

日本小児臨床薬理学会雑誌

第33巻 第1号

令和2年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 33 No.1

2020

巻頭言 東 寛

投稿論文

■ 総説

日本小児臨床薬理学会の1つの歴史：発達薬理から臨床薬理へ 伊藤 進 1

■ 原著

出生前母体硫酸マグネシウム投与による

新生児の未熟児動脈管開存症発症リスクの検討 永木 理穂・他 8

ロフラゼブ酸エチルを服用中に母乳育児を行った5症例の検討 深井 萌佳・他 14

極低出生体重児に対する亜鉛投与の有用性について 白井 勝・他 18

乳児血管腫に対してプロプラノロール塩酸塩を使用し、

無呼吸発作が再燃した早産児の1例 木原 理恵・他 23

Omegaven®分注後の細菌汚染リスクと肝機能改善効果 渡邊 蘭・他 27

北海道道北地域における新生児・乳児の

ビタミンD欠乏状況とビタミンD投与についての検討 野原 史勝・他 32

薬学実務実習生に対する新生児集中治療における演習の取り組みとその評価

喜田 孝史・他 39

小児患者におけるお薬手帳の利用状況に関する実態調査 平塚 咲・他 44

小児における年齢および剤形別の受容性評価

—小児病棟看護師と地域保険薬局で処方薬を受領した保護者への質問紙調査—

齊藤 順平・他 51

薬剤師常駐によるチーム医療への参画—致死性不整脈を発症した

小児の急変時対応への参画および薬学的介入を行った1例— 内田 淳・他 57

アジスロマイシン細粒の先発品および後発品の服用性に関する評価 三田村しのぶ・他 62

少量の散剤を分包する際の精度 染谷 健次・他 67

Quality Indicatorを用いた外来診療に対する

Antimicrobial stewardship programの評価 諏訪 淳一・他 71

各社カルベジロール錠の粉碎調剤を比較検討 山本 秀紀・他 76

各種溶解液でマクロライド系抗菌散剤溶解後に

カルボシステインドライシロップ混合を行うことによる服薬改善の検討 井上友莉恵・他 80

第46回学術集会講演記録

87

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地 166

令和2年度論文審査協力者への謝辞 167

第48回学術集会のお知らせ 168

会則 169

投稿規定 171

大西記念小児臨床薬理学会賞 174

編集後記

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

[巻頭言]

第46回日本小児臨床薬理学会を開催して

この巻頭言は、会長である坂田 宏先生が執筆するはずでしたが、私が副会長を拝命していたこともあり、代わって寄稿させていただくことになりました。

日本小児臨床薬理学会は、私の母校である旭川医科大学小児科の初代教授である吉岡 一先生が、1974年に北海道の層雲峡で「第1回 発達薬理シンポジウム」を開催されたことに端を発します。第5回（1978年、東京）には、The Father of Pediatric Clinical Pharmacologyと称されるSumner J. Yaffe教授、第10回（1983年、札幌）には、Antimicrobial Therapy for Newbornsの著者であるGeroge H. McCracken教授をお呼びして、シンポジウムが開催されました。1986年に「発達薬理・薬物治療研究会」と改称され、さらに、その後の1995年には「日本小児臨床薬理学会」と改称され、現在に至っています。1989年（平成元年）の第16回が吉岡先生を会長として旭川で開催されて以来、30年ぶりの北海道での開催でした。会長である坂田 宏先生は吉岡先生の薫陶を受け、この学会に貢献してられました。もう1人の副会長である伊藤真也先生も同じく吉岡先生に導かれて、臨床薬理学の世界に身をおいた先生です。学会の準備状況を心配されてトロントから適切な助言を与えていただきました。

私が旭川医科大学小児科へ入局した当時（1979年）は、教室の実験室で教官の先生たちが薬剤の血中濃度を測定しておりました。私は、教室の大先輩である長 和彦先生が液クロを使ってテオフィリンの血中濃度を測定するのを手伝いました。また、同じく大先輩である滝本昌俊先生が血中のアスピリン濃度を測定するための検体採取のお手伝いをいたしました。滝本先生は菌の発育阻止帯の半径を測定して、抗生物質の血中濃度を決定する仕事もしておられました。まさに、小児臨床薬理学の実践の場であったのだと思います。いつしか、教室の実験室の中に薬物の血中濃度を測定するための大きな機器が入り、それを用いて、テオフィリンやMTXなどの血中濃度を自分たちで測定し、診療に役立てるようになっていました。現在は、Therapeutic drug monitoring (TDM) が当たり前となっておりますが、当時のことを思うと感慨深いものがあります。

生物学的製剤、分子標的薬あるいは遺伝子治療薬などの新たな薬が次々と臨床に導入されています（抗コロナウイルス薬もその中に含まれることになるでしょうか）。これらの薬剤の小児への適応拡大も進んでいます。初めから乳幼児に使用されることを想定して開発される薬剤もあるようです。この学会の守備範囲はこれからもどんどん広がっていくことは間違いありません。今回の学会で、小児の薬物治療に関心をもつ会員がこんなにも多いことを（もっと多い必要があると思いますが）改めて認識するとともに、会員の方々の熱心さも感じることができました。「小児科領域における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」である本学会が、これからもますます発展していくことを確信しています。

最後に、今回の学会に参加していただいた会員の皆様、講演を引き受けていただいた諸先生、支援をいただいた関連企業・団体、運営委員の諸先生、会場スタッフに深謝いたします。加えて、プログラム委員長の中田敏博先生、事務局として奔走していただいた坂田葉子先生には、改めて心からの感謝の意を表したいと思います。

第46回日本小児臨床薬理学会学術集会 副会長

東 寛

[総 説]

日本小児臨床薬理学会の1つの歴史：発達薬理から臨床薬理へ

伊藤 進

香川大学小児科学講座

A history of Japanese society of developmental pharmacology and therapeutics:
clinical pharmacology from developmental pharmacology

Susumu Itoh

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

要旨

小児臨床薬理の基礎となるヒトの発達薬理学的研究を過去の研究から学び、不足している部分の新たな研究をするのが大切である。この分野の研究者が一定期間ごとにそれらの研究を教科書や総説によりまとめて報告することが必要である。日本の小児への臨床現場での医薬品の使用についてtherapeutic orphanの現状は解決されていない。適応外薬・未承認薬の解決においても、米・英・独・仏・加・豪で承認済みの医薬品が主な対象である。また、存在する適応外薬が解決されたとしても、現状で開発される医薬品に対して小児の適応外薬に対する歯止めがない。小児に関係する医療関係者は小児の薬物療法の環境に目を向け、社会を巻き込む活動を続けるのが肝要である。今後も、小児の臨床研究を活発化させ、therapeutic orphanの現状を解決し、日本での小児薬物療法が適正になされるように協働することを望むものである。

キーワード：胎児・新生児、薬物代謝酵素、小児薬物療法、社会薬理学、適応外薬・未承認薬

緒 言

小児の薬理学を3次元で表すと、発達薬理学が基盤軸として存在し、臨床薬理学の軸が加わり、小児への薬物療法を適正なものにするために社会を巻き込む社会薬理学の軸が必要となる。当シンポジウムの内容として、I. 小児薬理学の構築、II. 小児臨床薬理における社会薬理学、III. 小児臨床薬理学に望む、について記載する。

I. 小児薬理学の構築

本学会は1974年の発達薬理シンポジウムから始まっている。そして、小児薬理学における発達薬理学が小児科

医に理解されることを主眼とするために、本邦での教科書作りから始まったと考えられる。最初に、発達薬理が主に研究されていた時代について私が記憶に残っていたことを記載する。

1. 教科書

本学会で行ってきた発達薬理の基盤づくりと発達薬理の内容には、日本での発達薬理の教科書づくり、学際的な内容の学術集会、基礎となる発達薬理の総説づくりがある。日本では、伊藤隆太（東邦大学教授）、吉岡 一（旭川医大教授）と馬場一雄（日本大学教授）の諸先生が編集され、1978年に発刊された発達薬理学（中外医学社）がある¹⁾。そこで、発達薬理の定義は、発生を含む、成長・発達（発育）の視点から見た薬理学であり、授精前に両親に与えられた薬による影響が子孫に及ぼす影響から始まって成人までの“薬と生体の相互作用”に関するものであり、その使命の1つは各々の時期の差による薬の作用の変化と毒性を比較し、変化のおきる理由を追及し、ヒトにおける薬の作用と安全のあり方を予測することによって、薬およびその他の化学物質が有効で安全に使用できるようにするための学問である。その目次を表1に示した。薬物動態学や胎児・周産期・新生児期の小児の薬物代謝に重要な領域が記載されている。一方、小児臨床薬理におけるtherapeutic orphanの現状は記載されていない。つまり、小児薬理学の基盤づくりを考えた項目になっている。

外国の教科書に目を向けると、私の愛用していたのは、Neonatal and Pediatric Pharmacology third edition (SJ Yaffe & JV Aranda eds. 2005) と Pediatric Clinical Pharmacology (E Jacquez-Aigrain & I Choonara eds. 2006) で、前者は米国、後者は欧州からであり、新生児期から発達薬理の基本や各疾患の治療における薬物動態を知るのに便利であった。また、後者は小児における薬物評価の

項目も付け加えられている。

2. 学術集会

学術集会では、石崎高志先生を忘れることができない。会員の皆様が臨床薬理学のノウハウを先生に指導された方はたくさんおられると思う。先生の主催の第15回の学術集会の抄録は、Developmental pharmacology and therapeuticsの雑誌（現在は廃刊になっている）に掲載がなされた²⁾。それより、その当時の学会の内容がある程度分かると思う（表2）。動物実験による発達薬理学

的研究、小児期の薬物動態や有害反応などが報告された。因みに、伊藤真也先生は川崎病のアスピリンの薬物動態の研究、私はビリルビンのdisplacerの研究を発表していた。これらを含め、その当時は血中薬物濃度測定 of 薬物動態を中心とした発達薬理学的研究の発表が多かった記憶がある。

3. 総説（学会雑誌、内容作り）

学会雑誌は、年1回発刊している。その中で大西鐘壽前運営委員長が書かれた総説は、その当時までの薬物輸

表1 『発達薬理学』の目次

中外医学社	東邦大学教授	伊藤 隆太
	旭川大学教授	吉岡 一
	日本大学教授	馬場 一雄 編著

『発達薬理学』

- 第一章 発達薬理学の将来像(伊藤隆太・内山利満)
- 第二章 薬理遺伝学(加藤隆一)
- 第三章 発達薬理学における薬物動態学(吉岡一・滝本昌俊)
- 第四章 薬物の蛋白結合性とその発達薬理学における意義(藤井良知)
- 第五章 剤形と薬物のbioavailability: 生物学的利用能・生体内利用率、Bav(永井恒司)
- 第六章 副作用情報システム(高杉益充)
- 第七章 薬物の血中濃度測定法(江角凱夫・長谷川賢、滝本昌俊、相川秀夫、入江実)
- 第八章 周産期の臨床薬理(谷村孝、橋口精範・加藤広英、馬場一雄)
- 第九章 胎児・新生児における薬物代謝の特性とその発達(中尾亨)
- 第十章 小児によく用いられる薬物の臨床薬理(坂上正道、高尾篤良・木口博之、吉岡一、北原久枝・福山幸夫、五十嵐良雄、古川利温)
- 第十一章 小児の薬用量(中村博志)

