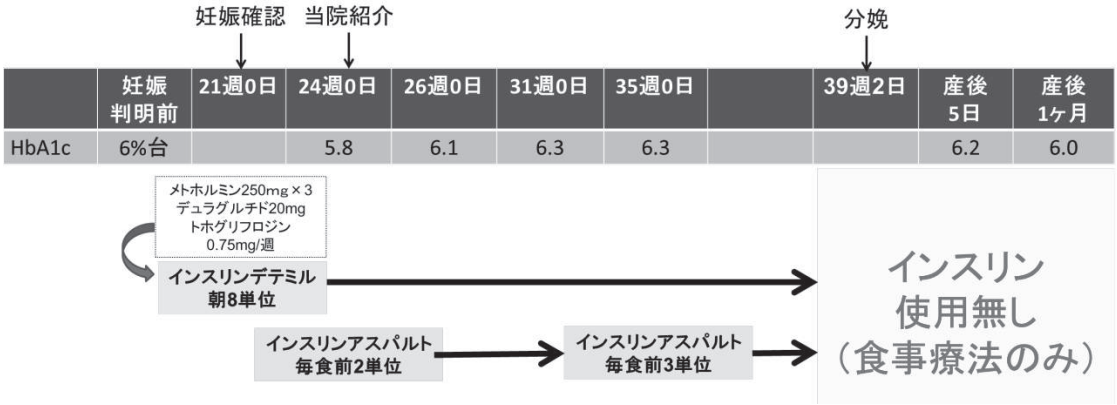
患者は 42 歳女性，4 回経産婦。糖尿病，脂質異常症及びうつ病を合併しており，近医の外来通院にて加療されていた。基礎治療として，糖尿病には X 年 10 月より，ビグアナイド薬：メトホルミン 750mg/ 日，GLP-1 受容体作動薬：デュラグルチド 0.75mg/ 週，SGLT2 阻害薬：トホグリフロジン 20mg/ 日が処方されていた。脂質異常症には X+1 年 4 月下旬より，アトルバスタチン 10mg/ 日が処方されていた。うつ病には X 年 9 月より，アリピプラゾール 3mg/ 日，デュロキセチン 20mg/ 日が処方されていた。近医への受診は 1 ヶ月～ 2 ヶ月に 1 回定期的に行われており，上記薬剤による治療効果は良好で，HbA1c は 6% 台で推移，総コレステロールや LDL は基準範囲内で推移，精神状態も安定していた。X+1 年 10 月下旬に，生理不順が長期持続するとのことで，近医とは別の産婦人科を受診した際に妊娠 21 週と診断された。妊娠が確認された後は，近医にて直ちに全ての薬剤が

中止され，インスリンデテミル 8 単位（1 日投与量）のみに切り替えられた。妊娠 24 週 0 日に地域周産期センターである京都医療センター（以下「当院」）へ紹介された。妊娠 24 週 0 日よりインスリンアスパルト毎食前 2 単位が追加投与され，妊娠 35 週 0 日よりインスリンアスパルト毎食前 3 単位に増量となったが，妊娠期間中，HbA1c は 6%台と血糖コントロールは良好に推移し，妊娠 39 週 2 日に経膣分娩にて出産した。分娩当日から退院日までの入院期間中，インスリンを使用せずに血糖コントロールは良好に推移し，産後 1 ヶ月の時点においても食事療法のみで血糖コントロールは良好であった（**図**）。うつ病及び脂質異常症についても，妊娠期間及び産後 1 ヶ月まで良好にコントロールされており，薬剤の再投与や新たな治療介入は必要としなかった。

妊婦健診での超音波検査は，妊娠 29 週 0 日から 37 週 0 日まで 2 週間に 1 度実施され，以後 39 週 0 日までは 1 週間に 1 度実施された。全ての期間において，推定児体重は胎児発育曲線の基準値内であった。羊水は適量で，胎動は良好であった。児の出生体重は 3422g であり，Apgar スコアは 1 分値 8 点，5 分値 9 点であった。出生時に目に見える部位に先天性の形態異常は確認されなかった。臍帯動脈血のイオン化 Ca は 1.45mmol/L であり，補正は不要であった。血糖値は出生後 2 時間値 96mg/dl であった。入院期間中，補液加療は必要とせず，母乳栄養のみで体重変動は問題なく経過した（**表**）。呼吸状態は出生 10 分後に酸素飽和度が一時的に 75%まで低下したが，酸素口元投与にて約 2 分で回復し，その後は酸素投与を必要としなかった。また，黄疸計によるビリルビン値は入院期間中，基準範囲内で推移し，光線療法を必要としなかった（**表**）。その他，特に治療を有することなく，日齢 5 に退院となった。1 ヶ月健診において体重変動や哺乳意欲，排便回数，音や光への反応などに異常はは確認されなかった。なお，当院では，家族の希望があれば，入院期間中の検体を用いてフェニルケトン尿症，ホモシステイン尿症，メイプルシロップ尿症，ガラクトース血症，クレチン症，先天性副腎過形成症などの先天性代謝異常検査を実施しているが，今回の検査では異常は認められなかった。

考察

今回の症例は，妊娠の確認が 21 週 0 日であったため，妊娠中期途中まで複数の薬剤が投与されたが，観察期間中，児に異常所見はみられなかった。投与された薬剤のうち，デュラグルチド及びトホグリフロジンの妊婦への投与例はほとんどな



図．　周産期の糖尿病薬の薬歴と HbA1c の経過

表．　観察期間中の体重，経皮ビリルビン濃度の推移

	日齢1	日齢2	日齢3	日齢4	日齢5	日齢32
	出生時				退院時	1ヶ月検診時
体重（g）	3422	3214	3168	3208	3270	5005
経皮ビリルビン濃度（mg/dl）	1.3	7.1	11.2	測定なし	測定なし	測定なし

いことから，今回の報告は意義があると考える。

妊娠が確認された時点で使用していた薬剤は，抗うつ薬であるアリピプラゾール，デュロキセチン，高脂血症治療薬であるアトルバスタチン，糖尿病治療薬であるメトホルミン（ビグアナイド薬），デュラグルチド（GLP-1 受容体作動薬），トホグリフロジン（SGLT2 阻害薬）であった。このうち，アリピプラゾール及びデュロキセチンについては，妊娠中の投与について，海外での複数の研究報告があること [1, 2, 3]，国内の添付文書でも妊婦への投与が有益性投与となっていることより使用例も多く，今回は検討を行わない。アトルバスタチンについては，「科学的根拠に基づく糖尿病診察ガイドライン 2013」（日本糖尿病学会）において妊娠前の投与中止が推奨されており，国内の添付文書でも妊婦への投与は催奇形性から禁忌である。これは 2004 年の FDA 報告 [4] で，アトルバスタチンを含む脂溶性のスタチン系薬剤と催奇形性の関連性が報告されたことが一つの根拠となっている。しかしながら，2013 年，2015 年の報告 [5, 6] では催奇形性は否定的であることから，今回は検討を行わない。メトホルミンについては，妊婦への投与は禁忌であるが，インスリン抵抗性が原因の不妊症に使用されており，海外の報告 [7, 8] から，妊娠中もメトホルミンを服用できる可能性が示唆されている。英国の国立医療技術評価機構（NICE）は 2015 年に血糖改善効果が潜在的リスクを上回る場合は，妊娠前及び妊娠中にメトホルミンを使用しても良いとされている。そのため，今回は検討を行わない。

一方，デュラグルチド及びトホグリフロジンについては，類薬を含めて妊婦への使用報告は限られている。デュラグルチドの類薬であるリラグルチドについては，妊娠が確認された妊娠初期に中止し，妊娠・分娩に問題なかったとの少数症例の報告 [9, 10] がある。デュラグルチドと同じインクレチン関連薬であるジデプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害剤では，使用例はあるものの妊婦での安全性は確立していない。トホグリフロジンの類薬であるエンパグリフロジンについては，妊娠が確認された妊娠初期に中止し，妊娠・分娩に問題がなかったとの少数症例の報告 [11] がある。しかしながら，いずれも短期間で投与が終了しており，21 週まで使用していた報告は我々が知る限りない。そのため，主治医に対しては，デュラグルチド及びトホグリフロジンについては妊婦での投与データが少ないことを情報提供し，慎重に妊娠経過，及び産後の児の様子を観察していく方針となった。

胎盤通過性の観点からは，デュラグルチドの分子量は約 63,000 であり，胎児への影響は少ないと考えられるが，トホグリフロジンの分子量は 404.45 であり，動物実験（ラット）でも通過性が報告されていることから，胎児に影響を及ぼした可能性は否定できない。ただし，2 剤共に胎盤形成前の 5 週～ 7 週の胎児への影響は不明であり，胎盤形成後にトホグリフロジンは移行したとして直接胎児への影響を確認することは困難である。そこで動物実験の報告を検討した。デュラグルチドはラット及びウサギで催奇形性は認められていないが，AUC に基づくと臨床用量の数十倍量を使用した場合に胎児の骨化変異が認められた他，ウサギで母動物の摂餌量減少及び体重低下に伴う胎児の体重低下が認められたとの報告 [12] がある。トホグリフロジンはラットで胎児への移行が報告されており [13]，類薬（エンパグリフロジン）の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により，腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告 [14] がある。そのため，児の骨変異や尿量，腎盂腎炎なども観察したが，明らかな異常は認められなかった。

今回の報告は，当院紹介前の治療歴が近医からの情報提供並びにお薬手帳からの情報のみであり，妊娠 24 週以前の詳細な経過が追えていないこと，妊娠が確認された時に使用していた薬剤が GLP-1 受容体作動薬，SGLT2 阻害薬以外にも複数あったこと，産後 1 ヶ月までの経過であることなどを考慮する必要があると考える。

今回の報告により，デュラグルチドをはじめとする GLP-1 受容体作動薬，トホグリフロジンをはじめとする SGLT2 阻害薬を妊娠中に投与することの安全性が担保されたわけではないが，本症例では生後 1 ヶ月時点で異常所見を認めなかった。これらの薬剤を使用中に妊娠が確認された場合において，患者あるいは医療従事者への情報提供の一助となるのではないかと考える。

文献

1) Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 607-613.
2) Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. Pharmaceuticals 2013; 6: 1221-1286.
3) Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. JAMA Psychiatry 2016; 73: 938-946.
4) Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. N Engl J Med 2004; 350: 1579-1582.
5) Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. BJOG 2013; 120: 463-471.
6) Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. B M J 2015; 350: h1035.
7) Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. B M J 2015;

350: h102.
8) Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2015 ; 3 : 778-786.
9) 生井 一之，加藤 泰一．リラグルチド投与中に妊娠し，強化インスリン療法に変更後，出産に至った 1 例 . 糖尿病 2013; 56: S-288.
10) Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. Diabet Med 2015; 32: e29-30.
11) Formoso G, Ginestra F, Di Dalmazi G, Consoli, Consoli A. Empagliflozin, metformin and insulin degludec, during pregnancy: a case report. Acta Diabetol 2018; 55: 759-761.
12) トルリシティ®インタビューフォーム
13) デベルザ®インタビューフォーム
14) ジャディアンス®インタビューフォーム

小児における筋弛緩薬の持続投与の現状調査

稲垣　彩美[1,3]，髙田　昂輔[1,3]，梅野　頌子[1,3]，縄田　修一[1,3]，藤井　隆成[2]，
宮原　義典[2]，石野　幸三[2]，富田　英[2]，峯村　純子[1,3]，佐々木　忠徳[3]
1）昭和大学横浜市北部病院 薬剤部，2）昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター，
3）昭和大学薬学部 病院薬剤学講座

Survey of neuromuscular blockade by continuous infusion in pediatrics

Ayami Inagaki[1,3], Kosuke Takata[1,3], Shoko Umeno[1,3], Shuichi Nawata[1,3], Takanari Fujii[2],
Yoshinori Miyahara[2], Kozo Ishino[2], Hideshi Tomita[2], Atsuko Minemura[2], Tadanori Sasaki[1,3]
1) Department of Pharmacy, Showa University Northern Yokohama Hospital
2) Showa University Hospital, Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center
3) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

要旨

【背景】小児の心臓外科の術後管理として筋弛緩薬の持続投与が必要となる場合がある。しかし，筋弛緩薬持続投与の小児における安全性，有効性，投与時間，投与量の妥当性を評価した報告は少ない。そこで，小児心臓外科手術後に用いる筋弛緩薬の使用状況を把握し，今後の適正使用につなげることを目的に実態調査を行った。

【方法】2011 年 1 月から 2017 年 3 月までに昭和大学横浜市北部病院循環器センターにおいて心臓外科手術を受け，術後に筋弛緩薬が投与された 15 歳未満の症例を診療録より後方視的に調査した。術後投与された筋弛緩薬，投与方法，持続投与の総投与時間および総投与量などを薬剤ごとに比較した。

【結果】全手術症例数 973 症例のうち，術後に筋弛緩薬が投与された症例は 186 症例であり，76 症例はベクロニウム，110 症例はロクロニウムが投与された。対象となるベクロニウム群 51 症例のうち，持続投与は 45 症例であった。ロクロニウム群 74 症例のうち，持続投与は 71 症例であった。総投与時間は，薬剤間に有意差はなかった。持続投与の総投与量に関しては，ベクロニウム群の中央値は 7.4 (0.2 − 79.5) mg/kg，ロクロニウム群の中央値は 22.9 (0.9 − 483.9) mg/kg であった。

【考察】今回の調査より，小児心臓外科手術後における筋弛緩薬の使用状況を明らかにした。総投与時間に明らかな差はなかった。総投与量に関して，ベクロニウムは標準とされる投与量と比較すると多かったのに対し，ロクロニウムは少なかった。今後は，持続投与の総投与時間および総投与量と，年齢や性別，重症度，合併症などとの関連性に関する検討が必要と考えられる。

緒言

小児心臓外科手術を必要とする多くの症例は，心室中隔欠損症などの先天性心疾患を抱えている。先天性心疾患は，2 歳までに心臓カテーテルや心臓外科手術が必要になることが多い。このような心臓外科手術を必要とする小児では，全身麻酔下による人工呼吸器管理が必要のため，通常は麻酔導入時と手術中必要時に筋弛緩薬の単回静注が行われる[1]。しかしながら，心臓外科手術を受けた一部の小児では手術中に加えて術後管理として筋弛緩薬の持続投与が必要となる場合がある。

手術中などに使用される筋弛緩薬としては，ベクロニウム，ロクロニウムなどがあげられる[1]。ベクロニウムの効能・効果は，「麻酔時の筋弛緩，気管内挿管時の筋弛緩」であり，用法は「静脈内投与」である[2]。一方で，ロクロニウムの添付文書に記載されている効能・効果も，「麻酔時の筋弛緩，気管挿管時の筋弛緩」であるが，用法は「静脈内投与，持続注入」である[3]。ロクロニウムに関しては，持続注入の適応はあるものの，安全性の検討は単回静脈内投与におけるものが多い[4]。

米国での筋弛緩薬の持続投与に関する報告で，成人において早期の急性呼吸促迫症候群など一部の疾患に対して推奨されている[5]。また英国では，小児において神経筋遮断を必要とする重篤な症例に対し，筋弛緩薬持続投与の使用は推奨されているが，推奨度は低く筋委縮や褥瘡などの合併症の可能性も示唆されている[6]。

本邦では，手術中における持続投与は成人・小児共にロクロニウム，ベクロニウムはガイドラインに記載があり，安全性や有効性は確立している[1]。しかしながら，術後管理での小児を対象とした筋弛緩薬持続投与の安全性，有効性，投与時間，投与量の妥当性を評価した報告はほとんどない。

昭和大学横浜市北部病院循環器センターでは，先天性心疾患の心臓手術を実施している。そこで，当院の循環器センターにて心臓外科手術を行った小児を対象とし，術後管理として用いる筋弛緩薬の使用状況を把握し，今後の適正使用につなげることを目的に実態調査を行った。

方法

2011 年 1 月から 2017 年 3 月までに，昭和大学横浜市北部病院循環器センターにおいて，心臓外科手術を受けた 15 歳未満の小児 973 症例のうち，術日以降に筋弛緩薬が投与された症例を対象とした。なお，除外基準は投与方法・投与速度の明確な記載がなかった症例，術前に単回投与，もしくは術前より継続して持続投与が行われていた症例とした。研究デザインは，後方視的に診療録調査とした。

出生後 28 日未満を新生児，28 日以上 1 歳未満を乳児，1 歳以上 6 歳未満を幼児，6 歳以上を学童と定義した。症例数，年齢，投与薬剤，投与方法，持続投与の総投与時間，持続投与の総投与量および使用症例数の経年変化を筋弛緩薬ごとに比較した。ただし，手術を 2 回以上受けている症例に関しては，手術ごとに 1 症例とした。総投与時間の比較にはウィルコクソンの順位和検定を用いた。p 値は両側検定により 0.05 未満で有意であると判断した。検定は JMP Pro ver.14.0 のソフトウェアを使用した。

本研究は，昭和大学横浜市北部病院臨床試験審査委員会（17H062）の承認を得て実施した。

結果

手術を受けた 973 症例中，術後に筋弛緩薬が投与された症例は 186 症例であり，76 症例はベクロニウム，110 症例はロクロニウムが投与された。ベクロニウム，ロクロニウム以外の筋弛緩薬の投与はなかった。除外基準にはベクロニウム 25 症例，ロクロニウム 36 症例が該当した。

対象となるベクロニウム群 51 症例のうち，45 症例が持続投与であり，6 症例が単回静注であった。また，ロクロニウム群 74 症例のうち，71 症例が持続投与であり，3 症例が単回静注であった（**図 1**）。

持続投与症例の年齢分類は，ベクロニウム群では新生児が 13 症例，乳児が 22 症例，幼児が 10 症例であり，学童はいなかった。ロクロニウム群では新生児が 19 症例，乳児が 42 症例，幼児が 6 症例であり，学童が4症例であった（**表 1**）。

持続投与の総投与時間に関しては，ベクロニウム群の中央値は 58.7（7.2 － 471.7）時間，ロクロニウム群の中央値は 67.2（5.1 － 2010.9）時間であった（**表 2**）。薬剤間に有意差はなかった。持続投与の総投与量に関しては，ベクロニウムは中央値として 7.4（0.2 － 79.5）mg/kg，ロクロニウムは中央値として 22.9（0.9 － 483.9）mg/kg であった（**表 2**）。

使用症例数の経年変化では，2011 年はベクロニウム群 21 症例，ロクロニウム群 0 症例であったのに対し，2016 年ではベクロニウム群 0 症例，ロクロニウム群 20 症例であった（**図 2**）。

考察

今回の調査より，当院における小児心臓外科手術後における筋弛緩薬の使用状況を明らかにした。術後に筋弛緩薬の持続投与を実施していた症例は，ベクロニウムでは 76 症

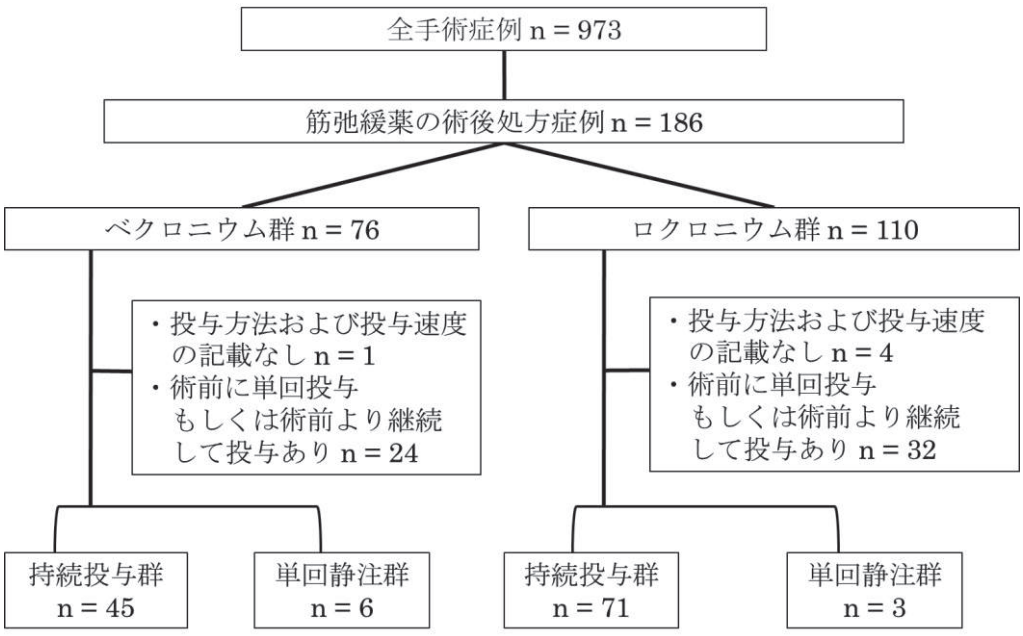


図 1．患者背景

表１．　持続投与症例の年齢分類

	ベクロニウム (n = 45)	ロクロニウム (n = 71)
新生児　(28日未満)	13	19
乳児　(28日以上1歳未満)	22	42
幼児　(1歳以上6歳未満)	10	6
学童　(6歳以上)	0	4

表２．　持続投与における総投与時間と総投与量

	ベクロニウム (n = 45)	ロクロニウム (n = 71)	p 値
総投与時間			
中央値　(hr)	58.7	67.2	0.81
(最小 － 最大)	(7.2 - 471.7)	(5.1 - 2010.9)	
総投与量			
中央値　(mg/kg)	7.4	22.9	
(最小 － 最大)	(0.2 - 79.5)	(0.9 - 483.9)	
投与速度への換算	2.1 μg/kg/分	5.8 μg/kg/分	
標準投与量	0.8-1.7 μg/kg/分	7.0 μg/kg/分	

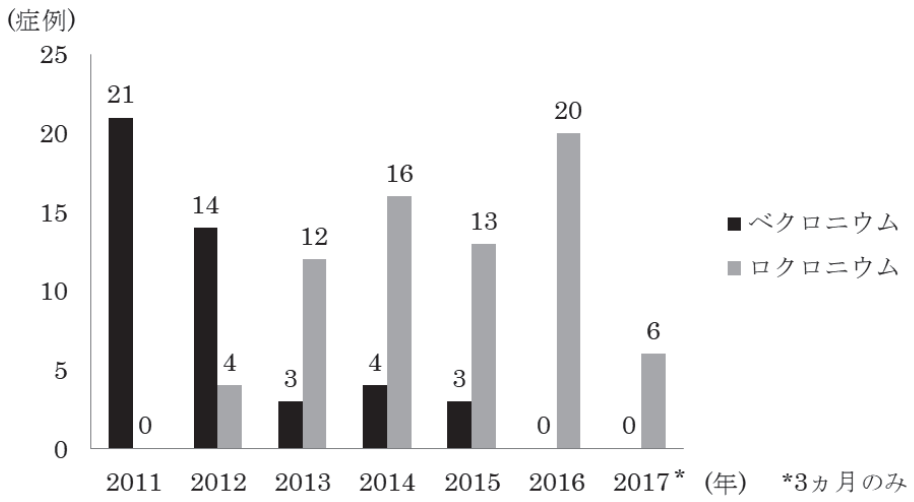


図２．　ベクロニウムとロクロニウムの使用症例数の経年変化

例のうち 45 症例（59 %），ロクロニウムでは 110 症例のうち 71 症例（65 %）であり約 60% を占めた。このように，当院では筋弛緩薬を気管挿管時の単回静注だけではなく，術後管理として持続投与している症例が多数みられた。

対象症例が，新生児・乳児・幼児に多くみられた理由としては，対象疾患は 2 歳までに心臓外科手術が必要になることが多いためと考えられる。

持続投与の総投与時間に関して，薬剤間に有意差はなかった。いずれの薬剤においても症例ごとにおける総投与時間のばらつきは大きかった。原因としては，症例ごとに人工呼吸器管理を必要とする期間に相違があったことが考えられる。今回の調査では，各症例の人工呼吸器管理を必要とする要因は明らかにならなかったため，さらなる使用状況の調査が必要である。総投与量は，投与速度に換算してベクロニウムは 2.1 μg/kg/ 分であり，持続静脈内注入として標準とされている速度（0.8 ～ 1.7μg/kg/ 分）と比較すると多かった [6]。一方でロクロニウムは 5.8 μg/kg/ 分であり，持続静脈内注入として標準とされている速度（7μg/kg/ 分）と比較すると少なかった [3]。今回の調査では，ベクロニウムが通常投与量より多かった理由が明らかにならなかったため，さらなる使用状況の調査が必要である。

使用症例数の経年変化では，ベクロニウムの症例数が年々低下し，ロクロニウムの症例数が上昇していた。各薬剤の製造販売承認はベクロニウムが 1988 年 8 月，ロクロニウムが 2007 年 10 月であり，後から販売されたロクロニウムは，ベクロニウムと比べ効力は弱くなるが，作用発現が速くなることや，持続注入の適応があることなどから使用量が増えていることが考えられる [4]。

今回の調査では，副作用の発生状況は検討しなかった。筋弛緩薬の副作用としては，添付文書の重大な副作用に記載されている，アナフィラキシーや横紋筋融解症，またその他の副作用に記載されている，心拍数増加，血圧上昇，血圧低下，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加などがある [3]。心臓外科手術後の合併症としては，電解質異常や感染症，不整脈などが考えられる。今後の課題として，持続投与の総投与時間および総投与量と，年齢や性別，対象疾患の重症度，副作用，合併症などとの関連性の検討が必要である。

参考文献

1) 公益社団法人日本麻酔科学会（編）．麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン．第 3 版，2018 年 10 月改訂
2) 富士製薬工業株式会社．ベクロニウム静注用®添付文書．第 11 版，2016 年 3 月改訂
3) MSD株式会社．エスラックス静注®添付文書．第 8 版，2016 年 3 月改訂
4) MSD株式会社：エスラックス静注®インタビューフォーム．第 8 版．2016 年 3 月改訂
5) Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Ne uromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. Crit Care Med. 2016; 44: 2079-2103.
6) Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. Paediatr Anaesth 2007; 9: 881-887.

味覚試験による小児用抗菌薬の院内採用方法の検討

十川　友那[1)]，篠永　浩[1)]，原田　典和[1)]，加地　努[1)]，向井　栄治[1)]，
辻　慶紀[2)]，古田島　希江[2)]，大橋　育子[2)]，島内　泰宏[2)]，佐々木　剛[2)]
1) 三豊総合病院 薬剤部，2) 同小児科

Examination of method of adopting antibiotics for children by taste testing

Tomona Sogo[1)]，Hiroshi Shinonaga[1)]，Norikazu Harada[1)]，Tsutomu Kaji[1)]，Eiji Mukai[1)]，
Yoshinori Tsuji[2)]，Kie Kotajima[2)]，Ikuko Ohashi[2)]，Yasuhiro Shimanouti[2)]，Tsuyoshi Sasaki[2)]
1) Department of Pharmacy, Mitoyo General Hospital，2) Department of Pediatrics, Mitoyo General Hospital

要旨

小児感染症で繁用されるドライシロップ（以下DS）や細粒の抗菌剤は，苦味などを理由とする拒薬がしばしば発生する。今回クラリスロマイシンDS（以下CAM‐DS）とセフジトレンピボキシル細粒（以下CDTR‐PI細粒）を先発品から後発品へ切り替える際に院内で味覚試験を行い，採用薬選定の根拠としたのでその概要を報告する。

三豊総合病院（以下，当院）に勤務する小児科医師 5 名，薬剤師 15 名を被験者として先発品および今回対象とした後発品各 5 社の製剤をそれぞれ 0.5g ずつ内服し，『甘味』，『苦味』，『溶けやすさ』，『後味』，『飲みやすさ』を 5 段階で評価した。『飲みやすさ』を目的変数とし，『甘味』，『苦味』，『溶けやすさ』，『後味』を説明変数として重回帰分析を行い，相関の強さを標準偏回帰係数として算出し $p < 0.05$ を有意とした。各製剤の飲みやすさの平均値にて採用品を検討した。

今回の味覚試験の結果より，『飲みやすさ』に最も影響する要因はCAM‐DSでは『苦味』，CDTR‐PI細粒では『後味』であった。両剤とも甘味の関与は小さく，甘味剤の添加のみでは飲みやすさは向上しないと考えられた。当院ではすでに後発品採用時に各製剤の先発品との同等性，製剤的有意性を考慮しているが，これまで選考者の主観に頼っていた「味」についても客観的基準として加える事が出来た。成人と小児では味覚に差があるとされる事から小児患者での評価についても今後行う。

はじめに

小児用製剤は服薬を容易にするために様々な製剤学的工夫が施された散剤や液剤が市販されている。中でも小児感染症で繁用されるマクロライド系抗菌薬やセフェム系抗菌薬のドライシロップ剤（以下DS）や細粒剤は苦みが強いとされており，苦みに対する製剤的工夫が施された様々な後発品[1)]が市販されてきた。小児の場合，成長過程において味や匂いに好みが生じるため，3 歳以下で多いとされる服薬拒否[2)]を避けるためにも抗菌薬後発品の採用にあたっては，アドヒアランスの向上が望める服用性を有する薬剤を選定することが課題となる。2016 年 4 月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが策定され 2018 年診療報酬改定では小児の抗菌薬適正使用を評価するため小児抗菌薬適正使用加算も新設された。AMR対策の観点からも小児感染症では服薬アドヒアランスの向上が重要であり，これまで行っていなかった味覚試験を実施することで，その結果を含めて後発品の選定を行うこととした。今回，当院において後発品への切り替え採用を行っていなかったクラリスロマイシンドライシロップ（以下CAM‐DS）およびセフジトレンピボキシル（以下CDTR‐PI）細粒の両剤において先発品とそれぞれ 5 種類の後発品を用いて味覚試験を行い，小児の飲みやすさに影響を与える因子について検討を行った。その後，採用薬選定に関わる検討を実施したので報告する。

方法

1．味覚試験

当院小児科医師 5 名，薬剤師 15 名を対象とし，シングルブラインド法を用いて試験を実施した。試料として，CAM‐DSの先発品および後発品 5 製品（A～E），CDTR‐PI細粒の先発品および後発品 5 製品（a ～ e）各 0.5 gずつ分包したものを使用した。今回使用した各製品の性状については**表 1** に示す。評価項目については個別の服用感として『甘味』，『苦味』，『溶けやすさ』，『後味』の 4 項目，総合的な服用感として『飲みやすさ』を加えた計 5 項目とし，それぞれに対し Likert scale を用いた 5 段階にて評価した。あらかじめ表記した値をスコア化し，『苦み』に関しては苦みを少なく感じたものに高得点が付くように逆処理を行った。味覚試験時に使用した Likert scale については**表 2** に示す。

服用方法を統一するために，

①試料は粉のまま舌の上にのせて口腔内で溶かした後，水で服用。

②『後味』については服用 5 分後の後味を評価することとし，その間飲水・飲食は禁止。

③各製品の服用については最低 30 分以上空けて水で口直しをした後に実施。

と指定した。評価項目への判断が困難な場合は評価不可の解答を可とし，結果より削除することとした。

表 1．各製剤の添付文書に記載されている性状

CAM-DS	
先発品	微赤白色の粉末
後発品A	白色の粉末状又は粒状で、ストロベリー様の芳香があり、味は甘い
後発品B	白色の粉末で、味は甘い
後発品C	微黄白色～微褐色の微粒又は粉末。においはないか又はわずかに特異なにおいがあり、味は甘い
後発品D	白色～帯黄白色の粉末で、特異な芳香があり、味は甘い
後発品E	白色の粉末状又は粒状で、ストロベリー様の芳香があり、味は甘い

CDTR-PI細粒	
先発品	だいだい色。甘味及びわずかな苦味、芳香
後発品a	だいだい色の細粒。芳香を有する
後発品b	だいだい色の細粒で、芳香を有し、味は甘く、わずかに苦い
後発品c	だいだい色の細粒で、芳香を有し、味は甘く、わずかに苦い
後発品d	だいだい色の細粒で、芳香を有し、味は甘味、わずかな酸味及びわずかな苦味がある
後発品e	だいだい色、芳香を有する

表 2．味覚試験時に使用した Likert scale

商品名	甘味	苦味(右ほど苦味が強い)	溶けやすさ	後味	飲みやすさ
先発品	1 2 3 4 5 甘くない　甘い　とても甘い やや甘い　かなり甘い	1 2 3 4 5 苦くない　苦い　とても苦い やや苦い　かなり苦い	1 2 3 4 5 溶けにくい　どちらでもない　溶けやすい やや溶けにくい　やや溶けやすい	1 2 3 4 5 とても悪い　どちらでもない　とても良い 悪い　良い	1 2 3 4 5 飲みにくい　どちらでもない　飲みやすい やや飲みにくい　やや飲みやすい
後発品 A	1 2 3 4 5 甘くない　甘い　とても甘い やや甘い　かなり甘い	1 2 3 4 5 苦くない　苦い　とても苦い やや苦い　かなり苦い	1 2 3 4 5 溶けにくい　どちらでもない　溶けやすい やや溶けにくい　やや溶けやすい	1 2 3 4 5 とても悪い　どちらでもない　とても良い 悪い　良い	1 2 3 4 5 飲みにくい　どちらでもない　飲みやすい やや飲みにくい　やや飲みやすい
後発品 B	1 2 3 4 5 甘くない　甘い　とても甘い やや甘い　かなり甘い	1 2 3 4 5 苦くない　苦い　とても苦い やや苦い　かなり苦い	1 2 3 4 5 溶けにくい　どちらでもない　溶けやすい やや溶けにくい　やや溶けやすい	1 2 3 4 5 とても悪い　どちらでもない　とても良い 悪い　良い	1 2 3 4 5 飲みにくい　どちらでもない　飲みやすい やや飲みにくい　やや飲みやすい
後発品 C	1 2 3 4 5 甘くない　甘い　とても甘い やや甘い　かなり甘い	1 2 3 4 5 苦くない　苦い　とても苦い やや苦い　かなり苦い	1 2 3 4 5 溶けにくい　どちらでもない　溶けやすい やや溶けにくい　やや溶けやすい	1 2 3 4 5 とても悪い　どちらでもない　とても良い 悪い　良い	1 2 3 4 5 飲みにくい　どちらでもない　飲みやすい やや飲みにくい　やや飲みやすい
後発品 D	1 2 3 4 5 甘くない　甘い　とても甘い やや甘い　かなり甘い	1 2 3 4 5 苦くない　苦い　とても苦い やや苦い　かなり苦い	1 2 3 4 5 溶けにくい　どちらでもない　溶けやすい やや溶けにくい　やや溶けやすい	1 2 3 4 5 とても悪い　どちらでもない　とても良い 悪い　良い	1 2 3 4 5 飲みにくい　どちらでもない　飲みやすい やや飲みにくい　やや飲みやすい
後発品 E	1 2 3 4 5 甘くない　甘い　とても甘い やや甘い　かなり甘い	1 2 3 4 5 苦くない　苦い　とても苦い やや苦い　かなり苦い	1 2 3 4 5 溶けにくい　どちらでもない　溶けやすい やや溶けにくい　やや溶けやすい	1 2 3 4 5 とても悪い　どちらでもない　とても良い 悪い　良い	1 2 3 4 5 飲みにくい　どちらでもない　飲みやすい やや飲みにくい　やや飲みやすい

2．統計解析

『甘味』,『苦味』,『溶けやすさ』,『後味』,『飲みやすさ』の相関関係について Spearman の順位相関係数を用いて検討した。次に『飲みやすさ』を目的変数とし,『甘味』,『苦み』,『溶けやすさ』,『後味』を説明変数として，重回帰分析を行った。『飲みやすさ』に対する説明変数の影響度を標準偏回帰係数として算出し，有意水準 5%未満とした。統計処理は StatMate Ⅴを用いた。

3．採用薬選定方法

味覚試験の評価項目における各スコアおよび重回帰分析の結果を元に，CAM‐DS，CDTR‐PI細粒それぞれにおいて目的変数である『飲みやすさ』の平均スコア，説明変数の中で最も標準偏回帰係数が大きかった変数の平均スコアをグラフにした。

結果

1．味覚試験の結果

各薬剤それぞれの評価項目における平均スコアについては**表 3** に示す。CAM‐DSについては『甘味』,『溶けやすさ』に 18 名の回答,『苦味』,『後味』,『飲みやすさ』に 19 名の回答が得られた。『甘味』の平均スコアは先発品，後発品ともに低い傾向が見られ,『苦味』,『後味』『飲みやすさ』に関しては先発品，後発品間で平均スコアにばらつきが見られた。CDTR‐PI細粒については『甘味』,『苦味』,『飲みやすさ』,『後味』に 19 名の回答,『溶けやすさ』に 18 名の回答が得られた。『甘味』については後発品が先発品に比べ平均スコアが高く,『後味』,『飲みやすさ』については先発品が後発品よりも平均スコアが高い傾向が見られた。

2．統計解析結果

Spearman の順位相関係数の結果について**表 4** に示す。

CAM‐DSでは『飲みやすさ』との相関係数は『甘味』0.382,『苦味』0.745,『溶けやすさ』0.470,『後味』0.738 であり，各変数とも有意な相関が得られた。($p < 0.001$) 中でも,『飲みやすさ』と『苦味』および『後味』については強い相関が得られた。

CDTR‐PI細粒では『飲みやすさ』との相関係数は『甘味』

-0.298,『苦味』0.492,『溶けやすさ』0.457,『後味』0.684であり,『甘味』については負の相関を示した。

重回帰分析の結果について標準偏回帰係数と 95%信頼区間の結果について**表 5** に示す。

CAM - DSについて『甘味』以外の『苦味』,『溶けやすさ』,『後味』については『飲みやすさ』と有意に関する要因として抽出された。そのうち『苦味』の標準偏回帰係数が 0.428 と最も大きい値であった。

CDTR - PI細粒についても『甘味』以外の『苦味』,『溶けやすさ』,『後味』について『飲みやすさ』と有意に関係する要因として抽出された。そのうち『後味』の標準偏回帰係数が 0.471 と最も大きい値であった。

3．採用薬の選定

CAM - DS，CDTR - PI細粒それぞれの飲みやすさの平均スコア及び標準回帰係数が最も大きかった変数の平均スコアを標準偏差（SD）とともに**図 1** ～**図 4** に示す。

CAM - DSに関して，『飲みやすさ』の平均スコア（平均値±SD）は先発品と比較して後発品Cが高い結果となった。重回帰分析の結果より『飲みやすさ』に最も影響を与えていると思われる『苦味』の平均スコアについても先発品と比較して後発品Cで苦味が弱い結果となった。

同様にCDTR - PI細粒に関して，『飲みやすさ』の平均スコアは先発品が最も高く，後発品 a ～ e では先発品に比べ平均スコアが低い結果となった。また，『飲みやすさ』に最も影響を与えていると思われる『後味』の平均スコアは，他の

表 3．味覚試験における各薬剤の評価項目における平均スコア

CAM-DSの各項目における平均スコア

	先発品	後発品A	後発品B	後発品C	後発品D	後発品E
甘味	2.72	2.67	2.28	3.06	3.06	2.56
苦味	4.21	3.68	3.05	4.42	4.21	3.58
溶けやすさ	2.94	3.72	3.78	3.78	3.94	3.94
後味	2.84	2.89	2.11	3.58	3.58	2.58
飲みやすさ	3.21	3.32	2.16	4.00	3.95	3.26

CDTR-PIの各項目における平均スコア

	先発品	後発品a	後発品b	後発品c	後発品d	後発品e
甘味	2.89	3.16	3.42	3.63	3.58	2.89
苦味	3.68	3.26	3.63	3.95	3.84	3.42
溶けやすさ	3.94	4.22	3.50	3.28	3.83	4.00
後味	3.37	2.58	2.74	2.79	3.26	3.00
飲みやすさ	3.58	2.89	2.84	2.95	3.26	3.47

表 4．Spearman の順位相関係数における結果

CAM-DSの各変数の相関係数

	甘味	苦味	溶けやすさ	後味	飲みやすさ
甘味					
苦味	0.263**				
溶けやすさ	0.353***	0.085			
後味	0.353***	0.726***	0.138		
飲みやすさ	0.382***	0.745***	0.470***	0.738***	

CDTR-PIの各変数の相関係数

	甘味	苦味	溶けやすさ	後味	飲みやすさ
甘味					
苦味	0.110				
溶けやすさ	-0.281**	0.061***			
後味	-0.219*	0.516***	0.213*		
飲みやすさ	-0.298**	0.492***	0.457***	0.684***	

*p＜0.05、**p＜0.01、***p＜0.001

後発品 5 製品と比較し先発品が最も高い結果となった。

以上の結果より，CAM - DSについては後発品C，CDTR - PI細粒では先発品が小児の服用アドヒアランスを向上させる可能性が高いという結果を当院の薬事委員会に検討資料として提出し，審議の結果承認された。

考察

今回の結果よりCAM - DS，CDTR - PI細粒ともに『甘味』の平均スコアは先発品，後発品いずれも低かった。重回帰分析の結果からも『飲みやすさ』への影響は小さいという結果を考慮すると甘味剤の添加のみでは飲みやすさは向上しないと考えられる。両薬剤の添付文書に記載されている性状では『甘味』の記載がされているが，この内容からは『飲みやすさ』を推測する事は困難であると考える。CAM - DSでは従来より問題となっている『苦味』が『飲みやすさ』へ最も影響している結果が得られた。これまでにもCAM - DSの『苦味』の評価に対する調査[3, 4]が行われてきたが，今回の調査結果からも後発品間で平均スコアにばらつきが見られており，後発品選定の際には服用感などの情報を積極的に収集[1, 4]する必要があると考える。CDTR - PI細粒では『苦味』が

表５．飲みやすさに影響を与える因子の抽出

	CAM-DS		CDTR-PI	
	標準偏回帰係数	95%信頼区間	標準偏回帰係数	95%信頼区間
甘味	0.112	-0.005～0.315	-0.102	-0.277～0.037
苦味	0.428***	0.337～0.684	0.252***	0.133～0.506
溶けやすさ	0.233***	0.132～0.394	0.306***	0.188～0.462
後味	0.317***	0.186～0.537	0.471***	0.392～0.766
自由度調整済み決定係数	0.68		0.59	

***p＜0.001　n＝108

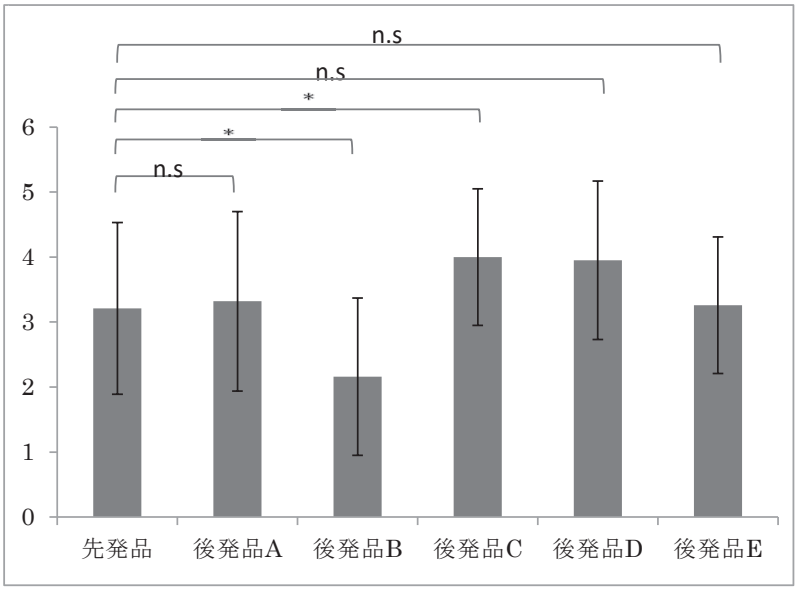


図１．CAM-DS における飲みやすさの平均と標準偏差　　*<0.05

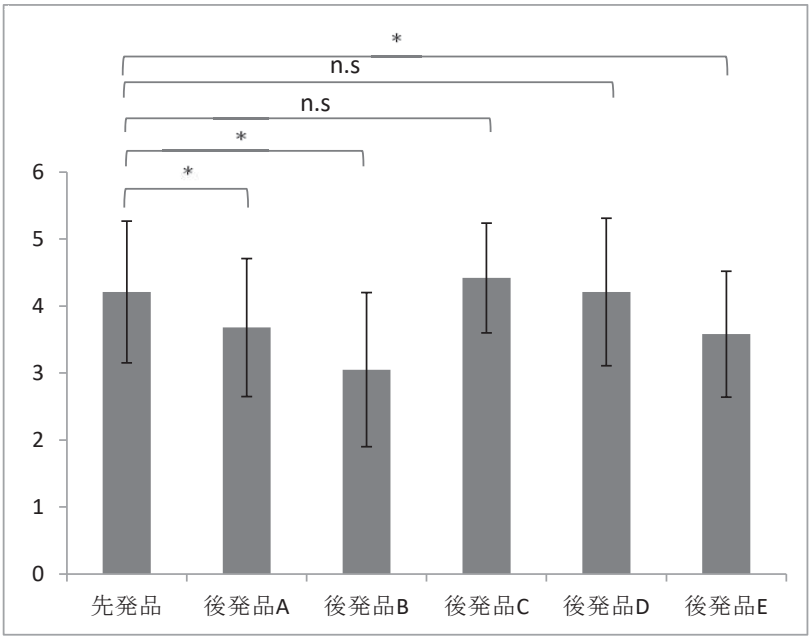


図 2．CAM-DS における苦味の平均スコアと標準偏差　　*<0.05

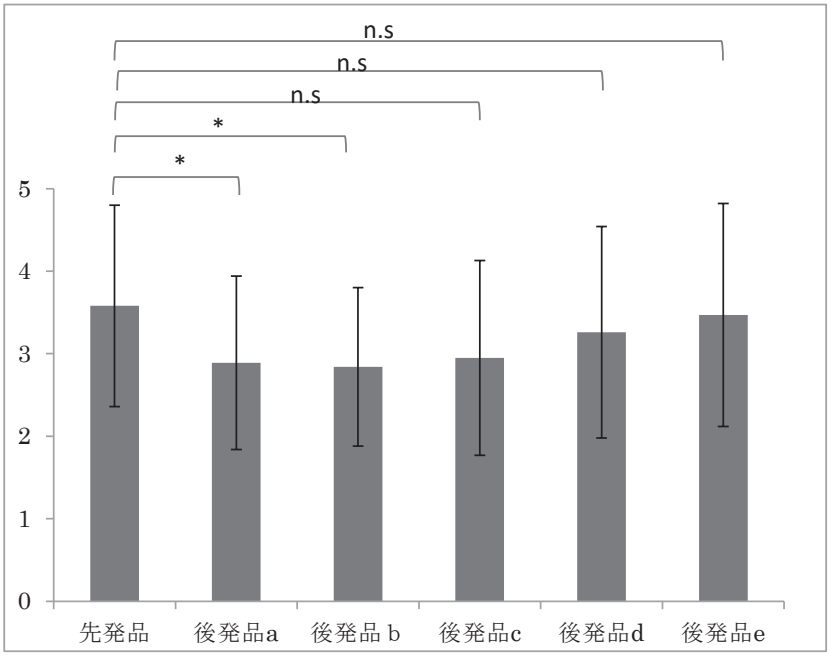


図 3．CDTR-PI 細粒の飲みやすさの平均スコアと標準偏差　　*<0.05

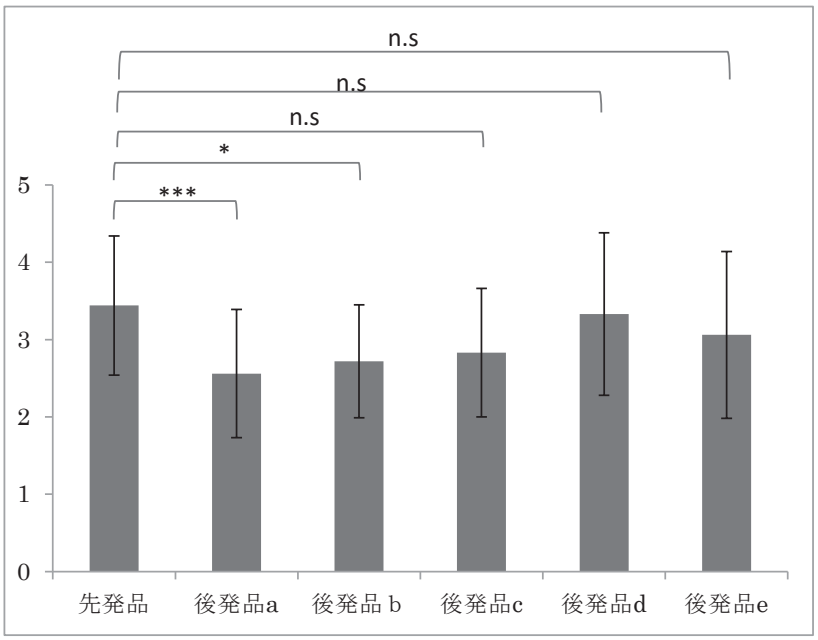


図 4．CDTR-PI 細粒の後味の平均スコアと標準偏差　*<0.05　　*<0.001**

『飲みやすさ』に及ぼす影響よりも『後味』の影響が大きいとの結果が得られた。『後味』については服用後に口腔内に残る匂いや苦みが大きな要因であると推測されるが，こちらについても苦みのマスキング同様に製造工程において検討する意義は大きいと考える。身近な手段として『苦味』や『後味』を打ち消す嗜好品に混合することは服用アドヒアランス向上につながる可能性が考えられる。しかし，嗜好品に薬剤を混合して服用する調査[5, 6]も行われているが，これは嗜好品が口にできる場合に限って有効であり，すべての症例において適用できない可能性も考えておくべきである。今回味覚試験を行う事でこれまで後発品採用時に選考者の主観に頼っていた「味」についても客観的基準として加える事ができた。学童期から大人にかけては味覚感受性に大きな変化はないとされている。一方，乳児期には軟口蓋に多くの味蕾が分布しており，味蕾は年齢とともに減少するとされている[7]ため成人と小児では味覚に差があると考えられる。今後は味覚試験の結果を元に採用したCAM‐DSの後発品Cについて，小児患者での味覚試験を実施し，成人と小児での味覚の差および小児の『飲みやすさ』に及ぼす要因について検討を行っていく予定である。

参考文献

1）富澤崇，河野真由子，石井文，秋葉真由美，佐田宏子，中島新一郎．先発医薬品と後発医薬品の風味に関する情報の調査．医薬品情報学 2011; 12： 158-162.
2）水谷佳代，野田幸裕，小林智美，安藤久實，鍋島俊隆．小児患者における散剤の服用状況とコンプライアンス向上のための指導．医療薬学 2005; 31: 151-157.
3）吉原光恵，吉原重美．クラリスロマイシンドライシロップの製剤切り替えによる小児服薬コンプライアンスに与える影響．小児科診療 2012; 75: 2169-2173.
4）大江利治，高橋健太，坂上麻美，関沢祐一，小田雅子，齊藤浩司．クラリスロマイシンドライシロップ剤服用時の苦味の評価．日病薬誌 2008; 44: 605-607.
5）下川健一，板橋知子，山﨑紀子，日野文男，石井文由．小児用製剤の服用改善に関する調査．医療薬学 2009; 35: 662-668.
6）安齋千春，大内有由美，小島信嘉．クラリスドライシロップ新製剤の服用性に関する一考察．Phama Medica 2006; 24: 113-115.
7）武井啓一．子どもの味覚・嗜好の発達と食行動を探る．小児歯臨 2016; 21: 6-15.

抗菌薬の適正使用推進に向けた地域の保険薬局・病院薬剤師の認知度調査

江藤　不二子[1)]，馬場　寛子[2)]，大黒　幸恵[3)]，谷尻　純子[4)]，諸　美弥子[5)]，石川　洋一[6)]
1）有限会社綾部ファーマシー，2）長谷川病院，3）クラフト株式会社エイケン堂薬局かわにし店，
4）有限会社サン・フィールドあい薬局，5）きはら薬局，6）明治薬科大学

Awareness survey of promotion on optimal antimicrobial use among community pharmacists at non-hospital and hospital pharmacies

Fujiko Eto[1)], Hiroko Baba[2)], Sachie Daikoku[3)], Junko Tanijiri[4)], Miyako Moro[5)], Yoichi Ishikawa[6)]
1) Ayabe Pharmacy Co.,Ltd., 2) Hasegawa Hospital, 3) EIKENDO Pharmacy Kawanishi,KRAFT Inc.
4) Sunfield AI Pharmacy Co.,Ltd., 5) Las hermanas Co.,Ltd., 6) Meiji Pharmaceutical University

要旨

2016 年 4 月に厚生労働省より「薬剤耐性（Antimicrobial resistance: 以下 AMR）対策アクションプラン」[1)]，「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」[2)] が発表された。今回，主に薬剤師を対象として東京都町田地域で講演会「小児処方薬から始める抗菌薬の適正使用推進」を開催し，地域における現在の処方状況と薬剤師の抗菌薬に対する現状認識，「AMR 対策アクションプラン」と「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」に対する情報の理解度を調査した。また講演会の聴講による意識変容についてのアンケート調査も行った。

結果，保険薬局・病院薬剤師など 145 名から回答が得られた。処方中に不要な抗菌薬記載があると認識している薬局薬剤師は 81%，病院薬剤師は 63%であったが，実際に疑義照会する例は多くなかった。「AMR 対策アクションプラン」「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」の「名称も内容も知っている」の回答は保険薬局・病院とともに約 20%以下であり，2 年弱経過したが，まだ十分認識されていないことがわかった。

また，聴講後には「感染症，抗菌薬処方を意識するようになった」という回答を全員から得られ，意識変化が認められた。

今後，講演会開催などを通じて，抗菌薬の適正使用推進の啓発を続けていく必要性がある。

緒言

2016 年 4 月に厚生労働省から「AMR アクションプラン」の成果指標として 2020 年に人口 1000 人あたりの 1 日抗菌薬使用を 2013 年水準の 3 分の 2 に減少させることが発表された。その「AMR 対策アクションプラン」には 6 つの目標とその目標を達成するための戦略が掲げられている。その中に「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を含め，専門職等への教育・研修を推進する」「薬剤耐性及び抗微生物薬の使用量を継続的に監視し，薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握する」という目標が掲げられている。2016 年 6 月に抗微生物薬適正使用について適応，判断治療の選択，使用量，使用期間などを評価し，投与された患者のアウトカムの改善，有害事象を最小限にすることを目的とした「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」が発行された。

2 年弱経過した現在，「AMR 対策アクションプラン」「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」が地域で十分に浸透しているかどうかは不明であった。今回，東京都町田地域で講演会「小児処方薬から始める抗菌薬の適正使用推進」を開催し，聴講前にアンケートを行い，地域における現在の処方状況，薬局・病院薬剤師の抗菌薬に対する現状認識と「AMR 対策アクションプラン」「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」の認識と理解度を調査した。

また，聴講後のアンケートを行い，抗微生物薬に対する情報の理解度・認知度の変化を確認し，講演会を開催することが専門職等への教育・研修の推進となるかどうか調査をした。

方法

東京都町田地域で講演会を企画運営している薬剤師の団体（町田薬学フォーラム）にて，2018 年 1 月と 8 月に講演会を開催し，参加者である保険薬局・病院薬剤師全員に対して，実際の薬局・病院での抗菌薬適正使用状況等や「AMR 対策アクションプラン」や「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」の周知・理解度についてアンケート調査を実施した。1 月と 8 月両日参加者には講演会による情報提供が有用であるかどうかのアンケートを実施した。アンケートは無記名方式で行った。

結果

1 月回答者は 98 名（回収率：100%），8 月回答者 70 名（回収率：82.4%），1 月と 8 月回答者は 23 名だった。内訳として保険薬局（以下薬局）91 名，病院薬剤師（以下病院）49 名，学生・製薬会社 5 名から回答を得られた。年齢構成は 20 代 30 名，30 代 34 名，40 代 27 名，50

代 40 名，60 代 9 名，70 代 3 名，未回答 2 名だった。

質問内容は，問 1「不要と判断できるような抗菌薬の記載がある処方を経験したことがある」薬局 81%, 病院 63%（**図 1**）と薬局のほうが多く，薬局では患者の認知度が高い疾患である「インフルエンザ」，病院では「インフルエンザ」「普通感冒に対する抗菌薬処方」「非耐性菌に対する抗 MRSA 薬の処方」「周術期抗菌薬の長期投与」「漫然とした予防的抗菌薬処方」等の疾患，処方内容だった。問 1-2 の「その処方について医師に確認した」薬局 15%, 病院 42%（**図 2**）と薬局は非常に少なく，疑義照会しなかった理由として，薬局では「病名や検査結果が不明」「医師の診断を尊重」「処方医とのトラブル回避」「医師の考えが保守的と理解」「家族

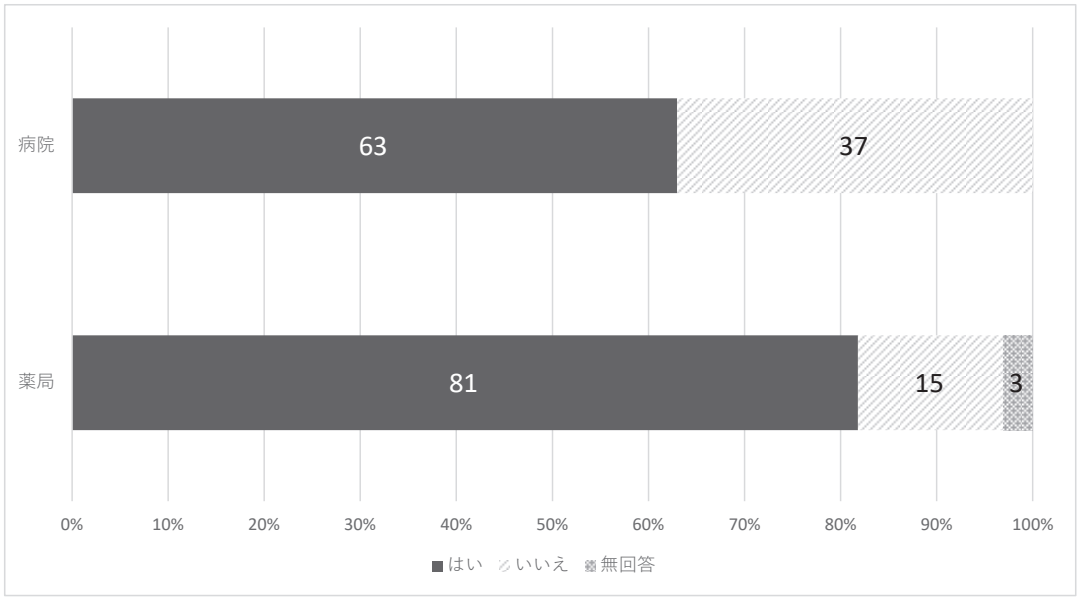


図 1．問 1 これは不要であろうと判断できるような抗菌薬の記載がある処方を経験したことがありますか。
病院薬剤師 n= 49　薬局薬剤師 n= 91

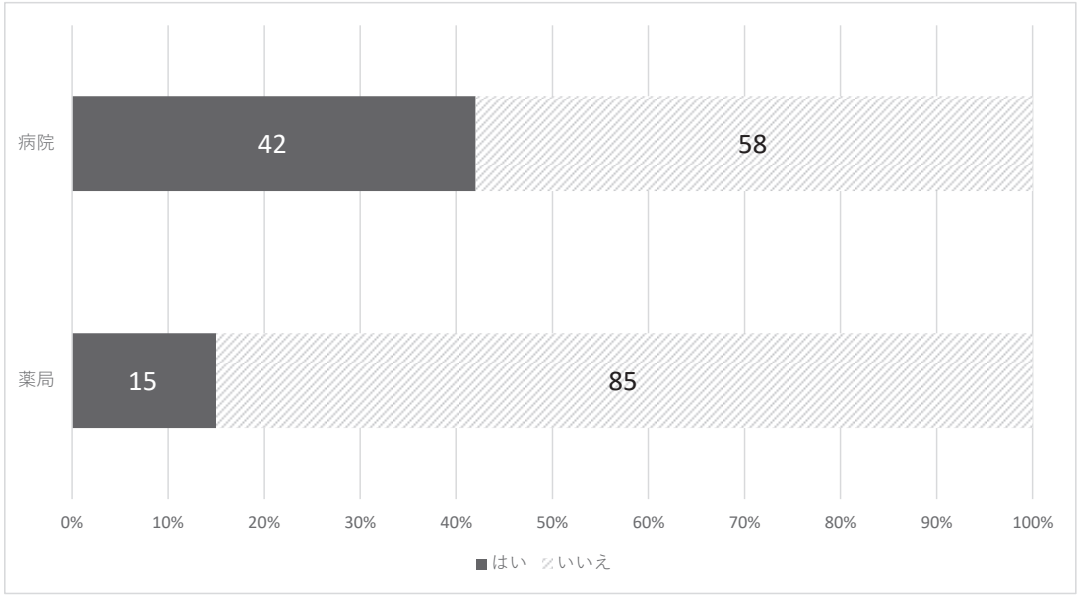


図 2．問 1-1 そのような処方について医師に確認（疑義照会）したことがありますか。
病院薬剤師 n= 31　薬局薬剤師 n= 74

の要望に医師が対応していることに理解」，病院では「カルテからの判断」であった。

問 2「抗菌薬が処方されていないときの，理由を患者に聞かれたり，抗菌薬が欲しいと言われたことがある」薬局 75%，病院 37%（**図 3**）と薬局は病院の倍近くの説明を求められていることが分かる。疾患，処方内容としては病院では「普通感冒」「インフルエンザ」「急性胃腸炎」，薬局では「普通感冒」「インフルエンザ疑い」「中耳炎」「急性胃腸炎」「慢性副鼻腔炎」，疾患ではない患者の要望による「予防薬，常備薬として」の回答も得られた。「抗菌薬が処方されていない理由を患者に説明した」薬局 90%，病院 78%（**図 4**）と大部分の薬剤師が職務を果たしている結果となっている。

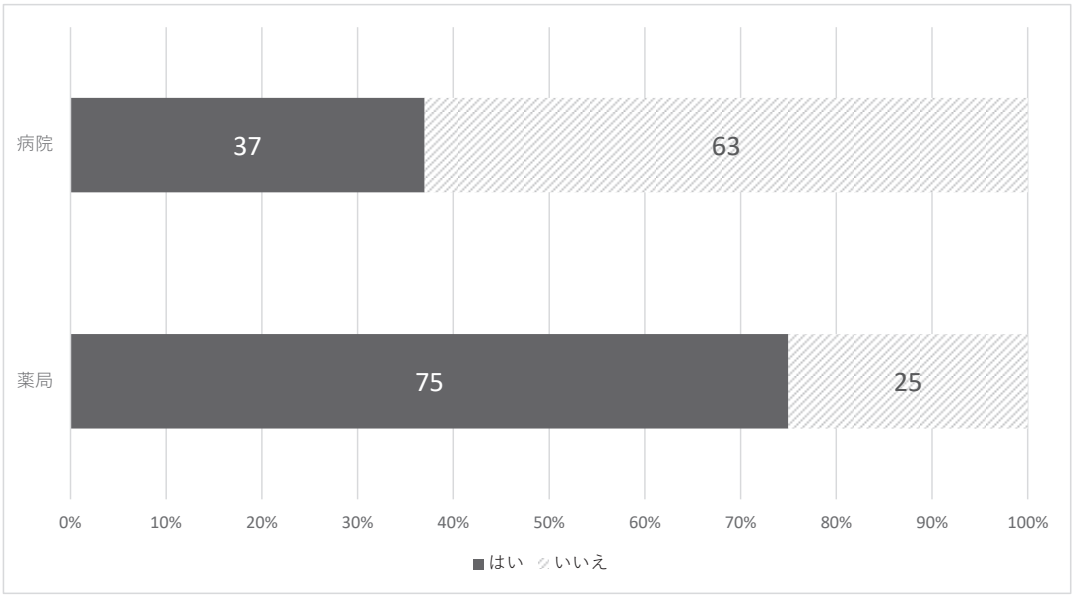


図 3．問 2 抗菌薬が処方されていない時，理由を患者に聞かれたり，抗菌薬が欲しいと言われたりしたことがありますか。
病院薬剤師 n= 49　薬局薬剤師 n= 91

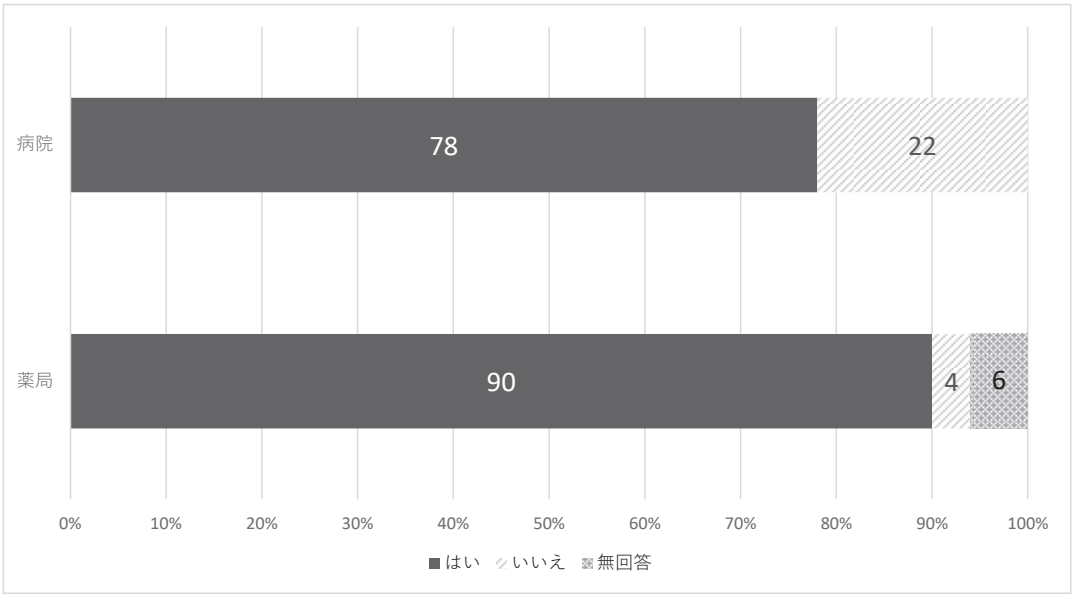


図 4．問 2-1 抗菌薬が処方されていない理由を患者に説明しましたか。
病院薬剤師 n= 18　薬局薬剤師 n= 68

問 3「AMR 対策アクションプランについて名称も内容も知っている」薬局 15%，病院 22%（**図 5**），問 4「抗菌薬適正使用の手引き第一版について名称も内容も知っている」薬局 20%，病院 14%（**図 6**）と薬局，病院とも低い数値だった。問 3, 問 4 の情報認知先は「勤務先（院内感染対策関連）」「講習会・研修会」「薬剤師会」「書籍・雑誌」「インターネット（メールマガジン，ニュースレター等）」「テレビ番組」「厚生労働省のホームページ」，問 3 に関しては「AMR 推進のポスター」という回答もあった。

問 5「日常業務や疑義照会に必要な抗菌薬の適正使用に向けた適正な情報収集ができている」薬局 15%，病院 35%（**図 7**）。情報収集先は「ガイドライン・文献・添付文書」

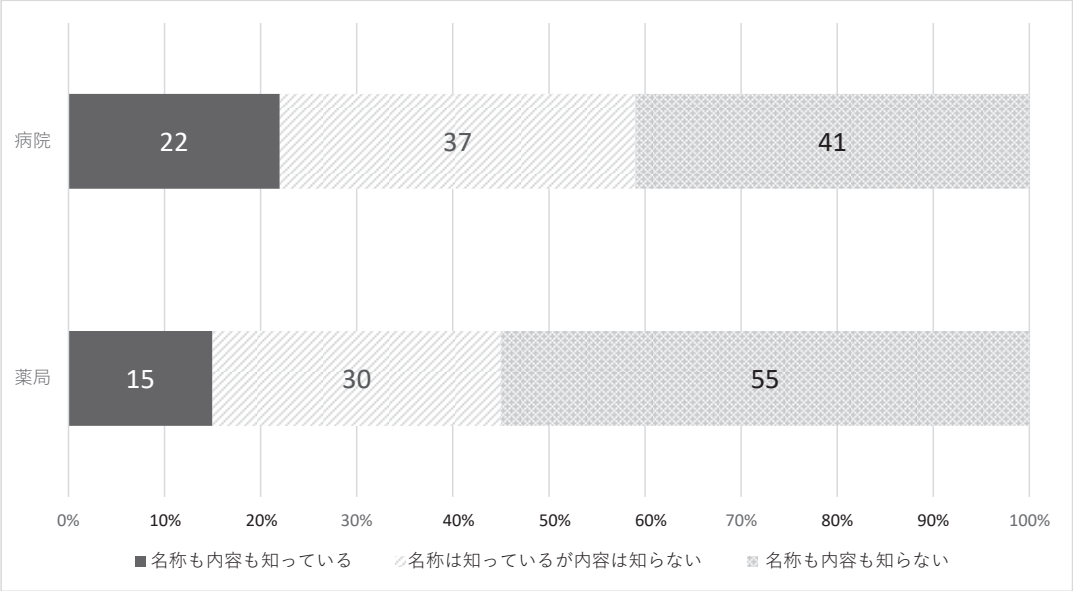


図 5．問 3 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを知っていますか。
病院薬剤師 n= 49　薬局薬剤師 n= 91

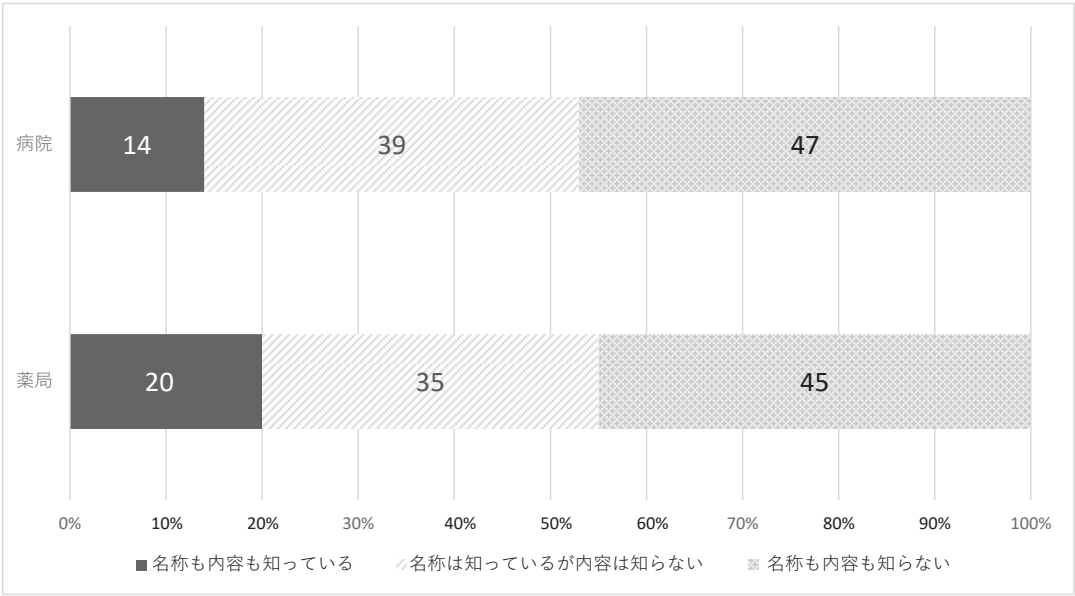


図 6．問 4「抗微生物薬適正使用の手引き」を知っていますか。
病院薬剤師 n= 49　薬局薬剤師 n= 91

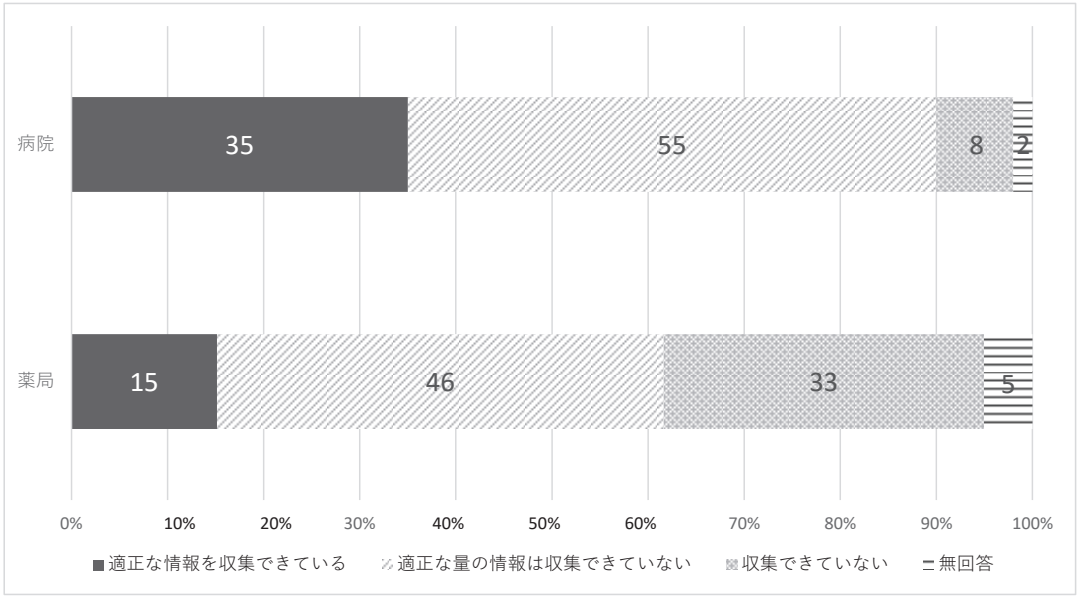


図 7．問 5 日常業務や疑義照会に必要な抗菌薬の適正使用に向けた情報は収集できていますか。
病院薬剤師 n= 49　薬局薬剤師 n= 91

「講習会・研修会」「薬剤師会」「製造及び販売会社関連」「勤務先（医師，カルテ）」「厚生労働省ホームページ」「PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）」であった。

1 月と 8 月の講演会へ 2 回参加した者へのアンケートでは 23 人全員が「1 月の講演会後，感染症・抗菌薬処方に意識するようになった」と回答した。

考察

処方中に不要な抗菌薬記載があると認識している薬剤師は薬局 81%病院 63%と 6 割以上占めていた。しかし実際に疑義照会をした割合は，薬局 15%病院 42%と半数以下であり，特に薬局薬剤師は少なかった。薬局薬剤師が著しく低下している理由として，病院薬剤師は診療録により病名や検査結果などの診療状況が確認できるが，薬局薬剤師は診療状況が把握しにくく疑義照会するまでの根拠が十分に得られないことや，医師の診断尊重や医師とのトラブル回避など，医師・薬剤師のコミュニケーションに係る問題があることが考えられた。

患者からの抗菌薬の問い合わせが，薬局では病院の倍の 7 割以上あり，診察後，薬局窓口で実際に薬を見ながら説明を受ける環境が，患者の本音を伝えやすいと考えられる。患者に対して抗菌薬処方が不要である理由の説明は 8 割以上で達成している。「予防薬，常備薬として」抗菌薬処方への要望があることから抗菌薬適正使用という考え方はまだ十分に浸透しているとは言い難い。抗菌薬適正使用の指導を適切に行い，理解を得ていく必要性がある。ただ，そのためには患者に対する説明の時間を要し，待ち時間の増加につながってしまうため患者満足度の低下となる可能性もある。薬局内に抗菌薬適正使用推進にむけてポスターの掲示，患者向け勉強会開催など今後の検討が必要である。

「AMR 対策アクションプラン」「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」の周知度は全体の約半数であったが，内容の理解度は 2 割程度であった。薬剤師の 6 割は不要な抗菌薬処方があると認識しており，「AMR 対策アクションプラン」「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」により抗菌薬使用状況と厚生労働省の取り組み内容を理解することで，更に適切な抗菌薬適正使用の指導が可能となり，患者の理解が深まるとも考える。

薬剤師の情報収集には書籍，ガイドラインなどが利用されていることが分かった。インターネットの普及により情報収集が容易となったが，個々の情報収集には限界があると考えられる。今回，講演会聴講により AMR 関連分野に関する理解度および処方せん対応時の意識変化があったことから，今後も薬剤師に対して定期的な講演会開催による情報提供も非常に有用な手段と考えられる。

結語

「AMR 対策アクションプラン」「抗微生物薬適正使用の手引き」が発表され，約 2 年が経過したが，東京都町田市地域では適切な抗菌薬使用が浸透しているとは言い難い。薬剤師一人一人がこれらの情報を周知・理解することが重要であるため，定期的な講演会開催による情報提供も必要である。自らの研鑽と書籍や講演会等により情報収集することで更に

適切な判断が可能となり，医師とも良好な信頼関係を築くことや丁寧で正確な患者指導を行っていくことで抗菌薬適正使用の推進となると考える。

謝辞

本調査にご協力頂きました町田薬学フォーラムの世話人・会員の皆様に感謝いたします。

文献

1) 厚生労働省：薬剤耐性（AMR）対策について
http://www.mhiw.go.jp/stf/seisakunitsute/bunya/0000120172.html
2) 厚生労働省：抗菌薬適正使用の手引き
https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000179192.html
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf

小児専門施設における医療用麻薬の使用実態と特徴

小野寺　祐里香[1)]，余谷　暢之[2)]，歌野　智之[1)]，牧山　稔[1)]，山谷　明正[1)]
1）国立成育医療研究センター　薬剤部，2）総合診療部　緩和ケア科

Current status and characteristics of opioid usage at the Children's hospital in Japan

Yurika Onodera[1)], Nobuyuki Yotani[2)], Tomoyuki Utano[1)],
Minoru Makiyama[1)], Akimasa Yamatani[1)]
1) Department of Pharmacy ,National Center for Child Health and Development
2) Department of Palliative Medicine, National Center for Child Health and Development

要旨

本研究の目的は小児専門施設における医療用麻薬の使用実態について明らかにするため，国立成育医療研究センター，における6年間の麻薬使用状況と特徴について，専門的緩和ケアを開始した2017年の前後を比較し後方視的に調査した。結果，当院における年間総使用量の平均は内服モルヒネ換算で平均24067. 61mg，年度毎の変動が大きいことが明らかとなった。また専門的緩和ケアの介入の開始に伴い，低年齢患者への使用，モルヒネ製剤の選択，経口製剤の使用が増加し，使用範囲の拡大と標準化が進んだ可能性がある。

緒言

2012年6月に閣議決定された第2期がん対策推進基本計画において，「小児がん」が新たに重点項目として掲げられ，その中で診断時から終末期を含めた緩和ケアの充実が明記された。2013年には，小児がん拠点病院15施設が選定され，小児領域における緩和ケア体制は小児がん拠点病院を中心に整備が進められている。国立成育医療研究センター（以下当院）でも，2017年に緩和ケア科が設立され，小児領域における専門的緩和ケアの実践が始まった。しかし，わが国における小児緩和ケアに関する，医療用麻薬（以下麻薬）の消費量に関するものや，年齢別に示したもの，小児の使用量を報告した例など，麻薬の使用実態についての報告はない[1)]。

本研究の目的は，小児専門施設である当院の麻薬の使用動向を明らかにすることとした。また同時に，専門的緩和ケアの開始前後における麻薬使用，状況と特徴についてもあわせて検討を行うこととした。

方法

対象は2012年4月から2018年3月までの6年間に，当院入院中に麻薬を処方された患者とした。患者の年齢，病名，麻薬の種類及び使用量について電子診療録の麻薬使用実施データをもとに後方視的に検討を行った。手術や鎮静のために使用した患者は除外した。

異なるオピオイドの使用量を比較するために各オピオイド使用量を経口モルヒネ量へ換算した数値を用いた。換算比は，注射剤ではモルヒネ：オキシコドン：フェンタニル＝10 ㎎：10 ㎎：0.2 ㎎，経口・外用剤ではモルヒネ：オキシコドン：フェンタニル＝30 ㎎：20 ㎎：1 ㎎，モルヒネ製剤では経口：注射＝2：1とした[2)]。

結果

1．麻薬の使用量および使用患者数の年次推移

期間中の対象患者216名は男性108名，女性108名，年齢の中央値は6歳（日齢14日～22歳）であった。使用目的は疼痛に対する使用が92%であり，呼吸困難が8%であった。（**表1**）。

対象期間における当院全体の年間麻薬使用量の平均は内服モルヒネ換算で24067. 61mg，各薬剤の年間使用量の平均の内訳は，モルヒネ製剤8587. 29mg，オキシコドン製剤10230. 25mg，フェンタニル製剤5250. 07mg，であり（**表2**），患者1人あたりの中央値（範囲）は123. 75（0. 003～77701. 8）であった（**表1**）。

患者数は2012から2015年度は横ばいであったが2016年度から増加していた（**図1**）。

年間使用量は2015年度を境に減少していた。これは2012から2014年度の間に激しい疼痛のため年間使用量の半分以

表1．患者背景

患者数 n	216
性別（男）(%)	108(50)
年齢	中央値 6歳 (日齢14-22歳)
各個人の使用量 (mg)	中央値 １２３.７５ (0.003-77701.8)
使用目的 n (%)	
・疼痛	198(92)
・呼吸困難	18(8)

表2．当院における各薬剤の年間使用量

年度	オキシコドン製剤		フェンタニル製剤		モルヒネ製剤		合計		各年間平均使用量
2012	0		20317.84	51%	19826.46	49%	40144.30	100%	1216.49
2013	15087.24	44%	3552.99	10%	15701.29	46%	34341.52	100%	1560.98
2014	32602.34	85%	3389.85	9%	2271.87	6%	38264.06	100%	1663.65
2015	4519.52	62%	1530.00	21%	1208.90	17%	7258.42	100%	279.17
2016	1673.23	31%	615.02	12%	3014.88	57%	5303.12	100%	126.26
2017	7499.14	39%	2094.76	11%	9500.35	50%	19094.25	100%	272.78
各薬剤平均使用量	10230.24		5250.07		8587.29				

(mg)

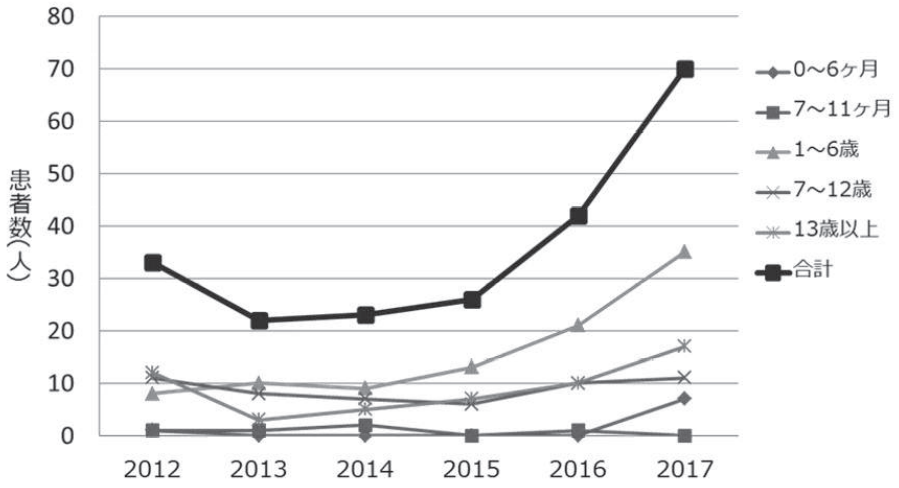


図1．年齢階級別患者数（各年度における推移）

患者数は2012から2015年度は横ばいであったが2016年度から増加していた。
0から6か月への麻薬の使用は散見される程度であったが，2017年度は7名，1～6歳の患者数は35名とその年の半分の割合を占めた。

上を占める患者が2名（1%）存在し，経口モルヒネ換算で120mg / 日以上使用していた患者が存在した。これらの症例を除くと，2017年度の使用量は2012から2014年度の使用量との差はなかった（**図2**）。

薬剤の選択肢として，2012年度はフェンタニル製剤が多く使用されていた。2013年度よりオキシコドン製剤が当院で採用され，採用直後から当院での使用薬剤の中心となっていた。2016年度以降はモルヒネ製剤が最も使用されていた（**図2**）。非がん患者に対し麻薬を使用する例が2016年度は10名，2017年度は23名であり，それ以前の使用はみられなかった。この2年間の33名のうち18名は呼吸困難に対しモルヒネ製剤が使用されていた。また経口製剤の使用率が増加した（**表3**）。

2．年齢別による特徴

0から6か月への麻薬の使用は散見される程度であったが，2017年度は7名，全体の10%を占め，1～6歳の患者数は35名とその年の半分の割合を占めた（**図1**）。

1歳未満の患者に対しては，オキシコドン製剤，貼付フェンタニル製剤の使用例はなかった。オキシコドン製剤，フェンタニル製剤は全年齢を通し，注射剤を中心に使用していた。また錠剤の内服については6歳以上にみられた（**図3**）。

考察

本報告は，わが国における，小児患者に対する麻薬の使用状況について明らかにした初めての報告である。

総使用量については，厚生労働省の調査[3]によると年間使用量は横ばいであることが示されている。しかし調査期間中，当院の年間総使用量の平均は内服モルヒネ換算で24067.61mgと名徳らが報告している552g[4]という成人の病院と比較し23分の1という結果であった。年間総使用量に大きな増減がみられており，小児では成人と比較し症例数が少なく，各年間総使用量は症例による影響を受けやすい可能性が考

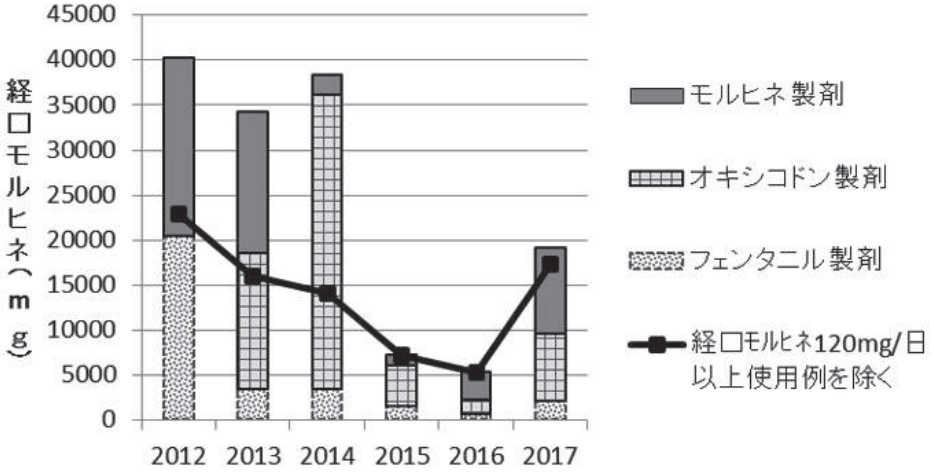


図２．　過去 6 年間の麻薬使用量の推移

年間使用量は2015年度を境に減少していた。これは2012から2014年度の間に激しい疼痛のため年間使用量の半分以上を占める患者が2名（1%）存在した。これらの症例を除くと2017年度の使用量は2012から2014年度の使用量との差はなかった。また薬剤の選択肢として，2012年度はフェンタニル製剤が多く使用されていた。2013年度よりオキシコドン製剤が当院で採用され，採用直後から当院での使用薬剤の中心となっていた。2016年度以降はモルヒネ製剤が最も使用されていた。

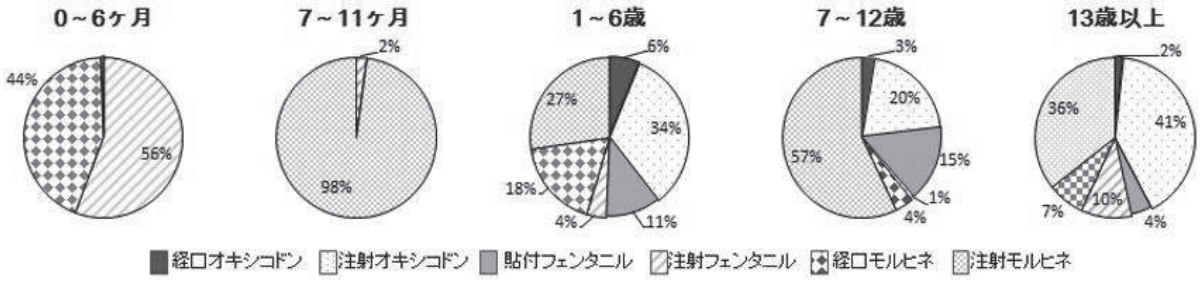


図３．　年齢階級別薬剤使用内訳

1歳未満の患者に対しては，オキシコドン製剤，貼付フェンタニル製剤の使用例はなかった。オキシコドン製剤，フェンタニル製剤は全年齢を通し，注射剤を中心に使用していた。また錠剤の内服については6歳以上にみられた。

表３．　非がん患者への麻薬使用推移

	合計	2016	2017 （年度）
非がん患者への使用例数	33	10	23
呼吸困難に対する モルヒネ製剤使用例数	18	2	16
使用量内訳(mg)	4494.39	1.98	4992.41
経口剤使用率	22%	0%	22%

えられた。

当院における使用薬剤は，緩和ケア科設立前はフェンタニル，オキシコドン製剤が最も使用され，緩和ケア科設立後はモルヒネ製剤が最も多く使用されていた。海外においては強オピオイド製剤の中ではオキシコドン製剤が最も使用量が多いと報告されている[5]。これはオキシコドン製剤が慢性疼痛に使用可能であることやオキシコドン製剤の合剤が存在することが，使用量が最も多い要因の1つであると考えられる。日本でも厚生労働省の調査[3]によると，オキシコドン製剤，モルヒネ製剤，フェンタニル製剤の順に使用が多いと示されている。成人においては，オピオイド導入時にモルヒネ製剤より低用量から導入可能であることなどの理由からオキシコドン製剤の使用が多いが，当院では内服オキシコドン製剤の使用は少ない結果であった。また，調査開始時にフェンタニル製剤が多く使用されていたことは，主に麻酔科が疼痛コントロールを行っていた背景があることが起因していると考えられた。

2016年度以降モルヒネ製剤の増加がみられ，院内の標準化を進めていく過程で，小児におけるオピオイドの第一選択薬として推奨されているモルヒネ製剤[6]が主薬として使用されることが浸透したと推察された。このことから，緩和ケア科設立前にフェンタニル製剤やオキシコドン製剤が多く使用されていたことは，処方医の使用経験に基づいた嗜好が影響していると考えられた。

近年，成人において呼吸困難感に対する麻薬の使用が報告され，また小児領域においても呼吸困難感の緩和に対するモルヒネの有用性が報告されている[7]。当院においても 2016 年度以降に使用がみられた。今後小児領域でも適応を適切に判断しながら使用されていく可能性がある。

低年齢への介入件数が増加したことは，緩和ケアチームの介入により，主治医チームと症状評価を共有し，麻薬使用例における効果の評価が出来るようになり，使用量の増加につながったものと考えられる。

年齢別による特徴においては，1歳未満においては注射剤の使用が多く見られた。これは疼痛状況を自分で表現することが困難であるため，副作用の状況を見ながら用量調節が簡便な注射剤の使用が多く見られたと考えられる。錠剤の内服については小さいものであれば3歳頃から内服可能であるという報告[8]があり当院では6歳以上の学童期から錠剤の処方が確認できた。これは小児のオピオイドナイーブに対する初期投与量については体重に相関するという報告[9]があり，錠剤が内服可能であれば錠剤の規格用量を使用しても過量投与の懸念が少なくなることが一因であると考えられた。また，疼痛時に自ら痛みを適切に表現できるようになるため，レスキュー薬を要求することが可能となることも起因していると考えられた。

2016年度以降，モルヒネ製剤が最も使用されていることや経口剤の使用，低年齢児の使用が増加していた。これは，2016年度に緩和医療専門医が着任し，2017年度より緩和ケア科の活動開始に伴い，専門的緩和ケアの介入が開始となったことによる麻薬使用の標準化が進んだことが影響していると考えられた。

本報告は，単施設での検討であり，施設の特徴が強く反映しているため一般化することは難しい。今後，多施設での検討が望まれる。

一方で，専門的緩和ケアの介入が進めば，対象患者が増加し，その患者にあった薬剤が選択され使用量が増加する可能性がある。

今後経年的な変化についても検討が必要であると考える。

結語

本邦で初めて小児専門施設の麻薬の使用実態について明らかにした。その結果，年間総使用量の平均は内服モルヒネ換算で平均24067. 61mg，年度毎による変動が激しいことが明らかとなった。また，専門的緩和ケアの介入の開始に伴い，低年齢患者への使用，モルヒネ製剤の選択，経口製剤の使用が増加し，使用範囲の拡大と標準化が進んだ可能性があると考えられる。

文献

1) Yotani N, Kizawa Y. Specialist palliative care service for children with life-threatening conditions: a nationwide survey of availability and utilization. J Pain Symptom Manage2018; 56: 582-587.
2) 特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会（編），換算表，がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版，第 2 版，金原出版株式会社，東京，2014 年；PP. 50.
3) 厚生労働省医薬食品局，日本における医療用麻薬の消費量，医療用麻薬適正使用ガイダンス，医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討会（編），2017; pp. 154.
4) 名徳明倫，村山洋子，中西晶子，川口進一．緩和ケアチームにおける薬剤師の役割 －緩和ケアチーム発足前後の麻薬製剤使用量の動向調査－．J Pham. Health Care Sci, 2005; 31: 1012-1018.
5) Groenewald CB, Rabbitts JA, Gebert JT, Palerm TM. Trends in opioid prescriptions among children and adolescents in the United States: a nationally representative study from 1996 to 2012. Pain2016; 157: 1021-1027.
6) 強オピオイド鎮痛薬の選択方針，世界保健機構（編），WHO ガイドライン病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療，第 1 版，金原出版株式会社，東京，2013; pp. 49.
7) Hauer JM. Treating dyspnea with morphine sulfate in nonverbal children with neurological impairment. Pediatr Pulmonol 2015; 50: E9-12.
8) D A van Riet-Nales, Barbara J de Neef, Alfred F A M Schobben, Ferreira JA, Egberts TCG, Rademaker

CMA. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. Arch Dis Child 2013; 93: 725-731.

9) Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric Palliative Care Use of Opioids for the Management of Pain. Paediatric Drugs 2009; 11: 129-151.

日本小児臨床薬理学会雑誌　第 32 巻　第 1 号　2019 年

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の服用性に関するアンケート調査

高藤　由紀子[1)]，齊藤　順平[1)]，赤羽　三貴[1)]，小村　誠[1)]，山谷　明正[1)]，石川　洋一[2)]
1）国立成育医療研究センター 薬剤部，2）明治薬科大学

A Questionnaire on the Acceptability of Sulfamethoxazole/Trimethoprim Oral Dosage Form

Yukiko Takafuji[1)], Jumpei Saito[1)], Miki Akabane[1)], Makoto Komura[1)], Akimasa Yamatani[1)], Yoichi Ishikawa[2)]
1) National Center for Child Health and Development, Department of Pharmacy
2) Meiji Pharmaceutical University

要約

目的：薬の嚥下性や嗜好性は服薬アドヒアランスに大きく影響する。スルファメトキサゾール・トリメトプリムの錠剤は直径約 11mm，厚さ約 5mm と大きく，顆粒剤は主薬による苦味を感じることがあり，両剤形ともに服用性が悪いとされる。そこで，薬剤師を対象に服用性に関する実態把握を目的としたアンケート調査を行った。

結果：33 施設 107 名から回答が得られた。薬剤管理指導の主な対象患者は，小児が 48 名，成人が 34 名，高齢者が 25 名であった。錠剤の「服用性」では，小児，成人，高齢者においてそれぞれ 97.9%，91.2%，91.7% が服用しにくいと回答した。「服用しにくい因子」及び「最も改善が必要と思われるもの」としては，いずれのカテゴリーでも『大きさ』が最も多かった。顆粒剤の「服用性」では，小児，成人，高齢者においてそれぞれ 77.1%，62.5%，30.0% が服用しにくいと回答した。「服用しにくい因子」としては小児で『ざらつき』，成人及び高齢者で『嵩高い』が最も多かった。「服用しやすくするための工夫」は，錠剤ではいずれのカテゴリーでも『砕く』が最も多く，顆粒剤では小児で『単シロップ』，成人及び高齢者で『服用補助ゼリー』が最も多かった。

考察：錠剤に関しては，いずれのカテゴリーでも『大きさ』が服用しにくい因子となっており，小型化や口腔内崩壊錠等の新剤形が必要であると考えられた。顆粒剤に関しては，小児においては『苦味』よりも『ざらつき』の方が服用しにくい因子となっており，味だけでなく服用感も改善した新剤形が必要であると考えられた。今後，小児，成人及び高齢者それぞれに対して，服用性を改善したより適正な製剤開発が望まれる。

1．緒言

スルファメトキサゾール・トリメトプリム（Sulfamethoxazole/Trimethoprim，以下 ST 合剤）は，尿路感染症，ニューモシスチス肺炎の治療や予防等に使用される抗菌薬である。ST 合剤の錠剤は，直径約 11mm，厚さ約 5mm と大きく[1-3)]，顆粒剤は苦味を感じることがあり，両剤形とも服用性が悪いとされている。一方，薬物治療の成功には患者の服薬アドヒアランスが主要な要因を占めることが報告されている[4)]。現在，臨床現場で汎用されている薬剤の服用性や拒薬因子等の現状を把握し，新剤形に必要な因子を検討することは重要であると考える。そこで今回は，薬剤師を対象に ST 合剤の服用性の実態把握を目的としたアンケート調査を行った。

2．対象と方法

調査対象は日本小児総合医療施設協議会（JACHRI）の 36 施設，国立高度専門医療研究センターの 5 施設で薬剤管理指導を担当している薬剤師とした。アンケート調査内容を**図 1** に示す。質問項目としては，「服用性」「服用しにくい因子」「最も改善が必要と思われるもの」「服用しやすくするための工夫」の 4 項目を挙げた。「服用しにくい因子」「最も改善が必要と思われるもの」「服用しやすくするための工夫」に関しては，選択肢を提示しその中から当てはまる項目を選択する形式とした。尚，「服用しにくい因子」「服用しやすくするための工夫」に関しては，複数回答可とした。選択肢にないものは『その他』として，自由記入欄を設けた。

アンケートは薬剤師に電子メールで送信した。アンケートへの回答はインターネットの回答フォームを用いて行った。氏名，メールアドレス等の個人情報の取得は一切行わなかった。本調査は当院の倫理審査委員会に承認を受けて行った（受付番号 1881，平成 30 年 7 月承認）。

3．結果

合計で 33 施設，107 名の薬剤師よりアンケートの回答が得られた（**表 1**）。そのうち，1 施設（1 名）は ST 合剤［ダイフェン®，バクトラミン®，バクタ®］の錠剤の採用がなく，6 施設（6 名）は顆粒剤の採用がなかった。薬剤管理指導の主な対象患者は，小児（15 歳未満）が 48 名，成人（15 歳以上 64 歳未満）が 34 名，高齢者（65 歳以上）が 25 名であった。

3-1. 服用性について

「服用性」に関する回答結果を**図 2** に示す。錠剤に関しては小児，成人，高齢者においてそれぞれ 97.9%，91.2%，

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤
薬剤師向け　服用性アンケート調査

1.貴施設でST合剤は採用されていますか。　□ 採用している □ 採用していない

2.比較的多くの服薬支援・服薬指導を担当している患者さんについてお答えください。
□ 小児患者（15歳未満） □ 成人（15歳以上64歳未満） □ 高齢者（65歳以上）

3-1.配合錠の服用性についてお答えください。 □ 服用しやすい □ 服用しにくい

3-2.配合錠が服用しにくい因子は何ですか。（複数回答）
その他を選択した場合、内容をご記入ください。
□ 大きさ（錠剤径） □ 厚み □ 味 □ におい □ その他（　　）

3-3.上記回答のうち、最も改善が必要と思われるものをお答えください。
□ 大きさ（錠剤径） □ 厚み □ 味 □ におい □ その他（　　）

3-4.服用しにくいとき、あるいはよりよく服用させるために工夫はしていますか。
（複数回答）
□ 砕く □ 単シロップ □ 服用補助ゼリー □ アイスや飲み物に混ぜる
□ 褒める □ 服用時間を約束する □ その他（　　）

4-1.顆粒剤の服用性についてお答えください。 □ 服用しやすい □ 服用しにくい

4-2.顆粒剤が服用しにくい因子は何ですか。（複数回答）
その他を選択した場合、内容をご記入ください。
□ 嵩高い □ 粒子が大きい □ におい □ ざらつき □ 口腔内に残る
□ その他（　　）

4-3.上記回答のうち、最も改善が必要と思われるものをお答えください。
□ 嵩高い □ 粒子が大きい □ におい □ ざらつき □ 口腔内に残る
□ その他（　　）

4-4.服用しにくいとき、あるいはよりよく服用させるために工夫はしていますか。
（複数回答）
□ 単シロップ □ 服用補助ゼリー □ アイスや飲み物に混ぜる
□ 褒める □ 服用時間を約束する □ その他（　　）

注）『嵩高い』は『量が多い』と同義

図 1．アンケート調査内容

表 1．薬剤師の指導対象患者

小児	成人	高齢者	合計
48 名	34 名	25 名	107 名

小児：15 歳未満 成人：15 歳以上 64 歳未満
高齢者：65 歳以上 合計 33 施設
1 施設（1 名）錠剤の採用なし，6 施設（6 名）顆粒剤の採用なし

91.7% が錠剤を服用しにくいと回答した。顆粒剤では，小児，成人，高齢者においてそれぞれ 77.1%，62.5%，30.0% が顆粒剤を服用しにくいと回答した。

3-2. 服用しにくい因子

「服用しにくい因子」に関する回答結果を**図 3** に示す。錠剤では，どの年齢層のカテゴリーにおいても『大きさ』が最も多かった（小児 93.8%，成人 97.1%，高齢者 95.8%）。その次に多かったのが『厚み』であった（小児 68.8%，成人 47.1%，高齢者 66.7%）。小児，高齢者においては，『苦味』（小児 31.3%，高齢者 12.5%）や『におい』（小児 4.2%）も服用しにくい因子として挙げられていた。顆粒剤に関しては，小児では『ざらつき』が最も多く（54.2%），成人と高齢者では『嵩高い』（『量が多い』と同義）が最も多かった（成人 50.0%，高齢者 40.0%）。

3-3. 最も改善が必要と思われるもの

「最も改善が必要と思われるもの」に関する回答結果を**表**

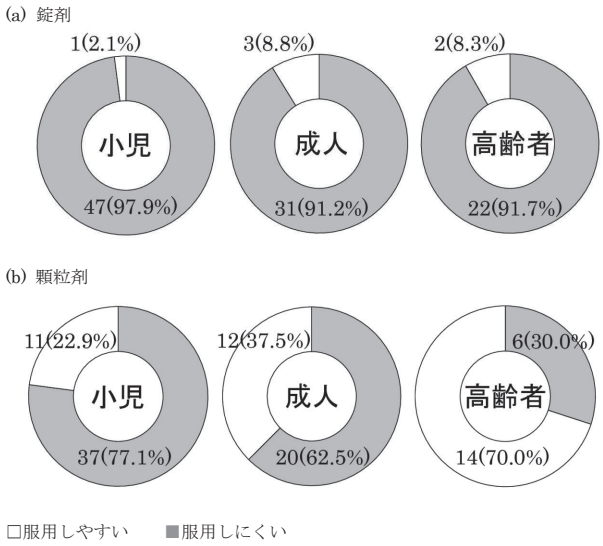


図 2．「服用性」年齢層別のアンケート結果

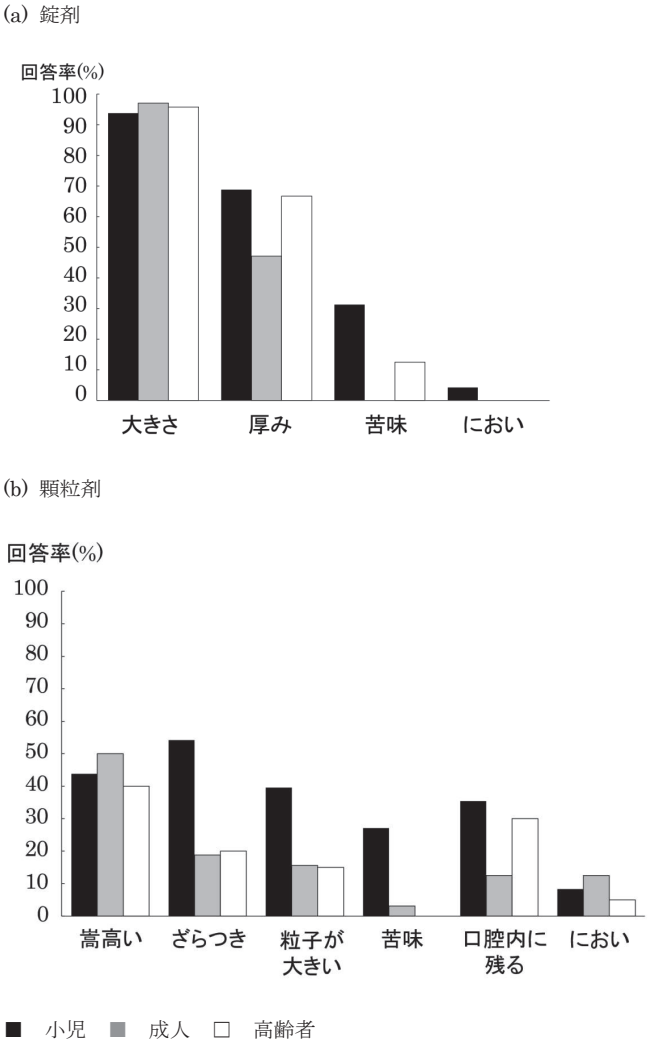


図 3．「服用しにくい因子」年齢層別のアンケート結果（複数回答）

2 に示す。錠剤に関しては，小児，成人，高齢者ともに「服用しにくい因子」と同様に『大きさ』が最も多かった (小児 83.3%，成人 97.1%，高齢者 95.8%)。顆粒剤に関しては，どの年齢層のカテゴリーにおいても『嵩高い』が最も多かった (小児 38.6%, 成人 53.6%, 高齢者 54.5%)。その次に多かったのは『ざらつき』であった (小児 22.7%，成人 25.0%，高齢者 18.2%)。高齢者では『ざらつき』と同順位で『粒子が大きい』も挙げられていた。

3-4. 服用しやすくするための工夫

「服用しやすくするための工夫」に関する回答結果を**図 4** に示す。錠剤ではいずれの年齢層のカテゴリーでも『砕く』が最も多かった (小児 52.1%，成人 32.4%，高齢者 50.0%)。小児では,『単シロップ』『褒める』『アイスや飲み物に混ぜる』が成人，高齢者と比較して多かった。その他の回答としては,『錠剤を砕いてカプセルに入れる』『ご褒美を用意する』『用法を検討する』『服用目的を説明する』等が挙げられた。一方，顆粒剤では小児では 77.1% で『単シロップ』が，成人及び高齢者ではそれぞれ 40.6%，35.0% で『服用補助ゼリー』が最も多かった。その他の回答としては，『多めの水で服用する』『ご褒美を用意する』『用法を検討する』等が挙げられた。

4．考察

ST 合剤の錠剤および顆粒剤の服用性に関しては，臨床現場において服用が困難な代表的な薬剤として広く認識されており，服用のアドヒアランス改善を目的としたさまざまな検討が報告されてきた [5–10]。一方で，多くの症例を対象としたアンケート調査はこれまで行われておらず，その頻度は不明であった。今回，小児の服薬支援を行っている薬剤師へのアンケート調査を行った結果，錠剤に関しては 97.9 % が，顆粒剤に関しては 77.1 % が服用しにくいと回答し，日常的に小児患者が ST 合剤の服用に苦慮していることが明らかとなった。

服用しにくい因子として，錠剤に関しては，いずれの年齢層でも『大きさ』が主な要因となっていた。この問題については，臨床現場において小児への服用性を向上させる方法として，様々な実例が報告されている。田中らは，錠剤を細かくしカプセルに充填することで内服に成功したことを報告している [5]。また，トークンエコノミーシステムを利用し，自信や達成感を得ることが，アドヒアランス向上に有用であると考えられており [11]，内服できたときに「褒める」あるいはシールを貼る「お薬飲めたね表」等の活用が有用であると考えられている [8]。鉄野らは，幼児期後期は指示を受け止め従う能力が高まり，説明に対して理解できるようになることを報告しており [12]，幼児期後期以降の児に対しては理解しやすい言葉で，必要であれば絵本等を作成し，服用の重要性を説明することも服薬支援につながる可能性があると考えられる。

また根本的な服用性改善のためには，小型化や口腔内崩壊錠等の新剤形開発が必要であると考えられる。特に，小児に関しては，石川らが各種剤形の年齢ごとの嗜好・適正に関する臨床研究結果及び実地の使用状況を報告しており，2

表 2．「最も改善が必要と思われるもの」年齢層別のアンケート結果

(a) 錠剤

	指導対象		
	小児	成人	高齢者
要因			
大きさ	40 (83.3%)	33 (97.1%)	23 (95.8%)
厚み	5 (10.4%)	1 (2.9%)	1 (4.2%)
苦味	3 (6.3%)	0	0

薬剤師数(%)

(b) 顆粒剤

	指導対象		
	小児	成人	高齢者
要因			
嵩高い	17 (38.6%)	15 (53.6%)	6 (54.5%)
ざらつき	10 (22.7%)	7 (25.0%)	2 (18.2%)
粒子が大きい	6 (13.6%)	2 (7.1%)	2 (18.2%)
苦味	7 (15.9%)	1 (3.6%)	0
口腔内に残る	3 (6.8%)	1 (3.6%)	1 (9.1%)
におい	1 (2.3%)	2 (7.1%)	0

薬剤師数(%)

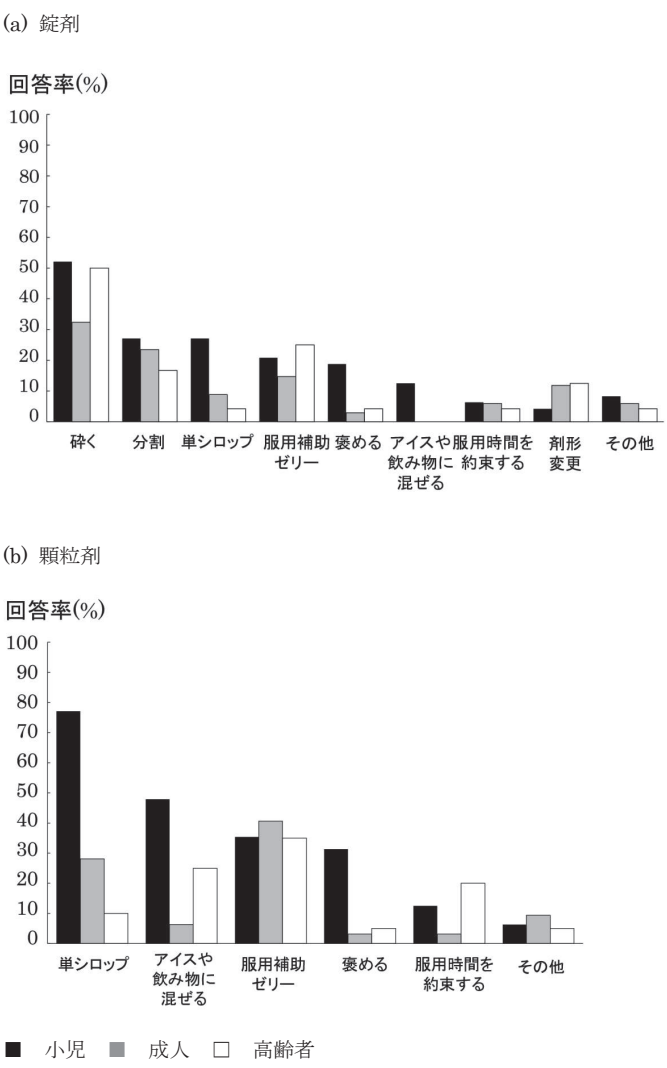


図 4．「服用しやすくするための工夫」年齢層別のアンケート結果（複数回答）

歳以上の小児では直径 5mm 又は 7mm の錠剤が服用可能，3 歳以上の小児では 8mm の錠剤が服用可能であったとしている[13]。欧米では，直径 2 ～ 4mm 程度のミニタブレットが小児用製剤の新剤形として関心を持たれており，製品化に向け開発が進んでいる。国内におけるミニタブレットの服用性や，現場での取り扱い等の受容性に関しては今後調査を行い，的確な開発につなげていくことが必要であると考えられる。口腔内崩壊錠については，唾液で溶解するため嚥下困難な患者や水分摂取制限がある患者に有用な剤形ではあるが，錠剤が口腔内で直ちに崩壊するため苦味のマスキングが今後の課題と考えられる。

一方，成人，高齢者に関しては大嶋らが円形錠剤において服用しやすいとされる大きさは直径 7 ～ 8mm であることを報告している[14]。飲み込みやすさを考慮すると小型の錠剤が適しているが，掴みやすさを含めた取り扱いやすさの観点からは 7 ～ 9mm 程度の大きさは必要との報告もあり[15]，この両者を加味したサイズを選択する必要がある。今後，それぞれの年齢に適した大きさの錠剤の開発が必要であると考えられる。

顆粒剤に関しては，特に小児において服用しにくいと感じており，『苦味』以上に『ざらつき』についても拒薬の原因となっている実態が明らかとなった。海外においては，ST 合剤の小児用剤形として懸濁液製剤が用いられており，主に苦味がアドヒアランス低下の要因となることが報告されている[16]。また，懸濁液の成人を対象とした官能試験においては，texture（口当たり，食感）よりも『苦味』が拒薬につながる原因となっており[17]，顆粒剤の『ざらつき』による飲みにくさは，日本国内特有の要因であると推察される。苦味は『単シロップ』や『アイスや飲み物に混ぜる』等の改善方法があるのに対し，ざらつきに関しては，現場で実際に小児に対し服薬支援を行っ

ている薬剤師が，改善方法が少ないと感じていることが要因となっている可能性も考えられた。ざらつきは粒子径が影響因子と考えられており，顆粒の粒子径が 200μm 以下の場合に服用感が好ましいとの報告もあるため[18]，粒子径を考慮した顆粒剤の開発が望まれる。顆粒のざらつきが苦手な場合には，錠剤に剤形変更し粉砕による服用を提案することもできると考えられる。今後，味だけでなく服用感も改善した新剤形が必要である。

本アンケート調査では，ST 合剤の服用性に関して，年齢及び剤形別の服用性，服用性に与えると考えられる因子を抽出した。本調査は薬剤師を対象としたアンケートであり，選択バイアスがかかっている可能性がある。そのため，別途患者本人や小児に関しては保護者を対象とした聞き取り調査等が必要であると考えられるが，本調査が服用性の高い新剤形の開発の一助となり，今後，小児，成人及び高齢者それぞれに対して，服用性を改善したより適正な製剤開発がなされることを期待する。

謝辞

本アンケート調査にご協力いただきました，日本小児総合医療施設協議会（JACHRI），国立高度専門医療研究センターの薬剤師の皆様へ深謝申し上げます。

文献

1) ダイフェン®配合錠・顆粒 添付文書（第 14 版 2018 年 5 月）
2) バクトラミン®配合錠・顆粒 添付文書（第 21 版 2018 年 10 月）
3) バクタ®配合錠・顆粒 添付文書（第 16 版 2019 年 6 月）
4) Yach D. Adherence to long-term therapies. World Health Organization 2003; 7-9.
5) 田中裕章，渡邊雅博，元木貴大，他．化学療法中の患児に対するアドヒアランス向上についての検討 簡易型カプセル充填機を用いた ST 合剤カプセル化の有用性について．日薬師会誌 2016; 68: 41-43.
6) 池田真弓，廣田美穂，岡田寿里，高橋法恵．バクタ配合顆粒と食品を混ぜた時の苦味の程度に関する調査．信州大医病看研録 2013; 41: 12-16.
7) 池田真弓，廣田美穂，岡田寿里，高橋法恵．スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤内服時の苦味を緩和する食品に関する研究．長野看研会論集 2014; 34 :13-15.
8) 渡邊詩穂美，西原静香，白坂真紀，桑田弘美，川根仲夫．化学療法を受ける子どもと家族への内服に関する援助．滋賀医大看護学ジャーナル 2012; 10: 52-56.
9) 岩崎麻利子，三島麻子，田家由美子．小児がん～子どもと家族の主体性を支える援助～幼児期の子どもへの援助 ST 合剤の内服援助方法．がん看護 2013; 18: 331-336.
10) 梅田英子，錦戸咲子，山本佳奈代，大石雅子，伊藤憲子．子どもの苦痛を和らげる内服援助 ゼリー製剤への剤型工夫を試みて．小児看護 2004; 27: 225-228.
11) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-497.
12) 鉄野和美，広瀬育子．内服を嫌がる子どもの援助．小児看護 2001; 24: 614-619.
13) 石川洋一，寺門浩之，赤羽三貴，小村誠，斎藤順平．小児用製剤の早期実用化に向けての課題とその打開策「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班」報告．薬剤学 2016; 76: 324-339.
14) 大嶋耐之，堀真也，毎田千恵子，宮本悦子．内用固形製剤の服用しやすさ，掴みやすさに及ぼす製剤の大きさ・形状の影響（第 1 報）．医療薬学 2006; 32: 842-848.
15) 三浦宏子，刈安誠．錠剤の大きさが虚弱高齢者の服薬に与える影響－服薬模擬調査による検討－．日老医誌 2007; 44: 627-633.
16) Dagan R, Shvartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 686-690.
17) Steele RW, Thomas MP, Begue R E. Compliance issues related to the selection of antibiotics suspensions for children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1-5.
18) Lopez FL, Bowles A, Gul MO, Clapham D, Ermest TB, Tuleu C. Effect of formulation variables on oral grittiness and preferences of multiparticulate formulations in adult volunteers. Eur J Pharm Sci 2016; 92: 156-162.

フェノバルビタールの剤形変更により血中フェノバルビタール濃度が著しく変動した 1 例

伊藤　綾花[1)]，渡邊　亜矢子[1)]，阿部　久留美[1)]，中田　麻里[1)]，永田　卓也[1)]，
柏原　由佳[1)]，花岡　健太郎[2)]，水野　克己[3)]，田中　克巳[1)]，佐々木　忠徳[1)]
1）昭和大学薬学部病院薬剤学講座，2）昭和大学医学部小児科学講座 江東豊洲病院こどもセンター
3）昭和大学医学部小児科学講座

The Variation of Serum Levels Following Administration of Phenobarbital by Changes Dosage Form

Ayaka Ito[1)], Ayako Watanabe[1)], Kurumi Abe[1)], Mari Nakata[1)], Takuya Nagata[1)]
Yuka Kashiwabara[1)], Kentaro Hanaoka[2)], Katsumi Mizuno[3)], Katsumi Tanaka[1)], Tadanori Sasaki[1)]
1) Department of Hospital Phamaceutics, School of Pharmacy, Showa University
2) Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University Pediatrics,
Children's Medical Center, Koto Toyosu Hospita
3) Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University Pediatrics

要旨

フェノバルビタール（以下，PB）投与中の患児において，剤形変更により血中濃度が著しく変動した症例を経験したので報告する。

低出生体重，難治性てんかんの女児に対し，生後 2 か月より経管チューブから PB 散 24mg（8mg/kg）/ 日を投与していた。血中濃度（トラフ値）が 11.9μg/mL と低値であり，同用量のエリキシル剤へ変更したところ，血中濃度は 28.2μg/mL まで上昇した。再度てんかん発作増悪のため，月齢 6 時，PB 大量療法を開始し，68mg（16mg/kg）/ 日に増量した。月齢 9 時，誤嚥性肺炎が疑われ，エリキシル剤 68mg/ 日から同用量の注射剤へ変更したところ，血中濃度は 52μg/mL まで低下し再度同用量のエリキシル剤へ変更後，血中濃度は 70μg/mL と上昇を認めた。エリキシル剤は，散剤と比較し高い血中濃度で推移し，注射剤と比較し血中濃度が高いと言えないものの，高くなることもあった。エリキシル剤から注射剤へ変更し，血中濃度が著しく低下したという報告はなく，その機序は不明である。今後，PB の剤形変更時，何らかの相互作用や代謝酵素による血中濃度変動の可能性を踏まえ，注視する必要がある。

緒言

フェノバルビタール（以下，PB）は 1912 年に抗けいれん剤として発売されて以来，けいれん性疾患の治療に多く使用されており，小児科領域においても，てんかん，けいれん，高ビリルビン血症などの治療に用いられている。現在，本邦では使用のし易さや患者投与経路に応じ，錠剤，原末，散剤，エリキシル剤，坐剤，および注射剤といった多くの剤形が市販されている。

PB は血中濃度の有効域が狭く，個人差が大きいことが知られている[1, 2)]．その有効域は一般的にトラフ値として，10-35 μg/mL，PB 大量療法では 40-80μg/mL と報告されており[3)]，有効域を超えると眠気，目眩が生じ，他に頭痛，血栓性静脈炎，剥離性皮膚炎などの有害事象が出現する[3)]。

新生児，小児は一部を除き肝ミクロソームの薬物代謝酵素活性が低い，腎機能が未熟なため腎からの薬物排泄が遅い，全体内水分量が大きい，総タンパク量が少ない等の特徴があるため，薬物動態が成人と異なる[4)]。したがって，安全かつ有効な薬物治療を行うためには血中濃度測定が不可欠である．特に，用量または剤形を変更した際には血中濃度の変動に注意が必要である。

今回，我々は PB 投与中の小児において，剤形変更により血中濃度が著しく変動した症例を経験した．剤形における投与量に対する血中濃度を比較検討し，血中濃度の変動に及ぼす諸要因について考察したので報告する。

症例

年齢：2 ヶ月
性別：女児
体重 2930g，身長 48.5cm
分娩歴：在胎 37 週 5 日 選択的帝王切開術にて出生
出生時：体重 1998g (-2.09SD)，身長 40.5cm (-3.09SD)，頭囲 30.5cm (-1.75SD)
外表：両側唇顎口蓋裂，耳介低位，眼裂狭小化，右裂手，両足指の合指
出生時診断：2 番染色体長腕部の部分欠失，呼吸障害，無呼吸発作，低出生体重
現病歴：生後 2 ヶ月より痙攣発作が散発した。痙攣は左右非対称性の強直性痙攣で呼吸停止，眼振，嘔吐を伴った。MRI・脳波より West 症候群（点頭てんかん）と診断され，生後 2 か月より抗てんかん薬を開始した。

経過

点頭てんかんに対し初回のみ負荷投与として，PB 静注 60mg（20mg/kg）/ 回 で投与し，24 時間後 , 維持量である 15mg（5mg/kg）/ 日へ減量した。目標血中濃度（トラフ値）は有効域である 10-35μg/mL とした。開始 4 日後，初回血中濃度は 12.5μg/mL であり，痙攣発作の改善を認めたため，内服へ変更となった。本患者は，閉塞性無呼吸が疑われ，哺乳困難であるため，経管栄養管理を行っており，経管栄養チューブから PB 散 15mg（5mg/kg）/ 日で投与した。内服開始 7 日後（日齢 78），血中 PB 濃度は 7.2 μg/mL と低かったため，18mg（6mg/kg）/ 日へ増量した。これ以降の経過を**図 1** に示す。増量 4 日後（日齢 85），血中濃度は 8.9μg /mL とまだ低値であり，24mg（8mg/kg）/ 日へさらに増量した。増量 7 日後（日齢 88）の血中濃度を測定したところ，11.9μg/mL と上昇したが，発作が消失しなかったため，散剤の経管栄養チューブへの付着を懸念し，同用量 24mg のエリキシル剤へ変更した。剤形変更 7 日後（日齢 95），血中濃度は 28.2μg/mL まで上昇した（**図 2**）。 日齢 95 日から 4 か月間，血中濃度は有効域を維持していたが，完全には痙攣が消失しなかったため，突発的な痙攣には，ジアゼパムとトリクロホスナトリウムを使用した。

3 ヶ月経過後，痙攣回数の増加を認め，カルバマゼピン（以下，CBZ）10mg/kg へ変更したが，明らかに痙攣頻度の増加および持続時間の延長を認め，中止した。PB 10mg/kg とバルプロ酸 Na（以下，VPA）25mg/kg の併用へ変更したものの，VPA を増量したタイミングで痙攣悪化，血小板低下（4.5 万 /μL），高アンモニア血症（180μg /dL）を認め，VPA を中止した。 中止後，日齢 163 より PB 大量療法を開始した。目標トラフ値は，発作が消失した血中濃度である 70μg/mL とした。

PB 大量療法開始 1 ヶ月発作認めらなかったが , 自宅で痙攣発作を再度認めたため，日齢 204，PB10mg/kg へ減量しつつ，ゾニサミド（以下，ZNS）10mg/kg を併用した。変更後，効果がないため，PB 10mg/kg とビタミン B6（以下，B6）25mg/kg へ変更するも，痙攣は改善しなかった。6 か月（日齢 263）経過時，再度 PB 大量療法を開始した。PB 68mg（16mg/kg）/ 日まで増量した。増量後，明らかな強直性痙攣は消失し，四肢のミオクローヌスが1日数回はあるものの，呼吸，循環動態への大きな影響はなく痙攣をコントロールすることが可能となった（**図 3**）。

9 か月経過時，経管チューブによる誤嚥性肺炎が疑われたため，エリキシル剤 68mg/ 日から同用量の 68mg の PB

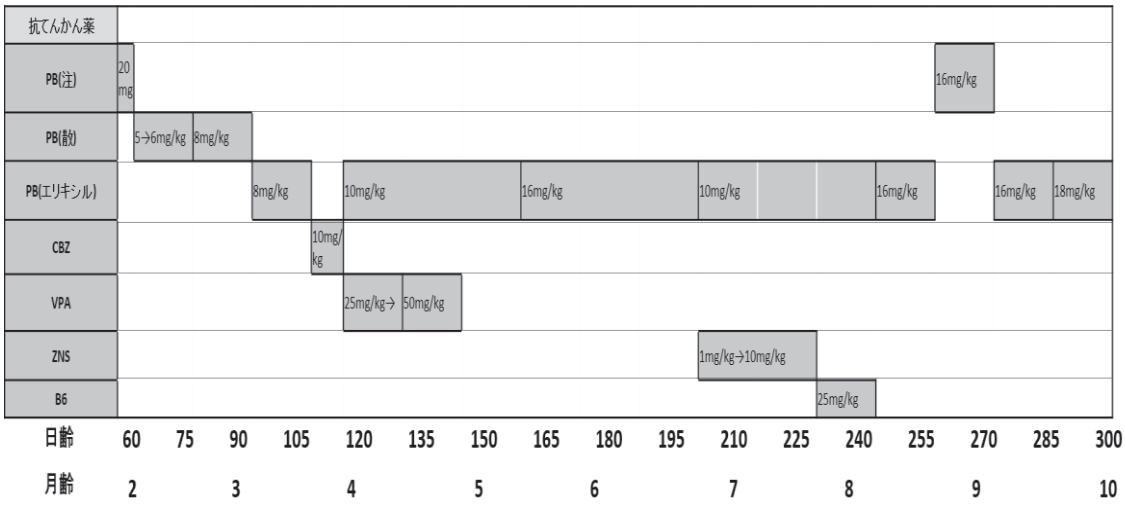


図 1．抗てんかん薬の使用状況

抗てんかん薬各々の開始時期は以下の通りである。
PB(散)：日齢 59
PB(エリキシル)：日齢 88
CBZ10mg/kg：日齢 102
PB10mg/kg , VPA25mg/kg の併用：日齢 117
PB(エリキシル)16mg/kg：日齢 163
PB10mg/kg , ZNS10mg/kg の併用：日齢 204
PB10mg/kg, B6 25mg/kg の併用：日齢 242
PB(エリキシル)16mg/kg：日齢 249
PB(注)：日齢 263

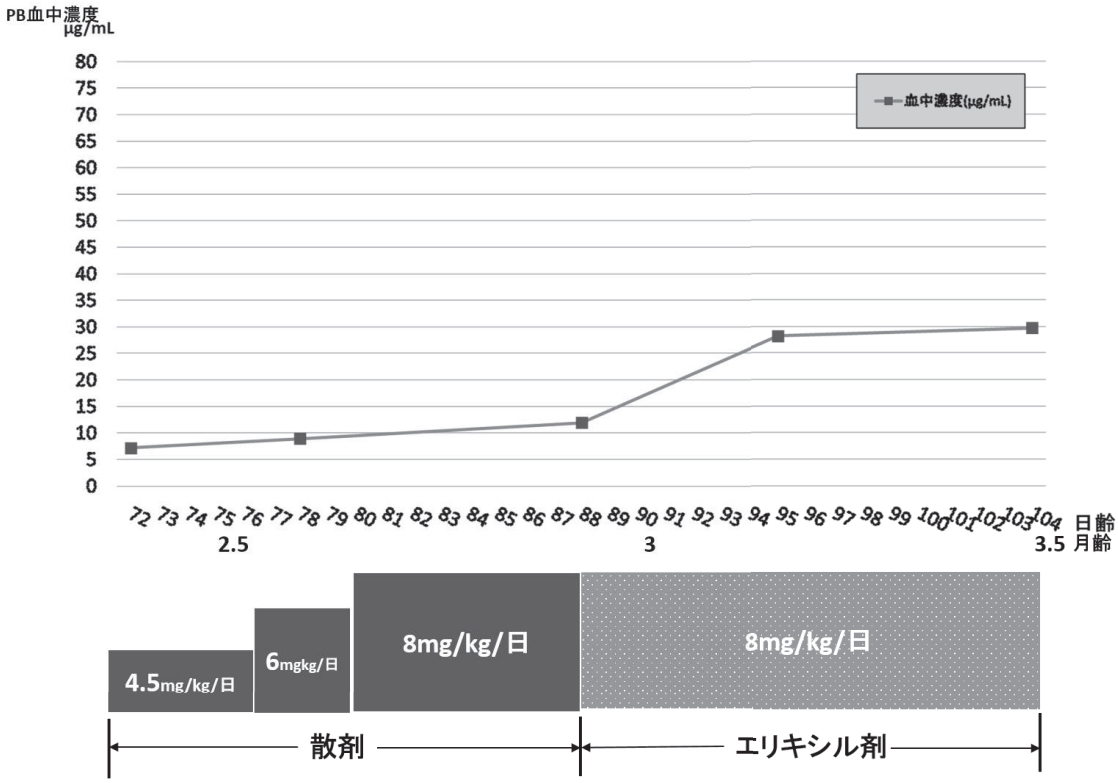


図２．散剤とエリキシル剤の剤形変更による PB 血中濃度の推移

PB 散剤 24mg（8mg/kg/ 日）投与中の PB 血中濃度は 11.9μg/mL と低値であったため，同用量 24mg の PB エリキシル剤へ変更した。 変更 7 日後，血中濃度は 28.2μg/mL まで上昇し，エリキシル剤は散剤と比較し，同用量で高い血中濃度で推移した。

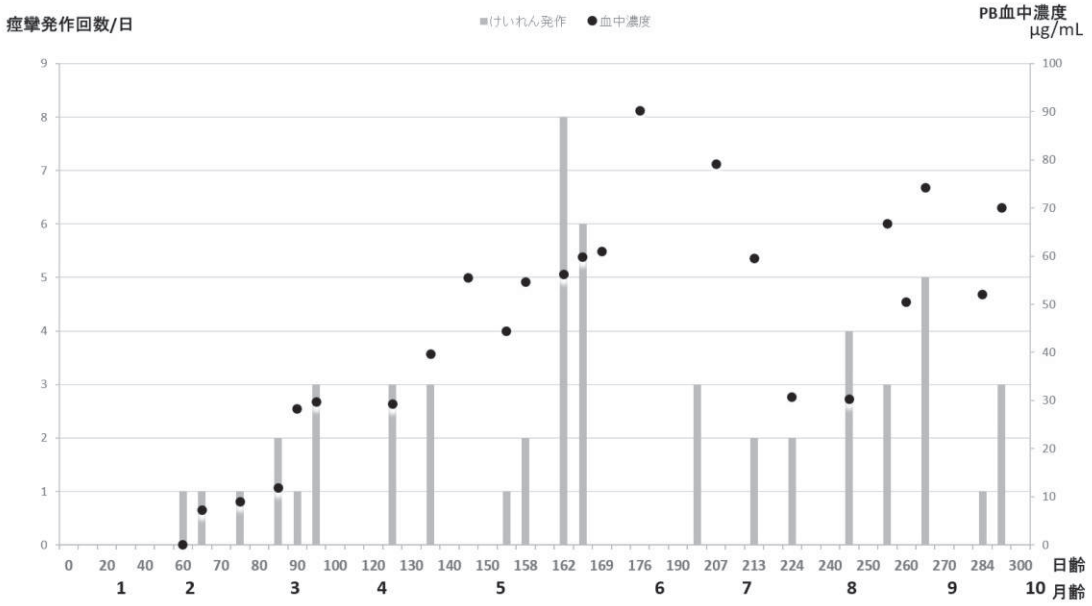


図３．フェノバルビタールの発作頻度と血中濃度

けいれん発作の回数と，PB 血中濃度推移を示した。PB 増量後，血中濃度 70μg/mL で，明らかなけいれん発作は消失し，四肢のミオクローヌスが1日数回はあるも，呼吸，循環動態への大きな影響はなく管理することが可能となった。

静注®へ変更した。血中 PB 濃度は 52μg/mL まで低下し，発作を認めるようになった . 肺炎が改善し，再度エリキシル剤 68mg/ 日へ変更したところ，血中濃度は 70μg/mL となった（**図 4**）。腎機能，肝機能，Alb 値の大きな変動は認められなかった。

考察

本症例は難治性てんかんであり多剤併用療法が奏効せず，PB 大量療法で痙攣コントロールが可能であった。PB は国内のガイドライン [5] にて，第二選択薬として痙攣に対し，89%の有効性があり [6]，小児痙攣重積状態では 78%で有効であったという報告もあり [7]，高い有効性が認められている。PB 大量療法は，超難治性けいれん重積状態で 50%有効と報告されている [8]。有効域は 50-80μg/mL とされており，半減期は 48-72 時間で持続性があるため，効果判定は 48 時間以上発作が消失していればコントロール良好と判断される。PB 大量療法は，血中濃度の変動が大きいという報告があり [4]，本症例では剤形変更により血中濃度が著しく変動した。

PB は散剤，エリキシル剤 , 注射剤のバイオアベイラビリティは，それぞれ 100%とされている [9, 10]。そのため，薬物動態の観点から，剤形変更する際，同用量間で変更しても血中濃度が大きく変動する可能性は低いことが考えられる。本事例において，散剤からエリキシル剤に変更した際，同用量間での血中濃度が 11.9μg/mL（散剤）から 28.2μg/mL（エリキシル剤）へ上昇が見られた。この間，肝障害，腎障害，Alb 値に大きな変動はなく，併用薬の変更もなかった。血中濃度の測定時期に関しては，定常状態となった以降のトラフ値としている。常磐らの報告でも，同じ血中濃度を得るための体重 1kg 当たりの PB 大量療法でコントロール可能な投与量はエリキシル剤より散剤で多かった [11] とし，血中濃度の変動の原因として，散剤を分包する際の量的損失 [12]，散剤を溶解する際の量的損失，チューブへの付着を挙げている [11–13]。当院では散剤の調剤時，トウモロコシデンプンで 0.2g/ 包となるよう賦形しており，小児用量は一包あたりの内容量が少ないため , 相対的に付着率が増加することが考えられる。また，散剤投与時は，注射用水で溶解しシリンジにて経管チューブで投与しており，薬包紙への薬の残存，シリンジ内への付着も考えられる。散剤に比べ，エリキシル剤はシリンジで投与量分を測りとり必要分とり，経管チューブへ注入するため，薬包紙の薬の残存がなく，損失が少ないため，散剤よりも血中濃度が高くなった可能性がある。

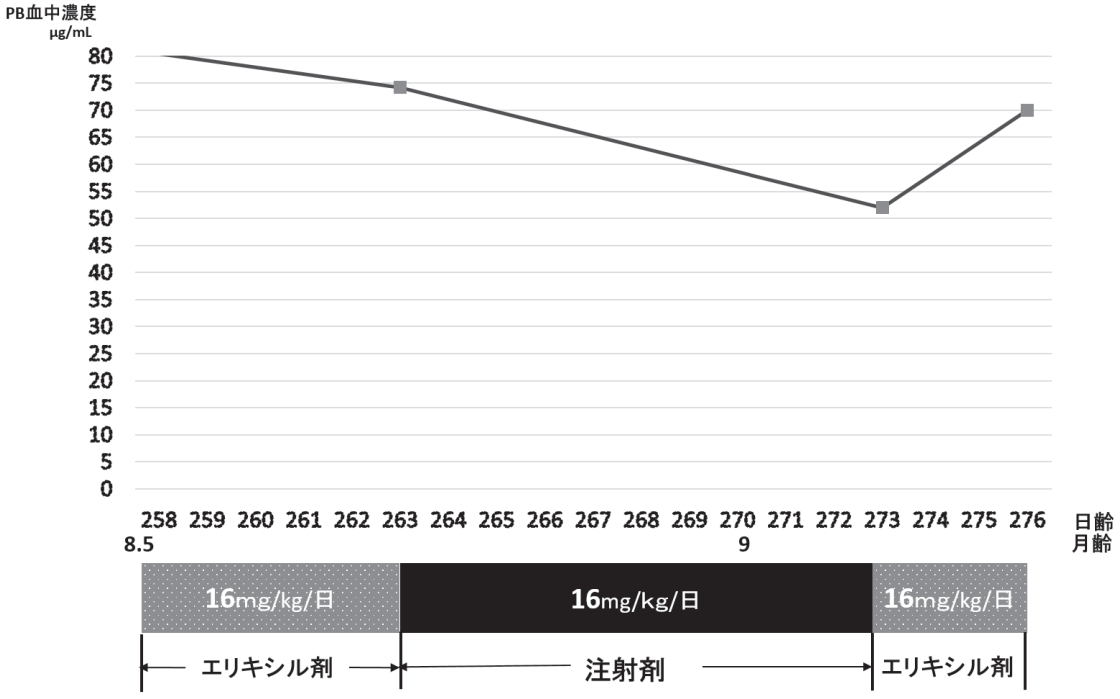


図 4．エリキシル剤と注射剤の剤形変更による PB 血中濃度の推移

エリキシル剤から注射剤への変更では，同用量 68mg(16mg/kg)/ 日での PB 血中濃度は，70μg/mL(エリキシル剤) → 52μg/mL (注射剤) → 70μg/mL(エリキシル剤) と変動がみられ，エリキシル剤が注射剤と比較し，同用量で高い血中濃度で推移した。

一方，エリキシル剤から注射剤への変更では，同用量での血中濃度は，70μg/mL（エリキシル剤）から注射剤へ変更 10 日後，52μg/mL（注射剤），再度エリキシル剤へ変更 3 日後 70μg/mL（エリキシル剤）と変動がみられ，エリキシル剤が注射剤と比較し，同用量で高い血中濃度を推移した。この間，肝障害，腎障害，Alb 値に大きな変動はなく，併用薬の変更もなかった。注射剤からエリキシル剤へ変更時の血中濃度は，変更後 3 日で測定しているため，定常状態に達していなかった可能性があるが，エリキシル剤のバイオアベイラビリティは 1 以上になり得ず，血中濃度が高くなる可能性は低いと考えられる。

本患児は多剤併用しているため，相互作用の可能性も考慮したが，これまでに報告のあるものはなかった[14]。エリキシル剤はエタノール 6% を含む製剤でありアルコール高感受性を考慮し，アルコールとの相互作用による代謝誘導した場合，また，新生児，低出生体重児では胃内 pH が高いため，溶解度が中性～塩基性で低下する PB は内服投与させた場合，血中濃度は低下することが考えられるが本症例では上昇を認めた。従って，薬物動態の変動による血中濃度の変動は考えにくい。エリキシル剤は製剤によって多少濃度が異なるという報告があるが，今回使用したエリキシル剤の濃度は確認しておらず，開封後の揮発により濃度が高くなっている可能性も示唆された。当院では注射剤を投与する際，ルートフラッシュは行っているものの，ルート内に薬剤が残存した可能性も考えられる。また，各製剤間の投与量における PB 濃度も測定していない。

通常，新生児や低出生体重児は成人と比較し，血中濃度の変動が大きいため注意を要する[15]。エリキシル剤から注射剤へ変更し，血中濃度が大きく低下したという報告はなく，その機序の解明は不明であったものの，前述のように何らかの相互作用や代謝酵素による可能性が示唆された。今後，PB の剤形と血中濃度の変動について，複数の要因が関与していることを踏まえ，エリキシル剤への剤形変更の際，十分留意する必要がある。

利益相反

本論文におけるすべての著者は，開示すべき利益相反はない。

文献

1) 湯川栄二，樋口 駿，青山敏信．小児てんかん患者におけるフェノバルビタールの見かけ のクリアランスに与える年齢及び併用薬の影響．薬誌 1988; 108: 1081-1086.
2) 藤島楊，石井圧子，小関成子 他．小児における抗てんかん薬（フェニトイン，フェノバルビタール）の体液中濃度測定．厚生連医誌 1984; 1: 79-83.
3) 佐久間啓，福水道郎，神山潤．Acute encephalitis with refractory, repetitive parial seizures の治療に対する検討．脳と発達 2001; 33: 385-90.
4) 柴田隆司，沼田まみ，森田修之，早川孝裕，田中陸男．新生児・未熟児におけるフェノバルビタール静注時の薬物動態．病院薬学 1991; 17421-17427.
5) 日本小児神経学会・監修 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ・編集，小児けいれん重積ガイドライン 2017 CQ-6-41, CQ-9-55. 診断と治療社，東京，2017.
6) Langer JE, Fountain NB. A retrospective observational study of current treatment for generalized convulsive status epilepticus. Epilepsy Behav 2014; 37: 95-9.
7) 菊池健二朗，浜野晋一郎，小一原玲子，他．小児けいれん重積およびけいれん頻発における静注用 phenobarbital の有効性と安全性．脳と発達 2010; 42: 304-6.
8) Byun JI,Chu K,Sunwoo JS,et al.Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus.Epileptic Disord 2015; 17: 444-52.
9) 第一三共株式会社，フェノバール原末，フェノバール散 10%，フェノバール錠 30mg，フェノバールエリキシル 0.4%．インタビューフォーム，第 13 版，2019 年 9 月改訂
10) 第十七改正日本薬局方解説書 2016; C4403-4408, 廣川書店
11) 常磐智穂子，中島勝．フェノバルビタールを散剤からエリキシル剤に変更後，血中濃度が高値となった 1 例．日小児臨薬理会誌 2018; 31: 50-53.
12) 末松文博，前田昌代，峯本正夫，他．小児におけるジゴキシン散の分包紙付着による血中濃度低下とその対応策，医療薬学 2004; 30: 78-82.
13) McNeely EB, Talamah JA, Adams KF Jr, et al. Relative bioavailability of tolvapatan administered via nasogastric tube and tolvaptan tablets swallowed intact. Am J Health Syst Pharm 2013; 70: 1230-1237.
14) 日本神経学会・監修，てんかん診療ガイドライン作成委員会・編集，てんかん診療ガイドライン 2018 CQ12-4. 医学書院，東京，2018.
15) 湯川栄二，樋口 駿，家入一郎，手嶋大輔，中尾泰史，青山敏信．小児におけるフェノバ ルビタール血中濃度－S/D 比と年齢の関係及び併用薬の影響－．病院薬学 1988; 14: 172- 177.

妊婦，授乳婦における薬に対する意識調査

平澤　裕美子[1)]，上野　杏菜[1)]，羽藤　加奈恵[1)]，田頭　尚士[1)]，
山本　宏[1)]，常久　幸恵[2)]，多田　克彦[3)]，中村 和恵[4)]
1）国立病院機構岡山医療センター 薬剤部，2）国立病院機構岡山医療センター 看護部
3）国立病院機構岡山医療センター 産婦人科，4）国立病院機構岡山医療センター 新生児科

Questionnaire Survey of Pregnant and Lactating Women on the Use of Drugs

Yumiko Hirasawa[1)], Anna Ueno[1)], Kanae Hatou[1)], Hisashi Tagashira[1)],
Hiroshi Yamamoto[1)], Sachie Tsunehisa[2)], Katsuhiko Tada[3)], Kazue Nakamura[4)]
1) Department of Pharmacy, Okayama Medical Center, National Hospital Organization
2) Department of Nursing, Okayama Medical Center, National Hospital Organization
3) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Medical Center, National Hospital Organization
4) Department of Neonatology, Okayama Medical Center, National Hospital Organization

要旨

一部の薬剤にはヒトでの催奇形性や胎児毒性が報告されている。妊娠中の薬剤の使用は，胎児に危険性があるとの認識により，妊婦が薬剤を自己判断で中止してしまうこともある。しかし，妊婦が薬剤にどのようなイメージを持っているかの実態は不明な部分も多い。そこで，今回，妊婦，授乳婦におけるサプリメント，市販薬および薬剤（以下，薬）に対する意識調査を実施した。

2017 年 1 月から 2018 年 6 月までに母親教室を受講した妊婦，授乳婦を対象に妊娠，授乳と薬に関するアンケート調査を実施した。

母親教室への参加者は延べ 207 人であり，そのうち 202 人から回答を得た（回収率 98%）。妊娠中に薬を使用したことのある妊婦は 172 人（85%）だった。また，薬に対して不安を感じたことのある妊婦は 67%（135/202 人）であった。不安を感じる項目としては，薬の胎児への影響や薬の母乳移行・乳児への影響が多かった。妊娠中の薬の情報源に関しては，医師 73%（147/202 人），インターネット 60%（121/202 人），薬剤師 41%（83/202 人）が上位に挙がった。

今回の調査より，多くの妊婦が妊娠中および授乳中の薬剤の使用に対して不安を感じていることが明らかとなった。また，情報源として医療従事者の他，インターネットを利用しているケースも多くあった。しかし，インターネットには，信頼性の低い情報が記載されている場合もあり，誤った情報を入手している可能性も考えられる。そのため，母親教室等を通じての，適切な薬剤の情報提供が重要である。

緒言

1960 年代にサリドマイド薬害による催奇形性が報告された[1, 2)]。これをきっかけに，妊娠中の薬剤の使用は胎児への危険性を高めるという考えが広まった[3)]。しかしながら，妊娠中に服用したすべての薬剤において胎児への影響が出現するわけではなく，薬剤の種類や服用量，服用時期により大きく異なることが知られている[4〜6)]。妊娠中に使用する薬剤は最小限にしていくのが基本ではあるが，病態によっては必要となることもある。

国立病院機構岡山医療センター（以下，当院）では，妊娠や出産，育児に必要かつ適切な情報を提供することを目的に母親教室を開催している。医師，助産師，栄養士，歯科衛生士，薬剤師などの多職種で構成されており，その中で薬剤師は 1 ヶ月に 1 回，約 30 分の担当時間において，妊娠中期（妊娠 16 週〜 27 週）及び末期（妊娠 28 週以降）の妊婦を対象に，「妊娠中授乳中の薬」というテーマで，妊娠中の薬の影響，当院で妊娠中に処方されることがある代表的な薬剤，妊娠と嗜好品，授乳のメリットという項目の講義を行っている。

また，2005 年に妊娠，授乳と薬に関する情報提供や相談を目的に，国立成育医療研究センターに「妊娠と薬情報センター」が設立された[7)]。当院は，「妊娠と薬情報センター」の拠点医療機関として妊娠と薬外来を実施しており，多くの妊婦の相談応需を行っている。その中で薬剤情報提供時に，薬は胎児に影響を及ぼすと思い込んでいる妊婦に遭遇することがある。薬に対する不安や疑問を抱いていたり，誤った知識を持っている妊婦も少なくないことから，適切な情報が妊婦，授乳婦に浸透しているとは言い難い。過去の報告において，授乳婦の 7 割が，妊娠中および授乳中の服薬に不安を感じている報告もある[8)]。しかし，妊娠と薬に関連した意識調査はいくつかあるものの，出産後の女性や医療従事者を対象とした調査であるなど，妊婦を対象とした報告は少なく，妊婦がどのような認識で服薬を行っているかは不明な部分も多い。そこで今回，妊婦および授乳婦における薬に対する意識調査を実施した。

対象と方法

妊娠, 授乳と薬に関して, アンケート用紙（**図 1**）を作成し, 当院で開催された母親教室を受講した妊婦, 授乳婦を対象に配布した。調査期間は, 2017 年 1 月から 2018 年 6 月とした。

アンケートの主な質問項目は, 回答者属性（年齢, 妊娠週数, 妊娠回数）, 妊娠中の服用経験の有無, 妊娠中の薬の不安の程度, 薬の情報源, 「妊娠と薬情報センター」の認知度とした。なお, 個人情報保護の観点より, 学歴・職業・経済状況などの社会経済的背景については, アンケートの質問項目に含んでいない。

アンケート調査を行うにあたり, 当院倫理委員会の承認を得た。対象者にアンケート調査の目的と取り扱いについて十分に説明した後, 無記名のアンケート用紙を対象者全員に配布し, 設置した回収箱への投函をもって同意を得たとした。同意されない場合は投函をしないことで拒否する機会を保障し, 患者のプライバシーに配慮した。

結果

1．アンケート回答者の属性

アンケートの配布は母親教室受講者 207 人に行い, そのうち 202 人から回答が得られた (回収率 98%)。年齢分布は 10 代 1 人 (1%), 20 代 46 人 (23%), 30 代 122 人 (60%), 40 代 33 人（16%）となった。妊娠週数は 28 週未満 28 人 (14%), 28 週以降 174 人 (86%) であった。妊娠回数は, 初産 141 人 (71%), 2 回目 44 人 (22%), 3 回目 13 人 (6%), 4 回目 1 人 (1%) で, 経産婦よりも初産婦の割合が高かった。なお, 今回の調査は妊娠継続中の母親を対象としており, 薬剤服用が主な理由で妊娠継続に至らなかった例についてはその有無も含め不明である。

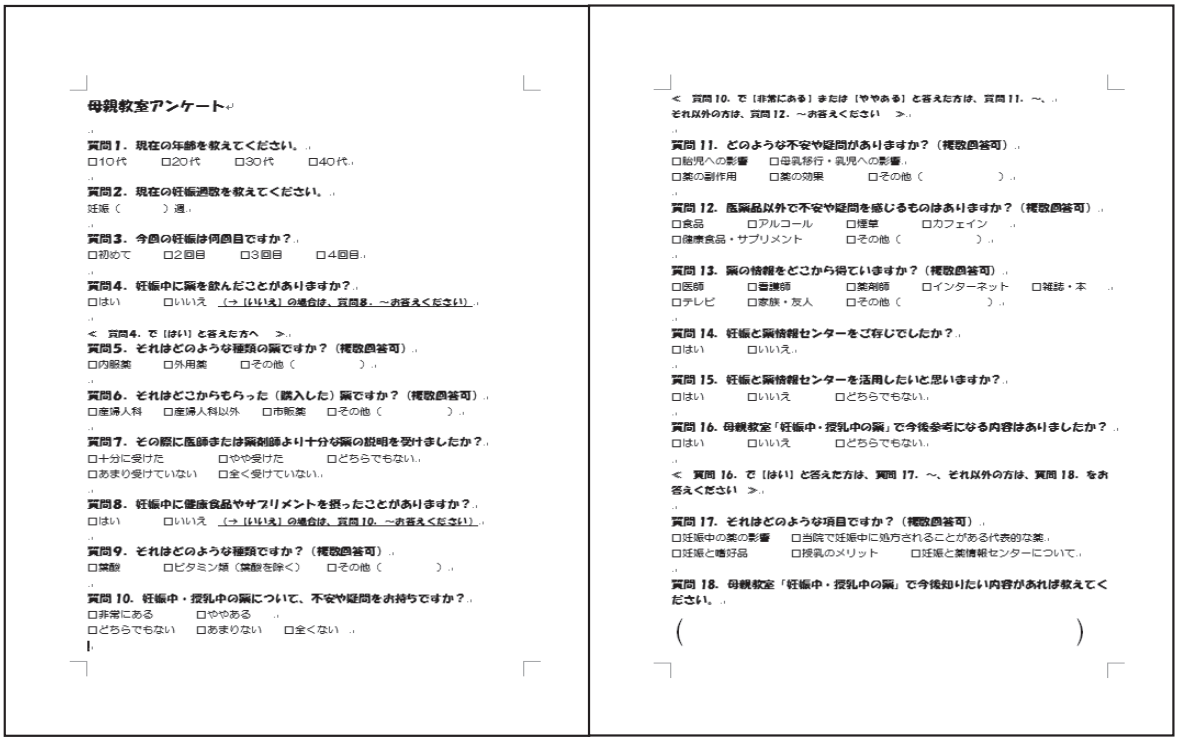
2．妊娠中の薬の服用経験

妊娠中の薬の服用経験は 85% (172/202 人) であった (**図 2-a**)。種類としては, 内服薬が 97%（167/172 人）, 外用薬が 26%（45/172 人）となり, その他は抗菌薬, 歯科治療時の麻酔薬等の使用経験者, 治療中の疾患に対する薬剤の服用経験者が含まれていた（**図 2-b**)。

薬の入手先については, 産婦人科の処方薬と回答した割合が 83%（143/172 人）と最も多く, 産婦人科以外の処方薬 37%（64/172 人）, 市販薬 6%（10/172 人）となった（**図 3-a**)。

薬の入手時の医師や薬剤師からの説明に対しては, 73% (126/172 人) が「十分に受けた」, 16% (27/172 人) が「やや受けた」と回答した（**図 3-b**)。

また, サプリメントの服用経験は 84%（169/202 人）であった (**図 4-a**)。そのうちの大部分は葉酸で 96% (162/169 人), 葉酸を除くビタミン類が 48%（33/169 人）であった（**図 4-b**)。その他にはカルシウムや鉄が多く挙げられていた。



母親教室アンケート

質問 1．現在の年齢を教えてください。
□10代　□20代　□30代　□40代

質問 2．現在の妊娠週数を教えてください。
妊娠（　　）週

質問 3．今回の妊娠は何回目ですか？
□初めて　□2回目　□3回目　□4回目

質問 4．妊娠中に薬を飲んだことがありますか？
□はい　□いいえ　（→【いいえ】の場合は、質問8．へお答えください）

＜　質問 4．で【はい】と答えた方へ　＞
質問 5．それはどのような種類の薬ですか？（複数回答可）
□内服薬　□外用薬　□その他（　　）

質問 6．それはどこからもらった（購入した）薬ですか？（複数回答可）
□産婦人科　□産婦人科以外　□市販薬　□その他（　　）

質問 7．その際に医師または薬剤師より十分な薬の説明を受けましたか？
□十分に受けた　□やや受けた　□どちらでもない
□あまり受けていない　□全く受けていない

質問 8．妊娠中に健康食品やサプリメントを摂ったことがありますか？
□はい　□いいえ　（→【いいえ】の場合は、質問 10．へお答えください）

質問 9．それはどのような種類ですか？（複数回答可）
□葉酸　□ビタミン類（葉酸を除く）　□その他（　　）

質問 10．妊娠中・授乳中の薬について、不安や疑問をお持ちですか？
□非常にある　□ややある
□どちらでもない　□あまりない　□全くない

＜　質問 10．で【非常にある】または【ややある】と答えた方は、質問 11．へ、
それ以外の方は、質問 12．へお答えください　＞

質問 11．どのような不安や疑問がありますか？（複数回答可）
□胎児への影響　□母乳移行・乳児への影響
□薬の副作用　□薬の効果　□その他（　　）

質問 12．医薬品以外で不安や疑問を感じるものはありますか？（複数回答可）
□食品　□アルコール　□煙草　□カフェイン
□健康食品・サプリメント　□その他（　　）

質問 13．薬の情報をどこから得ていますか？（複数回答可）
□医師　□看護師　□薬剤師　□インターネット　□雑誌・本
□テレビ　□家族・友人　□その他（　　）

質問 14．妊娠と薬情報センターをご存じでしたか？
□はい　□いいえ

質問 15．妊娠と薬情報センターを活用したいと思いますか？
□はい　□いいえ　□どちらでもない

質問 16．母親教室「妊娠中・授乳中の薬」で今後参考になる内容はありましたか？
□はい　□いいえ　□どちらでもない

＜　質問 16．で【はい】と答えた方は、質問 17．へ、それ以外の方は、質問 18．をお答えください　＞

質問 17．それはどのような項目ですか？（複数回答可）
□妊娠中の薬の影響　□当院で妊娠中に処方されることがある代表的な薬
□妊娠と嗜好品　□授乳のメリット　□妊娠と薬情報センターについて

質問 18．母親教室「妊娠中・授乳中の薬」で今後知りたい内容があれば教えてください。
（　　）

図 1．母親教室アンケート

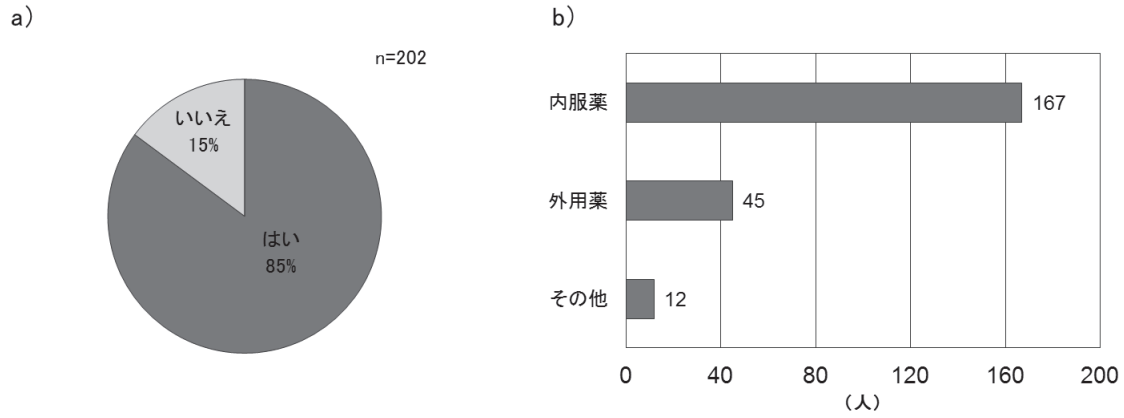


図 2．

a）妊娠中の薬の服用経験
b）薬の種類

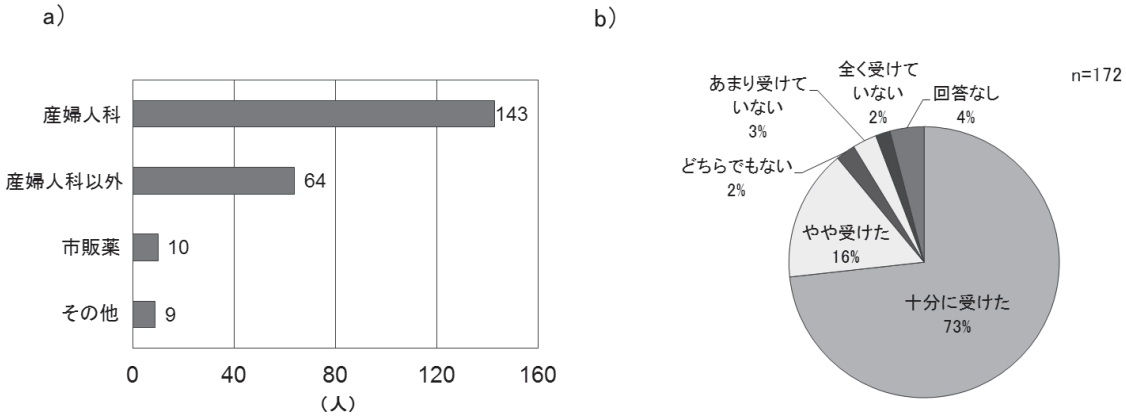


図 3．

a）薬の入手先
b）薬の入手時の医師または薬剤師からの説明

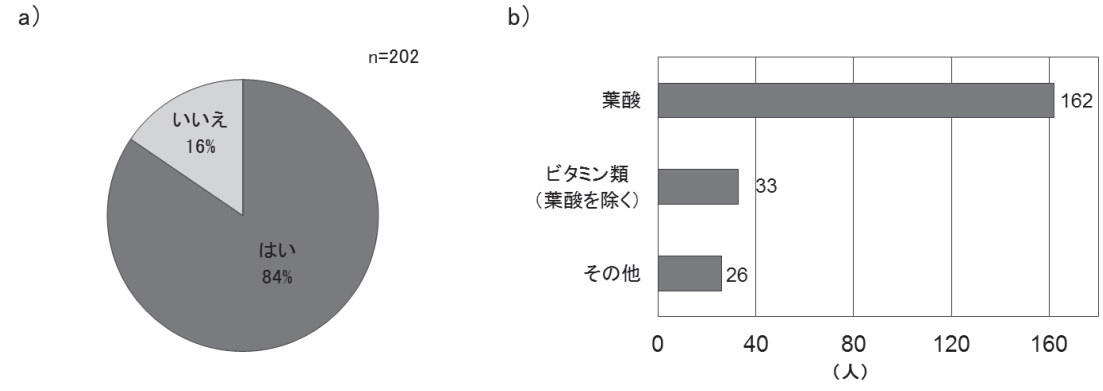


図 4．

a）サプリメントの服用経験
b）サプリメントの種類

3．妊娠中・授乳中の服薬に対する不安と程度

服薬に対する不安について質問したところ，16%（32/202 人）が「非常にある」，51%（103/202 人）が「ややある」と回答した（**図 5**）。

不安に関連する要因を検討するために，回答者の各属性群（年齢別，妊娠週数別，妊娠回数別）と不安の割合を比較した。不安の割合は，服薬に対する不安（**図 5**）において「非常にある」「ややある」と回答した方を「不安あり」，「どちらでもない」「あまりない」「全くない」と回答した方を「不安なし」とした。その結果，年齢別で比較したところ，30 代未満では 54% が「不安あり」，46% が「不安なし」となったが，30 代以降では 71% が「不安あり」，29% が「不安なし」となり，年齢別において 30 代以降での「不安あり」の割合が有意に高かった（**図 6-a**）。一方で，妊娠週数別においては，妊娠中期とされる 28 週未満では 81% が「不安あり」，19% が「不安なし」，妊娠末期とされる 28 週以降では 65% が「不安あり」，35% が「不安なし」となり差は認められなかった（**図 6-b**）。また，妊娠回数別でも初産婦では 68% が「不安あり」，32% が「不安なし」，経産婦では 67% が「不安あり」，33% が「不安なし」となり差は認められなかった（**図 6-c**）。

不安の内容については，薬の胎児への影響が 91%（123/135 人），薬の母乳移行・乳児への影響が 73%（98/135 人）となり，胎児や乳児への影響を心配している割合が高かった（**図 7**）。

また，医薬品以外で不安を感じているものは，カフェインが 50%（102/202 人）と最も多く，次いで食品が 45%（91/202 人），タバコが 19%（39/202 人），健康食品・サプリメントが 18%（36/202 人）となった（**図 8**）。