表2 第15回学術集会の目次（会長：石崎高志）

Proceeding of the 15th Japanese Society of developmental pharmacology and therapeutics
October 29-30, 1988, Keio Plaza Hotel, Tokyo (Dev Pharmacol Ther 1990; 14: 66-76)

Invited Editor-in-Chief: Takashi Ishizaki MD, PhD

Abstracts

1. Kawawaki H et al. Interaction between theophylline and phenobarbital against amygdala kindling in suckling rats.
2. Katafuchi Y et al. Anticonvulsant activity and neurotoxicity of N-desmethyl-methsuximide in mice: monotherapy and interaction with carbamazepine.
3. Shimizu A. et al. Changes in serum anterior pituitary hormones, thyroid hormone and cortisol during ACH-Z therapy in patients with infantile spasms.
4. Tamura Y. et al. Combination therapy of high-dose pyridoxal phosphate and low-dose ACTH in children with West's syndrome.
5. Izumi T. et al. Intradose variation of serum vitamin B₆ level in infants with intractable epilepsy.
6. Higashi A et al. Cefmenoxime pharmacokinetics and renal function in newborn infants.
7. Nakamura C et al. Pharmacokinetics of ceftizoxime in preterm and term infants.
8. Koga T et al. Pharmacokinetic study of ceftizoxime suppository in children.
9. Kawakami A et al. Pharmacokinetic study of ampicillin suppository in children.
10. Kato Y. et al. Dose-dependent pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in children with acute leukemia.
11. Hirasawa K et al. Phenytoin pharmacokinetics and the problem of oral phenytoin administration.
12. Ito S et al. Apparent V_{max} and K_m of salicylate in children with Kawasaki's disease receiving intravenous aspirin.
13. Ito S et al. Intraindividual variation of serum salicylate levels in children with Kawasaki's disease.
14. Fujii J et al. Rapid determination and pharmacokinetics of oxatamide in pediatric patients.
15. Miyako M et al. Toxic reaction to haloperidol in neonate.
16. Fukuda I et al. Relationship between total body clearance of digoxin and serum β-2-macroglobulin in neonates.
17. Itoh S et al. Effects of bilirubin displacers to human serum albumin on geometric and structural photoisomerization of bilirubin.
18. Itoh S et al. Assessment of bilirubin-displacing effect of drugs in vitro experiments.

送体タンパク、薬物代謝酵素、薬物受容体およびそれらの遺伝子多型についての基礎的な記載がなされている³⁾。発達薬理学の進歩については、年代ごとのトピックスもあるが、その年代までに何がなされていたかを総説で知ることは重要である。

私が発達薬理の中で薬物代謝酵素の発達に興味をもちその当時研究していた内容を記載する。現在は、倫理面で研究が非常に困難と考えられるが、剖検や生検で得られた胎児から成人までのヒト肝を利用して薬物代謝酵素系の発達変化を研究していた。特に、胎児期と生後の適応についての研究が中心であった。胎児期においては、胎児が胎盤を介して胎児に移行する薬物を含む外因性物質を胎児はどのように代謝しているかである。胎児は、“毒性のある中間代謝産物であるエポキシ体やグルクロン酸抱合体を薬物代謝レベルでどのように処理しているか？”である。

エポキシ体については、カルバマゼピンを基質にして肝ホモジネイトを酵素として検討した。カルバマゼピンからそのエポキシ体に代謝するエポキシダーゼ（CYP3A4）は胎生期に活性が低く生後上昇するパターンをとり、エポキシ体を水酸化体に代謝するエポキシドヒドラーゼ（ヒドロラーゼ）は胎児期に活性が高く生後低下しその後上昇する特徴的発達パターンをとった⁴⁾。この代謝パターンは、胎児がエポキシ体を体内に蓄積しないように処理していると考えられる。また、ビタミンKを基質とした検討も行った。しかし、そのエポキシダーゼ活性は胎生期に高く以後低下する特徴的パターンをとり、エポキシド還元酵素は胎生期に低値で以

後上昇した⁵⁾。この発達パターンはカルバマゼピンと異なり、エポキシ体が体内に蓄積するパターンであった。ビタミンKは、胎盤レベルでの調整がされており、非常に胎児への移行が悪い。一方、ビタミンKのエポキシ体への代謝は胎児期において成長因子の活性化に必要であり、そのためにこのような発達パターンになったのであろうと考察された。

薬物のグルクロン酸抱合体は非酵素的にエステル結合が切れ、薬物自身がタンパクに結合することが報告されている⁶⁾。また、よく知られているのが抱合ビリルビンから非酵素的にタンパクに結合し生成される δ -ビリルビン（ビリプロテイン）である⁷⁾。2-アミノフェノールとビリルビンを基質として用いたグルクロン酸抱合酵素（UGT1A1）の発達パターンは、胎生期は成人活性の1/100以下と著しく低値であった⁸⁾。胎児は、薬物のグルクロン酸抱合体を蓄積しないように薬物代謝を行っていると考えられる。

図1に、薬物等の代謝に関する誘導物質と誘導される薬物代謝酵素を含むタンパクとの関係を示したが、妊娠中の母体へのこれらの誘導物質の投与には注意が必要がある。

4. 生後の発達薬理

出生後の薬物代謝酵素系や腎機能の発達変化は、発達薬理学的な研究で概念的に示されている。脂溶性薬物の酸化・還元を行う薬物代謝酵素系はシトクロムP450で一部のサブファミリーで出生時に著しい低活性のものがあるが、一般的に成人の20%程度の活性があり、1ヵ月

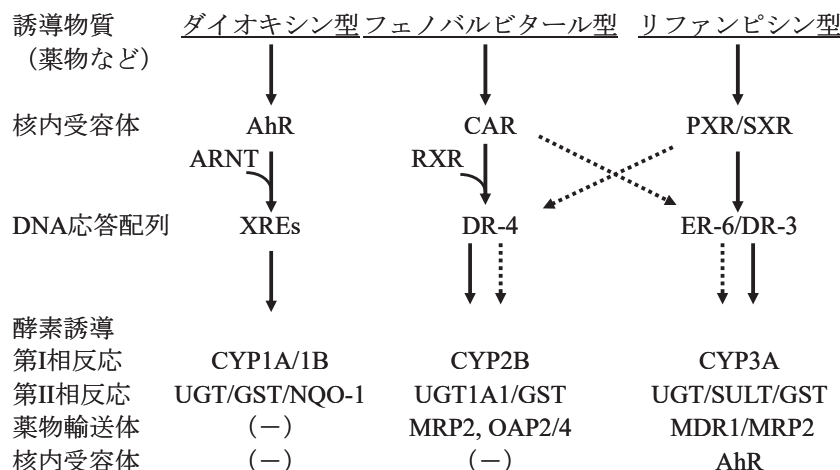


図1 薬物代謝酵素、輸送体タンパクや受容体を誘導する物質（文献3）より引用）

略語：AhR, aryl hydrocarbon receptor; ARNT, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator; XRE, xenobiotic responsive element; CYP, シトクロムP450; UGT, UDP-グルクロン酸転移酵素; GST, glutathione-S-transferase; NQO, NAD (P) H quinone dehydrogenase; CAR, constitutive active (androsterone) receptor; RXR, retinoid X receptor; DR, death receptor; MRP, multidrug resistance-associated protein; OATP, organic anion transporting polypeptide; PXR, pregnane X receptor; SXR, steroid and xenobiotic receptor; ER, estrogen receptor; SULT, 硫酸転移酵素; MDR, multidrug resistance transporter

で成人活性になる。一方、グルクロン酸抱合やアミノ酸抱合は、出生時に成人の数%と著しい低活性であり、成人活性になるまでに3ヵ月以上かかる。硫酸抱合に関しては、グルクロン酸抱合を補うように胎児期より発達している。腎機能の方は、糸球体濾過能が尿管分泌能より早く発達する。生体での薬物の代謝・排泄は、それを担当する臓器の大きさも影響するので、個々の酵素や輸送担体の発達レベルにその量を掛け算し評価する必要がある。つまり、小児の各年齢層における生体への薬物投与後の薬物動態解析により、小児薬用量の基本となる薬物動態パラメーターで各薬物の見かけの分布容積と総クリアランスを求めることが重要となる。

II. 小児臨床薬理における社会薬理学

日本での小児用医薬品の開発は、製薬企業が利益の得られる商品については可能性が高いが、利益の見込めない商品については成人開発のみで小児での開発はなされない。そのような状態は、小児の適応外薬や未承認薬を生んでいる。その解決のためには、製薬企業の社会的貢献を明確に指摘するとともに、社会を巻き込んだ活動が望まれる。しかし、小児科医においても、この小児薬物治療の現状のみならず、小児用医薬品の開発について、薬事法、保険医療担当規則やPL法および臨床試験の方法などの十分な理解がなされていると思えない。50年以上前に“小児の薬物療法がtherapeutic orphanの状態にある”とShirkeyが訴えた⁹⁾。小児臨床薬理学会の医師・薬剤師が、その状態を解決するために、行政や製薬企業の力をかりながら活動しているのでそれらを含めて記載する。

1. 本邦での小児適応外薬・未承認薬解決のための歴史

日本小児臨床薬理学会、日本小児科学会薬事委員会および厚生労働省研究班が中心となって解決に取り組んでいた。これらの活動の中で、適応外薬の実態調査がなされ一般の小児に使用されている医薬品の76.8%が適応外で使用されていることが判明¹⁰⁾。そのことは朝日新聞にも取り上げられ一般社会にも訴えられた。日本小児臨床薬理学会では、学術集会においてこの問題に関する演題が多くなった。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、そのプランの解決状況を評価しながら活動し、日本小児科学会の各分科会内に小児医薬品調査研究委員の構築に尽力した。また、この解決のために行政側の枠組みもつくられ、小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業と未承認薬検討会議に始まり、現在は小児のみならず各科全体に対応する“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議”にまとめられている。

2. 班研究での小児への取り組み

内科系の適応外使用医薬品に対する取り組みが、“特定疾患調査研究事業に関わる医薬品の適応外使用に関わる調査（主任研究者：高野譲二）”より始まり、“難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する研究（主任研究者：津谷喜一郎）”において小児の医薬品のエビデンス研究がなされるようになった。それと同時期に、“小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究（主任研究者：大西鐘壽）”が開始されて、現在の“小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究（研究代表者：中村秀文）”に至っている。

私自身、分担研究者や研究代表者にもなり、日本未熟児新生児学会（現、日本新生児成育医学会）で薬事委員長としてこの領域の医薬品の解決のために努力してきたので、その当時のその手法を説明する。図2にその流れ図を示した。臨床現場より、最も解決が必要な医薬品を選定する必要がある。そのために、アンケート調査表を作成し、学会会員にアンケート調査を行いその医薬品を選定した。プライオリティリストやチェックリストを作成して、それぞれの医薬品に対してエビデンス研究を行った。初期の選定は、早産児・新生児特有な疾患で本邦での承認・認可される医薬品が1つもないものを優先した。その後、行政側の選定医薬品の基準が決まり、米・英・独・仏・加・豪で承認・認可されている医薬品が対象になり、本邦において適応外でそれらの6ヵ国で承認・認可された医薬品を主にプライオリティリストに入れた。その方法で解決された医薬品として、早産児無呼吸発作のクエン酸カフェイン、早産児動脈管閉存症のイブプロフェン、新生児ヘルペス感染症のアシクロビル、乳児ビタミンK欠乏性出血症のケイツー製剤などがある。

3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

2010年2月8日より、厚生労働省によりつくられ、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とした。検討事項は、①適応疾患の重篤性と医療上の重要性の評価、②公知申請の該当性と追加実施が必要な試験、③その他として、承認された医薬品の企業での開発の進捗状況、開発助成の是非や支援額の上限などや未承認薬迅速適用化スキーム対象品目の検討・確認を行う。①と②に関しては、各疾患のワーキンググループが検討し、検討された医薬品を会議に提出する。このワーキンググループは多大な労力を要していて、小児関連医薬品に関しては本学会員である人たちが関与している。

検討品目については、①未承認薬は、欧米等6ヵ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認されていること、②適応外薬は、欧米等6ヵ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認（一定のエビデンスに基づき

特定の用量・用法で広く使用されている場合を含む）されていること、③未承認薬迅速適用化スキーム対象品目は、欧米等6カ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれの国でも未承認であるが、適応疾患の重篤性および医療上の重要性の一定の要件をみたしていること、である。また、開発要請に関して、国内に対応企業があれば新薬創出・適応外薬解消等促進加算を用い、企業へのインセンティブを与えて行う。国内に対応企業がなければ、公募で行う。そして、平成28年度からは人道的見地から実施される治験への検討が追加された。

4. 医師主導治験

平成15（2003）年以前の薬事法では、医療機関が治験を実施するのは企業が依頼した場合だけで、治験以外で企業が医療機関に未承認の医薬品や未承認機器を提供することは認められていなかった。また、医療現場でのニー

ズが高い医薬品や医療機器を医師らが研究開発した場合、臨床研究が実施されていながら再度企業が治験をやり直さなければならず、企業にとって採算が取れない製品の開発は進まなかった。しかし、医薬品については平成15年の改正薬事法施行で、医療機器については平成17年の施行で、それぞれ医療機関・医師が自ら治験届を提出し、治験を実施することが可能となった（医師、歯科医師による開発が可能になった）。これにより、医療機関が実施した先進的医療の臨床データを企業に引継ぐことができるようになり無駄な治験の繰り返しが省けることとなり、医療機関は薬事法上の承認がない薬物なども企業から提供を受けることが可能となった。

小児領域も、この治験を利用した開発がなされている（表3）。麻酔用鎮痛剤の「フェンタニル注射液」は2歳以下で禁忌であった。この「フェンタニル注射液」の2歳以下での治験がこの制度を利用して日本で初めてされ

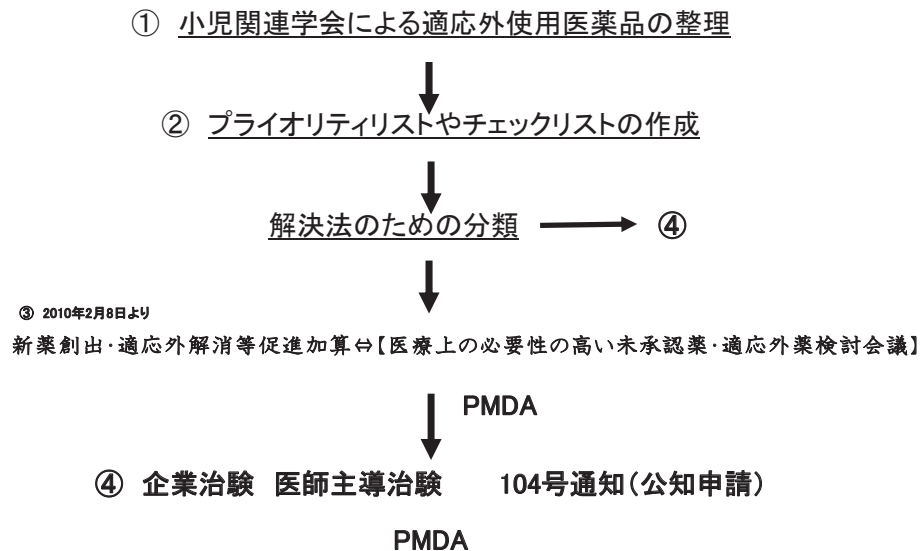


図2 小児適応外薬解決のための流れ図（説明は本文参照）
略語：PMDA，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

表3 日本医師会治験促進センター 医師主導治験（小児医薬品承認実績）

承認日	医薬品	対象疾患
平成19年8月23日	フェンタニルクエン酸塩	新生児及び小児の全身麻酔の補助
平成20年10月16日	フェノバルビタールナトリウム (静脈内投与)	新生児けいれん
平成25年12月20日	イリノテカン塩酸塩水和物	難治性小児悪性固形腫瘍
平成26年8月29日	リツキシマブ(遺伝子組み換え)	小児難治性ネフローゼ
平成27年6月18日	小児用人工心臓	小児重症心不全
平成31年3月26日	ポリエチレン・グリコール包埋 ウシ由来アデノシン・デアミナーゼ	アデノシン・デアミナーゼ欠損症

た。これにより、各施設での医師主導治験の手順書が作られ、われわれも新生児けいれんに対する添加物を含有しない「フェノバルビタール静注薬」の治験が可能となった。その後も、この制度を利用した治験がなされているが、小児での対象品目は少ない（表3）。医師主導治験は、日本医師会治験促進センターが窓口になって行われている。まず、日本医師会治験促進センターの治験薬候補リストに掲載されることが必須となっている。われわれが行ったフェノバルビタール静注薬の開発の発端は、私の臨床経験からである。それは、マスキングで高メチオニン血症を指摘された新生児へのビタミンB₆負荷テストにおいて院内に経口製剤がなかったために、経口で静脈注射製剤を投与したための有害反応の発症であった。その有害反応は、静脈注射用製剤が含有する添加物のベンジルアルコールによるgasping syndromeであった。また、医師主導治験に入る前の調査で、本邦にフェノバルビタールの静脈注射用製剤がなく、実態調査で添加物の含有の筋肉注射用製剤を約3割の施設で適応外の静脈用注射剤として使用をしていた。そのことを踏まえて、安全な添加物を含まない静脈注射用フェノバルビタールでの医師主導治験を行った。その経緯については、論文を参照されたい¹¹⁾。この治験で苦労したのは、同意書の取得の困難さ、新生児けいれん（発作）の判定および検査試料の採取量などであった。それらは、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談での治験計画書の作成によってクリアできた。

この制度は、何もしないと見向きもされない小児の適応外薬・未承認薬を正式なルートで解決するのに重要な役割を果たす制度であるが、臨床をしながら小児科医が中心になってこの治験をすることは負担が非常に大きい。

5. 公知申請制度

1999年2月1日、厚生省健康政策局研究開発振興課長と厚生省医薬安全局審査管理課長の連名の通知（2課長通知）により、十分な科学的根拠のある適応外処方薬は薬事法による製造または輸入の承認を受けるべきとし、次に掲げる場合は、治験の全部または一部を省略しても医薬品を承認申請できることとなった。

- ・外国において、既に当該効能または効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- ・外国において、既に当該効能または効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または国際機関で評価された総説等がある場合

- ・公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合
- ・公知申請には、薬事・食品衛生審議会の事前審査を経てから行なう場合と、事前審査なしに行なう場合がある。事前審査が終了した適応については独立行政法人 医薬品医療機器総合機構が公表している。

公知申請に適合するかどうかの検討は“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議”のワーキンググループでなされているが、エビデンス研究を含め、本邦での使用実態を含め非常に多大な知的労力のいる作業である。

III. 小児臨床薬理学に望む

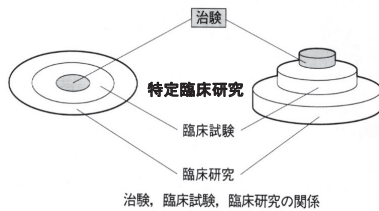
小児の薬物治療が適正になされるために本学会が中心となって、啓発・尽力すべきである。そのためには、Evidence-based Medicine（EBM）の基本のエビデンスを作る、作られたエビデンスの批判的吟味を行い正しい情報を伝える、その伝えられたエビデンスを経済性も考えて利用すること、である（図3）。この考えに基づいて、小児の適正医療を構築することが必要である。その原動力として、小児の臨床研究を活性化させ、より有効で安全な薬物療法を開発することが必須である。最近、新しく臨床研究法が加えられ、臨床研究が ①製薬企業から資金の提供を受けて行う臨床研究、②国内で“未承認”あるいは“適応外”の医薬品等を用いて行われる臨床研究、を特定臨床研究の枠組みに入れて臨床研究法の対象となっている（その判定のためのチェックリストも作られている）。適応外薬の多い小児では、臨床研究が困難になってくる可能性が高い。本学会員は、英知をしぼって新しい時代（令和）に向かって本邦での小児用医薬品の開発に尽力して欲しい。

適応外薬は、本邦で開発された新薬が小児に対して適応外にならないような政策が必要である。中川雅生らが示した小児医薬品開発に向けた方法論による解決が望まれる¹²⁾。要するに、欧米での法制化による取り組みや小児に特化した部門をPMDA内につくることである。また、PMDAのみならず、本邦の行政において分かれている小児医療部門が子どものための風通しの良い小児統合部門になることを望むものである。

最後に

日本臨床薬理学会は、諸先輩方の貢献・業績を受け継ぎ、それら活動を継続するとともに、若い人たちが加わり小児の適正医療のために研究・開発に尽力して欲しい。

作る → 伝える → 利用する



【小児臨床研究から治験までの全体を活性化することが重要】

法律でせられる治験に臨床研究法が加わった。

- The Cochrane Library
- ACP Journal Club
- Evidence Based Medicine
- UpToDate
- PubMed
- Mindsの診療ガイドライン
- 各診療科のガイドライン
- (教科書)

EBMの全体に関して

【本邦での小児の未承認薬・適応外薬への対応】

【小児のTDM(薬物血中濃度のモニタリング)の利用】

- 1) 診断を定義する
- 2) 治療目標を特定する
- 3) 有効な薬物群の目録を作成する
- 4) クライテリアに従って薬物群を選択する
 - ・有効性・安全性・適合性
 - ・費用
- 5) P-drug を選択する
 - ・有効性・安全性・適合性
 - ・費用

図3 Evidence-based Medicine (EBM) による適正医療 (説明は本文参照)

なお、本稿は第46回日本小児臨床薬理学会学術集会シンポジウム1「日本小児臨床薬理学の原点に戻る」の発表内容をもとに作成した。

この論文内容に関して、開示するCOIはありません。

文 献

- 1) 伊藤隆太, 吉岡一, 馬場一雄 (著). 発達薬理学. 中外医学社, 1978.
- 2) Ishizaki T (ed). Proceeding of the 15th Japanese Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics. Dev Pharmacol Ther 1990; 14: 66-76.
- 3) 大西鐘壽. 日本における小児臨床薬理の歴史: 過去・現在・未来. 日児臨薬誌 2002; 15: 1-52.
- 4) 大西鐘壽, 伊藤 進. 新生児・小児における薬物投与計画. 日本臨床薬理学会 (編). 臨床薬理. 医学書院, 1996: 280-298.
- 5) Itoh S, Onishi S. Developmental changes of vitamin K epoxidase and reductase activities involved in the vitamin K cycle in human liver. Early Hum Dev 2000; 57: 15-23.
- 6) Hyneck ML, Smith PC, Munafa A, McDonagh AF, Benet LZ. Disposition and irreversible plasma protein binding of tolmetin in humans. Clin Pharmacol Ther 1988; 44: 107-114.
- 7) Kuenzle CC, Sommenhalder M, Ruttner JR, Maier C. Separation and quantitative estimation of four bilirubin from serum and of three bilirubin fractions from bile. J Lab Clin Med 1966; 67: 282-293.
- 8) Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal developmental of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. Biochem J 1981; 196: 257-260.
- 9) Shirkey HC. Conference of professional and scientific societies, Chicago. Commission on drug safety (sponsor); Chicago, IL; June 27-28, 1963.
- 10) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析. 厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成12年度研究報告書, 平成12年4月pp 54-99.
- 11) Kawada K, Itoh S, Itani Y, et al. A clinical trial assessing the efficacy and safety of a new injectable formula of sodium phenobarbital containing no additives for the treatment of neonatal seizures. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2011; 42: 205-210.
- 12) 中川雅生, 他. 本邦における小児用医薬品開発促進のための提言. 日児誌 2016; 120: 1453-1461.