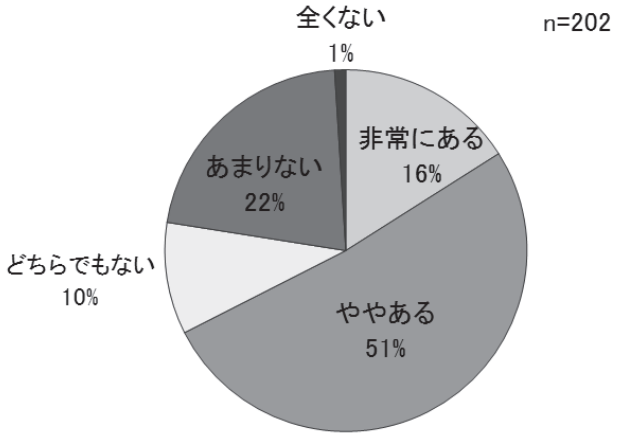


図 5．妊娠中・授乳中の服薬に対する不安

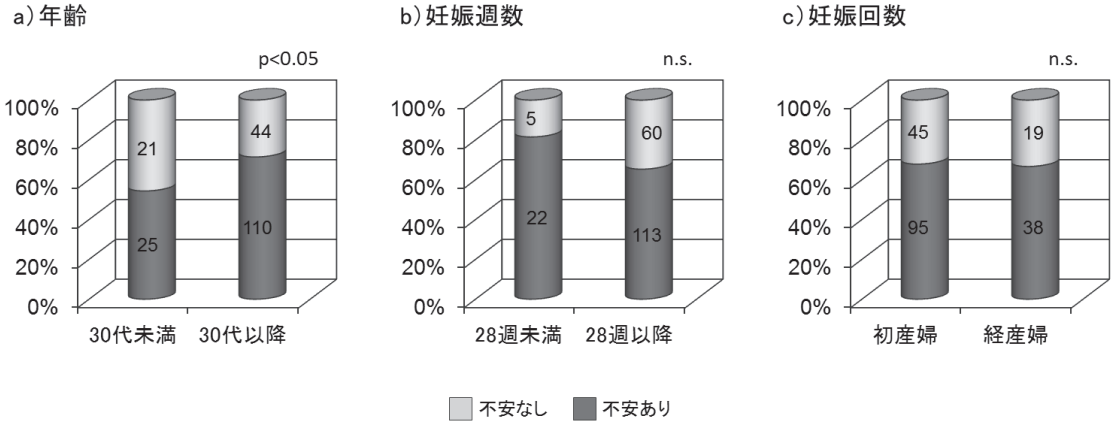


図 6．回答者の各属性群と不安の割合

a）年齢
b）妊娠週数
c）妊娠回数

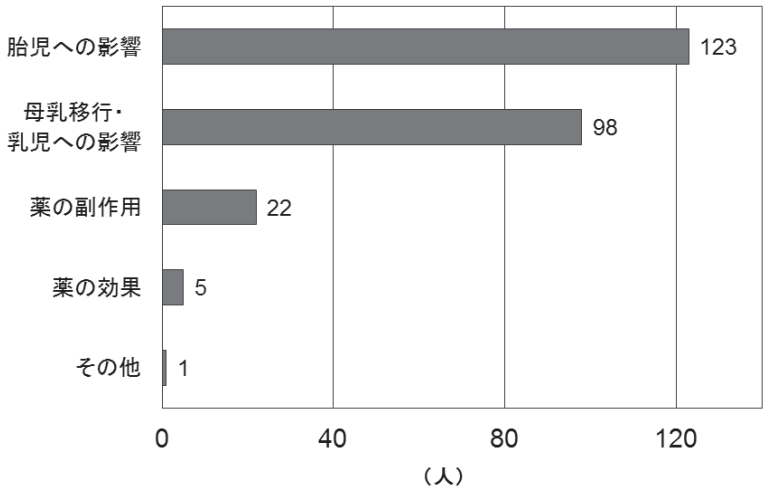


図 7．　不安の内容

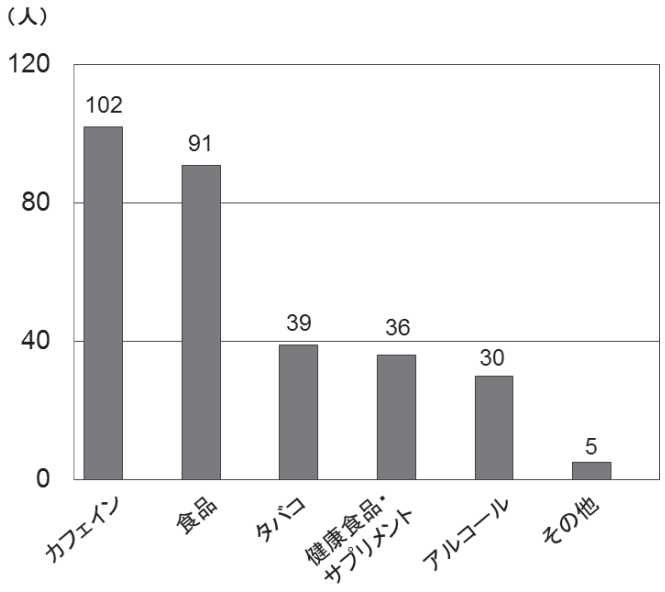


図 8．　医薬品以外の不安

4．薬に対する情報源

薬に対する情報源としては，医師が 73%（147/202 人）と最も多く，次いでインターネットが 60%（121/202 人），薬剤師が 41%（83/202 人），看護師が 25%（51/202 人），雑誌・本が 12%（24/202 人）との回答が得られた（**図 9**）。

「妊娠と薬情報センター」を知っている方は 21%（42/202 人）となり，認知度が低い現状を示した（**図 10-a**）。一方で，「妊娠と薬情報センター」を活用したいと回答した方は 55%（112/202 人）となった（**図 10-b**）。

5．母親教室の有用性

母親教室「妊娠中授乳中の薬」のテーマにおいて，87%（175/202 人）が今後の参考になる内容があったと回答した（**図 11-a**）。その項目としては，妊娠中の薬の影響 61%

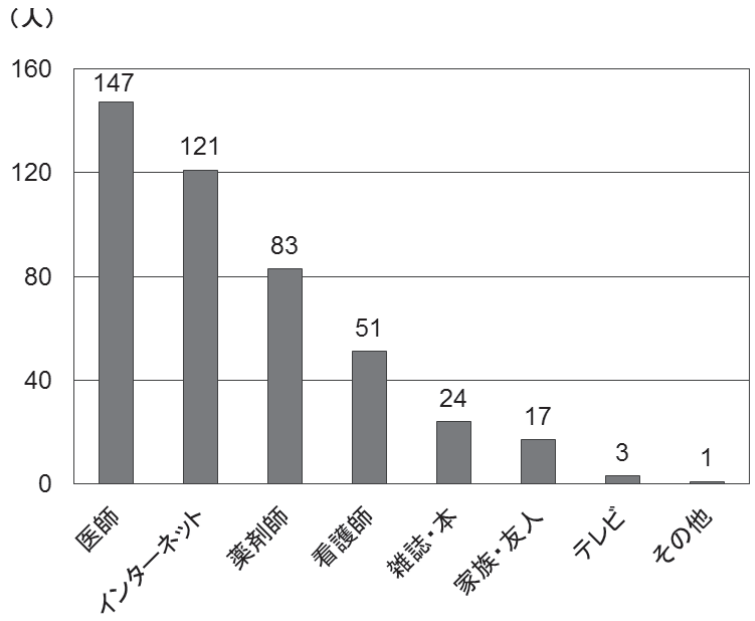


図 9．薬に対する情報源

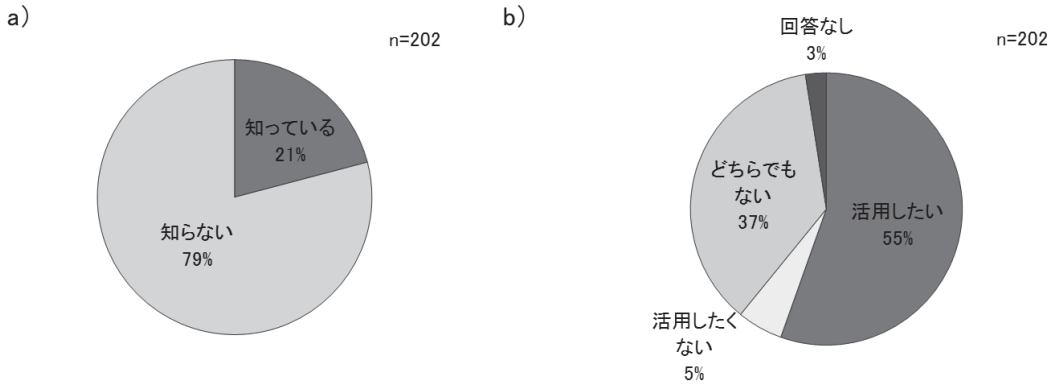


図 10.

a）「妊娠と薬情報センター」の認知度
b）「妊娠と薬情報センター」の活用意思

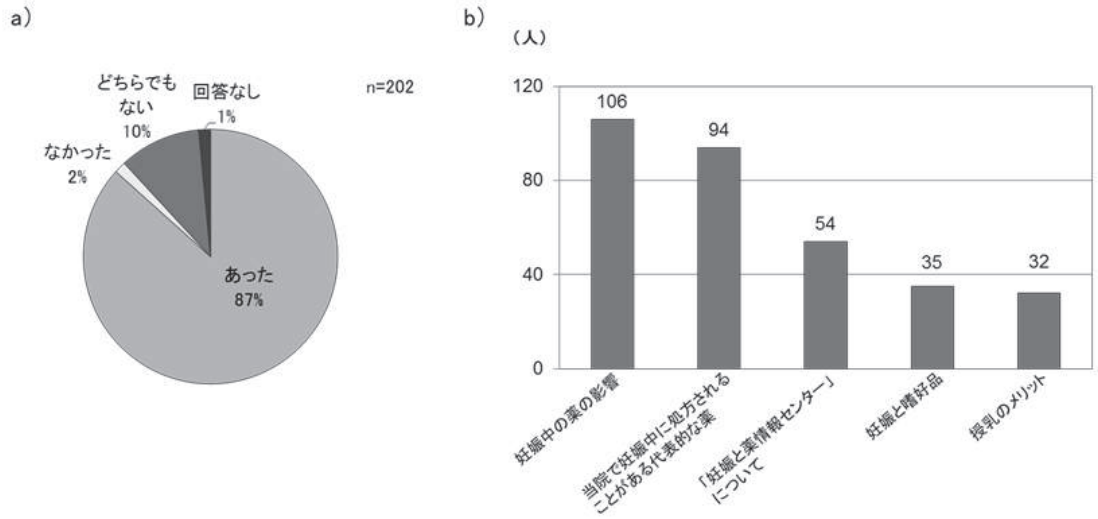


図 11.

a）母親教室の有用性
b）母親教室において有用性のあった項目

（106/175 人），当院で妊娠中に処方されることがある代表的な薬 54%（94/175 人）という順となった（**図 11-b**）。

考察

アンケート調査は，当院で開催された母親教室の受講者を対象としたことから，高い回収率が得られたと考えられる。アンケートの回答者は，初産婦が 71%，30 代が 60% と高かった。なお，平成 28 年人口動態統計（厚生労働省）の日本国内の出産時の母の平均年齢は，第 1 子が 30.7 歳，第 2 子が 32.6 歳，第 3 子が 33.6 歳となっており[9]，概ね一般的な妊婦，授乳婦からの回答が得られたと考えられる。

今回の調査で，妊娠中に薬の服用経験がある妊婦は 85% という高い割合を示した。一般的に妊娠期間は約 10 カ月と長期間になるため，その中で薬物治療を必要とする妊婦も多いと考えられる。服用薬としては産婦人科で処方された内服薬を服用している回答者が多く，妊婦健診時に処方された薬剤を服用していると推測される。この場合は妊娠中であることを承知の上で医師が処方した薬剤を内服している可能性が高いと思われる。しかしながら，産婦人科以外で処方された薬や市販薬の服用経験がある妊婦は，妊娠中であることが相談できないまま服用していたり，十分な説明を受けないままに服用している可能性も考えられる。

妊娠中および授乳中の服薬に関しては 67% が不安を抱いているという結果になっていた。薬剤の入手時に十分な説明を受けていたとしても胎児や母乳移行の不安感がある中で服用を続けている妊婦，授乳婦がいることが推測され，服薬中断などのコンプライアンス不良にも繋がると考えられる。また，30 代以降において不安の割合が高いことが示された。日本は平均出産年齢の上昇に伴い，高齢妊娠によるリスクも報告されており[10]，その背景が服薬と不安の程度を増強しているのではないかと推測される。そのため，妊娠中の薬に関して適切な情報提供を続けていくことが重要であると考えられる。自由記載には「妊娠初期に話が聞ければ安心して薬を飲むことができた」との回答もあり，今後は母親教室の受講時期についても見直す必要性がある。さらに，医薬品以外にもカフェインや食品等の身近なものにも不安を抱いていることが確認された。

サプリメントでは，特に葉酸において高い服用率が示された。葉酸は，厚生労働省や日本先天異常学会より二分脊椎などの神経管閉鎖障害の発症リスクを低減するとして摂取が勧告されている[11, 12]。しかしながら，葉酸の適切な服用時期の認知度やその時期に服用できているかは不明であるため，さらに服用時期においても確認していくことが必要であると考えている。

薬に対する情報源として，医療従事者の他，インターネットを利用するケースも多くあり，薬剤師よりも医師やインターネットの割合が高いという結果になった。インターネットは，比較的簡単に情報を入手することができるが，信頼性の低い情報が記載されている場合もあるため，誤った情報を入手している可能性も考えられる。

一方で，「妊娠と薬情報センター」の認知度は低い現状が明らかとなった。今後は母親教室において「妊娠と薬情報センター」の説明内容を改訂し，認知度をあげるための説明が必要であると思われる。妊婦や授乳婦が薬に関する相談や情報を入手する手段としての「妊娠と薬情報センター」の有用性について母親教室のみならず，保険薬局などにおいても，

認知度を高める積極的な活動を行うことで，妊娠中，授乳中の薬剤に対する適切な知識の習得や不安の解消をすすめていくことが重要であると考えている。そのためには，各医療機関での妊婦，授乳婦への薬物療法に対する認識の差が課題となる。

薬剤師の妊婦，授乳婦の薬に対する患者対応は，他疾患の対応とは異なり，妊娠や授乳期における薬物療法に関する知識やコミュニケーション技術などの高い専門性が求められている。大島らは，保険薬局の薬剤師を対象にした意識調査において，93.6% の薬剤師が妊婦授乳婦への服薬指導において困った経験があり，薬剤師からの十分な情報提供が行えていない可能性について報告している [13]。

そのため，妊婦，授乳婦における薬に関する情報を得る手段や服薬指導スキルについても，薬剤師間で情報共有していくことが重要である。がん領域では薬薬連携として治療や服薬指導などに関する研修会を行い，地域との情報共有の場を設けている [14, 15]。それを踏まえて，妊婦授乳婦領域でも薬薬連携での意見交換や研修会を行い，他施設や保険薬局との連携を深め，薬剤師の知識を高めていくことが重要であると考えられる。

文献

1) Mcbride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 278: 1358.
2) Burley DM, Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1962; 279: 271-272.
3) 中島研，石井真理子，櫛田賢次，他．相談者が予測する妊娠中の薬剤使用による先天奇形発生率とカウンセリングによる改善の評価．日病薬誌 2009; 45: 377-380.
4) Shepard TH. Teratogenicity of therapeutic agent. Curr Probl Pediatr 1979; 10: 1-42.
5) Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1988; 338: 1128-1137.
6) Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations:the pediatrician′s role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004; 113: 957-968.
7) 厚生労働省：妊娠と薬情報センター．2005 年 10 月．https://www.ncchd.go.jp/kusuri/
8) 高儀佳代子，恩田光子，岩城晶文，西川直樹，荒川行生．テキストマイニングを用いた妊娠・授乳中の服薬に対する不安についての分析．医療薬学 2011; 37: 111-117.
9) 平成 30 年我が国の人口動態 平成 28 年までの動向．厚生労働省政策統括官（統計・情報政策担当）．平成 30 年 3 月．https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/dl/81-1a2en.pdf
10) 古川誠志．高齢妊娠に伴う諸問題．杏林医会誌 2016; 47: 77-79.
11) 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について．児母第 72 号，健医地生発第 78 号厚生省児童家庭局母子保健課長，厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長通知．平成 12 年 12 月 28 日．http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html
12) 日本先天異常学会からのメッセージ．日本先天異常学会．2018 年 3 月．http://jts.umin.jp/new/yosannohiseitei2018.pdf
13) 大島裕由，杉田潤，蘆田孝，長友孝文．妊婦・授乳婦への服薬指導に関する薬剤師の意識調査とその評価．応用薬理 2013; 84: 47-51.
14) 伊藤麻紀，宮田香，高谷浩英，齊藤厚，高橋茂．外来化学療法患者における薬薬連携の取り組み．日農村医会誌 2013; 61: 703-709.
15) 飛鷹範明，坪田信三，古川清，他．保険薬局における緩和ケアの現状とその教育．日緩和医療薬誌 2013; 6: 65-70.

ビタミン K 欠乏性出血症により頭蓋内出血を来した乳児 2 例

渕上　真穂[1,2)]，溝口　達弘[1)]，辻　功介[2,3)]，在津　正文[1)]
1) 国立病院機構嬉野医療センター 小児科，2) 唐津赤十字病院 小児科，3) 辻小児科・アレルギークリニック

Two infant cases of intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency

Maho Fuchigami[1,2)], Tatsuhiro Mizoguchi[1)], Kosuke Tsuji[2,3)], Masafumi Zaitsu[1)]
1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Ureshino Medical Center
2) Department of Pediatrics, Karatsu Red Cross Hospital
3) Tsuji Pediatric and Allergy Clinic

要旨

わが国では，ビタミン K 欠乏性出血症の予防のため，ビタミン K 製剤の 3 回投与が普及しているが，未だ乳児ビタミン K 欠乏性出血症の発症が散見される。

今回，ビタミン K 製剤の 3 回投与が行われたが，ビタミン K 欠乏性出血症により頭蓋内出血を来した乳児 2 例を報告する。症例 1 は 70 生日女児。嘔吐，発熱を主訴に入院した。症例 2 は 62 生日女児。嘔吐，発熱，活気低下を主訴に受診し，受診時に白色便を認め入院した。2 例ともヘモグロビン低下，プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長，protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II（PIVKA-Ⅱ）高値，頭部 Computed Tomography（CT）で頭蓋内出血を認めた。症例 1 の基礎疾患は特定できず，症例 2 は胆道閉鎖症であった。

胆汁分泌不全によるビタミン K の吸収不全は，母子健康手帳の便色カードに基づく便の評価や遷延性黄疸により早期に診断し，対応することが重要である。しかしながら，症例1では結果として器質的異常がなく，一過性の症状だったものと推察され，また，症例2では健診時を含め，発症までは明らかな便色の異常がなく，2症例ともに，ビタミン K 欠乏性出血症の発症前に，ビタミン K 欠乏症を診断することが困難であった。乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防のために提唱された 2011 年のガイドラインでは，これまでのビタミン K 製剤の 3 回投与に加え，3 か月間の週 1 回投与も投与方法として提示された。本症のように発症前にビタミン K 欠乏症を診断することが困難な症例に対しても予防効果がある可能性がある。

緒言

ビタミン K 欠乏性出血症（Vitamin K deficiency bleeding：VKDB）は，出生後 7 日までに発症する新生児 VKDB と，それ以降の乳児期に発症する乳児 VKDB に分けられ，特に乳児 VKDB は 8 割以上で頭蓋内出血を来し予後不良である[1)]。

わが国では，VKDB 予防のためにビタミン K 製剤の①出生時，②生後 1 週間又は産科退院時，③ 1 か月健診時の 3 回の投与が 1989 年に提唱され，VKDB の頻度は 10 分の 1 以下に減少した[2)]。しかし，ビタミン K 製剤の予防投与が普及した後も乳児 VKDB の発症報告が散見されている[3)]。2011 年に，ビタミン K 製剤の 3 か月間週 1 回の投与方法が提示されたが[1)]，現在，各施設によって投与方法が異なっているのが現状である。

今回，ビタミン K 製剤の 3 回投与が行われたが，VKDB により頭蓋内出血を来した乳児 2 例を報告する。

症例1：70 生日 女児
主訴：嘔吐，発熱
現病歴：受診日の夕方から突然 3 回の嘔吐があり，顔色不良，40℃の発熱あり，当院救急外来を受診し，入院した。
出生歴・発達歴等：在胎 39 週 4 日，体重 3,128g，Apgar score 10/10。先天代謝異常等検査正常。1 か月健診で特に異常指摘なし。母子健康手帳の便色カードへの番号記載なし。問診上，これまで特に継続する淡黄色便なし。母乳栄養。ビタミン K2 シロップ 3 回経口投与済み（出生時，産科退院時，1 か月健診時）。
入院時現症：身長 57 ㎝，体重 4,600g，体温 36.6℃，心拍数 150 回 / 分，呼吸数 43 回 / 分，SpO2 97%，活気はやや低下。呼吸音清。心音整，心雑音なし。腹部平坦・軟，肝を鎖骨中線上肋骨弓下に 2 ㎝触知，脾腫なし。皮膚の軽度黄染あり。
検査所見：赤血球数は $4.10\times10^{6}/\mu$L，血色素量（Hb）は 12.1g/dL，血小板数は $391\times10^{3}/\mu$L であった。総ビリルビンは 4.7mg/dL，直接ビリルビンは 2.4mg/dL，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 155U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 183U/L，乳酸脱水素酵素（LDH）は 559/μL，γグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）は 96U/L と上昇していた（**表 1**）。
入院後経過：入院翌日に全身性の強直間代性のけいれんを認めた。血液検査で Hb 7.9g/dL と低下あり，プロトロンビン時間（PT）・活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）測定不能，protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II（PIVKA-Ⅱ）は 8,000mAU/mL であった。

頭部 Computed Tomography（CT）で右頭頂部から後頭部にかけて高吸収域があり，正中線の偏移を認めた（**図 1**）。VKDB による頭蓋内出血と診断し，ビタミン K2 静脈投与（2mg），濃グリセリン・果糖注射液点滴投与を行い，高次医療機関へ転院した。胆道閉鎖症が疑われたが，腹部エコーや腹部造影 CT で明らかな異常所見はなかった。十二指腸液検査（十二指腸ゾンデ法）及び胆道シンチで胆汁の排泄は良好であった。黄疸・肝機能障害は徐々に改善し正常化し，ビタミン K 製剤投与後は頭蓋内出血の進行なく改善した。その後，麻痺や発達障害等明らかな神経学的異常は認めていない。

表 1．血液検査所見（症例 1）

＜血算＞		＜生化学＞		＜凝固（入院翌日）＞	
WBC	16,500 /μ L	TP	5.8 g/dL	PT	測定不能
RBC	4.1 $x10^6$/μ L	Alb	4.0 g/dL	PT-INR	測定不能
Hb	12.1 g/dL	T-bil	4.7 mg/dL	APTT	測定不能
Ht	36.7 %	D-bil	2.4 mg/dL	Fbg	220 μ g/mL
Plt	391 $x10^3$/μ L	AST	155 U/L	FDP	19.9 μ g/mL
		ALT	183 U/L	D-dimer	7.7 μ g/mL
		LDH	559 U/L	PIVKA-Ⅱ	8,000 mAU/mL
		ALP	1,232 U/L		
		γ GTP	96 U/L		
		CK	37 U/L		
		BUN	6.2 mg/dL		
		Cr	0.11 mg/dL		
		Na	138 mEq/L		
		K	4.7 mEq/L		
		Cl	106 mEq/L		
		CRP	2.25 mg/dL		

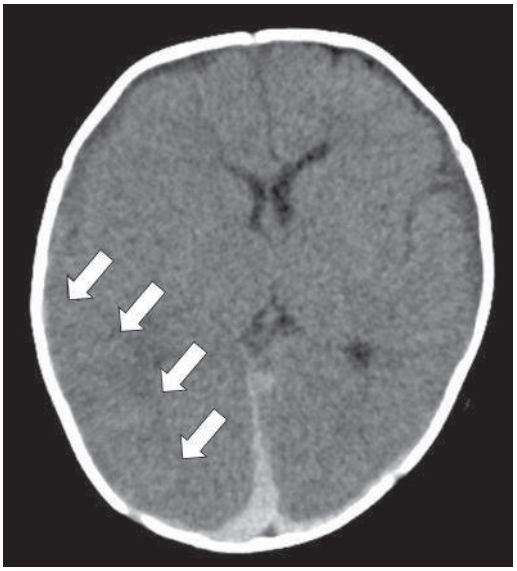


図 1．頭部 CT（症例 1）
右頭頂部から後頭部にかけて高吸収域あり（矢印）。正中線は左方へ偏移している。

症例2：62 生日 女児
主訴：嘔吐，発熱，活気低下
現病歴：受診前日の夜に嘔吐が 1 回あり。便にわずかに血液の混入があった。受診当日の朝に多量の嘔吐が 2 回あり，昼頃に 38℃台の発熱があったため，近医を受診した。顔面蒼白，活気低下あり，当院へ紹介され入院した。
出生歴・発達歴等：在胎 37 週 4 日，体重 2,888g，Apgar score 9/9。先天代謝異常等検査正常。1 か月健診で特に異常指摘なし。1 か月健診時の便色カードは 4 番。母乳栄養。ビタミン K2 シロップ 3 回経口投与済み（出生時，産科退院時，1 か月健診時）。
入院時現症：身長 57 ㎝，体重 4,530g，体温 37.7℃，心拍数 160 回 / 分，呼吸数 50 回 / 分，SpO2 98%，JCS Ⅱ-30 , 活気は低下, 四肢の自発運動はほぼなし。顔色不良。大泉門は軽度膨隆。呼吸音清。心音は奔馬調律。腹部は軽度膨満, 肝を鎖骨中線上肋骨弓下に 9 ㎝触知, 脾腫なし。皮膚は蒼白で黄染あり。おむつ内に白色便あり。
検査所見：血液検査では，赤血球数は $2.21 \times 10^6/\mu L$，Hb は 7.2g/dL，血小板数は $495 \times 10^3/\mu L$，凝固異常あり（PT 150.6sec，PT-INR 47.39，APTT 判定不能），PIVKA-Ⅱ 〉75,000mAU/mL であった。総ビリルビンは 6.33mg/dL，直接ビリルビンは 3.12mg/dL と上昇あり。AST は 43U/L, ALT は 20U/L, LDH は 237/μL であり，γ-GTP は 265U/L と上昇していた（**表 2**）。頭部 CT では，大脳鎌から左硬膜下にかけて高吸収域を認め，左側脳室は圧排変形し，正中線の偏移を認めた（**図 2**）。
入院後経過：VKDB による頭蓋内出血と診断し，ビタミン K2 静脈投与（2mg），D- マンニトール点滴投与を行い，高次医療機関へ転院した。開腹での胆道造影検査で胆道閉鎖症と診断を確定し，肝管空腸吻合術が施行された。その後，頭蓋内出血の進行なく，麻痺や発達障害等明らかな神経学的異常は認めていない。

考察

新生児・乳児期早期は「胎盤移行性が悪く，出生時の備蓄が少ない」，「母乳中の含量が少ない」，「腸内細菌が形成されておらず，産生が少ない」等，種々の理由によりビタミン K が不足しやすく，さらに乳児肝炎や胆道閉鎖症など胆汁分泌を低下させる疾患や遷延性下痢などの病態が加わると，ビタミン K の欠乏が助長され，VKDB を発症する [1]。
VKDB は，発症時期により，出生後 7 日までに発症する新生児 VKDB と，それ以降の乳児期に発症する乳児 VKDB に分けられる。後者はさらに，母乳栄養以外に誘因が認められない特発性乳児 VKDB と，胆汁分泌障害や遷延する下痢，抗菌薬の投与など母乳栄養以外に誘因がみられる二次性乳児 VKDB に分類される。乳児 VKDB については，生後 3 週から 2 か月までの母乳栄養児に発症し，特発性は男児が女児の 2 倍多い。なお，乳児 VKDB は 8 割以上に頭蓋内出血がみられ，予後不良であり，予防が重要である [1]。
わが国では，1989 年にビタミン K 製剤（2mg）の①出生時，②生後 1 週間または産科退院時，③ 1 ヵ月健診時の 3 回

表 2．血液検査所見（症例 2）

＜血算＞		＜生化学＞		＜凝固＞	
WBC	16,000 /μ L	TP	5.9 g/dL	PT	150.6 Sec
RBC	2.21 x10^6/μ L	Alb	3.7 g/dL	PT-INR	47.39
Hb	7.2 g/dL	T-bil	6.33 mg/dL	APTT	測定不能
Ht	22.7 %	D-bil	3.12 mg/dL	Fbg	302 μ g/mL
Plt	495 x10^3/μ L	AST	43 U/L	FDP	4.7 μ g/mL
		ALT	20 U/L	D-dimer	1.1 μ g/mL
		LDH	237 U/L	PIVKA-Ⅱ	>75,000 mAU/mL
		ALP	1,856 U/L		
		γ GTP	265 U/L		
		CK	125 U/L		
		BUN	4.8 mg/dL		
		Cr	0.11 mg/dL		
		Na	132 mEq/L		
		K	4.7 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		
		CRP	0.27 mg/dL		

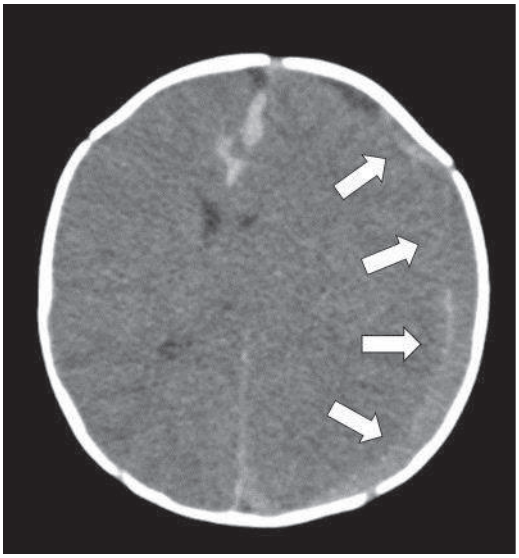


図 2．頭部 CT（症例 2）
大脳鎌から左硬膜下にかけて高吸収域あり（矢印）。左側脳室は圧排され変形しており，正中線は右方へ偏移している。

投与が提唱された後，ビタミン K 製剤の投与は普及・定着し，VKDB の発症頻度は 10 万対 0.2 と普及前の 1/10 以下に減少した[2]。ただし，ビタミン K 製剤の予防投与が普及した後も乳児 VKDB の発症報告が散見されているのが現状である[3]。

近年の報告で，ビタミン K 製剤の 3 回 2mg の経口投与で VKDB の発症頻度が出生 10 万対 0.44 ～ 2.5 であったのに対し，週 1 回 1mg の 3 か月以上の経口投与で VKDB の発症頻度が出生 10 万対 0，また，毎日 25μg の 3 か月以上の経口投与で VKDB の発症頻度が出生 10 万対 0 になることが報告された[4]。週 1 回 3 か月以上のビタミン K 製剤の投与により，VKDB がより予防できる可能性があることが示唆されたことを踏まえ，わが国で 2011 年に提唱された「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）」では，これまでの 3 回 2mg の投与に加え，3 か月間週 1 回の投与（投与量の明確な記載なし）が投与方法の 1 つとして提示されている[1]。

ビタミン K 製剤を 3 回投与されているにもかかわらず乳児 VKDB を発症した症例の多くが，胆汁うっ滞性疾患を有していることが知られている[3]。胆道閉鎖症の児の 82% については，3 か月間毎日ビタミン K 製剤（経口で出生時に 1mg 投与を行い，その後 0.25 ㎎又は 0.15 ㎎を毎日）の投与を行っても VKDB を発症し，0.25mg と 0.15mg で発症率に差がないとする報告もある[5]。

胆汁うっ滞性疾患による二次性 VKDB の場合，胆汁分泌不全により腸管からのビタミン K の吸収が阻害されるため，少量の経口投与では VKDB の予防が困難であり[6]，投与方法・投与量は非常に重要となる。現在，種々検討が行われており，胆道閉鎖症の児において，ビタミン K 製剤 0.18mg の内服を 3 か月間毎日継続した群よりも，週 1 回 1mg の内服を 3 か月間継続した群において，ビタミン K の体内蓄積量が多く，VKDB の発症率は有意に低く，頭蓋内出血の合併も認めなかったとの報告[7]がある。また，生後，ビタミン K 製剤 2mg の筋肉注射を 1 回実施する方が，0.15mg 以下の経口投与を毎日行うよりも VKDB の予防効果が高いとする報告もある[5]。いずれにしても，胆汁うっ滞性疾患による二次性 VKDB の予防には，閉塞性黄疸の早期診断が重要である。現在，母子手帳には，「生後 4 か月くらいまでは，便の色に注意が必要であること」，「生後 2 週を過ぎても皮膚や白目が黄色い場合」や「尿が濃い黄色の場合」，すぐに医師等に相談するよう明記されている。家族が便と母子手帳の便色カードの色を見比べて，もっとも近い便色の番号をつけ，便色の番号が 3 番以下（淡黄色～灰色がかった白色）の時は，母子手帳の記載通り「1 日も早く」医療機関を受診するよう，家族へ指導・啓発していく必要がある。また，遷延性黄疸児（2 週間以上続く可視的黄疸）を見つけた場合，安易に母乳性黄疸とせず，閉塞性黄疸を鑑別することが重要である。閉塞性黄疸を疑った場合は，ビタミン K 依存性凝固因子を測定し，ビタミン K 補充の必要性を判断し，胆道閉鎖症を除外できない場合には開腹での診断を行い，VKDB を予防することが原則である。

今回，症例1については，その後の精査で明らかな基礎疾患は認めなかったが，直接ビリルビンの上昇や肝機能障害がみられたこと，また，疫学的に母乳栄養以外に原因がない特発性乳児 VKDB は男児例が多いため，女児例である当症例が特発性である可能性は低い。以上から本症例では，ウ

イルス感染等何らかの原因で胆汁がうっ滞する状況になっていたものと考える。なお，自然経過で軽快し手術を要しなかった経過からも，おそらく熱発と共に一過性に胆汁うっ滞を来したものであり，発症前に発症リスクを把握することは困難であったものと推察された。

症例2は，1か月健診での便色は便色カード上4番であり，正常であった。入院時の便は白色であったが，入院時点まで白色便が続いたという既往はなかった。開腹での胆道造影検査で，胆道閉鎖症の診断が確定した。

血液の凝固に必要となるビタミン K は，脂溶性ビタミンであり，その吸収には胆汁を必要とする。2症例とも，ビタミン K の蓄積が不足している状況下にあり，従来通りのビタミン K 製剤の 3 回投与法では，補充が十分ではなかったものと推察される。なお，2011 年のガイドライン発表後，ビタミン K 製剤を 3 か月間週 1 回の投与を行った乳児の，VKDB の本邦での報告は，胆道閉鎖症の児を含め，確認する限りなく，本症例のように発症前にビタミン K 欠乏症を診断することが困難な症例にも VKDB の予防効果がある可能性がある。3 か月間週 1 回のビタミン K 製剤の投与で，今回の2症例が予防できたかどうか不明であるが，少なくとも，今回と同様の症例では，ビタミン K 製剤の 3 回投与では VKDB の発症を予防できない可能性が高いと考えられる。

現在のガイドラインでは，ビタミン K 製剤について，3 回経口投与と，3 か月間週 1 回の経口投与の，どちらの方法で行うかは各施設に委ねられている。3 か月間週 1 回投与を行っている施設は，愛知県の調査で約 2 割 [8]，福岡県で約 6 割 [9] とされており，県や地域によって普及・定着率に差があるのが現状である。

今後，より有効で統一されたビタミン K 製剤の投与方法の検討が重要である。

結語

ビタミン K 製剤の 3 回投与が行われたが，VKDB により頭蓋内出血を来した乳児 2 例を報告した。乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防のために提唱された 2011 年のガイドラインでは，これまでのビタミン K 製剤の 3 回投与に加え，3 か月間の週 1 回投与も投与方法として提示された。本症のように VKDB 発症前にビタミン K 欠乏症を診断することが困難な症例に対しても予防効果がある可能性がある。

引用文献

1) 白幡聡，伊藤進，高橋幸博，西口富三，松田義雄．新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）．日小児会誌 2011; 115: 705-712

2) 白幡聡，伊藤進，高橋幸博，西口富三．乳児ビタミン K 欠乏性出血症全国調査成績（1999 ～ 2004 年）．日産婦新生児血会誌 2006; 16: 55-56

3) 鹿野高明，工藤絵里子，佐々木大輔，他．ビタミン K_2 予防投与したが胆汁うっ滞性疾患によるビタミン K 欠乏性頭蓋内出血を示した 2 例．日小児栄消肝誌 2014; 26: 1-4.

4) Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. Semin Thromb Hemosut 2003; 29: 373-376.

5) Witt M, Kvist N, Horby M, et al. Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding. Pediatrics 2016; 137: e20154222.

6) 正畠和典，南園京子，富山千巌，他．乳児ビタミン K 欠乏性出血症を呈した胆道閉鎖症の検討．日小外会誌 2017; 53: 1257-1263

7) van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: Lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. Pediatrics 2008; 121: e857-e863.

8) 山田崇春，矢野聡子，長柄俊佑，他．ビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）発表後の愛知県におけるビタミン K 製剤投与状況に関する調査．日周産期・新生児会誌 2017; 53: 1067-1072.

9) 菅秀太郎，荒木俊介，清水大輔，他．新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与法の現状．日周産期・新生児会誌 2017; 53: 1048-1052.

NICU において発現した 13 例の配合変化 － アミノ酸増量による影響の検討 －

石川　貴大，遠藤　愛樹，淺川　大樹，金　永進，若月　淳一郎，輿石　舞，
雨宮　早智子，山本　弓子，花輪　和己，小林　義文，山本　誠一
山梨県立中央病院 薬剤部

Incompatibility of 13 cases occurring in Neonatal Intensive Care Unit
－ Examination of the influence by increased amino acid －

Takahiro Ishikawa, Aiju Endo, Daiki Asakawa, Yonchin Kimu, Junichiro Wakatsuki,
Mai Koshiishi, Sachiko Amemiya, Yumiko Yamamoto, Kazumi Hanawa,
Yoshifumi Kobayashi, Seiichi Yamamoto
Department of Pharmacy, Yamanashi Prefectural Central Hospital

要旨

【背景・目的】

新生児集中治療室（NICU）における未熟児の栄養療法に関して，近年 Early Aggressive Nutrition の概念が推奨されるようになり，当院においてもアミノ酸製剤を増量した組成で投与されるようになった。しかし，長期の静脈栄養療法を行う中で，組成を変更した時期より誘導ルート内に黄褐色系異物の出現が 13 例みられた。これらの症例の共通点として，(1) 側管から長期に同時投与している脂肪乳剤があったこと，(2)2 週間以上の投与が実施されていたこと，(3) 投与速度が緩徐であったことの 3 点であった。そこで，アミノ酸増量に起因したメイラード反応や脂肪乳剤による影響の検証および臨床現場で得られた黄褐色系異物の由来成分を解析することとした。

【方法】

アミノ酸製剤を増量した組成としてフィジオ® 35（500mL)+ プレアミン® P（150mL)+ オーツカ MV(1mL)(輸液①)，従来のフィジオ® 35（500mL)+ プレアミン® P（80mL)+ オーツカ MV(1mL)(輸液②) をそれぞれ 0.5mL/hr の速度でルートに流し，イントラリポス® 20% は 0.1mL/hr で側管から混合し，4 週間継続してルートを観察した。輸液製剤は 1 日毎に調製し，温度，湿度，光度は保育器内に近い環境に設定し，環境状況と混合液の pH を測定した。また，臨床現場で出現した黄褐色系異物は，薄層クロマトグラフ法（Thin Layer Chromatography：TLC）及び赤外吸収（Infrared：IR）スペクトル試験を用いて解析した。

【結果】

実験環境は，温度 32.0 ± 0.9℃，湿度 7.8 ± 3.2%，光度 208 ± 21.8lux であった。混合後の pH は輸液① 5.65 ± 0.16，輸液② 5.45 ± 0.13 で有意な差はなかった。いずれの輸液も外見上の変化は認められなかったが，3 週間が経過した時点で輸液②のルート排出部にわずかに白色固形物が析出した。臨床現場で出現した黄褐色系異物は，TLC においてイントラリポスの大豆油と同位置にスポットが展開され，IR 試験においてもイントラリポスの大豆油と同等な波形が認められた。

【考察】

実験結果より黄褐色系異物の出現や pH 低下が確認されなかったことから臨床現場で出現した黄褐色系異物はメイラード反応とは別の原因であることが考えられた。TLC 及び IR 試験結果より黄褐色系異物はイントラリポスが化学反応を起こした大豆油の可能性が示唆された。

電解質，温度，pH などの複合的な要因と流速や投与期間，PI カテーテルの使用といった条件に高濃度のアミノ酸が加わることにより，イントラリポスの粒子が凝集し，滞留が生じることでイントラリポスが油層と水層に分離され，黄色の大豆油成分が素因として黄褐色系異物が出現したと推測する。

緒言

新生児は体重当たりの基礎代謝量が大きいことや成長・発達が著しい等の理由から，成人に比べて非常に多くの栄養素が必要となる。その一方で，早産児では消化管機能が未熟であることが多く，一日の必要栄養素を経口摂取のみで補うことは難しい。そのため，経静脈からの栄養摂取が必要となり，投与期間は長期となることが多い [1]。また，体重が 1,500g 未満の低出生体重児では出生後早期から低栄養のリスクを有しており，適切な栄養管理が行われなければ飢餓状態に陥り蛋白質異化が促進されるため，成長の遅滞さらには神経学的予後を悪化させるといわれている [2]。そこで，出生直後から蛋白異化を抑制する量を超えるアミノ酸を中心とした静脈栄養を行う Early Aggressive Nutrition の概念 [2] が注目されるようになり，当院新生児集中治療室（NICU）においても，2017 年 8 月よりアミノ酸製剤を増量した組成で投与されるようになった。しかし，長期の静脈栄養療法を行う中で，2017 年 10 月頃より末梢中心静脈カテーテル（PI カテーテル）の

誘導ルート内に黄褐色系異物が出現するようになり，2017 年 10 月から 2018 年 7 月までの間で 128 例中 13 例に黄褐色系異物がみられた。これらの症例の共通点として，(1) メイン輸液（フィジオ® 35，プレアミン® P，オーツカ MV）の側管から 20% イントラリポス®が投与されていたこと，(2)2 週間以上の投与が実施されていたこと，(3) 投与速度は緩徐であったことの 3 点であった。そこで，アミノ酸増量に起因したメイラード反応や脂肪乳剤による影響を検証するためモデル実験を行った。また臨床現場で出現した黄褐色系異物の由来成分を解析することとした。

方法

＜モデル実験＞

現在使用している輸液組成［フィジオ® 35(500mL)+ プレアミン® P(150mL)+ オーツカ MV(1mL)］（以下，輸液①とする）と，従来の輸液組成［フィジオ® 35(500mL)+ プレアミン® P(80mL)+ オーツカ MV(1mL)］（以下，輸液②とする）を用いて比較を行った。

臨床現場と同様な条件とするため，上記の輸液①・②をメインとし，側管から 20% イントラリポス®を混合した。緩徐に正確な流速にするため，精密持続シリンジポンプを使用し，流速は黄褐色系異物の出現がみられた投与速度の中央値としてメイン 0.5mL/hr，イントラリポス® 0.1mL/hr とした（**図 1**）。実施期間は 4 週間とし，輸液製剤は 1 日毎に調製を行った。可能な限り保育器内に近い環境（温度 30℃，湿度 40-50%，光度 200-300lux）を再現させるため，室温は約 30℃，一定の湿度及び光度は約 200lux とし，温度，湿度，光度及び pH を連日測定し，ルート内を目視にて観察した。

＜異物検査＞

臨床現場で出現した黄褐色系異物は，株式会社大塚製薬工場に解析を依頼し，薄層クロマトグラフ法（Thin Layer Chromatography：TLC）と赤外吸収（Infrared：IR）スペクトル試験を実施した。TLC の展開溶媒は，石油エーテル：ジエチルエーテル：酢酸（100）混液（800：200：1）とし，スポットを観察した。IR はイントラリポスの大豆油のスペクトルと比較検討した。

結果

実験環境は，温度 32.0 ± 0.9℃，湿度 7.8 ± 3.2%，光度 208 ± 21.8lux（**図 2,3**），混合後の pH は輸液① 5.65 ± 0.16，輸液② 5.45 ± 0.13（**図 4**）で輸液①と輸液②に有意な差は認められなかった。ルート内における外観変化は認められなかったが，3 週間が経過した時点で輸液②のルート排出部にわずかに白色の固形物が析出した。

臨床現場で出現した黄褐色系異物の解析結果は，TLC で異物とイントラリポスの大豆油が Rf 0.6 で同位置にスポットが確認された（**表 1**）。また，IR 試験ではイントラリポスの大豆油の 1160，1760，2960cm^{-1} の特徴的なピークが黄褐色系異物のスペクトルと一致した（**図 5**）。

考察

ルート内の黄褐色系異物はアミノ酸増量後に出現したので，メイラード反応の可能性などを考慮して臨床現場と同様な条件でモデル実験を組み検証を行った。

本実験において，湿度は臨床現場より低い環境であったが，メイラード反応に重要な温度および光度は条件を満たすことができた。しかし，黄褐色系異物の出現やメイラード反応の指標となる pH 低下は確認されなかったことから，臨床現場で出現した黄褐色系異物はメイラード反応とは別の原因であることが考えられた。黄褐色系異物の由来成分を TLC 及び IR で

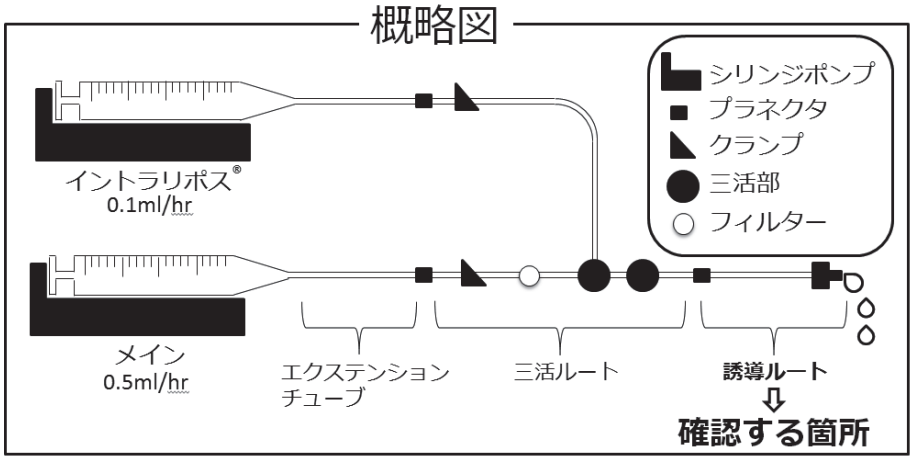


図 1．実験方法の概略図

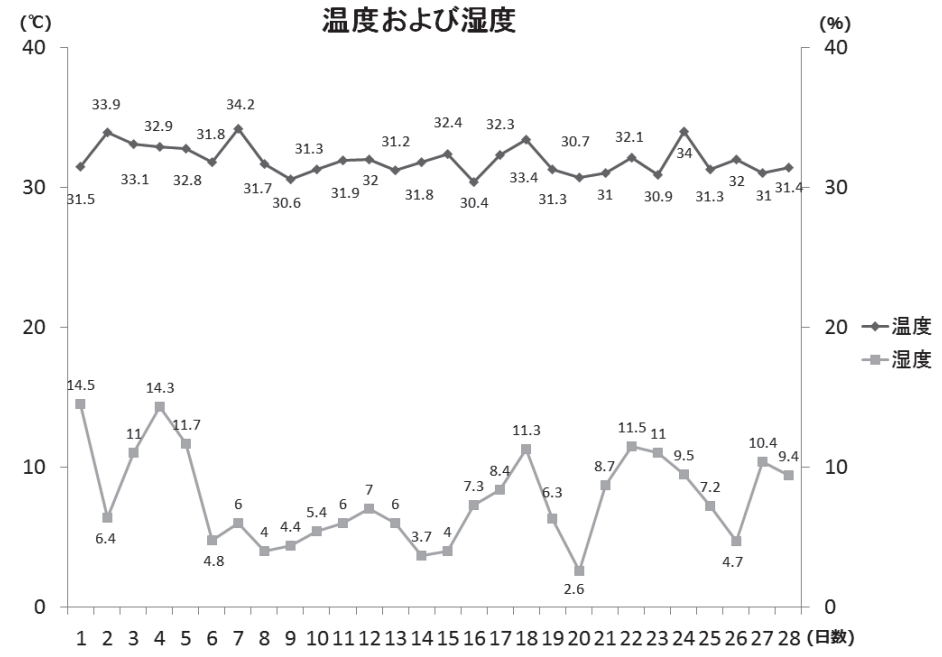


図２．温度および湿度の実験結果

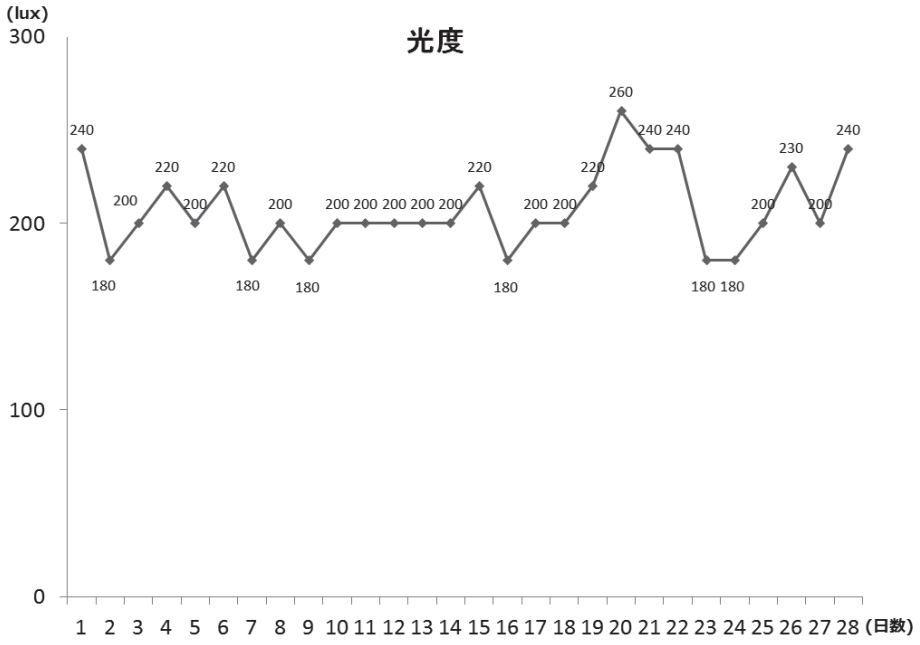


図３．光度の実験結果

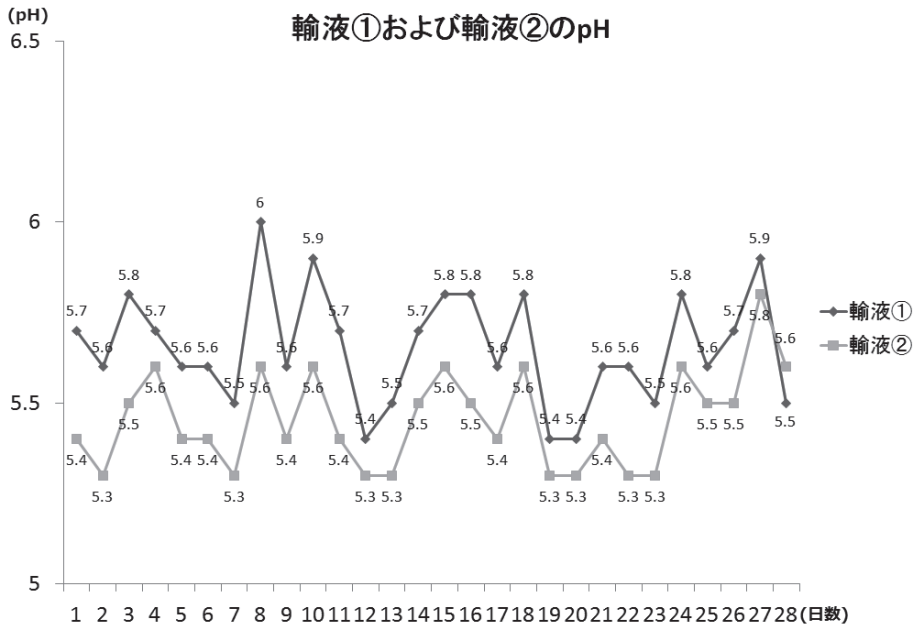


図 4．　輸液①および輸液②の pH 結果

表 1．　TLC 試験結果

検　体	結　果
標準溶液 I（大豆油 0.010%）	＋（Rf 値 0.5）
標準溶液 II（大豆油 0.015%）	＋（Rf 値 0.6）
標準溶液 III（大豆油 0.020%）	＋（Rf 値 0.6）
試料溶液（点滴筒内容液）	＋（Rf 値 0.6）

＋：スポットを認めた　　－：スポットを認めなかった

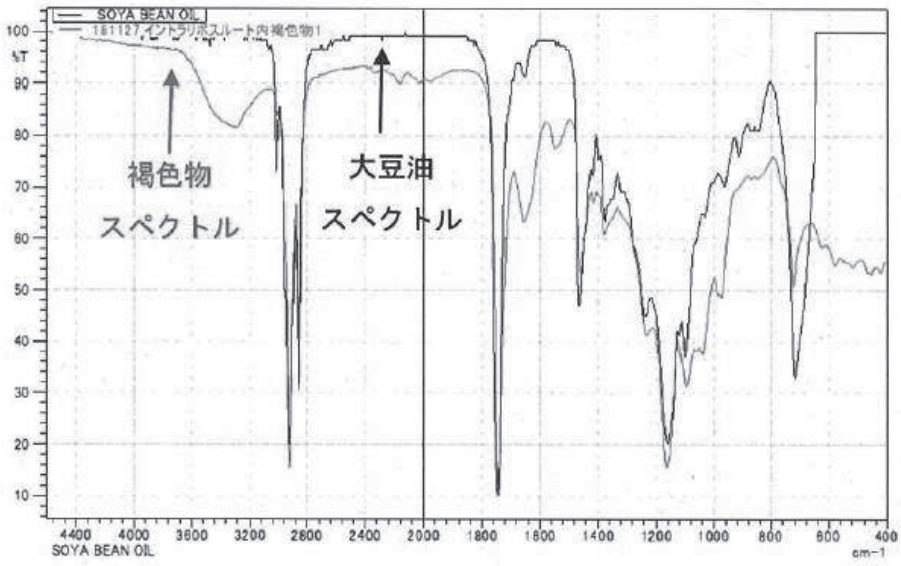


図 5．IR 試験結果

測定した結果，イントラリポスが化学反応を起こした大豆油の可能性が示唆された。

本実験の中で，アミノ酸増量前の輸液②において白色の固形物が確認されたが，臨床現場において確認された黄褐色系異物とは色や性状が異なっていた。白色の固形物は，輸液の側管から混合されたイントラリポスが緩徐な速度で，かつ長期間投与が行われたことで脂肪乳剤が凝集して出現した可能性が考えられる。しかし，今回の白色の固形物については，TLC 及び IR の測定を実施していないため由来成分の同定には至っていない。また，アミノ酸増量後の輸液①では白色の固形物は確認されなかったものの，塩基性アミノ酸の電荷は脂肪粒子を不安定にさせることで脂肪粒子の凝集を起こすこと[3]が知られているため，アミノ酸が関与している可能性は高い。

今回のモデル実験では，実際の臨床現場とは異なり PI カテーテルを使用していない。PI カテーテルの使用は薬液の流れに影響を及ぼし，流速が遅いことで誘導ルート内に滞留が生じると考えられる。

以上より，電解質，温度，pH などの複合的な要因と流速や投与期間，PI カテーテルの使用といった条件に高濃度のアミノ酸が加わることで，イントラリポスの粒子が凝集し，さらに滞留が生じることでイントラリポスが油層と水層に分離し，黄色の大豆油成分が素因として黄褐色系異物が出現したと推測する。

NICU に入院する患児は，1 週間程度で経静脈栄養から経腸栄養へ投与方法が変更となる症例が多い。今回のような輸液速度が緩徐な状態で，2 週間以上の経静脈栄養が行われるケースというのは体重 1,000g 未満の超低出生体重児や壊死性腸炎などの消化器症状に罹患した患児の一部に過ぎない。しかし，ルート内での異物出現は，新生児において重大な医療事故に繋がるため，イントラリポスが緩徐な速度で 2 週間以上の経静脈栄養が行われている患児に対しては，PI カテーテルの使用により誘導ルート内に滞留が生じることでイントラリポスの凝集の可能性が示唆されたため，PI カテーテルを取り換えることが一つの対応方法と考える。

今回は基本となる輸液製剤と同時に投与された薬剤などについての詳細検証を行うことができなかったが，今後も原因探求に努めることで新生児治療に貢献していきたい。

謝辞

本研究は株式会社大塚製薬工場で異物分析試験を協力して頂き深く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

文献

1）増本幸二，新開統子，上杉達．新生児における栄養管理．静脈経腸栄養 2012; 27: 1195-1201.
2）板橋家頭夫．新生児栄養学．メジカルビュー社．東京．2014.
3）名徳倫明．脂肪乳剤と配合変化．外科と代謝・栄 2017; 51: 103-110.

シクロスポリン A（CyA）内服中の全身エリテマトーデス母体から授乳した児の CyA 血中濃度を指標に生ワクチン接種の安全性を検討した 1 例

鈴木　秀明[1)]，近藤　洋一[1)]，榊原　隆志[1)]，滝本　典夫[1)]，足立　守[1)]，三原　由佳[2)]，山田　緑[2)]
1) 刈谷豊田総合病院 薬剤部，2) 刈谷豊田総合病院 小児科

Confirmation of Safety of Live Vaccine Based on Cyclosporin A（CyA）Blood Concentration Values of Infants of Systemic Lupus Erythematosus Mothers Taking CyA：A Case Report.

Hideaki Suzuki[1)]，Yoichi Kondo[1)]，Takashi Sakakibara[1)]，Norio Takimoto[1)]，
Mamoru Adachi[1)]，Yuka Mihara[2)]，Midori Yamada[2)]
1) Department of pharmacy，Kariya Toyota General Hospital
2) Department of pediatrics，Kariya Toyota General Hospital

要旨

シクロスポリン A（CyA）を内服する免疫抑制下において，生ワクチン接種は発症リスクが高いとされ，現在は禁忌となっている。今回，母乳育児を継続する全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）患者の乳児 CyA 血中濃度を測定し，生ワクチン接種の可否を検討した。

3 ヶ月齢の乳児が 2 回目の経口弱毒性ヒトロタウイルスワクチン（生ワクチン）接種の問診時に，20 代 SLE の母親が CyA 100 ㎎を服用中であることが判明した。医師と協議のもと，乳児への生ワクチン接種に対する CyA の影響が懸念され，CyA 濃度を測定した。CyA 服用後 7.5 時間の母親の血中濃度と母乳中濃度ならびに母乳摂取後 2.5 時間（CyA 服用後 7.5 時間後）の乳児血中濃度は，各々，140.6，279.9 ng/mL，測定感度以下（＜ 30 ng/mL）であった。翌週に再度同条件の CyA 濃度は，各々，152.3，236.1 ng/mL，測定感度以下であった。また，母乳中 CyA 濃度は，内服後 8, 9.5, 16.5, 23, 次回内服後 2, 5.5, 7.5 時間値が，各々，362.7，198.9，89.0，65.7，114.0，412.1，236.1 ng/mL であった。母乳中濃度の最高値による理論的乳児薬物摂取量は 0.062 ㎎ /kg/ 日で，相対的薬物摂取量は 3.2%であった。

本例では，母体 CyA 服用からの授乳児の血中濃度は検出限界以下であり，有害事象を発生する可能性は極めて低いと考えられた。

はじめに

免疫抑制剤として知られるシクロスポリン（CyA）は，膠原病である全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）の治療に使用されている。SLE は，妊娠可能な若年女性に発症することが多い疾患であり，疾病コントロールが安定しない状態で妊娠した場合，流産や早産になりやすく，疾患自体の症状悪化も起こしやすいことが知られている[1)]。また，母体の病状が安定していなければ，胎児の状態にも影響することから，妊娠中の薬物治療は有益性を判断して進めなければならない。基本となる治療は，ステロイドによる薬物治療となるが，ステロイド単独では治療が難しい場合や，ステロイドの使用量を減らしたい場合には，CyA やその他の免疫抑制剤が併用されることがある。CyA においては，移植を始めとする免疫抑制剤使用妊婦の症例集積等により，添付文書における妊娠中の使用禁忌は有益性投与へと改訂された。その結果，かつては挙児困難とされていた SLE 合併妊娠の女性に対しても，現在では症状コントロールにより安心して妊娠継続ができるようになり，今後更に出産成功例の報告が増加することが予想される。しかし，産後の使用では，CyA の乳汁中移行が知られている。添付文書においては「授乳を避けさせること」と記載されているが，多くの文献に母乳育児の成功例が報告されており[2~6)]，通常の育児には授乳可能の判断が示されている。

今回，SLE 治療のため CyA 服用中の母親から母乳摂取した乳児への生ワクチン（経口弱毒性ヒトロタウイルスワクチン，BCG ワクチン）接種の可否について，主治医より相談を受けた。健常乳児であれば生ワクチン接種をしてもワクチン株のウイルスが発症してしまう可能性はないが，細胞免疫不全者では，生ワクチン接種によるワクチン株のウイルス感染症を発症する危険性が考えられた。そのため，安全性について母乳摂取した乳児の CyA 曝露量を測定することにより確認した症例を経験したので報告する。

倫理的配慮

本症例報告は，患者本人の同意を得た上で，医療・介護関連事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイダンスに従い，個人情報保護に配慮して行った。本症例報告に際して当院倫理委員会の承認を得た（承認番号：594）。

症例

【症例背景】

20 代の母親は，約 7 年前に当院内科にて SLE の確定診断を受け，4 年前よりCyA100mg/ 日（1 日 1 回）内服が開始された。2 年前の第一子出産は，妊娠希望を受けて，内科医師の判断で当時妊娠禁忌薬であったCyAを中止とし，プレドニゾロン（PSL）15mg/ 日（1 日 1 回）が継続された。妊娠後も，内科医師と薬剤師による協議と妊娠カウンセリングの結果から，PSL のみが継続となった。産後は，母親からの強い完全母乳育児希望があり，内科医師と薬剤師で協議し，CyA を再開した上で完全母乳育児は可能と判断した。その後の予防接種については，免疫抑制剤服用について配慮されておらず，経口弱毒ヒトロタウイルスワクチン（以下，ロタウイルスワクチン）と BCG ワクチン接種が実施されていたが，健康に発育している。第二子出産については，CyA 服用中に妊娠が判明し，妊娠 14 週に内科医師の判断で CyA が中止された。妊娠中の治療薬は，第一子と同様に PSL のみ継続され，産後は CyA が再開された。母親は，CyA を服用しながら完全母乳を継続し，第二子のロタウイルスワクチン接種の 1 回目を終えていた。そして，2 回目の接種のため来院された。ロタウイルスワクチン接種を担当した小児科医師は，妊娠末期まで抗 TNF α製剤を使用した母親から生まれた 6 か月未満の乳児への生ワクチン接種リスクの情報を得ていたことから，CyA の母乳移行による乳児免疫低下を懸念して薬剤師と協議するに至った。

免疫能の評価として 1 回目のロタウイルスワクチンによる影響を確認するため，便中ロタウイルス抗原を測定し，陰性であったため，1 回目の接種による影響はないと判断された。

【医師への情報提供】

・PSL

20 ㎎ / 日までの量であれば内服中に授乳することによる児が受ける曝露量は極めて少なく授乳可能の報告がされている[7]。今回 15 ㎎ / 日であり，この投与量であれば乳児への影響は考えにくい。

・CyA

薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳[8]：疫学的な証拠が比較的豊富であり，安全としている。

Drugs and Lactation Database（LactMed）[9]：一般的な母親の CyA の血中濃度では，完全母乳で育てられた乳児は，通常，母親の体重調整用量または小児移植維持用量の約 2%以下，多くの場合 1%未満しか投与されないとまとめている。CyA 服用中の母親から授乳を受けている乳児の CyA 血中濃度を測定したところ，4 例中 3 例で検出限界以下であったが，1 例で治療濃度が検出されたと報告している。

【医師との協議】

報告に対して医師は，乳児へのワクチン接種においてCyA の影響が完全に否定できなければ，ワクチン接種に対する不安は払拭できないとの見解となった。情報を整理し協議した結果，CyA 濃度を測定し，その結果から判断することとした。

測定においては，CyA 服用後 7.5 時間（受診時）における母親の血中濃度，母乳中濃度ならびに乳児の母乳摂取後 2.5 時間（CyA 服用後 7.5 時間後）の乳児血中濃度を測定した。

【測定方法】

CyA 血中濃度，母乳中濃度は，電気化学免疫測定法（Electro-chemiluminescence immunoassay：ECLIA）法を用いて行った[10,11]。測定機器は，ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の cobas® 6000〈c501/e601〉を使用し，試薬は同社のエクルーシス試薬シクロスポリンを使用した。母乳中濃度測定については，当院臨床検査科の協力を得て行った。但し，母乳を対象としたバリデーションは得られていないため，血清 CyA によるバリデーションが得られた器機，試薬を用いることにより，参考値として母乳中 CyA 濃度を求めた。

【測定結果】

CyA 服用後 7.5 時間（受診時）における母親の血中濃度，母乳中濃度ならびに乳児の母乳摂取後 2.5 時間（CyA 服用後 7.5 時間後）の血中濃度を測定した結果は，それぞれ，140.6，279.9ng/mL，測定感度以下（<30ng/mL）であった（表）。さらに，母乳中の CyA 濃度の推移を確認するために，次回受診時（7 日後）の前日より，授乳機会に母乳サンプルの採取を依頼した。採取のタイミングは，受診日前日の CyA 服用後 8.0，9.5，16.5，23.0 時間，受診日の CyA 服用後 2.0，5.5，7.5 時間であった。また，受診日 CyA 服用後 7.5 時間には，初診時の結果と比較するために，母親及び乳児の CyA 血中濃度も測定した。測定の結果，母乳中の CyA 濃度の推移は，362.7，198.9，89.0，65.7，114.0，412.1，236.1ng/mL であった（図）。また，初診時とほぼ同じ条件の 7.5 時間後の母親の血中濃度，母乳中濃度ならびに乳児の血中濃度は，それぞれ，152.3，236.1ng/mL，測定感度以下（<30.0ng/mL）の結果を得た（表）。

実測値による母乳中薬剤濃度 / 母体血中薬剤濃度の比（Milk/Plasma ratio：M/P 比）は，初診時の値では，1.99，再診時の 7.5 時間後の値は，1.55 であり，ともに母乳濃度の方が高い値となった（表）。しかし，母乳中濃度が最高であった服用後 5.5 時間の値から理論的乳児薬物摂取量（Theoretical Infant Dose：TID）を算出すると，0.062 ㎎ /kg/ 日であり，通常小児の CyA 投与量の約 1%であった。また，相対的薬物摂取量（Relative Infant Dose：RID）は，3.2%となり，一般に安全とされる 10%未満を大きく下回った。

【対応と経過】

測定結果から，今回，CyA を服用する母親の母乳が乳

表　母乳における CyA 濃度と実測値から見た母乳中濃度比（M/P 比）

サンプル採取時間	初診 内服後7.5時間	再診時 内服後7.5時間
母体血中濃度（ng/mL）	140.6	152.3
母乳中濃度　（ng/mL）	279.9	236.1
TID*　　（mg/kg/日）	0.042	0.035
乳児血中濃度（ng/mL）	<30.0	<30.0
実測 M/P 比**	1.99	1.55

*　TID：Theoretical Infant Dose（理論的乳児薬物摂取量）
TID＝母乳中薬物濃度×摂取した母乳量
母乳中薬剤濃度=母親の血中濃度× M/P 比
**　M/P 比：Milk/Plasma ratio（母乳中薬剤濃度／母体血中薬剤濃度の比）

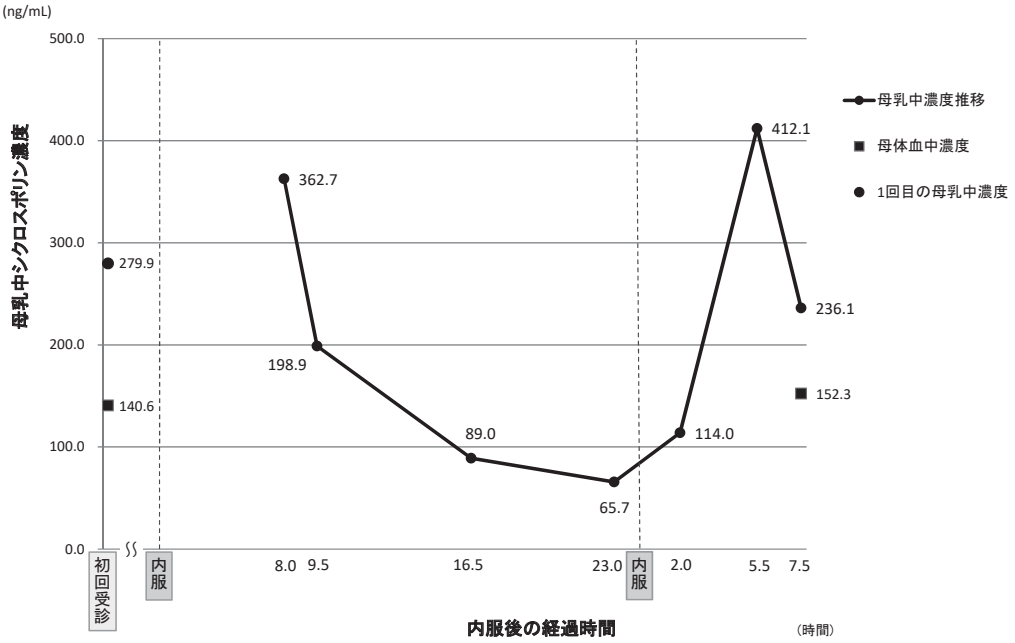


図　CyA 内服後の母乳中 CyA 濃度の推移と母体 CyA 血中濃度

児へ及ぼす影響は極めて低いと考えられ，生ワクチン接種は安全に実施できると判断し，即日にロタウイルスワクチン接種を実施した。その後外来受診時に母親から口頭で情報を聴取したところ，乳児はワクチン株による感染症などを発症することもなく母乳育児を継続しており，CyA が関連する症状は確認されなかった。2か月後のBCGワクチンの接種も問題なく実施され，10 か月健診における総合評価も正常であった。

考察

今回，我々は，授乳時にサンプルを採取することで，経時的な母乳濃度の変化を確認した。その結果，CyA 服用後 5.5 時間のサンプルが最も高い値を示した。内服 CyA のインタビューフォーム[12]において，健常成人に投与した場合の最高血中濃度到達時間は，平均 1.4 時間であったとしている。Morettiら[3]が報告している症例では，CyA 服用後 1 時間前後で母乳中濃度が最高値に達している症例の報告もあれば，服用後 2 時間ではまだ母乳中濃度は低く，4-6 時間に最高母乳中濃度に達している症例の報告もある。今回の症例では，2 時間後では，まだ低く，5.5 時間後が最も高い値となり，予想される母親の CyA 血中濃度の推移よりも，遅れたタイミングで母乳濃度がピークを迎えていると考えられ，Morettiら[3]の報告にあった後者の症例と同様の結果となった。Morettiらは，CyA 濃度が母体胎血中濃度よりも高くなってしまう結果に，特定の輸送システムが乳腺上皮に関与しているのではないかと考察している。薬剤の母乳移行は主に拡散によるとされてきたが，一部では乳腺上皮には薬剤輸送機能を持つトランスポーターが発現していることから，このトランスポーターにより予想される以上に薬剤の母乳移行が起こることがあるとされており[8]，トランスポーターの関与などがピークの遅れに影響しているかもしれない。

また，今回の測定から，乳児が 1 日に母乳から摂取する CyA 量（TID）をピーク値である 412.1ng/mL から算出し

た。その結果，0.062mg/kg/ 日であり，この値は通常の小児 CyA 投与量の約 1%であった。また，RID 値も 3.21%であり，一般的に安全とされる 10%を大きく下回っていた。今回は，経時的に母乳中濃度を測定し，そのピーク値を使用して計算しており，乳児が実際に母乳から摂取する CyA 量は，計算値より低いと考えられる。

さらに，初診時及び再診時に測定した CyA 服用後約 7.5 時間の母乳中濃度と母親の血中濃度から，M/P 比を算出した。その結果，それぞれ 1.99，1.55 と 1 よりも高い値となった。CyA の M/P 比は，Medications & Mothers′ Milk, 17th[13]，Osadchy ら[4] により 1 未満と報告されており，それらの報告とは異なるものとなった。しかし，Moretti ら[3] の報告においては，はじめは血中濃度の方が高く推移するが，その後，服用後 5 時間程度で母乳中濃度と血中濃度が逆転する症例が報告されている。今回の症例においても，CyA 服用後約 7.5 時間において，初診時，再診時共に血中濃度より母乳中濃度の方が高く M/P 比が 1 を超えており，この報告と一致する。M/P 比は一時的に高値となっているが，サンプルを採取したタイミングの影響と考えられ，乳児への影響は低いと考えられる。

過去のほとんどの報告では，CyA 服用中の母親から授乳を受けている乳児の血中濃度は，検出限界以下であったと報告している[3~6]。今回，我々も乳児の血中濃度を測定したが，検出限界以下であった。しかし，Moretti ら[3] の報告では，母乳を通じて摂取したシクロスポリンの量は，他の症例と同程度であったにもかかわらず治療濃度を示した症例を 1 例報告している。

Kamei ら[14] は，免疫抑制剤内服中のネフローゼ症候群患者への弱毒生ワクチン接種について前方視的研究において，弱毒生ワクチンによる免疫は免疫原性の可能性があり，細胞性および体液性免疫学的測定値が臨床的に許容できるレベルであれば，免疫抑制剤内服中ネフローゼ症候群患者への弱毒生ワクチン接種は安全であると報告している。これは，免疫抑制剤が治療域にあっても，臨床的に許容できるレベルであれば，弱毒生ワクチン接種は安全であることを意味している。今回の我々の報告では，末梢血 $CD4^+$ リンパ球数や血清 IgG 等の免疫マーカーの測定は行っていないが，乳児の CyA 血中濃度は検出限界点以下であり，乳児の免疫能は臨床的に十分なレベルであったと考えられる。

これらのことから，CyA を投与された授乳婦からの哺乳を介した乳児への CyA 曝露は，臨床的に用いられる CyA 投与量と比較し十分に少なく，全身曝露は非常に小さいことから，弱毒生ワクチンの接種は安全に行う事ができると考えられる。しかし，母乳による曝露で治療濃度を示した報告もあることから，母親の不安が強い場合などは，免疫マーカーを測定し判断することも一つの方法かもしれない。

利益相反

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本報告の要旨は，第 45 回日本小児臨床薬理学会学術集会において発表した。

引用文献

1) Carvalheiras G, Vita P, Marta S, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 38: 302-306.
2) Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. BMJ 1997; 315: 463.
3) Moretti ME, Sgro M, Johnson DW et al. Cyclosporine excretion into breast milk. Transplantation 2003; 75: 2144-2146.
4) Osadchy A, Koren G. Cyclosporine and lactation: when the mother is willing to breastfeed. Ther Drug Monit 2011; 33: 147-148.
5) 花木麻衣，脇田浩正，林 裕介，他．CyA 内服母体による母乳栄養 日周産期・新生児会誌 2016; 52: 644-646
6) Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: E78.
7) Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. J Pediatr 1985; 106: 1008-1011.
8) 伊藤真也（編集），村島温子（編集）．薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳，第 2 版，南山堂 2015.
9) Drugs and Lactation Database (LactMed) [https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lact med.htm (accessed 2020-02-09)]
10) 梶原望渡, 増田智先. 免疫抑制剤の測定機器について. Organ Biology 23 2016; 33-38.
11) 中矢野貴久，川尻雄大，末次王卓，他．電気化学免疫測定法（ECLIA 法）を用いた tacrolimus および cyclosporin A 血中濃度測定に関する臨床的評価．移植 2016；51：58-65.
12) ネオーラル®カプセル．医薬品インタビューフォーム日本商標登録分類番号 873999. 2018 年 7 月改定（改訂第 19 版）．ノバルティスファーマ株式会社
13) Hale T.W, Rowe H.E. Medications & Mothers′ Milk, 17th ed. Springer Publishing Company, New York 2017.
14) Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. J Pediatr 2018; 196: 217-222

教育講演 1

・日本における小児医薬品開発・評価のオーバービュー

中村　秀文

教育講演 1

日本における小児医薬品開発・評価のオーバービュー

中村　秀文
国立成育医療研究センター 臨床研究センター

Current situation and overview of pediatric drug development in Japan

Hidefumi Nakamura
Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development

適応外使用の現状・問題点と小児医薬品開発

Therapeutic Orphan（治療上の孤児）と表現されるように，小児に使用される医薬品の添付文書上に，小児に関する効能・効果，用法・用量，安全性などについての記載が十分にないものが7割近くに上るとされている。それにもかかわらず医療現場では，適応外使用が当たり前のように行われている。適応外使用とは，厳密な意味では添付文書上に記載のある承認された「効能・効果」もしくは「用法・用量」以外を用いた使用のことをさす。しかし，医療現場では，しばしばこの「厳密な意味での適応外使用」以外により広い以下の状況を含めて「広義の適応外使用」と呼んでいることが多い：小児等における「安全性が確立していない」等の記載がある，小児用量の記載が曖昧，小児用剤形がなく剤形変更が必要，試薬の転用・院内合成医薬品，個人輸入医薬品（厚労省のいう未承認薬）等。

適応外使用は医師の処方を制限するものではないが，用法・用量，有効性，安全性等が必ずしも十分に評価されていない，医師の責任で処方せねばならず訴訟などが起きる可能性がある，保険医療でカバーされない可能性がある，医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性がある，使用実態や副作用情報などが正しく把握されない可能性がある，剤形変更や院内調製による薬剤師の手間，等の問題をはらんでいる。

将来的に適応外使用・未承認薬を我が国からなくすためには，欧米と同時に治験が実施され，その承認が同時に行われる必要がある。ここ数年で，国際開発推進に向けての議論は活発化しているものの，我が国の小児科領域における国際共同治験の数はまだ少ない。国際共同開発に参画できなければ，欧米に比べて承認が遅れる「ドラッグラグ」は永久に解決しないし，また我が国の医薬品開発力のますますの低下をもたらすことにもなりかねない。成人領域でも，国内オリジンの薬ですらその半数近くは海外開発が先行するとされているが，この状況を打開しない限り，小児科領域における世界同時開発は困難ではないかと危惧している。

欧米における小児治験推進の法令

EUおよび米国においては小児医薬品開発を義務化する法律が制定され，小児医薬品開発は急速に進んでいる[1)]。米国では 2002 年の Best Pharmaceuticals for Children Act（BPCA）により製薬企業へのインセンティブが設定され，また 2003 年の Pediatric Research Equity Act of 2003（PREA）によりFDAに小児医薬品開発の要請権が付与された。これらの法律はその後，2007 年の FDA Amendment Act of 2007（FDAAA），さらに 2012 年の FDA Safety and Innovation Act of 2012（FDASIA）に引き継がれている。また，欧州では 2007 年に米国に類似した法令である Paediatric Regulation が施行され，製薬企業への小児医薬品開発が義務化されると共に，開発を行った企業へのインセンティブが付与された。成人での開発中に，米国では Pediatric Study Plan（PSP），EU では Paediatric Investigation Plan（PIP）の提出が求められ，PSP は FDA，PIP は EMA の委員会によって評価され，必要に応じた修正が指示されるが，その内容は開発が必要な年齢や剤形等にまで及ぶ。例えば欧州では，法令施行後の 10 年間で，小児医薬品の承認件数は 260 件を超えている[3, 4)]。また Eudra CT database に基づく小児臨床試験件数は 2007 年には臨床試験全体の数の 8.25% であったものが，2016 年には 12.40% まで増えている[4)]。

我が国おける行政の取り組み：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

我が国には，小児医薬品開発を製薬企業に義務づける法律はない。薬価の小児加算，再審査期間の延長等が小児医薬品開発を後押しするインセンティブと考えられてきた。また最近小児医薬品の適応拡大推進に効果があると考えられているのは，2010 年に厚生労働省によって開始された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」[5)]と，その抱き合わせである「新薬創出・適応外薬解消促進加算」[6)]である。学会などから要望が出された医薬品について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にお

いて，医療上の必要性が高い（**表 1**）とされた場合は，企業に開発要請が行われるが，それと並行してその企業の持つ画期的な新薬について薬価が維持される（**図 1**）ことが企業への大きなインセンティブになると考えられている。我が国で承認された新規医薬品のうち，小児適応を含むものは 2001 年 4 月～ 2010 年 3 月の期間では 17.5%であったのに対し，検討会議開始後は 24.6%（2010 年 4 月～ 2011 年 3 月）～ 35.3%（2014 年 4 月～ 2015 年 3 月）と上がっている[1)]。しかし 2016 年度には減少傾向にあるとの医薬品医療機器総合機構からのデータ[7)]もあり，この検討スキームの恒常的な小児医薬品開発推進への寄与は限定的ではないかと考えている。本検討スキームは，米・英・独・仏・加・豪のいずれかの国ですでに小児適応がある適応外薬・未承認薬を主な対象としており，根本的なドラッグラグ解消（世界同時

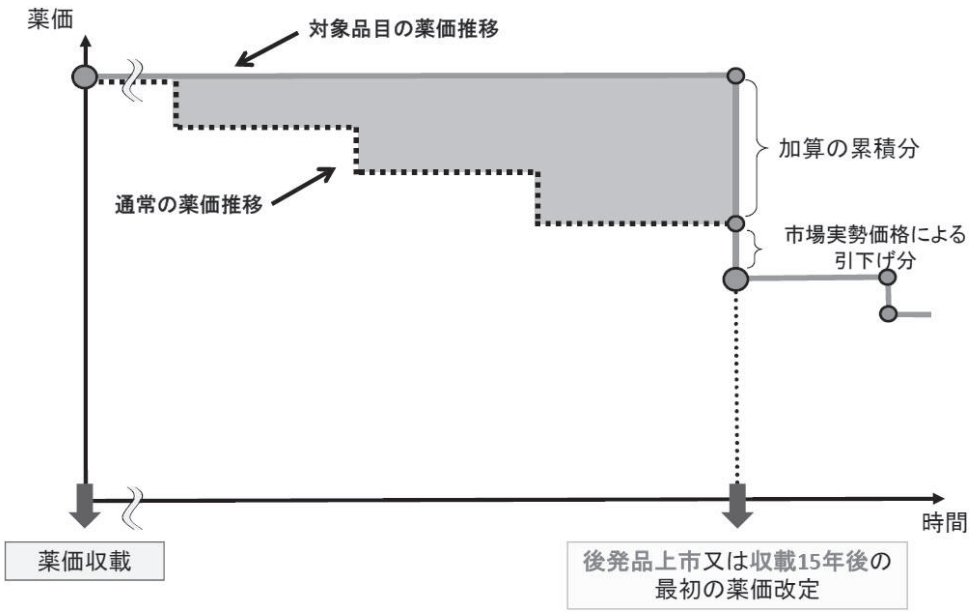


図 1．新薬創出・適応外薬解消等促進加算が適用された新薬の薬価推移のイメージ

表 1．医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における「医療上の必要性が高い」の判断方法：（1）と（2）が共に「あり」と判断された場合

（1）適応疾患の重篤性：以下のア - ウのいずれかの場合「あり」と判断
ア．生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
イ．病気の進行が不可逆的で，日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
ウ．その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

（2）医療上の有用性
未承認薬・適応外薬の場合は，以下のア - ウのいずれかの場合「あり」と判断
ア．既存の療法が国内にない
イ．欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
ウ．欧米等において標準的療法に位置づけられており，国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

未承認薬迅速実用化スキーム対象品目の場合は，以下のア - イのいずれかの場合「あり」と判断
ア　既存の療法が国内に無い
イ　国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法に比べて明らかに優れている

開発）には繋がらない。また 2015 年からは「未承認薬迅速実用化スキーム」対象医薬品も検討対象となったが，この実用化スキームの対象は欧米未承認の重篤・致死的疾患治療薬で，1）医師主導による国内第Ⅲ相治験を実施中又は終了したもの 2）優れた試験成績が論文等で公表されているもの，3）先進医療 B で一定の実績があるもの，の何れかに該当するものとされている。ただし，オーファンドラッグの指定要件を満たすと見込まれるものについては，必ずしも該当しない場合であっても可とするという但し書きが付されている。このように医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は，国内発の画期的新規医薬品や，すでに海外で承認されている医薬品で特に医療上の必要性が高い医薬品のみを検討対象としており，小児に使用するであろうすべての医薬品の世界同時承認を目指すものではない。

アカデミアの取り組み

日本小児科学会薬事委員会ではアクションプランを作成し，小児の適応外使用解決と治験推進，治験体制整備，その他小児医薬品の環境改善のための様々な活動に取り組んできた。また，関連分科会では薬事担当委員が指名され，薬事委員会とのメール連絡網も整備されており，学会横断的な対応も可能となっている。この薬事委員会の活動とも密接に関係するが，厚生労働科学研究・AMED 研究（研究代表者：～平成 15 年度 香川大学大西鐘壽教授，平成 16 年～平成 17 年 北海道医療大学 松田一郎学長，平成 18 年～平成 24 年度 香川大学 伊藤 進教授，平成 25 年度～国立成育医療研究センター 中村秀文）として，小児医薬品開発に資するためのレギュラトリーサイエンス研究班が，関連学会すべての代表委員の先生方と連携して，継続されている。厚生労働省による小児薬物療法検討会議（平成 18 年～平成 21 年），またその後の未承認薬・適応外薬検討会議（平成 22 年～）に対する要望提出が小児科領域から多く出されたのも，この継続した研究班における関連分科会代表委員の熱心な取り組みがあったからこそである。また，平成 28 年には「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」の 3 年間の取り組みの成果として，「平成 25 ～ 27 年度 研究開発報告書，リフレクションペーパー及び分担研究開発報告」が作成された。「本邦における小児医薬品開発推進のための提言」[1]，「小児用製剤開発に向け早期に検討すべき課題と打開案」[8]，「小児科領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について」[9]，「小児を対象とする臨床研究において求められる倫理的配慮の原則」[10] が和文でリフレクションペーパーとして公表されているので参考にしていただきたい。

「本邦における小児医薬品開発推進のための提言」においては，本邦における小児医薬品開発推進のため，以下の項目について対応案を提案している。

1. 小児医薬品開発の奨励と小児を対象とした臨床試験の要請（義務化）
2. 組織改革
   1）PMDAに正式な小児部門
   2）小児に必要な医薬品を検討するための公的組織の設立
   3）企業にとってのインセンティブ
   4）新生児を含むすべての年齢層への対応
   5）データベース作成に向けたレジストリー研究の推進とアーカイブの活用
   6）治験実施体制の整備（ネットワーク等）
   7）人材育成
   8）国民の啓発と患者・保護者の参画
   9）製薬企業の役割（課題の提示と解決策の提案，産官学連携など）

さらに平成 28 年度からのAMED医療品等規制調和・評価研究事業における「小児医薬品開発の国際連携に資するレギュラトリーサイエンス研究」では，以下についての取り組みが行われた[11]。

1. 国際新生児コンソーシウム（INC）等における国際連携・検討と我が国における留意点の取り纏め（データ・診断基準・評価基準などの標準化を念頭）
2. 小児剤形の検討と産学コンソーシウムの整備（先行研究で抽出された問題点の解決に向けた検討）
3. 小児医薬品開発と剤形検討への子どもと親の参画推進のための検討
4. 国際連携のためのプラットフォーム拡充に向けた検討
5. 外挿の方法論についての検討

1. の国際新生児コンソーシウム（INC）は，米国の Critical Path Institute が事務局を努め，2015 年に設立された，新生児における医薬品・医療機器開発を推進するための国際連携コンソーシウムである[12, 13]。米国の食品医薬品庁（FDA），国立衛生研究所（NIH），欧州の欧州医薬品庁（EMA），日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA），欧米の患者の保護者の代表，新生児専門看護師団体の代表，製薬企業関係者，アカデミアの関係者，等が非競争的なレベルで，新生児の治療評価に必要な国際的な基準作りに取り組んでいる。我が国の新生児科医も，慢性肺疾患や壊死性腸炎等の診断基準の標準化，新生児けいれんのマスタープロトコル作成，標準血圧の検討，安全性情報の報告形式の標準化（副作用グレーディングの標準化を含む），検査値の標準化などに参画して検討を進めている。

欧米では，小児医薬品開発と剤形検討への子どもと親の参画が進んでいる。European Network of Pediatric Research at the European Medicines Agency（Enpr-EMA）[14] も患者と保護者の関与を積極的に勧めている。英国で最初の取り組みが始まった小児アドバイザリーグループの活動[15] は，国際的な広がりを見せており，米国では Kids and Families Impacting Disease Through Science (KIDS) として，アメリカ小児科学会も連携して，各地域での活動を行っている[16]。さらに，これら小児アドバイザリーグループの国際コンソーシウムである International Children's

Advisory Network（iCAN）も活動を開始し国際連携を強めている[16]。今回の研究班活動では，パイロット小児アドバイザリーグループを始動し，子ども達から小児剤形服用試験に対するアドバイスなどを受けることが出来た[11]。

日米欧の小児医薬品開発ネットワークの最新状況

我が国では，平成 29 年より，日本小児科学会をハブとし，関連分科会が企業治験の支援を行う「小児医薬品開発ネットワーク」[17] が稼動を開始している。これは，将来的な小児治験の法令による義務化も念頭に，小児科領域での実施が困難な治験を，学会としてオールジャパンで支援しようとする試みである。この小児医薬品開発ネットワークの活動の支援事務局は，国立成育医療研究センターにあるが，平成 22 年度に設立され本格稼動している小児治験ネットワーク[18] の事務局のノウハウも活用した支援を進めている。小児治験ネットワークには令和元年 6 月現在で全国の小児病院を中心とした 43 医療施設が所属しており，事務局には，統一書式等を活用した手続きの支援，ウエブ会議による治験説明会等のインフラ提供，中央治験審査委員会審議，進捗管理支援，治験進捗が思わしくない時に治験を促進するための具体的な方策の検討を専門的立場から支援し参加施設への周知徹底する，治験参加施設を増やす等の対策を支援する，などのノウハウがある。

一方，欧米でも企業が苦労して立ち上げた治験実施体制が，その治験が終了すると消失してしまう事が大きな問題とされており，近年，ワンストップショップとして機能する恒常的な小児医薬品開発ネットワークの設立に，公費が投じられている。米国では，Institute For Advanced Clinical Trials For Children（iACT for Children）を核としたオール米国体制での小児治験の支援ネットワークが立ち上がり[19]，またEUでも，半官・半民の出資によるEU全体をカバーする小児臨床試験・治験ネットワークである Connect 4 Children[20] が立ち上がり，欧州各国のネットワーク，疾患別ネットワーク，製薬企業などの共通開発インフラとして，企業治験及びアカデミア臨床試験の全ヨーロッパの実施ハブとしての機能整備を進めている。

医薬品医療機器等法の改正と今後の小児医薬品開発

報道によると，平成 31 年 3 月 7 日に自民党の厚生労働部会が大筋で了承したとされる医薬品医療機器法の改正案には，特定用途医薬品という新たな枠組みをつくり，子ども向けの用法・用量の設定や新規剤形開発について，資金を助成したり優先審査を行うことなどを盛り込むとされている[21]。また，厚生科学審議会臨床研究部会による「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について（2019 年度版）中間とりまとめ」では，国として，小児疾患・難病等の研究開発が進みにくい領域の取組を行う必要があることが明記され，小児用医薬品の臨床試験が効率的に実施できる支援体制の構築を推進する取組を進めるとされている。特定領域の臨床研究を推進する拠点の役割についての議論が進められ，令和元年 5 月には日本小児科学会も意見聴取されたところである[22]。

結語

本稿では，平成 30 年 10 月 6 日の教育講演「進化を続ける小児医薬品開発：日本における小児医薬品開発・評価のオーバービュー」の内容に執筆時点での最新の情報を加えたものである。欧米に遅れをとっている小児医薬品開発であるが，ここにきて我が国でも，小児医薬品開発推進の機運は高まってきている。欧米の小児医薬品開発ネットワークとは，今後連携に向けての意見・情報交換を進めていく必要があろう。現在進行中の法改正や特定領域型拠点の議論も注視しつつ，今後更に小児医薬品開発が推進されることを期待したい。

引用文献

1) 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．日小児会誌 2016; 120: 1453-1461.
2) Penkov D, Tomasi P, Eichler I, Murphy D, Yao LP, Temeck J. Pediatric Medicine Development: An overview and comparison of regulatory processes in the European Union and United States. Ther Innov Regul Sci 2017; 51: 360-371.
3) State of the Paediatric Medicines in the EU. 10 years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. COM(2017)626. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf
4) Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU Paediatric Regulation. Paediatric Drugs 2017; 19: 505-513.
5) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701.html
6) https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000177146.pdf
7) 平田雅一：小児医薬品の承認にむけての課題と国際的なルールの調和について．薬理と治療 2018; 46: 1105-1107.
8) 石川洋一，寺門浩之，赤羽三貴，小村 誠，齊藤順平．小児用製剤開発に向け早期に検討すべき課題と打開案．「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班」報告．薬剤学：生命とくすり 2016: 76: 324-339.