[原 著]

出生前母体硫酸マグネシウム投与による 新生児の未熟児動脈管開存症発症リスクの検討

永木 理穂¹⁾, 河田 興^{1,2)}, 小森 浩二¹⁾, 小西 麗子¹⁾, 眞島 崇¹⁾,
向井 啓¹⁾, 小村 純子¹⁾, 高尾 由美²⁾, 盆野 元紀³⁾

1) 摂南大学薬学部実践薬学分野, 2) 国立病院機構京都医療センター, 3) 国立病院機構三重中央医療センター

Antenatal Magnesium Sulfate and the Postnatal Persistence of the Ductus Arteriosus in Preterm Neonates

Riho Nagaki¹⁾, Kou Kawada^{1,2)}, Koji Komori¹⁾, Reiko Konishi¹⁾, Takashi Majima¹⁾,
Akira Mukai¹⁾, Junko Komura¹⁾, Yumi Takao²⁾, Motoki Bonno³⁾

1) Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

2) National Hospital Organization Kyoto Medical Center

3) National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center

要旨

【目的】切迫早産の治療で子宮収縮抑制剤の硫酸マグネシウム (MgSO_4) が広く用いられている。母体への出生前 MgSO_4 投与による新生児の未熟児動脈管開存症 (PDA) 発症リスクの増加を検討した。【方法】2014年から2016年に京都医療センターで出生し、NICUに入院した在胎32週未満の児34名を対象に、母体への MgSO_4 投与群と非投与群について、2群間の症候性PDA、インドメタシン治療、症候性PDAに対する手術等について、NICU入院児登録データベースで後向きに検討した。【結果】投与群の20例中10例 (50%) に症候性PDAを認め、非投与群の14例中1例 (7%) と比較して発症率が約7倍高かった ($p=0.0086$)。インドメタシン治療は9例 (45%) と1例 (7%), 手術は4例 (20%) と0例 (0%) であった。一方で、投与群では在胎期間 (週) は有意に短く (中央値 (四分位範囲) で28.7 (27.3-30.4) 対30.4 (28.6-31.4); $p=0.0439$)、呼吸窮迫症候群の合併例も多く (19 (95%) 対9 (64%); $p=0.0208$)、未熟性が強い傾向であった。【結論】母体への出生前 MgSO_4 投与が新生児の症候性PDA発症の要因である可能性が示された。症候性PDA発症の要因として他の在胎期間などの未熟性も考慮しなければならない。

キーワード: 子宮収縮抑制剤, 妊娠期間, 出生前ステロイド, 新生児合併症, 動脈管開存症治療薬

緒言

切迫早産の治療や予防を目的とする子宮収縮抑制剤として塩酸リトドリンとともに硫酸マグネシウム (MgSO_4) が広く用いられている。早産治療では、子宮収縮抑制剤の他に、肺成熟や頭蓋内出血予防を目的として出生前ステロイドが投与される¹⁾。

MgSO_4 は胎盤を通過し、胎児におけるその濃度は通常母体よりも大きくなり、高マグネシウム血症を引き起こす。臍帯血濃度は母体濃度より70 ~ 100%高くなる²⁾。母体へ投与されたマグネシウムによって、児の在胎期間や腎機能にも依存するが、新生児の生後1週における血清マグネシウム濃度は平均1.44 mmol/Lへ上昇する³⁾。マグネシウムは血管緊張の調節に関わっており、カルシウムイオンの平滑筋細胞への侵入に拮抗し、血管拡張を促進する。細胞外マグネシウムは、血管筋細胞および内皮細胞の細胞内カルシウム動員に影響を与え、PGI産生を促進する。これらのメカニズムが動脈管の閉鎖の遅延に寄与し、未熟児動脈管開存症 (PDA) 発症のリスクを高めるとのこと^{4,5)}や、PDAに対するインドメタシン治療の効果を減弱することが報告されている^{6,7)}。一方で、MgがPDA発症リスクを低下させる可能性を示唆する報告や⁸⁾、関与していないという結果が得られた報告もある⁹⁾。母体に投与された MgSO_4 の早産児に対する影響として、脳室内出血 (IVH) のリスク増加¹⁰⁾、高カリウム血症¹¹⁾、経腸栄養耐性¹²⁾ など多くの有害事象が報告されている。

米国では出生前コルチコステロイドの投与後の効果発

現のために、48時間の妊娠期間の延長目的で子宮収縮抑制剤が比較的短期間使用されるが、日本では子宮収縮抑制剤の長期投与を否定する研究報告は少なく、数週間以上の妊娠期間延長を目的とした長期投与は広く行われている¹⁾。しかしながら、長期投与を行うことの早産児への悪影響が懸念されており、骨代謝異常¹³⁾、骨石灰化¹⁴⁾、絨毛膜羊膜炎¹⁵⁾に関与する可能性を示唆する報告がある。一方で、硫酸マグネシウムの長期投与は有害転帰の発生に関与しないという報告や¹⁶⁾、長期投与と短期投与を比較しても新生児転帰に差がないことも確認されている¹⁷⁾。

今回われわれは出生した早産児における治療を要する症候性PDAの発症を主要な評価項目とし、母体へ投与されるMgSO₄が出生した新生児にどのような影響があるのかを検討した。

対象と方法

2014年から2016年に京都医療センターで出生し、NICUに入院した289名の児とその母体を対象とし、NHOネットワーク研究で行っているNICU入院児の登録データベースを用いて後向きに検討した。母体の子宮収縮抑制剤の使用の有無が確認できなかった児6名を除外した。

切迫早産等に対して母体へのMgSO₄を投与した群（投与群）と投与のなかった群（非投与群）について、2群間の出産の在胎期間、母体年齢、初産、多胎妊娠、帝王切開、喫煙、妊娠高血圧症候群、前期破水、子宮内感染症、組織学的絨毛膜羊膜炎（chorioamnitis：CAM）分類、塩酸リトドリン静脈内投与、ステロイド投与の母体背景を検討した。

さらに、症候性PDAが生じやすい在胎32週未満の児34名を対象に、投与群と非投与群の2群間の母体背景お

よび、性別、出生体重、症候性PDA、新生児のインドメタシン治療、症候性PDAに対する手術、Apgar score（1分、5分）、敗血症、脳室内出血（IVH）、呼吸窮迫症候群（RDS）、胎児心拍異常の有害事象について後向きに検討した。

投与群と非投与群について、在胎週数2週ごとに症候性PDA、RDS、非RDSの症例数を比較検討した。これらの情報は、NICU入院児データベースから収集した。

統計学的解析にはExcel 2016およびJMP Pro13を使用し、2値変数の比較にはカイ二乗検定またはFisherの正確確率検定を行った。在胎期間、母体年齢、出生体重、Apgar scoreに関してはWilcoxon検定を行った。p値<0.05を統計学的有意差ありとした。

なお、国立病院機構京都医療センター倫理審査委員会（19-025）および摂南大学人を対象とする研究倫理審査委員会（2019-015）の審査承認を得て実施した。

結 果

対象のNICU入院新生児の母体背景を中央値（四分位範囲）または症例数（％）で示す（表1）。NICUに入院した児283名のうち、母体にMgSO₄が投与されたのは全体で57名（20％）であった。分娩に至った在胎期間は投与群で33.6（29.9–36.2）週、非投与群で36.7（34.9–38.9）週であり、投与群で有意に短かった（p<0.0001）。投与群と非投与群で、妊娠高血圧症候群は23例（40％）対17例（7％）（p<0.0001）、前期破水は6例（11％）対91例（41％）（p<0.0001）であり、有意差を認めた。CAM組織分類は、1は2例（4％）対0例（0％）、2は3例（5％）対4例（2％）、3は8例（14％）対33例（15％）であり、有意差を認めた（p=0.0221）。塩酸リトドリン静脈内投与（40例（70％）対125例（55％）；p=0.0419）、ステロイド投与（31例（56％）対37例（17％）；p<0.0001）に

表1 NICU入院児の母体背景

	MgSO ₄ 投与 (n=57)	MgSO ₄ 非投与 (n=226)	p値
在胎期間（週）	33.6 (29.9-36.2)	36.7 (34.9-38.9)	< 0.0001*
年齢（歳）	32 (26.5-35.5)	33 (28.0-37.0)	0.1427
初産	38 (67)	146 (65)	0.7702
多胎妊娠	9 (16)	33 (15)	0.8217
帝王切開	40 (70)	104 (46)	0.0011*
喫煙	2 (4)	14 (6)	0.4796
妊娠高血圧症候群	23 (40)	17 (7)	< 0.0001*
前期破水	6 (11)	91 (41)	< 0.0001*
子宮内感染症	12 (21)	29 (13)	0.1151
CAM組織分類			0.0221*
1	2 (4)	0 (0)	
2	3 (5)	4 (2)	
3	8 (14)	33 (15)	
塩酸リトドリン静脈内投与	40 (70)	125 (55)	0.0419*
ステロイド投与	31 (56)	37 (17)	< 0.0001*

数値は中央値（四分位範囲）、または症例数（％）

有意差を認めた。

在胎32週未満の児のMgSO₄投与群と非投与群の母体背景を表2に示す。在胎32週未満の児は34名であり、そのうちMgSO₄が投与された児は20名 (58%) であった。

MgSO₄投与群は非投与群と比較して、在胎期間は投与群で28.7 (27.3–30.4) 週、非投与群で30.4 (28.6–31.4) 週であり、投与群で有意に短く (p=0.0439)、子宮内感染症は有意に多かった (8例 (40%) 対1例 (7%); p=0.0326)、多胎妊娠 (3例 (15%) 対4例 (29%); p=0.3355)、妊娠高血圧症候群 (3例 (15%) 対0例 (0%); p=0.1291)、塩酸リトドリン静脈内投与 (19例 (95%) 対14例 (100%); p=0.3957)、ステロイド投与 (18例 (90%) 対11例 (79%); p=0.3544) に有意差は認められなかった。

在胎32週未満の児のMgSO₄投与群と非投与群の新生児転帰を表3に示す。母体にMgSO₄が投与された児57名のうち、在胎32週未満の児は20名であった。出生体重は、投与群では1183 (960–1403) gであるのに対し、非投

与群では1386 (1200–1617) gであり、投与群で有意に小さかった (p=0.0461)。投与群の20例中の10例 (50%) に症候性PDAを認め、非投与群の14例中1例 (7%) と比較して発症率が約7倍高かった (p=0.0086)。投与群と非投与群のインドメタシン治療は9例 (45%) と1例 (7%)、手術は4例 (20%) と0例 (0%) であった。また、呼吸窮迫症候群 (RDS) 合併例も多く (19例 (95%) 対9例 (64%); p=0.0208)、胎児心拍異常にも差を認めた (5例 (25%) 対0例 (0%); p=0.0428)。

在胎32週未満の児でMgSO₄投与群と非投与群別に在胎期間2週ごとに症候性PDA、RDS、非RDS症例数を図に示す。在胎32週未満の児34名のうち、症候性PDAを発症した児は11例 (32.3%) で、全例RDS発症例であった。MgSO₄投与群のRDS発症例は19例 (95%) で、そのうち10例 (RDS発症例の54%) で症候性PDAがあった。非投与群のRDS発症例は9例 (64%) で症候性PDAはそのうち1例であった。MgSO₄投与群では在胎期間30・31週が6例と非投与群の9例に比べ少なかったが、30・31週

表2 在胎32週未満の児のMgSO₄投与群、非投与群の母体背景

	MgSO ₄ 投与 (n=20)	MgSO ₄ 非投与 (n=14)	p値
在胎期間 (週)	28.7 (27.3-30.4)	30.4 (28.6-31.4)	0.0439*
年齢 (歳)	31.0 (27.0-32.5)	31.5 (28.8-37.8)	0.4705
初産	3 (15)	3 (21)	0.6284
多胎妊娠	3 (15)	4 (29)	0.3355
帝王切開	16 (80)	10 (71)	0.562
喫煙	2 (10)	0 (0)	0.214
妊娠高血圧症候群	3 (15)	0 (0)	0.1291
前期破水	5 (25)	7 (50)	0.1333
子宮内感染症	8 (40)	1 (7)	0.0326*
CAM組織分類			0.7839
1	2 (10)	0 (0)	
2	2 (10)	1 (7)	
3	7 (35)	2 (14)	
塩酸リトドリン静脈内投与	19 (95)	14 (100)	0.3957
ステロイド投与	18 (90)	11 (79)	0.3544

数値は中央値 (四分位範囲)、または症例数 (%)

表3 在胎32週未満の児のMgSO₄投与群、非投与群の新生児転帰

	MgSO ₄ 投与 (n=20)	MgSO ₄ 非投与 (n=14)	p値
男	16 (53)	22 (63)	0.5633
出生体重 (g)	1183 (960-1403)	1386 (1200-1617)	0.0461*
症候性PDA	10 (50)	1 (7)	0.0086*
インドメタシン治療	9 (45)	1 (7)	0.6401
症候性PDA手術	4 (20)	0 (0)	0.4279
Apgar Score			
1分	6 (5-7)	6.5 (5-8)	0.335
5分	8 (7-9)	9 (7-9)	0.2751
敗血症	1 (5)	1 (7)	0.7938
脳室内出血 (IVH)	2 (10)	0 (0)	0.2226
呼吸窮迫症候群 (RDS)	19 (95)	9 (64)	0.0208*
胎児心拍異常	5 (25)	0 (0)	0.0428*

数値は中央値 (四分位範囲)、または症例数 (%)

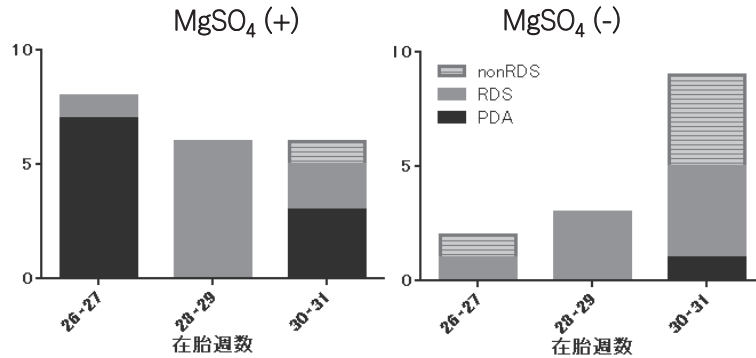


図 在胎期間2週ごとの症候性PDA, RDS, 非RDS症例数

在胎32週未満の児34名で症候性PDAを発症した児は11例 (32%) であり全例RDS発症例であった。MgSO₄投与群の在胎期間30・31週の6例でRDS発症5例 (83%), PDA発症は3例 (50%) であった。

の6例についてRDS発症5例 (83.3%), PDA症例は3例 (50%) で、非投与群9例ではRDS発症5例 (56%), PDA症例は1例 (11%) であった。

考 察

在胎32週未満で生まれた早産児は、RDS等の合併症や発達上のリスクが高い。NICUに入院し、治療を要する場合がほとんどである¹⁾。よって、本研究では、在胎32週未満の児を対象に検討した。

NICU入院となった児ではMgSO₄投与群は妊娠高血圧症候群合併例が有意に多かったものの、本研究のPDAについて検討対象となった在胎32週未満の児の母体背景として、妊娠高血圧症候群は3例と少なく、主にMgSO₄は切迫早産管理に使用されていた。子宮内感染症例はMgSO₄投与例で有意に少なく、子宮内感染症が疑われる切迫早産例では、感染症のリスクを回避するために、短期間の在胎期間の延長であったり、子宮収縮を抑制せずに分娩進行を待つことも背景にあることが要因と考えられた。さらに、子宮内感染からの出生児の感染持続はPDA発症のリスクである。また、喫煙は母体だけではなく児にもさまざまな影響を与え、低出生体重児の増加に関与し^{18, 19)}、在胎期間をより短縮し、出生体重を小さくする影響だけではなく、PDA発症自体についてもリスクの上昇が指摘されている²⁰⁾。われわれの検討でもPDA発症のリスク因子であった (未発表データ)。

出生前にMgSO₄が投与された超低出生体重児はPDAの発症リスクが高く、在胎26週以降の児においては高用量のMgSO₄投与によるPDAのリスク増加が報告されている²¹⁾。それに対し、日本の研究では、在胎25週以降32週未満の早産児において、MgSO₄は生後の動脈管閉鎖遅延や症候化の危険因子とはならないと結論づけているものもある²²⁾。

ラットでの動物実験では、母体MgSO₄投与による高マグネシウム血症の胎仔・新生仔ラットではインドメタ

シンの動脈管収縮効果が減弱し、生後の動脈管収縮経過が遅延すると報告されている²³⁾。臨床では、母体MgSO₄投与による母体高マグネシウム血症はインドメタシンの治療効果を減弱すると結論付けている報告がある⁶⁾。

MgSO₄投与群は非投与群と比較して在胎期間が短く、母体へ塩酸リトドリンおよびステロイドが投与された症例が多い。京都医療センターでは、切迫早産治療の第一選択薬として塩酸リトドリンを用い、効果がみられない場合等に、第二選択薬としてMgSO₄が投与される。また、在胎34週未満の早産例について児の肺成熟や頭蓋内出血予防を目的として出生前ステロイド投与を行っている。

本研究では、在胎26週未満の児は対象に含まれておらず、在胎26週以降の児においてMgSO₄投与群のPDA発症リスクが高まるという点で過去の報告²¹⁾と類似している。その報告では出生前ステロイドの投与率がMgSO₄投与群で有意に高いとあり、本研究結果とは異なっている。在胎26週未満のより未熟性の高い例では、未熟性の影響に比べMgSO₄の影響が小さい可能性が指摘されている⁷⁾。これは在胎期間が26週未満ではPDA発症へMgSO₄の影響に比べ未熟性の影響が非常に大きく関与している可能性がある。

本研究の1つ目の制限として、交絡因子が除外できていない点がある。特に、MgSO₄投与群が非投与群と比較して未熟性が高い。MgSO₄投与群は在胎期間、出生体重が非投与群よりも有意に小さく、RDS合併例が有意に多かった。児が未熟であるほどPDAの発症リスクは増加するため、このことが結果に影響を与えた可能性は否定できない。一般には、早産治療のMgSO₄使用で、RDSのリスクは上昇しないことが示されている²⁴⁾。日本の極低出生体重児を対象としたデータベース²⁵⁾では、在胎30・31週で出生した児のRDS例が45%, PDA例が20%程度であるのに対して、本研究ではMgSO₄投与群でそれぞれ83%, 50%, 非投与群で56%, 11%で、比較的週数が大きい30・31週の児へのMgSO₄の影響が大で

あると思われた。2つ目の制限として、 MgSO_4 の投与期間や総投与量、投与終了から分娩までの期間についてのデータを得ることができず、検討できなかった点がある。過去の研究で総投与量の増加に伴いPDAの発症リスクが増加することが示されている¹⁴⁾が、本研究の MgSO_4 投与群は低用量の症例と高用量の症例の区別はない。3つ目の制限として、研究対象が少ない点である。この研究は単一の施設で行ったため、高精度な検討を行うためには多施設で行う必要がある。

結 論

在胎32週未満の児において、母体への出生前 MgSO_4 投与はPDAの発症リスクの増加に関与するということを示したが、在胎期間、出生体重、RDS合併等の児の未熟性の違いを考慮しなければならない。

本研究は国立病院機構ネットワーク共同研究 (H27-NHO (成育) -02) の登録データの一部を利用した。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める利益相反に関する開示すべき事項はない。

著者役割

永木は薬学生の卒業研究として、河田の指導の下、論文の構想、デザイン、データの分析を行い、論文を作成した。河田は指導教員として、論文の構想、デザイン、データの収集・分析・解釈を行い、論文作成を指導した。小森、小西、眞島、向井、小村は考察に関わる指導、または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。高尾、益野はデータの収集と分析と解釈、および論文全体の批判的校閲に関与した。

文 献

- 1) 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.
- 2) Pryde PG, Borg MJ, Mittendorf R, Elin RJ. Cord-blood ionized magnesium (iMg) exceeds maternal levels in both untreated and tocolytic magnesium sulfate treated preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 184: S50.
- 3) Rigo J, Pieltain C, Christmann J, et al. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9: 1125.
- 4) Satake K, Lee JD, Shimizu H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magn Res* 2004; 17: 20-27.
- 5) Stigson L, Kjellmer I. Serum levels of magnesium at birth related to complications of immaturity. *Acta Paediatr* 1997; 86: 991-994.

- 6) 玉置祥子, 芳本誠司, 武岡恵美子, 他. 母体硫酸マグネシウム投与が未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与の治療効果に及ぼす影響. *日新生児成育医会誌* 2015; 27: 508.
- 7) Katayama Y, Minami H, Enomoto M, et al. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely preterm neonates. *J Perinatol* 2011; 31: 21-24.
- 8) Qasim A, Jain SK, Aly AM. Antenatal Magnesium Sulfate Exposure and Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *AJP Rep* 2019; 9: e353-e356.
- 9) Shimada E, Ogawa M, Matsuda Y, Mitani M, Matsui H. Umbilical artery pH may be a possible confounder for neonatal adverse outcomes in preterm infants exposed to antenatal magnesium. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 270-274.
- 10) Mittendorf R, Dambrosia J, Dammann O, et al. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 2002; 140: 540-546.
- 11) 青木倉揚, 松内 祥, 赤羽和博. 早産児における母体硫酸マグネシウム使用と新生児高カリウム血症との関係. *日周産期・新生児会誌* 2018; 54: 1037-1042.
- 12) Belden MK, Gnadt S, Ebert A. Effects of Maternal Magnesium Sulfate Treatment on Neonatal Feeding Tolerance. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22: 112-117.
- 13) Yokoyama K, Takahashi N, Yada Y, et al. Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates. *Early Hum Dev* 2010; 86: 187-191.
- 14) Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM. Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1099-1103.
- 15) Elimian A, Verma R, Ogburn P, Wiencek V, Spitzer A, Quirk JG. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 118-122.
- 16) Mitani M, Matsuda Y, Shimada E, Perinatal Research Network Group in Japan. Short- and long-term outcomes in babies born after antenatal magnesium treatment. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:1609-1614.
- 17) Nakamura M, Hasegawa J, Arakaki T, Hamada S, Takita H, Oba T, Koide K, Matsuoka R, Sekizawa A. Comparison of perinatal outcomes between long-term and short-term use of tocolytic agent: a historical cohort study in a single perinatal hospital. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 1680-1685.