9) 矢野育子，福田剛史，佐藤淳子，他．小児科領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について．臨床薬理 2016; 47: 89-104.
10) 松井健志，伊吹友秀，田代志門，中村秀文 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班：小児を対象とする臨床研究において求められる倫理的配慮の原則．日小児会誌 2016; 120: 1195-1205.
11) 中村秀文，中川雅生，石川洋一，他．AMED医療品等規制調和・評価研究事業「小児医薬品の実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」平成 28 ～ 30 年度 研究開発報告書・分担研究開発報告，2019 年 3 月
12) https://c-path.org/programs/inc/
13) 楠田 聡，中村秀文，平野慎也，北東 功．Round-Table Discussion．国際共同による新生児医薬品の開発．Fetal & Neonatal Medicine 2018; 10: 99-106.
14) https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/networks/european-network-paediatric-research-european-medicines-agency-enpr-ema
15) https://generationr.org.uk/
16) https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Pages/KIDS-iCAN.aspx
17) https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=247
18) https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/
19) https://www.iactc.org/
20) https://conect4children.org/
21) 3 月 8 日朝日新聞 https://www.asahi.com/articles/ASM365T82M36ULBJ00V.html?iref=comtop_8_02&fbclid=IwAR0NPS9BkokIqjSqrKUqpgJbEskJ_lfDrJaWTSGwez1e_a8k2c9m7-KWJ3M
22) https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000495223.pdf
23) https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000506648.pdf

教育講演 2

・日本小児科学会の小児医薬品開発推進に向けた研究事業

中川　雅生

教育講演 2

日本小児科学会の小児医薬品開発推進に向けた研究事業

中川　雅生[1,2)]
1）公益社団法人日本小児科学会薬事委員会，2）医療法人啓信会京都きづ川病院

Research Project of the Japan Pedratric Society for the promotion of pediatric drug development

Masao Nakagawa[1,2)]
1) The Committee on Pharmaceutical Affairs of the Japan Pediatric Society，2) Kyoto Kizugawa Hospital

本邦において小児に処方される医薬品の 6－7 割は小児に対する効能・効果や用法・用量の記載がない，いわゆる適応外の医薬品といわれている。これまで適応外使用問題解決に向けたいろいろな活動が行われてきたが，2010 年 4 月から 2015 年 3 月までの 5 年間に承認された医薬品のうち，小児に対する効能・効果や用法・用量が添付文書に記載されているものは 30.2%にとどまっている。そこで，昨年より日本小児科学会が AMED の研究費の補助を受け，小児の医薬品開発を積極的に支援し進めることを目的にこの研究事業に着手した。日本小児科学会を中心に 16（現在は 17）の分科会や関連学会と小児医薬品開発ネットワークを組織し，新生児を含むすべての小児疾患に対応できるよう準備した。事務局は国立成育医療研究センターの支援を受け，製薬企業及び AMEDとの連携を密にした研究体制を整備した。日本小児科学会はこの研究事業のためのサイトを学会ホームページに開設し，海外で開発中，あるいは開発計画中の小児医薬品に関する情報収集を開始した。当初は製薬企業から海外の小児開発計画書とその日本語要約版等の提供をお願いしたが，現在は国内開発のみを目指すものも対象とし，幅広く情報提供を求めている。本当に必要な医薬品の選定と積極的な開発支援を行うため，各学会の専門家 3－4 名と日本小児科学会薬事委員会の委員でワーキンググループ（WG）を構成し，当該医薬品の重要性・必要性に治験実施可能性を加味して開発の優先度を検討している。開発優先度を「優先」，「通常」に評価し，製薬企業に開発を要望する。開発が決定されれば，事務局は製薬企業と治験実施施設との調整，さらには要請があれば治験審査委員会や治験進捗のモニター等を行い，WG は治験実施施設の候補を提示するとともに，専門家が治験実施にあたっての助言や支援を行い治験の円滑な進行と完遂を目指す。治験の進捗に遅れが発生すれば，その理由や問題点を協議し具体的な対応策を講じ，必要に応じて治験実施医療機関の追加を考慮する。 この研究により，診療において真に必要とされる医薬品の開発が世界と同時に進み，本邦におけるドラッグラグの解消が可能となると期待される。学会が医薬品開発の支援を積極的に行う体制が整備されることにより，製薬企業がこれまで開発が困難であった小児領域の医薬品開発への着手が容易となり，効率的な開発を進めることが可能となると思われる。

教育講演 3

・PMDA の動向

大内　貴司

教育講演 3

PMDA の動向

大内　貴司
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部

Trend of the PMDA

Takashi Ouchi
Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

小児用医薬品の開発は，成人の場合に比べて，困難であると言われていて，小児に対する医薬品は有効性及び安全性に関する十分なデータがなく，添付文書に小児の用法・用量が明記されていない場合がある。しかしながら，臨床の現場においてはその必要性から使用せざるを得ない場合が多い。小児用医薬品の開発が困難な理由としては，①小児の発達段階に合わせて適切な剤形の開発が必要であること，②年齢等により薬物動態が異なる可能性があり，成人に比べてより狭い年齢や発達状況等ごとに有効性及び安全性を確認する必要があること，③臨床試験における同意取得においてインフォームド・アセントの取得等に小児特有の配慮が必要となること，④一人当たりの投与量が少ないため投与量あたりの価格が基本である価格制度では成人より収益性が低いこと等を踏まえると，開発コストと採算性が釣り合わないと判断される場合が多いことが言われている。この問題は本邦だけの特別な問題ではなく，世界共通の課題となっている。

このような背景の下，小児のために適切に評価された医薬品を用いることができるようにするため，これまで国内外において，さまざまな取り組みが行われてきた。

欧米においては，新規開発医薬品における小児に対する開発について段階的に法制化され，現在では，成人での開発の過程において，小児に対する開発方針を検討することを開発企業に義務づける制度がある。当該制度により，小児を対象とする医薬品開発が活性化され，小児用医薬品の承認数が増加したとの報告がされている。本邦では，小児用医薬品開発について法的に義務付ける規制はないものの，①薬価での小児加算の導入，②小児用法・用量設定のために臨床試験が計画された医薬品に対する再審査期間の延長，③小児薬物療法情報収集検討事業，④医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等の取組みが行われており，未承認薬等検討会議での検討を経た小児用医薬品の承認も増えてきた。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（現 医薬品規制調和国際会議，以下，ICH）においては，2000 年に「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（以下，「ICH-E11」）がまとめられ，小児医薬品開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行う方法の概略が示された。また，2017 年には ICH-E11 の補遺として ICH-E11（R1）がまとめられたところである。

医薬品医療機器総合機構（以下,「PMDA」）においては，小児医薬品ワーキンググループ（以下，「WG」）を設立し，過去の審査事例の調査，海外規制当局との連携及び国内ステークホルダーとの意見交換を通して，小児医薬品の審査の迅速化及び開発促進の方策について検討等を行っている。また，レギュラトリーサイエンス戦略相談において，小児分野の製品を優先分野とし，開発支援を行うなど，様々な取組みを行っている。

本項では，ICH-E11（R1）等を含めた小児医薬品開発を取り巻く環境の変化についてとともに，最近の PMDA の動向を紹介し，また，今後の課題及び展望について紹介する。

1．米国及び EU における小児用医薬品開発に関する制度

米国では，1997年に，Food and Drug Administration Modernization Act（以下，「FDAMA」）において，小児開発に対して 6 カ月の特許期間の延長のインセンティブが定められた。この法律の施行にあたり，米国 Food and Drug Administration（以下，「FDA」）は，Pediatric Rule を制定し，成人での開発において小児の開発を検討することを求めた。2003 年，Pediatric Rule は，改めて Pediatric Research Equity Act（以下，「PREA」）において法制化された。一方，FDAMA によるインセンティブは時限法であったため，2002 年に Best Pharmaceuticals for Children Act（以下，「BPCA」）が定められ，そのなかで，Pediatric Committee（以下，「PeRC」）を FDA 内に設置し，FDA が開発企業に対して小児開発を文書で要請する Written Request（以下，「WR」）を発出することができるように定められた。当初は 5 年ごとに更新が必要であった BPCA と PREA は，2012 年に FDA Safety and

Innovation Act（以下,「FDASIA」）において恒久法となった。米国での PREA と BPCA の下での小児用医薬品開発のイメージを**図 1** に示す。成人での開発が行われる場合には, 成人向け開発の Phase Ⅱ終了又は Phase Ⅲ開始までに, FDA に Pediatric Study Plan（以下,「PSP」）を提出することが義務付けられており, PeRC によって PSP が審査される。ただし, Orphan 指定を受けている場合は, 義務は免除される。成人と効能が異なる場合には, BPCA の枠組みで, FDA が発出する WR に対応して小児用医薬品開発を行うことで, 優先審査や 6 カ月の市場独占期間の延長のインセンティブを受けることができる。開発企業が FDA に Proposed Pediatric Study Request（PPSR）を提出して, FDA から WR を発出してもらうことも可能である。これらの取組みにより, BPCA 及び PREA 施行後, 約 600 の添付文書に小児の情報が記載され, FDASIA により 149 の添付文書の改定が行われた [1]。

EU では, 2007 年に小児の医薬品開発に関する規制が Paediatric Regulation として整備された（**図 2**）。成

BPCA	PREA
■ 任意 ■ 未承認薬も含む全ての活性成分に適用され、成人の効能（疾患）に限定されない ■ オーファン医薬品にも適用 ■ インセンティブ：6ヶ月の販売独占権 ■ 優先審査	■ 義務 ■ 新有効成分、新効能、新剤形、新投与経路で開発/審査中の成人の効能（疾患）のみが対象 ■ オーファン医薬品は除外 ■ インセンティブ：なし ■ 通常審査
■ **Written Requests (WR)** - FDAが提案する小児試験概要 - FDAは企業からのProposed Pediatric Study Request (PPSR)提出に基づき、或いは自主的にWRを発行する	■ **Pediatric Study Plan (PSP)** - 企業が作成し、FDAと合意する小児試験概要 - 原則として第Ⅱ相試験後に提出 -『小児用剤形の開発計画』の項あり - Waiver（免除）、Deferral（猶予）あり

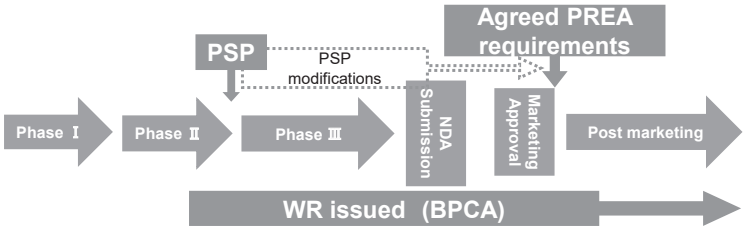


図 1．米国の取り組み

年	規制	内容
2007	Paediatric Regulation (Regulation (EC) 1901/2006)	– Paediatric Committee (PDCO)設立 – 新薬における小児開発（PIP提出）の義務化 – インセンティブ※の規定

■ **Paediatric Investigational Plan (PIP)**
- 企業が作成し、EMAと合意する小児開発計画
- 第Ⅰ相試験終了後に提出
- 承認申請時（成人）の添付資料にEMAと合意したPIPを含める
-『剤形』の項あり
- Waiver（免除）、Deferral（猶予）あり

※インセンティブ
– 新薬／特許期間中の医薬品：6ヶ月の特許補完証明（ Supplementary Protection Certificate :SPC)期間延長
– オーファン指定医薬品： 2年の市場独占期間追加
– 特許切れの既承認医薬品：Paediatric Use Marketing Authorization（PUMA）による8年の小児開発データ保護と10年の販売独占権

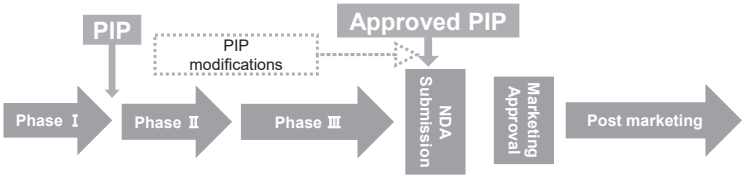


図 2．欧州の取り組み

人での開発の Phase Ⅰ終了時点又は Phase Ⅱに入る前には Paediatric Investigational Plan（以下，「PIP」）を European Medicines Agency（以下，「EMA」）に提出し，Paediatric Drug Committee（PDCO）において，小児での開発計画の承認を受ける必要があり，PIP に基づいた開発が成人での製造販売承認申請（以下，「承認申請」）の時点で実施されていることが必須となっている。EMA は，Paediatric Regulation の成果を公表しており，臨床試験全体に対する小児を対象とした臨床試験が増加した旨が報告されている [2]。

2．本邦における小児用医薬品開発に関する制度

本邦では，小児を対象とした臨床試験の実施を義務付ける規制は存在しない。一方で，インセンティブとしては，承認申請中又は承認後，小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合は，再審査期間について 10 年を超えない範囲で一定期間延長することとするというルール [3] がある。再審査期間が終了するまでは，その品目に対する後発品は承認されないため，実質的に独占販売権を得ることになる。また，小児適応に対し 5 ～ 20% の薬価の加算等の措置 [4] も行われている。

小児の薬物治療におけるニーズに対して積極的に取り組む制度として，2006 年に第 1 回会合が開催された小児薬物療法検討会議がある [5]。これは，本邦に同一有効成分の医薬品はあるが，小児に必要な剤形がないもの，小児に必要な適応がないもの，又は小児の用法・用量が不明なものについて，小児関係の学会からの候補薬物療法の要望を把握し，文献や海外の承認状況等のエビデンスを調査し，十分なエビデンスがあると判断されれば，その検討結果を医療従事者に情報提供を行い，エビデンスが十分ではない場合には国内処方実態調査等を実施した上で，情報提供を行うというものであった。当該会議は 2009 年までに 6 回実施され，その後，当該会議は発展的に解消され，2010 年からは医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において，小児を含めた未承認の効能や用法・用量が検討されることとなった [6]。当該会議は現在に至るまで続いており，成人で承認された医薬品の小児の用法・用量だけでなく，本邦においていずれの効能・効果又は用法・用量においても承認されていない，いわゆる未承認薬についても開発を促進する機能を持っているため，このスキームを利用して多くの小児に対する承認が行われている。

3．ICH

ICH では，ICH-E11 が 2000 年にまとめられ，本邦でも厚生労働省から通知 [7] として発出されている。ICH-E11 では，小児用医薬品の開発プログラムを開始する際に考慮すべき事項として，医薬品の開発過程で小児用医薬品開発を開始する時期，試験の種類（薬物動態，薬物動態 / 薬力学（PK/PD），有効性，安全性），年齢区分，小児臨床試験での倫理性について留意点が述べられている。さらに，補遺として ICH-E11（R1）が 2017 年 12 月 27 日付で通知 [8] として発出された。ICH-E11（R1）は，ICH-E11 の内容はそのままに，倫理的配慮，年齢区分と小児サブグループ（新生児を含む），及び小児用製剤に関して，より詳細な留意点を示し，また，小児用医薬品開発プログラムのための科学的アプローチの共通性，小児用医薬品開発における既存知識の活用，小児臨床試験のデザインと実施についての実践的側面の各項で，小児における医薬品開発に関連する技術や考え方の新たな知見を取り入れた内容となっている（**図 3**）。現

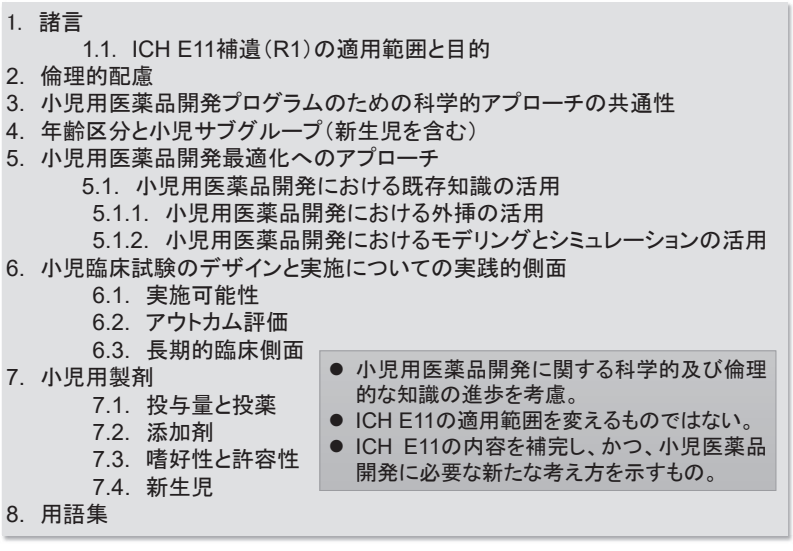


図 3．ICH E11 補遺（R1）目次

在，ICH では，小児用医薬品開発における外挿が新たなトピックとして採択され，今後，ICH-E11A として，より詳細なガイダンスを作成予定である。

4．PMDA の取組みについて

(1) 小児医薬品 WG

「PMDA 横断的基準作成等プロジェクト」は，医薬品・医療機器の審査の科学的な考え方を明確化することで，製品開発の促進や審査基準等の国際連携の推進，審査迅速化につなげることを目的として関係部署が連携し，審査情報やレギュラトリーサイエンス研究成果を体系化し，基準・ガイドライン等を作成するために PMDA 内で横断的に活動しているプロジェクトである。現在 11 個のプロジェクトがあり，その中の一つに小児医薬品 WG がある（**図 4**）。

小児医薬品 WG は 2011 年 11 月から活動を開始し，小児医薬品をめぐる問題点を整理し，海外との情報交換等を通じて，審査迅速化及び開発促進の方策のための調査等を行っている。調査等の成果については，講演会や公表論文等をとおして継続的にフィードバックするなど，現状の問題点と問題解決に向けた課題を共有することを目的に，小児の医薬品開発に関わる関係者との協働を進めている[9]。

ここでは小児医薬品 WG の活動の一部を紹介する。

1）小児医薬品に関する承認実態調査

2009 年度から 2016 年度までの全医療用医薬品の承認数及び小児についての適応や用法・用量の承認数を調査したところ，全医療用医薬品に対する小児に関する承認数の割合は 2009 年度以降増えており，全体の 20 ～ 30% になっている（**図 5**）。なお，2016 年度の当該割合が減少している点については，未承認薬適応外薬会議に要望された承認申請及び公知申請が一旦落ち着いてきたということが背景の一つと考えられる。

2）PMDA-FDA との合同セミナー

海外規制当局との連携の一環として，2018 年 6 月に小児医薬品開発促進を目的とした PMDA と FDA との合同セミナーを実施し，日欧米以外の 12 の国・地域の規制当局から，24 名が参加した。当該セミナーにおいては，アカデミア，FDA 及び PMDA が講師を務め，以下の点等について情報共有された。

- PMDA の概要と日本における小児医薬品開発の最新情報
- FDA の概要と米国における小児医薬品開発の最新情報
- ICH-E11
- データの外挿や倫理問題

また，小児医薬品開発時の臨床試験に関するケーススタディを実施し，意見交換が行われた。このような取組みを通じて，日欧米以外の国と小児開発における知識・経験を共有することにより，国際共同試験により多くの国が参加し，試験の実現可能性を高め，小児医薬品開発の促進へとつながることが期待されるため，今後も継続する予定である。

(2) レギュラトリーサイエンス戦略相談（旧：薬事戦略相談）

レギュラトリーサイエンス戦略相談は，日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け，有望なシーズを持つ大学・研究機関，ベンチャー企業を主な対象として，開発初期から必要な品質・非臨床試験及び治験に関する指導・助言を実施するものとして，2011 年 7 月から開始された[10]。レギュラトリーサイエンス戦略相談は，幅広い相談内容を受け付け，手数料無料の事前面談を実施し，一定の要件を満たすものについては，対面助言を実施している。対面助言の相談手数料は，定められた要件を満たす大学・研究機関，ベンチャー企業については，通常の 1 割の料金に設定されている。小児に特化した取組みではないが，小児分野は優先分野となっており，大学・研究機関等発の小児医薬品の早期開発の一

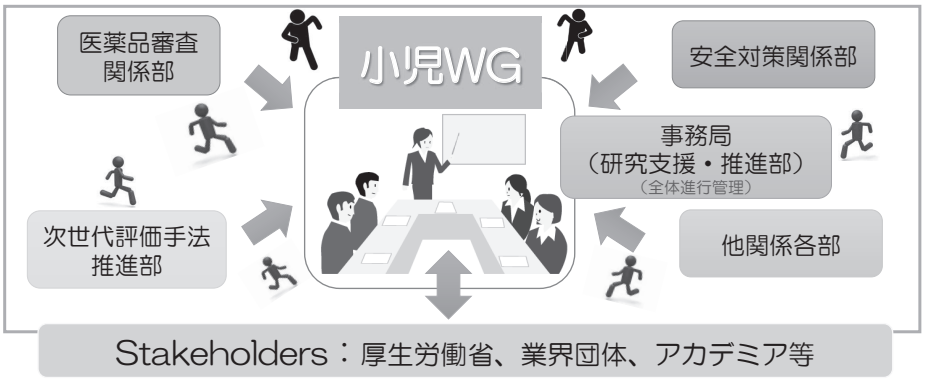


図 4．小児医薬品ワーキンググループ

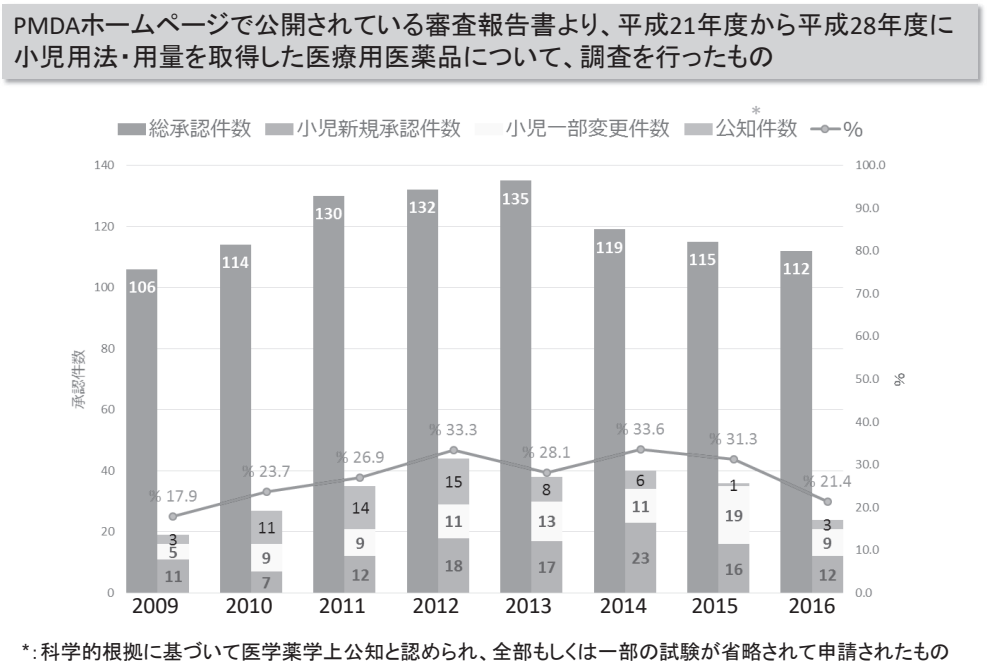


図 5．　小児用法・用量承認取得件数の推移

助になるものと考えられる。

（3）レギュラトリーサイエンス研究

レギュラトリーサイエンス研究として，2012 年～ 2015 年に，既承認品目におけるデータに基づき，「小児用法・用量設定のための PK-PD 及び Modeling & Simulation の活用に関する検討」を実施した。Modeling & Simulation はファーマコメトリクスを臨床評価等に応用するための方法論であり，不要な小児臨床試験の実施を回避するとともに，最小限の小児患者から適切なデータを取得できる可能性がある。

また，2014 年から，「小児医薬品及び難病等アンメットメディカルニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究」（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下，「AMED」）委託研究開発事業）において，母集団薬物動態 / 薬力学解析，曝露 - 反応解析の検討及び品目横断的解析の検討に関する研究を行っており，一部の検討については，その検討結果をガイドライン・指針としての公表に向けて現在準備中である。

5．本邦での新たな取組み

（1）小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業

①小児医療機関のネットワークや MID-NET（Medical Information Database Network）[11] 等の小児の医薬品使用に係わるデータベースからの情報，②文献情報，並びに③海外の情報等の収集及び整理を行い，厚生労働省の委託により専門家等の検討会で評価を行い，エビデンスレベルによって，企業による小児用法・用量設定のための製造販売承認事項一部変更承認申請又は添付文書改訂を促す等の取組みが行われている [12]。

（2）小児医薬品開発ネットワーク

日本小児科学会が中心となり，開発企業と連携し，小児の各疾患領域において優先的に開発すべき医薬品リストを作成し，小児医薬品の臨床試験が効率的に実施できるように開発支援する取組みが行われている [13]。また，当該取組みに関連して，AMED の医療研究開発革新基盤創成事業による開発支援制度がある [14]。

今後の展望について

現在，多くの先進国では出生率が低下する傾向にあり，小児集団がこれまで以上に Small population となり，これまで以上に，1 国のみでエビデンスレベルの高い小児を対象とした臨床試験の実施がより困難になることが想定される。また，欧米においては小児医薬品開発に関する規制により成人における開発の早期段階から小児での開発も検討されるという状況も考慮すると，今後，本邦においては，既存の知見（小児の海外臨床試験等）を小児用医薬品開発における外挿，Modeling & Simulation 等をより効果的に利用することに加え，国際共同試験への積極的な参加を検討する必要がある

と考えられる。国際共同試験への参加においては，PMDA 及び開発企業ともに海外の動向にアンテナを張り，早い段階での小児開発を視野に入れることが重要である。既存の情報の活用においては，疾患レジストリ等のデータベースの活用によるエビデンスの強化等が考えられる。

小児医薬品開発においては多くの検討すべき課題があるものの，医療従事者，アカデミア，開発企業等と協力の上，開発推進に向けて，より一層貢献していきたい。

参考文献

1) https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm509707.htm（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）.
2) http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
3) 「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて」（平成 12 年 12 月 27 日付け医薬発第 1324 号）
4) 「医療用医薬品の薬価基準収載希望書の提出方法等について」（平成 28 年 2 月 10 日付け医政経発 0210 第 2 号，保医発 0210 第 1 号）
5) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128694（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
6) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128701（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
7) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）
8) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」（平成 29 年 12 月 27 日付け薬生薬審発 1334 第 5 号）
9) https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0007.html（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
10) https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0005.html（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
11) https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
12) https://www.mhlw.go.jp/sinsei/chotatu/chotatu/kikaku/2017/04/kk0406-01.html（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
13) https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=247（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）
14) https://www.amed.go.jp/koubo/07/01/0701B_00001.html（閲覧日：2019 年 2 月 4 日）

教育講演 4

・欧米における小児製剤の開発動向

原田　　努

教育講演 4

欧米における小児製剤の開発動向

原田　努
昭和大学薬学部 基礎医療薬学講座 薬剤学部門

Development trends of pediatric formulations in Europe and the United States

Tsutomu Harada
Division of Pharmaceutics, Department of Phamacology, Toxicology and Therapeutics,
School of Pharmacy, Showa University

欧州では 2007 年，米国では 2012 年から，新薬開発において小児薬の開発計画を提出することが義務となった。その結果，欧州医薬品庁（EMA）によると，2007 年前後の 10 年間で比べると，新しい小児薬及び小児適応追加の数は約 2 倍に増加した。しかし，年齢に適した製剤の開発が計画されていたのは 40% 以下であり，小児が適切に服用できるかどうか味や大きさなどの受容性評価が計画されていた薬剤は 20% 以下に過ぎなかった。また，計画が提出されても開発が遅れているか，あるいは開発が始まっていない薬剤も多い。さらに，特許切れの薬の開発には現状インセンティブが不足しており，ほとんどが開発に至っていないなど，小児薬に関する問題は世界中で似た状況であると考えられる。

一方，欧米では小児アドバイザリーグループ設立が進んでおり，小児薬の開発に患者自身が関わっていく取り組みが行われている。英国では 2006 年から Young Person´s Advisory Groups が，米国では Kids and Families Impacting Disease through Science（KIDS）等の患者グループが組織され，またその国際ネットワーク International Children´s Advisory Network（iCAN）が 2015 年に設立された。主に闘病経験のある 8 ～ 19 才の子どもたち 10 ～ 15 人が定期的に集まり，例えば治験募集の文章にアドバイスするなど，研究開発者のパートナーとして活躍する仕組みが作られてきている。小児薬の開発を促進するために，我が国でもこのような活動を検討していきたい。

欧州には，小児用製剤の開発を促すための European Paediatric Formulation Initiative（EuPFI）というコンソーシアムがあり，大学及び大手製薬企業が中心となり，次の 5 点にフォーカスした研究・情報交換を行っている。（1）年齢に適した製剤設計（2）薬剤の味の評価方法と苦みマスキング法（3）投与デバイス（4）添加剤の安全性（5）小児における薬物動態，食品との相互作用，調剤の安全性。現在日本でも EuPFI と連携し，これらの課題について効率的かつ効果的に検討を行うべく，日本薬剤学会，製剤機械技術学会などをはじめとした関連団体・組織と連携を模索しているところである。

シンポジウム１

・妊婦・授乳婦の薬 － 最新データをどう読み解くか －
　　座長　伊藤　真也・中島　　研

・催奇形性をどう判断するか：アセトアミノフェンの例と最近の知見
　　伊藤　真也

・薬剤を使用する妊婦・授乳婦の診療にどのように取り組むか
　－ 向精神薬を中心に －
　　鈴木　利人

・妊娠と薬剤使用の安全性評価における有用な研究方法論：バルプロ酸の例から
　　小林　　徹

シンポジウム 1

妊婦・授乳婦の薬 － 最新データをどう読み解くか －

伊藤　真也[1)]，中島　研[2)]
1) トロント小児病院・トロント大学小児科，2) 国立病院機構相模原病院 薬剤部

Drug Safety during pregnancy and breastfeeding: How do we interpret recent research data?

Shinya Ito[1)], Ken Nakajima[2)]
1) Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Department of Paediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto
2) Department of Pharmacy, Sagamihara National Hospital

第 45 回日本小児臨床薬理学会のテーマは「進化を続ける小児薬物療法」であり，小児医療に関する多くの演題が発表された。その中で，本シンポジウムは「妊婦・授乳婦の薬：最新データをどう読み解くか」と題し，妊婦・授乳婦への薬剤の投与に関連する3つの演題が発表された。妊婦に投与された薬剤は胎児に移行し，児に影響を及ぼす可能性があるため，小児を対象とした医療を行う医療従事者にとっても重要な内容であると考えられる。本シンポジウムでは母親に投与された薬剤の安全性について研究方法，リスクの評価法，実際の臨床の場での対応について紹介された。

座長の一人である伊藤は，近年 Zika ウィルス感染症と催奇形性について，Rasmussenn らが発表した特別報告の中で使用されている「Shepard 指標：Shepard′s criteria」を紹介された。これは Thomas Shepard が提唱した考え方で，催奇形性物質の評価に有用である。さらにこの Shepard 指標を用いて，妊娠中にも非常に多く使用される薬剤であるアセトアミノフェンについて，最新の知見を評価し，解説が行われた。

鈴木利人先生は，精神科医の立場から妊娠中の薬剤の使用の現状について紹介された。平成 28 年度より精神疾患合併妊娠はハイリスク妊娠に加わり，精神科医への期待が高まった。向精神薬の適正使用は重要な問題だが，医薬品添付文書の記載は臨床現場に混乱をもたらすこともある。こうした中，向精神薬使用について「留意すべきこと」「説明すべきこと」に注目し，実際の臨床現場での問題点について解説された。

小林徹先生は妊娠中の薬剤使用の安全性評価について，バルプロ酸を例にあげ，研究方法について解説された。米国 FDA は 2009 年に妊婦へのバルプロ酸投与は二分脊椎の発生リスクを上昇させると警告を出したが，それ以外のリスクを上昇させるかは不明とした。小林先生らは，2014 年以前の論文・抄録を系統的にレビューし，てんかん患者で，他の抗てんかん薬を単剤使用した場合に比べバルプロ酸投与群では全先天奇形，神経管閉鎖不全，先天性心疾患などのリスクの上昇をみとめた。さらに累積メタ解析の結果，全先天奇形は 1990 年，神経管閉鎖不全は 1992 年，他は 2004 ～ 2006 年に統計的に有意にリスクの上昇が認められた。こうした結果から FDA の対応も十分とは言い難く，今後新たな因果類推方法論を用いて効率的にリスク解析を行っていくことが重要と解説した。

3 題の発表を通じて，あらためて妊娠と薬に関するリスク評価や臨床での問題点が明らかとなった。さらに聴講者を含めたディスカッションも活発に行われ，参加者の中ではさらに理解が深まった。今後は医師，薬剤師をはじめ，関係するすべての職種の方々にも，問題の重要性が認識され，解決へ向けた取り組みに協力していただくことが期待される。

催奇形性をどう判断するか：アセトアミノフェンの例と最近の知見

伊藤　真也
トロント小児病院・トロント大学小児科

How to interpret data on teratogenicity: Acetaminophen and new information

Shinya Ito
Hospital for Sick Children, University of Toronto

薬物を含む様々な物質が胎児毒性を持つことが知られている。これらの胎児毒性のうちでも催奇形性はその長期的な影響から臨床上重要な位置を占める。Teratogen と一般的に呼ばれているこれらの物質・薬物はサリドマイド，エタノール，イソトレチノイン，有機水銀やバルプロ酸など胎児異常との因果関係がほぼ明白なものから，疫学的研究で検出されるシグナルが微弱で果たして Teratogen と呼べるのか迷うものまで多岐にわたる。因果関係という言葉は広く使われて日常的にその意味を深く考えることはあまりないだろう。しかし薬の催奇形性を吟味する上では，他の分野と同様，綿密な考察が必要である。

催奇形性を判断する上で重要な評価の枠組みが「Shepard 指標：Shepard's criteria」として知られるものである。これは奇形学の父とも言われる Thomas Shepard が 1994 年に提唱した7つの項目からなる考え方で [1]，多くの Teratogen の評価に使われ，最近では妊婦の Zika ウイルス感染症に適用され，その催奇形性の根拠とされた [2]。この指標は 1965 年に英国の疫学者 Sir Austin Bradford Hill が提唱した疫学上の因果関係を評価する Hill 指標という 9 項目からなる（1関連の強固さ；2再現性；3特異性；4時間的整合性；5量 - 反応関係；6もっともらしさ；7他のシステムでの知見との整合性；8実験的証拠；9類似物質で同様の結果）枠組みの上に構築されたものである。

表．シェパード指標 [1]

必須項目（1 から 4 までが必須項目：Teratogen として認識されるには ***1+2+3*** または ***1+3+4*** の項目を満足することが必要とされる）

1．出生前曝露の証拠（感受性のある時期）
2．複数の high quality 疫学的研究で同じ結果
　充分なサンプルサイズ
　バイアスの欠如・かく乱因子の管理
　相対危険度が 6 以上（現在は，3 以上とする意見もある）
3．表現型（異常）の明確かつ詳細な定義
4．まれな曝露がまれな異常に関連している

参考項目

5．実験的な証拠がある
6．曝露と異常事象の関連が生物学的に説明可能
7．実験上，疑われる物質が変容せず作用している証拠（この項目はその意義を疑問視する意見がある）

このシェパード指標は前述のように 2016 年の時点で Zika ウイルス感染症の催奇形性を評価するのに使われた [2]。これを，最近様々な胎児毒性データ，特に子宮内曝露した児の注意欠如・多動症候群（ADHD）リスク増加が報告されているアセトアミノフェンに適用するとどうなるだろうか。2018 年のメタ解析 [3] では ADHD のリスク比が曝露した児で 1.3 と報告された。これはシェパード指標からみるとシグナルとしては比較的低く，また関連ありとする研究と否定的なものが混在している。さらに ADHD の定義が親の申告に依存しており詳細に定義されている，またバイアスが無いとは言い難い。アセトア

ミノフェンの妊娠中使用は比較的多くADHDもまれとは言えず指標 4 はあてはまらない。従って必須項目で満たされているのは指標 1 だけと考えられる。報告の中には妊娠前の父親の長期アセトアミノフェン曝露（29 日以上）が児の ADHD に強く関連しているとするものもあり，薬物胎児毒性への父親側の要素が関与している例が他の薬で認められていないことを併せて考えると，親の頻繁なアセトアミノフェン使用自体が児の行動変容につながる家族的・遺伝的な要因を指し示している可能性がある。

事象の因果関係を証明するのは容易なことではない。4%ほどの先天異常の自然発生率を考えると薬物の胎児毒性を評価して因果関係に言及するには極めて高い精度のデータが必要である。おそらく催奇形性があると思われている多くの薬がシェパード指標を使うと否定的な結論になるであろう。アセトアミノフェンに限って言えば，日常診療では引き続き妊娠中の解熱剤としては第一選択であるものの，前述の研究上の問題点を克服してさらに精度の高いデータを積み上げていくことが必要である。

文献

1) Shepard TH. “Proof” of human teratogenicity. Teratology 1994; 50: 97-98.
2) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. N Engl J Med 2016; 374: 1981-1987.
3) Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to acetaminophen and risk for attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of cohort studies. Am J Epidemiol 2018; 187: 1817-1827.

薬剤を使用する妊婦・授乳婦の診療にどのように取り組むか
― 向精神薬を中心に ―

鈴木　利人
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 メンタルクリニック

Care of women with mental disorders during pregnancy and lactation
-focusing on the psychopharmacotherapy-

Toshihito Suzuki
Department of Psychiatry, Juntendo University Koshigaya Hospital

はじめに

2017 年，竹田ら[1]は東京都監察医務院と連携して東京都 23 区内の妊産婦自殺者数（妊婦および産褥婦 1 年未満）を集計し，2005 年から 2013 年までの 10 年間で 63 名と報告し，この結果は出生 10 万対の自殺率に換算すると 8.7 であった。産後 1 年以内が 2/3 を占め，そのほとんどは産後うつ病に関連した自殺と推測されその対策の重要性を指摘した。東京都では近年精神疾患合併妊婦の分娩の割合が全体の 2.1%にのぼり，自傷他害の疑いで救急搬送される精神疾患合併妊産褥婦も増加している[2]。

東京や大阪などの大都市圏の周産期メンタルヘルスの実態が明らかとなるにつれて，この領域における精神科医の役割が期待されている。国内ではこの 10 年間で大学病院を中心に周産期メンタルヘルスに関する専門外来が設置される動きがみられている[3, 4]。この背景には産婦人科と連動できることに加えて，かつ多職種スタッフの豊富さ，精神科入院病棟の完備などが挙げられる。また竹内ら[5]は都内の精神科病院と精神科診療所に勤務する精神科医へのアンケート調査で，多くの精神科医が周産期領域における「薬物調整の困難さ」を感じていることが判明した。国内では妊娠中や産褥期の向精神薬使用に関してエビデンスレベルの高いガイドラインが最近まで存在していなかったが，2017 年に周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017 が発表され，薬物療法に関する臨床疑問が 1/3 ほどを占めている。周産期における向精神薬使用に関する情報が遅れがちになっている理由として，周産期の有害事象に対する臨床薬理学的研究で RCT（ランダム化比較試験）が実施困難であることや，メタ解析や大規模試験が十分に行われてこなかったことなどがある。

そこで本稿では全国でも広まりつつある周産期メンタルヘルス専門外来を筆者も行っている経験から，向精神薬を内服する妊婦，授乳への診療についてどのように取り組むかについて，以下の手順に沿い患者・家族への対応ついて考えてみる。

1．向精神薬を内服している患者が妊娠した際の心情を察するところから始まる。

周産期メンタルヘルス専門外来では，妊娠が判明してそれまで通院している主治医から紹介されて来院する患者のみならず，内服中でも妊娠ができるのかの相談受診までさまざまである。とりわけ，「これまでの主治医から『薬を飲んでいる間は妊娠できない』といわれてきた」という患者では数年間妊娠を止められていた例もある。そのような患者も，服用している向精神薬を調べ，それにかかわる催奇形性や内服中断によるリスクなどを説明し，ようやく“妊活”が始まることとなる。やがて妊娠が判明した際に，患者の心境はどうであろうか? 説明を受けて妊娠しては見たが，患者はそれでも薬を内服しているという一抹の不安を抱いてはいないであろうか? 主治医はまずこうした患者の心情を理解する姿勢が求められる。

それに関する海外データとして幾つかの興味ある報告がある。2007 年，Ramos ら[6]は 1998 年からの 4 年間でカナダ国内の 97680 名の妊婦の処方データベースを調査したところ，抗うつ薬の処方率が妊娠前 1 年間の 6.6%（信頼区間：6.4 － 6.7%）が，妊娠判明後第 1 三半期に 3.7%，第2三半期に 1.6%，第3三半期に 1.1% にまで低下したという。抗うつ薬の 66% が SSRI であったが，他剤への変更ではなく大半が内服中断であった。2000 年前後のデータではあるが，海外でも国内同様にそれまでの処方を中断する例は多かったようである。患者プロフィールを内服中止群と継続群で比較すると，継続群では患者の年齢が高く受診医療機関も多く，抗うつ薬以外に多種類の医薬品を内服していた。これらの結果から継続群では精神的にも身体的にもいわゆる“健康レベルが低い”と考えられた。Peterson ら[7]も 1992 年から 2006 年までの間で 114999 名の妊婦と 22677 名の非妊婦を対象に抗うつ薬内服の継続・中断に関するコホート研究を行った。Ramos らの報告と同様に，内服率は第1三半期で妊娠判明時のほぼ半数となり第2，第3三半期では 1/4 にまで低下していた。継続に影響する要因としてやはり年齢の高さや処方薬の種類の多さに加え，それまでの抗うつ薬の服用歴を挙げている。Misri ら[8]もうつ病や不安障害の患者 50 名を対象に，継続群と非継続群の間でそれを決定する要因を検討し，患者自身の病気であるという意識や内服の必要性に関する意識の違いが影響していると指摘している。このように向精神薬を内服しながら妊娠が判明した際には，多くの患者や主治医が

薬物治療の継続に消極的となること，そして継続群では自身の病状の理解が高いという背景があることがわかった。

一方で Marcus ら[9] は 316 名のうつ病の妊婦の妊娠判明後の経過について，内服継続群と中断群では両群ともにおよそ半数が悪化し有意差を認めなかったと報告している。継続群でも処方されているもののアドヒアランスは不良であったのではないかと指摘している。Mulder ら[10] は，抗うつ薬内服の継続群でも6～ 8 割の妊婦が胎児への安全性に関する説明を受けた後も何らかの罪悪感をもち，胎児への悪影響を心配して内服を中断しようかと考えていたと報告している。このように妊娠の判明自体が患者の服薬アドヒアランスを低下させる大きな要因であり，当初内服継続に同意した患者でもその後自己調整や自己中断でアドヒアランスが不良となる可能性を医療者側は念頭に置く必要がある。

カナダでは 1985 年，妊娠・授乳中の薬物安全情報センターとして Motherisk Program が開設された[11]。それにともなう研究として Koren ら[11] はうつ病患者を対象として治療選択の意思決定（decision-making）に影響を与える要因として，リスクに対する受け止め方や意識（perception of risk）に関する研究を報告している。その結果，多くの妊婦は医薬品に関するリスクについて“本来のリスク（true risk）”より明らかに過剰なリスクを感じていると指摘した。Bonari ら[12] は抗うつ薬と胃腸薬，抗生物質の 3 種類の医薬品を対象に妊婦が服用する際のリスクの受け止め方を比較した。抗うつ薬に対するリスクの受け止めは他の 2 剤に比して明らかに高く（抗うつ薬：87%，胃腸薬：56%，抗生剤：22%），高リスクではないことを説明した後も内服中断する割合は高かった。このように向精神薬への警戒感は他の領域の薬剤に比較してリスクを過剰に評価していた。さらに患者の決定過程には，エビデンスに基づく信頼性の高い情報源よりも患者自身の直感的な思い込み，あるいは妊娠経験を持つ友人や家族の助言に影響されていたというものであった。妊娠が判明すると医師と相談せずに一方的にそれまで服用していた薬剤を自ら中断してしまう妊婦も多いとの報告[13] と一致する。向精神薬を処方する主治医は，このような患者の心情を察してその後の対応を図るべきであろう。

2．妊娠判明時に「説明すべきこと」を整理して相談に応じることが大切である。

多くの患者が向精神薬に負のイメージを抱いていることが明らかとなり，患者・家族は可能であれば薬物療法を回避したいと考えていることを医療者側は知る必要がある。患者・家族のみならず主治医の精神科医自身も非薬物療法を選択できるか苦悩するはずである。ここで注意すべきは患者の悩みや不安に応じる精神科医にとって，患者の不安を増長させるような言動，例えば即座に産婦人科への転院を勧めたり，偶発的な妊娠を責めたり，安易に薬物療法を中断すべきとの言動は慎むべきである。

このような時にこそ冷静かつ客観的に対応し，現在の患者の精神状態の重症度の把握に努める必要がある。周産期メンタルヘルスの領域では，大半の場面でリスク・ベネフィットを推し量る必要に迫られる。そのため患者・家族からの相談に円滑に対応する上で必要な情報をあらかじめまとめておいた方がよい。筆者もこれまでに挙児希望の患者に応じるにあたり，「説明すべきこと」や「留意すべきこと」をまとめて概説してきた[14, 15]。

2－1．薬物療法を回避しても，自然奇形発生率（ベースライン・リスク）は 2 ～ 3%はある。

薬剤を服用せずとも一般対象群において先天異常の出現率（自然奇形発生率（バックグラウンド・リスク，ベースライン・リスク））は，およそ 2 ～ 3%あることを説明する[16]。“薬物療法を行うことで催奇形性が高まる”ということは，“この 2 ～ 3%に比べて明らかに高くなる”ということを意味する。患者・家族が，内服することがなければ，“催奇形性のリスクはなくなる“という誤った考えを抱いていないか確認することは医療訴訟を回避する上で重要である。

2－2．薬剤内服の影響は，催奇形性だけではなく，胎児の発育不全や産科合併症，新生児離脱・毒性，児の機能奇形（中長期的行動特性）のリスクがある。

抗精神病薬や抗うつ薬，気分安定薬などの主要な向精神薬の催奇形性については，日本周産期メンタルヘルス学会のコンセンサスガイド[17] やさまざまな雑誌でも報告されている。患者・家族の一番の注目は催奇形性だが，それ以外のリスクも説明する。新生児毒性・離脱には新生児不適応症候群（PNAS）と新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）が知られている[18]。また児の中長期的な認知や運動発達の障害として，バルプロ酸ナトリウムの場合に児の知的能力の低下や自閉症スペクトラム障害（以下，ASD）の出現頻度の高さが指摘されている[19]。近年では，母体の SSRI 服用による ASD のリスクが高まるとの報告が散見されている。母体のうつ病自体による影響の方が大きいとの指摘もあり[20]，今後バイアスや交絡因子の調整を経てさらなる検証が必要である。このように向精神薬のさまざまな影響を説明する必要がある。

2－3．第二世代抗精神病薬の中には耐糖能異常や体重増加，高血圧に影響を与える薬剤があり，妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群への影響に注意する。

抗精神病薬とは統合失調症の治療薬であるが，第一世代抗精神病薬では薬剤性パーキンソン症候群や悪性症候群などの副作用が出現することから，それらを是正する目的で開発されたのが第二世代抗精神病薬である。オランザピンやクエチアピンが代表的薬剤であるが，新たな副作用として食欲亢進を惹起して体重増加や耐糖能の低下を引き起こすことが知られている。そのため第二世代抗精神病薬を使用した際には，母体の周産期の病態，とくに妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症に注意する。加えて，未服薬の統合失調症自

体にも耐糖能の低下が指摘されており[21]，したがって統合失調症では疾患自体の耐糖能の低下に加えて，第二世代抗精神病薬の副作用，さらに疾患自体による不規則な生活，自主管理の低さにより，妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群のリスクが高まることが懸念される。

2－4．向精神薬の多剤併用の際に，個々の薬剤の安全性情報で問題ないことを基準として多剤併用自体の安全性を軽々に保証しない。

海外の個々の向精神薬の催奇形性などのリスク情報は単剤治療に基づく研究結果であることに留意する。抗精神病薬や抗うつ薬，抗不安薬の多剤併用のリスクに関するエビデンスはない。したがって，催奇形性のリスクが高くない薬剤を多剤併用してもリスクは高まらないということではない。一方，抗てんかん薬の多剤併用により先天奇形の出現頻度が増加するという報告[19]があるので，単剤治療に努めることが求められている。

3．向精神薬の薬物療法を中断した際の母体の精神疾患の再燃のリスク，および母体の情緒不安定さが児に及ぼす影響について理解する。

薬物療法を継続した際のリスク・ベネフィットを議論する機会は多い反面，薬物治療を中断した際のリスク・ベネフィットについてあまり知られていない。これはリスク・ベネフィットの議論が胎児を中心に語られることが多いことによる。したがって「薬物療法を中断した際のリスク」について母親への影響も十分に考慮すべきとの指摘もあり[22, 23]。母児双方のリスク・ベネフィットを考える必要がある。

薬物療法を中断した際のリスクとして，母体の精神疾患の増悪への懸念が挙げられる。母体の精神疾患の特徴やその重症度，薬剤反応性，入院歴などの過去の病状経過の特徴などは主治医である精神科医こそが最も把握している。統合失調症や双極性障害，重度のうつ病は従来いわゆる内因性精神疾患と呼ばれ，その発症や再燃（再発）に脆弱性を有しているとされる。したがって発症して薬物療法が開始されると病状が安定した後も長期にわたり内服を継続する必要がある。薬物療法を中断した際の再燃リスクはきわめて高く，統合失調症では中断後の 1 年間で再燃率が 30 ～ 55%に上る[24]。また妊娠中のうつ病患者では抗うつ薬の治療中断群の再発率（67.7%）は治療継続群のそれ（25.6%）に比しておよそ 3 倍高いと報告されている[25]。したがって日本周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017[17]では，統合失調症や双極性障害，重症うつ病では薬物治療の継続が推奨されている。

妊娠中の精神状態の増悪はさまざまな産科合併症や胎児の発育不全をもたらすこととなる。妊娠高血圧，自然流産，死産，早産，子癇前症，胎盤系の異常，胎児発育不全（在胎不当過小児），低出生体重児などが報告されている。このほか，母体の精神面の不調から，妊娠中の自殺や胎児虐待のリスクが高まり，産後では精神疾患（産後うつ病など）の増悪とそれに伴う無理心中，愛着障害，乳幼児虐待にも注意が必要となる[22, 26]

向精神薬治療の中断後に過度の飲酒や喫煙に及ぶ行動にも懸念がある[27]。アルコールは容易に胎盤を通過することから，妊娠中の母親の過度の飲酒は胎児に影響を与える。胎児アルコールスペクトラム障害（fetal alcohol spectrum disorders:FASD）と呼ばれる特異な顔貌，小頭症，発達遅延，認知や情動，行動の障害が児に出現するリスクがあるのでとくに飲酒には注意する。

また妊娠中に重度のストレス下におかれ情緒的に不安定な母体から出生した児には，中長期的予後として精神神経発達面で悪影響が報告されている。出生後の児の知的発達の障害，問題行動の出現，発達障害，大脳構造の変化などのリスクが報告されている[28, 29]。英国で実施されている ALSPAC（the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort）研究で，O’ Donnell ら[30]は妊娠 32 週の妊婦（14541 名）で不安の高い群（上位 15%）と低い群（それ以下）で，生まれた児（13971 名）の 4 歳から 13 歳までの情緒的障害の出現率を比較研究した。その結果，出現率はどの年齢群においても妊婦の不安の高い群で有意に高かったと報告している。脳の機能的，構造学的変化についても，Buss ら[31]は妊娠 19 週時点の不安強度と 6 歳～ 9 歳に成長した児の前頭前野や中・外側側頭葉の灰白質体積の減少が有意に関係していたといい，Lebel ら[32]も 2.6 歳から 5.1 歳までの児において，母親の妊娠第2三半期と産後 3 か月の EPDS（エジンバラ産後うつ病自己評価票）値と前頭葉と側頭葉の灰白質の厚さとの間に負の相関がみられたと報告している。以上のデータは，妊娠中や産後において母体が精神的に安定していることが出生した児の精神神経発達に重要であることを示している。たとえ“精神状態が不良であっても薬物療法を行わなければそれでいい“という治療方針には問題があることを示唆している。

4．医薬品添付文書（以後，添付文書）の内容を患者・家族に説明する一方で，現状のエビデンスレベルの高い医療水準に照らして対応するように心がける。

精神科医が向精神薬を内服する患者の妊娠・授乳時の対応で苦悩する大きな理由の一つとして，その対応が医療関係訴訟に巻き込まれることへの危惧が挙げられる。薬物治療を中断することで薬物使用に関わる医療過誤を回避できるが，患者の病状悪化や胎児・児への悪影響が発生するリスクもある。薬物療法を継続するかについて，添付文書のみならず周産期関連のガイドライン，専門書，情報提供専門サイト，オンラインデータベースへのアクセスなどで情報収集に努める。

添付文書とは，そもそも製薬会社（または製造販売業者）が薬機法（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）52 条 1 号に基づき作成された文書であり，薬剤の使用上の注意や用法・用量などの基本情報が記載されている。「妊娠期・授乳期の向精神薬治療」に関する添付文書の評価について，近年その問題点や限界が指摘されている。濱田 [33] は，1. 投与データが不足しており，曖昧な表現が多く，臨床データより動物実験データが重要視されている，2. レベルの高くないエビデンスをもとに「措置」内容（「投与しないこと」など）が書かれていることが多い，3. その結果，国内では「投与禁」の薬剤が多く，諸外国の評価と異なっていることが多い，4.「有益性が危険性を上回ると判断されるとき」という表現は医薬品投与時の一般的な大原則に過ぎず，妊娠期・授乳期の医薬品投与の可否の参考としがたいと指摘している。

法曹界では添付文書の臨床現場での活用について，「特段の合理的理由がない限り，添付文書に記載された注意事項に従うこと」（ペルカミンS事例，最高裁平成 8 年 1 月 23 日判決）とされている。これにより添付文書の順守が強調されたが，その一方で「添付文書は薬物治療の憲法のようなものであり，これに反すれば医療過誤である」という考えは極端ではないかとの指摘 [34] もある。その後，抗がん剤パクリタキセル事例（大阪地裁平成 25 年 2 月 27 日判決）の判決では，添付文書上禁忌に該当しても医師が行う行為が「医療慣行」ではなく，当時の臨床医学のガイドラインレベルに相当する「医療水準」に基づくものであれば合理的な理由として解釈されている。添付文書は医療水準の判断の一要素に過ぎず，重要なことは実際に行われた医療行為がどのような客観的科学的根拠によるものであるかであり，添付文書が必ずしも唯一全体のものではないとの指摘がある [34, 35]。

以上のような指摘から，添付文書の臨床応用への不十分さを充当する上で，近年診療ガイドラインを日常臨床に活用する動きが活発化している。妊娠期・授乳期の分野では，濱田 [33] が産婦人科診療ガイドライン産科編 2017[36] などの関連ガイドラインなどを活用して患者の治療にあたる必要性を述べている。また 2017 年 5 月には日本周産期メンタルヘルス学会から周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017 が公表されている [17]。現状では，周産期における向精神薬の使用に関して，添付文書だけではなく，専門家による記述レビュー，エビデンスレベルの高いシステマティック・レビュー，コンセンサスガイドなどを参考とするべきであろう。国内では妊娠と薬情報センターの利用をさらに啓蒙し，質の高いレビューを掲載した使い勝手の良い国内専門書を作成したり，学会によるガイドライン作りなどが望まれる。

5．患者・家族に周産期メンタルヘルスにおける複雑な情報を，理解しやすいように説明する工夫を行う。

5－1．精神疾患に特徴的な思考パターンを理解する。

精神疾患特有の患者心性を考慮して患者に接する。統合失調症患者では，複雑で多岐な内容の説明を限られた時間で理解し解釈することが苦手である。問題解決の際に自身の考えに固執しがちでもある。またうつ病や不安障害の患者では，説明された内容を「薬を服用したらすべてだめだ」と結果を拡大解釈して悲観的となりやすい。また科学的エビデンスを呈示しても，恣意的推論により「きっとだめに違いない」などと考えがちである。

5－2．患者の心情に寄り添い対応する。

・患者・家族が何を心配しているのか，何を知りたいのかを確認する [37]。患者・家族間で妊娠することや服薬すること，育てることに対する価値観はさまざまである。例えば，不妊治療で苦労を重ねた結果の妊娠と偶発的で望まなかった妊娠では，妊娠継続への想いは異なり薬物療法の継続への判断に影響を及ぼす。そこに医療者側の価値観を一方的に伝えると，患者・家族とのコミュニケーションに悪影響を及ぼすこととなる。

・複数回の診察場面で，患者のみならず複数の関係者（夫，両親など）に時間をかけて反復してリスク・ベネフィットを説明するように心がける。可能であれば，診察の最後に「帰宅したら，今日の話をどのように伝えますか?」と患者に teach back させてみる。

・夫婦間のコミュニケーションなど夫や家族の援助態度により，患者の精神症状を安定化させることが期待できる。診察時は精神療法や夫への働きかけに十分な時間を費やすことで，結果として薬物療法の減剤化・減量化につながる。薬物療法を行っていることの不安は夫や家族にもあり，その気持ちにも共感する。

・患者がこれまでにどこから情報を取得しているかを確認する。患者自身の思い込みや独断か，親しい友人のアドバイスか，インターネットによる書き込みか，或いは信頼性の高い情報源を利用しているかを確認する。

5－3．治療の選択には患者・家族の自己決定権を重視する。

日欧のヘルスリテラシーに関する意識を比較調査 [38] により，「複数の治療法のリスク・ベネフィットを理解すること」などの質問項目に対して日本人が苦手意識をもっていることがわかっている。治療選択の場面で患者はしばしば医師の判断を一方的に仰ぐことがある。しかし本来は，さまざまな情報提供を受けた後に患者・家族の自己決定権に委ねられる [24]。自己決定がより良い方向に下されるために，医療者側はできるだけ適切な情報を患者や家族が理解しやすい方法を工夫して説明することが重要である。

5－4．リスク・ベネフィットが拮抗している状況では，高いリスクコミュニケーション能力が求められる。

ベネフィットが非常に高くリスクが非常に低い状況，逆にベネフィットが低くリスクが明らかに高い状況では選択が容易であるが，ベネフィットはあるがリスクも低くはない状況では選択決

定は容易ではない。周産期メンタルヘルスの現場ではしばしばこのような状況に遭遇する。参考となるエビデンスに乏しく拠り所となるガイドラインにも限界がある場合もよくあることである。このような状況では，患者の精神状態やとりまく環境などを十分に検討した上で患者・家族の希望も考慮して高いリスクコミュニケーション能力が求められる。

利益相反

筆者は本論文に関連して開示すべき利益相反はありません。

文献

1) 竹田 省．妊産婦の自殺防止．周産期医 2017; 47: 623-627.
2) 鈴木俊治．精神疾患合併妊娠のハイリスク管理加算に伴う医療連携．臨婦産 2017; 71: 511-515.
3) 鈴木利人．周産期メンタルヘルスの課題と展望．臨精医 2017; 46: 49-56.
4) 鈴木利人．精神科医療者の周産期メンタルヘルスリテラシーの向上のために．精神科治療 2017; 32: 825-829.
5) 竹内崇．周産期におけるリエゾン活動－対象となる精神疾患と今後のあり方について－．精神医 2016；58：141-148.
6) Ramos E, Oraichi D, Rey E, BlaiSL, Berard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. BJOG 2007; 114: 1055-1064.
7) Petersen I, Gilbert RE, Evans SJW, Shuk-Li Man, Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: An analysis of data from the health improvement network. J Clin Psychiatry 2011; 72: 979-985.
8) Misri S, Eng AB, Abizadeh J, Blackwell E, spidel A, oberlander TF. Factors impacting decisions to decline or adhere to antidepressant medication in perinatal women with mood and anxiety disorders. Depress Anxiety 2013; 30: 1129-1136.
9) Marcus SM, Flynn HA, Blow F, et al. A screening study of antideoressant treatment rates and mood symptoms in pregnancy. Arch Womens Ment Health 2005; 8: 25-27.
10) Mulder E, Davis A, Gawley L, et al. Negative impact of non-evidence-based information received by women taking antidepressants during pregnancy from health care providers and others. J Obstet Gynaecol Can 2012; 34: 66-71.
11) Koren G, Bologa M, Long D, Feldman Y, Shear H. Perception of teratogenic risk by pregnanct women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 1190-1194.
12) Bonari L, Koren G, Einarson TR, Jasper JD, Taddio A, Eimarson A. Use of antidepressants by pregnant women: Evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. Arch Womens Ment Health 2005; 8: 214-220.
13) Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, Schobbem F, Lolkjede Jong-venden Berg, Egberts T. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 863-870.
14) 鈴木利人．周産期メンタルヘルスの薬物療法：10 の原則 . 臨婦産 2017; 71: 558-564.
15) 鈴木利人．妊娠・出産・授乳期の向精神薬の適正使用をどう考えるか．精神科治療 2018; 33: 787-794.
16) 村島温子．妊婦への薬物療法の考え方．伊藤真也，村島温子，鈴木利人（編）．向精神薬と妊娠・授乳，南山堂，東京，2017; PP. 2-6.
17) 日本周産期メンタルヘルス学会編：日本周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017．2017. (Available from:http://pmhguideline.com/consensus_guide/consensus_ guide2017.html)
18) 伊藤直樹．向精神薬服用による出生後の疾患と発達の予後．伊藤真也，村島温子，鈴木利人（編）．向精神薬と妊娠・授乳，南山堂，東京，2017; PP. 70-79.
19) 加藤昌明．妊娠可能女性に対する抗てんかん薬の使い方．てんかん研 2015; 33; 116-125.
20) Andrade C. Antidepressant exposure during pregnancy and risk of autism in the offspring, 1: Meta-review of meta -analyses. J Clin Psychiatry 2017; 78: e1047-e1051.
21) Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 284-289.
22) Bonari L, Bennett H, Einarson A, Koren G. Risks of untreated depression during pregnancy. Can Fam Physician 2004; 50: 37-39.
23) Muzik M, Hamilton SE. Use of antidepressants during pregnancy?: What to consider when weighing treatment with antidepressants against untreated depression. Matern Child Health J 2016; 20: 2268-2279.
24) Kane JM . Schizophrenia. N Engl J Med 1996; 334; 34-41.
25) Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who

maintain or discontinue antidepressant medication. JAMA 2006; 295; 499-507.

26) 大橋優紀子，斎藤知見，馬場香里，他．ボンディング障害．伊藤真也，村島温子，鈴木利人（編）．向精神薬と妊娠・授乳，南山堂，東京，2017; pp. 148-153.

27) 肥沼幸．周産期における飲酒・喫煙の影響：国際比較．伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人（編）. 向精神薬と妊娠・授乳，南山堂，東京，2017; pp. 33-41.

28) Gentile S. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. Neuroscience 2007; 342: 154-166.

29) Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. Best Prac & Res Clin Obstet Gynecol 2014; 28; 25-35.

30) O'Donnell KJ, Glover V, Barker ED, O'connor TG. The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. Dev Psychopathol 2014; 26: 393-403.

31) Buss C, Davis EP, Muftuler T, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9 year-old children. Psychoneuroendocrinology 2010; 35: 141-153.

32) Lebel C, Walton M, Letoumeau N, Giesbrecht GF, Kaplan BJ, Dewey D. Prepartum and postpartum maternal depressive symptoms are related to children's brain structure in preschool. Biol Psychiatry 2016; 80: 859-868.

33) 濱田洋実．妊娠・授乳期に関連する添付文書情報の読み方と問題点．精神科治療 2018; 33: 795-799.

34) 木ノ元直樹．医療リスクマネジメント．損保ジャパン・リスクマネジメント．東京．2008.

35) 後藤美智子．疾患・病態別にみた医薬品の禁忌 妊婦・授乳婦．薬事 2017 ; 59 : 86-89.

36) 公益社団法人日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン －産科（編）2017. (Available from: http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf)

37) 渡邊央美．向精神薬の胎児への影響をどのように情報提供するか．精神科治療学 2018 ; 33 : 865-869.

38) Nakayama K, Osaka W, Togari T, et al. Comprehensive health literacy in Japan is lower than in Europe: a validated Japanese-language assessment of health literacy. BMC Public Health 2015; 15: 505.