- 18) Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5: 231-241.
- 19) Guyer B, Hoyert D L, Martin J A, et al. Annual Summary of Vital statistics-1998. *Pediatrics* 1999; 104: 1229-1246.
- 20) EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99: 978-992.
- 21) del moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27: 154-157.
- 22) 芳本誠司, 下川祐子, 妹尾絵美, 他. 母体硫酸マグネシウム投与は未熟児動脈管開存症の危険因子か? *日周産期・新生児会誌* 2010; 6: 591.
- 23) 豊島勝昭, 門間和夫, 中西敏雄. 高マグネシウム血症と未熟児動脈管開存症の関連性. *日周産期・新生児会誌* 2007; 43: 332.
- 24) Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD001060.
- 25) 新生児臨床研究ネットワーク, 一般社団法人日本成育新生児医学会周産期母子医療センターネットワーク. データベース 10 年間のまとめ事業成果報告書. [<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/10YearReport.pdf> (accessed 2020-9-1)]

[原 著]

ロフラゼパ酸エチルを服用中に母乳育児を行った5症例の検討

深井 萌佳¹⁾, 神谷 太郎²⁾, 若林 仁美³⁾, 佐々木忠徳³⁾, 水野 克己²⁾

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

Case series of five nursing mothers with ethylloflazepate

Moeka Fukai¹⁾, Taro Kamiya²⁾, Hitomi Wakabayashi³⁾, Tadanori Sasaki³⁾, Katsumi Mizuno²⁾

1) Department of Pharmacy, Showa University Hospital

2) Department of Pediatrics, Showa University

3) Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University

要旨

昭和大学病院では、2012年より母乳と薬相談外来を開設し、薬物療法中の母親に適切な情報提供を行うことで母乳育児を希望する母親を支援してきた。ロフラゼパ酸エチルは不安・緊張・抑うつ・睡眠障害に適応をもつ催眠鎮静剤、抗不安剤である。海外での上市はフランス1ヵ国のみであり、乳汁移行率に関するデータがなく、母乳育児に関しての検討が少ない。今回、ロフラゼパ酸エチルを服用しながら母乳育児を行った5症例において授乳の有無、使用薬剤、児への有害事象について調査した。5症例とも母親の希望や母乳分泌量、育児環境などを考慮し、母乳と人工乳による混合栄養で育児を行った。児は出生後に薬物離脱症候群は認めず、1か月健診では、傾眠、体重増加不良など有害事象は見られなかった。母親は、出産後早期に内服を中止した1例を除いた4例については薬剤を継続しながら育児を行うことができた。児は最長3歳6か月まで発育経過を観察しており、明らかな有害事象は見られなかった。

キーワード：母乳哺育、混合栄養、抗不安剤

緒 言

昭和大学病院では、2012年より母乳と薬相談外来（以下、当外来）を開設し、薬物療法を行う母親に適切な情報提供を行うことで母乳育児を支援してきた。薬物療法中の授乳の可否の評価には、医薬品のデータベースや国内外の書籍を用いるが、海外で未発売の医薬品や使用頻度の低い医薬品の場合、情報源は添付文書やインタビューフォーム（IF）に限られる。本邦の添付文書やIFには、授乳婦が使用後に授乳した場合の児への影響に関する情報はなく、授乳の可否を評価する際に苦慮す

ることが多い。

ロフラゼパ酸エチルは不安・緊張・抑うつ・睡眠障害に適応をもつ催眠鎮静剤、抗不安剤である。添付文書¹⁾には、授乳を避けるよう記載されており、ラットにおける乳汁移行性が示されている。海外での上市はフランス1ヵ国のみであり、国内外の書籍やデータベースには情報がない^{2,3)}。

今回、乳汁移行率に関するデータがなく、母乳育児に関しての検討が少ないロフラゼパ酸エチルを服用しながら母乳育児を行った当外来での5症例において児の有害事象を調査した。

対象と方法

2013年4月から2017年7月に当外来を受診し、ロフラゼパ酸エチルを服用しながら母乳育児を行った授乳婦5人を対象として、診療録データに基づく後方視的調査を実施した。調査項目は基礎疾患、授乳の有無、使用薬剤、児の出生情報（出産方法、アプガースコア、出生体重、離脱スコア）、児への有害事象（傾眠、体重増加不良、その他、発育）とした。アプガースコアは医師が出生後1分後、5分後に判定した。離脱スコアはFinneganスコアを用いて看護師が1日1-3回測定した。

研究の実施にあたり、昭和大学病院「医の倫理委員会」の承認を得た [申請番号：2663]。

結 果

当外来受診時の母親の情報を以下に示す。

症例1

年 齢：43歳

分娩回数：初産

既往歴：うつ病（23歳から発症）

受診時の内服薬：ロフラゼブ酸エチル1 mg/日，マプロチリン25 mg/日，ゾルピデム10 mg/日フルボキサミンマレイン酸50 mg/日

受診時週数：34週

受診時精神状態：完璧主義であり，育児不安が強い。

授乳希望：あり。他病院（かかりつけの精神科）で授乳はしないほうが良いと言われた。

症例2

年 齢：35歳

分娩回数：1回経産

既往歴：うつ病・不安障害（27歳から発症）

内服薬：ロフラゼブ酸エチル1 mg/日，アルプラゾラム0.4 mg/回 不安時

受診時週数：38週

受診時精神状態：内服治療にて状態は安定している

授乳希望：あり。第1子の時には他剤を内服しており，母乳は諦めたので今回は授乳したい。

症例3

年 齢：31歳

分娩回数：初産

既往歴：うつ病・パニック障害（25歳から発症）

内服薬：ロフラゼブ酸エチル1 mg/回（不安時），アルプラゾラム0.8 mg/日，パロキセチン50 mg/日

受診時週数：36週

受診時精神状態：薬を自己中断し，状態が悪化。薬を再開後に体調が改善し，外出可能になった。

授乳希望：あり。できるなら完全母乳を希望している

症例4（双胎妊娠）

年 齢：38歳

分娩回数：初産

既往歴：パニック障害（26歳から発症）

内服薬：ロフラゼブ酸エチル0.5 mg/日，アルプラゾラム0.4 mg/回（不安時）

受診時週数：33週

受診時精神状態：内服治療にて状態は安定している

授乳希望：あり

症例5

年 齢：37歳

分娩回数：初産

既往歴：神経症・関節リウマチ（35歳から発症）

内服薬：ロフラゼブ酸エチル1 mg/日，プレドニゾロン5 mg/日，プロナンセリン4 mg/日

受診時週数：33週

受診時精神状態：内服治療にて状態は安定している

授乳希望：あり。児への影響が気になる。

児の出生・栄養・有害事象の情報を表1に示す。

出生情報は，全症例とも分娩時異常はなく，離脱症状

表1 児の出生・栄養・有害事象の情報

	症例1	症例2	症例3	症例4 第1子；第2子	症例5
出産方法	経膈分娩	経膈分娩	緊急帝王切開	緊急帝王切開	経膈分娩
出産週数	39週	38週	40週	35週	39週
性別	女	女	男	女；女	男
アプガースコア1分/5分	9/10	8/9	7/9	8/9；9/9	8/9
出生体重	2967g	2779g	3139g	2031g；1891g	2953g
離脱スコア（Finneganスコア）	0-2点	1-2点	0-4点	0点；0点	1-2点
栄養方法	混合栄養	混合栄養	混合栄養	混合栄養；混合栄養	混合栄養
生後4-5日での母乳割合	2-3割程度	4割程度	1割程度	1割程度；1割程度	2割程度
生後1か月での母乳割合	5割程度	9割程度	不明	3割程度；3割程度	2割程度
生後1か月での母の当該薬剤の内服	連日内服あり	連日内服あり	中止	連日内服あり	連日内服あり
児の有害事象 傾眠（生後1か月）	なし	なし	なし	なし；なし	なし
児の有害事象 体重増加不良（生後1か月）	なし	なし	なし	なし；なし	なし
児の有害事象 その他（生後1か月）	特筆すべき点 なし	特筆すべき点 なし	特筆すべき点 なし	特筆すべき点 なし	特筆すべき点 なし
児の有害事象発育	3歳半：良好	1歳：良好	2歳：低身長 低体重 （-2.0SD）	3か月：良好 3か月：良好	3歳：良好

も認めなかった。症例4は双胎であり、出生時週数、体重より新生児集中治療室での管理となった。

児の栄養情報は、全症例とも母親の授乳希望があり、加えて乳汁分泌量、育児環境より混合栄養を行った。症例3は母親の希望により産後5日目より内服を中止した。

児の有害事象は5症例とも、生後1か月において傾眠傾向等はなく、体重増加は良好で、その他特筆すべき点はなかった。発育は症例により経過を追えた年齢に差があるが、良好である。

考 察

母乳栄養の利点は大きく、乳児期の中耳炎や気道感染症、胃腸炎、低出生児の壊死性腸炎、さらには乳幼児突然死症候群のリスクを低減させることが明らかになっている⁹⁾。また、母乳育児のメリットが広く知られるようになっており、多くの母親が母乳育児を希望している¹⁰⁾。しかし、母親が内服治療をしていると自己判断での薬物治療の中断、もしくは母乳育児を諦めてしまうことがある。周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド2017¹¹⁾には「向精神薬の多くは授乳可能だが、母乳育児を行うか否かは授乳婦自体の決定を尊重し、医療者はそれを支援する。授乳中に投与する際に注意すべき薬剤を服用する授乳婦は児の状態（飲み具合、眠り方、機嫌、体重増加）に注意するように勧める」との記載がある。当外来では、安易な治療や母乳育児の中断がないよう、母親に薬物の乳汁移行性・児への影響などの情報提供を行っている。母乳育児の希望があった場合には、児の定期的なモニタリングを行い有害事象の有無を確認し、母乳育児を支援している。

ロフラゼブ酸エチルは、添付文書¹⁾では、「授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。」と記載されている。IF¹²⁾

では「授乳期ラットに14C-ロフラゼブ酸エチル5 mg/kgを経口投与したとき、乳汁中濃度は全血中濃度と同様に投与30分後に最高濃度を示し、全血中濃度の37.6%であった。」との情報がある。ロフラゼブ酸エチルの分子量および薬物動態的性質を表2に示す。薬物特性からみると、分子量やPkaより乳汁へ移行する可能性があるが、高い蛋白結合率より移行量は少ないと予想される。しかし、経口利用率が高く、半減期が長いことより乳汁へ移行した薬物は吸収されやすく長く体内にとどまる可能性がある。国内での症例報告では、妊娠中にロフラゼブ酸エチルを服用していた母親から出生した新生児において、数日間薬物血中濃度が維持されたという報告があり、高い乳汁移行性によるという見解¹³⁾と腸管での再吸収によるという見解^{14, 15)}がある。今回、乳汁中濃度は測定していないため、乳汁移行性は不明であるが、児への有害事象は見られなかったことより、乳汁移行性は高いことが考えられる。さらに本症例においても妊娠中からロフラゼブ酸エチルを服用しているため、胎盤移行性を踏まえた児のモニタリングは必要である。

全ての児において有害事象は見られなかった。症例3については2歳時に低身長および低体重が見られ、-2.0SDであった。原因については現時点で不明であるが、生後1か月時点での体重増加不良は認めず、哺乳不良は認めていなかった。ロフラゼブ酸エチルの有害事象である可能性を含めて今後の継続的な観察が必要と考える。他の4症例では、2～3歳の時点では、発育には問題がなく経過している。ただし今回は、知能・発達検査等は実施しておらず、今後の課題として、知能発達検査等の施行、および長期的な発育の評価が必要と考える。

本症例では、ロフラゼブ酸エチルの母乳中濃度を測定しておらず、児への薬剤の移行は不明であった。今後は、症例数を重ねるとともに母乳中の薬物濃度、母体および乳児の血中濃度の評価を行い、母乳を介した乳児への影響についてさらなる検討が必要である。

表2 ロフラゼブ酸エチルの分子量および薬物動態的性質^{2) 12)}

分子量	360
血漿蛋白結合率	94.3-99%
体内利用率	69%
分布容積	47.2 L/man
酸塩基解離定数	0.5および11.2
半減期	122 h
最高血中濃度到達時間	0.8 h
相対的乳児投与量 (RID)*	データなし
乳汁/血漿薬物濃度比 (M/P比)	データなし

*Relative Infant Dose (RID) = 母乳を介する薬の用量 (mg/kg/日) ÷ 乳児の治療量 (mg/kg/日) × 100 (%)

薬剤を継続したことにより、母親の精神状態は安定した状態で育児を行うことができ、希望する混合栄養と治療が両立できた。ロフラゼブ酸エチルを服用中であっても、母親の授乳希望がある場合には、混合栄養など乳児への摂取量が少なくなるように配慮し、児の状態を定期的に確認することで母乳育児を支援する選択肢があると考ええる。

結 論

ロフラゼブ酸エチルを服用しながら混合栄養を行った5症例では、児の有害事象は見られなかった。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

深井萌佳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。

文 献

- 1) メイラックス[®]. 添付文書. 2019年7月改訂 (第13版). Meiji Seika ファルマ株式会社.
- 2) Thomas W Hal, Rowe Hilary E. Hale's Medication and Mother's Milk 2019. SPRINGER PUBLISHING COMPANY.
- 3) Drugs and Lactation Database (LactMed). [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/ (accessed 2019-08-31)]
- 4) Briggs GG, Freeman RK. Drug in Pregnancy and Lactation 11th, Wolters Kluwer.
- 5) 大分県地域保健協議会大分県「母乳と薬剤」研究会 編. 母乳とくすりハンドブック改訂第3版.
- 6) 国立研究開発法人 国立成育医療センター 妊娠と薬情報センター. [https://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/before_consultation.html (accessed 2019-08-31)]
- 7) 一般社団法人愛知県薬剤師会. 妊婦・授乳婦医薬品適正使用推進研究班. 「妊娠・授乳と薬」対応基本手引き (改訂2版) 2012年12月改訂.
- 8) 水野克己. 母乳とくすり 改訂2版. 南山堂, 2013
- 9) Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129: e827-841.
- 10) 「授乳・離乳の支援ガイド」改定に関する研究会. 授乳・離乳の支援ガイド2019年3月. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04250.html (accessed 2019-08-31)]
- 11) 日本周産期メンタルヘルス学会. 周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017 [http://pmhguideline.com/consensus_guide/consensus_guide2017.html (accessed 2019-08-31)]
- 12) Meiji Seika ファルマ株式会社. メイラックス[®]. インタビューフォーム. 2019年7月改訂 (第13版).
- 13) 増村年章, 足立卓也, 白井直行, 中野義宏, 三橋直樹. 母体および新生児におけるロフラゼブ酸エチルの血漿中濃度変化について. 精神医 2000; 42 (11) : 1161-1165.
- 14) 河田 興, 黒見徹郎, 水嶋一恵, 大久保賢介, 日下 隆, 磯部健一, 他. 母体ロフラゼブ酸エチル (メイラックス) 投与後出生した新生児の経験. 日児臨薬誌 2003; 16: 87-89.
- 15) 河田 興, 大橋育子, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 久保井徹, 大久保賢介, 他. 母体ロフラゼブ酸エチル (メイラックス) 投与後出生した新生児3例の経験. 日児臨薬誌 2009; 22: 83-86.

[原 著]

極低出生体重児に対する亜鉛投与の有用性について

白井 勝, 津田 淳希, 芳賀 俊介, 高橋はるか, 浅井 霞, 山木ゆかり, 高橋 健太,
高橋 弘典, 土田 悦司, 真鍋 博美, 竹田津原野, 佐藤 敬, 沖 潤一

旭川厚生病院小児科

The effect of Zinc supplementation to very low birth weight infant

Masaru Shirai, Junki Tsuda, Syunsuke Haga, Haruka Takahashi, Kasumi Asai, Yukari Yamaki, Kenta Takahashi,
Hironori Takahashi, Etsushi Tsuchida, Hiromi Manabe, Genya Taketazu, Takashi Sato, Junichi Oki

Department of Pediatrics, Asahikawa-Kosei General Hospital

要旨

早産極低出生体重児 (VLBWI) には、強化母乳や低出生体重児用ミルクで栄養強化し体重増加が良好でも低亜鉛血症が多い。今回、この亜鉛欠乏症をきたしやすいVLBWIへの亜鉛補充について、投与開始時期、投与量、その効果などを過去の非投与群を対照に投与群と後方視的に比較検討した。亜鉛非投与群における修正40週時の栄養 (母乳、混合、人工乳) には亜鉛値に有意な差がなかったことから、栄養別に投与量を規定する必要はないと考えられた。VLBWIの生後初期には、中心静脈栄養 (IVH) での微量元素の補充があり、1か月時には低亜鉛が少なく銅低値が存在した。以上から亜鉛投与開始時期は経腸栄養が確立した生後1か月以降からでよいと考えられた。今回の投与量は酢酸亜鉛で一律5 mg/日としたが、修正40週時の血中亜鉛値は有意に増加し過剰例や明らかな銅低値例もなく、また高アミラーゼ血症などの副作用もなく治療できた。しかし今回、亜鉛投与による効果を判定することはできなかった。今後はさらに対象症例を増やし、より亜鉛値を増加させた上で、その効果を判定する必要があると考えられた。

キーワード: VLBWI, Zn, IGF-1

緒 言

低出生体重児には亜鉛欠乏症 ($<60 \mu\text{g/dL}$)、潜在性亜鉛欠乏症 ($<80 \mu\text{g/dL}$)¹⁾ が多く、強化母乳で体重増加が良好な児においても同様である²⁾。2017年3月に酢酸亜鉛製剤 (1錠50 mgノベルジン®) の適応拡大が承認され「低亜鉛血症」に対しての疾患名で処方可能になり、小児に対する治療指針に関しても「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」 (一般社団法人日本臨床栄養学会編集) に記載

されているが、低出生体重児に対する治療報告は少ない。

亜鉛は生体内の300種以上の酵素活性 (DNAポリメラーゼ, RNAポリメラーゼ, アルカリフォスファターゼ (ALP), スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) など) に欠かせない微量元素であり、そのため亜鉛の生理作用は多彩であり、亜鉛欠乏では、亜鉛酵素の活性が低下し、タンパク合成全般が低下するため細胞合成が盛んな細胞・臓器が障害されやすく、その病態には以下のようなものがある。皮膚炎・脱毛、貧血、味覚異常、発育障害、性腺機能不全、食欲低下、下痢、骨粗鬆症、創傷治癒遅延、易感染性などである¹⁾。特に亜鉛欠乏症による皮膚炎に対する亜鉛投与の効果は目に見えて著しい³⁾。IGF-1の産生にも関連しており、IGF-1の血中濃度はタンパク質栄養状態にตอบสนองして変化し、その血中濃度と体タンパク質同化速度はよく相関すると報告されている⁴⁾。亜鉛投与は成長障害児の成長を促し、IGF-1値を増加させるという報告もある⁵⁾。また、低タンパク血症の多い早産児に対する亜鉛投与がIGF-1を上昇させる可能性を示唆する報告もあり⁶⁾、その結果として成長および発達の改善に役立つ可能性も示唆される。

胎生期における亜鉛の貯蔵は主に妊娠後期に行われ30週以降に急速に増加する¹⁾。よって、より早産であるほど体内の亜鉛貯蔵が少ない状態で出生し、血清亜鉛値も正常出生時に比べ低値である。また、生後の主たる栄養である母乳の亜鉛濃度は、初乳中には多く含まれるが、成乳になるにしたがって減少するため早産児・低出生体重児で出生した母乳栄養児では、体重が急激に増加する生後2～9か月に亜鉛欠乏が発症しやすい¹⁾。以上の点から在胎32週以下の早産で、特に亜鉛が添加されていない母乳パウダーによる強化母乳栄養が主体の場合には、予定日頃に亜鉛欠乏をきたしやすいことが推測される。

今回私たちは、亜鉛補充をされた早産VLBWIについ

て、投与開始時期、投与量、その効果などを検討し、若干の考察を加えたので報告する。

対象と方法

VLBWIの亜鉛投与例は36例で、IVHで微量元素製剤が生後6～17日間で投与されていた(亜鉛量0.2–0.4 mg/kg/日)。亜鉛の投与は、経腸栄養確立後から「亜鉛欠乏症の診療指針」¹⁾を根拠に酢酸亜鉛(ノベルジン[®] 50 mg錠)を粉碎散薬化し5 mg/日分2で内服投与した。このうち、2017年7月～2019年3月に当院NICUに入院し、亜鉛内服投与開始が日齢25～46で、在胎期間が32週以下で、さらに出生体重が–1.5SD以下の児を除いた1500g未満のVLBWI 21例を投与群とし、ノベルジン[®]発売前で亜鉛欠乏による症状発症者以外には亜鉛内服治療をしていなかった時期で血中亜鉛値を測定した記録のある同条件の29例(2009年4月～2012年12月出生)を非投与群として後方視的に比較検討を行った。

方法は、①亜鉛非投与群の修正40週時の栄養別(母乳、混合、人工乳)3群の亜鉛値を比較した。②亜鉛投与の有害事象を考慮して経過中の亜鉛・銅値の異常値の有無、血清アミラーゼ値などから投与開始時期および投与適正量としての判断を行った。③修正40週での血中亜鉛、銅値、IGF-1値および修正40週までの成長など(1日当たりの体重、身長、頭囲の増加)で効果を評価した。血液検査は、当院NICUにおけるルーチン検査のタイミングのうち生後1か月時と修正40週(修正37～42週)に行った。

有意差の検定は3群間の検定にはKruskal-Wallis検定、それ以外はMann-Whitney U検定を用いて、危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

表1に示した対象の出生時情報の比較では、亜鉛投与群で在胎期間が有意に長く($p=0.037$)、出生体重では大きい傾向があった($p=0.098$)が、出生体重SD値に差はなかった。出生身長に差はなかったが、出生身長SD値が亜鉛投与群で有意に小さかった($p=0.020$)。出生頭囲では、亜鉛投与群で有意に大きかった($p=0.005$)が、出生頭囲SD値に差はなかった。

亜鉛非投与群における修正40週時の栄養(母乳、混合、人工乳)で血中亜鉛濃度に、それぞれの間で有意な差はなかった($p=0.731$)。亜鉛非投与群では、母乳、人工乳栄養にかかわらず29例中26例が亜鉛値60 $\mu\text{g/dL}$ 未満の亜鉛欠乏状態で、全対象症例が潜在性亜鉛欠乏症とされる80 $\mu\text{g/dL}$ 未満であった(図1)。