妊娠と薬剤使用の安全性評価における有用な研究方法論：バルプロ酸の例から

小林　徹
国立成育医療研究センター

A novel methodology to assess risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero

Tohru Kobayashi
Department of Management and Strategy, Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development

背景

妊婦に対するバルプロ酸（VPA）投与と先天奇形，特に二分脊椎との関連が数多く報告されている。2009 年に米国 FDA は妊婦への VPA 治療は二分脊椎の発生リスクを上昇させると警告したが，二分脊椎以外の奇形発生リスクを増すかは不明とした。2000 年代から大規模研究が複数実施され，これらの観察研究結果を統合することによって小さな Signal を検出できる可能性がでてきた。さらには，研究結果の統合に時間の要素を組み込めば，どの年代で Evidence が確立たかを検出できるかもしれない。

目的

系統的レビューに基づく累積メタ解析を行い，VPA に関連する臓器別奇形発生リスクならびに臓器別奇形発生リスクの経時的推移を検証すること。

方法

1947 年 ～ 2014 年 5 月 27 日の期間に Medline, Embase, Cochrane CCRCT にて公表された論文・抄録を系統的にレビューした。適格基準はてんかんの診断で母体が VPA もしくは他の抗てんかん薬による単独治療を受け，出生児の先天奇形の発生頻度について検討したコホート研究とした。てんかんの診断で VPA 単独治療を受けた妊婦（VPA 群）を暴露群とし，てんかんの診断で VPA 以外の抗てんかん薬単独治療を受けた妊婦（非 VPA 群）を比較対照とした。主エンドポイントは神経管閉鎖不全，先天性心疾患，口唇口蓋裂，尿路奇形，筋骨格奇形の全てを含む主要先天奇形発生頻度とし，副次的エンドポイントは個別先天奇形発生頻度とした。

結果

全 1342 論文のうち，59 論文が量的統合可能として抽出された。VPA 群の奇形合併リスク比は全先天奇形で 2.34（95% CI 2.13-2.80），神経管閉鎖不全で 7.44（95%CI 4.71-11.74），先天性心疾患で 2.08（95%CI 1.55-2.79），口唇口蓋裂で 3.37（95%CI 2.09-4.67），尿路奇形で 3.10（95% CI 2.28-4.22），筋骨格奇形で 3.32（2.26-4.88）であった。累積メタ解析の結果，全先天奇形は 1990 年，神経管閉鎖不全は 1992 年，他の先天奇形は 2004 ～ 2006 年より催奇形性リスクは統計学的有意に他の抗てんかん薬に比べ高く，その後発表された大規模研究によって揺るぎないものとなった。

考察

後方視的ではあるが，2009 年に主要先天奇形と神経管閉鎖不全の発生リスクのみに警告した米国 FDA の対応は迅速とは言いがたい。ランダム化比較試験の実施が倫理的に困難な本領域においては，新たな因果類推方法論を用いて signal と noise を効率的に判別することが重要と考えられた。

シンポジウム２

・臨床と研究の架け橋：連携が小児薬物療法の進化を促す
　　座長　福田　剛史・中村　秀文

・難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の医師主導治験を通じて
　　小関　道夫・深尾　敏幸

・小児薬物療法の臨床，研究における連携 － 医師の立場から －
　　庄司　健介

・小児薬物療法の臨床・研究における連携 － 薬剤師の立場から －
　　齊藤　順平・山谷　明正

・薬物動態学的研究を薬剤師が臨床にどう活かすか
　－ 医師・臨床薬理学研究者との連携から考える －
　　山田　孝明・他

シンポジウム 2

臨床と研究の架け橋：連携が小児薬物療法の進化を促す

福田　剛史[1)]，中村　秀文[2)]
1）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，2）国立成育医療研究センター 臨床研究センター

Bridging research to clinical medicine: Collaboration is essential to improve pediatric drug therapy

Tsuyoshi Fukuda[1)], Hidefumi Nakamura[2)]
1) Cincinnati Children's Hospital Medical Center・Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine
2) Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development

薬物治療に関する臨床現場での疑問（clinical question）や希望（wish）に小児臨床薬理学・薬物治療学の視点から答えるために，薬剤師・研究者はその疑問・希望を検討可能な質問（research question）の形にし，臨床現場と連携した検討・研究を進め，その結果を具体的な行動（臨床現場で活用できる対応）まで落とし込む必要がある。

臨床現場においては，個の患者の観察を大切にし，マーカー等の把握，薬物動態の把握などを踏まえ原因究明を試み，至適薬剤選択・用量の最適化を試みる。一方，医薬品開発・検証試験のプロセスでは，製剤を作り薬剤・用量を決定し，測定方法や薬理マーカーを設定し，薬物動態も確認したうえで，有効性・安全性を評価する試験を実施する。その結果を踏まえて薬事承認される，あるいはガイドライン等に掲載されるが，決定された適応・用量について，成人においても臨床現場でさらなる最適化・個別化を必要とされることが多い。まして小児の薬物治療には成長と発達の要素が大きく影響し，希少難病も多く，また承認前の情報は限られあるいは適応外使用をせざるを得ない状況も多いことから，臨床現場での検討の必要性は非常に高いといえる。小児薬物治療のレベル向上のためには，このような臨床現場での検討を進めるために，臨床医と薬剤師・研究者が密接に連携することが必須であると考えられる。

本シンポジウムでは 4 人の異なる立場の演者の先生方に，それぞれの立場から「臨床現場と薬剤師・研究者の連携」についてご紹介いただいた。前半の 2 名は小児科医である。小関先生には臨床医の立場から，希少疾病治療薬の医師主導治験の準備・実施の経験と，その実施のために必要とされた様々な連携（製薬企業による新規製剤開発やシンシナティ小児病院医療センターにおける薬物動態評価・投与量個別化のための連携を含む）の実際についてご紹介いただいた。庄司先生には医療現場で薬物治療と臨床薬理学的評価に取り組む立場から，小児科医にとっての臨床薬理学の重要性と臨床薬理学研究の実施に向けての薬剤師との連携の必要性について，実例も踏まえて紹介いただいた。後半の 2 名は薬剤師である。齊藤先生からは小児薬物治療における薬剤師の役割と，医師と連携して薬物治療・医薬品評価を行う際に必要な留意点・体制・今後の方向性について，事例を踏まえて紹介いただいた。また山田先生にはシンシナティ小児病院医療研究センター留学時代の経験も踏まえ，ファーマコメトリクスを活用した研究結果の具体的な臨床活用事例を踏まえて，薬剤師が研究結果をどう解釈して，臨床にどう生かすことが出来るか，さらに将来展望についてお話しいただいた。

小児医療における薬物治療のレベル向上のために，このような人材が育成され双方向での連携が広く行われるようになることが必須であると考えている。参加者の先生方の今後の実践的な小児臨床薬理学への取り組みが進むことを願って，本シンポジウムを企画させていただいた。

日本小児臨床薬理学会雑誌　第32巻　第1号　2019年

難治性リンパ管疾患に対する シロリムス療法の医師主導治験を通じて

小関　道夫，深尾　敏幸
岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学

Multicenter investigators initiated trial of Sirolimus for Refractory Lymphatic Anomaly (SILA study)

Michio Ozeki，Toshiyuki Fukao
Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu University

要旨

難治性リンパ管疾患に対する有効な治療法は確立されていない。近年，血管やリンパ管の発達や脈管異常の病態にPI3kinase/AKT/mTOR経路が重要であることが解明され，mTOR阻害剤であるシロリムスが新しい治療薬として注目されている。本薬剤の医師主導治験および，稀少疾患に対する薬事承認を目指した取り組みや小児用製剤の開発の問題点などをまとめた。

緒言

巨大リンパ管腫（リンパ管奇形），リンパ管腫症，ゴーハム病の多くは，難治性かつ致死的であり，難治性リンパ管疾患とされている[1]。これらに対する有効な治療法は確立されていないばかりか，承認されている薬剤もない。近年，血管やリンパ管の発達や脈管異常の病態にPI3kinase/AKT/mTOR経路が重要であることが解明された[2]。またmTOR阻害剤であるシロリムスがこれらの疾患の病状を高い確率で抑えることが国内外で報告されており，新しい治療薬として注目されている。

本口演では，リンパ管疾患に対するシロリムス療法について，および医師主導治験について解説した。また本疾患のような稀少疾患や難病などのアンメットメディカルニーズにおいて，医師主導治験が行なわれているが，承認までの道のりは極めて険しい。臨床現場の医師が主導であるとはいえ，提携企業はもちろんのこと，生物統計学，臨床薬理，知財，薬事等各種規制の専門家やClinical Research Coordinator (CRC) など様々な方々と意思統一して進めていかなければならない。さらに小児用製剤の開発は，様々な問題があり，困難を極めている。成人と異なり，薬物動態学や用法・用量，安全性など多くの検討が必要である。今回は本剤の保険承認を夢見て，難治性疾患に対する医師主導治験を実施している一人の小児科医の経験と感想について紹介する。

1．難治性リンパ管疾患とは

リンパ管疾患とは，リンパ管腫 (lymphangioma)，リンパ管腫症 (lymphangiomatosis)，ゴーハム病など，多くは先天性にリンパ管組織の異常構造，奇形によって起こる疾患を指す[1]。脈管異常の国際学会であるInternational Society of Studying Vascular Anomaly (ISSVA) が提唱するISSVA分類においてはリンパ管奇形 (lymphatic malformation; LM) に分類されている[2]（**表1**）。LMは大小のリンパ嚢胞を主体とする病変で[1]，現在でも「リンパ管腫」と呼ばれているが，最近はISSVAの潮流に合わせ，「リンパ管奇形」と呼ばれることが増えている。治療は外科的切除や硬化療法が主となるが，病変が根治出来ない場合，ステロイド，インターフェロン，漢方など様々な薬物療法も試みられている。しかしエビデンスは乏しく，保険承認されている薬剤も無いため，有効性の高い治療薬の開発が望まれている。

2．リンパ管奇形，脈管異常と遺伝子異常

LMを含む脈管異常の病因は未だ不明であるが，近年，病変部位の何らかの体細胞変異が発症に関与しているのではないかと注目されてきている[3, 4]。これらの遺伝子異常は低頻度のモザイク変異であるため，通常の病変部位の遺伝子解析では検出が困難であった。しかし次世代シーケンサーを用いたディープシーケンス，デジタルPCRなどの近年の解析技術の進歩により，検出することが可能となってきた。特にPIK3CA/Akt/mTOR (mammallian Target Of Rapamycin) 経路を中心に遺伝子異常が見つかり，病態との関連性が考えられている（**図1**）。体細胞モザイクの遺伝子異常は，遺伝子異常の無い周辺の組織に何らかの増殖シグナルを出すために，これらの脈管奇形が経年的に増大する原因ではないかと推察される。リンパ管疾患の多くが，これらの経路に遺伝子異常を持つと言われてるが，未だそのメカニズムは不明である[5]。

3．シロリムス研究について

mTORは細胞増殖，血管新生，免疫を制御する働きがあり，その阻害剤であるシロリムス，エベロリムスは臓器移植後の免疫抑制剤や腎細胞癌，乳癌，結節性硬化症などの治療薬として用いられている。近年，リンパ管奇形を始めとする脈管奇形の病変部位よりPIK3CA/Akt/mTOR経路の遺伝子異常が検出されており，これらに対する分子標的薬治療が注目されてきている。米国の前向き多施設共同第II相試験

表 1．　ISSVA 分類

脈管異常（Vascular anomalies）				
脈管腫瘍（Vascular tumors）	**脈管奇形（Vascular malformations）**			
	単純型	混合型	主幹型	関連症候群
良性群 乳児血管腫 (Infantile hemangioma:IH) 先天性血管腫 （Congenital hemangioma, CH） 房状血管腫 (Tufted angioma, TA)など 境界群 カポジ型肉腫様血管内皮細胞腫 (Kaposiform hemangioendothelioma, KHE)など 悪性群 血管肉腫(Angiosarcoma)など	毛細血管奇形 （Capillary malformations, CM） リンパ管奇形 (Lymphatic malformations, LM) 静脈奇形 (Venous malformations, VM) 動静脈奇形 (Arteriovenous malformations, AVM)	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM CLAVM など	解剖学的名称を有するような血管やリンパ管の欠損、起始・走行異常、低形成・狭窄・拡張・瘤化・短絡、及び胎生期血管遺残などが含まれる	脚長差や片側肥大など軟部組織や骨格異常を合併する症候群。また、分類不能な疾患も含まれる

2014 年の第 20 回 ISSVA 国際学会によって承認，2018 年に最終改訂された。
IH: Infantile hemangioma, CH: Congenital hemangioma, TA: Tufted angioma, KHE: Kaposiform hemangioendothelioma, CM: Capillary malformations, LM: Lymphatic malformations, VM: Venous malformations, AVM: Arteriovenous malformations, CVM: Capillary venous malformations, CLM: Capillary lymphatic malformations, LVM: Lymphatic venous malformations, CLVM Capillary lymphatic venous malformations,
CAVM: Capillary arteriovenous malformations, CLAVM: Capillary lymphatic arteriovenous malformations.（http://www.issva.org から引用し，一部改変）

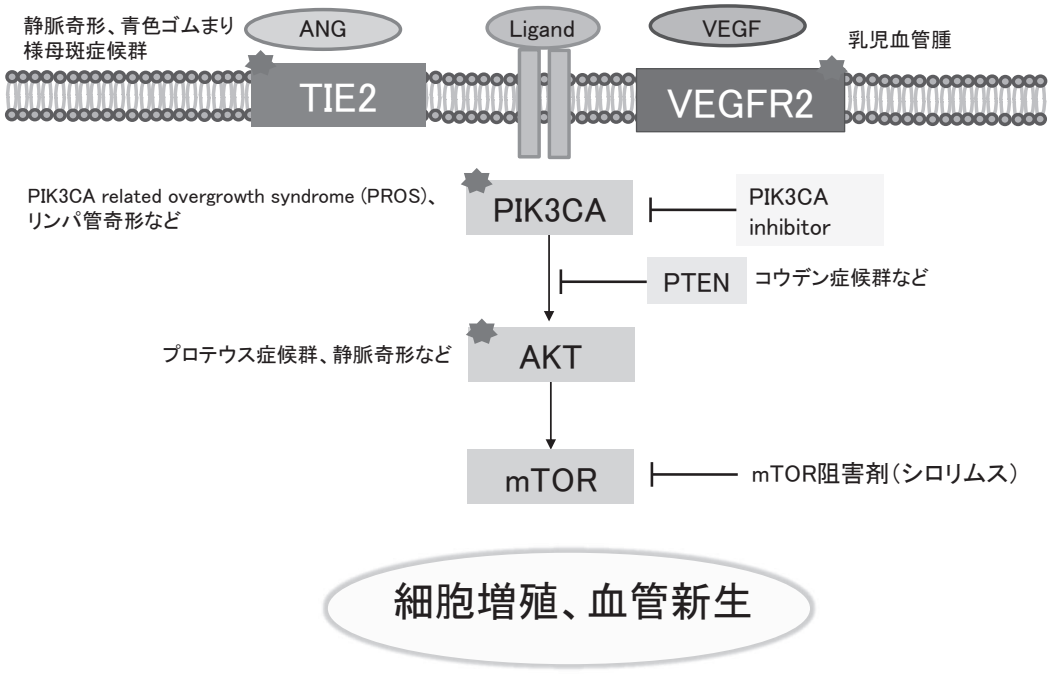


図 1．　PIK3CA/Akt/mTOR 経路と関連する脈管異常
PIK3CA/Akt/mTOR 経路は細胞の増殖，血管新生に重要であるが，脈管異常は PIK3CA/Akt/mTOR 経路の周辺遺伝子に異常を持つことが多い。それぞれの疾患と関連する遺伝子を示す。

ではリンパ管奇形を含む脈管奇形に対し，6 ヶ月時点で 57 例中，47 例（83%）に有効性を認め[6]，さらに 19 例の顔面・頚部リンパ管奇形に投与した報告では全例に縮小を認めたとされている[7]。このように，シロリムスはリンパ管奇形を中心に，多くの臨床研究がなされ，その高い有効性が報告されている。

こうした状況を背景に，2014 年頃より，岐阜大学では mTOR 阻害剤であるエベロリムスの臨床研究を開始した。その後，本邦でシロリムスがリンパ脈管筋腫症に承認されたため，本剤の本疾患への薬事承認を目指し，医師主導治験を計画した。2016 年に日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development : AMED）より研究を獲得し，2017 年より医師主導治験を開始した。治験症例登録は終了し，現在も継続中である。

4．治験実施までの道のり

我々は岐阜大学病院倫理審査承認の下，保険適応外であったが，国内で初めてリンパ管腫症症例に対してシロリムスの臨床研究を開始し，症例経験を重ねた。その後，小児リンパ管疾患研究班（AMED 藤野班，難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦略の導出）を中心に，より多くの患者に提供できるよう，承認を目指した治験の実施を目指した。提携企業（ノーベルファーマ株式会社）と相談し，医師主導治験を目指す方向性となった。しかし，ここから医師主導治験開始に至るまでには様々な壁があった。以下に一つづつまとめる。

5．リンパ管奇形，脈管異常と遺伝子異常

1）研究費の獲得と研究の実行

研究費獲得は，研究者がまず最初に超えなければいけない，高いハードルである。治験実施には多額の研究費を必要とするが，企業治験と異なり，医師自ら用意し，マネジメントをしなければならない。治験規模によって異なるが，1 つの治験の実施のために数億は必要となる。最初に治験実施のための研究計画，組織構築に始まり，多数の書類作成が必要となる。治験実施医療機関，治験責任医師等の治験スタッフ，治験依頼者が治験を実施するにあたって遵守すべき要件として GCP（Good Clinical Practice）があるが，GCP に沿った治験実施のプロジェクトマネジメント，データセンター，モニタリング，監査などを行っていかなければならない。これら一つ一つに重要な意味があり，それぞれに多額の費用を必要とする。さらに治験実施施設での管理，被験者負担軽減費，PMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）審査費，会議の旅費，人件費など，やはり様々な費用が必要となる。医師主導治験実施のための費用は，公的機関である，日本医師会の治験促進センターまたは AMED に研究費を応募し，採択されなければならない。申請の時期などはおおよそ決まっているため，ホームページなどで傾向をみて，準備をしておく必要がある。また公募要領を隅々から読み，合致した内容の課題に申請することはもちろんのこと，研究者のこれまでの実績や，研究の必要性を記載する。また明確なロードマップを示すなど，審査者に対し，研究の実現可能性が高いことや，熱意を強くアピールする。

採択後も適切なマイルストンを設定し，PDCA に沿って計画的に研究を遂行していかなければならない。研究者は通常，日常診療の傍らで治験を行っていくが，その分野の様々なプロジェクトを同時並行で進めている場合が多く，その多忙な中で目標を定め，実行する決意と実行力が必要となる。そのため，研究代表者だけでなく，多くの専門施設の共同研究の医師や，様々な専門家が集まり，一つの研究班を形成される。臨床薬理専門家，生物統計家，知財担当，薬事専門家，CRC などであるが，各施設の事務や関連学会，研究班との連携も重要である。また最終的に製薬企業への導出が出口となるので，常に関わり，同じ歩調で進めていく必要がある。関わる全ての担当者が同じ目標に向かって進めようという，意志の統一が必要であり，研究代表者は常に全体を見ながら，前向きに研究班をまとめていかなければならない（**図 2**）。

2）治療法開発のニーズと実現可能性

例えば，難治性疾患の研究者が，自らが研究する疾患の症例に対し，新しい治療薬が海外で報告された場合，すぐに「国内でも開発すべきである」と考え，研究を進めたいところである。しかし，実際はまず既存の治療法を上回る有益性があるかどうかを冷静に考えなければならない。治療効果はもちろんのこと，安全性や医療経済面なども十分考慮されなければならないが，特に重要なことは，実際の患者からのニーズがあるかどうかである。患者の利益や国益に直結する場合は，積極的に研究すべきであり，研究費獲得も近いだろう。こうした意味では，難病に対する新規治療薬の開発というのは，患者数は少なくても確実にニーズがあり，完治は出来なくとも何らかの治療法を見つけることは非常に重要であり，いわゆる「アンメット・メディカル・ニーズ」と呼ばれる。特に企業治験が実施困難な希少疾患をターゲットとした医薬品開発を，研究班主体の疾患レジストリや患者団体との関わりを活かして開発することは，医師主導治験ならではである。

3）小児用製剤の開発の困難さ

小児に対する医薬品の開発は，様々な問題を抱えている。まず薬物動態的には，成人のように一つのまとまった集団ではなく，小児は成長・発達過程にあるため，新生児から思春期まで多様で幅広い対象となり，かつ年齢によって薬物クリアランスや体格なども異なるため，用法・用量などきめ細かい対応が必要である[8]。そのため小児製剤開発には，ポピュレーション解析やシミュレーションといった薬物動態学の科学的根拠に基づいた用法・用量の設定と検証が重要である。

シロリムスにおいても，2 歳未満の乳幼児のシロリムスクリアランスの変動や体格に応じた細かい投与量設計が必要であることが，シンシナティ小児病院の臨床薬理部門（福田剛史先生，江本千恵先生，水野知行先生）より報告されている[9]。

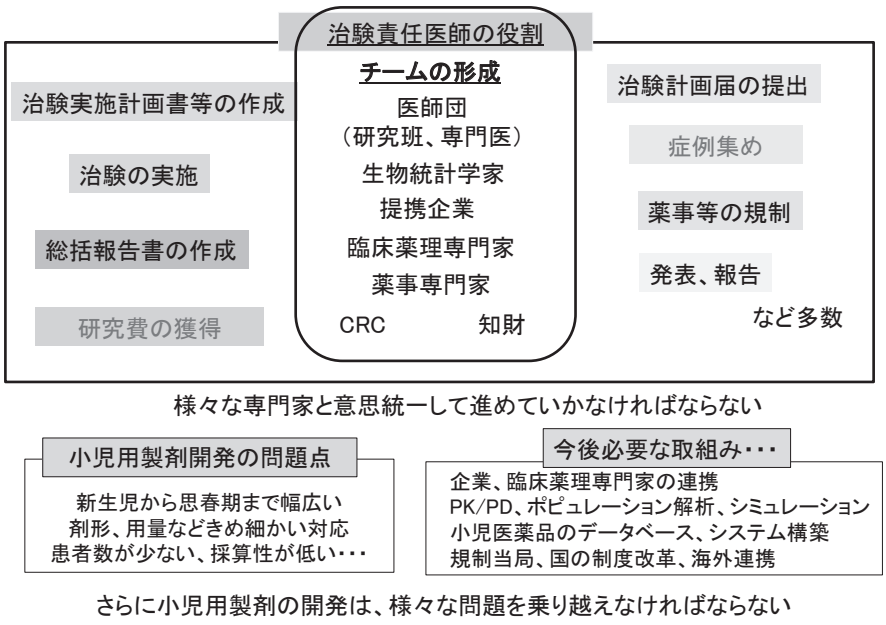


図 2．医師主導治験の治験責任医師の役割，小児用製剤開発の問題点

我々も先生方に協力頂き，日本人患者の薬物動態解析などの共同研究を実施し，日本人小児患者に適切な用法・用量の設計や投与法の確立を目指している。

また小児患者数は少なく（日本では小児は総人口の約 12%），採算性が合わないことも事実である。対象患者数が少ないだけでなく，同意取得時の配慮など，臨床試験を実施すること自体のハードルも上がる。このため，小児患者に対する安全性，有効性に関するデータが乏しく，添付文書に小児の用法・用量の記載がないために，臨床現場では混乱が生じることも少なくない。こうした問題に対し，小児治験ネットワークや小児医薬品ワーキンググループなどが形成され，小児用医薬品の開発の問題に取り組まれている流れもあり，益々重要性が増してくるだろう。実際の開発には，製薬会社や小児の薬物動態に長けている臨床薬理専門家との協力体制はもちろんのこと，PMDA，国全体の制度上の改善が重要であると考える。シロリムスの場合も錠剤の内服が困難な小児に対する剤形の開発を行い，様々な課題に直面しているが，こうした薬剤は無数にある。患者に必要な薬剤をいち早く，効率的に臨床現場に届けられる体制の構築が望まれる。

4．最後に

本口演では，脈管異常について，および最近の研究から mTOR 阻害剤であるシロリムスの有効性に注目し，医師主導治験を実施していることを紹介した。医師主導治験の実施には，現場の医師を中心に進められるが，やはり様々な専門家の方々と連携，協力していかなければ目標の達成は出来ない。特に小児領域では，開発が難しく，PK 解析，用法・用量，安全性など，様々なハードルがある。製薬企業や小児専門の臨床薬理専門家，規制当局が連携し，さらに良い体制の構築が望まれる。最後に，筆者の考える「医師主導治験を行う医師，チームに必要なこと」をまとめた（**図 3**）。

謝辞

本口演に関しまして，多くの先生方に多大なるご協力を頂きました。深謝いたします。（岐阜大学先端医療研究推進センター 浅田隆太先生，シンシナティ小児病院臨床薬理部門 福田剛史先生，江本千恵先生，名古屋医療センター臨床研究センター 橋本大哉先生，国立成育医療研究センター臨床研究センター 中村秀文先生，小児外科 藤野明浩先生，総合診療部 前川貴伸先生，放射線部 野坂俊介先生，慶應義塾大学小児外科 黒田達夫先生，九州大学大学院医学研究院小児外科分野 宗崎良太先生，新潟大学小児外科 木下義晶先生，埼玉県立小児医療センター形成外科 渡邊彰二先生，東海大学医学部外科学系小児外科学 上野滋先生，浜松医科大学皮膚科 平川聡史先生，東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野 青木洋子先生，京都府立医科大学小児外科 田尻達郎先生，古川泰三先生，岐阜大学小児科のスタッフの皆様）

1、国内外の情報を集め、医師主導治験をすべきか検討

2、薬剤提供者（製薬会社）からの理解、承認までの協力が得られるか

3、関連する法規（多数）について理解を深めておく
（薬事専門家の関与は必須）

4、プロトコール作成、統計、治験体制作りなどの業務を知っておく
（AMEDの臨床研究・治験従事者養成研修などに参加する）

5、統計家、薬物動態専門家など含めた連携の取れる研究者チーム

6、研究費を獲得する（何度も挑戦する） 申請書作成の技術

7、疾患克服、新規治療に対する情熱
“困っている患者さんのためにモチベーションを保ち続けること”

図３． 医師主導治験を行う医師，チームに必要なこと

文献

1) 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017.
2) International Society for the Study of Vascular Anomalies: ISSVA classification for Vascular Anomalies (approved at the May 2018 General Assembly in Amsterdam, the Netherlands) http://issva.org/classification (accessed June 2018).
3) Greene AK, Goss JA. Vascular anomalies: From a clinicohistologic to a genetic framework. Plast Reconstr Surg 2018; 141: 709e-717e.
4) Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. J Clin Invest 2014; 124: 898-904.
5) Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr 2015; 166: 1048-1054.
6) Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM,et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. Pediatrics 2016; 137: e20153257.
7) Strychowsky JE, Rahbar R, O´Hare MJ, Irace AL, Padua H, Tremor 3rd CC. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. Laryngoscope 2018; 128: 269-276.
8) 石川洋一．小児用製剤の早期実用化に向けての課題とその打開策．「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班」報告 薬剤学 2016; 76: 324-339.
9) 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.

小児薬物療法の臨床，研究における連携
－ 医師の立場から －

庄司　健介
成育医療研究センター 感染症科

Teamwork between pharmacists and physiciens to provide better pediatric pharmacotherapy and enhance research

Kensuke Shoji
Division of Infections Diseases, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Heaith and Development

成育医療研究センター感染症科は，臨床の症例相談，感染管理，抗菌薬適正使用，研究，そして教育と多岐にわたる活動をしているが，それらの活動を通じて，薬剤師－医師連携の重要性を感じる機会は非常に多い。本稿では，その中でも特に臨床，研究面においての連携の重要性について論じてみたい。

まず，小児は成人のミニチュアではないと小児科の世界ではよく言われるが，これは薬物動態学にもよくあてはまる格言であると思われる。薬物動態に関連するパラメーターである，吸収（Absorption），分布（Distribution），代謝（Metabolism），排泄（Elimination）はすべて年齢の影響を受ける[1]。これらの年齢に応じた変化は直線的ではなく，またそれぞれの変化の総和として薬物血中濃度推移は決定されるため，単に成人の薬物投与量を体重当たりや，体表面積当たりで調整しただけでは，小児の薬物療法は上手くいかないことがあるのは想像に難くない。例えば，バンコマイシンは体重当たり同量の投与では，2－5 歳児では 6 歳を越えた児よりもトラフ血中濃度が低くなりやすいことが知られている[2]。また，本邦の抗菌薬 TDM ガイドラインでは，小児では年齢ごとにバンコマイシンの 1 回投与量や 1 日投与回数を変えることが推奨されている（**表**）[3]。これは，小児抗菌薬の投与設計には小児薬物動態の知識が重要であることの一例である。

抗菌薬の投与設計に影響を与えるのは年齢だけではなく，病態も薬物動態に大きな影響を与える。例えば，高度な炎症の存在は，βラクタム系抗菌薬やバンコマイシン等の水溶性抗菌薬の分布容積や，クリアランスを上昇させることが知られている[4, 5]。すなわち，高度な炎症の存在下では（腎機能，肝機能の高度な障害がなければ）抗菌薬の血中濃度は上がりにくくなる。このように臨床病態と薬物動態の関係も抗菌薬投与設計には重要である。

さらには，現在，医療の高度化に伴い，小児患者には多数の先進医療が提供されている。具体的には造血細胞 / 固形臓器移植，人工透析や膜型人工心肺（Extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）などの体外循環，早産，低出生体重児に対するケア，各種疾患に対する免疫抑制剤の投与などである。これらの高度医療を受けている患者は，易感染性を示すことが多く，重症感染症を発症しやすいため，抗菌薬を早期に，適切な血中濃度に達させることの重要性が相対的に高い。一方で，これらの状況では薬物動態は一般的な患者と異なる可能性が高いが，その薬物動態に関するデータは少なく，適切な投与設計は不明であることが多いというジレンマが存在する。

このような状況で適切な抗菌薬投与を行うためには，臨床薬理学の知識が必要不可欠である。しかしながら，医学部の教育課程では臨床薬理学について学ぶ時間が十分にあるとは言えず，また医師になってからもそれを体系的に学ぶ機

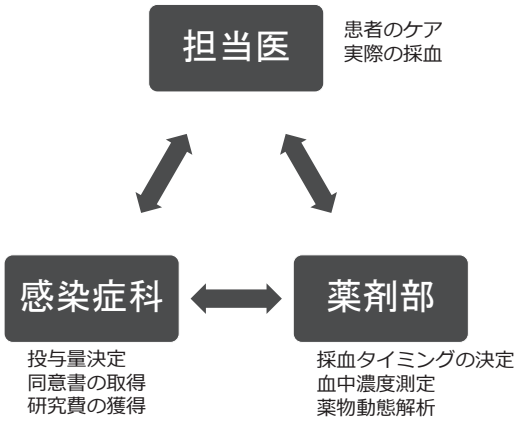
表．年齢によるバンコマイシンの推奨投与量，投与回数の違い

年　齢	1 日投与量
1 か月－ 12 か月	15mg/kg, 6 時間ごと
1 － 6 歳	20mg/kg, 6 時間ごと
7 － 12 歳	15mg/kg, 6 時間ごと
13 － 17 歳	15mg/kg, 8 時間ごと
18 歳以上	15-20mg/kg, 12 時間ごと

抗菌薬 TDM ガイドラインより[3]。この推奨については今後の臨床的検討が必要と明記されている。

会はほとんどない。医師に対する臨床薬理学教育の機会を確保し，その知識の向上に努めることは今後の重要な課題であると考えられるが，それについては一朝一夕に得られるものではない。このような状況では，臨床薬理学の十分な知識を持つ薬剤師と臨床医の連携を深めることが，臨床の質の向上に特に重要な意味を持つと考えられる。実際に，薬物動態を意識した投与設計により，患者予後が改善する可能性があることが示されつつある。例えば，βラクタム系抗菌薬は，Time above MIC がその効果と関連することが示唆されていたが，最近の研究では Time above MIC を大きくするために長時間投与や持続投与を行うと，重症感染症の患者の予後が改善する可能性があることが示されている[6]。これは臨床薬理学，薬物動態学を基にした投与設計が患者予後の改善につながりうることを示す一例である。

研究面での連携について考えてみると，小児は薬物動態研究に不可欠な血中濃度測定のための採血の閾値が成人より高く，研究のために多数の採血を行うことが相対的に困難であるという事情があり，小児の薬物動態に関する研究データは豊富にあるとは言えない。採血点が少なくても解析が可能な母集団薬物動態解析等の手法を使った研究は今後ますます盛んになる可能性があるが，その実行には専門的な知識が必要となる。一方で，貴重なデータを使用して，有効な研究，解析を行うためには，今臨床現場でどのようなデータが求められているのか，すなわち臨床的ニーズはなんなのかについての把握が重要である。その点で，臨床的ニーズを把握しており，患者のリクルートが行いやすい医師と，薬物動態解析の知識や技術が豊富な薬剤師との連携は研究面においても重要であることがわかる。筆者の施設においても，臨床のみならず研究においても現場の担当医師と筆者の所属する感染症科，そして薬剤師の連携体制を構築し，臨床的に意義のあるデータを創出するための薬物動態に関連した臨床研究を実施している（**図**）。今後，薬剤師−医師の連携がより一層深まり，患者予後の改善や，臨床的に重要なデータの創出が益々得られていることを期待する。



図．臨床，研究面での医師－薬剤師連携

参考文献

1) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003; 349: 1157-1167.
2) Madigan T, Sieve RM, Graner KK, Banerjee R. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. Pharmacotherapy 2013; 33: 1264-1272.
3) 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編．抗菌薬 TDM ガイドライン改定版．2016.
4) Goncalves-Pereira J, Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. Critical care (London, England) 2011; 15: R206.
5) Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. Intensive care med 2013; 39: 1247-1252.
6) Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Infect dis 2018; 18: 108-120.

小児薬物療法の臨床・研究における連携 ― 薬剤師の立場から ―

齊藤　順平，山谷　明正
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部

Collaboration in the Clinical Practice and Research of the Pediatric Pharmacotherapy: a Pharmacist's Perspective

Jumpei Saito, Akimasa Yamatani
Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

要旨

小児医療に携わる薬剤師が臨床において医師と共同した薬物治療を行う際，薬物療法に関わる様々な臨床的課題に直面する。小児臨床の特徴は，調剤業務から診療における薬学的介入の全過程に至るまで，十分に検討された情報が不足していることであり，薬剤師が介入し，克服すべき課題・充実させたい情報は多岐にわたる。薬剤師として臨床研究を実施または協力者として参画する場合には，「計画的」かつ「適切」な情報収集が求められ，部署内あるいは病院内での医療従事者間での協力・連携が求められる。また研究は，臨床現場の課題（クリニカルクエスチョン）に対し「次の一手」を明示する「手段」であるが，臨床判断に資する有用な情報の創出には，リサーチクエスチョンへの適切な変換と構造化が必須となる。専門的なアセスメント・実施が可能な医療従事者間との有機的な連携は，一症例・一薬物療法の情報が貴重な小児・新生児領域にこそ求められると考える。薬剤師が行う臨床における研究から得られる情報は，決してエビデンスが高いものではないかもしれない。しかしながら，研究の初動あるいは，日常臨床から，医師および多職種と密に連携することにより，より有用で現場に還元できる情報の創出が可能となると考えられる。

1．はじめに：臨床における連携の重要性

日常診療あるいは薬剤部門での調剤業務，服薬業務において直面する臨床的課題は多く，特に新生児・小児領域では，薬剤師による臨床および研究での介入が求められている[1)]。小児臨床の特徴は，調剤業務から診療における薬学的介入の全過程に至るまで，十分に検討された情報が不足していることである。

調剤業務では，新生児・小児に対する微量調剤や正確な無菌製剤の調製方法，散剤調剤における味・濃度・物性を加味した薬剤選択や適切な調剤方法などが挙げられる。また，処方鑑査時においては，情報が僅少である新生児・小児の用法・用量の妥当性検証，薬剤投与時においては，服用困難な場合の服用方法や投与経路が限られた児の注射薬の投与方法の検討，主科以外の診療科に亘って処方される薬剤の相互作用の影響評価などがある。一方，診療において各診療科とのチーム医療を行う際には，個々の薬物動態や疾患の特殊性を考慮した薬剤の投与設計，小児に対する薬剤の安全性情報の蓄積，診療方針決定に必要な薬剤情報の提供，介入して行った薬物療法に対する評価など，薬剤師が介入し，克服すべき課題・充実させたい情報は多岐にわたる。

薬剤師として臨床研究を実施または協力者として参画する場合には，「計画的」かつ「適切」な情報収集が求められる。電子診療録で取得可能な臨床所見・検査値以外にも，調剤や服用方法に関するデータ，実際の（電子記録が反映していない）薬物投与時間や投与量，生体試料の回収と測定，前向きの評価が必要な有害事象の観察など，いずれにおいても，部署内あるいは病院内でのシステム構築が必要であり，当然医療従事者間での協力が求められる。

研究は，臨床現場の課題（Clinical Question, CQ）に対し「次の一手」を明示する「手段」であり，臨床判断に資する有用な情報の創出には，それらの Research Question（RQ）への変換および適切な構造化や[2)]，専門的なアセスメントや実施が可能な医療従事者との協議が極めて重要であり，医療従事者間の連携が欠かせない。薬剤師は薬学的知識の共有を図るとともに，研究をマネジメントする一構成員としての参画が求められる。CQ から RQ に構造化していく段階における現場のニーズの把握および構造化の適切性の判断および，研究計画（主には研究計画書に詳記していく段階）における各記述内容の適切性と実現可能性（現実的な症例数や調査項目，インフラをはじめとする研究環境）の明確化には，医師・多職種の協力は必須であると考えられる。また実際に，研究を実施していく段階においては，煩雑多忙な業務の中で，効率よく実施していくために，情報収集を支援してくれる関係部署や共同研究者への説明・協力体制は欠かせない。まとめの段階においても，当然，結果解釈の妥当性について薬剤師のみで判断することは困難であり，各専門の職種と連携することが求められる（**図 1**）。

このようなシームレスなスキームを研究の初期段階から，あるいは日常診療から確保しておくことで，より質の高い情報の抄出が可能になると考えられる。

2．成育医療研究センター薬剤部における取組み

今現在，薬剤師，医師をはじめとした多職種と行っている研究の研究体制とその連携のメリットおよび薬剤師の役割について，実際例をあげながら概説する。

2－1．Meropenem の薬物動態と持続静注による臨床評価

現在，成育医療研究センター（以下，当センター）では感染症科医師，集中治療科医師および薬剤部で共同した特殊病態下における抗菌薬の薬物動態把握と therapeutic drug monitoring（TDM）による効果の評価を試みている。具体的には，生体肝移植後の大量・難治性腹水症例や循環動態が安定しない症例，腎代替療法を導入した症例の抗菌薬 meropenem の曝露量評価とアウトカム評価であり，将来的には，左記の特殊病態下における動態解析と TDM によるアウトカム向上を目的としている。日常診療で行っている本研究の研究体制確立には，感染症科および集中治療科医師の協力関係が必須であり，当センターでは研究代表者の感染症科医師の尽力のもと，図に示すような研究体制および役割分担を行っている（**図 2**）。感染症科医師は，患児および患児家族に対する同意取得に加え，介入後の臨床評価を行っている。集中治療科医および集中治療室専従薬剤師は，（介入して採血を行う場合は）採血点の決定や患児の詳細な情報収集，採血検体および臨床検査の残検体の回収作業を担っている。また薬剤部では，試料中の meropenem 濃度測定，残検体（left-over sample）でも耐えうる微量試料による測定系の確立，薬物動態解析を行っている。動態解析の際の適切な母集団薬物動態解析モデルの選択（Bayes 推定によりシミュレーションを行う場合）には，小児の薬物動態および臨床薬理学的知識が必要であるため，本研究体制では薬剤師がその中心を担っている。

研究計画，同意取得，採血，測定，解析そして臨床評価の各段階で，適切に役割分担を行うことで合理的な研究の施行が可能となると考える。また患児のリクルートから前向きに患児情報が集められるのも，本体制のメリットであると考える。本研究は始まったばかりではあるが，今後情報集積を継続し，meropenem の TDM 介入が患児アウトカムに与える影響について，検証していきたい。

2－2．肝移植後サイトメガロウイルス感染症に対する静注薬 Ganciclovir と経口薬 Valganciclovir の曝露量同等性評価

「小児での有効性・安全性は確立していない」あるいは「小児における同等性は不明」であるからといって，薬物療法が行われないわけでないのは当然のことではあるが，その情報の欠落が患児の Quality of Life に影響を与えることもある。

成人において Ganciclovir（GCV）と Valganciclovir（VGCV）は生物学的に同等であるとされており[3, 4]，特に感染兆候がなく全身状態が良い場合には，経口薬である VGCV を選択することで外来での過量が可能となっている。一方で小児では，サイトメガロウイルスに感染した場合，第一選択として GCV が選択されてきたが，退院延期が余儀なくされることや，経静脈投与による疼痛，血管外漏洩によ

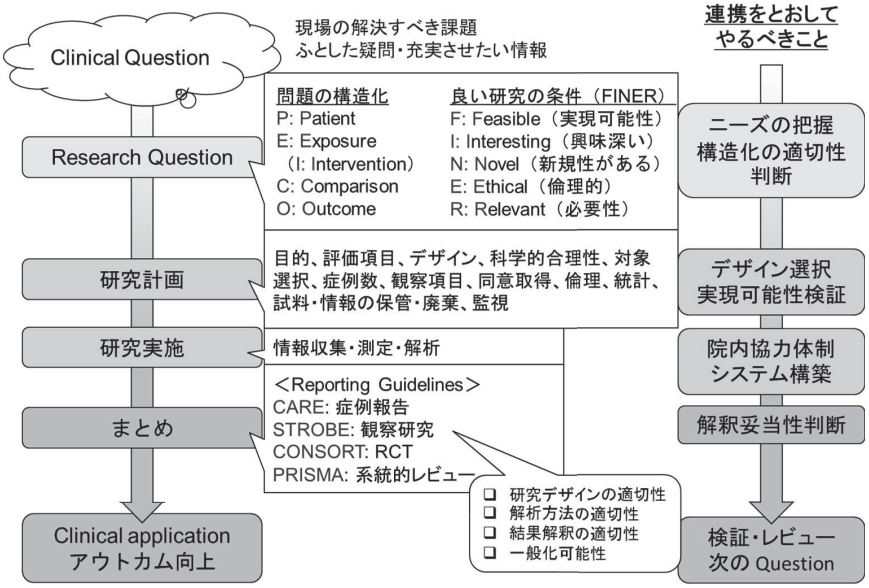


図 1．研究のプロセスと連携

RCT, randomized controlled trial

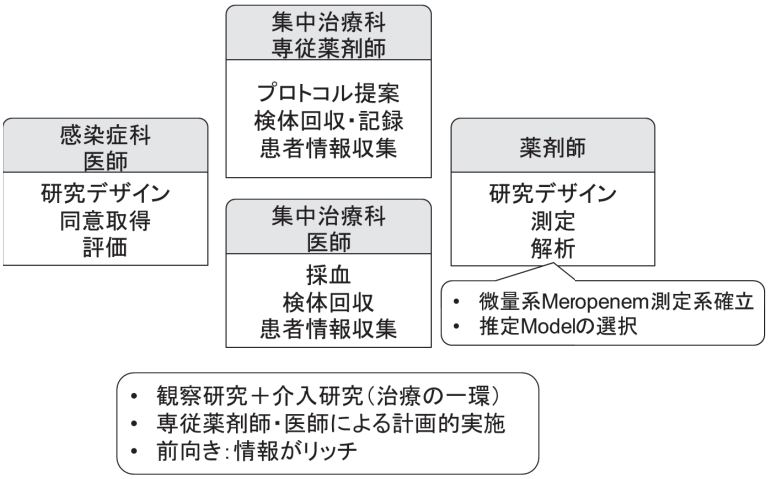


図 2．研究体制：腎代替療法における Meropenem の薬物動態と持続静注による臨床評価

Reporting guidelines の詳細については，EQUATOR ネットワーク国際プログラムのホームページ（https://www.equator-network.org および引用文献 [13] を参照）

る投与経路の確保しなおしなどの問題があった。またこれらの問題は，患児にとっても医師にとっても克服すべき現場の課題として認識されていた。さらに経口 VGCV は粉砕が出来ないことから当センターでは，懸濁液として調製し，施薬されているため[5]，錠剤と同等の生物学的利用率が保持されているかも不明であった。そこで少なくとも GCV と VGCV が当センターの pre-emptive therapy（アンチゲネミア陽性時の抗ウイルス薬療法）プロトコールで，曝露量が同等であるかについて，血中濃度曲線下面積（Area under the time-concentration curve, AUC）の比較により行った（**図 3**）。AUC の算出には 1 回の薬剤投与につき複数回の採血が必要となるが，本研究では，臨床検査の残血清検体（主に投与後 2 ～ 12 時間後を各症例当たり 2 ～ 10 点）を用いて，既報の推定法および Bayes 推定法により，薬物動態を解析し，推定 AUC を算出した。血中 GCV 測定と薬物動態解析は薬剤師が行い，同意取得，検体回収には移植外科の先生方に協力をいただいた。また本研究では有害事象評価等についても，各専門領域の先生方にご指導いただいている[6]。

本研究結果では，症例数が限られ，患児背景も様々であったことから，今後の症例集積が必要であると考えられたが，少なくとも全身状態が良く，顕著な感染兆候がない児については，速やかな VGCV への切替えが可能となる根拠の一つとなり得た。臨床検査の残検体は，通常破棄されるが，薬物動態を把握する貴重な情報源であり，さらにファーマコメトリクスを活用することで，患児のメリットとなり得る情報の創出が可能となった。臨床現場でのクリニカルクエスチョンが，連携によって答えが導き出され，臨床判断の一助となった一例であると考える。

2 － 3．抗体製剤の母乳移行性と児への安全性に関する研究

授乳中の薬物使用に関しては，症例数が僅少なことから，たとえ相対的な乳児への曝露量（Relative Infant Dose, RID）が僅かであっても，乳汁移行に関する定量的な情報や，児への安全性に関する情報が少ないため，授乳期間中の使用を忌避される場合が少なくない。関節リウマチ疾患に用いられる抗体製剤もその一つであり，関節リウマチ合併妊娠時の産後の薬物療法において，抗体製剤使用の安全性に関する情報は限られている。一方でリウマチ疾患のコントロール不良は，授乳婦の Activity of Daily Life（ADL）の低下を招くことから，授乳と両立した薬物治療が求められる。抗体製剤に限ったことではないが，安全性が明確に示されていない薬剤について，有益性を考慮して授乳を続ける症例があり，当センターでは現在，抗体製剤を使用した授乳婦を対象とした研究を開始している。

図 4 に本研究の体制を示した。重要なことは，僅少な症例について確実に介入し，情報を収集することである。本研究体制では，母性内科医師が同意取得および臨床評価を担い，検体回収については産科医の先生方にも協力をいただいている。また児の微量採血や評価には新生児科医の協力は必須であるほか，試料の採取や RID 算出のための児の哺乳量について記録を行う看護師との協力も欠かせない。また本研究分野では，定点（ある時点 1 点）における母乳中薬物濃度が，成書や文献等で示されていることが多いが，投与後時間や哺乳後時間に関する情報が不足していることも多々見受けられる。そのため本研究では，母乳移行後の経時的変化の評価を行う目的で，研究参加者には複数回の母乳採取に協力いただいている。また対象症例数を拡大するために，妊娠と薬情報センターのネットワークを活用し，多施設の先生

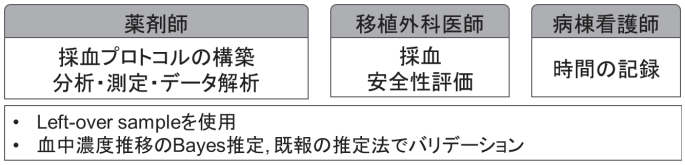


図 3．研究体制：小児肝移植児の静注 Ganciclovir と経口 Valganciclovir の曝露量同等性比較

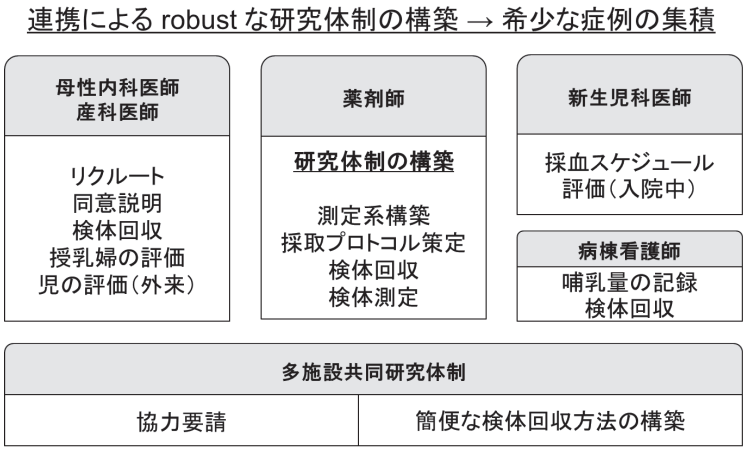


図 4．研究体制：抗体製剤の母乳移行性と児への安全性に関する研究

方に協力いただける研究体制を構築している。また遠隔地から試料を輸送していただく必要があることから，研究参加者自身で測定試料の調製が可能な，乾燥ろ紙を用いた検体回収と母乳中薬物濃度の検出を試みている[7]。現在までのところ，インターロイキン 6 阻害薬 Tocilizumab[8] および T 細胞選択的共刺激調節剤である Abatacept に関して，乳汁移行性および哺乳した児の安全性の評価を行ったが，症例数の蓄積が今後の課題である。また本研究体制を通じて，抗体製剤の乳汁中移行性のみならず，妊娠期間中に使用した症例の胎盤移行性，出生後の児の安全性についても検討を試みる予定である。

3．おわりに：薬剤師が行う患者アウトカム向上を目指した臨床研究を目指して

今現在，薬剤師がチーム医療の一員として，病棟や各種専門領域で活躍の場を広げ，その存在価値が拡大しつつあることは言うまでもない[1, 9, 10]。その一方で薬剤師が行う研究の多くは，観察研究や症例集積研究が中心であり，決してすぐに臨床に役立つ内容は少ないかもしれない[11]。また，エビデンスを高めるべく観察研究から，介入研究，メタ解析，系統的レビューまで研究を掘り下げていくことも重要ではあるが，症例数や研究実施環境の限界から，実現可能性は低い。一方で，小児の分野においてはその一症例毎が貴重な情報源であることから，薬物療法の情報をひとつひとつ，過不足なく蓄積しまとめていくのも非常に重要な作業であると考える。限られた症例から有用な，患者アウトカム向上に貢献しうる情報を創出していくためには，どんなに小さなクリニカルクエスチョンでも，専門の医療職との情報交換，初動からの連携が必須である。

著者自身過去に，抗菌薬併用療法と単剤療法の有害事象発症を比較した後方視的観察研究を試みた際に[12]，約 1,500 例の電子診療録を調査・分析し公表した後に，関連の医師から，本来考慮すべき交絡因子が欠落していること，あるいは着眼点が現場のニーズと乖離していることを指摘・助言され，大きく後悔した経験がある。また今回，学術集会のシンポジウムという大変貴重な機会を通して，薬剤師が行う研究における医師・多職種との連携の重要性を再認識できた。さらに学会発表または学会参加そのものが，いかに自らの研究の方向性や妥当性について見直し，さらに発展させていく重要な機会であるかも実感できた。学術集会や論文発表で，

対外的に意見をいただく機会を増やすことは，患児のアウトカム向上に寄与する情報の創出につながっていくと思われ，多職種と連携可能な学術集会への積極的な参画が望ましいと考えられる。

謝辞

本シンポジウム開催にあたり，座長をお勤めいただき，発表およびディスカッションの機会をいただきましたシンシナティ小児病院の福田剛史先生ならびに，成育医療研究センターの中村秀文先生に厚く御礼申し上げます。また日頃から臨床・研究の双方で，様々なご指導をいただいております当センター感染症科，集中治療科，移植外科，妊娠と薬情報センターの先生方に御礼申し上げます。また当薬剤部におきまして，研究の環境を提供していただいた薬剤部の先生方，ならびに石川洋一先生，山谷明正先生に御礼申し上げます。

引用文献

1) Drovandi A, Robertson K, Tucker M, Robinson N, Perks S, Kairuz T. A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. Eur J Pediatr 2018; 177: 1139-1148.
2) Hully SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing Clinical Research, Forth Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013; pp. 1-367.
3) Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2811-2815.
4) Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft versus-host disease of the gastrointestinal tract. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 635-640.
5) 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の安定性に関する検討. 医療薬学 2015; 41: 311-320.
6) 齊藤順平，石原里美，内田孟，他. 小児肝移植患者における静注 ganciclovir と経口 valganciclovir の AUC 同等性比較と有効性・安全性に関する検討. 移植 2017; 52: 366-373.
7) 齊藤順平，八鍬奈穂，鈴木朋，他. 乾燥ろ紙を用いた母乳中の抗アレルギー薬 cetirizime・levocetirizime 測定系確立. 医療薬学 2016; 42: 661-669.
8) Saito J, Yakuwa N, Takai C, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. Rheumatology 2018; 57: 1499-1501.
9) Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Arteaga GM. Impact of Clinical Pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice: An 11-Year Tertiary Center Experience. J Pediatr Pharmacol Ther 2015; 20: 290-298.
10) Muluneh B, Schneider M, Faso A, et al. Improved Adherence Rates and Clinical Outcomes of an Integrated, Closed-Loop, Pharmacist-Led Oral Chemotherapy Management Program. J Oncol Pract 2018; 14: e324-e334.
11) 日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会.（報告）社会に貢献する医療系薬学研究の推進. 日本学術会議, 2017 年 9 月 29 日. (http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-h170929-6.pdf, 2018/10/23 確認)
12) 齊藤順平，小村誠，寺門浩之，石川洋一. 小児におけるバンコマイシンとタゾバクタム／ピペラシリンの単独および併用投与時における腎機能への影響評価－単施設後方視的研究－. 医療薬学 2015; 41: 612-623.
13) Simera I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Hoey J. Guidelines for reporting health research: the EQUATOR network's survey of guideline authors. PLoS Med 2008; 5: e139.

薬物動態学的研究を薬剤師が臨床にどう活かすか
― 医師・臨床薬理学研究者との連携から考える ―

山田　孝明[1, 2)]，福田　剛史[2)]，増田　智先[1)]
1）九州大学病院 薬剤部，2）シンシナティ小児病院医療センター 臨床薬理部門

How pharmacists should apply pharmacokinetic researches in clinical settings ?
－ Collaboration with pediatricians and researchers －

Takaaki Yamada[1, 2)], Tsuyoshi Fukuda[2,)], Satohiro Masuda[1)]
1) Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital
2) Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

近年，多くの薬剤師が抗 MRSA 薬を中心とした抗菌薬の投与設計に関与しているが，特に難渋するのが小児・新生児の投与設計である。添付文書や TDM，感染症関連のガイドラインにおける小児・新生児の情報は限られているため，「この新生児の初期投与量は?」，「腎機能が低下しているこの幼児の投与量は?」といった問い合わせに対して根拠を基に回答するのは難しく，個々の経験に頼っているケースが殆どである。

一方，小児・新生児の抗 MRSA 薬の薬物動態に関する研究論文は，国内外を含めて数多く報告されている。臨床データを定量的に評価し，小児集団，疾患集団，さらに個々に対して，最適な投与法を予測・提案するファーマコメトリクスが注目されているが，臨床の現場で特に小児・新生児に対して活用されている事例は少ない。薬剤師が薬物動態学的研究を理解し，臨床薬理学的な観点から臨床での活用方法を考案すること，さらに医師と連携して小児・新生児の標準用量の（再）検討や個別化投与の実践を推進することが，今後の小児薬物療法の発展につながると考えられる。

本発表では，これまでに医師や臨床薬理の専門家と連携して取り組んできた研究事例を通して，薬剤師が研究結果を臨床にどう活かすかについて，今後の展望を含めて考察する。

【内容】

1. 導入
   1）薬物動態学的研究における標準用量と個別化投与量の位置づけ
   （集団として捉える標準用量と個々のバラツキを考慮した個別化投与量）
   2）臨床と研究の連携体制がもたらすもの
2. 小児感染症医ならびに新生児科医との連携事例：
   1）小児・新生児におけるテイコプラニンの標準量と血中濃度の関係性を評価
   2）新生児では妊娠週数，小児では腎機能が影響
3. 臨床薬理学研究者との連携事例：小児・新生児データの解析法
   1）バンコマイシン母集団薬物動態に関する論文を読み解く（母集団薬物動態モデルの捉え方，臨床での活用方法）
   2）テイコプラニン母集団薬物動態モデル作成の実際と至適投与法の提案

教育セミナー

・子どもの疼痛管理

多田羅竜平

教育セミナー

子どもの疼痛管理

多田羅　竜平
大阪市立総合医療センター

Management Pain in Children

Ryohei Tatara
Osaka City General Hospital

日々病気と共に暮らす子どもたちにとって，「疼痛」は身体的な苦痛であるのみでなく，心理的な苦痛（不安，意欲の低下，気分の落ち込みなど）を惹起するとともに，社会的な苦痛（学校や課外活動など社会参加の制限，痛みによるイライラ・億劫などによる人間関係の悪化など），さらにはスピリチュアルな苦痛（「こんなつらい思いをしながら生きている意味はあるのか」など）を含む，全人的な苦痛を伴いうるものである。そのため，疼痛を緩和するということはまさしく子どもを全人的にケアするということに他ならず，小児医療に関わる全ての者にとって重要な取り組みであることは言を俟たない。子どもの疼痛管理において，とりわけ幼少な患児では，何より周囲の者が子どもの疼痛の存在に気づくことが大切である。そして，疼痛の評価においては，必ずしも自己申告のみに頼るわけにはいかない中，発達や病態生理に応じたアプローチが必要であり，家族の関与も重要になる。薬物療法においては，様々な鎮痛薬や鎮痛補助薬の小児における適応，薬理学的特性，投与する上での工夫や注意点などを熟知しておく必要がある。また，処置時の苦痛緩和は非薬物的なアプローチを中心に子ども特有のスキルと配慮を要する重要な取り組みである。しかし，わが国の小児医療においてはこれまで「子どもの疼痛」に対して必ずしも大きな関心がもたれてきたとはいえず，疼痛管理の普及，標準化に向けての取り組みは十分とはいえない。一方，世界に目を向けると，欧米先進国ではすでに小児医療に携わる学会等から小児の疼痛管理や緩和ケアに関する様々な指針や推奨が示されている。さらに，2012 年には世界保健機関（WHO）から「小児の持続的な疼痛に対する薬物療法のガイドライン」が出され，発展途上国も含め子どもの診療を行う医療施設は WHO が推奨する最低限の鎮痛薬を常備しておくとともに，それらの鎮痛薬を適切に用いることが求められている。このように小児における標準的な疼痛管理の普及・向上が国際的に強く求められている。今回の教育セミナーでは，子どもの疼痛管理について国際的に推奨される標準的なアプローチを踏まえ，子どもの疼痛のアセスメントやマネジメントを適切に行うために必要な知識の習得を目指したい。

共催教育セミナー１

・最近のウイルス性胃腸炎について　＜ロタウイルス・ノロウイルスを中心に＞

片山　和彦

共催教育セミナー 1

最近のウイルス性胃腸炎について
< ロタウイルス・ノロウイルスを中心に >

片山　和彦
北里大学北里生命科学研究所 感染制御科学府 ウイルス感染制御学 I

Curient situation of Rotavirus Gastroeuteritis and Norovirus Gastroenteritis

Kazuhiko Katayama
Laboratory of Viral Infection I, Kitasato Institute for Life Science Gradute School of Control Sciences, Kitasato University

ロタウイルス胃腸炎は，発展途上国でも先進国でも，ほぼ全ての子供が一度はかかる感染症として知られている．発展途上国では，4 歳未満の子供の主要な死亡原因の一つであり，ロタウイルス感染症は乳幼児の生死に直結する消化器感染症として認知されていた．我が国においても，2011 年以前には，感染者 2 人に 1 人が医療機関を受診，15 人に 1 人が入院し，年間数名の死亡例が報告される比較的重篤な乳幼児胃腸炎だったのである．しかし，我が国では，2011 年に単価の弱毒化経口生ワクチン（ロタリックス），2012 年に 5 価の弱毒化生ワクチン（ロタテック）が相次いで導入され，その疫学像は激変していくことになった．当初は任意接種での導入であったが，全国平均の接種率は 20%程度から徐々に上昇し，2018 年には 80%を超えるまでになった．ロタウイルスワクチン接種率には，未だ地域差があるが，接種率の高い地域では，ロタウイルス胃腸炎による入院患者の顕著な減少が認められており，定期接種が優先的に検討されている．

ロタウイルスは，ウイルス粒子内部にゲノムとして 11 本の分節二重鎖 RNA を有し，それぞれのセグメントにウイルスタンパク質を 1 種類ずつコードしている（2 種類コードされているゲノムセグメントもある）．通常粒子表面を覆う VP7 タンパク質（G 遺伝子）と感染に重要な役割を果たすスパイク状の VP4 タンパク質（P 遺伝子）の遺伝子型を調べることで分子疫学調査が行われている．ワクチン導入前は，GP タイプが G1P[8] を示す Wa タイプロタウイルスが主流を占め，G2P[4] を示す DS-1 タイプが 2 割程度を占めていた．また，ロタウイルスは頻繁に 11 本のゲノムのうち，1 本以上が入れ替わるリアソータントが出現し，ダイナミックな進化を遂げることが知られていたが，ワクチンの導入により，この疫学像に大きな変化が生じたのである．本セミナーでは，定期接種化される 2 種類のロタウイルスワクチンと，導入によって起きるロタウイルス流行株の疫学像変化について概説する．

全ての年齢層に感染し，感染性胃腸炎，大規模な食中毒を引き起こす原因ウイルスとしてしられるノロウイルス（NoV）は，感染メカニズムの解明やワクチンの開発が急務となっている。近年，分子生物学や構造生物学などの進歩により，NoV の細胞への侵入，感染機構の謎が解明されつつある。また，ヒトに感染する NoV のモデルとなるマウス NoV のレセプターの発見や分子疫学を用いた流行予測システムの開発は，ワクチン開発・治療薬開発を前進させた。感染制御を目指した NoV 研究は，着実にその成果が現れ，切望されていたワクチン開発が始まりつつある。本演題では NoV の最新の研究結果を紹介しつつワクチンの開発状況，治療薬や消毒薬の開発などを概説する。

共催教育セミナー２

・Pulmonary hypertension with congenital heart disease:
Current management strategies
Keisuke Nakanishi・他

共催教育セミナー 2

Pulmonary hypertension with congenital heart disease: Current management strategies

Keisuke Nakanishi[1)], Katsumi Akimoto[2)], Shiori Kawasaki[1)]

1) Department of Cardiovascular Surgery, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

2) Department of Pediatrics, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease can adversely affect patient prognosis. Currently, several therapeutic options are available for pulmonary hypertension or pulmonary obstructive disease. We provide an algorithm for the management of pulmonary hypertension with systolic to pulmonary shunt or single ventricle congenital heart anomaly.

Introduction

Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) can adversely affect patient prognosis. PAH-CHD mostly occurs due to a large shunt from the left to the right circulation or left-sided obstructive heart disease. It is most often progressive and can lead to irreversible life-threatening pulmonary vascular disease. [1,2)] The pathophysiology of PAH is considered to comprise overload of the pulmonary artery or high pulmonary arterial pressure. PAH-CHD can progress if the congenital left-to-right shunt heart defect is present and the mean pulmonary arterial pressure is elevated over 25 mmHg.[3)] Traditional therapy includes diuretics, oxygen loading, nitrogen, and Ca channel blockers; recently, pulmonary dilators have been used to manage this condition. On treatment of severe patients, inhaled nitrogen oxide is initially used, followed by intravenous medications.[4)]

Changes occurring due to pulmonary artery hypertension

Children with a systemic-to-pulmonary shunt congenital heart defect are at risk for progression to pulmonary artery hypertension. The progression is considered to be caused by increased blood flow to the pulmonary artery and/or high arterial pressure. In severe pulmonary hypertension, the pulmonary artery develops a neointimal lesion termed concentric laminar intimal fibrosis as well as plexiform lesions. [3] In early stage patients, medial hypertrophy of the pre-acinar vessels and muscularization of normally non-muscularized arterioles is seen. If patients do not undergo surgery at the appropriate time, they may develop Eisenmenger's syndrome as a result of progression of pulmonary hypertension. However, as the treatment for pulmonary hypertension has progressed, it is hoped that the occurrence of Eisenmenger's syndrome in such patients will be rare in the future.[3)]

Systemic to pulmonary shunt disease

This subgroup includes ventricular septal defect (VSD), atrial septal defect (ASD), patent ductus arteriosus (PDA), and other related conditions. Systemic to pulmonary shunt increases the pulmonary blood flow; in VSD, the pulmonary artery is under pressure from the left ventricular output. In these patients, surgical correction of the shunt should be done within the first two years of life, because the pulmonary artery undergoes irreversible remodeling after that. In ASD or partial anomalous pulmonary venous return, due to the risk of chronic pulmonary hypertension that can occur in adulthood, we should closely examine all aspects of the indications of surgical treatment in such conditions.[4)]

Functional single ventricle

Conditions such as morphological hypoplastic left or right ventricle, one-sided atrioventricular valve atresia, and common atrioventricular valve with unbalanced ventricle are called functional single ventricle as they prevent the two ventricles from functioning separately. These patients need staged cavo-pulmonary connection surgery. The first

palliative surgery is needed for pulmonary artery blood flow adjustment. This comprises pulmonary artery banding and systemic pulmonary shunt for improving the pulmonary circulation. The second procedure is a bidirectional cavopulmonary anastomosis, followed by a Glenn anastomosis. Finally, a connection is established from the inferior vena cava to the pulmonary artery using an arterial graft (total cavo pulmonary connection: Fontan). In this circulation, because the systemic and pulmonary circulation are connected in series and there is no pulmonary systolic ventricle, pulmonary arterial fibrosis directly affects the circulation dynamics. [5)]

Treatment of pulmonary hypertension

The most common supportive treatments are diuretics, exercise limitation, calcium channel blocker, digoxin, anticoagulation, and nocturnal oxygen therapy. In the current era, these supportive therapies have not been established for patients with pulmonary hypertension who have undergone surgery for congenital heart defects. The mainstay of therapy is, therefore, targeting the PAH. These currently include three groups of substances: endothelin receptor antagonists (ERAs), phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i), and prostanoids. While other substances (such as soluble guanylate cyclase stimulators and tyrosine kinase inhibitors) are currently undergoing clinical investigation, their role in PAH-CHD has not been established.[6)]

Therapeutic approach for pulmonary hypertension in children with congenital heart defects

Cardiac catheterization is important when considering treatment for pulmonary hypertension in children. The examination includes cardiac index, pulmonary vascular resistance, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary arterial pressure ratio, pulmonary systemic vascular resistance ratio, acute vasodilator testing (AVT). AVT in pediatric PAH includes inhaled nitric oxide (iNO), oxygen, iNO+oxygen and/or (ideally) inhaled iloprost. For patients with CHD, it has not been proven that AVT can predict long-term prognosis, neither has it been shown that the cut-off values of the test results indicate absolute contraindications for surgery. Pre- and post-operative algorithms for this condition are based on the work by Rainer et al. (**Figure**). We now discuss the algorithm for the management of patients with congenital heart

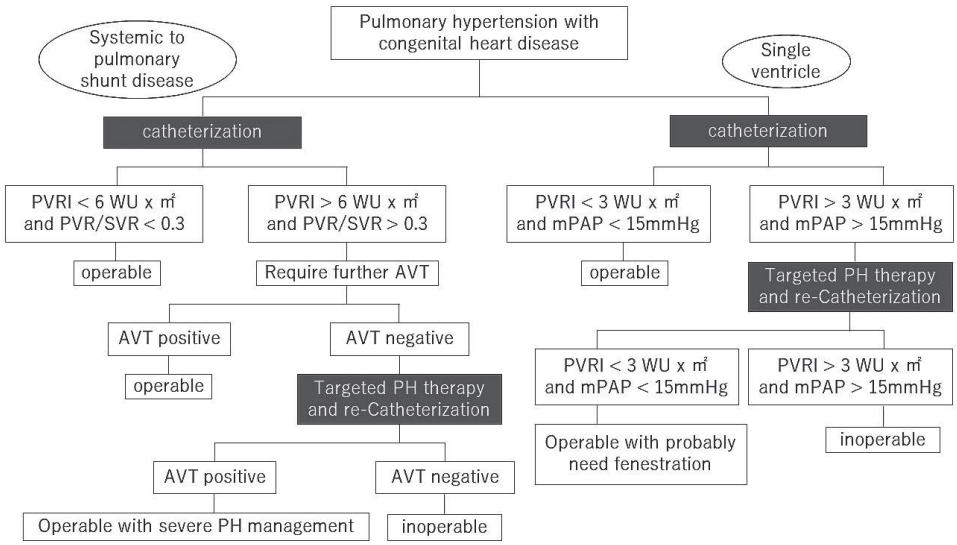


Figure.

Algorithm for managing patients with elevated pulmonary vascular resistance in congenital heart disease (modified from Rainer et al.). In each group (the systemic to pulmonary shunt group and the single ventricle group), different management approaches were considered.

disease associated with systemic pulmonary shunt and a single ventricle. For PAH-CHD patients with a high PVRI estimation (over 6 WU × m^2, **Figure 1**), medical treatment prior to closure of the shunt defect may be pursued, and closure of the defect can be considered if in a subsequent hemodynamic study, the PVR index is < 6 WU × m^2.[7] If the patient is at risk for hemodynamic instability after the surgical correction, fenestrated defect closure may be considered.[8] Bosentan and sildenafil have been shown to improve exercise tolerance and oxygen saturation as well as improve the maximum oxygen consumption after Fontan surgery. Furthermore, sildenafil and bosentan have demonstrated beneficial hemodynamic effects of in failing Fontan circulations.[9] Another randomized crossover study showed that sildenafil therapy improved Fontan circulation, especially with respect to exercise tolerance and ventilatory efficiency.[10]

Conclusion

Novel treatments have opened up new possibilities for children with severe pulmonary hypertension. However, it may be necessary to carefully consider the surgical indications.

References

1) van Albada ME, Schoemaker RG, Kemna MS, Cromme-Dijkhuis AH, van Veghel, R, Berger RM. The role of increased pulmonary blood flow in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26: 487-493.
2) Haworth SG. Pulmonary vascular disease in different types of congenital heart disease: implications for interpretation of lung biopsy findings in early childhood. Br Heart J 1984; 52: 557-571.
3) van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, Berger RMF. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: translational opportunities to study the reversibility of pulmonary vascular disease. Eur Heart J 2017; 38: 2034-2041.
4) Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart 2016; 102: ii42-ii48.
5) Agnoletti G, Gala S, Ferroni et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 2017; 153: 1468-1475.
6) D'Alto M, Diller G Paul. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger sundrome: current advanced management strategies. Heart 2014; 100: 1322-1328.
7) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-41.
8) Novick WM, Sandoval N, Lazorhysynets VV, et al. Flap valve double patch closure of ventricular septal defects in children with increased pulmonary vascular resistance. Ann Thorac Surg 2005; 79: 21-28.
9) Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:346-351.
10) Hebert A, Jensen AS, Idorn L, Sørensen KE, Søndergaard L. The effect of bosentan on exercise capacity in Fontan patients; rationale and design for the TEMPO study. BMC Cardiovasc Disord 2013; 13: 36.

共催シンポジウム

・外来診療で必要かつ重要な抗菌薬 － 大枠はアモキシシリンがあればよい －
伊藤　健太

・患者さんに納得してもらうために小児科外来における抗菌薬の適正使用と患者さんの納得を得るためのコミュニケーション
白岡　亮平

・抗菌薬への保護者の思いを聴く
前田　雅子

・山口県内の薬剤師における AMR の認識と今後の課題
三浦　哲也

共催シンポジウム

外来診療で必要かつ重要な抗菌薬
― 大枠はアモキシシリンがあればよい ―

伊藤　健太
あいち小児保健医療総合センター 総合診療科

Necessary and Important Antibiotics in Pediatric Ambulatory Practice; In Most Cases, Amoxicillin Is Enough

Kenta Ito
Aichi Children's Health and Medical Center, Department of General Pediatrics

「適切な抗菌薬処方」とは何かを考える

抗菌薬耐性（AMR: antimicrobial resistance）が叫ばれ久しい。2016 年には AMR 対策アクションプランが作成され，同年 5 月に開催された伊勢志摩サミットでも議題に挙がったことを記憶している人もいるだろう。あれからすでに 3 年経とうとしており，本邦の抗菌薬使用実態が判明してきている。毎日国民の 1.6%，実に 200 万人が何かしらの抗菌薬を処方されており，その 90% が内服抗菌薬である[1]。さてそれら内服抗菌薬がどのように処方されているか?というデータも徐々に集まりつつある。小児に処方された全国のレセプトデータから得られた結果では，処方抗菌薬の第一はマクロライドで 38%，第 2 位が 3 世代セフェム系抗菌薬で 36%，そして本項でお話しするペニシリンは 11% である[2]。さて，それらの処方がどれくらい適切なのか? 残念ながらそれらを評価するのは簡単ではない。保険病名や DPC データを基にした研究では，実際の臨床との乖離があり，正確な評価は難しい。急性上気道炎に対して処方される抗菌薬の約 50% が不適切であると判断された研究もあり，実臨床で筆者が感じる印象に近い[3]。抗菌薬適正使用＝抗菌薬使用量削減と考えられることが多いが，それは間違いである。筆者が考える適切な抗菌薬使用とは，感染巣，起炎菌の具体名が想起される状況で，最も臨床的なエビデンスが豊富で，かつ狭域な抗菌薬を使用することである。つまりその過程を一例一例行うことが抗菌薬適正使用であって，その結果使用量が減ることが多いと理解すべきである。

小児外来診療で抗菌薬が必要な（ことがある）場面

外来診療において適切な抗菌薬処方するためには，詳細な問診，診察から感染巣を明らかにし，具体的な起炎微生物名を想起する必要がある。そして，その起炎微生物として具体的な細菌名を挙げられて初めて，最も狭域で臨床研究のエビデンスがある抗菌薬を選択，処方するプロセスをとる。小児外来診療で全身性抗菌薬投与が必要な（ことがある）感染巣は限られている。（**表 1**）実際に米国の小児外来で抗菌薬が処方されている感染巣は上位から 1 位：中耳炎，

表 1．小児外来診療で抗菌薬が必要な（ことがある）感染巣および主な起炎菌

頻度多い		頻度普通	
感染巣	主な起炎菌	感染巣	主な起炎菌
中耳炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラキセラ	細菌性肺炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラキセラ 年長児のみ 肺炎マイコプラズマ
咽頭炎	GAS	蜂窩織炎 リンパ節炎	黄色ブドウ球菌 GAS
副鼻腔炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラキセラ	尿路感染症	大腸菌

GAS: Group A Streptococci

2 位：咽頭炎，3 位：副鼻腔炎となっている[4]。特に中耳炎，副鼻腔炎，さらに肺炎は，いわゆる普通感冒（common cold）との解剖学的・時間的連続性の先にある疾患群であり，小児外来診療において，普通感冒との鑑別が如何に重要であるかを指し示している。

なぜアモキシシリンか？

アモキシシリンは小児外来診療において肝となる抗菌薬である。それはなぜか?まず，アモキシシリンは広域ペニシリンと呼ばれているように抗菌スペクトラムは思っている以上に広い。（**表 2**）一方で，**表 1** に示すように小児外来診療で抗菌薬が必要な（ことがある）感染症の主な起炎菌は限られており，*Streptococcus pneumoniae*（以下肺炎球菌），*Haemophilus influenzae*（以下インフルエンザ菌），*Moraxella catarrhalis*（以下モラキセラ），*Streptococcus pyogenes*（以下 GAS: group A Streptococci），*Staphylococcus aureus*（以下黄色ブドウ球菌）である。これらの菌についてアモキシシリンで戦えるのか?薬理学的な側面および微生物学的な特徴から考え，各感染巣の臨床研究データに基づいて説明する。ちなみに筆者の小児科外来診療における抗菌薬のイメージは**図 1** に示した通りである。

表 2．アモキシシリンの抗菌スペクトラム（Kucer より一部改変）

GPC	A 群，B 群，C 群，G 群，F 群溶連菌，緑色連鎖球菌， 肺炎球菌， 腸球菌（*Enterococcus faecalis*，*Enterococcus faecium*）
GPR	*Actinomyces*，*Bacillus anthracis*，*Listeria monocytogenes*
GNR	*Eikenella corrodens*，*Pasteurella multocida*， ライム病，鼠咬症，梅毒，*Leptospira spp.*， 大腸菌，インフルエンザ菌
GNC	髄膜炎菌，淋菌
嫌気性菌	βラクタマーゼ非産生の *Bacteroides*，*Prevotella spp.*， *Fusobacterium spp.*，*Veillonella spp.*，*Clostridium spp.*， *Eubacterium spp.*，*Peptococcus spp.*，*Peptostreptococcus spp.*， *Propionibacterium spp.*

GPC: Gram positive cocci, GPR: Gram positive rods
GNC: Gram negative cocci, GNR: Gram negative rods

図 1．小児外来診療における必要な抗菌薬のイメージ

薬理学的な側面

アモキシシリンの PKPD（pharmacokinetics, pharmacodynamics）について簡単に述べる。アモキシシリンはβラクタム系抗菌薬であり，その作用機序は細胞壁合成阻害である。基本的にスペクトラムはペニシリンと変わらないが，加えて，インフルエンザ菌の一部や大腸菌の一部などの Gram 陰性菌に対して感受性を有し，さらに新生児敗血症や細菌性髄膜炎の原因となる *Listeria monocytogenes* に対する感受性もある。また腸球菌に対してはペニシリンより軽度効果が高い。*Klebsiella* 属には内因性に耐性である。またアモキシシリンは経口製剤しかない。そのため，生体利用率が非常に重要であるが，85% と良好である。

微生物学的な特徴

・肺炎球菌

肺炎球菌は小児科診療において，最も重要な細菌であると言って過言ではない。その名の通り肺炎の重要な起炎菌であり，その他中耳炎，副鼻腔炎などの気道感染症の原因となる。また細菌性髄膜炎や菌血症など，肺炎などと併せて侵襲性肺炎球菌感染症（IPDs: invasive pneumococcal diseases）と呼ばれる重症感染症の原因となる。肺炎球菌のアモキシシリンへの感受性は，基本的にペニシリンと同義であり，通常ペニシリンの感受性が代用される。肺炎球菌のペニシリン耐性獲得機序はペニシリン結合タンパク（PBP: penicillin binding protein）の変異である。ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP: penicillin resistant *S. pneumoniae*）であるかどうか判定するための最小発育阻止濃度（MIC: minimum inhibitory concentration）は髄膜炎，非髄膜炎，内服でそれぞれ決まっていてブレイクポイントという。（**表 3**）厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS: Japan Nosocomial Infection Surveillance）が発表している感受性データでは肺炎球菌の非髄膜炎判定では感受性率は 97.9% であり PRSP は思っているより少ない。内服判定でも 70.9% である。（JANIS では髄膜炎判定しか公表していないため，中間耐性率は不明）髄膜炎は重症感染症でない限り，アモキシシリンで失敗するリスクは高くないのだ。また頻度としても結合型肺炎球菌ワクチンの普及により PRSP は減っており，さらに日本でも小児への定期接種化後，IPDs は減ってきている [5, 6]。

・インフルエンザ菌

インフルエンザ菌というと，いわゆる Hib（*H. influenzae* type b）を思い浮かべる人がいるだろう。確かに結合型 Hib ワクチンが普及する以前，我々は Hib による細菌性髄膜炎をはじめとする重症感染症を最も恐れていた。しかし，定期接種化された現在において，Hib の侵襲性感染症はほとんど見なくなってきた [7, 8]。今や我々の敵は非莢膜型インフルエンザ菌（non-typeable *H. influenzae:* NTHi）である。インフルエンザ菌には a-f の莢膜型があり，莢膜型 b が Hib である。莢膜を持たない株を NTHi と呼ぶ。NTHi は上気道の常在菌で，中耳炎や COPD 患者の肺炎の重要な起炎菌の一つである。インフルエンザ菌はアモキシシリン（アンピシリン）への感受性とβラクタマーゼの産生の有無によりβラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性（BLNAS: β-lactamase negative ampicillin sensitive），βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性（BLPAR: β-lactamase positive ampicillin resistant），βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（BLNAR: β-lactamase negative ampicillin resistant），βラクタマーゼ産生アモキシシリンクラブラン酸耐性（BLPACR: β-lactamase positive amoxicillin-clavulanate resistant）に大きく分類される。（**表 4**）BLNAS はいわゆるアモキシリン感受性菌である。BLPAR はβラクタマーゼを産生し，アモキシシリンに耐性となるが，βラクタマーゼ阻害薬配合剤（アモキシシリンクラブラン酸など）には感受性である。米国のインフルエンザ菌のおよそ半数が BLPAR である。（気道感染症の第二選択抗菌薬がアモキシシリンクラブラン酸となる大きな理由の一つである）一方，日本では BLPAR 分離頻度は多くない。（6-9%）[9] 日本で問題になるのはβラクタマーゼ非産生の BLNAR である。日本で分離されるインフルエンザ菌の約 50% が BLNAR である [9]。BLNAR の耐性機序は PBP3 の変異である。PBP3 をコードする遺伝子（*ftsI*）上の 1 か所にのみ変異を有する low BLNAR とそれ以外の BLNAR に分けられる。一般の検査室レベルではアンピシリンの MIC 値 2μg/mL を low BLNAR，≧ 4μg/mL を BLNAR とすることが多い。そして，βラクタマーゼも産生し，PBP3 にも変異を持つのが BLPACR である。

・モラキセラ

気道感染症の 3 大起炎菌というと，肺炎球菌，インフルエンザ菌とともに必ず名前が挙がってくるモラキセラである。世

表 3．肺炎球菌のペニシリンに対するブレイクポイント（μg/mL）

感染巣	感受性（S）	中等度耐性（I）	耐性（R）
髄膜炎	≦ 0.06	—	≧ 2
非髄膜炎（静注）	≦ 2	4	≧ 8
非髄膜炎（内服）	≦ 0.06	0.12-1	≧ 2

表 4．インフルエンザ菌のアンピシリン感受性による分類

	βラクタマーゼ産生の有無	アンピシリンの MIC（μg/mL）	備　考
BLNAS	なし	≦ 1	
BLPAR	あり	≧ 4	米国に多い
BLNAR	なし	≧ 4	日本に多い
Low BLNAR	なし	2	PBP3 変異の数が少ない
BLPACR	あり	≧ 4	アモキシリン・クラブラン酸に耐性

BLNAS: β-lactamase negative ampicillin sensitive
BLPAR: β-lactamase positive ampicillin resistant
BLNAR: β-lactamase negative ampicillin resistant
BLPACR: β-lactamase positive amoxicillin-clavulanate resistant

界三大珍味や三国志，果ては〇〇の三徴など，何かと「三」をつけたがるが，殊，気道感染症におけるモラキセラについては末席も末席で，正式には 2 大起炎菌 with モラキセラとした方が的確なくらいである。モラキセラといえば，内因性にβラクタマーゼを産生するため，一般的にβラクタマーゼ阻害薬配合剤での治療が推奨される。では3大起炎菌という名のもとにエンピリカルな治療対象にというと，ほとんどその必要性はない。その理由は頻度が他起炎菌に比べて多くないこと，そして重症度が高くないことである。後述の中耳炎の項でも触れるが，モラキセラの中耳炎の自然軽快率は 80% であり，かつ重要な合併症である乳突蜂巣炎を通常起こさない[10]。また，肺炎に関しても小児感染症の成書と呼ばれる Feigin & Cherry や Long の“Community-Acquired Pneumonia”の項に *Moraxella catarrhalis* の文字はないのである。肺炎の原因になることはゼロではない。時に菌血症を合併する例も遭遇する。しかしそれは非常にまれである。つまりモラキセラに関して通常の初期治療では必要なく，改善しないその時に，「そういえばモラキセラって…」と思いを馳せるくらいでよい。

・GAS

ペニシリン耐性の GAS はない。ゆえに GAS の治療失敗は通常あり得ない。それくらいシンプルに考えてよい。

・黄色ブドウ球菌

ペニシリンが開発・使用開始された1940年代において，黄色ブドウ球菌はペニシリンで治療可能であった。しかしプラスミド依存性のペニシリナーゼ産生株がすぐに拡がり，今では JANIS で報告される50% 以上の黄色ブドウ球菌がペニシリン耐性である。そのため，通常アモキシシリンを含むペニシリン系抗菌薬を黄色ブドウ球菌が原因となる感染症の初期治療には使用しない。皮下膿瘍やリンパ節膿瘍から穿刺された膿から黄色ブドウ球菌が分離され，仮にペニリシンに感受性であっても，ペニシリナーゼ産生の有無を2つ以上の方法で確認することが推奨されているため，安易に感受性結果のみに頼って治療することも危険である。ちなみに MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）の耐性獲得機序は PBP の変異であり，βラクタマーゼ阻害薬配合剤を使用しても感受性は回復しない。

感染巣から考えるアモキシシリンの立ち位置

・中耳炎

30mg/kg/ 回のアモキシシリンを服用すると，中耳内のアモキシシリン濃度は 4-7μg/mL に到達する。これは内服の PRSP のブレイクポイントを 2-3 倍超える値である[11, 12]。そのため，耐性菌であったとしても高用量のアモキシシリン（80-90mg/kg/day）では中耳炎の治療が可能であるという臨床データがある[10, 13]。そのため，肺炎球菌をターゲットに考えた場合は高用量のアモキシシリンで中耳炎の治療はほとんどの場合可能である。一方，インフルエンザ菌の治療に関しては結構難しい。NTHi は結合型肺炎球菌ワクチンが普及している国々では，肺炎球菌と並び，中耳炎の重要な起炎菌として君臨している。上述した通り，BLPAR が多い米国のデータが使用しにくい。一方で日本では BLNAR による中耳炎に対する治療データは乏しい。PBP3 の変異という耐性機序からは PRSP と同様に初期は高用量アモキシシリンで対応可能であると考えている。そこで中耳炎の原因を占める割合と自然軽快率を考慮する。（**表 5**）インフルエンザ菌は 3 割（最近のデータでは最大でも 5 割）を占めるとしても，自然軽快率は 50% 程度であるため，治療が必要な対象の数自体多くはない（15-25% 程度）。また BLPAR が原因であっても，自然経過率 50% ×インフルエンザ菌が占める割合 30% × BLPAR が占める割合 9% ＝ 1% 強であり，中耳炎全体でも治療（この場合アモキシシリンクラブラン酸など）を必要とする頻度は少ない。モラキセラに関しては上述した通り，言わずもがなであり，初期から考慮する起炎菌ではない。

・肺炎

小児の肺炎の起炎菌評価は思いのほか難しい。願わくば，良質な喀痰を採取し，そこから分離された菌を治療対象とす

るべきであるが，小児では喀痰の喀出自体難しく，現実的ではない。巷では鼻咽頭培養で代替する方法も用いられているが，先に挙げた成書でも明確に否定されているか，言及すらされておらず，役に立たない。そういう中で小児肺炎の疫学というのは，その高い疾病負荷のわりに今まではっきりわかっていなかった。EPIC（The Etiology of Pneumonia in the Community）研究という米国 CDC が中心になって行った多施設共同のコホート研究がその事態をある程度はっきりさせてくれた。この研究は入院した肺炎症例全例にウイルス PCR や血液，胸水 PCR，培養，血清学的検査を行い，2 名以上の小児放射線専門医が胸部単純レントゲン写真も読影した，現時点で，世界で最高レベルの小児肺炎の疫学データである[14]。その結果，およそ 80% の肺炎はウイルスが原因と判明し，5 歳以上で 2 割程度に*Mycoplasma pneumoniae*（以下マイコプラズマ）が原因であることが分かった。（**表 6**）そして肺炎球菌は全体の 4% に過ぎなかった。このデータはかなり有用で，我々の実臨床の実感とも非常にマッチする結果であった。肺炎球菌を考慮するならば，非髄膜炎患者であれば多くの場合アモキシシリンで治療可能であり，かつ，年長児以降ではマイコプラズマを考慮した検査（LAMP 法などの核酸増幅検査が望ましい）を行ったうえで，マクロライド系抗菌薬で治療するというプラクティスが可能である。

・咽頭炎

咽頭炎は小児科外来受診患者中 6-8% を占める重要な疾患である。そのうち，ほとんどがウイルス性であるが，治療は必要な GAS 咽頭炎は流行期で 20-30% といわれている[15,16]。つまり咽頭炎の多くの原因は他の上気道感染症と同様にウイルス感染症であり，その中から GAS 感染症を見つけ出すことが重要である。この命題は簡単なようで非常に難しく，誌面の関係から多くを語ることはできないが，最低限 GAS 咽頭炎らしさとウイルス性咽頭炎らしさ（**表 7**）を評価し，事前

表 5．中耳炎の原因菌と自然軽快率[18]

原因菌	占める割合（%）	自然軽快率（%）
肺炎球菌	25-50	20
インフルエンザ菌	15-30	50
モラキセラ	5-20	80

※インフルエンザ菌は NTHi（non-typeable *H. influenzae*）

表 6．小児の肺炎入院症例の原因微生物（EPIC study より一部改変）

年齢	1 位	%	2 位	%	3 位	%	4 位	%	5 位	%
小児全体	RSV	28	ライノ	27	HMpV	13	アデノ	11	マイコ	8
2 歳未満	RSV	42	ライノ	29	アデノ	18	HMpV	14	PIV	7
2-4 歳	RSV	29	ライノ	25	HMpV	17	アデノ	9	PIV	8
5-9 歳	ライノ	30	マイコ	16	HMpV	10	Flu	9	RSV	8
10-17 歳	マイコ	23	ライノ	19	Flu	11	RSV	7	他	4

RSV: RS ウイルス，ライノ : ライノウイルス，HMpV: ヒトメタニューモウイルス，アデノ : アデノウイルス，PIV: パラインフルエンザウイルス，マイコ : マイコプラズマ，Flu: インフルエンザウイルス

表 7．GAS 咽頭炎らしさとウイルス性咽頭炎らしさ

GAS 咽頭炎らしい		ウイルス性咽頭炎らしい
・突然発症	・発熱，頭痛，嘔気腹痛	・結膜炎，鼻水，咳，下痢，嗄声，
・5-15 歳	・扁桃炎症，白苔付着	・アフタ様口内炎，
・冬～初春	・軟口蓋点状出血	・ウイルス性発疹
・GAS 曝露歴	・頸部リンパ節腫脹	
	・猩紅熱様発疹	

確率の高い患者に対して GAS 迅速検査を行うというプラクティスが重要である。ひとたび GAS 感染症と診断したならば行動はいたってシンプルである上述した通り，ペニシリン耐性の GAS は存在しないわけで，アモキシリンを選択すればよい。抗菌薬服用のアドヒアランスおよび効果が検討されたレジメにアモキシリン 50mg/kg/day 分 1 を 10 日間というプラクティスがあり，PKPD 的な観点からはベストとは言えないが，実臨床に即した形で米国の咽頭炎診療ガイドラインでも推奨されている方法である [15]。

・蜂窩織炎・リンパ節炎

蜂窩織炎，リンパ節炎など表層の感染症の原因は S & S と覚える。*Staphylococcus aureus* と *Streptococcus pyogenes* の頭文字から取った覚え方で，要は黄色ブドウ球菌と GAS である。黄色ブドウ球菌には上述した通りアモキシシリンを初期選択しにくいペニシリナーゼの問題がある。そのため，これらの感染症を考慮した場合には後述する第一世代セフェム系抗菌薬であるセファレキシンを選択する。

・尿路感染症

尿路感染症は小児では乳幼児の気道症状，消化器症状のない持続する高熱として現れる。このような患者に対して尿検査を行い白血球尿および細菌尿を証明し尿路感染症の診断をつける。最も重要な起炎菌は大腸菌である。大腸菌は地域によって感受性にばらつきがあるが，JANIS のデータではアンピシリンの感受性率は 50% 弱であり，やはりエンピリックには選びにくい。また，通常のプラクティスでは基本的に入院して点滴静注を行うことが多い疾患であり，筆者は発熱性尿路感染症の初期治療を外来で開始することはない。

ここでアモキシシリン以外に小児科外来で使用する可能性が高い抗菌薬について説明する。

セファレキシンが必要な時

セファレキシンは第一世代セフェム系抗菌薬である。ほぼ同じようなスペクトラムを持つ薬剤にセファクロルがある。両者はともに生体利用率が高く，内服で非常に使いやすい薬である。世界的にはセファレキシンの使用実績が多く，臨床研究も多い。また添付文書上最大投与量が 100mg/kg/day まで使用可能であり（セファクロルは最大 40mg/kg/day），筆者はセファレキシンを好んで使用している。セファレキシンのスペクトラムは，アモキシシリンに比べ，黄色ブドウ球菌やさらに多くの Gram 陰性桿菌に対する感受性がある。一方でセフェム系全般的にそうであるが腸球菌への感受性がない。小児科外来でのセファレキシンを使用すべきターゲットは上述の S & S であり，それらが原因になる疾患であるリンパ節炎や蜂窩織炎が治療ターゲットになる。

アジスロマイシンが必要な時

アジスロマイシンはマクロライド系抗菌薬である。アモキシシリンやセファレキシンでもカバーできない外来で重要になる起炎菌は，マイコプラズマ，百日咳菌および *Campylobacter jejuni* や *Salmonella* spp. などの感染性胃腸炎の原因になる菌である。マイコプラズマは上述した通り，年長児の肺炎の重要な起炎菌である。マイコプラズマの臨床診断は難しく，検査も確度が高いものは限られている。迅速性に富むかどうかは施行する施設によると思われるが，LAMP 法などの核酸増幅検査で感度・特異度ともに高い検査を推奨する。昨今マクロライド耐性マイコプラズマが問題になるが，基本的に初期治療はマクロライドから始めるべきである。また百日咳は新生児や早期乳児で特徴的な咳嗽を呈し，時に肺炎，肺高血圧や脳症などを起こし死亡する可能性があるワクチンで予防可能な疾患である。感染症法 5 類全数把握疾患にもなり，診断も LAMP 法など確度が高い検査が使用できるようになった今，日本における本当の疾病負荷が明らかになってきている。百日咳に対するマクロライドは感染者の治療効果は期待できないが，周囲への感染伝播抑制効果がある。そのため特に慢性咳嗽など百日咳を疑った場合には積極的に診断し，できるだけ早期に治療を開始すべきである。（発症 21 日間を過ぎると伝播抑制も期待できない。）最後に感染性胃腸炎であるが，大前提としていくら細菌性腸炎であっても基本的には抗菌薬は必要ないことは覚えておくべきである。*C. jejuni* に対する抗菌薬治療はおよそ 1 日症状を短縮するといわれており，患者と相談したうえで希望した場合は筆者は処方している [17]。

そもそも抗菌薬は必要か？

さて，小児科外来診療において，なぜアモキシリンか?という話題を中心に話を進めてきたが，細菌感染症に対して使うなら!という前提を忘れてはいけない。小児科外来に受診する発熱や気道症状のある患者の多くがウイルス感染症であり，自然治癒が期待できるためである。抗菌薬が本当に必要かどうか?という命題はさらに深く議論が必要であるため割愛するが，筆者の外来診療における抗菌薬の立ち位置のイメージは**図 2** で示した通りである。

図 2．小児外来診療全体における抗菌薬必要性のイメージ

文献

1) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, et al. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J Glob Antimicrob Resist 2016; 7: 19-23.
2) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). J Infect Chemother 2019; 25: 22-27.
3) Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. JAMA 2016; 315: 1864-1873.
4) Vaz LE, Kleinman KP, Raebel MA, et al. Recent trends in outpatient antibiotic use in children. Pediatrics 2014; 133: 375-385.
5) Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 16-20.
6) 宇田 和宏，森川 和彦，伊藤 健太，他．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.
7) Nakamura R, Togashi T. Population-Based Incidence of Invasive Haemophilus influenzae and Pneumococcal Diseases before the Introduction of Vaccines in Japan. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 1394-1396.
8) Shinjoh M, Yamaguchi Y, Iwata S. Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013-2015-3-5 years after the wide use of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae conjugated vaccines. J Infect Chemother 2017; 23: 427-438.
9) Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of Haemophilus influenzae and patients′ background factors. J Infect Chemother 2015; 21: 247-256.
10) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013; 131: e964-999.
11) Harrison CJ, Welch DF. Middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 657-658.
12) Seikel K, Shelton S, McCracken GH, Jr. Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 969-970.
13) Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. Am Fam Physician 2007; 76: 1650-1658.
14) Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med 2015; 372: 835-845.
15) Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55: 1279-1282.
16) Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. JAMA 2005; 294: 2315-2322.
17) Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. Clin Infect Dis 2007; 44: 696-700.
18) Siegel RM, Bien JP. Acute otitis media in children: a continuing story. Pediatr Rev 2004; 25: 187-193.

日本小児臨床薬理学会雑誌　第32巻　第1号　2019年

患者さんに納得してもらうために 小児科外来における抗菌薬の適正使用と患者さんの納得を得るためのコミュニケーション

白岡　亮平
医療法人社団ナイズ

Outpatient Antibiotic Stewardship and How to Communicate with Patient's Parents at Pediatric Clinic

Ryohei Shiraoka
Medical corporation NYS

抗生剤の適正使用において起こる問題には，1）医療従事者と患者・保護者との情報格差，2）コミュニケーション手法，技術，3）医療アクセスの問題が根底にある。患者・保護者の一番の受診目的は，「不安な状況を早く改善してほしい」ということである。そのために，医療従事者は，医学的に適切な診断，治療を説明するが，多くの保護者にとっては，その説明を受け入れることのできる知識・精神状態になっていないことが多い。そして，多くの小児科医は，「抗菌薬を出してほしい」，「抗菌薬を使用しなかったから，治りが遅かった」といった保護者の訴えに直面することが多く，それに対して，抗菌薬の適正使用について説明するが，納得してもらえないケースも多いのが現状である。医療従事者は，医学的に適切な説明をする前に，患者・保護者が説明を受け入れることができる状態にすることを優先的に考える必要がある。特に児が疾病に罹患をしている時の保護者の不安は計り知れず，その不安に共感し，耳を傾け，児のケアに対してねぎらいの言葉をかけ，不安の解消と信頼形成がない限りは，医療従事者の言葉は届くことはない。大きな不安の中，専門的な馴染みのない話をされたときに，不安は増大し，時に，保護者自身の信じる診断，治療のみにとらわれ，医療従事者の診断，治療への「拒絶」にまで発展するケースがあるため，注意が必要である。また，医療従事者は，患者・家族との間に大きな情報格差があることを前提に，時間をかけて教育する過程を踏み，時間的，手法的に多角的に行う必要がある。特に，その人の段階に合わせた継続的な情報提供と，ともに答えを導くコーチングの手法が重要である。フリーアクセスという日本の医療環境は，診断，治療，教育が断片化しやすい状況であるが，医療機関がかかりつけ医として，患児・家族との信頼関係を構築し，継続診療を通した教育の提供を重要視する必要がある。また，教育において，最も効果が低い手法は「教える」ことで，最も効果の高い手法は「気づいてもらう」ことである。医療従事者が，「教える」ではなく，患者さんに「気づいてもらう」ために，テキスト，音声，画像，動画などの手法，場所，時間，媒体を多様化し，さらには，個別とポピュレーションアプローチを組み合わせた，「自然と気づく」ことのできるヘルスリテラシーの教育向上の全体設計を医療従事者が戦略的に行う必要がある。

抗菌薬への保護者の思いを聴く

前田　雅子
まえだ耳鼻咽喉科クリニック

Parents′ feeling about antibiotics

Masako Maeda
Maeda Otorhinolaryngology Clinic

耳鼻咽喉科領域は，薬剤耐性対策（AMR）の実施が比較的難しいと言われている。理由として，1）他科で難治と診断された後に受診する例が多いこと，2）患者・保護者から抗菌薬の要望が根強いこと，3）抗菌薬と無関係に治癒した場合でも，あたかも抗菌薬によって治癒したと誤解されやすいことがあげられる。なかでも，限られた日常の診療時間の中で，保護者の不安や思い込みに基づく誤解を解くことは難しいと感じているが，より適正な抗菌薬使用に向けた取り組みに向き合っている。私たちは，13 年前，抗菌薬の判断・選択のためグラム染色を導入した。一連の行程は，（1）検体採取（医師），（2）染色と観察（薬剤師），（3）起炎菌推定と抗菌薬の提案（薬剤師から医師へ）である。さらに，薬剤師は患者とその家族にも染色結果の画像を示し，推定される起炎菌の種類や，抗菌薬処方の根拠（処方しない理由や選択の理由）を説明している。これまで，延べ 13,000 人以上の患者で実施した結果，抗菌薬の処方件数は約 7 分の 1 に減少した一方，治療期間は短縮し，医療費の削減につながった。一定の科学的根拠に基づいて，推定される菌種や抗菌薬選択の根拠を説明したことが，保護者の理解を促し，保護者からの抗菌薬要望の減少，患児の着実な服薬につながったと推測された。そこで，私たちは，グラム染色画像を使った説明が保護者の抗菌薬（の治療）に対する理解や適正使用，受療行動に与えた変化を明らかにするため，インタビュー調査を実施した（現在も進行中）。対象者として，グラム染色画像を使った説明を複数回受け，継続して当院に通院されている患児の保護者 20 人を選択した。インタビューは主に抗菌薬に対する考え方や思い，画像を見てからの行動の変化などをインタビューガイドに基づき半構造的な個別インタビューで実施した。今後，質的研究方法の一つである修正版グラウンテッドセオリー・アプローチ法（m-GTA）で詳しい解析を行う予定である。保護者から得られたインタビューデータの逐語録からは，グラム染色を初めて見たときの驚き，細菌感染と抗菌薬の関係を理解していく過程，さらには医療機関による治療方針の違いに対する戸惑いなど，率直な気持ちや考えが読み取れた。本講演では逐語録から得られた保護者の言葉から，保護者の考え方や思いを抜粋し考察・紹介したい。

山口県内の薬剤師における AMR の認識と今後の課題

三浦　哲也
アップル薬局

Recognition and future challenges of AMR in Phamacists in Yamaguchi Prefecture

Tetsuya Miura
Apple Pharmacy

2016 年 4 月 5 日に日本として初めての行動計画となる「薬剤耐性（AMR）アクションプラン」が決定された。その AMR アクションプランが決定され 2 年が経過したが，日々抗菌剤を取り扱う我々薬剤師にどの程度浸透しているのかを調査した報告がない。そこで 2018 年 4 月から 6 月，山口県薬剤師会の会員薬剤師を対象に，AMR の認識と現時点での活動状況に関するアンケート調査を行うこととした（山口県薬剤師会倫理審査委員会承認番号：18-02）。会員総数 2580 名（2018 年 4 月 23 日現在；病院・診療所等の院内 581 名，保険薬局 1754 名，その他 245 名）のうち 708 名（回収率；全体 27.4%，病院・診療所等の院内 26.0%，保険薬局 31.1%，その他 4.9%）から回答が得られた。その結果, AMR という言葉はほとんどの薬剤師（93.7%）に認知されていたが，AMR リファレンスセンターに関してはわずか 1 割程度（10.6%）しか認知されていなかった。そして厚生労働省等が作成している AMR 対策の啓発資材（ポスターやリーフレット）は，機動戦士ガンダムを起用したポスターは唯一過半数（57%）に認知されていたが，その他の啓発資材についてはいずれも低い結果となった（7 ～ 28%）。

また，啓発資材を実際に活用している薬剤師はいずれも 5% 以下に留まった。また，AMR 対策として既に行動を起こしている薬剤師が 9.7%いることもわかった。具体的な内容としては，病院・診療所等の勤務薬剤師はデ・エスカレーション療法の提案や ICT（感染制御チーム）・AST（抗菌薬適正使用支援チーム）への参画といった院内におけるチーム医療の一員として活動していた。保険薬局の勤務薬剤師では，薬局内にポスターの掲示やリーフレットの配布等を行ったり，処方された抗菌剤を自己判断による中断や服用量の加減しないことや残った抗菌剤を自己判断で服薬しないことを患者に啓発したりしていた。そして AMR 対策としてアイデアはあるができないと回答している理由として，双方の勤務薬剤師とも医師との連携を理由にあげているものが多かった。薬剤師に AMR アクションプランの認識が広がれば，自ずと行動を起こす薬剤師の数も増えてくる。そのような流れができれば，他職種へそして社会への大きな波及効果があるものと期待される。謝辞本調査にご尽力頂きました山口県薬剤師会の皆さま，並びにご回答頂きました山口県薬剤師会会員の皆さまに心より感謝申し上げます。

ランチョンセミナー１

・小児 AD/HD 治療薬の現状と今後の開発

佐々木　剛

ランチョンセミナー 1

小児 AD/HD 治療薬の現状と今後の開発

佐々木　剛
千葉大学医学部附属病院 こどものこころ診療部

Current situation of childhood AD/HD therapeutic drug and future development

Tsuyoshi Sasaki
Department of Child Psychiatry, Chiba University Hospital

はじめに

「鉢もお皿もご馳走も，一度にどっとガチャンガチャン・・・」ドイツの精神科医ハインリッヒ・ホフマンの絵本「ぼうぼうあたま」の中から「ぎょうぎのわるいフィリップ」[1] の一節である。AD/HD（Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder）のモデルとして語られることの多いこのストーリー，ホフマンはこのような話を紙に書き出し病家のこどもに懸命に話し，仲良くなってようやく薬を飲んでもらっていたという。ドイツ人の発明したこども向け「十戒」とも評されるこの絵本から小児 AD/HD 治療薬の現状と今後の開発について考察する。

AD/HD の評価

小児 AD/HD の臨床評価として最も用いられるものは ADHD-RS- Ⅳ [2]，DSM- Ⅳ -TR[3] の AD/HD 診断基準と合わせ不注意症状・多動 / 衝動症状の 18 項目をそれぞれ 0―3数値評価したものである。奇数番号の質問が不注意症状，偶数番号の質問が多動・衝動症状の強さを示し，パーセンタイル値に変換評価するが，記載者の状態がどのようなものかを評価する必要がある。例えば母がうつ病，父が無関心なども考慮する。このため，AD/HD が疑われた場合で ADHD-RS- Ⅳを使用する場合は，こどもに関わる複数の関係者からの評価を総合的に評価し診断を考える必要がある。同じく WISC-4[4] など知的発達検査においても，こどもがどのような状況で検査を実施されたのかを考える必要がある。

鑑別と治療

AD/HD と類似した不注意 / 多動症状を示す疾患と問題を考える必要がある。自閉スペクトラム症の鑑別には PARS[5] や AQ[6]，ASQ[7]，社交不安症には L-SAS-CA[8]（Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents），心的外傷後ストレス障害には IES-R[9]（Impact of Event Scale-Revised），うつ病性障害には DSRS-C[10]（Birleson′s depression self-rating scale for children: DSRS-C）を使用することも一例であろう。正確な病歴聴取と状態評価で初めて AD/HD の薬物治療が選択肢の一つとなる。

AD/HD の背景をさらに探る

Biedermanら[11] の研究をはじめ，家族歴も診断・評価にとって重要である。成人期は AD/HD の不注意症状が残存しやすい[12] ことを考えれば，児の家族の不注意の有無を検討すべきだろう。また，Harpinら[13] の2年間の観察期間による転帰研究では，AD/HD 児に適切治療介入がなされなければ，自尊心・社会機能に影響すると報告されている。Biedermanら[11] は，こどもの AD/HD の半数以上に反抗挑戦性障害，二割以上に気分障害，不安障害が，成人期の AD/HD の半数以上に不安障害，二割以上に反社会性障害，気分障害，アルコール / 薬物依存が併存していると報告している。多くは二次障害と考えられ積極的な治療介入が必要である。

AD/HD 治療の現状

稲田ら[14] の精神疾患の薬物療法ガイドでは，AD/HD 治療では，適切な評価の上，まずは学校や育児支援をはじめ療育的（認知行動療法的）対応が必要とし，その上で中枢神経刺激薬，選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，アルファ作動薬等による薬物治療が導入されると述べている。Seixasら[15]の国際的なガイドラインをシステマティックレビューした文献では，Methylphenidate，Dexamphetamine，Methylphenidate MR，Atomoxetine，Mixed amphetamine salts，Lisdexamphetamine，三環系抗うつ薬，Bupropion，Clonidine，Guanfacine，Modafinil を AD/HD の推奨薬物治療としている。（ただし 2019 年 1 月現在では Methylphenidate，三環系抗うつ薬，clonidine，modafinil は適応外，Dexamphetamine，Mxed amphetamine salts，Lisdexamphetamine，Bupropion は本邦未承認薬。）一方，Chanら[16] の AD/HD 治療のシステマティックレビューでは，各有害事象に留意した上で，他の精神障害，物質使用障害合併時の治療法研究推進が必要と述べている。

今後の AD/HD 治療開発のために

Clinical Trials.gov（https://clinicaltrials.gov）に Attention deficit and Hyperactivity disorder（AD/HD)と検索すると 1111 件の臨床試験が該当，さらにキーワードを Recruiting，Interventional，Child（birth－17）で絞ると 96 件の臨床試験が該当する。AD/HD の治療選択肢が不十分であることを示すひとつである。一方，医薬品の開発プロセスにおいて Drug Candidate Selection，非臨床試験，臨床試験を経て承認申請・審査・発売となるまで，最短でも 10 年は必要 [17] である。前臨床から承認までの開発コストも増加 [17] しており，特に精神医学領域では，魔の川（Devil River），死の谷（Death Valley），淘汰の海（Darwin's Sea)の問題が生じる場合がある。それはなぜか。

診断基準と創薬を考える

AD/HD を DSM-Ⅳ-TR と DSM-5[18] の診断基準から考察する。DSM-Ⅳ-TR では「広汎性発達障害ではうまく説明されない」としたが，DSM-5 ではその記載が無くなり，併存症の項目に「注意欠如・多動性障害に併発するかもしれない他の障害として，強迫症・チック症群，および自閉スペクトラム症などがあげられる」となった。DSM-Ⅳ-TR では「社会的，学業的または職業的機能において，臨床的に著しい障害が存在する」としていたが，D SM-5 では「社会的，学業的または職業的機能を損なわせているまたはその質を低下させている」となった。DSM-Ⅳ-TR では「症状のいくつかが 7歳以前に存在」としていたが，DSM-5 では「症状のうちいくつかが 12 歳になる前から存在」となった。AD/HD の診断基準でもこれだけ異なる。さらに DSM-Ⅳ-TR の心的外傷後ストレス障害の診断基準のうち，持続的な過覚醒症状において，「怒り・集中困難・警戒心・驚愕反応」の項目がある。一見しただけでは AD/HD 様に見えるかもしれないだろう。また，こどもの AD/HD の半数以上に反抗挑戦性障害，二割以上に気分障害，不安障害が併存するとの報告も，「併存する障害なのか」「病態の本質はどちらか」を再検討する必要がある。つまり AD /HD 治療薬の開発において，自閉スペクトラム症，不安障害（心的外傷後ストレス障害など），気分障害，依存症・物質使用障害と症状や困難性が重なることを理解し想像した上で，魔の川，死の谷，淘汰の海を乗り越えなければならない。ぎょうぎのわるいフィリップの一節から，AD/HD 以外の問題をどれほど想像できるかということである。

ドラッグリポジショニング

新薬の承認数とともに研究開発投資額も緩やかに減少する中，ドラッグリポジショニングが注目を集めている。すでに効能を持つ既存の薬剤から新規疾患への関与を発見する手法で，米国をはじめドラッグリポジショニングの関連論文は増加しており [19]，その一部の薬剤では医薬品の開発プロセスの期間を短縮し，開発費用を軽減できる。グアンファシン塩酸塩徐放錠（インチュニブⓇ）も，主成分は即放性製剤として降圧剤と使用された成分を徐放性製剤化したドラッグリポジショニングにより開発された [20] ものである。

連携の推進と医療用ビッグデータの活用

製薬企業が単独で開発から創薬シーズそして開発という「閉鎖的イノベーション（自前主義）」から，産・学・官・ベンチャーによる「オープンイノベーション」の重要性が高まっている [21]。ドラッグリポジショニングとともに注目されるのが医療用ビッグデータの活用である。例えば MID-NET® [22] は，電子カルテ，レセプト等の情報データベースから匿名化・統計処理をし，データセンターにおいて統合処理システムを構築する。それらのデータから，産・学・官・ベンチャーそれぞれ想像力を持って新たな発見をすることがアンメットメディカルニーズに応える一つとなるだろう。

おわりに

本庶佑先生は，学内の講演にて「これからは不安を和らげる『不安除去型』の医療も人を幸福にするという意味で同じくらい重要だ。」と述べられた [23]。AD/HD をはじめ AD/HD 様に見える様々な状態・疾患に対し，健康とは何かを考えることが医療者の矜持であり，それこそがアンメットメディカルニーズに応えていくことに他ならない。

利益相反の報告

開示すべきの佐々木剛の COI（2014 年 4 月より 2019 年 1 月）：大塚製薬，共和薬品，グラクソスミスクライン，塩野義製薬，シャイアージャパン，第一三共，大正製薬，田辺三菱製薬，日本イーライリリー，ノバルティスファーマ，ヤンセンファーマより，発表者に講演謝金・研究助成金があります。

文献

1) ハインリッヒ・ホフマン，伊藤庸二（訳）．ぼうぼうあたま．銀の鈴社 1936.
2) DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, & Reid R, 2008. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation (H. Ichikawa & Y. Tanaka, Trans.). Akashi-shoten, Tokyo, Japan. (Original work published 1998) In Japanese of Psychoeducational Assessment 2006; 24: 172-178.
3) Journal of Psychiatric Press, Washington DC. American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American
4) David Wechsler. Wechsler Intelligence Scale for Children ® -Fourth Edition (WISC ® -IV) (K. Ueno, K. Fujita, H. Maekawa, T. Ishikuma, H. Dairoku & O. Matsuda, Trans.). 2010 Nihon Bunka Kagaku-sha, Japan. (Original work published 2003)

5) 辻井正次，行廣隆次，安達潤，市川宏伸，井上雅彦，内山登紀夫．日本自閉症協会広汎性発達障害評価尺度（PARS）幼児期尺度の信頼性・妥当性の検討．臨床精神医学 2006; 35: 1119-1126.
6) 若林明雄．自閉症スペクトラム指数（AQ）日本語版を使用するための基礎知識 一般成人用ならびに児童用について（解説）児童青年精医と近接領域 2012; 53: 293-298.
7) 大六一志，千住淳，林恵津子，東條吉邦，市川宏伸．自閉症スクリーニング質問紙（ASQ）日本語版の開発．自閉性障害のある児童生徒の教育に関する研究 独立行政法人国立特殊教育総合研究所分室 2004; 7: 19-34.
8) 岡島義，福原佑佳子，秋田久美，坂野雄二．Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents（LSAS-CA）日本語版の作成．児童青年精医と近接領域 2008; 49: 531-540.
9) Asukai N, Kato H, Kawamura N et al. Reliability and validity of the Japanese-language version of the Impact of Event Scale-Revised (IES-R-J): Four studies on different traumatic events. J Nerv Ment Dis 2002; 190: 175-182.
10) Birleson P. The validity of depressive disorder in childhood and the development of a self-rating scale: a research report. J Child Psychol Psychiatr 1981; 22: 73-88.
11) Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. Biol Psychiatry 2005; 57: 1215-1220.
12) Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry 2000; 157: 816-818.
13) Harpin V, Mazzone L, Raynaud JP, Kahle J, Hodgkins P. Long-Term Outcomes of ADHD: A Systematic Review of Self-Esteem and Social Function. J Atten Disord 2016; 20: 295-305.
14) 稲田俊也，稲垣中，伊豫 雅臣，尾崎 紀夫．精神疾患の薬物療法ガイド 星和書店 2008.
15) Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychopharmacol 2012; 26: 753-765.
16) Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review.
JAMA 2016; 315: 1997-2008.
17) 八木崇，大久保昌美．医薬品開発の期間と費用 JPMA News Letter 2010; No.59.
18) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Washington, DC. 2013
19) 辰巳 邦彦. ドラッグ・リポジショニングと希少疾患イノベーション 政策研ニュース 2012; 35.
20) 佐々木剛．小児期 AD/HD に対するグアンファシン塩酸塩徐放錠（インチュニブ®）治療ー症例を中心にー 日本臨牀 2018; 76: 626-631.
21) 多田正世．第 27 回製薬協政策セミナーパネリスト講演 3 研究開発型製薬産業の取組と今後の課題．JPMA NEWS LETTER 2015; No.170 Top News
22) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．MID-NET（Medical Information Database Network）https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html
23) NHK 科学文化部 https://www.scoopnest.com/ja/user/nhk_kabun/1048153549937373184-

ランチョンセミナー２

・患者にとって飲みやすい製剤，扱いやすい製剤をめざして

倉田なおみ

ランチョンセミナー 2

患者にとって飲みやすい製剤，扱いやすい製剤をめざして

倉田　なおみ
昭和大学薬学部 社会健康薬学講座社会薬学部門

Working fowards developing a formula for easy swallowing and handling

Naomi Kurata
Division of Social Pharmacy, Department of Healthcare and Regulatory Sciences, School of Pharmacy Showa University

手指に運動障害を有する患者が上手に薬を飲むことができないことは想像できる。しかし，手指に障害がなく薬を自分で管理している 20 歳以上の患者に対し，内服薬の服薬に関する調査をしたところ，30%が薬の扱いにくさや飲みにくさを感じたことがあった。若年者であっても服薬アドヒアランスの確認が必要である。

錠剤が飲みにくい場合，昔から錠剤をつぶすことが当たりまえになっている。しかし，錠剤の成分は耐え難い苦みやにおいがあるものが多く，周囲にフィルムを巻いてそれをマスクしている錠剤は多い。つぶした薬をお粥に混ぜて食べさせたりすると，そのフィルムが壊されるためにその味，においがもろに出て拒食にもなりかねない。口腔内崩壊錠は口腔内で崩壊させるように製造されているため，味・においが必ずマスクされており，安心して投与できる剤形である。

経管投与の場合にも錠剤がつぶされるが，錠剤の代わりに使用した細粒剤や顆粒剤，またつぶした錠剤の安定性や配合変化など，多くの問題が生じている。そこで錠剤をつぶしたりカプセルを開封しないで経管投与できる“簡易懸濁法”を紹介する。簡易懸濁法は，錠剤やカプセル剤のまま約 55℃のお湯に入れ，約 10 分間放置後に経管投与すれば，今までと同様に経管投与できる方法である。徐放製剤を除き，多くの錠剤は胃で崩壊し，小腸で吸収される。錠剤を崩壊させるために，製造時に崩壊剤を混合する。崩壊剤は消化液を吸って膨潤して錠剤を崩壊させる。つまり，錠剤は水に入れれば崩壊するようにつくられている。これを利用したのが簡易懸濁法である。簡易懸濁法において 55℃にすることと 10 分待つことが面倒であるから，水ですぐに崩壊する口腔内崩壊錠が簡易懸濁法に最適な剤形であると言える。

また，飲み込みやすくするために水にぬれると周囲がヌルっとする錠剤を考案したところ，現在は GEMTAB として市販されている。本製品は 3 ㎜の小さな粒状の錠剤である。欧州では，小児の剤形として直径 1 ～ 4 ㎜程度のミニタブレットが注目を集めている。本邦の GENTAB はこのミニタブレットと同様な剤形のため，臨床試験を実施したところ実際に服用している剤形よりも服用しやすい剤形であることが示唆された。

ランチョンセミナー３

・プロが知っておくべき外用薬を選ぶコツ

大谷　道輝・大矢　幸弘

ランチョンセミナー 3

プロが知っておくべき外用薬を選ぶコツ

大谷　道輝[1)]，大矢　幸弘[2)]
1) 佐々木研究所附属 杏雲堂病院 薬剤科，2) 国立成育医療センター アレルギーセンター

Tips for choosing external medicine that professionals should know

Michiteru Ohtani[1)], Yukihiro Ohya[2)]
1) Division of Hospital Pharmacy, Sasaki Foundation Kyoundo Hospital
2) Allergy Center, National Center for Child Health and Development

和文要旨

医薬品は投与経路によって内服薬，注射薬および外用薬などに分類される。内服薬や注射薬は繁用されていることから，多くの医療従事者が理解し，正しく選択されて投与されている。これに対し，外用薬は安全で副作用の少ない医薬品と考えられ不適切に使用されている場合がある。外用薬は坐薬，軟膏剤，クリーム剤，散剤，点眼剤，吸入剤など多くの剤形があり，それぞれ製剤学的特長があることから，個々の剤形に対し十分な理解が不可欠である。坐薬は医師や薬剤師に吸収が速く，効果が強いと考えられているが，添付文書を調べてみると例外も多い。軟膏とクリームの違いも皮膚医以外では正しく理解されていない。外用薬は錠剤に比べ添加物が効果や副作用に影響が出る。先発医薬品からジェネリック医薬品への切替では添加物に注意が必要である。外用薬も内服薬や注射薬と同じ医薬品であるため，患者に適正に使用するためには，十分な理解が重要である。

Summary

Drug is classified into such internal medicine, injection drug, and external medicine by the route of administration. Since internal medicine and injections are frequently used in clinical practice, doctors and pharmacists understand well, properly selected and administered. In contrast, there are cases where the external medicine is inappropriately used because it is regarded as a medicine which is safe and few adverse effects. There are a lot of dosage forms for external medicines such as suppositories, ointments, creams, powders, eye drops, and inhalants, etc. Since each external medicines has pharmaceutical characteristics, it is indispensable to fully understand each dosage form. Although suppositories are understood to have fast absorption and strong effect by doctors and pharmacists, there are many exceptions when examining the package insert. Differences between ointment and cream are not correctly understood except by dermatologists. Pharmaceutical ingredients affect the effects and side effects compared to tablets as for external medicine. In switching from an brand-name drug to a generic drug, pay attention to ingredients. Since external medicine is the same medicine as an internal medicine or injections, in order to use properly to the patient, a fully understanding is important.

Key words: external medicines, suppositories, ointments, creams, brand-name drug, generic drug

緒言

錠剤など内服薬に比べ，外用薬は使用頻度が少ないものの，坐薬などでは小児が使う頻度は成人よりも高い。これら外用薬では医療従事者でも理解が不十分であり，適正に使用されていない場合も認められる。一例として，保湿剤は入浴後直ぐに適用するように指示されている。しかし，文献を検索すると，入浴直後と 30 分あるいは 1 時間後で**図 1** に示すように保湿効果に差は認められない[1~3)]。このように，外用薬では内服薬のように添付文書をあまり読まないなど関心が低い傾向がある。そこで，これら外用薬を適正に使用するための問題点と選び方について解説する。

1．坐薬

坐薬は投与後，直腸から吸収された薬は門脈，肝臓を通らずに直接下大静脈を経て全身循環に入るため，初回通過効果を受けず速く良く効くと考えられている。実際にジクロフェナク（ボルタレンサポ）の添付文書における体内動態は**表 1** に示すように，錠剤に比べ最高血中濃度到達時間（Tmax）が約 4 倍速く，最高血中濃度（Cmax）も 40％高い。一方，吐気止めのドンペリドン（ナウゼリン）の坐薬は，錠剤の

Tmax は 30 分であるのに対し，坐薬は 1 ～ 2 時間と 2 ～ 4 倍程度遅い。この違いは基剤に起因している。坐薬は広く使用されている「油脂性基剤」と希に使用されている「水溶性基剤」の 2 種類の基剤で調製されている。油脂性基剤は挿入後，体温で溶けて薬を放出する。これに対し，水溶性基剤は融点が高く体温では溶けず，直腸内の体液で溶けて薬を放出する。直腸内の体液は 2 ～ 4mL と少ないために溶けるのに時間を要することから，Tmax が錠剤よりも長くなる。ドンペリドンでは内服できない場合は，坐薬ではなく，口腔内崩壊錠（OD 錠）を検討すべきである。水溶性基剤の坐薬は融点が高いことから室温保存であり，油脂性基剤は融点が低いことから冷蔵庫保存である。水溶性基剤の坐薬には，「ブプレノルフィン」（レペタン坐剤），「トリベノシド・リドカイン」（ボラザ G 坐剤），「ベタメタゾン」（リンデロン坐剤）などがある。

油脂性基剤でも Tmax に例外がある。小児科領域で繁用されている「アセトアミノフェン」（カロナール坐剤）は**表 2** に示すように油脂性基剤であっても，錠剤に比べ Tmax が遅く，Cmax も錠剤の 1/3 程度と低い。この体内動態データからは吸収が遅く悪いことから，効果への影響が考えられ，錠剤が飲めない場合は，散剤あるいはシロップが推奨される。

一方，アセトアミノフェンの坐薬に関する文献を調査すると，錠剤と坐薬で効果発現と解熱効果に差があるという論文とないという論文に分かれる[4, 5]。そのため，剤形を変更する場合には，効果や副作用に注意をするように患者に説明すべきである。

副作用に関しても添付文書と論文で異なる場合がある。ボルタレンの坐薬と錠剤の副作用発現率は**表 3** に示すように錠剤の方が明らかに高頻度であるが，論文では，非ステロイド性抗炎症剤による胃潰瘍の発生率は，錠剤が 13.7%，坐薬が 18.8%で有意な差はなく，NSAID の系統にも有意な差はなかった[6]。法的根拠は当然添付文書であるが，文献を読むことも他の薬と同様に大切である。

2．湿布薬

小児においても打撲などで消炎鎮痛剤を使用する場合は少なくない。湿布薬には第一世代と第二世代がある。第一世代は冷湿布と温湿布に分れ，主薬が複数配合されている。これに対し，第二世代の主薬は「インドメタシン」，「ケトプロフェン」，「フルルビプロフェン」，「エスフルルビプロフェン」，「フェルビナク」など 1 種類である。冷湿布と温湿布の使い分けは，

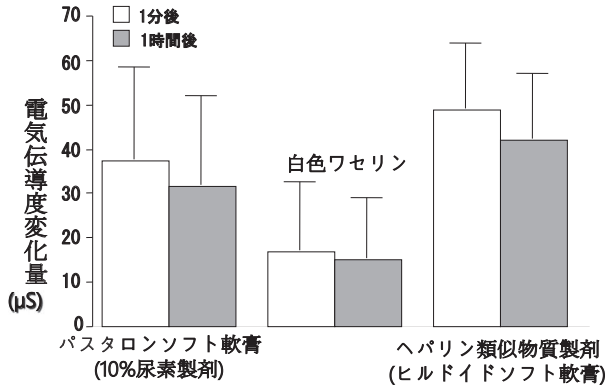


図 1．保湿剤の入浴後の塗布時期と効果の関係

□ 1 分後，■ 1 時間後

表 1．ボルタレンの錠剤および坐薬の体内動態

剤形	Tmax（分）	Cmax(ng/mL)
坐薬	4 9	5 7 0
錠剤	1 6 3	4 1 5

インタビューフォームより

表 2．アセトアミノフェン 400mg 投与時の坐薬と錠剤の体内動態

剤形	Cmax（μg/mL）	Tmax(h)
坐薬	3.9 ± 0.8	2.4 ± 1.1
錠剤	9.1 ± 2.9	0.46 ± 0.2

添付文書より

表 3．ボルタレン坐薬と錠剤の添付文書における消化器症状の副作用発現率

剤形	承認時	市販後調査使用成績調査
坐薬	4.93%	0.83%
錠剤	9.43%	6.63%

添付文書より

打撲など冷やす必要のある時は冷湿布，腰痛や肩こりなど慢性疼痛には温めて血流を良くするために温湿布と考えれられている。冷湿布と温湿布を皮膚に貼って，体表面温度を測ってみると**図 2** に示すように，いずれも 2 ～ 3℃程度低下する。これは湿布薬に含まれている水分が蒸発して気化熱を奪うためである。結果として，冷湿布と温湿布の使い分けは無い。温湿布には「トウガラシエキス」や「ノニル酸ワニリルアミド」が配合されており，入浴 30 前に剥がさないと強い刺激があるので，患者への説明が大切である。

消炎鎮痛剤では水分を含む湿布薬（パップ剤）と含まないテープ剤がある。テープ剤の方がパップ剤に比べて密着性が高いことから，吸収が数倍高い。一方，かぶれなどの接触皮膚炎の発現率はケトプロフェンの場合，パップ剤が 2.0%であるのに対し，テープ剤は 4.7%と 2 倍以上である。小児や高齢者は若年者に比べて皮膚が脆弱であり，必要に応じてパップ剤を選択する。

ケトプロフェンに代表されるように，消炎鎮痛剤による「光線過敏症」が問題視されている。久光製薬のホームページにおける医療関係者向け『サポートウェブ』のモーラステープの安全性情報[7]によると，モーラステープによる光線過敏症は，他人への譲渡も大きな原因となっている。患者への説明ではこの点も忘れてはならない。

ピロキシカム（フェルデン軟膏）やスプロフェン（スレンダム軟膏）においても添付文書に副作用として，光線過敏症が記載されている。添付文書の副作用の発現頻度の記載には，「頻度不明」と書かれている場合がある。スレンダム軟膏の光線過敏症の発現頻度は，0.1%未満であるのに対し，フェルデン軟膏は頻度不明である。この場合，頻度不明を頻度が少ないと理解すると間違いである。両剤について，光線過敏症に関する文献を調査すると，フェルデン軟膏は簡単に 10 報以上見つけることができる。光線過敏症が心配な場合は，ロキソプロフェン，フェルビナク，フルルビプロフェン，エスフフビプロフェンおよびインドメタシンなどを選択すればよい。

3．皮膚外用剤

①基剤の吸水性

軟膏やクリームなど皮膚に適応する基剤の理解が大切である。軟膏の基剤には，坐薬と同じように油脂性基剤と水溶性基剤がある。水溶性基剤は滲出液など水分を吸収する基剤であるが，これ以外の基剤でも**表 4** に示すように水分を吸う基剤があるので，覚えておくと便利である。基剤が吸収する水の量は「水数」で表され，基剤 100 gが吸収する水の量と定義される。アズノール軟膏の基剤である「精製ラノリン」の水数は 185 であり，ワセリンでも 10 程度と多少の水を吸収することができる。水を吸収することは，皮膚を乾燥させることも意味する。滲出液が少なくなった場合は，基剤を考慮して適宜湿潤環境を保つことが大切である。最近ではざ瘡治療用外用薬にゲル基剤が多く，顔面が乾燥することから，注意が必要である。ざ瘡治療用外用薬でゲル基剤の製品は**表 5** に示すように，副作用発現率が高い点にも注意を要する。

アダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤である「エピデュオ」の副作用発現率は，添付文書では 10.8%と記載されているが，製品情報概要では 89.2%と記されており，アダパレンや過酸化ベンゾイルの単剤よりも発現率が高いので，添付文書に記載されているように，単剤から使用を開始する。

油脂性基剤の軟膏であっても，添加物として界面活性剤が配合されていると水を吸収する。ステロイド軟膏では，ステロイドの可溶化剤として「プロピレングリコール」が配合されている場合がある。この場合，プロピレングリコールを分散するために，界面活性剤が添加される。**表 6** に示すように多くのステロイド軟膏に界面活性剤が配合されており，水を吸収するので，滲出液がある病変ではこれらを選択するとよい。こ

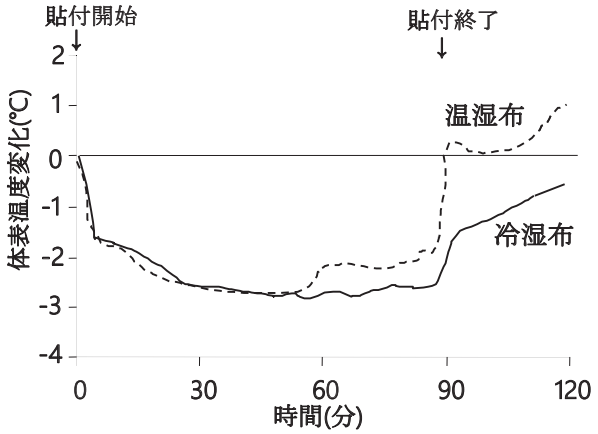


図 2．冷湿布および温湿布貼付後の皮膚表面温度の推移

―冷湿布，・・温湿布

表 4．水を吸う主な基剤

分類	基剤	特徴
水溶性基剤	マクロゴール アクトシン軟膏 ブロメライン軟膏 ユーパスタ軟膏など	3% 以上の水を吸うと軟膏としての形態を保てない。薬との混和性に優れる。
水性ゲル基剤 ヒドロゲル FAPG ゲル	ドボベットゲル以外	吸水性に優れ水洗で容易に除去できる。 過乾燥に注意する。
油中水型基剤	親水ワセリン (水数 170) 精製ラノリン (水数 185)	水を加えることで，油中水型基剤になる。 吸水能が高い。
油脂性基剤 界面活性剤を含むもの	白色軟膏 亜鉛華軟膏など	ワセリンの吸水性を改善したもので， 亜鉛華軟膏の基剤

表 5．主なざ瘡治療薬の副作用発現率

添付文書より

	薬品名	一般名	剤形	発現率 (%)
単剤	ダラシン T	クリンダマイシン	ゲル	8.1
			ローション	14.0
	アクアチム	ナジフロキサシン	クリーム	1.44
			ローション	10.6
	ゼビアックス	オゼノキサシン	ローション	4.6
	ディフェリン	アダパレン	ゲル	78.9
	ベピオ	過酸化ベンゾイル	ゲル	43.7
配合剤	デュアック	過酸化ベンゾイル / クリンダマイシン	ゲル	30.6
	エピデュオ	アダパレン / 過酸化ベンゾイル	ゲル	10.8（89.2）

（　）は製品情報概要の記載

のようにステロイド軟膏ではランクだけでなく，添加物による吸水性の違いを理解すると有用である。同様な理由で，名称は似ているものの，亜鉛華軟膏は界面活性剤のセスキオレイン酸ソルビタンを含み吸水性があるものの，亜鉛華単軟膏は界面活性剤を含まず吸水性がないので，病変の滲出液の量に応じて使い分けるべきである。

②アルコールを含む液剤

吸水性を有する皮膚外用剤だけでなく，アルコールを含む製品も皮膚を乾燥する。抗真菌外用剤はクリームと並び液剤が多く，アルコールを含まない製品は「エンペシド外用液」，「エクセルダーム外用液」および「ニゾラールローション」の 3 つしかない。アルコールを含む液剤が，同じ主薬のクリームと比べて刺激やかぶれなどの局所性副作用の発現率が高いので，皮膚の状態だけでなく，副作用も考慮して選択する。アルコールを含む液剤は添付文書の「取り扱い上の注意」に「合成樹脂を軟化したり，塗料を溶かすことがあるので注意すること」と記載されている場合がある。製品によっては床に垂れやすいことがあるので，患者に説明を忘れてはならない。**表 7** に示すようにアルコールが含まれていても，添付文書にこのような記載がない場合もある。

③軟膏とクリームの違い

クリームは軟膏と異なり基剤が「乳化」している。クリームはこの乳化と主薬の溶解性が優れることなどから主薬の皮膚透過性が優れる。プレドニゾロン吉草酸酢酸エステル（リドメックス）では，動物実験において主薬の皮膚透性はクリームは軟膏に比べて 8 倍優れている[8]。本邦では市販されていないヒドロコルチゾン酢酸エステルを用いた検討でも**表 8** に示すように，水中油型や油中水型のクリームは油脂性基剤の軟膏に

表 6．ステロイド軟膏の吸水性による分類

吸水性有り	吸水性無し
デルモベート軟膏	アンテベート軟膏
ジフラール・ダイアコート軟膏	ネリゾナ軟膏
トプシム軟膏	リンデロン DP・V・VG 軟膏
マイザー軟膏	エクラー軟膏
パンデル軟膏	ボアラ軟膏
メサデルム軟膏	リドメックス軟膏
フルコート F 軟膏	キンダベート軟膏
レダコート軟膏（精製ラノリン）	ロコイド軟膏

表 7．抗真菌外用液剤の添付文書における注意の記載の有無

記載有り	記載無し
アスタット	オキナゾール
アトラント	メンタックス
ゼフナート	ラミシール
マイコスポール	
ルリコン	

添付文書より

表 8．皮膚外用剤の主薬の溶解度と透過の関係

基剤	溶解度（μg/mL）	透過速度（μg/cm^{2}h）	透過量（μg/πcm^2）
水中油型	2110	130	1750
油中水型	2370	133	1420
水性ゲル	1774	2	33
油脂性基剤	562	0.4	6

透過量は 8 時間の累積透過量

比べて，主薬の溶解度が大きく透過量も 300 倍程度大きいことが示されている[9]。水性ゲルの溶解度はクリームに近いものの，透過量は少なく，透過には基剤の乳化も影響していることが示唆される。このように軟膏に比べ，クリームは透過性に優れるものの効果に関する評価では**表 9** に示すように，クリームが優れる訳ではない。添付文書に記載された副作用発現率も**表 10** に示すように大きな差はなく，クリームが全身性の副作用が多発することは認められていない。このように透過と効果に必ずしも相関はないものの密封療法では透過に優れたクリームを使用すべきである。

軟膏とクリームは透過が異なることから，変更する場合には患者に対し，効果や副作用に注意させることが大切である。

④油中水型と水中油型

クリームには乳化の型によって，油の中に水が分散する油中水型と，水の中に油が分散する水中油型に分かれる。これらの乳化の型は添付文書には記載されていないため，調べておく必要がある。医療用医薬品で油中水型は限られており，主な製品は**表 11** に示すものである。簡単な見分け方として，**図 3** に示すように，皮膚に塗布した後に，水で洗い流せば油の中に水が分散する油中水型は外相が油なので，流れずに皮膚に留まる。これに対し，水の中に油が分散する水中油型は外相が水なので容易に流れ落ちる。保湿剤では両基剤が揃っている製品もあり，臨床試験での効果は同等であるが水に関係する仕事が多い患者では，多少べたつきはあるものの，油中水型の方が持続効果が期待できる。

⑤商品名と基剤・剤形

軟膏とクリームの違いを理解しても，商品名から基剤や剤形を判断できないことがある。医薬品の公定書である日本薬局方には剤形を規定する「製剤総則」があるが，15 局までは「軟膏剤」にクリームやゲルが含まれていた。そのため，**表 12** に示すように商品名から基剤や剤形を判断することが困難となっている。16 局からは，軟膏剤，クリーム剤およびゲル剤に分かれているので，新しい医療用医薬品の商品名は正しい基剤や剤形を判断できる。

⑥基剤・剤形の選び方

皮膚外用剤の皮膚の状態により**表 13** に示すような選択となる。一般に添加物の多いクリームやローション剤は刺激を考慮して皮膚にダメージがある場合は適さないとされている。皮膚への刺激は皮膚刺激性試験により調べられており，インタビューフォームに記載されている。ダイアコートクリーム，デル

表 9．ステロイド外用剤の剤形と効力の関係

一般名	剤形間の効力	
	日本	米国
デルモベート	同等	同等
ジフラール	同等	軟膏＞クリーム
リンデロン DP	同等	軟膏＞クリーム
マイザー	同等	データ無し
ネリゾナ	軟膏＞クリーム	データ無し
ボアラ	データ無し	軟膏＞クリーム

阿曽三樹，島雄周平：ステロイド外用剤の正しい使い方，日本医事新報，3255, 1986
Freedberg IM et al : Fitzpatrick´s dermatology in general medicine, 5th edition, p2714, McGrawHill, 1999

表 10．ステロイド外用剤の剤形と副作用発現率（%）

	軟膏	クリーム
デルモベート	3.0	3.0
アンテベート	3.02	3.77
トプシム	0.87	3.27
マイザー	0.87	1.31
ネリゾナ	1.9	0.5(2.1)*
パンデル	0.54	0.84
エクラー	0.43	1.6
ボアラ	0.66	0.27
ロコイド	0.3	0.6

＊：ユニバーサルクリーム　　添付文書，インタビューフォームより

表 11．医療用医薬品の主な油中水型基剤

ヒルドイドソフト軟膏
パスタロンソフト軟膏
ネリゾナユニバーサル軟膏
テクスメテンユニバーサルクリーム
アクアチム軟膏
オクソラレン軟膏
メサデルムクリーム
ソルコセリル軟膏
リフラップ軟膏
吸水クリーム

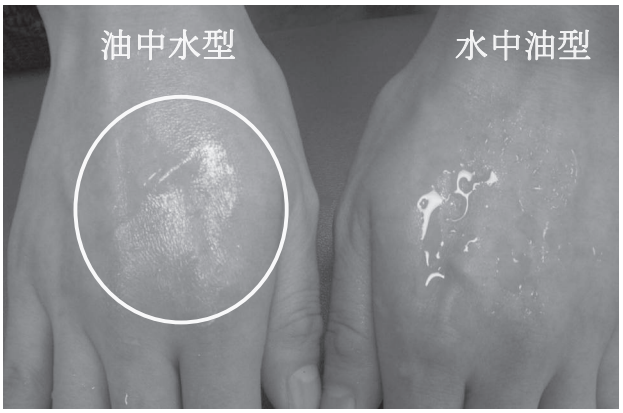


図 3．油中水型と水中油型基剤の水洗後の残留状況

表 12．医薬品名から基剤が判別困難な主な医療用医薬品

医薬品名	基剤
アクアチム軟膏	W/O 型乳剤性基剤
オルセノン軟膏	O/W 型乳剤性基剤
ケラチナミン軟膏（現在クリーム）	O/W 型乳剤性基剤
インテバン軟膏	ヒドロゲル
ソルコセリル軟膏	W/O 型乳剤性基剤
パスタロンソフト軟膏	W/O 型乳剤性基剤
ヒルドイドソフト軟膏	W/O 型乳剤性基剤
ザーネ軟膏	O/W 型乳剤性基剤
ユベラ軟膏	O/W 型乳剤性基剤
5-FU 軟膏	O/W 型乳剤性基剤

大谷道輝，他．病院薬学 1993; 19: 493-502.

モベートクリーム，メサデルムクリームなどはステロイドでは刺激性の強い製品である。刺激性試験の結果からもクリームは軟膏に比べ刺激は強いが，**表 10** に示すように副作用に大きな差がある訳ではない。使用部位や患者の嗜好なども考慮して剤形を選択することが大切である。

4．先発医薬品と後発医薬品

①効果：生物学的同等性

錠剤は 1997 年に全ての製品に対して溶出試験による同等性の評価が求められたが，外用剤に関しては遅れて 2003 年に皮膚外用剤の「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験」が策定された。ただし，錠剤と異なり策定後に承認される製品に限られ，それ以前に承認された外用剤は試験適用がされていない。そのため，後発医薬品への切替では外用剤は承認時期の確認が重要となる。ケトプロフェンテープでは**表 14** に示すように，多くが 2003 年以前の承認であり，この生物学的同等性試験は適用されていない。

この試験では 7 つの試験から 1 つを選んで実施し，生物学的に同等であることを示せばいいが，基本は「皮膚薬物動態学的試験」である。皮膚薬物動態学的試験は皮膚外用剤を適用後，皮膚中濃度が同等であることを健常成人で示す試験である。クリンダマイシンゲルには 5 種類の後発医薬品が承認されているが，皮膚薬物動態学的試験を行っているのは2種類のみであり，残りの3種類は動物試験である。添付文書あるいはインタビューフォームには**図 4** に示すように皮膚中濃度が同等であることが示されている。皮膚薬物動態学的試験以外でも後発医薬品として承認されるが，試験法や試験条件に注意を要する場合がある。保湿剤の場合，薬理試験で比較すると健常成人が対象のため，差が出にくい。保湿剤の比較試験の場合，多くの論文では**図 5** に示すように，皮膚を脱脂して乾燥皮膚モデルを作成して試験を行っている[10, 11]。タクロリムス軟膏など分子量が 500 を大きく超える主薬であっても，皮膚薬物動態学的試験を健常成人で行っており，治療効果への同等性が確保されているか疑問となる。点眼剤や吸入粉末剤に関しては，2016 年 3 月に患者を使用して生物学的同等性を試験するように決定した。これにより，**表 15** に示すように緑内障治療用点眼剤では生物学的同等が担保された。しかし，これ以前に承認された製品では健常成人で試験されており，患者での生物学的同等性に不安が残っている。このような点に関して，広く医療従事者に周知されておらず，注意が必要である。軟膏やクリームおよび貼付剤は 2003 年以降，点眼剤や吸入剤は 2016 年以降に承認になった製剤のみが新しい生物学的同等性試験が適用されていることを理解すべきである。

ステロイド外用剤の多くは 2003 年以前に承認されており，基剤が異なることから透過に相関すると考えられている基剤に溶けている濃度が異なり，透過も有意に差があることが示されている[12]。

②副作用：組成

皮膚に適用する製剤で多い副作用はかぶれなど接触皮膚炎である。この接触皮膚炎は，主薬だけでなく添加物でも発現する。そのため，先発医薬品と異なる添加物が配合されている場合は，切替により接触皮膚炎が発現することがある。皮膚外用剤には主薬の可溶化剤として，オイラックスクリームの主薬である「クロタミトン」が配合されている後発医薬品が多い。クロタミトンは接触皮膚炎の原因物質としてもよく知られており，後発医薬品への切替には，添付文書で組成の確認が必須である。更に，ケトプロフェンテープでは**表 16** に示すように多くの後発医薬品に先発医薬品には含まれていないクロタミトンが配合されている。ケトプロフェンテープでは先発医薬品には含まれていない「ラテックス」が配合されている製品もあり，アナフィラキシーにも注意が必要である。このように，皮膚外用剤は効果ばかりでなく，副作用にも注意して選択すべきである。

表 13.　皮膚の状態による基剤・剤形の選び方

	紅斑	丘疹	苔癬化	水泡	びらん	潰瘍
油脂性基剤	○	○	○	○	○	
水溶性基剤				◎	○	○
乳剤性基剤	◎	◎	◎	X	X	X
ゲル基剤	○	○				
ローション基剤	◎	○			X	X
テープ基剤	○	○	◎		X	X

◎：よく適している　○：適している　×：適していない

表 14.　主なケトプロフェンテープの後発医薬品の販売開始時期

添付文書より

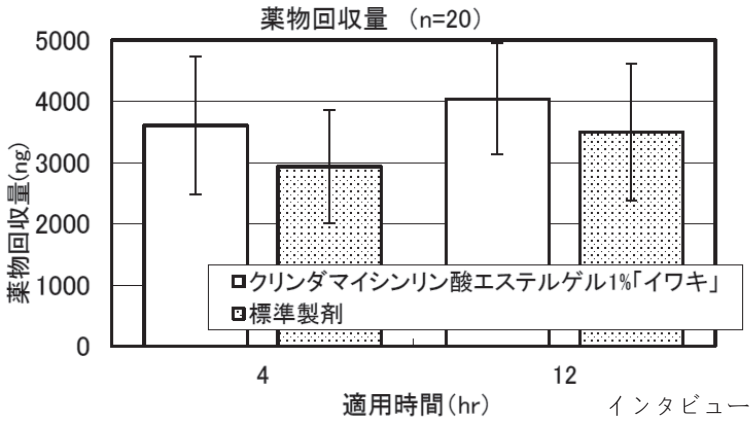
2003 年以前	2003 年以降
「SN」	「ラクール」動物試験
パテル	「東光」動物試験
「トーワ」	「杏林」動物試験
「BMD」	「日医工」動物試験
「三和」	「サワイ」動物試験
	「テイコク」健常成人

薬物回収量(ng)　　(n=20　平均±標準偏差)

薬物適用時間 / 薬物名	4 時間	12 時間
クリンダマイシンリン酸エステルゲル 1%「イワキ」	3604.52±1125.21	4041.20±913.27
標準製剤（ゲル剤、1%）	2937.14±925.26	3497.96±1121.16

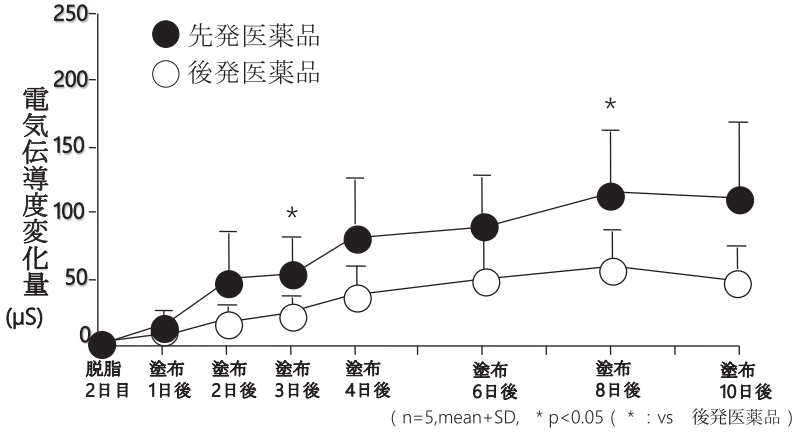
薬物回収量は被験者の選択、角層の剥離回数、適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

（グラフ）薬物回収



インタビューフォームより

図４．クリンダマイシンゲルの皮膚薬物動態学的試験



(n=5,mean+SD,　* p<0.05 (* : vs　後発医薬品)

図５．ヘパリン類似物質含有ローションの乾燥皮膚モデルでの電気伝導度

○後発医薬品，●先発医薬品

表 15.　トラボプロスト点眼液 0.004% の後発医薬品の患者を対象とした生物学的同等性試験

	眼圧低下 (mmHg)	
	ニットー	先発医薬品
治療 4 週後	16.86 ± 3.04	16.53 ± 2.90
眼圧変化量	-5.31 ± 2.78	-5.32 ± 2.47
投与群差	0.0176(-0.950 ～ 0.985)	

インタビューフォームより

表 16.　ケトプロフェンテープのクロタミトンの有無

含む	含まない
「杏林」	「ラクール」
「SN」	「東光」
「トーワ」	「パテル」
「日医工」	モーラス (先発)
「サワイ」	
「BMD」	
「テイコク」	

インタビューフォームより

結論

外用薬は内服薬や注射薬に比べ，軽視されている。坐薬など内服薬に比べ吸収が良い製剤もあるものの，安易に使用されていたり，患者への説明が不十分な場合も少なくない。外用薬においても体内動態を含め添付文書をしっかりと読むことが重要である。加えて，外用薬は錠剤と異なり主薬以外の添加物が，効果や副作用に大きく影響することから，添付文書で添加物の確認が必要となる。小児患者においても，外用薬の使用頻度は決して少なくないことから，十分に理解した上で正しい選択と使用を心掛けることが大切である。

文献

1) 野澤 茜，大谷 道輝，松元美香，他．保湿剤の効果に及ぼす入浴と塗布時期の関係．日皮会誌 2011; 121: 1421-1426.
2) 中村光裕，上村康二，根本 治，宮地良樹．保湿剤の至適外用方法の検討．皮の科 2006; 5: 311-316.
3) Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2009; 26: 273-278.
4) Keinanen S, Hietula M, Simila S, Kouvalainen K. Antipyretic therapy. Comparison of rectal and oral paracetamol. Eur J Clin Pharmacol 1977; 12: 77-80.
5) Goldstein LH, Berlin M, Berkovitch M, Kozer E. Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162: 1042-1046.
6) 延永 正，Graham DA，齋藤輝信，他．非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) による消化管障害とその対策 . リウマチ科 1993; 9: 279-292.
7) 久光製薬ホームページ モーラステープ安全性情報 (www.hisamitsu-pharm.jp/product/mohrus/safety)
8) 大谷道輝，佐久間博文，高山和郎，小滝 一，澤田康文，伊賀立二．市販軟膏およびクリーム剤の混合製剤の物理的安定性と配合薬物の in vitro での皮膚透過性の検討．病院薬学 1997; 23: 11-18.
9) Fini A, Bergamante V, Ceschel GC, Romchi C, DeMorase CAF. Control of transdermal permeation of hydrocortisone acetate from hydrophilic and lipophilic formulations. AAPS PharmSciTech 2008; 9: 762-768.
10) 野澤 茜，大谷道輝，松元美香，他．ヘパリン類似物質含有製剤の先発医薬品と後発医薬品の評価．日皮会誌 2012; 122: 371-373.
11) 大谷道輝，野澤 茜，大谷真理子，松元美香，山村喜一，江藤隆史．10% 尿素製剤の先発医薬品と後発医薬品におけるヒトでの保湿効果の検討 . 日皮会誌 2013; 123: 2263-2267.
12) 大谷道輝，松元美香，山村喜一，内野克喜，江藤隆史．基剤中に溶解している主薬濃度および皮膚透過性を指標としたステロイド外用剤の先発および後発医薬品の同等性評価．日皮会誌 2011; 121: 2257-2264.

ランチョンセミナー４

・小児 IBD 診療における生物学的製剤の位置付け

新井　勝大

ランチョンセミナー 4

小児 IBD 診療における生物学的製剤の位置付け

新井　勝大
国立成育医療研究センター 消化器科

Biological agents for inflammatory bowel disease in children and adolescents

Katsuhiro Arai
Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development

小児期発症の炎症性腸疾患（IBD）患者は，成人に比して罹患範囲が広く重症度が高い一方，罹病期間が長く，長期予後や合併症に配慮した治療が望まれるため，「粘膜治癒（内視鏡的改善）」を目指しての治療が重要となる。

近年開発された種々の IBD 治療薬の中で，粘膜治癒を可能にした最初の薬剤が抗 TNF-α抗体製剤であるインフリキシマブ（IFX）である。IFX は 6 歳以上の小児を含むクローン病，潰瘍性大腸炎に対して薬事承認されており，疾患コントロールのみでなく，成長障害や QOL も改善する。また，医療費節減の観点から IFX のバイオシミラー製剤が用いられているが，効果，安全性ともに原薬と同等であることが報告され，今後，幅広く使用されていくであろう。

治療が複雑な IBD 診療における薬剤指導の役割は大きい。特に小児においては，年齢相応の理解を促し，児の発達特性を考慮しての指導が望まれる。治療薬の進歩は多くの利点をもたらしているが，多職種によるチーム医療が，その可能性をさらに広げることになる。

投稿論文

・製剤中に含まれる乳糖の乳糖不耐患者に及ぼす影響に関する検討
草村　把奈・他

・神経芽腫患児の突出痛に対しフェンタニルバッカル錠を投与した小児の１例
小森　桂子・藤田　敬子

・尿路感染症患児から分離されたESBL産生大腸菌の抗菌薬感受性と
酵素型に関する検討
氏家　岳斗・他

投　稿　論　文

製剤中に含まれる乳糖の乳糖不耐患者に及ぼす影響に関する検討

草村　把奈[1)]，丹沢　彩乃[2)]，高田　裕奈[1)]，安　武夫[3)]，石川　洋一[3)]，深水　啓朗[1)]
1）明治薬科大学 分子製剤学研究室，2）国立成育医療研究センター 薬剤部，3）明治薬科大学 薬学教育研究センター

Consideration about whether lactose in formulations affect on lactose intolerance patients

Hana Kusamura[1)], Ayano Tanzawa[2)], Yuna Takada[1)], Takeo Yasu[3)], Yoichi Ishikawa[3)], Toshiro Fukami[1)]
1) Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University
2) Pharmaceutical Department, National Center for Child Health and Development
3) Department of Pharmaceutical Education and Research Center, Meiji Pharmaceutical University

要旨

乳糖不耐症による頻回の下痢は QOL を低下させるだけでなく，特に小児において脱水を引き起こす危険性がある。乳糖不耐症患者では乳糖摂取を制限する必要があるが，医薬品中の乳糖含量は一般的に公開されていない。本研究では医薬品中の乳糖含量を測定し，小児での乳糖摂取量及び乳糖不耐症患者への影響を検討した。医薬品 16 製剤の乳糖含量を測定し，一般的な用法用量から 2 歳，8 歳および 15 歳における乳糖摂取量を算出した。さらに既報論文等から乳糖耐用量（下痢症状を起こさせない 1 回あたりの乳糖摂取量）を各年齢で推定し，乳糖摂取量と比較した。全製剤において，乳糖摂取量は乳糖耐用量に比べ非常に少なく，乳糖摂取量が最大となった医薬品の投与でも，その乳糖摂取量は乳糖耐用量の 1/3 以下であった。賦形や併用による乳糖摂取量の増加についても検討したが，医薬品中に含まれる乳糖が乳糖不耐症患者の下痢症状発症に影響する可能性は低いことが示唆された。

キーワード：小児，下痢，乳糖不耐症

緒言

牛乳を飲用することで，便が緩んだり，下痢を生じたりする人がいることは古くから知られている。これは主に，牛乳中に含まれる乳糖がラクターゼの不足により十分に消化されず，腸管内の浸透圧を高めるためである[1~3)]。ラクターゼが不足する原因には，先天性，後天性および二次性の 3 種類が主に存在する。先天性欠損は極めてまれであり，ほとんどの乳糖不耐症が後天性あるいは二次性を原因とする。後天性乳糖不耐症においては，ラクターゼ活性が離乳後期から低下し，年長児や成人では多量の乳糖を消化できなくなる。特に日本人は 50% 以上の成人が乳糖吸収不良であり，欧米人種と比較して高頻度であると報告されている[4)]。二次性乳糖不耐症は小腸粘膜を損傷する疾患において起こり，一時的なラクターゼ活性低下を示す[1)]。

乳糖不耐症による下痢は QOL の低下だけではなく，特に小児では頻回の下痢から脱水症状を呈し，重症化する恐れがある。乳糖不耐症の治療として，乳糖摂取の制限が必要となり，乳糖不耐症の小児を持つ親は乳糖摂取量に細心の注意を払っている場合がある。一方で，製剤に含まれる程度の乳糖であれば，常用量程度では問題にならないという報告がある[5)]。多くの医療現場においては経験的に乳糖不耐症に対して乳糖を使用しているが，乳糖使用による乳糖不耐症への影響が懸念される[6)]。小児薬物治療において，散剤に乳糖を賦形するケースが多いにもかかわらず，散剤中の乳糖含量が明記されていないため，乳糖の影響を評価することが困難である。

そこで本研究では，小児に頻用される製剤の乳糖含量を酵素法による吸光度測定で実際に測定し，実際の使用状況を勘案して，製剤の希釈時に使用される乳糖の賦形量，あるいは感冒治療に併用される代表的な処方例についても乳糖摂取量を算出した。これらの実測値をもとに，文献等から小児の乳糖不耐症患者において，下痢症状を起こさせない 1 回あたりの乳糖摂取量（乳糖耐用量）を仮定し，投与時の安全性について考察した。

方法

対象年齢の設定

乳糖による影響を検討する対象年齢を，後天性乳糖不耐症では小腸ラクターゼ活性の低下により，乳児期を過ぎる時期から牛乳不耐となるため 2 歳を対象とした[7)]（平成 27 年男女平均体重 12.3 kg[8)]）。さらに，約半数の患者が錠剤を服用できることから 8 歳を対象とし[9)]（平成 27 年男女平均体重 25.7 kg[8)]），小児として定義される上限である 15 歳（平成 27 年男女平均体重 51.9 kg[8)]）を対象年齢として選択した。

乳糖耐用量の定義

乳糖耐用量は明確な定義が存在しないため，本研究においては以下の報告を基に設定した。

乳児期を過ぎる時期から牛乳 200 mL の飲用で腹痛や下痢をきたすとの情報があり[7]，牛乳中に 4.8% の乳糖が含まれるため[10]，牛乳 200 mL は乳糖 9.6 g に相当する。また，成人において乳糖の一過性下痢に対する最大無作用量を検討した研究では，体重 1 kg あたり 0.71 g の摂取まで下痢への影響がないことが示唆されている[11]。本研究の対象とした 2 歳においては 8.7 g，8 歳では 18.2 g，15 歳では 36.8 g に相当する。以上から本研究では，それぞれの年齢における最小値を各年齢の乳糖耐用量として，2 歳では 8.7 g，8 歳と 15 歳では 9.6 g と設定した。

測定方法

市販製剤中の乳糖含量測定には，F- キット乳糖 /D- グルコース（株式会社 J.K. インターナショナル，東京）を用いた。

各試料製剤に精製水を加えて撹拌し，溶解させた後，メスフラスコを用いて乳糖濃度が 0.1-0.2 mg/mL に収まるように希釈した。希釈した試料を Eppendorf Tube に移し 6000 min^{-1} で遠心分離した後，上清を採取した。採取した上清は pH メーターを用いて pH を測定し，酸性の試料は 0.1 mol/L KOH/NaOH 溶液を加えて pH 8.0 に調整した。
調製した試料を，F- キット乳糖 /D- グルコースの測定方法に基づいて測定した。吸光度の測定には紫外可視吸光光度計 UVmini-1240（株式会社島津製作所，京都）を用い，測定モードをフォトメトリックモード，測定波長を 340 nm，測定セルは光路長 1 cm を用いた。

安全性の評価

小児に頻用される製剤中に含まれる乳糖量を測定し，一般的な小児用量から一回の服用で摂取する乳糖量（乳糖摂取量）を算出した。乳糖摂取量が多い条件での検討を行うため，小児用量は可能な限り最大用量に設定した[12]。算出した乳糖摂取量と乳糖耐用量を比較し，乳糖耐用量を乳糖摂取量で除した値を安全性の指標と定義し，数値が大きいほど安全性が高く，下痢や腹痛などの消化器症状への影響が少ないと評価した。2 歳における錠剤の服用は非現実的であるため，錠剤における検討では，2 歳の評価を除外した。

1．乳糖耐用量に対する製剤中に含まれる乳糖量

小児領域で頻用される医薬品 16 製剤（散剤および錠剤）の乳糖含量を測定した。

試料製剤：セフポドキシムプロキセチル（バナン®ドライシロップ 5%）（第一三共株式会社，東京），ファモチジン（ガスター®散 10%）（LTL ファーマ株式会社，東京），ファモチジン（ガスター®散 2%）（LTL ファーマ株式会社，東京），チペピジンヒベンズ酸塩（アスベリン®散 10%）（ニプロ ES ファーマ株式会社，大阪），アセトアミノフェン（カロナール®細粒 20%）（あゆみ製薬株式会社，東京），ブロムヘキシン塩酸塩（ビソルボン®細粒 2%）（サノフィ株式会社，東京），シプロヘプタジン塩酸塩水和物（ペリアクチン®散 1%）（日医工株式会社，富山），フェニトイン（アレビアチン®散 10%）（大日本住友製薬株式会社，大阪），セフテラムピボキシル（トミロン®錠 100 mg）（富士フイルム富山化学株式会社，東京），セフポドキシムプロキセチル（バナン®錠 100 mg）（第一三共株式会社，東京），アンブロキソール塩酸塩（ムコソルバン®錠 15 mg）（帝人ファーマ株式会社，東京），アンブロキソール塩酸塩錠 15 mg「NP」（ニプロ株式会社，大阪），プレドニゾロン錠 1 mg（旭化成ファーマ株式会社，東京），プレドニゾロン（プレドニン®錠 5 mg）（塩野義製薬株式会社，大阪），チペピジンヒベンズ酸塩（アスベリン®錠 20 mg）（ニプロ ES ファーマ株式会社，大阪），アセトアミノフェン（カロナール®錠 200 mg）（あゆみ製薬株式会社，東京）

2．小児用に製剤を乳糖で賦形した場合

小児に散剤を投与する場合，製剤によっては調剤時に乳糖を用いて賦形を行うため，更なる乳糖摂取量の増加が予想される。そのため，一回あたりの服用量を 0.3 g 以上と設定し，今回検討した製剤の中で賦形の対象となる薬剤について，乳糖で賦形した際の乳糖摂取量を算出し，評価した。

3．併用処方に含まれる乳糖量の算出

複数の製剤が処方された場合の乳糖量の影響を検討するため，風邪に対する対症療法 13）を例として，アスベリン®散 10%（成分量として 2 mg/kg 分 3），ペリアクチン®散 1%（成分量として 0.3 mg/kg 分 3），カロナール®細粒 20%（成分量として 10 mg/kg 頓用）が処方されたと仮定し，各年齢での乳糖摂取量の合計を評価した。

結果

1．乳糖耐用量に対する製剤中に含まれる乳糖量

測定した各製剤の乳糖含有率および含量，一般的な小児用量および算出した乳糖摂取量を **Table 1** および **Table 2** に示す。

測定した試料製剤で乳糖含量が最大であった散剤と錠剤は，ペリアクチン®散 1% の 89.9% とアンブロキソール塩酸塩錠 15 mg「NP」の 80.0% であった。いずれの試料製剤においても，乳糖摂取量は各年齢において設定した乳糖耐用量に達していなかった。本研究で検討した製剤のうち最も乳糖摂取量が多いカロナール®細粒 20% でも，乳糖摂取量は設定した乳糖耐用量の 3 分の 1 以下であった。散剤では，各年齢において，ビソルボン®細粒 2% の乳糖耐用量を乳糖摂取量で除した値が最も高く，安全性が高かった。錠剤は，8 歳でトミロン®錠 100 mg が，15 歳でバナン®錠 100 mg が最も安全性が高かった。

Table 1．　各製剤における乳糖含量測定結果と各年齢の用量における乳糖摂取量（散剤）

測定した各製剤（散剤）の乳糖含有率と小児における一般的な用法・用量から，医薬品投与による乳糖摂取量を算出した。
（　）内は各年齢における乳糖耐用量を乳糖摂取量で除した値であり，数値が大きいほど安全性が高いことが推察できる。

	乳糖含有率 (%)	小児用量 (g/ 回)			乳糖摂取量 (mg/ 回)		
		2 歳	8 歳	15 歳	2 歳	8 歳	15 歳
バナン®ドライシロップ 5%	1.29 ± 0.06	1.66	3.47	7.01	21.4	44.8	90.4
					(406)	(214)	(106)
ガスター®散 10%	75.4 ± 3.35	0.123	0.257	0.519	92.7	194	391
					(94)	(50)	(25)
ガスター®散 2%	86.3 ± 5.34	0.615	1.285	2.595	531	1109	2239
					(16)	(9)	(4)
アスベリン®散 10%	80.0 ± 1.99	0.082	0.171	0.346	65.6	137	277
					(133)	(70)	(35)
カロナール®細粒 20%	79.5 ± 5.21	0.923	1.928	3.893	734	1533	3096
					(12)	(6)	(3)
ビソルボン®細粒 2%	20.8 ± 2.08	0.041	0.086	0.173	8.55	17.9	36.1
					(1018)	(538)	(266)
ペリアクチン®散 1%	89.9 ± 3.29	0.369	0.771	1.557	332	693	1400
					(26)	(14)	(7)
アレビアチン®散 10%	56.1 ± 2.58	0.670	1.000	1.000	376	561	561
					(23)	(17)	(17)

(n=3，Mean ± SD)

Table 2．　各製剤における乳糖含量測定結果と各年齢の用量における乳糖摂取量（錠剤）

測定した各製剤（錠剤）の乳糖含量と小児における一般的な用法・用量から，医薬品投与による乳糖摂取量を算出した。
（　）内は各年齢における乳糖耐用量を乳糖摂取量で除した値であり，数値が大きいほど安全性が高いことが推察できる。

	乳糖含量 (mg/ 錠)	小児用量 (錠 / 回)		乳糖摂取量 (mg/ 回)	
		8 歳	15 歳	8 歳	15 歳
トミロン®錠 100 mg	10.9 ± 0.2	1	3	10.9	32.6
				(882)	(294)
バナン®錠 100 mg	14.5 ± 4.5	1	2	14.5	29.1
				(660)	(330)
ムコソルバン®錠 15 mg	75.0 ± 3.9	0.5	1	37.5	75.0
				(256)	(128)
アンブロキソール塩酸塩錠 15 mg「NP」	80.0 ± 5.1	0.5	1	40.0	80.0
				(240)	(120)
プレドニゾロン®錠 1 mg	79.5 ± 6.2	17	20	1352	1590
				(7)	(6)
プレドニン®錠 5 mg	26.5 ± 0.3	3	4	79.6	106
				(121)	(90)
アスベリン®錠 20 mg	79.2 ± 1.5	1	2	79.2	159
				(121)	(61)
カロナール®錠 200 mg	32.9 ± 7.6	2	4	65.9	132
				(146)	(73)

(n=3，Mean ± SD)

2．小児用に製剤を乳糖で賦形した場合

今回検討した 8 製剤（散剤）の中で，賦形の対象となる製剤はガスター®散 10%，アスベリン®散 10%，ビソルボン®細粒 2% の 3 製剤であった。ガスター®散 10% とアスベリン®散 10% は，15 歳に投与する際，一回あたりの服用量が 0.3 g 以上となるため，15 歳における評価は除外とした。

乳糖で賦形した際の乳糖摂取量を算出した結果，各年齢における 3 製剤すべてで，乳糖耐用量に達する乳糖摂取量は認められなかった（**Table 3**）。

3．併用処方に含まれる乳糖量の算出

複数の製剤が処方された場合の影響を検討した。例として風邪に対する対症療法 13)に，アスベリン®散 10%（成分量として 2 mg/kg 分 3），ペリアクチン®散 1%（成分量として 0.3 mg/kg 分 3），カロナール®細粒 20%（成分量として 10 mg/kg 頓用）が処方されたと仮定すると，各年齢での最大乳糖摂取量の合計は，2 歳で 0.665 g，8 歳で 1.39 g，15 歳で 2.81 g であった。この結果も，各年齢における乳糖耐用量に乳糖摂取量は到達していなかった。

考察

本研究は，製薬メーカーが製剤中の乳糖含量を明記していないために，小児領域で頻用される製剤中の 16 製剤について乳糖含量を明らかにし，乳糖不耐症の小児患者が乳糖摂取量に対する不安を少しでも払拭することが出来たと考える。

我々が乳糖含量を評価した 16 製剤について，小児期の 2 歳，8 歳，15 歳の各年齢で想定される体重を基に最大投与量から算出した乳糖摂取量は，我々の定義した乳糖耐用量を超えることが無かった。このことから，16 製剤においては乳糖不耐症患者の消化器症状に影響を与える可能性が低いと考えられた。さらに，我々は臨床現場で，経験的に乳糖不耐症患者に乳糖賦形を行っていることの安全性の評価を目的とし，乳糖賦形を必要とする 3 製剤について，1 回服用量が 0.3g 以上となる設定で乳糖賦形を実施した際の評価も行った。その結果，乳糖賦形を実施しても各年齢において，3 製剤すべてが乳糖耐用量を超えることは無かった。このことから，臨床現場で経験的に実施されている乳糖不耐症患者に対する乳糖賦形は，消化器症状に及ぼす影響が少ないと考えられた。また，臨床現場では数種類の薬剤を同じ時間帯に服用する状況が多々ある。そのため，我々は風邪に対する対症療法として，アスベリン®散 10%，ペリアクチン®散 1%，カロナール®細粒 20% が処方された症例を想定したところ，各年齢において総乳糖摂取量は乳糖耐用量に到達していなかった。本研究では小児に頻用される 16 製剤を限定的に選択して検討し，今後，さらに多くの製剤について検討することも可能である。しかしながら，本研究から製剤中の乳糖が乳糖不耐症患者の下痢などの消化器症状発症に影響する可能性は低く，製剤を追加して検討を続ける必要性は低いと考えられた。

我々は，乳糖摂取量との比較にて安全性を評価したが，患者の状態や連続して服用することによる蓄積など，あらゆる条件が乳糖耐用量に関係すると考えられる。そのため，乳糖耐用量を超えていないにも拘わらず，下痢症状が改善しない場合には，本研究の結果（**Table 1** および **Table 2**）から乳糖含量を参考にし，乳糖含量の低い薬剤の選択が必要と考えられる。また，臨床上で乳糖に誘発される下痢症状としては，乳糖中に含まれる牛タンパクによる牛乳アレルギーが鑑別診断として挙がる。牛乳アレルギーであれば乳糖不耐症よりも，より厳格な乳糖摂取制限が必要となる。そのため，個人差の大きい小児に用いられる製剤に関して，製薬メーカーが添加剤の情報を提供する動きがさらに発展することが期待される。

本研究の限界としては，現在まで乳糖耐用量の定義が明らかになっていないため，過去の報告を基に乳糖耐用量を我々が定義した点である。我々の定義した乳糖耐用量と算出した

Table 3．乳糖による賦形後の乳糖摂取量

一回あたりの服用量を 0.3 g 以上と設定した場合，今回検討した製剤の中で賦形の対象となった以下 3 製剤について，乳糖で賦形した際の乳糖摂取量を算出した。
（ ）内は各年齢における乳糖耐用量を乳糖摂取量で除した値であり，数値が大きいほど安全性が高いことが推察できる。

	小児用量 (g/ 回)			乳糖摂取量 (mg/ 回)			賦形後の乳糖摂取量 (g/ 回)		
	2 歳	8 歳	15 歳	2 歳	8 歳	15 歳	2 歳	8 歳	15 歳
ガスター®散 10%	0.123	0.257		92.7	194		0.270	0.237	
				(94)	(50)		(32)	(41)	
アスベリン®散 10%	0.082	0.171		65.6	137		0.284	0.266	
				(133)	(70)		(31)	(36)	
ビソルボン®細粒 2%	0.041	0.086	0.173	8.55	17.9	36.1	0.268	0.232	0.163
				(1018)	(538)	(266)	(33)	(41)	(59)

乳糖摂取量の比較を用いて安全性を評価した。しかしながら，ラクターゼ活性による個人差が大きいため，安全性の評価については，乳糖負荷試験などの臨床試験による評価が必要である。我々が製剤中の乳糖含量の測定方法や乳糖耐用量の定義を定めた評価を実施したことで，乳糖不耐症における乳糖摂取量と乳糖耐用量の関係を検討するための臨床研究の一助になると考える。

利益相反

本研究におけるすべての著者は，開示すべき利益相反はない。

著者役割

本研究の企画とプロトコール作成：草村，丹沢，石川，深水
実験データ収集：草村，高田
データ解釈：草村，安，石川，深水
論文原稿作成：草村，安，石川，深水

文献

1) Mark H. Beers（著）．メルクマニュアル 第 18 版 日本語版，日経 BP 社，東京，2006; 151-152.
2) Laws JW, Neale G. Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency. Lancet 1966; 2: 139-143.
3) Christopher NL, Bayless TM. Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. Gastroenterology 1971; 60: 845-852.
4) 緒方正信，八尾恒良．日本人の Crohn 病における乳糖吸収不良に関する研究．日消誌 1992; 89: 2655-2663.
5) Montalto M, Gallo A, Santoro L, et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1003-1012.
6) 小児薬物療法研究会（編）．子供と薬の Q&A．じほう，東京，2017; 2-6.
7) 黒川清，春日雅人，北村聖（編）．臨床検査データブック 2017-2018，医学書院，東京，2017.
8) 厚生労働省．厚生統計要覧（平成 29 年度）[https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html (accessed 2018-11-6)]
9) 松本勉．小児の医療現場からみた薬のカタチへの展望．薬局 2013; 64: 88-94.
10) 文部科学省．日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）[http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/__icsFiles/afieldfile/2017/02/16/1365343_1-0213r9.pdf (accessed 2018-7-5)]
11) 奥恒行．ヒトにおける乳糖の一過性下痢に対する最大無作用量とそれに及ぼす食べ方に関する研究．牛乳栄養学術研究会委託研究報告書 2001: 123-141.
12) 田中文子（編）．小児薬用量ガイド 第 2 版，じほう，東京，2016.
13) 大関武彦，古川漸，横田俊一郎，水口雅（編）．今日の小児治療指針．第 15 版，医学書院，東京，2012: 366-367.

神経芽腫患児の突出痛に対しフェンタニルバッカル錠を投与した小児の 1 例

小森　桂子，藤田　敬子
地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 薬局

A case of fentanyl buccal tablet administered for breakthrough pain in pediatric neuroblastoma

Keiko Komori，Keiko Fujita
Department of Pharmacy, Osaka Women´s and Children´s Hospital

要旨

【緒言】これまで小児にフェンタニルバッカル錠を投与した報告はない。今回，神経芽腫患児にフェンタニルバッカル錠を投与し奏功した症例を経験したので報告する。【症例】3 歳，多発転移を伴う治療抵抗性神経芽腫。家族には治癒を目指すことが困難になった患児とできる限り自宅で過ごしたい意向があり，夜間のみの在宅療養を開始した。患児は白色散剤や白色錠剤は服用できるが，水剤・坐剤や色付き散剤の使用が困難であった。患児が痛みを訴え，フェンタニル貼付剤を開始し，疼痛緩和したが，突出痛を訴えた。レスキューとしてフェンタニルバッカル 50μg 錠を 1 回 1/4 錠（12.5μg/ 回）開始し，速やかに疼痛緩和でき，患児と家族との時間確保ができた。【考察】フェンタニルバッカル錠の小児への投与は使用経験がないため安全性が確立していない。今回，薬剤師が介入し，患児と家族との時間確保を目的に突出痛に対し，フェンタニルバッカル錠 1μg/kg/ 回を投与し，疼痛を緩和した。医療従事者との情報を共有し家族ケアを行った結果と考える。しかし AST>200IU/L，ALT>100IU/L と肝機能障害が進行し，腎機能は Cr-eGFR13mL/min/1.73 ㎡前後でどの程度フェンタニルが吸収，代謝，排泄されるのか判断に苦慮したが，副作用のひとつである呼吸抑制を観察することで疼痛緩和できたと考える。

緒言

フェンタニルバッカル錠の小児への投与については使用経験がないため安全性が確立していないとされている [1]．今回，水剤や坐剤や色付き散剤の使用が困難な 3 歳 7 ヶ月患児の突出痛に対しレスキューとしてフェンタニルバッカル錠の投与が奏功し，夜間のみの在宅療法を行い，家族の希望である自宅での時間確保ができた症例を経験したので報告する。

症例提示

症例：3 歳 7 ヶ月男児 . 身長 91.0 cm (-1.74 SD)，体重 12.1 kg (-1.71 SD)

診断：多発転移を伴う左副腎原発神経芽腫

治療経過：2 歳 8 ヶ月時に，神経芽腫 (Stage Ⅳ) と診断された。多剤併用化学療法，自家移植，手術，同種移植（臍帯血移植）と集学的治療を進めていたが，同種移植後に微小血管障害（TMA）による腎機能悪化（Cr-eGFR: 50.7 mL/min/1.73 ㎡ ）となり，その後原病再発と診断された。再発病変に対しては放射線照射，抗がん剤治療を行ったが効果が得られなかった。根治を目指すのは困難であると判断し，ご両親と十分な話し合いの上で疼痛管理を中心に緩和医療を行う方針となった。

家族には治癒を目指すことが困難になった患児とできる限り自宅で過ごしたい意向があり，点滴治療を内服治療に順次変更し，可能な限り外出や外泊を行うことになった。

疼痛管理はまずアセトアミノフェンで開始し，疼痛コントロールが困難になった時点で医師とオピオイド導入について相談した [2-4]。家族の希望である自宅での時間確保と患児は白色散剤や白色錠剤は服用できるが，水剤・坐剤や色付き散剤の使用が困難であることを考慮し，経皮吸収型フェンタニル貼付剤（以下，フェンタニル貼付）を薬剤師が医師に提案し選択することにした。フェンタニル貼付開始時の患児の体重は 12.1kg，臨床検査値は AST：79 IU/L，ALT：28 IU/L，Cr-eGFR：13.4 mL/min/1.73 ㎡と腎機能障害を認め，疼痛評価は Faces Pain Scale （ 以下，FPS）4/6 であった。フェンタニル貼付は 2.1mg/72hr の 1/2 枚 (6.25μg/hr=0.15mg/day) を開始した。貼付方法はフェンタニル貼付の台紙（ライナー）1/2 枚分を剥がしてから貼付し，保護剤で固定することにした。患児には，痛みをとる貼り薬であること，貼り薬はずっと貼り続ける薬であることなどを説明した。貼付部位は患児と家族と相談し，大腿部に貼付することになった。家族にはフェンタニル貼付を半量貼付にしているが，小児では吸収定数が不明なため，過量投与になる可能性もあるため，呼吸抑制などの患児の変化に注意するように説明した。フェンタニル貼付開始後，フェンタニル貼付の 2.1mg/72hr の 1/2 枚 (6.25μg/hr=0.15mg/day) で FPS 0/6 の鎮痛効果を確認した。眠気，呼吸抑制，不穏やかゆみなどの副作用を認めず，痛みの訴えはなくなり，自宅での夜間のみの在宅療養中もきょうだいと楽しく過ごす時間を確保できた。在宅療養を繰り返しているなか，フェンタニル貼付開始 6 日目に原病増悪によると考えられる突出痛 FPS4-5/6 を認めるようになり，そのコントロールにつき医師と相談した [4]。

当センターに在庫している速放性モルヒネ液剤とフェンタニルバッカル錠の服用について検討した。患児は液剤の服用が困難であったため，フェンタニルバッカル錠の選択を提案した。患児の臨床検査値は AST:172IU/L，ALT:129IU/L，Cr-eGFR:15.72mL/min/1.73 ㎡で肝機能障害，腎機能障害を認めていた。投与量は患児の全身状態と WHO ガイドライン [2] を参考に投与量を推定しフェンタニルバッカル 50μg 錠を 1 回 1/4 錠（12.5μg/ 回）で 6 時間以上あけて次回分を使用することにし開始した。服用方法は患児の口腔内を水分で潤してから，服用直前に家族がフェンタニルバッカル 50μg 錠を 1/4 に割り，患児の上奥歯の歯茎と頬部にはさむことにした。患児はフェンタニルバッカル錠を初めて使用したが，上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させることができ，突出痛に対し鎮痛効果を得ることができた（FPS：4-5/6 → 0/6）。自宅での外泊には 2 回分だけ家族に渡し，2 回使用して痛みが改善しない場合はすぐに帰院するように説明しながら夜間のみの在宅療養を継続した。在宅療養中は突出痛 FPS 3-4/6 でフェンタニルバッカル錠を 6 時間ごとに 2 回服用し，服用後すぐ FPS 0/6 の状態であった。また帰院時にフェンタニルバッカル錠の服用状況，服用後の鎮痛効果，患児の変化を毎日確認した。眠気，呼吸抑制やかゆみなどの副作用を認めていないことを確認し，フェンタニル貼付開始 8 日目にフェンタニル貼付を 2.1mg/72hr の 1 枚（12.5μg/hr=0.3mg/day）に増量した．突出痛には今まで通りフェンタニルバッカル 50μg 錠を 1 回 1/4 錠（12.5μg/ 回）で 6 時間以上あけて次回分を使用することにした。フェンタニル貼付を増量した日の夜間のみの在宅療養では突出痛 FPS0/6 でフェンタニルバッカル錠を服用せず，夜間睡眠も確保できた。フェンタニル貼付開始 10 日目，フェンタニルバッカル錠を服用してもFPS 4/6 のままで疼痛コントロールがつかなくなり，早朝に帰院。フェンタニル貼付を 4.2mg/72hr(25μg/hr=0.6mg/day）に増量し，フェンタニルバッカル 50μg 錠は 1 回 1/2 錠（25μg/ 回）で 6 時間以上あけて次回分を使用することにした。フェンタニル貼付開始 10 日目の午後に在宅医との調整がつき急遽退院となった。フェンタニル貼付開始 11 日目の未明に原病のため自宅で永眠された。

表に臨床検査値の推移を示した。

表．フェンタニル貼付開始後の臨床検査値の推移

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 10	Day 11
ALB(g/dL)	3.2	3.1	3.1	3.3	3.3	3.3	3.4	3.3	3.2	3.2	3.2
AST(IU/L)	79	259	133	142	159	178	172	248	224	250	217
ALT(IU/L)	28	180	116	103	120	123	129	152	125	135	111
LDH(IU/L)	1335	1857	1740	2310	2263	2532	2532	3826	3633	3409	3367
γGTP(IU/L)		307									
T-Bil(mg/dL)		0.6						1.0			
SCr(mg/dL)	2.79	2.66	2.55	2.43	2.31	2.32	2.28	2.53	2.79	2.98	3.13
Cr-eGFR (mL/min/1.73 ㎡)	13.4	13.9	14.4	14.9	15.6	15.5	15.7	14.5	13.4	12.7	12.3
BUN(mg/dL)	98.6	103	104	103	101	105	105	106	113	123	128

フェンタニル貼付開始前日を day0 とした

考察

水剤・坐剤や色付き散剤の使用が困難な 3 歳 7 ヶ月の患児の突出痛に対し，フェンタニルバッカル 50μg 錠を 1 回 1/4 錠を投与したところ，眠気や呼吸抑制やかゆみなどの副作用を認めず，鎮痛効果を得ることができ本人，家族の希望通り，夜間のみの在宅療養を継続することができた。家族とかかわった医師，看護師，心理士，ホスピタルプレイスペシャリスト，薬剤師などの医療従事者との情報共有を密に行い，家族ケアにかかわった結果，夜間のみの在宅療養を継続できたと考える。

フェンタニルバッカル錠のインタビューフォームには，「小児等への投与については使用経験がないことから安全性が確立していない」となっている [1]。本剤の開始時はタイトレーションにより適用量を決定するが，小児の場合は成長と発達が各々異なり，痛みの訴え方が異なり痛みの評価が難しい。今回 WHO ガイドライン [2] のフェンタニルバッカル錠 15 ～ 20μg/kg/ 回を参考に，肝機能障害の進行と腎機能障害を認めていたため呼吸抑制の有無を確認しながら，フェンタニルバッカル錠の開始量を 1μg/kg/ 回とした。患児の体重が 12.1kg であること，また本人の理解力も良好であり，家族に十分説明した上で，フェンタニルバッカル 50μg 錠の 1/4 錠を開始した。服用直後より痛みの訴えは減り，家族も安堵していた。

フェンタニルは比較的低分子でモルヒネと異なり脂溶性であり，経皮投与や経粘膜投与に適し，成人においては服用直後に鎮痛効果を得られるため汎用されているが，どのような病態やどのような突出痛にフェンタニルバッカル錠を投与するかについて具体的な報告は少ない。本症例はどのような突出痛なのかを把握できない状態のなかでフェンタニルバッカル錠を開始し，服用後より鎮痛効果を得られ，家族の不安軽減ができた。今後，小児の突出痛に対するフェンタニルバッカル錠の臨床経験を積み重ねていきたい。

また本症例は，オピオイドの導入症例であったにもかかわらず，インタビューフォーム[3]記載の「他のオピオイド鎮痛剤から切り替えてフェンタニル貼付を使用すること」ができなかった。原病増勢による急な痛みの発現で，家族が夜間のみの在宅療養の継続を強く希望したため，家族には副作用である呼吸抑制について十分説明し，WHO ガイドライン[1]やインタビューフォーム[3]を参照し，フェンタニル 0.5μg/kg/hr 相当のフェンタニル貼付 2.1mg/72hr の 1/2 枚（6.25μg/hr=0.15mg/day）を開始した。フェンタニル貼付 72hr タイプは 24hr で定常状態に近い血中濃度が得られると考えた[3]。また腎機能障害があり，フェンタニルが蓄積する可能性が高く，やせているため皮膚からのフェンタニルの吸収がどのくらいか不明なため，初回はフェンタニル 0.5μg/kg/hr 相当で開始し，投与量を調節することにした。半量貼付法についての報告を調べたが，必ずしも半量投与にならない症例報告[5-9]もあり，家族に小児では吸収定数が不明なため過量投与になる可能性があるので患児の観察を継続するように説明した。

小児は発達段階により，痛みの訴えを把握し難いことが多く，疼痛評価が難しい場合がある。本症例は 3 歳 7 ヶ月の患児で本人の自己主張がしっかりでき，納得しないと服薬しない患児であったが，母とともに説明することで患児なりに納得してフェンタニルバッカル錠の服用ができたため，本人，家族の意向にできるだけ添うように医療従事者は心がけた。両親は毎日の通院が大変だったにもかかわらず，突出痛の疼痛コントロールを行うことで夜間のみの在宅療養が可能となりきょうだいとの時間を確保できたことを喜ばれていた。

今回，患児と家族との時間確保を目標に突出痛に対し，フェンタニルバッカル錠を投与した。肝機能障害が進行し腎機能は Cr-eGFR 13mL/min/1.73 ㎡前後でどの程度フェンタニルが吸収，代謝，排泄されるのか判断に苦慮したが，副作用のひとつである呼吸抑制を観察することで疼痛緩和できたと考える。

結論

神経芽腫患児の突出痛に対しフェンタニルバッカル錠が奏功した症例を経験した。フェンタニルバッカル錠の小児への投与については使用経験がないため安全性が確立していない。今回，患児と家族との時間確保を目的に突出痛に対し，フェンタニルバッカル錠 1μg/kg/ 回を投与し，呼吸抑制を指標に疼痛を緩和することができた。

謝辞

本稿作成にあたりご協力いただいた，大阪母子医療センター QOL サポートチームメンバーに感謝いたします。

引用文献

1) イーフェン®バッカル錠インタビューフォーム．2016 年 7 月改訂（第 6 版）．大鵬薬品工業株式会社 . 2018 年 11 月 9 日アクセス．[https://www.taiho.co.jp/medical/brand/e-fen/pdf/78G001G.pdf]
2) 世界保健機関（編）．WHO ガイドライン病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療．金原出版株式会社，2013; 68-71.
3) デュロテップ®MT パッチインタビューフォーム．2016 年 11 月（第 8 版）．ヤンセンファーマ株式会社．2018 年 11 月 9 日アクセス．[http://www.janssenpro.jp/cs/Satellite?pagename=jpro/BlobDspBody&c=simage&cid=1402065575593]
4) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会．がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン．金原出版株式会社，2014.
5) 沼田千賀子，寺岡麗子，松田芳久，他．使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因－個人差および貼付部位－．医療薬学 2005; 31: 599-605.
6) 寺岡麗子，中山みずえ，堅ゆりか，他．1 日 1 回貼り替え型フェンタニルクエン酸塩貼付剤（フェントス®テープ）の薬物残存量に影響を与える要因．日本緩和医療薬学雑誌 2016; 9: 25-32.
7) 大島新司，間祐太朗，細谷治，他．フェンタニル貼付剤の粘着性に関する検討－貼付試験と粘着性による評価－．日緩和医療薬誌 2012; 5: 7-13.
8) Numata C, Teraoka R, Matsuda Y, Yagi K, Hirai M and Kitagawa S. Dose Control Study on Fentanyl Patch Using Two Types of Covering Material. 医療薬学 2008; 34: 26-31.
9) 寺岡麗子，三宅真衣，伊藤真依，他．フィルムドレッシング材による 1 日 1 回型フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤の半量投与．医療薬学 2017; 43: 671-679.

尿路感染症患児から分離された ESBL 産生大腸菌の抗菌薬感受性と酵素型に関する検討

氏家　岳斗[1)]，阿部　祥英[2)]，福地　邦彦[3)]，松橋　一彦[2)]，上條　香織[2)]，
齋藤　秀嘉[1)]，渡邊　佳孝[4)]，本多　貴実子[1)]，曽我　恭司[1)]，梅田　陽[1)]
1）昭和大学横浜市北部病院こどもセンター，2）昭和大学江東豊洲病院こどもセンター，
3）昭和大学大学院 保健医療学研究科，昭和大学病院 臨床病理診断科，4）昭和大学医学部 小児科学講座

ESBL enzyme type and antimicrobial susceptibility to ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from children with urinary tract infections

Gakuto Ujiie[1)], Yoshifusa Abe[2)], Kunihiko Fukuchi[3)], Kazuhiko Matsuhashi[2)], Kaori Kamijo[2)],
Hideka Saito[1)], Yoshitaka Watanabe[4)], Kimiko Honda[1)], Takashi Soga[1)], Yoh Umeda[1)]
1) Children Medical Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, Kanagawa, Japan
2) Children Medical Center, Showa University Koto Toyosu Hospital, Tokyo, Japan
3) Showa University Graduate School of Health Sciences,
Department of Pathology, Showa University Hospital, Tokyo, Japan
4) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

要旨

基質拡張型βラクタマーゼ（Extended-spectrum-β-lactamase: ESBL）産生大腸菌による尿路感染症が成人のみならず，小児においても増加している。ESBL 産生菌に対する治療にはカルバペネム系抗菌薬が推奨されるが，その頻用はさらなる耐性菌を出現させる可能性がある。今回，ESBL 産生大腸菌による上部尿路感染症患児 8 名から分離された菌株の抗菌薬感受性と酵素型遺伝子を解析した。その結果，治療でカルバペネム系抗菌薬を要したのは 8 例中 1 例のみで，一部の非カルバペネム系抗菌薬の感受性も良好であった。ESBL 遺伝子は 8 例中 6 例で $bla_{\text{CTX-M-14}}$ like，2 例で $bla_{\text{CTX-M-55}}$ が検出された。今回の検討で，小児の ESBL 産生大腸菌による上部尿路感染症は，非カルバペネム系抗菌薬でも治療可能で，地域や施設によって優位な CTX-M 型サブタイプの検出頻度が異なることが示唆された。

緒言

基質拡張型βラクタマーゼ（Extended-spectrum-β-lactamase: ESBL）産生大腸菌（E. coli）による尿路感染症は成人のみならず，小児においても増加し，院内感染のほか，市中感染症の事例も増加している[1, 2, 3)]。尿路感染症における ESBL 産生 *E. coli* の割合に関して，笠原らは 2011 年が 0% であったのに対し，2017 年には 19% まで増加したと報告している[4)]。また，米国の 2012 年における 72 施設のサーベイランスでは，ESBL 産生菌の割合は *E. coli* の 11.9% を占めていたと報告されている[5)]。ESBL をコードする遺伝子は染色体上ではなくプラスミドである伝達性 DNA 上にあり，接合伝達により同種菌のみならず，腸内細菌科の異なる菌腫間でも簡単に伝達されるため，今後もさらに増加することが予想される。

現在，ESBL 産生菌による感染症に対する治療薬として，カルバペネム系抗菌薬が推奨されているが，その頻用により，さらなる耐性菌の出現が懸念される[6)]。我々はこれまで，尿路感染症患児から分離された ESBL 産生 *E. coli* に対する非カルバペネム系抗菌薬の感受性を検討し，その有用性のほか，ESBL の遺伝子型を報告してきた[7, 8, 9)]。

今回，昭和大学横浜市北部病院で診療した尿路感染症患児から分離された ESBL 産生 *E. coli* の抗菌薬感受性と ESBL の遺伝子型を解析したので報告する。

対象と方法

1．対象

対象は，2017 年 1 月から 2018 年 12 月に昭和大学横浜市北部病院こどもセンターで ESBL 産生 *E. coli* による初発の上部尿路感染症の診断で加療した患児 8 例とその患児から分離された ESBL 産生 *E. coli* 8 株である。上部尿路感染症は 37.5℃以上の発熱を認め，尿定性検査による白血球エステラーゼ反応，亜硝酸塩，沈渣での白血球の検出結果を踏まえて暫定診断し，抗菌薬治療を開始した。上部尿路感染症の確定診断は単一種の病原性細菌がカテーテル尿で 10^4 CFU/mL 以上もしくは中間尿で 10^5 CFU/mL 以上認めた場合とした。ESBL 産生の判定や抗菌薬感受性は米国臨床検査標準化委員会（Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI）に準拠した。臨床情報は診療録を後方視的に調査した。

なお，本研究は昭和大学医学研究科 人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得て行われた（No. 2141）。

2．細菌培養と ESBL 遺伝子解析

細菌培養と感受性試験はマイクロスキャン Walkaway96 微生物同定感受性分析装置の Micro Scan Neg Combo パネルを使用した。まず最小発育阻止濃度（MIC）を求め，スクリーニングを行い，表現型確認のためディスク拡散法を行った。感受性検査を施行した抗菌薬は，Ampicillin（ABPC），Piperacillin（PIPC），Cefazolin（CEZ），Cefaclor（CCL），Cefotiam（CTM），Cefmetazole（CMZ），Flomoxef（FMOX），Ceftazidime（CAZ），Cefcapene Pivoxil（CFPN-PI），Imipenem/Cilastatin（IPM/CS），Meropenem（MEPM），Sulfamethoxazole/Trimethoprim（ST），FOM（Fosfomycin），Gentamicin（GM），AMK（Amikacin），MINO（Minocycline），Levofloxacin（LVFX）の 17 種類である。

ESBL 遺伝子の PCR による検出と塩基配列決定：血液培地で 24 時間培養したコロニーから集菌し，SepaGene（三光純薬，東京）を用いて DNA 抽出を行った。$bla_{CTX\text{-}M}$ の検出には blaCTX-M2, 3, 6, 9, 14 など $bla_{CTX\text{-}M}$ に共通配列の保存領域（AJ416343 $bla_{CTX\text{-}M2}$）に 520bp の PCR 産物を得る Forward 5’-TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA-3’，Reverse 5’-CTCCGCTGCCGGTTTTATC-3’ の primer を設定した。PCR には template DNA として細菌ゲノム DNA 50 ng を使用し，50 pmol の Forward および Reverse primer，2.5 mmol dNTP，0.25 unit Taq DNA polymerase（Roche, Basel, Switzerland）を全量 25 μL に調製し，94℃ 30 秒，60℃ 90 秒，72℃ 90 秒を 30 サイクルで Gene Amp PCR System 9700（Life Technologies, Carlsbad, CA, USA）を用いて行った。また，$bla_{CTX\text{-}M\text{-}55}$ の同定には *E.coli* の $bla_{CTX\text{-}M\text{-}55}$ を含む KX889081 に基づいてコード領域の全長 876bp を増幅する Forward 5’-TCTTMCAGAATAAGGAATCC-3’，Reverse 5’-CCCATTCCGTTTCCGCTA-3’ の primer を設定し，増幅産物を得た。PCR 産物は 5% ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い，エチジウムブロマイド で染色した後に UV イルミネーターで確認した。PCR 産物は 1% アガロース電気泳動後バンドを切り出して精製後に鋳型とし，sequence primer に PCR primer あるいは内部配列に基づく primer と，Big dye terminator® (Life Technologies) を使用して ABI310® (Life Technologies) により決定した。

3．抗菌薬治療

当施設では菌血症の合併が積極的に疑われない初発の尿路感染症の初期抗菌薬治療には原則として CEZ（50 mg/kg/ 日）を用いている[8, 10]。ただし，グラム染色にて CEZ が無効な菌の関与が強く疑われる場合は，主治医の裁量により，CEZ に固執せず，他の抗菌薬を用いている。例えば，腸球菌が疑われる場合は ABPC，緑膿菌が疑われる場合は CAZ への変更が考慮される。菌血症の合併が否定できない場合も主治医の裁量により，他の抗菌薬の使用が考慮される。抗菌薬投与の治療効果判定は抗菌薬開始後 3 日以内に解熱した場合に有効と判断した[11]。初期治療開始後の抗菌薬の変更は原因菌の抗菌薬感受性を考慮し，主治医の裁量で行われた。

4．画像検査

超音波検査により，腎臓の形態を評価し，AAP のガイドラインに準じて排尿時膀胱尿道造影検査（voiding cystourethrography: VCUG）を施行した[12]。VCUG で膀胱尿管逆流（vesicoureteral reflux: VUR）を認めた例は，抗菌薬加療後約 6 ヵ月を目安に腎シンチグラフィーを施行した。

結果

対象患児の背景を **表 1** に示す。対象は 8 名で 7 名（87.5%）が男児であった。年齢は生後 2 ヵ月から 9 歳であった。初期抗菌薬は 8 例中 4 例で CEZ，2 例で CAZ を使用した。1 例は入院時に敗血症が疑われたため ABPC と CTX が併用され，1 例は尿沈渣で膿尿を認めず，巣不明感染症として CTX が選択された。ESBL 産生菌と判明してから変更した抗菌薬は 6 例で CMZ，1 例で FOM，1 例で PAMP/BP であり，治療は奏功した。カルバペネム系抗菌薬を使用したのは 8 例中 1 例のみであった。解熱までに要した期間の平均は 2.1 ± 1.4 日で 8 例中 7 例は初期抗菌薬開始後 3 日以内に解熱した。1 例のみ初期抗菌薬開始から解熱するまで 5 日を要した。8 例中 1 例に治療終了後 1 ヵ月以内の同一菌による尿路感染症の再発があった。尿路感染症再発予防のための抗菌薬投与は 8 例中 3 例で行い，うち 2 例は CCL，1 例は ST 合剤を使用した。

8 例中 3 例で VCUG が施行され，1 例で VUR（grade Ⅲ / Ⅳ）を認めた。腎シンチグラフィーは VCUG を施行した 3 例中 2 例で施行され，VCUG で両側の VUR を認めた症例で両側に cold spot を認めた。

分離菌の抗菌薬感受性を**表 2** に示す。カルバペネム系抗菌薬（IPM/CS，MEPM）は全株感性であり，非カルバペネム系抗菌薬である CMZ，FMOX の双方も全株感性であった。その他，GM，AMK の感性率は 87.5%，MINO の感性率は 75%，ST，FOM の感性率は 62.5% であった。

PCR で検出した分離菌の ESBL 遺伝子は 8 例中 6 例で $bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$ like が検出された。その他 2 例で $bla_{CTX\text{-}M\text{-}55}$ が検出された。

なお，2008 年 ～ 2018 年において，当施設における尿路感染症は 209 例で年間 12 ～ 28 例であった。原因菌は大腸菌が 180 例（86.1%）と最多で，*Enterococcus faecalis* 12 例（5.7%），*Klebsiella pneumoniae* 5 例（2.4%），*Enterobacter cloacae* 3 例（1.4%），その他 9 例（4.3%）であった。ESBL 産生大腸菌の分離株数は経年的に緩徐な増加傾向にあった（**図**）。

表 1．対象患者背景

症例	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢	3ヵ月	5ヵ月	9歳	4ヵ月	2ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性別	男	男	男	男	女	男	男	男
超音波検査	異常なし	左水腎症2度 左水尿管症3度	異常なし	異常なし	異常なし	左水腎症4度	異常なし	左水腎症1度
VCUG	VUR 左Ⅲ度/右Ⅳ度	VURなし	-	-	-	VURなし	-	-
腎シンチグラフィー	両側にcold spotあり	cold spotなし	-	-	-	-	-	-
初期投与抗菌薬	CEZ	ABPC CTX	CAZ	CEZ	CTX	CAZ	CEZ	CEZ
初期抗菌薬の投与期間	2日	4日	5日	3日	5日	5日	4日	6日
ESBL判明後の 投与抗菌薬	PAMP/BP ST合剤	CMZ	CMZ	CMZ FOM	CMZ	CMZ	CMZ FOM	FOM
ESBL判明後の 抗菌薬投与期間	19日	10日	9日	11日	5日	9日	10日	4日
入院後発熱期間	3日	1日	1日	1日	3日	1日	5日	2日
抗菌薬変更後の発熱期間	1日	0日	0日	0日	0日	0日	1日	0日
再発の有無	無	有	無	無	無	無	無	無
予防投与の有無	有	有（再発後）	無	無	無	有	無	無
予防投与の抗菌薬	CCL	ST合剤（再発後）	無	無	無	CCL	無	無
基礎疾患	なし	なし	陰部せつ 大球性貧血	陰嚢水腫	喉頭軟化症	なし	なし	なし

VCUG, voiding cystourethrography; VUR, vesicoureteral reflux; -, 施行せず, ESBL, extended-spectrum-b-lactamase; CEZ, cefazolin; ABPC, ampicillin; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CMZ, cefmetazole; PAMP/BP, panipenem/betamipron; ST, sulfamethoxazole/trimethoprim; FOM, fosfomycin; CCL, cefaclor; -, 未施行

考察

今回の検討で，尿路感染症患児から分離された ESBL 産生大腸菌は，非カルバペネム系抗菌薬の CMZ，FMOX に対して全株感性であった。また，全ての症例で ESBL 判明後に変更した抗菌薬は有効であり，8 例中 7 例は実際にカルバペネム系抗菌薬を使用せずに治療しえた。ESBL 遺伝子型は $bla_{\text{CTX-M-14}}$ like が 8 例中 6 例（75%）と最多で，その他 2 例（25%）は $bla_{\text{CTX-M-55}}$ であった。

1．抗菌薬感受性に関して

成人を対象とした検討では，ESBL 産生菌による敗血症に対する第一選択薬としてカルバペネム系抗菌薬が推奨されており，生存や菌の消失という点で他の薬剤と比較して最も良好な結果が得られている[13]。また，尿路感染症が疑われた際の初期治療として用いられるセファロスポリン系抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬と比較し，ESBL 産生菌に対する感受性が不良である[7, 14]。一方，成人の ESBL 産生 *E. coli* による敗血症に対して，Matsumura らは CMZ/FMOX 投与群とカルバペネム系抗菌薬投与群を初期投与と培養結果判明後の投与をそれぞれ比較し，どちらも治療開始 30 日以内の死亡率に差はないと報告している[15]。以下，ESBL 産生菌による尿路感染症に対する非カルバペネム系抗菌薬の有用性を報告しているものがあり，抗菌薬ごとに考案を述べる。

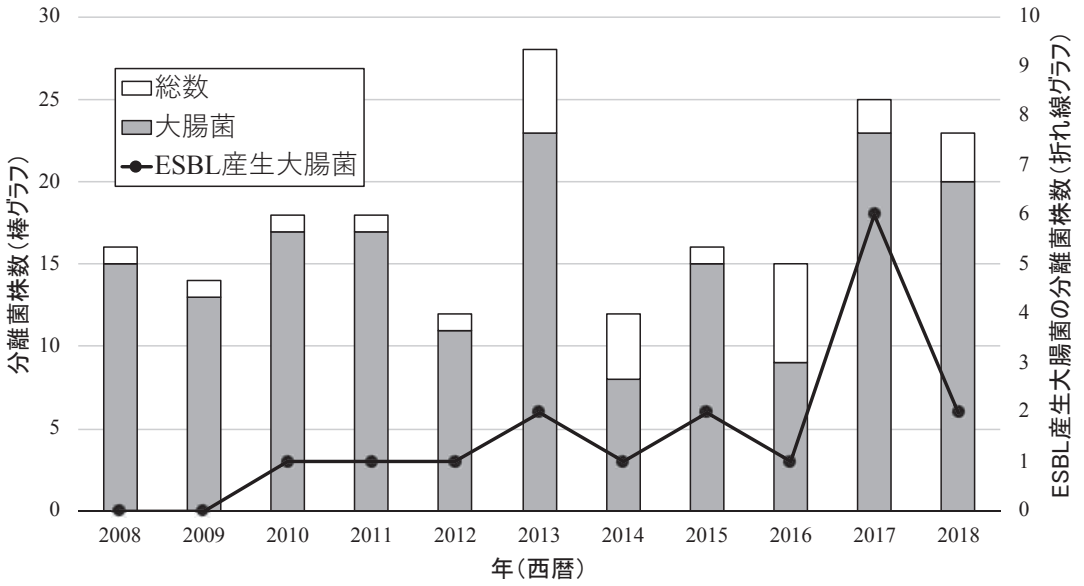
(1) CMZ と FMOX に関して

本検討において，分離された菌株はセファロスポリン系抗菌薬に対してほとんどが耐性であった。しかし，セファロスポリン系と類似の分子構造を持つセファマイシン系抗菌薬の CMZ，オキサセフェム系抗菌薬の FMOX は，8 例全例で感性であり，実際に CMZ を投与された例は抗菌薬治療が奏功した。つまり，*in vitro* の抗菌薬感受性と実際の臨床効果が一致したと判断された。これらの結果は，ESBL 産生大腸菌による上部尿路感染症の児において，初期抗菌薬として CTX もしくは CTRX を使用した群と比較し，FMOX を使用した群の方が，治療開始から解熱までの期間が有意に短縮したとする堀江らの報告を支持する[16]。我々は，結果的に ESBL 産生 *E. coli* による urosepsis と判明した児が，初期治療で用いた CMZ の変更を要さずに改善したという事例を経験している[7]。同様のことは，FMOX での加療を検討した成相らも報告して

表 2．分離菌の CTX-M 型と抗菌薬感受性

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	抗菌薬感受性 感性率 (%)
CTX-M	M-14 like	M-14 like	M-14 like	M-14 like	M55	M55	M-14 like	M-14 like	
ABPC	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥32	≥ 32	≥ 32	0
PIPC	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	0
CEZ	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥32	≥ 32	≥ 32	0
CCL	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥32	≥ 32	≥ 32	0
CTM	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥32	≥ 32	≥ 32	0
CMZ	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	100
FMOX	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	≤ 8	100
CAZ	≤ 4	≥ 16	≥ 16	≤ 4	≥ 16	≥16	8	≤ 4	37.5
CFPN-PI	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2	0
IPM/CS	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100
MEPM	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100
ST	≤ 38	≤ 38	≥ 76	≤ 38	≤ 38	≥76	≥ 76	≤ 38	62.5
FOM	16	16	≤ 4	≤ 4	≤ 4	16	≤ 4	≤ 4	62.5
GM	≥ 16	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	87.5
AMK	8	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	87.5
MINO	≤ 2	≤ 2	4	≤ 4	≤ 2	8	≤ 2	≤ 2	75
LVFX	≥ 8	≥ 8	≤ 0.5	≤ 0.5	≥ 8	≥ 8	≤ 0.5	≤ 0.5	50

ABPC, ampicillin; PIPC, piperacillin; CEZ, cefazolin; CCL, cefaclor; CTM, cefotiam; CTX, cefotaxime; CMZ, cefmetazole; FMOX, flomoxef; CAZ, ceftazidime; CFPN-PI, cefcapene pivoxil; IPM/CS, imipenem/cilastatin; MEPM, meropenem; ST, sulfamethoxazole/trimethoprim; FOM, fosfomycin; GM, gentamicin; AMK, amikacin; MINO, minocycline; LVFX, levofloxacin



図．分離菌株総数に占める大腸菌と ESBL 産生大腸菌の菌株数

2008~2018 年における当施設での尿路感染症の分離菌株総数と大腸菌の菌株数を棒グラフ，基質拡張型 βラクタマーゼ (Extended-spectrum-β-lactamase: ESBL) 産生大腸菌の菌株数を折れ線グラフで示した。

おり，CMZ や FMOX が小児尿路感染症の治療においてカルバペネム系抗菌薬の極めて有用な代替薬になることを示唆する[17]。

(2) FOM に関して

その他の非カルバペネム系抗菌薬として，FOM の感受性は 8 例中 5 例で感性であった。ESBL 産生菌を含む多剤耐性 Enterobacteriase に対する FOM の感受性や臨床効果を調べた 17 の研究を対象としたシステマティックレビューでは 11 の研究で ESBL 産生菌に対する FOM の感受性が 90% 以上という結果が得られており，*E. coli* は 1604/1657 (96.8%)，*K. pneumoniae* は 608/748 (81.3%) で感受性は良好である[18]。その一方で，FOM に対する耐性菌が増加し，2005 年に 4.4% であった FOM 耐性 *E.coli* が 2009 年に 11.4% まで増加しているという報告もある[19]。したがって，今後の FOM に対する耐性菌の動向と，時間経過とともに耐性菌の出現頻度が増して FOM を使用しにくくなる可能性に留意する必要がある。また，本邦で使用される注射薬はナトリウム塩，経口薬はカルシウム塩である。経口薬の生体内利用率は 25.9% で尿中には未変化体で排泄されるが，海外で販売されている fosfomycin tromethamin とは組成が異なることにも注意が必要である[20]。

(3) アミノグリコシド系抗菌薬（GM，AMK）に関して

本検討において，GM，AMK に対しても 8 例中 7 例で感性であった。Han らは自施設内で尿路感染症に罹患した 18 歳未満の児のうち，原因菌が ESBL 産生 *E. coli* もしくは *K. pneumoniae* であった 22 例の抗菌薬感受性結果を示しており，GM は 16/22 例 (72.7%)，AMK は 22/22 例 (100%) とアミノグリコシド系抗菌薬の良好な感受性を示しており，ESBL 産生菌に対するカルバペネム系抗菌薬の代替薬として，アミノグリコシド系抗菌薬が挙げられると述べている[21]。ただし，アミノグリコシド系抗菌薬の副作用には腎毒性や聴覚障害があり，有効血中濃度と毒性発現濃度が極めて近いため，使用にあたっては注意が必要である。

(4) MINO に関して

テトラサイクリン系抗菌薬である MINO は 8 例中 6 例で感性であった。Shigemura らの報告でも 25 例の ESBL 産生菌による尿路感染症のうち，88% で MINO の感受性が良好であったと報告されている[22]。歯牙黄染の副作用があるため，8 歳未満の小児には使用が困難であるが，8 歳以上においては選択薬の一つとして使用できると判断された。ただし，肝臓で不活性の代謝産物に代謝され，腎臓からの排泄は 10% 程度と高くないことに留意する必要がある[20]。

(5) ST 合剤に関して

ST 合剤は 8 例中 5 例で感性であった。ただし，Kizilca らは ESBL 産生菌が検出された尿路感染症患者 148 人のうち，ST 合剤に対する耐性率は 83.1% であったと報告している[23]。ST 合剤は CCL と同様に反復する尿路感染症に対する予防薬として使用でき，ST 合剤の方が有用と判断される月齢 3 以上の児には治療薬としても予防薬としても選択肢の一つになりうる。

前述のように，尿路感染症に対する非カルバペネム系抗菌薬は，分離された菌株の抗菌薬感受性と実際に投与された抗菌薬の臨床的効果の観点から有用な可能性がある。また，得られた結果は ESBL 産生 *E. coli* に対するカルバペネム系抗菌薬の乱用を少なくすることにつながり，AMR 対策アクションプランの方針にも沿うと思われる[24]。一方で，ESBL 産生 *E. coli* に対して一律に非カルバペネム系抗菌薬を選択することを推奨しているわけではない。つまり，初療の時点で全身状態が悪く，敗血症や髄膜炎が強く示唆される症例に対してはカルバペネム系を選択肢から外さない適正な抗菌薬使用が必要であることに変わりはない。

2．ESBL の CTX-M 型に関して

現在，世界的に検出されている ESBL の遺伝子型は CTX-M 型と呼ばれるタイプで，アミノ酸配列の違いによって 160 を超えるサブタイプが報告されているが，世界的には $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ が最多である[25]。Hawkey らの報告によると，$bla_{CTX\text{-}M\text{-}1}$ はイタリアやロシア，$bla_{CTX\text{-}M\text{-}2}$ は南米，$bla_{CTX\text{-}M\text{-}9}$ はイギリス，スペイン，日本，$bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$ はアジアで多く検出されている[26]。今回の検討では $bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$ が最も多く，我々の先行研究と同様であった[8]。本検討では，$bla_{CTX\text{-}M\text{-}55}$ も検出された。$bla_{CTX\text{-}M\text{-}55}$ は 2005 年にタイで初めて *E.coli* ならびに *K. pneumoniae* から検出され[27]，特に中国では $bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$ 次いで 2 番目に多いとの報告もあり，今後さらなる増加が見込まれる[28, 29]。国や地域によって CTX-M 型のサブタイプはさまざまであり，サブタイプと抗菌薬感受性の関連性も報告されている。CTX-M 型は CTX に対する MIC が高く，CAZ などのオキシイミノセファロスポリン系抗菌薬に対する MIC は低いことが特徴である[30]。しかし，Nvais らは D240G や P167S のようなアミノ酸置換変異により，抗菌薬感受性に変化がみられることを示している[31]。例えば，D240G のアミノ酸置換変異がある CTX-M-15 は CTX，CAZ に対して MIC が高く，両方を効率良く分解する。P167S のアミノ酸置換変異がある CTX-M-62 では，CAZ の MIC が高く，CTX の MIC は低い。今後のさらなる研究により CTX-M 型サブタイプの偏在，抗菌薬感受性との関連が明らかになれば，それぞれの国や地域における ESBL 産生菌の適正な抗菌薬使用につながり，カルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬の使用削減につながるかもしれない。

結論

今回，自施設で診療した尿路感染症患児から分離された ESBL 産生 *E.coli* の抗菌薬感受性と ESBL 酵素型を解析した。実際の治療でカルバペネム系抗菌薬を要したのは 1 例のみであった。抗菌薬感受性に関してはカルバペネム系抗菌薬の他，CMZ や FMOX などの非カルバペネム系抗菌薬の感受性も良好であり，それらの抗菌薬を ESBL 産生 *E. coli* に

有効活用できる可能性が示唆された。尿路感染症患児から分離される ESBL 産生 *E. coli* の酵素型は，地域や施設により検出頻度が異なり，抗菌薬感受性との関連も不明であるため，今後もそれを明らかにする継続的な解析が必要である。

なお，本報告の予備的検討は第 351 回日本小児科学会神奈川地方会（2018 年 3 月，神奈川），第 121 回日本小児科学会学術集会（2018 年 4 月，福岡）で発表した。

本研究内容に関連し，開示すべき利益相反はない。

氏家岳斗は研究の着想と企画，データの取得，分析，解析に実質的な貢献をし，論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。

謝辞

本研究の一部は JSPS 科研費 JP17K09021 の助成を受けて実施した。

参考文献

1) 日比野聡，福地邦彦，阿部祥英，他．Extended-spectrum β-lactamase（ESBL）産生大腸菌が分離された上部尿路感染症の乳児 4 例．感染症誌 2011; 85: 481-487.
2) 伊藤尚志，野々村勝人，渡邉智子，佐伯敏亮，砂川慶介，石井正浩．ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の乳児例．小児感染免疫 2007; 19: 235-238.
3) 正田哲雄，磯崎淳．Extend-spectrum β-lactamase 産生 *Escherichia coli* による尿路感染症を反復した乳児例．小児感染免疫 2010; 22: 205-209.
4) 笠原克明，真島久和，後藤芳充．基質拡張型β-ラクタマーゼ産生と非産生の大腸菌による初回尿路感染症の比較．日小児会誌 2018; 122: 1826-1832.
5) Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary Diversity of β-Lactamases among *Enterobacteriaceae* in the Nine U.S. Census Regions and Ceftazidime-Avibactam Activity Tested against Isolates Producing the Most Prevalent β-Lactamase Groups. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 833-838.
6) Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Community spread of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. Med Microbiol 2013; 62: 1038-1043.
7) 松橋一彦，阿部祥英，福地邦彦，他．Extended-spectrum β lactamase(ESBL) 産生大腸菌による urosepsis の乳児例．日小児救急医会誌 2015; 14: 371-374.
8) 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.
9) 玉井哲郎，松橋一彦，阿部祥英，水野克己，福地邦彦．CTX-M-3 型 Extended-spectrum β lactamase 産生大腸菌による上部尿路感染症の乳児例．昭和学士会誌 2018; 78: 541-545.
10) 冨家俊弥，阿部祥英，星野顕宏，他．小児急性上部尿路感染症の初期治療におけるセファゾリンの有効性と原因菌に対する抗菌薬感受性に関する検討．感染症学誌 2010; 84: 269-275.
11) 藤井良和，小林裕，西村忠史，他．小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準．Jpn J Antibiot 1998; 51: 709-719.
12) Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. Pediatrics 2016; 138: e20163026.
13) Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, et al. Efficacy of Ertapenem for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2173-2177.
14) McWilliams CS, Condon S, Schwartz RM, Ginocchio CC. Incidence of Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates That Test Susceptible to Cephalosporins and Aztreonam by the Revised CLSI Breakpoints. J Clin Microbiol 2014; 52: 2653-2655.
15) Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, et al. Multicenter Retrospective Study of Cefmetazole and Flomoxef for Treatment of Extended-Spectrum--Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5107-5113.
16) 堀江昭好，小池大輔，平出智裕，他．基質拡張型βラクタマーゼ産生大腸菌による尿路感染症の増加．日小児会誌 2018; 122: 27-34.
17) 成相昭吉，堀江昭好，平出智裕，他．基質特異性拡張型 b- ラクタマーゼ産生大腸菌による有熱性尿路感染症新生児・早期乳児へのフロモキセフの有用性．小児感染免疫 2019; 31: 33-39.
18) Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karegeorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β-lactamase producing, *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43-

50.
19) Oteo J, Bautista V, Lara N, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum β -lactamase(ESBL)-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2459-2463.
20) 日本感染症学会（編），感染症専門医テキスト．2 版，江堂，2017.
21) Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. BMC Infect Dis 2015; 15: 414.
22) Shigemura K, Tanaka K, Adachi M, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M. Chronological change of antibiotic use and antibiotic resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. J Infect Chemother 2011; 17: 646-651.
23) Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Int 2012; 54: 858-862.
24) 舘田一博 . わが国の“薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016~2020”日臨微生物誌 2018; 28: 12-15.
25) Cantón R, Coque TM. The CTX-M β-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol 2006; 9: 466-475.
26) Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. J Antimicrob Chemother 2009; 64: i3-i10.
27) Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Saifon P, Laesripa C, Kitphati R, Mundy LM. The emergence of a novel ceftazidime-resistant CTX-M extended-spectrum β -lactamase, CTX-M-55, in both community-onset and hospital-acquired infections in Thailand. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 349-355.
28) Xia S, Fan X, Huang Z et al. Dominance of CTX-M-Type Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* Isolated from Patients with Community-Onset and Hospital- Onset Infection in China. PLoS One 2014; 9: e100707.
29) Zhang J, Zheng B, Zhao L, et al. Nationwide high prevalence of CTX-M and an increase of CTX-M-55 in *Escherichia coli* isolated from patients with community-onset infections in Chinese county hospitals. BMC Infect Dis 2014; 14: 659.
30) 石井良和, ESBL 産生菌の細菌学的特徴, 松本哲哉編, 日常診療で遭遇する ESBL 産生菌 診断・治療・感染対策，初版，医薬ジャーナル社，2018；pp19-20.
31) Novais A, Comas I, Baquero F, et al. Evolutionary Trajectories of Beta-Lactamase CTX-M-1 Cluster Enzymes: Predicting Antibiotic Resistance. PLoS Pathog 2010; 6: e1000735.

大西記念小児臨床薬理学会賞

・新生児細菌性結膜炎の発症予防に対する出生時抗菌点眼薬の必要性に関する調査

大橋　知佳・他

大西記念小児臨床薬理学会賞

新生児細菌性結膜炎の発症予防に対する出生時抗菌点眼薬の必要性に関する調査

大橋　知佳[1)]，西　圭史[1)]，丹沢　彩乃[2)]，三津田　華耶[1)]，細井　健一郎[3)]，篠原　高雄[1)]
1) 杏林大学医学部付属病院 薬剤部，2) 国立成育医療研究センター 薬剤部，3) 杏林大学医学部 小児科

Investigation on the necessity of antibacterial eye drops at birth for preventing onset of neonatal bacterial conjunctivitis

Haruka Ohashi[1)], Yoshifumi Nishi[1)], Ayano Tanzawa[2)], Kaya Mitsuda[1)], Kenichiro Hosoi[3)], Takao Shinohara[1)]
1) Department of Pharmacy, Kyorin University Hospital
2) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development
3) Department of Pediatrics, Kyorin University School of Medicine

要旨

【目的】出生時のエコリシン®点眼液投与の有無による細菌性結膜炎発症率を比較し，新生児細菌性結膜炎（以下，細菌性結膜炎）の発症予防に対する抗菌点眼薬の必要性について検討した。

【対象および方法】杏林大学医学部付属病院において，新生児集中治療室・回復治療室への入室を除く正期産児を対象に，出生時にエコリシン®点眼液を投与した 2016 年 2 月～ 2017 年 1 月までに出生した児を投与群，エコリシン®点眼液を投与しなかった 2017 年 2 月～ 2018 年 1 月までに出生した児を非投与群とし，患者背景（性別，出生した月，在胎週数，出生体重，分娩方法），1 ヶ月健診の受診歴，抗菌点眼薬の処方歴，保険病名として結膜炎，母体の性感染症歴，細菌性結膜炎を発症した日齢について，診療録を用い後方視的に調査した。本研究では，1 ヶ月健診までに抗菌点眼薬を処方し，結膜炎と診断（保険病名）した症例を細菌性結膜炎発症例とし，細菌性結膜炎発症日は，抗菌点眼薬処方日かつ結膜炎診断（保険病名）日とした。細菌性結膜炎の発症については，眼脂の微生物学的検査の有無，および結果は考慮していない。

【結果】対象症例数は，投与群 668 例，非投与群 743 例であり，両群間の患者背景に有意差はなかった。細菌性結膜炎発症数は，投与群 25 例（3.7%），非投与群 6 例（0.8%），adjusted OR: 4.61, [95%CI, 1.87-11.34]; p=0.0009 であり，細菌性結膜炎発症率は投与群で有意に高かった。細菌性結膜炎発症例の中で重篤な細菌性結膜炎の原因となる母体淋菌感染の症例はなく，母体クラミジア感染の症例は，分娩前に治療されていた。細菌性結膜炎の発症は，両群ともに日齢 29 以降で多かった。

【結論】本研究では，出生時のエコリシン®点眼液非投与群において細菌性結膜炎発症率の増加はなかったことから，正期産児に関しては，一律に出生時抗菌点眼薬を投与する必要性は低いと考えられた。

緒言

1881 年に Crede が 2%硝酸銀液を分娩状況や出生時の臨床所見を問わず，出生後速やかに 1 回だけ点眼を行い，失明の主要な原因となっていた新生児淋菌性結膜炎の発症を減少させた[1, 2]。その後，硝酸銀液の局所刺激性による結膜炎が高率に起こることや化学療法の発展に伴い，点眼薬は硝酸銀液から抗菌点眼薬に移行した[2]。現在日本では，出生した新生児へのルーチンケアとして，出生直後に抗菌点眼薬を投与することが推奨されている[3]。しかし，一律な抗菌点眼薬の予防投与を行っていない国においても新生児淋菌性結膜炎による失明率は増加していない報告[4]や，抗菌点眼薬による新生児細菌性結膜炎（以下，細菌性結膜炎）の発症予防に関するエビデンスが乏しいことから，細菌性結膜炎の発症予防目的で一律に抗菌点眼薬を投与することは再検討すべきであるという報告もあり[5]，日本国内でも実施状況は施設により異なっている[6]。

杏林大学医学部付属病院（以下，当院）では，出生時全例でエコリシン®点眼液にて細菌性結膜炎の発症予防を行っていた。エコリシン®点眼液は，グラム陽性球菌を主とした抗菌作用を有するエリスロマイシンラクトビオン酸塩とグラム陰性桿菌の中でも特に緑膿菌に対して特異的な抗菌作用を示すコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを配合した点眼薬であり，細菌性結膜炎の主要な起炎菌であるブドウ球菌に抗菌作用を示し汎用されていた[7]。しかし，2015 年 10 月にエコリシン®点眼液販売中止の発表を受け，出生時の抗菌点眼薬投与について代替薬の必要性を医師と協議した。その結果，抗菌点眼薬による細菌性結膜炎の発症予防に関するエ

ビデンスが乏しい点から，当院では2017年2月1日より母体性感染症未治療や妊婦健診未受診の症例を除き，出生時に細菌性結膜炎の発症予防目的で抗菌点眼薬は投与しないこととした。そこで今回，出生時のエコリシン®点眼液投与の有無による細菌性結膜炎発症率を比較し，細菌性結膜炎の発症予防に対する抗菌点眼薬の必要性について検討したので報告する。

本研究では，1ヶ月健診までに抗菌点眼薬を処方し，結膜炎と診断（保険病名）した症例を細菌性結膜炎発症例とし，細菌性結膜炎発症日は，抗菌点眼薬処方日かつ結膜炎診断（保険病名）日とした。細菌性結膜炎の発症については，眼脂の微生物学的検査の有無，および結果は考慮していない。

対象と方法

1．対象

当院で出生し，新生児室に入室した正期産児を対象とした。新生児集中治療室（以下，NICU）・回復治療室（以下，GCU）への入室，および当院での1ヶ月健診未受診の児は除外した。当院におけるNICU（15床）の入室基準は，在胎36週0日未満の早産児，出生体重2,300g未満の低出生体重児，先天奇形，急性呼吸不全など集中治療を必要とする場合である。また，GCU（24床）の入室基準は，集中的な呼吸循環管理を必要としないが，医療的ケアが必要な場合や点滴注射，光線療法，酸素吸入，インキュベーター管理が必要な場合となる。NICU・GCUの入室児は，入院中に経静脈的に抗菌薬を投与する機会が多く，結果的に母体因子による細菌性結膜炎を防ぐ要因となる可能性があるため，本研究では除外した。細菌性結膜炎の発症時期は，出生後1日から数週間後と幅があり，淋菌は2～5日後，クラミジアは5～14日後が好発時期である[1]。本研究の対象児は，5～7日で退院となるため，観察期間は1ヶ月健診日までとし，当院での1ヶ月健診未受診例は除外した。

2．方法

出生時にエコリシン®点眼液を投与した2016年2月～2017年1月までに出生した児を投与群，エコリシン®点眼液を投与しなかった2017年2月～2018年1月までに出生した児を非投与群と設定し，以下の調査項目について診療録より後方視的に調査し，比較検討した。

3．調査項目

患者背景（性別，出生した月，在胎週数，出生体重，分娩方法），1ヶ月健診の受診歴，抗菌点眼薬の処方歴，保険病名として結膜炎，母体の性感染症歴，細菌性結膜炎を発症した日齢，また，細菌性結膜炎発症が季節の影響を受ける可能性を考慮し，出生した月別の患者数も調査した。

4．解析方法

統計解析ソフトは，JMP version11.0を使用した。性別・出生した月・分娩方法はカイ二乗検定，在胎週数・出生体重はt検定を行った。出生時のエコリシン®点眼液投与と細菌性結膜炎発症の関係を調べるためロジスティック回帰モデルを用いた。モデルには，転帰に影響を及ぼしうる以下の変数を含めた：性別，出生した月，在胎週数，出生体重，分娩方法，出生時のエコリシン®点眼液投与の有無。ロジスティック回帰分析の結果は，調整オッズ比と95%信頼区間で示した。有意水準は，$p < 0.05$とした。

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。（承認番号 1161）

結果

1．対象患者群の比較（表1）

投与群の患者数は，新生児室に入室した694例中，1ヶ

表1．投与群と非投与群の患者背景

項目	投与群 n＝668	非投与群 n=743	p 値
性別(%)			
1)男	329 (49.3)	391 (52.6)	0.2057 ※1
2)女	339 (50.7)	352 (47.4)	
出生した月(%)			
1)春3-5月	175 (26.2)	178 (24.0)	
2)夏6-8月	188 (28.1)	198 (26.6)	0.5228 ※1
3)秋9-11月	161 (24.1)	187 (25.2)	
4)冬12-2月	144 (21.6)	180 (24.2)	
在胎週数（週） mean ± SD	38.8 ± 1.3	38.9 ± 1.3	0.4731 ※2
出生体重（g） mean ± SD	3,007.9 ± 357.3	3,026.9 ± 354.8	0.3170 ※2
経腟分娩(%)	449 (67.2)	471 (63.4)	0.1322 ※1
帝王切開(%)	219 (32.8)	272 (36.6)	

※1 カイ二乗検定
※2 t検定

月健診未受診の 8 例と NICU・GCU へ転床した 18 例を除外した 668 例。非投与群では，新生児室に入室した 754 例中，1 ヶ月健診未受診の 3 例と NICU・GCU へ転床した 8 例を除外した 743 例であった。

性別，在胎週数，出生体重，分娩方法は，投与群と非投与群で有意差はなかった。また，季節間での患者数も両群間で有意差はなかった。

2．細菌性結膜炎発症率の比較（表 2）

細菌性結膜炎発症数は，投与群で 25 例 /668 例（3.7%），非投与群で 6 例 /743 例（0.8%），adjusted OR：4.61，[95%CI, 1.87-11.34]; p=0.0009 であり，細菌性結膜炎発症率は投与群で有意に高かった。

3．細菌性結膜炎発症児の母体性感染症歴（表 3）

両群とも母体淋菌感染の症例はなく，非投与群で母体クラミジア感染が 1 例，母体ヘルペスウイルス感染が 1 例だった。クラミジア感染の症例は，分娩前にアジスロマイシンを内服し，治療歴があった。ヘルペスウイルス感染の症例に関しては，特に治療せず，児への感染も認めなかった。

4．細菌性結膜炎を発症した日齢（図）

投与群は，日齢 0 ～ 7 が 6 例，日齢 8 ～ 14 が 2 例，日齢 15 ～ 21 が 2 例，日齢 22 ～ 28 が 1 例，日齢 29 以降が 14 例であった。非投与群は，日齢 0 ～ 7 が 1 例，日齢 8 ～ 14 が 0 例，日齢 15 ～ 21 が 0 例，日齢 22 ～ 28 が 0 例，日齢 29 以降が 5 例であった。両群ともに，1 ヶ月健診日での発症が多かった。

考察

本研究では，出生時にエコリシン®点眼液を投与した群で細菌性結膜炎発症率（1 ヶ月健診までに抗菌点眼薬を処方し，結膜炎と診断（保険病名）した症例の割合）が有意に高い結果となった。出生時に抗菌点眼薬を投与しなくとも，細菌性結膜炎の発症に影響を与える可能性は少ないと考えられた。

新生児結膜炎の発症率は，米国 1 ～ 2%，インド 0.5 ～ 33% であり，世界では社会経済状況により，0.9 ～ 21% の範囲で変動すると言われている [8]。本邦においては，NICU・GCU で管理されている新生児を対象とした研究で，眼脂の微生物学的検査を行った症例の検討結果から発症率が 3.3% であったと報告 [9] されている。我々の研究では，眼脂の微生物学的検査の有無，および結果は考慮していないが，1 ヶ月健診までに抗菌点眼薬を処方し，結膜炎と診断（保険病名）した症例を細菌性結膜炎発症例とすると，その発症率は，投与群 3.7%，非投与群 0.8% であった。

細菌性結膜炎を発症した時期は，両群ともに出生直後と比較して 1 ヶ月健診時が多かった。1 ヶ月健診時で認められた結膜炎は，分娩時以降の母体や生活環境に起因する細菌性結膜炎と考えられた。したがって，出生時 1 回のエコリシン®点眼液投与では，分娩時以降の環境に起因する細菌性結膜炎に対しては予防効果が期待できないと推察した。

日本では，産婦人科診療ガイドライン [10] により，重篤な細菌性結膜炎の原因となり出生時の予防点眼が必要な淋菌感

表 2．細菌性結膜炎発症率

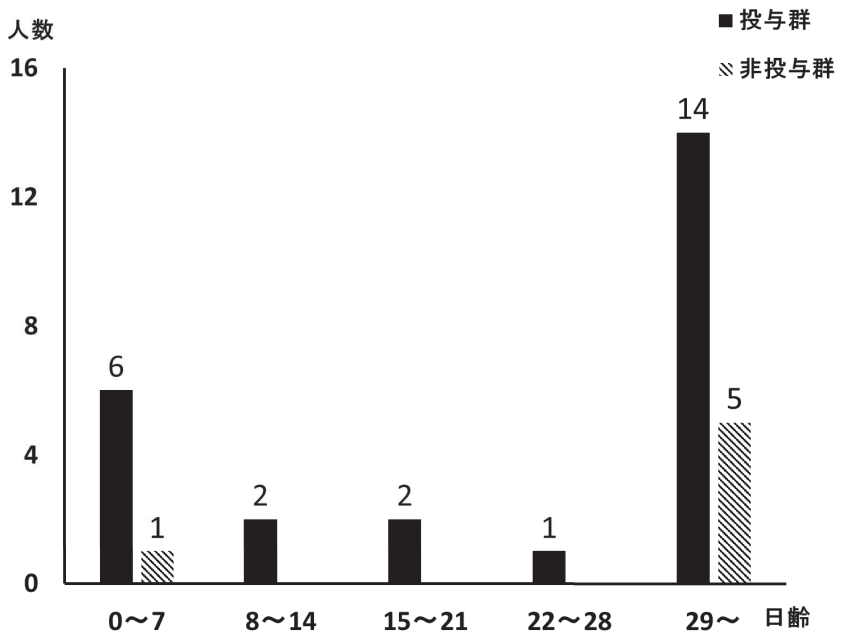
	投与群 n＝668	非投与群 n=743	adjusted OR (95%CI)
細菌性結膜炎発症数(%)	25（3.7）	6（0.8）	4.61 (1.87-11.34)※

※ p=0.0009

表 3．細菌性結膜炎発症児の母体性感染症歴

	投与群 n=25	非投与群 n=6
淋菌感染	0	0
クラミジア感染	0	1
ヘルペスウイルス感染	0	1

非投与群での母体クラミジア感染の症例は，分娩前に アジスロマイシンを内服し，治療歴があった。
また，母体ヘルペスウイルス感染の症例は，特に治療せず，児への感染も認めなかった。



図．細菌性結膜炎を発症した日齢

染症やクラミジア感染症は，妊婦健診時に確認されて早期治療が可能となった。平成 27 年度多摩地域における妊婦健診初回の受診率は 90% 以上 [11] であり，地域差はあるものの，出産時に両感染症が未治療の妊婦は少なくなっていると考えられる。本研究でも，細菌性結膜炎を発症した児において，母体淋菌感染の症例はなかった。母体クラミジア感染の症例では治療後に分娩となっており，当院では新生児に 1 回の抗菌点眼薬処方のみで，全身の抗菌薬投与を必要とするような重篤な感染は認めなかった。

青木ら [12] は，細菌性結膜炎は耐性ブドウ球菌などによるものが多く，出生直後 1 回の点眼では効果がない場合があり，エコリシン®の耐性率が 47% であったと報告している。化学療法の発展した現在，予防的治療を敢えて行わなくとも，細菌性結膜炎に対する治療薬の有効性は報告 [13] されており，発症以降でも十分対応が可能と考えられる。

本研究は後方視的調査であり，研究限界として，当院以外で細菌性結膜炎と診断された症例数が不明であること，細菌性結膜炎について診断基準やガイドラインがなく診断が曖昧であったこと，1 ヶ月健診までに抗菌点眼薬を処方し，結膜炎と診断（保険病名）した症例を細菌性結膜炎発症例としていること，が挙げられる。また，母体の抗菌薬投与歴，母体の性感染症治療歴，前期破水の有無，母体の感染兆候（発熱，羊水混濁・悪臭，炎症反応上昇），B 群溶血性連鎖球菌保有母体，新生児のアモキシシリン予防内服の有無についてなど，症例個々の背景までは検討できていない。

本研究では，出生時のエコリシン®点眼液非投与群において細菌性結膜炎発症率の増加はなかったことから，正期産児に関しては，一律に出生時抗菌点眼薬を投与する必要性は低いと考えられた。

なお現在も，細菌性結膜炎発症例は増えておらず，2018 年 2 月～ 9 月までの間で 2 件であった。いずれも 1 回の抗菌点眼薬処方後，当院での受診歴はない。また現在までのところ，非投与群において，細菌性結膜炎を発症し，当院眼科を受診した症例はない。

参考文献

1）Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. 結膜疾患．衞藤義勝，五十嵐隆，井田博幸，大澤真木子，清水俊明，高橋孝雄 編．ネルソン小児科学．19 版．エルゼビア ジャパン，東京，2015; pp. 2516-2518.

2）青河寛次，庄司孝．垂直感染による新生児眼炎の Chemoprophylaxis Norfloxacin と Gentamicin を用いたクレーデ氏法の評価．Jpn J Antibiot 1993; 46: 331-336.

3）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．日未熟児新生児会誌 2012; 24: 791-813.

4）Darling EK, McDonald H. A Meta-Analysis of the Efficacy of Ocular Prophylactic agents used for the prevention of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. J Midwifery Womens

Health 2010; 55: 319-327.
5) Moore DL, MacDonald NE. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing ophthalmia neonatorum. Can J Infect Dis Med Microbiol 2015; 26: 122-125.
6) 高橋尚人．産婦人科医が身につけたい新生児の診察法 新生児結膜炎予防点眼薬の変遷 今後どうしたらよいか．周産期医 2018; 48: 1003-1005.
7) エコリシン®点眼液 インタビューフォーム．2011 年（改定第 4 版）参天製薬株式会社
8) Wadhwani M, D´ souzaP, Jain R, DuttaR, Saili A, Singh A. Conjunctivitis in the newborn-A comparative study. Indian J Pathol Microbiol 2011; 54: 254-257.
9) 太刀川貴子，山本智恵子，上野里都子，他．新生児集中治療室および回復治療室で発症した新生児結膜炎に関する検討．日眼会誌 2018; 122: 444-452.
10) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会 編．産婦人科診療ガイドライン産科編 2017．初版，日本産科婦人科学会事務局，東京，2017; pp. 1-9.
11) 南多摩保健医療圏 保健医療福祉データ集 平成 29 年版 東京都南多摩保健所
12) 青木巧喜，二神種忠，中園直樹．新生児結膜炎の臨床ならびに病原学的研究．日眼会誌 1982; 86: 1076-1080.
13) 末信敏秀，秦野寛．ガチフロ®点眼液 0.3% の小児外眼部感染症患者に対する有用性．あたらしい眼科 2016; 33: 577-583.

抄　　録

・乳児血管腫に対する院内製剤プロプラノロールクリームの調製および臨床評価
　　柏倉　康治・他

・小児・新生児におけるテイコプラニン標準投与量の有用性評価ならびに
　至適投与法の検討
　　山田　孝明・他

・XIAP 欠損症患者の同種造血幹細胞移植における薬剤師の関わり
　-2 症例の経験から
　　千葉　杏子・他

・神経発達症におけるグアンファシン塩酸塩の効果
　　中川　栄二

・当院における抗生物質の使用状況の検討
　　山崎　茉莉・他

・小児専門病院における薬剤師主導 AST 活動
　　三輪祐太朗・他

・多摩地区の医療機関における抗菌薬の採用状況
　　森川　和彦・他

・妊婦にバレニクリンを使用した際の胎児への影響と禁煙効果
　　永井絵里子・他

・高カロリー輸液用基本液とリン酸ナトリウム補正液との配合変化
　－ NICU での処方例における検討 －
　　秋山　直子・他

・小児病棟スタッフ向けの薬剤試飲会開催とアンケート調査について
　　久保　拓己・他

・小児用医薬品開発における参照集団の有効性評価結果の統計的活用の検討
　統計的活用法を適用可能な小児医薬品開発計画を同定するための決定樹
　　山﨑　祐実・他

・病院職員の麻疹・風疹・水痘・ムンプス対策をガイドラインに基づいて再考する
　　田中　敏博

・散薬服用時の重量誤差について
　　佐野　良輔・他

・CCU 病棟における薬剤師業務
　　坪井　彩香・他

・外国人小児患者へ喘息吸入指導を行った一例
　　松橋　　亮・他

・加熱融解後に再固化したアセトアミノフェン坐剤を分割使用することの妥当性に関する研究
　　山本　佳久・他

・あいさつとイナビル吸入手技の関連性の調査と考察
あいさつができないとイナビルの吸入ができない !?
　　福井　俊之・他

・調剤室における小児薬用量確認業務の標準化とその効果について
　　矢野　涼子・他

・少量シタラビン療法を施行した一過性骨髄異常増殖症の早産児の 1 症例
　　土川　優子・他

・小児科領域における疑義照会の内容分析
　　及川茉佑子・他

・エナジードリンクによる子どもへの影響に関わる情報の検索
　　諸　美弥子・他

・地域医療における小児科診療の実態調査
小児医療機関におけるアナフィラキシー診療の実態
　　森川　恵美・他

抄　　録

乳児血管腫に対する院内製剤プロプラノロールクリームの調製および臨床評価

柏倉　康治[1)]，内田　信也[1)]，袴田　晃央[2)]，長尾　亮佑[1)]，大城　真理奈[1)]，
白井　眞美[3)]，遠藤　彰[3)]，乾　直輝[2)]，渡邉　裕司[2)]，並木　徳之[1)]
1）静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野，2）浜松医科大学 医学部 臨床薬理学講座，3）磐田市立総合病院 小児科

Preparation and clinical efficacy of propranolol cream as a hospital formulation for infantile hemangioma

Yasuharu Kashiwagura[1)], Shinya Uchida[1)], Akio Hakamada[2)], Ryosuke Nagao[1)], Marina Oshiro[1)],
Masami Shirai[3)], Akira Endoh[3)], Naoki Inui[2)], Hiroshi Watanabe[2)], Noriyuki Namiki[1)]
1) Department of Pharmacy Practice and Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
2) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine
3) Pediatrics, Iwata City Hospital

目的

乳児血管腫は乳児期で最も頻度の高い良性腫瘍である。β遮断薬の乳児血管腫への有効性が報告され，現在国内ではプロプラノロール（PPL）経口液剤が承認されている。しかしながら，PPL 経口液剤では下痢，血圧低下や睡眠障害などの全身性の副作用が報告されている。一方，PPL クリームは局所の薬物濃度を高め，血管腫の増殖抑制効果が得られるとともに，全身性副作用が軽減されると期待できる。そこで本研究では，院内製剤 PPL クリームを調製し，その製剤学的な検討及び臨床評価を行った。

方法

PPL 原末を 10% ポリエチレングリコール 400 水溶液に分散させた PPL 分散液を，親水クリームに混合し PPL クリーム（1, 3, 5%）を調製した。調製した PPL クリームについて製剤学的特性（外観，薬物含量，pH，展延性）を評価した。また 25℃，56%RH にて 3 ヶ月間保存し，安定性について評価した。さらに，Franz 型拡散セルを用いて PPL クリームの皮膚透過性を評価した。次に生後 3 ヶ月から 13 ヶ月の表在型の乳児血管腫患者 3 名に PPL クリーム（1, 3%）を 1 日 2 回患部に適用し，その後の臨床経過を調査した。製剤の使用にあたっては，磐田市立病院倫理委員会の承認ならびに患者の代諾者から文書同意を得た。

結果・考察

PPL クリームの PPL 薬物含量は 99-103% を示し，理論含量と同等であった。PPL クリームの pH は 3.6-3.9，展延性は 371-543 dyne/cm2 を示し，本製剤はヒトの皮膚に適用可能な弱酸性で，また市販の外用剤と同様の塗り心地を有すると考えられた。3 ヶ月間保存した PPL クリームにおいて着色や分離は認められず，また製剤学的特性に明らかな変化は認められなかった。皮膚透過性試験では，PPL クリームから含量依存的な PPL の透過が認められ，クリームを皮膚に適用後に PPL が血管腫に作用する可能性が示された。さらに 3 名の患者において PPL クリームを適用したところ，腫瘍サイズの減少及び退色が認められた。また，PPL クリームによる副作用は認められなかった。

以上より，乳児血管腫に対する院内製剤 PPL クリームが調製可能であり，臨床使用に適した製剤特性を有することが明らかとなった。さらに PPL クリームが表在型の乳児血管腫に有用であることが示唆され，乳児血管腫治療の選択肢の一つになると考えられた。

小児・新生児におけるテイコプラニン標準投与量の有用性評価ならびに至適投与法の検討

山田　孝明[1, 2)]，福田　剛史[2)]，江本　千恵[2)]，水野　知行[2)]，増田　智先[1)]
1) 九州大学病院 薬剤部，2) シンシナティ小児病院医療センター 臨床薬理部門

Developement of teicoplanin optimal dosing regimens in neonates and children

Takaaki Yamada[1, 2)], Tsuyoshi Fukuda[2)], Chie Emoto[2)], Tomoyuki Mizuno[2)], Satohiro Masuda[1)]
1) Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital
2) Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

背景

小児・新生児におけるテイコプラニンの添付文書用量（標準量）では，約半数の患児で目標血中濃度が達成されず，用量の増減が必要であることを報告してきた。本研究では，標準量からの増減が必要な患者集団を特定するとともに，それらの患者集団に対する最適な投与法を提案することを目的として，小児・新生児におけるテイコプラニンの臨床データを用いて母集団薬物動態解析法により包括的かつ定量的な解析を行った。

方法

2013 年 4 月から 2015 年 12 月に九州大学病院にてテイコプラニンが投与された小児・新生児 214 例（早産児 31 例，新生児 17 例，乳児 76 例，2-6 歳 45 例，6-17 歳 45 例）を抽出し，399 検体の血中濃度データを含む患児情報を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。小児・新生児の成長および発達に伴うクリアランスの変化は，0.75 乗でアロメトリー換算した体重，ならびに年齢（妊娠週数：PMA）によるシグモイド関数を用いてそれぞれ記述した。その上で，他の動態影響因子の探索を行った。構築したモデルを用いて，年齢，影響因子で層別化した患者群において，標準量（mg/kg）による目標トラフ濃度達成度（投与 4 日目）を検討した。また，各群において達成度が最大となる初期投与量を推定した。

結果

テイコプラニンクリアランスに影響する因子として，体重，PMA に加え，腎機能，血清アルブミン値が同定された。また，構築したモデルが血中濃度観察値をよく反映していることを確認した。標準量でのシミュレーション解析の結果，早産児（PMA〈32 週）ならびに腎機能不良の小児（2-17 歳，eGFR〈30mL/min/1.73m^2）では，30% 以上の患児が目標濃度より高値になること，初期投与量の減量により目標濃度達成度が 15% 以上改善することが示された。一方，腎機能が正常な新生児（PMA 40-44 週）および幼児（2-6 歳）では，50% 以上の患児が目標濃度より低値になること，初期投与量の増量により目標濃度達成度が 15% 以上改善することが明らかとなった。

考察

早産児や腎機能低下例では初期投与量の減量，および腎機能が正常な新生児・幼児では増量により目標濃度達成度が向上することが示唆された。また，これらの患者集団においては，過剰および過少投与を回避するため，より早期に血中濃度を測定し用量調整することが望まれる。今後，初期投与量の増減提案の有用性を前向きに検証し，個別化至適投与法の確立を目指す。

XIAP 欠損症患者の同種造血幹細胞移植における薬剤師の関わり -2 症例の経験から

千葉　杏子[1)]，文　靖子[1)]，歌野　智之[1)]，大隅　朋生[2)]，
加藤　元博[2)]，富澤　大輔[2)]，松本　公一[2)]，山谷　明正[1)]
1) 国立成育医療研究センター 薬剤部，2) 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

Pharmacist involvement in allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP defiuenay

Kyoko Chiba[1)]，Seiko Bun[1)]，Tomoyuki Utano[1)]，Tomoo Osumi[2)]，
Motohiro Kato[2)]，Daisuke Tomizawa[2)]，Kimikazu Matsumoto[2)]，Akimasa Yamatani[1)]
1) Department of pharmacy, National Center for Child Hearth and Development Hospital
2) Children's Cancer Center, National Center for Child Hearth and Development Hospital

背景

XIAP 欠損症は先天性免疫不全症の一種である X 連鎖リンパ増殖症候群であり，全体の 26%に炎症性腸疾患（IBD）を発症しクローン病と診断される場合もある。XIAP 欠損症の根治治療は同種造血幹細胞移植（HSCT）である。XIAP 欠損症患者に対する HSCT は国内でも報告が少ないが，当院で 2 例を経験したため報告する。

目的

XIAP 欠損症患者の HSCT（前処置 :VP+ATG+Flu+L-PAM，GVHD 予防 :Tac+sMTX，HLH（重症血球貪食性リンパ組織球症）予防 :DP（リメタゾン®）について薬剤師の役割と注意点を検討した。

症例 1

4 歳男児。3 歳時にクローン病と診断（治療歴 :5-ASA, Tac, IFX, PSL）。XIAP 欠損が判り HSCT 実施。Day9 頃から 39℃台の発熱及び血清フェリチン値も高値。Day8 頃から Day60 頃まで下痢を伴う電解質異常に対し長期補正を要した。Day28 に生着したが Day39 頃までフェリチン高値と発熱が反復。Day40 までに DP の追加投与を 14 回，VP3 回投与を要した。Day83 に HHV-6 脳症を発症し，FCN による治療を行い Day158 に経過良好で退院となった。

症例 2

20 歳男性。10 歳時にクローン病と診断（治療歴 :5-ASA, Tac, IFX, AZA, ADA）。13 歳時に人工肛門造設術施行。XIAP 欠損が判り HSCT 実施。Day11 頃から 39℃台の発熱及び血清フェリチン値高値を示した。Day18 頃より電解質異常が出現し補正を要した。Day30 に生着したが，Day40 頃までフェリチン高値と発熱が反復。Day40 までに DP 追加投与を 13 回，VP1 回投与を要した。Day18 に抗酸菌菌血症を発症し，多剤抗生物質による治療継続中である。

考察

今回 XIAP 欠損症の HSCT 患者を 2 例経験した。血液疾患の移植と異なり XIAP 欠損症患者では移植後にレシピエントの残存マクロファージによる HLH 様症状を引き起こす可能性が高く，そのコントロールが非常に重要である。HLH 様症状を惹起する G-CSF 製剤を使用しないため，生着までに時間を要する。造血細胞移植ガイドライン上で推奨される DP の予防投与だけでなく，治療のための追加投与を要すること，IBD の治療でステロイドや免疫抑制剤の使用歴が長いことによる易感染性は薬剤師も認識する必要がある。移植経過中は感染初期症状，起因となりうる粘膜障害に注意し，患者への情報提供を的確に行い治療支援を行うことが重要である。

日本小児臨床薬理学会雑誌　第 32 巻　第 1 号　2019 年

神経発達症におけるグアンファシン塩酸塩の効果

中川　栄二
国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

Efficacy of extended-release guanfacine hydrochloride in neurodevelopmental disorders

Eiji Nakagawa
Department of Child Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

背景

注意欠如多動症（ADHD）には，自閉スペクトラム症（ASD）や反抗挑発症や素行症などがしばしば併存する。グアンファシン塩酸塩（GXR）は，後シナプスのα 2A 受容体を選択的に刺激することで ADHD 症状を改善する新規 ADHD 治療薬である。神経発達症における GXR の治療効果を検討した。

対象と方法

当院てんかん・発達障害外来通院中（2011 年 9 月 -2018 年 6 月）の同意を得た患者を対象に，症状の改善，睡眠障害や生活面での改善を ADHD-RS- Ⅳ，Conners 3，CGI-I 等を用いて評価した。治療効果は CGI-I で 3 か月以上，中等度以上の生活の質の改善が認められた場合を効果ありと判断した。本研究は倫理委員会の承認を得た。

結果

発達障害 411 人のうち，ADHD は 175 例で，GXR 投与は 77 例（男 62 例，女 15 例，平均年齢 11.6 歳（6-18 歳），ADHD30 例，ADHD と ASD の併存 47 例で，混合型 33 例，衝動性・多動性型 25 例，不注意型 19 例であった。投与量は 1mg から開始して副作用なく効果を認める 1-2mg での維持例が約 80%であった。投与による睡眠や生活の質の改善は，著明改善 4 例，改善 56 例，効果なし 9 例，中止 19 例であった。ADHD と ASD の併存例では著明改善 3 例，改善 32 例，中止 12 例であり，衝動性，多動性で効果を認め，反抗挑発症併存例でより臨床効果を認めた。副作用は傾眠が約半数，倦怠感が約 10%で認められた。他剤からの変更は，メチルフェニデート（MPH）からの変更 10 例，アトモキセチン（ATX）からの変更 5 例，MPH との併用 13 例，ATX との併用 2 例，感情安定作用としてのバルプロ酸（VPA）併用は 47 例，ADHD と ASD の併存例では 33 例であった。GXR 併用により VPA の減量や非定型抗精神薬の減量中止も可能であった。MPH からの変更・MPH 減量による併用例では食欲不振，頭痛の改善が認められた。

考察

GXR は ADHD の衝動性，多動性に対して特に効果を認め，ASD の併存例や反抗挑発症の併存例で生活の質の改善が認められた。既存の ADHD 治療薬とは作用機序が異なることから併用による治療効果も期待できる。GXR は少量内服から開始し，緩徐に漸増することで眠気等の副作用が軽減し継続内服可能であった。

当院における抗生物質の使用状況の検討

山崎　茉莉[1)]，近藤　佳代子[1)]，鈴木　恭子[2)]
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

Investigation of prescription trend of antibiotic in our hospital

Mari Yamazaki[1)], Kayoko Kondo[1)], Kyoko Suzuki[2)]
1) Department of Pharmacy, Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital
2) Department of Pediatric, Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital

目的

昨今厚生労働省よりAMR 対策アクションプランとして抗微生物薬適正使用の手引きが通達された。しかしながら本来処方必要がないかぜ症候群への処方が問題視されている。今年度より小児抗菌薬適正使用支援加算の保険点数も制定されたが当院ではまだ算定ができていない。そこで当院における使用状況を把握し検討する。

方法

2017/4/1 から 2018/3/31 の 1 年間の小児科における抗生物質の処方を電子カルテから後ろ向きに抽出し，使用状況を確認するとともに処方医への聴取を行い処方理由など検討した。抗生物質の使用量の評価方法として通常 AUD（Antimicrobial use density）が用いられるが，小児の場合体重によって使用量が変動するため使用件数を調査した。

結果

調査期間中に小児科を受診した患者数は 11260 名で，そのうち抗生物質が処方となったのが 667 名であった。使用件数割合は第 3 セフェム系 55%，マクロライド系 19%，キノロン系 13%，ペニシリン系 4%，その他 9% であった。2017/6 の外来受診患者 835 名中発熱を主訴に受診した患者は 157 名で，上気道炎 54%，気管支炎 9.5%，感染症 24.2%だった。初回から抗生剤が処方されている割合は 31% であった。問題視されている上気道炎は 24% に初回から抗生剤の処方がされていた。これらは保護者の希望や近医からの紹介受診が多かった。医師の意見として，院内調剤であるため採用薬剤の中からの選択になり指針通りの処方が困難である，適応菌種を考慮しながらも服薬アドヒアランスを優先し飲みやすい味のものを選択しているなどであった。飲めないことを理由に薬剤変更になった例としてクラリス®→オゼックス®，ワイドシリン®→フロモックス®があった。

考察

当院では問題視されているかぜ症候群への抗生剤の積極的な処方は行われていなかったが保護者の希望などから一部処方されている場合もあり，薬剤師による継続した医師・患者への啓蒙活動は必要と考える。小児の服薬アドヒアランスにおいて味の問題は重要であり，いくら適切な選択としても飲んでもらえなければ意味がない。そのため，服薬拒否につながらないような指導方法の検討が重要と考える。AMR 対策アクションプランとして第 3 世代セフェムの使用量を減らしていくことについては，今後小児が服用しやすい抗生物質が多数販売されれば使用量を減らすことができるのではないかと考える。

小児専門病院における薬剤師主導 AST 活動

三輪　祐太朗，山田　真人，野田　有貴子，由良　沙央理，大前　隆広，石田　達彦，
上田　里恵，福井　由美子，倉橋　幸也，張　慶哲，岸本　健治，伊藤　雄介，笠井　正志
兵庫県立こども病院

AST activities led by pharmacists in pediatric hospital

Yutaro Miwa, Makoto Yamada, Yukiko Noda, Saori Yura, Takahiro Omae, Tatsuhiko Ishida
Rie Ueda, Yumiko Fukui, Yukiya Kurahashi, Yoshiaki Cho, Kenji Kishimoto, Yusuke Ito, Masashi Kasai
Hyogo prefectural Kobe Children´s Hospital

はじめに

AMR（Antimicrobial resistance：薬剤耐性）アクションプランが策定され，その中で AS（Antimicrobial Stewardship: 抗菌薬適正使用支援）が推奨されている。今年度から，抗菌薬適正使用支援加算が新設され，AST による適正使用支援がより一層求められている。当院では，一昨年に AST を設立し，昨年度からは薬剤師がリーダーとなって AS 活動を行っている。そこで，当院の取り組みについて報告する。

活動内容

AST のメンバーは，薬剤師をリーダーとし，7 診療科医師，細菌検査技師，感染管理認定看護師である。AST による適正使用支援は，薬剤師が主導して感染症治療の早期モニタリング・介入を目的に週 3 回のショートミーティングにて実施し，チームで協議している。協議の結果，介入が必要な場合は，病棟担当薬剤師へその内容を伝え，薬剤師から提案をするようにしている。病棟で不適切使用があった場合は，AST に相談できる体制を整えている。また，抗菌薬の投与量については，標準投与量を設定し，電子カルテ上で全職員が容易に閲覧できるようにしている。採用抗菌薬についても，適正使用の視点から薬剤師が発案し，処方の多い診療科と協議を行い，定期的に見直しを図っている。協議の際，見直し後の抗菌薬代替案（用法，用量，投与日数等）も合わせて提案を行っている。更に，感染症に精通した総合診療科医師を講師とし，抗菌薬適正使用に向けての必要な教育を定期的に行い薬剤師全員の質向上を図っている。

結果

協議件数は月平均 100 件で介入件数は 30 件であった。AST 発足前のカルバペネムの DOT は 20 であったが，前年度は 6 と著明に減少した。緑膿菌の抗菌薬感受性も，一昨年までは低下傾向であったが，昨年度には改善傾向となった。採用抗菌薬の見直しについては，7 品目について採用から患者限定薬へ変更した。その大きな成果の一つが，経口第 3 世代セフェム系抗菌薬の許可制であり，月 100 件あった処方が数件にまで激減した。研修会も月 1 回実施し，継続した教育ができている。

考察

薬剤師がリーダーである AST 活動は，一般的な医師主導型 AST と同様に，小児専門病院における抗菌薬適正使用支援が可能である。当院では薬剤の採否についての委員会事務局を持っており，その担当者と連携することで，薬剤師が主導して適正な抗菌薬採用を進めることができる。今後，活動内容の効率化及び教育の充実を図りながら，活動の質を向上していく必要がある。

考察

これまで報告されたロタリックス接種後の IS は諸外国でこれまで報告されているものと同様の傾向であった。ロタウイルスワクチンが IS の発症率自体に与える影響は明確となっていない。ワクチン接種後の IS リスクを最小化するために早期接種開始・完了が重要である。またロタウイルスワクチン接種後は接種回に関わらず十分に注意を払い，普段と異なる様子が見られた際はすぐに医療機関を受診することが観血的整復術のリスクを低減させるためにも重要である。

多摩地区の医療機関における抗菌薬の採用状況

森川　和彦[1)]，福岡　かほる[2)]，河口　恵美[1)]，松島　崇浩[3)]，
幡谷　浩史[3)]，田中　哲[4)]，三浦　大[1)]
1) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター，2) 東京都立小児総合医療センター 感染症科
3) 東京都立小児総合医療センター 総合診療科，4) 東京都立小児総合医療センター 児童・思春期精神科

Adoption of antimicrobials at medical institutions in the Tama region

Yoshihiko Morikawa[1)], Kahoru Fukuoka[2)], Emi Kawaguchi[1)], Takahiro Matsushima[3)],
Hiroshi Hataya[3)], Satoshi Tanaka[4)], Masaru Miura[1)]
1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
2) Division of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
3) Division of General Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
4) Department of Child and Adolescent Psychiatry Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

背景

抗菌薬の不適正使用による抗菌薬耐性菌の増加は国際社会の課題として認識されてきた。抗菌薬適正使用プログラム Antimicrobial stewardship program は最適な感染症治療と抗菌薬関連の有害事象や抗菌薬耐性菌を減少する。抗菌薬耐性菌は人や環境を通じて拡大することから，地域社会としてこの問題に取り組まなければならないが，医療機関ごとの抗菌薬の採用状況について把握されていない。

目的

多摩地区の医療機関における抗菌薬の採用状況について調査すること。

方法

東京小児臨床ネットワーク参加施設（都立・公社小児科ネットワーク（9 施設），多摩病病連携ネットワーク参加施設の小児科（19 施設））を対象とし，2018 年 3 月から 7 月に医療機関ごとの診療実態に関するアンケート調査を行った。内服薬，注射薬の抗菌薬グループごとの採用割合を評価した。

結果

28 施設中，20 施設から協力を得，11 施設より回答を得た。施設内で採用されている抗菌薬は平均 47 種（4 分位範囲：42-55），うち，内服薬 21 種（4 分位範囲：17-25），静注薬 25 種（4 分位範囲：23-28），施設内で投与量が規定されている割合は中央値 69%（4 分位範囲：45-91%）だったが，全く規定していない施設も 18% で見られた。
医薬品の採用割合は以下の通りだった：
（内服薬）ペニシリン系 AMPC・AMPC/CVA 100%; 第 1 世代セフェム CCL 80%，CEX 50%; 第 3 世代セフェム CDTR-PI 70%，CFPN-PI 67%; カルバペネム系 FRPM 20%; マクロライド系 CAM 100%，EM・AZM 90%; キノロン系 TFLX 80%，LVFX 67%; その他 VCM・ST 100%，FOM・MINO・REP 89%
（注射薬）ペニシリン系 AMPC・AMPC/SBT・PIPC 100%，PIPC/TAZ 90%；第 1 世代セフェム CEZ 100%; 第 2 世代セフェム CMZ 100%，CTM 90%; 第 3 世代セフェム CTRX 100%，CTX 90%，CAZ 80%; 第 4 世代セフェム CFPM 64%; カルバペネム系 MEPM 100%; キノロン系 LVFX 56%; アミノグリコシド系 GM・AMK 100%; マクロライド系 AZM 67%; その他 VCM 100%，TEIC 90%，MINO 80%，FOM 80%。

結語

抗菌薬の採用については施設間で差異が認められ，投与量については施設内で 7 割程度が規定されていた。抗菌薬の適正使用のために，標準投与量の策定などを進める必要がある。

妊婦にバレニクリンを使用した際の胎児への影響と禁煙効果

永井　絵里子[1)]，和栗　雅子[2)]，藤川　郁世[1)]，小森　桂子[1)]，大津　由美子[1)]，藤田　敬子[1)]
1) 大阪母子医療センター 薬局，2) 大阪母子医療センター 母性内科

Effects of varenicline usage and smoking cessation on fetus during pregnancy

Eriko Nagai[1)], Masako Waguri[2)], Ikuyo Fujikawa[1)], Keiko Komori[1)], Yumiko Otsu[1)], Keiko Fujita[1)]
1) Department of Pharmacy, 2) Department of Maternal Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital

背景

妊娠中の喫煙は胎児に対し，早産，低出生体重・胎児発育遅延，乳幼児突然死症候群などの悪影響を及ぼすため，禁煙が重要である。禁煙方法には行動療法や禁煙補助薬バレニクリンによる薬物治療がある。一般的にバレニクリンによる治療は行動療法単独と比べ有効性は高いとの報告があるが，胎児への安全性に関しては情報が不足している。

目的

大阪母子医療センターのバレニクリンの妊婦への使用状況について検討した。

方法

2004 年～ 2017 年に大阪母子医療センターの禁煙外来にて母親が 2 回以上禁煙外来を受診した単胎妊娠 57 例についてカルテより後方視的に調査した。妊娠中にバレニクリンを使用していた 7 例について，バレニクリンの使用時期や出生児の外表奇形，その他の有害事象の有無を調査した。さらに，児の在胎週数や出生時体重，母体の禁煙成功率等について，行動療法単独治療の 50 例と比較した。

結果

バレニクリン開始時期は初期が 2 例，中期が 4 例，後期が 1 例であった。児の外表奇形など有害事象はみられなかった。低出生体重児は，バレニクリン群（以下，V 群）2 例（28.6%），行動療法群 7 例（14.0%）で有意差はみられなかった。37 週未満の早産児は，V 群 1 例（14.3%），行動療法群 1 例（2.0%）で有意差はみられなかった。禁煙成功は，V 群 5 例（71.4%），行動療法群 14 例（28.0%）で，有意に V 群の方が多かった（$p = 0.022$）。母体のバレニクリンの副作用は，嘔気 3 例，悪夢 1 例であった。

考察

バレニクリン使用により児の外表奇形などの有害事象はみられず，低出生体重児，早産児も行動療法群と差はみられなかった。このことより，バレニクリン使用により催奇形性や胎児毒性のリスクは高くならない可能性が考えられる。ただし，妊娠初期で使用していた 2 症例は，ほぼ all or none の時期の使用であり催奇形性への影響がみられなかった可能性もある。母体の禁煙については，バレニクリンによる薬物治療を行う方が行動療法単独治療より効果が高いことが示唆された。今回のバレニクリンでの禁煙失敗例は，副作用により指示通り服薬できなかったものであり指示通りに服薬すれば禁煙が成功する可能性は高いと考えられる。

結語

バレニクリンの使用は胎児リスクをあげない可能性があるが症例数が少なく引き続き症例の蓄積が重要である。母体への禁煙効果は高いため，児への喫煙の影響が少ない早期に使用することが理想的である。

高カロリー輸液用基本液とリン酸ナトリウム補正液との配合変化 － NICU での処方例における検討 －

秋山　直子[1)]，大賀　優希[2)]，一木　孝治[1)]，荒木　俊介[3)]，植木　哲也[1)]
1）産業医科大学病院薬剤部，2）産業医科大学医学部小児科，3）産業医科大学病院総合周産期母子医療センター

Visual incompatibility of sodium phosphate mixing with commercially available admixture including glucose and electrolyte for neonatal parenteral nutrition

Naoko Akiyama[1)], Yuki Oga[2)], Takaharu Ichiki[1)], Shunsuke Araki[3)], Tetsuya Ueki[1)]
1) Department of Pharmacy, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health
2) Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health
3) Center of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health

背景

NICU に入院中の患児では，高カロリー輸液（以下，TPN）や電解質の補正が必要となることが多い。TPN の組成は個々の患児の病態に応じて処方され，投与可能な水分量が限られることから各薬剤を高濃度で配合し 1mL/hr 前後のような低速で投与されることも少なくない。ハイカリック® NC-L のような TPN 用基本液はカルシウムとリンの両方を含有し安定な状態で製剤化されているが，リンが追加配合された場合，安定な状態が保たれずリン酸カルシウムなどの難溶性塩が析出する可能性が考えられる。リン酸ナトリウム補正液はリン酸二カリウム液に比べて難溶性塩析出のリスクが少ないとの報告があるものの，高濃度で配合した場合の安定性データは報告されていない。

目的

今回，ハイカリック® NC-L とリン酸ナトリウム補正液を配合した TPN を施行中に低血糖が出現した事例を機に，この 2 剤を含む TPN において配合変化が生じる可能性について検討した。

方法

NICU にて実際に処方された組成をもとに，ハイカリック® NC-L とリン酸ナトリウム補正液を 4 種類の配合量で含む TPN 溶液を調製した。これを 25℃，4℃（調製後の冷所保管を想定），35℃（保育器内を想定）で保管し，1 ～ 3 日後に遠心分離後の沈渣を顕微鏡にて観察した。またハイカリック® NC-L とリン酸ナトリウム補正液のみを 1:1 ～ 50:1 の 5 段階の容量比で調製し，25℃，4℃，35℃で 1 日保管後，リン酸カルシウムに特徴的な結晶が見られるかどうか目視および顕微鏡にて観察した。

結果

TPN 溶液では，一部の溶液で針状結晶に類似した微粒子が見られた。2 剤のみ配合の溶液では，容量比 1:1 ～ 10:1 において板状結晶やリン酸カルシウムに特徴的なロゼット状結晶が確認された。

考察

TPN は配合薬剤の種類や濃度の組合せが無数にあり，一部の薬剤のデータから配合変化を予測することは難しいが，TPN 用基本液へのリンの追加配合は配合変化の可能性があると考えられる。これらの 2 剤を配合する際は低濃度での配合とし配合変化の有無に十分注意することが望ましい。

小児病棟スタッフ向けの薬剤試飲会開催とアンケート調査について

久保　拓己，小室　彩，栗原　陽介，近藤　直樹，坂本　治彦，小林　明信，寺門　浩之
国立国際医療研究センター病院 薬剤部

Organizing the drug tasting event and a questionnaire for Pediatric staff

Takumi Kubo, Aya Komuro, Yosuke Kurihara, Naoki Kondo,
Haruhiko Sakamoto, Akinobu Kobayashi, Hiroyuki Terakado
Department of Pharmacy, National Center for Global Health and Medicine

背景・目的

小児の薬剤選択においては，剤形と共に味が重要な要素となり，処方や与薬に関わるスタッフが味を知っておくことは必要なことである。当院では病棟からの要望もあり，2017 年度より小児病棟に関わる病棟スタッフ向けに薬剤試飲会（以下，試飲会）を行っている。2018 年度は実際に診療・看護の向上に繋がっているかを確認していくためアンケート調査を実施した。

方法

参加対象者は医師，看護師など小児・新生児病棟に関わるスタッフとした。試飲する薬剤は小児病棟で処方頻度が高い薬剤，服用方法の相談を受けたことのある薬剤を中心に約 20 成分を選択し，服薬補助食品もあわせて使用した。参加者には試飲会に対するアンケートと普段の診療・看護での服薬に関するアンケートを実施した。アンケートの回答は無記名とし，職種・職歴・試飲会参加歴の有無を調査し，4 段階の選択式設問と自由記載欄を設けて集計した。

結果

参加者は 34 名（医師 12 名，看護師 19 名，その他 3 名），アンケート回収率は 79%であり，ほとんどの参加者は当院以外での試飲会の参加歴はなかった。試飲会に対する満足度，普段の業務への活用度はおおむね良い評価であり，「薬剤と飲料の飲み合わせの良否がわかった」，「患児の気持ちにより共感できる」などの感想があげられた。服薬補助食品の使用の感想としては，「使用した方が服用しやすい」という意見がある一方で，「苦みが強い薬剤は味を隠しきれていない」といった意見があげられた。普段の診療・看護での服薬に関して，80%以上の医師が薬剤の剤形を考慮して処方していると回答した。一方で味についての指導は半数があまり行っていないと回答した。看護師では半数以上が薬の味や飲み合わせなどを考慮し，服薬補助食品の使用も提案していた。

考察

アンケート調査によると医師は薬剤の剤形は考慮しているものの，服薬についてはあまり指導を行っていない傾向であり，薬剤師が服薬指導で補う必要があると考えられる。看護師は実際に与薬を行っているため，普段より薬の味や飲み合わせ，与薬方法などを考慮しているので，服薬補助食品の使い方など具体的な情報提供が有用であると考えられる。今後も試飲会とアンケート調査を定期的に実施し，実際に小児の服薬アドヒアランスの一助としていきたい。

小児用医薬品開発における参照集団の有効性評価結果の統計的活用の検討 統計的活用法を適用可能な小児医薬品開発計画を同定するための決定樹

山﨑　祐実[1)]，佐藤　俊哉[2)]，米本　直裕[3)]，中村　秀文[4)]

1) グラクソ・スミスクライン株式会社 バイオメディカルデータサイエンス部 クリニカルスタティステクスグループ，
2) 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻 医療統計学分野，
3) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部，
4) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 開発企画主幹

Current situation of pediatric drug development in Japan and evaluation of the use of statistical methods utilizing the efficacy results in other populations. A decision tree for development plans utilizing statistical methods.

Yumi Yamazaki[1)], Toshiya Sato[2)], Naohiro Yonemoto[3)], Hidefumi Nakamur[4)]

1) Clinical Statistics Group, Biomedical Data Sciences Department, GlaxoSmithKline K.K.
2) Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health.
3) Department of Neuropsychopharmacology, National Center of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.
4) Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development.

1．はじめに

小児用の医薬品開発では，倫理的，経済的等の様々な課題により，臨床試験の実施が成人と比較して難しい。近年，医薬品規制調和国際会議（ICH）では「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（E11）補遺」で，小児（18 歳未満）を対象とした臨床試験の最適化のために，成人又は他の小児集団（参照集団）の情報を活用する「外挿」の項目が追加された。また，European Medicines Agency の Reflection paper 案には，試験デザイン時に，参照集団の情報を活用する統計的な方法（統計的活用法）について記載されている。さらに，Food and Drug Administration（FDA）の Guidance for Industry では，成人で既承認の医薬品の小児での開発において，成人集団での試験から得た情報の活用について構造化した Pediatric Study Decision Tree（PDT）を提案している。一方，日本では，参照集団となりうるのは，国内成人に加え海外小児も該当する場合が考えられる。そこで，本研究では，様々な参照集団を考慮した上で，統計的活用法を適用可能な小児医薬品開発計画を同定するための決定樹を作成し，作成した決定樹を用いて日本での統計的活用法の適用可能性を検討することとした。

2．方法

Food and Drug Administration の Pediatric Study Decision Tree（PDT）および日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の小児治験チームによって 2012 年に提案された日本版 PDT を参考に，さらに参照集団の統計的活用が可能かどうかを同定する項目を設定し，決定樹を作成した。次に，平成 24 年 4 月から平成 28 年 3 月の 5 年間の承認薬の添付文書から，小児の適応を取得した品目を同定し，審査報告書を調査し，作成した決定樹をもとに分類した。

3．結果

平成 24 年 4 月から平成 28 年 3 月の 5 年間における承認薬 609 品目中，173 品目が小児の承認を取得していた。作成した決定樹を用いて 173 品目を分類した結果，参照集団があり，国内小児を対象とした有効性の検証を目的とした比較試験が実施された 25 品目を同定できた。

4．考察

提案した決定樹の活用により，統計的活用法を適用可能な小児用医薬品開発計画を同定が可能となった。また，小児用医薬品開発計画や分類状況に応じ，ICH-E11 補遺に加え，ブリッジングや国際共同治験に関わる ICH ガイダンスの適用を検討する必要があると考える。

参照集団の有効性評価結果の統計的活用法としては，頻度論的なアルファレベル調整法，ベイズ流の Schoenfeld の階層モデルの利用が考えられ，提案した決定樹を用いてこれら統計的活用法の適用できるかどうかを検討することが可能となる。

病院職員の麻疹・風疹・水痘・ムンプス対策をガイドラインに基づいて再考する

田中　敏博
静岡厚生病院 小児科

Reconsideration of measures for measles, rubella, varicella and mumps in hospital staff based on the guideline

Toshihoro Tanaka
Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital, JAPAN

背景

医療関連施設や教育関連施設における職員や学生の麻疹・風疹・水痘・ムンプス（以下，MMRV と略す）に対する備えをするにあたり，日本環境感染学会による「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第 2 版（2014 年発行）」（以下，ガイドライン）が参考にされる。1 歳以上で 2 回のワクチンの接種記録の確認を最優先とし，それが確認できない場合に抗体価の測定に進むことがフローチャートに示されている。しかし，抗体価ありきでこのガイドラインを誤用し，ワクチンの接種記録の確認が軽視もしくは無視された状況にある施設が少なくない。これにより，ワクチンの接種記録ありきで作製されたこのガイドラインの「抗体価陽性の基準」が独り歩きをし，基準をクリアするまでワクチン接種を繰り返すといった不適切な運用がしばしばなされている。

目的

当院職員における MMRV の対策のこれまでの運用を見直し，適正化を図る。

方法

本年度の新規入職者までは，入職前に全員に MMRV の抗体価の提出を求め，これをガイドラインに示された抗体価の基準に照らしてワクチン接種の必要性の有無を決定した。

予めワクチンの接種記録を確認することはなかった。この方式による運用の実際を検証する。

成績

当院の今年度の新規入職者は 43 名。MMRV すべての抗体価について基準を満たした者が 14 名，満たさない項目のあった者が 29 名（57 項目）。この 29 名に呼び掛けて，母子手帳等の接種記録を持参した者が 25 名，これにより 2 回のワクチンの接種記録を確認できた者が 12 名（36 項目）。母子手帳等の確認でも接種記録についてクリアできなかった者と母子手帳等を持参しなかった者が計 17 名（21 項目）で，これらにワクチンを接種した。後追いとなったが接種記録の確認をすることにより，ワクチン接種の対象者数は 29 名から 17 名へと 41% の，項目数は 57 から 21 へと 63% の，それぞれ削減となった。

結論

「ワクチンの接種記録ありきでガイドラインを運用する」という理念を全体で理解し，共有することにより，不要な検査とワクチン接種が大幅に削減され得る。全国共通の接種記録や抗体価の記録の保管方法については，今後の検討課題である。

散薬服用時の重量誤差について

佐野　良輔[1)]，大草　弥生[1)]，松浦　優里[1)]，宮武　未来[1)]，杉　理江[1)]，
仙波　靖士[1)]，久保井　徹[2)]，立花　広志[1)]
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 新生児科

Study of weight error at the time of taking powdered medicine

Ryosuke Sano[1)]，Yayoi Okusa[1)]，Yuri Matsuura[1)]，Miku Miyatake[1)]，Rie Sugi[1)]，
Yasushi Senba[1)]，Toru Kuboi[2)]，Hiroshi Tachibana[1)]
1) Department of Pharmacy，Shikoku Medical Center for Children and Adults
2) Department of Neonatology，Shikoku Medical Center for Children and Adults

目的

散薬の服用方法として分包紙内で，白湯に溶解し服用する方法がある。しかし，散薬が溶けきらず，分包紙やシリンジなどに残存することがある。そこで今回その重量誤差について検討し，同成分薬の水薬と比較した。

方法

対象医薬品は同成分で散薬と水薬の院内採用があるフェノバルビタール製剤（フェノバール®散 10%，フェノバール®エリキシル 0.4%），鉄製剤（フェロミア®顆粒 8.3%，インクミン®シロップ 5%），カリウム製剤（グルコン酸 K4 mEq/g，KCL®エリキシル 10%）を対象とした。各散薬を 1.5 g 秤量し，トーショー製自動散薬分包機（io-9090EX4）にて 3 包（0.5 g/包）に分包した。ジェイフィード®注入器で測り取った白湯 10 mL で，分包紙内を 20 回押し引きした溶解液の重量を電子天秤にて測定した。溶解液の重量から白湯 10 mL の重さを差し引いた重量を散薬の投与重量とした。水薬は散薬 0.5 g に相当する成分量の水薬をジェイフィード®注入器にて量り取り重量を電子天秤にて測定し，水薬の投与重量とした。各散薬，水薬とも重量誤差の指標として変動係数を求め比較した。

結果

各散薬の平均投与重量率（変動係数）はフェノバルビタール製剤が 84.0%(13.47%)，鉄製剤が 90.4%(10.72%)，カリウム製剤が 90.9%(14.75%) であった。各水薬の平均投与重量率（変動係数）はフェノバルビタール製剤が 100.0%(0.61%)，鉄製剤が 97.0%(0.99%)，カリウム製剤が 99.7%(1.09%) であった。各成分の散薬と水薬の投与重量を比較した結果，フェノバルビタール製剤の散薬と水薬の間で有意差を認めた。(p=0.04)

考察

今回の比較の結果，3 品目とも散薬投与時の変動係数が 10% を超え，水薬の投与に比べその誤差が大きかった。これによりフェノバルビタール製剤など TDM を行う必要性のある医薬品などではその誤差による血中濃度の変化に注意する必要があると考えられる。また，フェノバルビタール製剤では散薬と水薬の間に有意差を認めたことから，体内動態が同じであれ，散薬から水薬へなど剤形変更をする際の血中濃度の変動に注意する必要があると考えられる。今後，新生児への投与誤差などさらに少ない量での検討が必要である。

CCU 病棟における薬剤師業務

坪井　彩香，平田　健志，山崎　友朗，宇津木　博明，平野　桂子
静岡県立こども病院

The Role of Pharmacists in Cardiac Intensive Care Unit

Ayaka Tsuboi，Takeshi Hirata，Tomoaki Yamazaki，Hiroaki Utsugi，Keiko Hirano
Shizuoka Children's Hospital

目的

静岡県立こども病院（当院）循環器集中治療病棟（CCU）は 10 床からなり，心臓外科術後の管理など循環器疾患に対する高度専門医療を提供している。CCU 病棟では麻薬やハイリスク薬剤が多く用いられているため，以前より薬剤師による関与が医師，看護師から求められていた。そのため適正な薬剤管理と医療安全面の向上を目的として 2013 年 9 月より CCU 病棟における病棟薬剤師業務を開始した。本発表では，CCU 病棟における薬剤師業務の稼働状況を報告する。

方法

2017 年度の CCU 病棟における薬剤師業務について実施件数の集計を行い，業務内容と薬剤師介入による効果を検証した。

結果

CCU 病棟において担当薬剤師は，薬剤管理指導業務（服薬指導，処方鑑査，注射薬の配合変化，投与速度，副作用等のチェック，TDM 等），問い合わせ対応及び薬剤情報提供業務，麻薬・向精神薬等病棟配置薬の管理業務を実施した。注射薬個人セット，流速確認，内服薬確認は，それぞれ月平均で 153 件，603 件，246 件であった。また問い合わせの多かった配合変化について早見表を作成し，活用した。

考察

CCU 病棟に薬剤師が滞在することにより，問い合わせに対して迅速に対応できるようになった。これまで看護師同士で行っていた注射薬個人セットや，内服薬投与時および注射薬調製・更新時のダブルチェックに薬剤師が加わることで，異なる職種間で行うことによる医療安全の向上に繋がるものと考えられた。また薬剤師による麻薬，向精神薬等の医薬品管理業務は看護師の負担軽減に繋がっていると考えられる。

結論

当院 CCU 病棟における薬剤師業務は，医師・看護師の負担軽減や医療安全に寄与する可能性が示唆された。今後は，医師・看護師との連携を充実させ医薬品の適正使用に貢献していくとともに，薬剤管理指導業務や薬剤情報提供の充実を図っていきたい。

外国人小児患者へ喘息吸入指導を行った一例

松橋　亮，久保　拓己，赤沢　翼，栗原　陽介，近藤　直樹，坂本　治彦，小林　明信，寺門　浩之
国立国際医療研究センター病院

A Case Report of Asthma Inhalation Instruction for a Foreign Child Patient

Ryo Matsuhashi, Takumi Kubo, Tsubasa Akazawa, Yosuke Kurihara, Naoki Kondo,
Haruhiko Sakamoto, Akinobu Kobayashi, Hiroyuki Terakado
Pharmaceutical Department, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

背景

近年，当院では英語の薬剤情報提供文書の提供が可能になり，外国人への服薬指導に利用されている。今回，外国人小児患者へ喘息の吸入器導入指導を行ったが，英語の吸入指導説明書（以下，説明書とする。）については当院ではまだ導入されていない。米国では，吸入器の添付文書に吸入方法の手順が記載されているが，全て大人を対象としたもので，小児に対する分かりやすい説明書が日本のように企業から公開されていない現状がある。今回，外国人小児患者に対して英語の説明書を自ら作成したことで服薬指導がスムーズに行えた症例を経験したため報告する。

症例

6 歳，外国人の父親をもつ男児。コミュニケーションを取れる言語は英語とネパール語のみであった。昨年，吸入ステロイド薬のエアゾール製剤を使用していたが，経過良好のため中止していた。今回は喘息大発作で入院となり，吸入ステロイドを再開するにあたって，吸入指導依頼を受けた。年齢や吸気量を考慮すると，ドライパウダー製剤が最適と考えられ，導入できるかを検討した。指導前に，小児喘息に関する海外のサイトや日本の小児用説明書を参考にして，図を入れて文字を少なくした英語の説明書を作成した。指導の際は，父親も同席してもらい，英語の説明書を見せながら患児と一緒に吸入練習を行った。患児は，吸入までの動作が気に入った様で，何度も自ら実演していた。患児と父親ともに吸入の簡便さや操作性からドライパウダー製剤を希望し，導入して退院となった。外来で喘息はコントロール良好であり，自宅で正しく継続して吸入できていることを確認した。

考察

米国と比較して日本の説明書は，図が多く，文字の説明が少ない傾向が見られ，小児患者でも理解しやすい内容になっていると考えられる。通訳や父親を介さず，直接本人に英語の説明書を用いて指導することで，患児のペースに合わせた指導が可能となった。自宅に説明書を持ち帰り，父も吸入指導に同席されて吸入手技を理解したことによって，家庭でも正しく吸入できる環境を整えられたと考える。

結論

外国人小児患者に対して，直接，吸入指導を行う重要性を改めて認識し，英語が苦手な医療従事者でも患者とコミュニケーションをとりやすい，より平易な英語の説明書を整備する必要性がある。

加熱融解後に再固化したアセトアミノフェン坐剤を分割使用することの妥当性に関する研究

山本　佳久[1)]，小島　理美[2)]，齊藤　周平[3)]，深水　啓朗[3)]
1）帝京平成大学 薬学部 物理薬剤学ユニット，2）友愛薬局 金ヶ作店，3）明治薬科大学 分子製剤学研究室

Study of validity for divided use of Acetaminophen suppositories re-solidified after melting under high temperature conditions

Yoshihisa Yamamoto[1)], Satomi Kojima[2)], Shuhei Saito[3)], Toshiro Fukami[3)]
1) Unit of Physical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University
2) Kanegasaku Branch, Yuai Medical
3) Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University

緒言

保険薬局では小児患者の体重に応じて，坐剤を分割して使用するように指示された処方せんを応受する場合がある。このような坐剤の分割は主薬が基剤中へ均一に分散していることが前提となる。小児科領域で汎用されるアセトアミノフェン（APAP）坐剤は，分割して使用する例が多い解熱鎮痛剤である。この製剤は体温付近で融解する油脂性基剤が使用されるため，患者の保管状況によっては基剤の融解後に再固化したものを使用するケースも考えられる。しかしながら，坐剤の融解が主薬の均一性に与える影響についての情報は少ない。そこで本研究では，加熱融解した APAP 坐剤に関する製剤学的な特性の評価を行った。

方法

APAP 坐剤（先発品 A，B および C；後発品 D，E，F および G）の先端部を下に向け，40℃の恒温槽内で 1 時間（40℃ /1 時間）あるいは 50℃の恒温槽内で 4 時間（50℃ /4 時間）保存した後，室温で空冷したものを再固化製剤とした。通常製剤と再固化製剤をそれぞれ先端部から尾部にかけて 4 等分し，各々の切断面（3 か所）から作成した切片を偏光顕微鏡で観察した。分割した試料中の APAP 含量は紫外吸光度測定法によって定量した。

結果および考察

偏光顕微鏡画像から，いずれの製剤においても APAP の結晶が油脂性基剤中に分散している様子が観察された。通常製剤においては，各切断面における微視的性状はほぼ同等であった。また切断製剤における APAP 濃度はいずれの部位も約 155 mg/g であり，先端部から尾部にかけて主薬が均一に分散していた。一方，再固化製剤（40℃ /1 時間）では 4 製剤（A，C，D および E）において，尾部側から先端部に向けて APAP 濃度が上昇した。残りの 3 製剤においては主薬の均一性が維持されていた。また再固化製剤（50℃ /4 時間）では，先発品 B においてのみ通常製剤と同様に主薬分布が均一であった。これらの結果は偏光顕微鏡での観察結果とも一致していた。以上の結果より，APAP 坐剤を室温より高温の条件下で保管すると基剤が融解することによる主薬の沈降が懸念され，坐剤を分割して使用する際にはその保存状態などに注意が必要となることが示唆された。その一方で加熱融解後においても主薬の均一性が維持されている製剤の存在も明らかとなり，製剤の特徴を把握した服薬指導が必要であることも示唆された。

あいさつとイナビル吸入手技の関連性の調査と考察 あいさつができないとイナビルの吸入ができない !?

福井　俊之[1)]，西岡　寛子[1)]，矢田　智子[1)]，山下　敦美[1)]，山下　久美子[1)]，平尾　智之[1)]，久原　孝[2)]
1）サンコー調剤薬局 昼間店，2）くはらクリニック

Investigation and consideration of the relationship between greetings and Lanina mivir inhalation technique

Toshiyuki Fukui[1)], Hiroko Nishioka[1)], Tomoko Yata[1)], Atsumi Yamashita[1)],
Kumiko Yamashita[1)], Tomoyuki Hirao[1)], Takashi Kuhara[2)]
1) Sanko Pharmacy, 2) Kuhara Clinic

目的

イナビルは 1 回の吸入でインフルエンザ治療が完結するため服薬の利便性やコンプライアンスの向上を期待できる点が最大の特徴である。その一方で吸入の良し悪しが治療効果に影響を及ぼしたり，1 回で終わるが故に失敗できないという精神的な重圧もある。当薬局ではほとんどのケースで車内やその場で吸入を行ってもらい薬剤師が吸入の良し悪しを確認しているが，小児患者では嫌がるケースも多い。ドライパウダー吸入剤であるイナビルでは患者自ら吸入する必要があるためアドヒアランスが吸入の良し悪しを決めると考えられる。その中で吸入指導のとき，しっかりあいさつができる小児では嫌がらずに吸入できる傾向にあった。また苦痛を感じても我慢して吸入するケースも少なくなかった。そこであいさつはアドヒアランスの評価につながると考え調査を行った。

方法

2016 年 12 月～ 2018 年 2 月で診療においてイナビル吸入練習用の笛が成功した 4 ～ 14 歳までのイナビル処方患者を対象に調査。吸入指導のときに薬剤師が患児に声をかけ，あいさつが「目をみてできる」「言葉のみ」「微妙」「できない」項目に分け，吸入評価を「うまく吸えた」「なんとか吸えた」「嫌がった・泣いた」「不可」の 4 段階で行った。

結果

全体の集計では 433 例だったが，「13 歳以上」「使用経験あり」群は「不可」が 0 例のため交絡因子と判断し除外，233 例で分析した。吸入評価は「うまくできた」166 例，「なんとかできた」41 例，「嫌がった・泣いた」20 例，「不可」6 例だった。あいさつを「目をみてできた」場合は「うまく吸えた」79.4%，「嫌がった・泣いた」「不可」5.2% に対し，あいさつが「できない」場合は「うまく吸えた」28%，「嫌がった・泣いた」「不可」が 64% だった。吸入評価が「嫌がった・泣いた」「不可」合計 26 例のうち 6 歳以下 26.9%，7 ～ 9 歳 57.7%，10 ～ 12 歳 15.4%，男子 17 例，女子 9 例だった。

考察

あいさつができないほど「うまく吸えた」割合が低くなり，「嫌がった・泣いた」「不可」の割合が高くなる傾向からあいさつとアドヒアランスは関連性があると考えられる。吸入指導のときには患児に向かってあいさつをし，その反応から個別に指導方法をあわせる必要がある。特に初めて使用する 9 歳以下であいさつができない男子はイナビルを嫌がる可能性が高いので内服薬を検討する必要がある。

調剤室における小児薬用量確認業務の標準化とその効果について

矢野　涼子[1)]，鬼頭　尚子[1)]，大西　知絵[2)]，稲葉　裕太[1)]，河村　真由梨[1)]，
杉浦　さくら[1)]，室谷　理沙[1)]，藤居　昂生[3)]，中村　彩子[1)]，有原　大貴[1)]，
竹川　祐以[1)]，齋藤　譲一[1)]，間瀬　広樹[1)]，秋山　哲平[1)]
1）国立病院機構金沢医療センター 薬剤部，2）国立病院機構三重中央医療センター 薬剤部，
3）国立病院機構石川病院 薬剤科

Standardization and Effects of Process to Confirm Pediatric Dosage in Dispensary

Ryoko Yano[1)], Naoko Kito[1)], Chie Onishi[2)], Yuta Inaba[1)], Mayuri Kawamura[1)],
Sakura Sugiura[1)], Risa Murotani[1)], Koki Fujii[3)], Ayako Nakamura[1)], Hiroki Arihara[1)],
Yui Takegawa[1)], Joichi Saito[1)], Hiroki Mase[1)], Teppei Akiyama[1)]
1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center
2) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center
3) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Ishikawa National Hospital

目的

小児薬用量には，医師の処方量と添付文書の用量に差がある場合がある。一例として，カルバマゼピンは，ネルソン小児科学では維持量10～20mg/kgとなっているが，添付文書では1日100～600mgと設定されており，患者の体重によっては過量投与になる可能性もある。添付文書に小児薬用量の記載のない薬剤が処方された際，散剤秤量前に処方量が適正であるか確認するための参考資料が不足しているとの指摘もある。今回，小児薬用量の確認を確実かつ容易にできるよう調剤環境を標準化すると共に，安全な薬剤投与に対する薬剤師の意識向上を目指したので報告する。

方法

2017年1月，薬剤部内で小児薬用量確認に関する問題点と対策についてSmall Group Discussionを行った。その結果，以下の3つの対策を実施した。①調剤部門システムを用いて薬用量の逸脱がある場合にアラートが出るように設定した。②小児薬用量の書籍を，調剤室の複数箇所に配置した。③散剤調剤台の散薬瓶に薬用量を記載したラベルを貼付した。50種の薬剤でラベルを作成したが，ラベルの薬用量は，小児科医師と共同し確認作業を行った。対策前後での疑義照会件数を調査し，経験年数の異なる薬剤師8名を対象に，2種類の処方箋を用いて，薬用量確認に要する時間を調査した。

結果

疑義照会件数は，2016年度は6件，対策導入前（2017年4月～10月）は12件（2件/月），対策導入後（2017年11月～2018年1月）は15件（5件/月）であった。薬用量確認に要した時間は，対策前は平均207秒，対策後は平均67秒と3分の1にまで短縮した。

考察

事前に小児科医師と確認した薬用量の掲示やシステムの活用により，薬用量に関して医師との共通認識を持ち，薬剤師が自信を持って医師に確認できる体制を整備できた。その結果，対策後の疑義照会件数が増加したと考える。また，薬用量の確認時間が短縮され，薬剤師の経験年数による差もなくなり，調剤業務の効率化を図ることができた。今後は，新たに採用される薬剤についても，引き続き小児科医師に新薬の小児の適正量について確認を取り，薬用量の確認ができる体制をさらに整備していきたいと考える。

少量シタラビン療法を施行した一過性骨髄異常増殖症の早産児の 1 症例

土川　優子，山里　久子，関谷　泰明，井上　壽江，平下　智之，谷沢　克弥
岐阜県総合医療センター 薬剤センター

A case of low dose cytarabine therapy for a premature infant with transient abnormal myelopoiesis

Yuko Tsuchikawa, Hisako Yamazato, Yasuaki Sekiya, Kotoe Inoue, Tomoyuki Hirashita, Katsumi Tanizawa
Department of Pharmacy, Gifu Prefectural General Medical Center

目的

一過性骨髄異常増殖症（TAM）はダウン症候群の児の約 10% に認められ，そのうち 80% は自然寛解するが，約 20% が重症化し多臓器不全により早期死亡に至る。早産，腹水，白血球数高値（100,000/μL 以上），凝固能異常などは児の予後不良因子とされている。TAM に対しては少量シタラビン（以下，Ara-C）療法を施行した報告が散見されるが，その適応や安全性などの評価はまだ十分ではない。今回，岐阜県総合医療センター（以下，当院）において本療法を施行した TAM の早産児の 1 症例を経験したため，報告する。

症例

在胎 33 週 4 日，出生体重 1919g，ダウン症候群の男児。出生前より胎児心嚢液貯留，腹水の貯留，皮下浮腫が認められていた。出生直後の採血で白血球 106,900/μL，芽球 87% と異常高値を示し，臨床症状と合わせて TAM が疑われた。日齢 1 に交換輸血を行い，白血球 16,700/μL に改善したが日齢 2 に肝逸脱酵素，直接ビリルビン，肝線維化マーカー高値，心嚢液・腹水の貯留と肝障害，凝固能異常が出現し，DIC と診断された。白血球数は日齢 3 に 13,000/μL とさらに改善したが，予後不良因子を満たすため医師より少量 Ara-C 療法の相談があった。当院では前例が無かったため日本小児白血病リンパ腫研究グループの報告を参照して Ara-C の投与計画をたて，倫理委員会の承認を受けた後，日齢 5 より 0.5mg/kg/ 日を 1 日 1 回 1 時間かけて中心静脈より投与を開始した。調製方法，投与方法は当院化学療法部，新生児科医師・看護師と相談し，安全・正確に投与できるよう検討した。投与 3 日目に芽球 3% と著しく減少，白血球 4,000/μL となり，肝機能も改善を認めたため，4 日目以降の投与は中止となった。日齢 17 には芽球 0% となり，以後再上昇を認めていない。その後も輸血を必要としたが，凝固能異常は緩やかに改善した。投与中止後 4 日目より好中球数の減少が見られたが G-CSF 製剤の投与は行わず，自然回復した。

考察

本症例では Ara-C 投与前に白血球数は 20,000/μL 以下に減少していたが，予後不良因子を満たすため少量 Ara-C 療法を行って速やかな芽球の減少，肝機能の改善がみられた。本療法は 7 日間の投与が推奨されている中，3 日間の短期間投与であったが TAM の再燃はみられていない。一方，投与後より好中球数の減少がみられたことから，Ara-C 終了後の各血球系のモニタリングも必要であると考えられた。

小児科領域における疑義照会の内容分析

及川　茉佑子，木村　真璃絵，濱町　友里恵，戸羽　香織，中井　啓，二木　彰
宮城県立こども病院

Analysis of doubt inquiry for pediatrics prescription

Mayuko Oikawa, Marie Kimura, Yurie Hamamachi, Kaori Toba, Kei Nakai, Akira Niki
Department of Pharmacy, Miyagi Children's Hospital

背景・目的

宮城県立こども病院（以下，当院）は，小児周産期・高度専門医療施設として，急性期から慢性期，在宅医療までを一貫して担っている。当院の処方箋発行枚数は，入院・外来を合わせて平均4700枚/月であるが，そのうち平均223件/月で疑義照会が発生している。当院では，医師業務負担軽減の目的で院外処方に関する疑義照会の窓口を薬剤部が担当しているため，全ての疑義照会に当院薬剤師が関与し，その記録を電子カルテに残している。このたび，電子カルテに保存された疑義照会記録を分析し，小児専門医療施設における特徴や，薬剤部が疑義照会の窓口を担当していることの効果について調査するとともに，今後の課題について検討した。

方法

2017年4月から2018年3月までの1年間に電子カルテに保存された疑義照会記録を対象とした。調査項目は，院外・院内の処方分類，診療科，疑義照会内容，照会結果とした。また本調査は，宮城県立こども病院倫理委員会の承認を得て実施した。

結果

調査期間内の全疑義照会件数2681件のうち，院外処方に関するものが1698件，院内の処方に関するものが983件であった。院外処方に関する疑義照会の中で，薬剤師が直接回答することが出来たのは15%で，その他は医師への問い合わせが必要であった。また疑義照会の結果，処方変更が行われたものは全体で1511件あり，用法に関するものが366件，用量に関するものが472件，剤形変更が134件，処方重複138件，処方量・日数関連292件，処方漏れ105件，中止・不必要薬処方が151件であった。

考察

今回の調査から，院外処方に関する疑義照会の85%で最終的に医師への問い合わせを要しており，医師業務負担軽減という点では物足りない結果である。照会内容を精査し，医師への問い合わせを減らすような対策を検討したい。また疑義照会により処方変更に至ったものとしては，用法・用量及び剤形変更で半数以上を占めた。これは年齢・体重など発達段階において変化していく小児の特徴と思われる。また用法に関しては，小児の生活リズムに合わせるために添付文書の用法と異なる指示になることも多く，この点に関しては，今後調剤薬局との情報共有も必要であると思われる。

エナジードリンクによる子どもへの影響に関わる情報の検索

諸　美弥子[1)]，谷尻　純子[2)]，江藤　不二子[3)]，大黒　幸恵[4)]
1）きはら薬局，2）有限会社サン・フィールドあい薬局，
3）有限会社綾部ファーマシー，4）クラフト株式会社エイケン堂薬局かわにし店

The influence of energy drinks intake among adolescents; A review

Miyako Moro[1)]，Junko Tanijiri[2)]，Fujiko Eto[3)]，Sachie Daikoku[4)]
1) Kihara Pharmacy，2) Sunfield AI Pharmacy Co.,Ltd,
3) Ayabe Pharmacy Co.,Ltd，4) EIKENDO Pharmacy Kawanishi, KRAFT Inc

目的

学校薬剤師は学校環境衛生検査のみならず，保健指導や健康相談に従事しさまざまな相談を受けている。昨今，カフェイン含有清涼飲料水エナジードリンク（EnergyDrink 以下 ED）がコンビニエンスストアに陳列され子どもたちが摂取しやすい状況にある。今回，小学校養護教諭より子どもたちが ED を飲むことに関し指導助言を求められた。若者の ED の過剰摂取やカフェイン錠濫用が問題視されており，学校薬剤師として健全な子どもたちの学校生活を守るために，根拠のある明確な回答の提示が必要であると考えた。

方法

文献検索サイト J-Dream Ⅲ，医中誌 web Pub Med を使用し，Caffeine, Energy Drink というキーワードを用いどのような文献報告があるかを検索した。

結果

J-Dream Ⅲでは 11 件医中誌 Web では 16 件 PubMed では 609 件あった。検索結果を以下の項目に分類した。1）カフェイン中毒に関する文献，2）カフェインの薬理作用および有害事象に関する文献，3）諸外国の規制および安全性評価に関わる文献。それぞれ J-Dream Ⅲでは，1）4 件，2）4 件，3）2 件，Pub Med では，1）addiction18 件 poison8 件, 2）effec138 件 Adverse event7 件であった。

考察

国内で大量に ED やカフェイン含有医薬品を摂取し，頻脈や吐き気などのカフェイン中毒症状で救急搬送された患者について retrospective の報告[1)]があり，若年層の報告はなかったが，搬送車の平均年齢は 25 歳で最低年齢は 14 歳であった。またカナダでは 12-17 歳 18-24 歳で ED による有害事象を検討した報告もあった[2)]。カフェインはコーヒー（約 60mg/100ml）[3)] 紅茶，お茶などにも含まれ，幼児用総合感冒薬の無水カフェイン含有量は 30mg/day（9-11 歳）[4)] で医薬品と食品での比較は出来ないが，含有量を見ると国内販売の ED（32 ～ 300mg/100ml）[3)] には最大 10 倍のカフェインが含まれている。

結語

ED を摂取し学童期より一時的にパフォーマンスをあげることを日常生活から体験することは，カフェイン含有医薬品の過剰摂取に繋がる可能性もあり注意すべきである。今後児童保護者などにアンケート調査を行い現在の状況を把握し問題を抽出する必要がある。また，今回の結果を学校薬剤師として情報提供し，薬物乱用防止教室実施時に，ED 摂取の危険性や医薬品との相互作用などを直接子どもたちに伝え啓発していく必要があると考える。

引用

1）A Retrospective Study on the Epidemiological and Clinical Features of Emergency Patients with Large or Massive Consumption of Caffeinnated Supplements or Energy Drinks in Japan Intern Med 2018; 57: 2141-2146.
2）Hammond D, Reid JL, Zukowski S. Adverse effects of caffeinated energy drinks among youth and young adults in Canada: a Web-based survey. CMAJ Open 2018; 6: E19-E25.
3）厚生労働省ホームページ
4）幼児用 PL 配合顆粒添付文書より

地域医療における小児科診療の実態調査
小児医療機関におけるアナフィラキシー診療の実態

森川　恵美[1)]，森川　和彦[1)]，松島　崇浩[2)]，小川　優一[2)]，絹巻　暁子[2)]，
幡谷　浩史[2)]，田中　哲[3)]，三浦　大[1)]
1）東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター，2）東京都立小児総合医療センター 総合診療科，
3）東京都立小児総合医療センター 児童思春期精神科

Survey of anaphylaxis treatment in pediatric practice

Emi Morikawa[1)], Kazuhiko Morikawa[1)], Takahiro Matsushima[2)], Yuichi Ogawa[2)], Akiko Kinumaki[2)],
Hiroshi Hataya[2)], Satoshi Tanaka[3)], Masaru Miura[1)]
1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
2) Division of General Pediatrics, Tokyo Metoropolitan Children's Medical Center
3) Department of Child and Adolescent Psychiatry, Tokyo Metoropolitan Children's Medical Center

背景

小児医療は疾患バリエーションが多様であり，医療の標準化が難しい。アナフィラキシー（An）は生命に危機を与えうる反応であり，小児救急外来においてしばしば遭遇する疾患である。迅速に適切な治療を要し，国内外のガイドラインで提示されているが，実際に個々の医療機関でどのような治療がなされているのかは把握出来ていないのが現状である。多摩地区の医療機関における An 診療の実態を調査したので報告する。

方法

東京小児臨床ネットワーク参加施設（都立・公社小児科ネットワーク（9 施設），多摩病病連携ネットワーク参加施設の小児科（19 施設））を対象とし，2018 年 3 月から 7 月に救急外来受診時の治療や入院後の治療など，診療実態に関するアンケート調査を行った。

結果

28 施設中，20 施設から協力を得，An 項目について 10 施設より回答を得た。参考にしているガイドラインは，国内の An ガイドラインが 6 施設，使用していないのが 2 施設，施設独自のマニュアルと海外のガイドラインがそれぞれ 1 施設だった。診断に関して，施設で統一された診断基準がないと回答した施設が 7 施設あり，入院の適応の基準を設けている施設は 4 施設だった。救急外来受診時に全例に行っている治療として，アドレナリンの筋注が 3 施設，H1 受容体拮抗薬が 4 施設，ステロイド薬が 2 施設ある一方で，ステロイド薬と H2 受容体拮抗薬は投与しない施設がそれぞれ 1 施設，4 施設認められた。症例によってアドレナリンの筋注を行うと回答した施設においての投与理由は，グレード 3 以上やショック状態の時，国内のガイドライン通りなど様々な回答を認めた。

結語

多摩地区における An の診療実態として，施設毎に参考にしているガイドラインや治療も様々で，施設内でも診断基準が統一化していない施設も多数あることがわかった。地域医療の円滑な推進のためには，相互の診療方針の理解と標準化が必要であり，本研究の結果がその一助となると考える。

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地

回数	開　催　年　月	開催地	会　　長	所　　属
1	昭和 49 年（'74 年）　8 月	層雲峡	吉岡　　一	旭川医大小児科
2	50 年（'75 年）　8 月	旭　川	吉岡　　一	旭川医大小児科
3	51 年（'76 年）　8 月	旭　川	吉岡　　一	旭川医大小児科
4	52 年（'77 年）　8 月	旭　川	吉岡　　一	旭川医大小児科
5	53 年（'78 年）　5 月	東　京	吉岡　　一	旭川医大小児科
6	54 年（'79 年）10 月	東　京	伊藤　隆太	東邦大薬理学
7	55 年（'80 年）11 月	久留米	山下　文雄	久留米大小児科
8	56 年（'81 年）11 月	東　京	小林　　登	東京大小児科
9	57 年（'82 年）　7 月	東　京	福山　幸夫	東京女子医大小児科
10	58 年（'83 年）　7 月	札　幌	吉岡　　一	旭川医大小児科
11	59 年（'84 年）　9 月	名古屋	藤本　孟男	愛知医大小児科
12	60 年（'85 年）10 月	熊　本	松田　一郎	熊本大小児科
13	61 年（'86 年）　8 月	高　松	大西　鐘壽	香川医大小児科
14	62 年（'87 年）　9 月	大　阪	薮内　百治	大阪大小児科
15	63 年（'88 年）10 月	東　京	石崎　高志	国立病院医療センター臨床薬理
16	平成 元 年（'89 年）　8 月	旭　川	吉岡　　一	旭川医大小児科
17	2 年（'90 年）　8 月	横　浜	三浦　寿男	北里大小児科
18	3 年（'91 年）　8 月	東　京	門間　和夫	東京女子医大小児科
19	4 年（'92 年）　9 月	高　崎	黒梅　恭芳	群馬大小児科
20	5 年（'93 年）11 月	熊　本	中野　眞汎	熊本大薬剤部
21	6 年（'94 年）　9 月	東　京	松尾　宣武	慶応大小児科
22	7 年（'95 年）　9 月	高　槻	美濃　　眞	大阪医大小児科
23	8 年（'96 年）　9 月	東　京	大澤真木子	東京女子医大小児科
24	9 年（'97 年）　9 月	東　京	辻本　豪三	国立小児研究センター小児薬理
25	10 年（'98 年）　9 月	東　京	阿部　敏明	帝京大小児科
26	11 年（'99 年）11 月	東　京	飯倉　洋治	昭和大小児科
27	12 年（'00 年）　9 月	久留米	吉田　一郎	久留米大医学教育，小児科
28	13 年（'01 年）　9 月	神　戸	中村　　肇	神戸大小児科
29	14 年（'02 年）　9 月	東　京	衛藤　義勝	東京慈恵医大小児科
30	15 年（'03 年）　9 月	高　槻	玉井　　浩	大阪医大小児科
31	16 年（'04 年）　9 月	静　岡	中村　秀文	国立成育医療センター治験管理室
32	17 年（'05 年）10 月	東　京	佐地　　勉	東邦大第一小児科
33	18 年（'06 年）11 月	東　京	横田　俊平	横浜市立大小児科
34	19 年（'07 年）11 月	熊　本	松倉　　誠	崇城大学薬学部薬物治療学
35	20 年（'08 年）12 月	東　京	村山純一郎	昭和大病院薬剤部
36	21 年（'09 年）11 月	香　川	伊藤　　進	香川大学医学部小児科
37	22 年（'10 年）11 月	東　京	伊藤　真也	トロント小児病院　臨床薬理学部門
38	23 年（'11 年）11 月	滋　賀	中川　雅生	滋賀医科大学
39	24 年（'12 年）10 月	東　京	小高　賢一	国立成育医療研究センター薬剤部
40	25 年（'13 年）11 月	神奈川	谷川原裕介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学
41	26 年（'14 年）10 月	大　阪	石﨑　優子	関西医科大学小児科
42	27 年（'15 年）11 月	熊　本	入江　徹美	熊本大学薬学部薬剤情報分析学分野
43	28 年（'16 年）11 月	東　京	本田　雅敬	東京都立小児総合医療センター
44	29 年（'17 年）10 月	静　岡	田中　敏博	JA 静岡厚生連　静岡厚生病院小児科
45	30 年（'18 年）10 月	東　京	石川　洋一	明治薬科大学薬学部，前・国立成育医療研究センター
46	令和 元 年（'19 年）　9 月	札　幌	坂田　　宏	JA 北海道厚生連　旭川厚生病院小児科
47	2 年（'20 年）　9 月	前　橋	山本康次郎	群馬大学大学院

注：第 1 ～ 11 回までの発達薬理シンポジウム，第 12 回発達薬理シンポジウム・発達薬理研究会，
第 13 回まで発達薬理・薬物治療研究会，第 23 回から日本小児臨床薬理学会と名称変更

令和元年度論文審査協力者への謝辞

下記の方々に査読をお願いいたしました。心から御礼申し上げます。

石川　洋一，石﨑　優子，板橋家頭夫，伊藤　真也，伊藤　秀一，
伊藤　　進，伊藤　直樹，今井　　正，入江　徹美，入倉　　充，
井上　彰子，江本　千恵，遠藤　美緒，岡田　　仁，小高　賢一，
勝沼　俊雄，加藤　育子，川瀬　昭彦，木村　利美，日下　　隆，
國方　徹也，小林　　徹，小谷野耕佑，近藤　昌敏，佐藤　淳子，
齋藤　順平，清水　啓道，庄司　健介，瀧谷　公隆，竹内　正宜，
田中　敏博，谷川原祐介，中村　秀文，中川　雅生，平野　慎也，
福田　剛史，冨家　俊弥，堀越　裕歩，松倉　　誠，三浦　　大，
宮島　　祐，宮地　泰士，山元　俊憲，山本康次郎，若林　仁美，
和田　友香

（敬称略）
以上 46 名

第 47 回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ

日　時：2020 年 9 月 25 日（金）～ 27 日（日）
会　場：昌賢学園まえばしホール（前橋市民文化会館）
〒 371-0805 群馬県前橋市南町三丁目 62 番地 1
会　長：山本 康次郎
群馬大学大学院医学系研究科 教授／医学部附属病院 薬剤部長
大会事務局：群馬大学医学部附属病院 薬剤部内
〒 371-8511 群馬県前橋市昭和町三丁目 39 番 15 号
TEL：027-220-8720　FAX：027-220-8768
E-mail：jsdpt2020-gakkai@umin.ac.jp
運営事務局：株式会社 klar（クラール）
〒 371-0805 群馬県前橋市南町 2-65-1
TEL：027-260-9525　FAX：027-260-9322
E-mail：jsdpt2020@klar.co.jp
テーマ：Society5.0 で実現する小児薬物療法

【会場案内図】

【交通アクセス】

◆電車
・JR両毛線・前橋駅から徒歩8分。前橋駅南口を出て南へ直進，二つ目の信号「南町三丁目」を右折し，約50メートル歩いた左側です。

◆自動車
・関越自動車・前橋ICより 20 分。
国道 17 号を「前橋方面」に進み，利根川の「群馬大橋」を渡り，前橋・玉村線との合流点である「表町一丁目」交差点を右折，JR両毛線高架下を通り，最初の信号を左折すると会館です。
・関越自動車・高崎ICより 25 分
高崎・駒形線を「前橋方面」に進み，利根川の「昭和大橋」を渡り，二つ目の「公田町東」交差点を左折，約 4.3 km直進した「南町四丁目」交差点を右折すると会館です。

※会館の専用駐車場が満車になった場合は申し訳ありませんが，前橋駅周辺の駐車場をご利用ください。

日本小児臨床薬理学会会則

（名　称）

第1条　本会は，日本小児臨床薬理学会（JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS）と称する。

（目　的）

第2条　本会は，発達薬理学及びその関連領域の研究の進歩とその普及を図り小児の健康と福祉に寄与することを目的とする。

（事　業）

第3条　本会は，前条の目的を達成するために毎年1回，総会及び学会を開催する。

2　日本小児臨床薬理学会雑誌を定期的に刊行する。

（事務所）

第4条　本会の事務所は，運営委員長の指定するところに置く。

（香川県木田郡三木町池戸1750-1　香川大学医学部小児科学講座内）

（会員の種別）

第5条　本会の会員の種別は，次のとおりとする。

⑴　本学会で発表する者は正会員する。正会員は，本会の目的に賛同し，所定の入会手続を行い会費を納入したものとする。

⑵　特別会員は，本会の目的に賛同し，所定の入会手続を行い会費を納入したものとする。

（役　員）

第6条　本会には，次の役員を置く。

⑴　会長　　1人
⑵　運営委員長　　1人
⑶　運営委員　　若干人
⑷　監事　　2人
⑸　顧問　　若干人

（学会会長）

第7条　会長は，運営委員会の推薦によって選出される。

2　会長は，本会を代表し，総会及び学会を開催する。

（毎年，慣例なので学会会長は運営委員に推薦する。）

（運営委員）

第8条　運営委員は，会員の中から選出される。

2　運営委員は，運営委員会を組織し，本会の運営に関する事項を処理する。

（運営委員長）

第9条　運営委員長は，運営委員の中から互選される。

2　運営委員長は，必要に応じて運営委員会を招集し，その議長となり，運営委員会の業務を掌理する。

（監　事）

第10条　監事は，本会の運営と会計について監査する。

（任　期）

第11条　会長の任期は1年とし，その他の役員の任期は3年とする。ただし，再任を妨げない。

（名誉会員）

第12条　名誉会員は，本会の趣旨に関して多大な功績のあった会員で，65歳以上に達した者はその資格を有する。運営委員及び学会員の推薦に基づき運営委員会及び総会で承認されたものとする。

運営委員会に出席はできるが，議決権は有さない。会費は免除する。

（退　会）

第13条　本会を退会しようとする者は，その旨を本会に申し出なければならない。

2　退会の際，未納の会費がある場合は，それを納入しなければならない。
3　前項の場合において，未納の会費が 2 年以上のときは，2 年分の会費を納入するものとする。

（会　計）

第14条　本会の会計年度は，学術集会のある月の初めから次の学術集会のある前月の終わりまでとする。

（雑誌購読者）

第15条　非会員で学会雑誌を購読希望する個人・団体は，年会費相当額を支払うことにより学会雑誌購読者となることができる。
この場合，学会雑誌の送付は，申込み時の最新号からとする。

（会則の変更）

第16条　この会則は，総会において，出席者の過半数の賛同を得て変更することができる。

（付　記）

運営委員の年齢に関しての付記
1：「運営委員の年齢が 65 歳に達した場合，本人の希望があれば，学会長経験者は名誉会員に，その他は顧問会員として，運営委員会の審議を経た上で推薦する。共に選挙権は無いが，運営委員会には参加できる。また学会参加費は免除される。」
新運営委員の推薦に関しての付記
2：「新に運営委員を推薦する場合，推薦者は　①被推薦者の略歴，②本学会の会員歴（最低 2 年以上）と，③この領域での主な業績，を運営委員長宛に当該の運営委員会の 1 ヶ月前までに提出し，最終的には運営委員会で決定し，総会にて報告する。」

附　則　1．本会則改正は，平成 26 年 10 月 4 日から実施する。
2．本会則施行の日をもって平成 24 年 10 月 5 日施行の会則は廃止とする。
3．本会則施行の日をもって平成 22 年 11 月 3 日施行の会則は廃止とする。
4．本会則施行の日をもって平成 13 年 6 月 18 日施行の会則は廃止とする。
5．本会則施行の日をもって平成元年 8 月 19 日施行の会則は廃止とする。
6．本会の正会員の会費は年間 5,000 円である。
7．本会の特別会員の会費は年間 50,000 円である。
8．3 年以上会費を納入しない会員は脱会とする。

「日本小児臨床薬理学会雑誌」投稿規定・執筆要項

2019 年 10 月改訂

投稿規定

1. 本誌の目的

本誌は，日本小児臨床薬理学会（Japanese Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics）の学会誌である。小児における薬物療法及びその関連領域に関する論文を掲載する。

2. 投稿資格

筆頭著者は，原則として本学会正会員とする。

3. 投稿原稿の種類

本学会一般演題の発表の論文は原著，もしくは短報として掲載する。他誌に投稿された場合は抄録を掲載し，事務局に投稿雑誌名等を連絡されたい。特別講演，シンポジウム等の発表は総説に準じて掲載する。発表および投稿論文は原則として原著，短報，総説，編集者へのレター，抄録，その他の原稿を受けつける。ただし，原稿は過去に他誌に発表していないもの，あるいは現在投稿していないものとする。また，編集委員会から執筆依頼をする場合がある。

原著：小児における薬物療法及びその関連領域に関する論文で，独創性・新規性があり，かつ，科学的に価値のある事実あるいは結論を含むもの。

短報：小児における薬物療法及びその関連領域に関する論文で，新規性あるいは重大な結果・見解を早急に公表することを希望するもの。

総説：小児における薬物療法及びその関連領域における特定の主題に対して，今日的な意義の高い知見，研究業績を総括し，体系化もしくは解説したもの。

編集者へのレター：本誌の発表論文などに対して，読者が疑問や意見を表明するもの。

抄録：本学会発表の抄録。

その他：編集委員会が認めた特別寄稿など。

4. 言語

投稿言語は日本語あるいは英語とする。

5. 倫理的配慮

投稿論文の研究は，関連した法規，指針，ガイドラインを遵守して実施すること。人を対象とした研究で倫理的配慮が必要なものは，所属施設の倫理審査委員会などで承認されることが必要である。その場合は，論文に承認番号を記載する。

6. 採否審査

原稿は複数の査読者による審査の上，その意見をもとに編集委員会で検討し，掲載の採否を決定する。掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある。編集委員会の判断で掲載区分の変更を求めることがある。

7. 原稿の投稿

7.1　論文の投稿は電子ファイルで行う。投稿ファイル形式については学会 HP，機関誌の記載の指示に従うこと。

7.2　新規の投稿原稿は，E-mail の添付ファイルとして受け付ける。E-mail で投稿が困難な場合は，出力原稿 1 部及び電子ファイルを保存した電子媒体（CD-R 等）を日本小児臨床薬理学会編集室宛に郵送する。

7.3　原稿送付先・問い合わせ先は日本小児臨床薬理学会編集室である。

E-mail　pyakuri@med.kagawa-u.ac.jp

〒 761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1　香川大学医学部小児科学講座内

日本小児臨床薬理学会編集室

電話 : 087-891-2171　ファクシミリ : 087-891-2172

8. 著者校正

著者校正は原則として初稿のみとする。校正は印刷ミスのみについて行い，本文図表の大幅な変更は認めない。

9. 掲載料・別刷

掲載料は抄録については無料とする。その他については別に定める。別刷は希望があれば作成するが，その料金については著者負担とする。

10.　著作権

本誌に掲載された論文の著作権は，本学会に帰属する。

11.　利益相反

利益相反に関しては，日本小児科学会が定める「利益相反に関する規則」（2017 年 7 月 30 日施行）に則り，投稿時に有無について開示する。

執筆要項

1.　様式

1.1　原著論文の形式は表紙，要旨，本文（緒言，対象と方法，結果，考察，結論），利益相反 , 著者役割 , 謝辞，文献，図説明文，表，図の順とする。

1.2　総説は，対象と方法，結果，考察などを除いて原著論文に準ずる。

1.3　短報も原著論文に準ずる。編集者へのレターでは特に指定の書式は定めない。

1.4　表紙に論文題名（英文併記），著者名（英文併記），所属（英文併記）を記載し，最後に著者の住所，電話番号および E-mail アドレスを明記すること。著者の所属が複数の場合は上付き数字を著者名の後に付す。

1.5　要旨は和文なら 400 字以内，英文なら 250 語以内で，キーワード（論文題名にない単語で日本語もしくは英語で 5 語以内）を付ける。

1.6　図説明文は図○，または Fig. ○とし，その図と説明文だけで内容が理解できるように書く。複数ある場合は本文中の記載順にアラビア数字（1, 2, …）を添える。これらには，必ず標題をつけ，必要ならば説明文を添える。

1.7　表の場合は上に表○，図の場合は下に図○をいれる。

1.8　表及び図はそれぞれ 1 点を 1 ページずつ添付する。いずれも鮮明な原図であること，表は完成形で作成する。

2.　原稿の記載

2.1　本文, 図表を含めて, 原著は A4 判用紙 12 枚（約 9600 字:本誌刷り上がり 6 ページ), 総説は A4 判用紙 16 枚（刷り上がり 8 ページ），短報は A4 判用紙 8 枚（刷り上がり 4 ページ）以内とする。

2.2　表，図は原則としてそれぞれ 1 点を A4 判用紙 0.5 ページとみなす。

2.3　要旨，本文中に略語を用いる場合には，初出でその旨明記する。アルファベットであればフルスペリング，日本語訳などを記載する。

2.4　数字，記号は半角文字を使う。

2.5　人名は原則として原語を用い，実験動物名は片カナで書く。

［例］ラット，モルモット，ウサギ

2.6　日本で医薬品として認可され販売されている医薬品名は一般名（JAN または INN）を用いる。塩の表示は必須としない。未発売の薬品名は原則として英米綴りの一般名を用い，普通名詞扱いとする。商品名の記載が必要ならば，最初に一般名が書かれたときに，括弧内に登録商標表示 R または®で示す。

［例］プラバスタチン（メバロチン錠®）

2.7　薬物動態パラメータ記号は，原則として Eur J Clin Pharmacol 1988；35：1-7. に記載された表記法に準ずる。

2.8　度量衡などの単位，投与経路などは原則として英文略称を用いる。

［例］mm，cm，mL，dL，L，g，kg，sec，min，h，Wk，Yr，LD50，N/10，PO，IV，SV，IM，IP，T1/2，Vd

3.　著者の論文作成の役割を記載する。

［例］（著者名）は研究の着想と企画，データの取得，分析，解析に実質的な貢献をし，論文の知的内容を執筆（改訂）し最終版を承認している。

4.　利益相反（Conflict of Interest：COI）として，必要事項を以下の例を参考にして記載する。

4.1 開示すべき利益相反がない場合

［例］発表内容に関連し，開示すべき利益相反はない。

4.2 開示すべき利益相反がある場合：著者名と開示する内容を記載する。

［例］発表内容に関連し，開示すべき利益相反を以下に示す。

1. 役員・顧問：あり（著者名，XX 製薬）
2. 株保有状態：あり（著者名，XX 製薬）
3. 特許使用料：あり（著者名，XX 製薬）
4. 講演料・原稿料：あり（著者名，XX 製薬）

5．受託研究費・共同研究費・奨学寄付金：あり（著者名，XX 製薬）
6．寄付講座所属：（著者名，XX 製薬）

5．文献の記載

5.1　文献は本文該当部の右肩に上付きで，引用順に番号を片括弧付きの算用数字で記し，本文最後の文献の項に 1 件ごとに算用数字で記す。

5.2　著者名は 6 人以下なら全員を記す。7 人以上のときには，3 名まで記載し，“著者名，他”，“著者名，et al.”とする。著者と著者の間にはコンマを入れる。外国人著者名の姓と名の間にコンマを入れず，イニシアルには省略記号（ピリオド）をつけない。

5.3　雑誌名は和文誌では日本図書協会編「日本医学雑誌略名表」，英文誌は Index Medicus 採用の略誌名を用いる。

5.4　書式は 雑誌では著者名 , 表題 , 雑誌名 年号（西暦）;巻:通巻頁（始め - 終わり）. , 単行本では著者名 , 引用箇所, 表題（必要があれば），編者，本の表題，版数，発行所，発行地，発行年（西暦）; 引用頁（必要があれば）

5.5　ウェブサイトからの引用の際は，URL とアクセスした年月日を記す。

5.6　凡例

和文献

1）長谷川博司，古田盛，栗林俊治，津田実，薩川正広，鈴木基浩，他．本邦における放射性同位元素を使用したヒトマスバランス試験の現状と課題点に関するアンケート調査結果報告．臨床薬理 2015；46：265-272.

欧文献

2）Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Employment of vasopressin receptor antagonists in management of hyponatraemia and volume overload in some clinical conditions. J Clin Pharm Ther 2015；40：376-385.（雑誌名の後ろのコンマ無し）

単行本

3）小坂樹徳．糖尿病の診断・スクリーニングに用いられる指標とそれらの相互関係．早藤弘（編）．糖尿病 2 第 3 版．日本臨牀 1997：479-487.

4）日本臨床薬理学会（編）．臨床薬理学 第 3 版．医学書院，2011.

5）Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. NY：McGraw-Hill, 2006：41-70.

訳書

6）トンプソン L，シュスター CR（著）．田所作太郎，安東潔，柳田知司（訳）．行動薬理学．岩崎学術出版社，1972.［Thompson L, Schuster CR. Behavioral Pharmacology. Englewood Cliffs NJ：Prentice-Hall, Inc., 1968.］

インターネット上の文書

7）厚生労働省．「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」の取りまとめについて［http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k0gy.html（accessed 2012-11-05）］

6．原稿データフォーマット

電子ファイル名には著者の姓を入れる。［例］香川（本文），kagawa(figure)

原稿データは以下のフォーマットを推奨する。

本文ほか：マイクロソフトワード形式

表：マイクロソフトワード形式，またはマイクロソフトエクセル形式

図（グラフ，写真）：マイクロソフトパワーポイント形式，マイクロソフトワード形式，PDF 形式（ファイルに張り付ける際には解像度に留意）

大西記念小児臨床薬理学会賞規約

目的

1．小児臨床薬理学の分野における研究が，特に若手研究者によってさらに推進されることを期待して，大西記念小児臨床薬理学会賞を設ける。

選考対象

1．選考の対象者は原則として日本小児臨床薬理学会員であって，論文掲載月において 45 歳未満の者とする。但し論文が極めて優秀である場合はこの限りではない。
2．選考の対象となる論文は個人研究または共同研究（筆頭著者）であって，本学会雑誌に掲載された原著論文を対象とする。
3．論文は，小児臨床薬理学の進歩に関与が大であると認められる学術論文とする。

選考委員会

1．選考委員会は，運営委員長および運営委員の中から運営委員長の推薦する若干名によって構成し，運営委員長が委員長となる。
2．受賞論文は年 1 編とする。
3．選考結果は運営委員会および総会で報告する。

受賞

1．運営委員会は日本小児臨床薬理学会において受賞者に賞状ならびに賞金を授与する。

細則

1．本規約は日本小児臨床薬理学会運営委員会によって決せられる。
2．賞金額は当面一件 10 万円とする。
3．選考委員の任期は，運営委員の同時期かつ同期間とする。但し，選考に支障を来たす恐れがある場合，6 ヶ月以内の範囲で延長できる。

編 集 後 記

本号は，国立成育医療研究センター前薬剤部長の石川洋一先生が会長となり開催された第45回日本小児臨床薬理学会学術集会で講演，発表されたものを中心に大西記念小児臨床薬理学会賞受賞論文を含む原著論文26編，総説2編ほかを掲載しました。学術集会における一般演題の応募数が大きく増加し，現在の学会発表内容を原著論文として掲載していく方針もあり，雑誌発刊が大きく遅延してしまいました。特に，投稿後1年余り刊行を待たれた著者諸氏へ深くお詫びいたします。この間，投稿規定や査読要項を変更いたしました。学術的な価値を維持したうえで，小児の薬物療法の日常における気づきについて広く知らせる役割を担うために，査読や編集の在り方を考えていきます。

編集の遅延によって新型コロナの渦に巻き込まれました。医療職の方々は自分自身や家族の感染や健康の危険に直面し，教育職の当方も新しい生活様式のみならず，新しい教育様式への対応を迫られました。本号がお手元に届くころには，終息へ向かっていることを願うばかりです。

本号刊行に際し，編集事務担当の金丸美和さんとご助力いただいた山崎祥子さんに深謝いたします。小児の薬物療法にかかわる基礎から臨床にわたる幅広い内容を取り扱う学会誌として示唆に富む論文の投稿をお待ちしております。

（河田　興）

「日本小児臨床薬理学会雑誌　第32巻　第1号」

令和2年　　印刷　発行

発行者　　中村　秀文
印刷者　　(株) 荒木プリント社
発行所　　〒761-0793　香川県木田郡三木町池戸1750-1
香川大学医学部小児科学講座　日本小児臨床薬理学会事務局
TEL (087)898-5111　内線 2693
FAX (087)891-2172

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。
世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。
明日を変える一錠を創る。
アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。
astellas
アステラス製薬株式会社
www.astellas.com/jp/

Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から支援活動にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp

Takeda

抗血液凝固第Ⅸa/Ⅹ因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤

生物由来製品、処方箋医薬品注)

薬価基準収載

ヘムライブラ®皮下注

HEMLIBRA®

エミシズマブ(遺伝子組換え)注

30mg
60mg
90mg
105mg
150mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意、
用法・用量に関連する使用上の注意等については
添付文書をご参照ください。

製造販売元 中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
(資料請求先)メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189706 FAX.0120-189705

ロシュ グループ

2018年5月作成

血漿分画製剤 特定生物由来製品 処方箋医薬品注)

献血 静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®-I

生物学的製剤基準
〈乾燥スルホ化人免疫グロブリン〉

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

薬価基準収載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む
使用上の注意等については添付
文書をご参照ください。

販売
TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先:メディカル情報グループ 0120-189-315

製造販売
KMバイオロジクス株式会社
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号

VEN916-MC-1807-4
2018年7月作成

生命のリレー
善意の献血に支えられた、生命のお薬。
皆さまの温かい想いが込められた大切なバトンを、
必要とされる人たちへ、私たちがしっかりとつなぎます。

善意と医療のかけ橋

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2−4−1
http://www.jbpo.or.jp

2015年8月作成

HEARTのあるHARD

TOITU
トーイツ
新生児黄疸光療法器
グリーンライトベッド
LF-135

治療中でも触れていたい
グリーン光は
- 安全な光
- 効果の高い光
- リバウンドの少ない光

トーイツ株式会社
http://www.toitu.co.jp
〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西1-5-10 TEL.(03)3496-1121(代)

maruho
Excellence in Dermatology
皮膚科学領域での卓越した貢献を
マルホ株式会社
http://www.maruho.co.jp/