亜鉛内服前の生後1か月時に測定できた血中亜鉛および銅値では、血中亜鉛値が測定できた25例中で、亜鉛欠乏症は2例のみで、いずれも50 $\mu\text{g/dL}$ 台であった。一方100 $\mu\text{g/dL}$ 以上が4例で、最高値は114 $\mu\text{g/dL}$ であった。血中銅値を測定できた19例中では、25 $\mu\text{g/dL}$ 以下が6例存在し、最低値は18 $\mu\text{g/dL}$ の低い値を示す例がいた。亜鉛値100 $\mu\text{g/dL}$ 以上の症例では、銅が低値であった(図2)。亜鉛および銅の欠乏症状を呈した例はいなかった。亜鉛投与群で修正40週ごろの検査で血中アミラーゼ値を測定できたのは22例いた。血清アミラーゼ値は4～15 IU/Lで、高アミラーゼ血症を呈した例はいなかった。

図3に修正40週での亜鉛、銅、IGF-1値の比較を示した。修正40週時の亜鉛値では、亜鉛非投与群の全てが亜鉛欠乏状態であった(60–80 $\mu\text{g/dL}$ が3例、60 $\mu\text{g/dL}$ 未満が26例)が、亜鉛投与群では有意に増加し($p<0.0001$)、亜鉛欠乏は1例のみだった。亜鉛投与群で銅は有意に低かった($p=0.0032$)が、29 $\mu\text{g/dL}$ が最低値で銅欠乏症

表1 対象の出生時情報の比較

	亜鉛投与群	亜鉛非投与群	p
例数	21	29	
在胎期間(週)	28.7 $\pm$ 2.0 (24.7～31.7)	27.7 $\pm$ 2.4 (23.7～32.6)	0.037
出生体重(g)	1130 $\pm$ 200 (750～1490)	1029 $\pm$ 242 (566～1490)	0.098
出生体重SD	-0.45 $\pm$ 0.75 (-1.60～1.18)	-0.20 $\pm$ 0.83 (-1.43～1.62)	0.297
出生身長(cm)	35.9 $\pm$ 2.6 (31.0～40.0)	35.5 $\pm$ 2.8 (28.5～40.0)	0.701
出生身長SD	-0.66 $\pm$ 0.80 (-2.15～1.21)	0.01 $\pm$ 1.01 (-1.69～1.83)	0.020
出生頭囲(cm)	26.6 $\pm$ 1.6 (23.5～29.3)	25.0 $\pm$ 2.1 (21.5～29.0)	0.005
出生頭囲SD	0.35 $\pm$ 0.52 (-0.50～1.30)	0.12 $\pm$ 0.69 (-1.95～1.47)	0.250

亜鉛投与群で在胎期間が有意に長く($p=0.037$)。出生体重では有意差はないが大きい傾向があった($p=0.098$)が、出生体重SD値に差はなかった。出生身長では、実測値に差はなかったが、SDが有意に小さかった($p=0.020$)。出生頭囲では、実測値に有意差があったが($p=0.005$)、出生頭囲SD値に差はなかった。

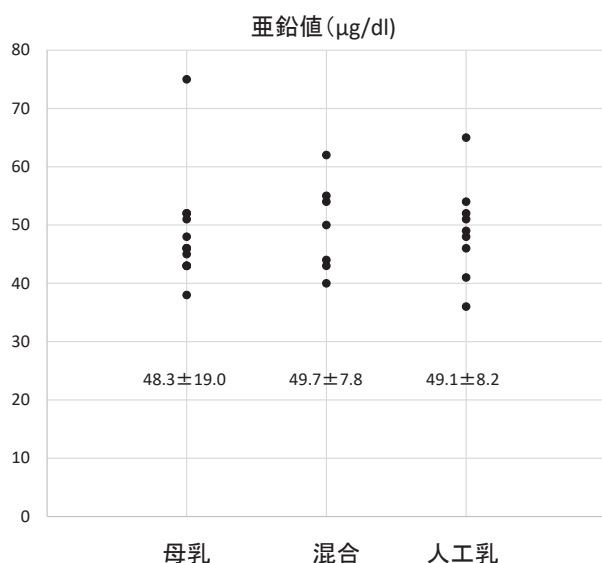


図1 亜鉛非投与群における修正40週時の栄養別の亜鉛値
亜鉛非投与群における修正40週時の亜鉛値の平均±標準偏差を母乳，混合，人工乳の各グラフ下に示した。3群間で亜鉛値に有意な差はなかった（ $p=0.731$ ）。亜鉛非投与群では，母乳，人工乳栄養にかかわらず3例を除くほとんどが亜鉛値 $60\mu\text{g/dL}$ 未満の亜鉛欠乏状態で，全てが潜在性亜鉛欠乏症とされる $80\mu\text{g/dL}$ 未満であった。

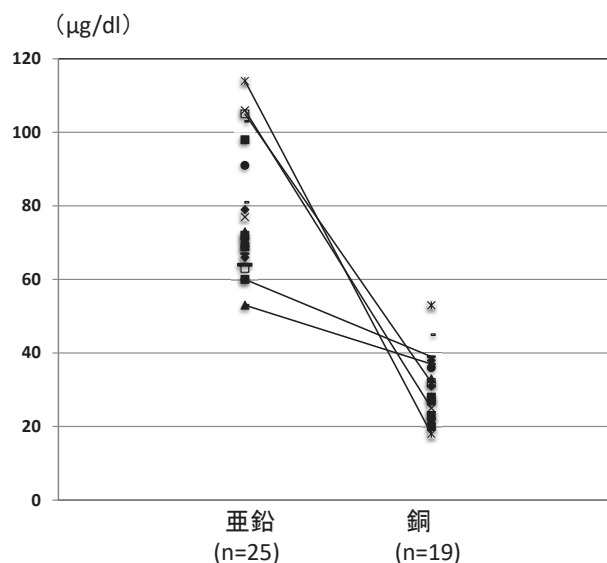


図2 生後1か月時の亜鉛と銅の測定値（亜鉛内服なし）
亜鉛内服前の1か月時に測定できた血中亜鉛および銅値では，血中亜鉛値が測定できた25例中で，亜鉛欠乏症（ $60\mu\text{g/dL}$ 未満）は2例のみで，いずれも $50\mu\text{g/dL}$ 台であった。一方 $100\mu\text{g/dL}$ 以上が4例で，最高値は $114\mu\text{g/dL}$ であった。血中銅値を測定できた19例中では， $25\mu\text{g/dL}$ 以下が6例存在し，最低値は $18\mu\text{g/dL}$ で，低い値を示す例がいた。いずれの欠乏症状を呈した例はいなかった。亜鉛 $100\mu\text{g/dL}$ 以上と $60\mu\text{g/dL}$ 未満の例をその銅値と線で結び関係性をみたところ，亜鉛値が高い例では銅値が低く示された。

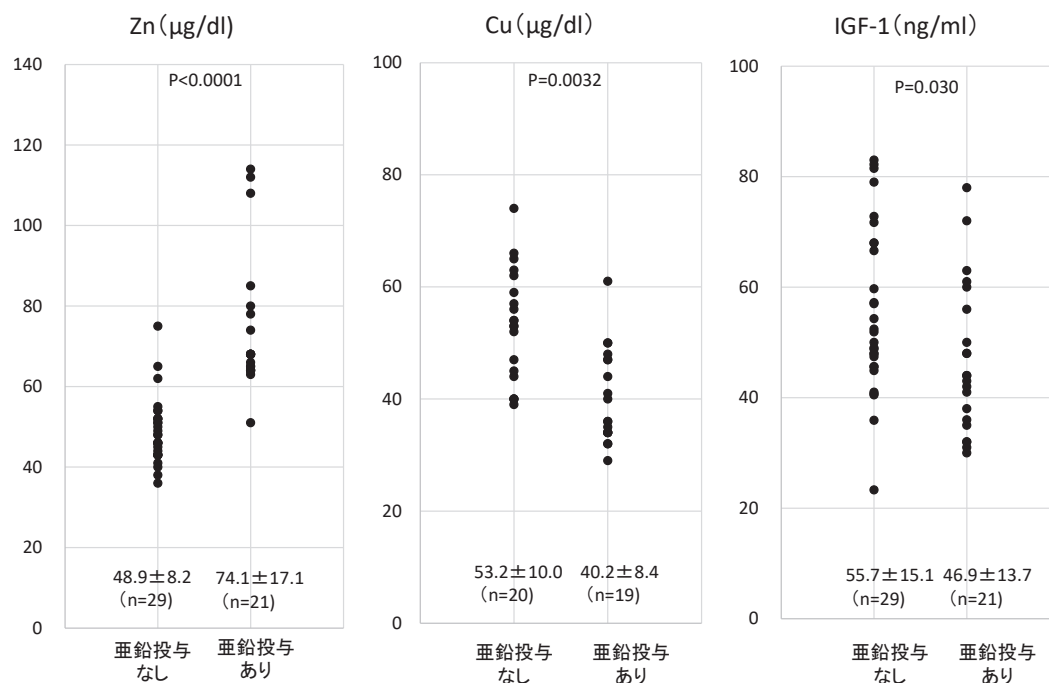


図3 修正40週での亜鉛，銅，IGF-1値の比較
亜鉛，銅，IGF-1値の各グラフ下に平均±標準偏差を示した。亜鉛投与（生後約1か月から硫酸亜鉛 5mg/日 ）で修正40週時の亜鉛値は有意に増加し（ $p<0.0001$ ），亜鉛欠乏（ $60\mu\text{g/dL}$ 未満）は1例のみだった。亜鉛非投与群では全てが潜在性亜鉛欠乏（ $80\mu\text{g/dL}$ 未満）で3例を除く全てが亜鉛欠乏だった。亜鉛投与群で銅は有意な低値を示した（ $p=0.0032$ ）が， $29\mu\text{g/dL}$ が最低値で銅欠乏の症状を呈した症例はいなかった。IGF-1値は亜鉛投与群で低く有意差があった（ $p=0.030$ ）。

状を呈した例はいなかった。IGF-1値は亜鉛投与群で低く有意差があった ($p=0.030$)。

図4に生後から修正40週までの成長の比較を示した。亜鉛投与群で体重増加が多い傾向があるが有意差はなかった ($p=0.089$)。身長増加に差はなかった。頭囲増加は亜鉛非投与群で有意に大きかった ($p=0.0017$)。

考 案

早産低出生体重児には低亜鉛血症 ($<60 \mu\text{g/dL}$) および潜在性低亜鉛血症 ($<80 \mu\text{g/dL}$) が多い¹⁾。現状の母乳強化パウダーには亜鉛が添加されておらず、強化母乳栄養で体重増加が良好なVLBWIにおいても同様である²⁾。亜鉛は生体内の300種以上の酵素活性に欠かせない微量元素であり、欠乏により多くの症状をきたすことが知られている¹⁾。また、亜鉛はIGF-1産生にも関連しており、IGF-1の血中濃度はタンパク質栄養状態にตอบสนองして変化し、その血中濃度と体タンパク質同化速度はよく相関すると報告されている⁴⁾。亜鉛投与と成長の促進や、IGF-1値の増加に関する報告⁵⁻⁸⁾があり、IGF-1上昇が軽度認知機能障害者の機能改善に関連するという報告もある⁹⁾。以上から栄養状態を改善させてもなかなか低タンパク血症を改善させられないVLBWIに対する亜鉛投与はIGF-1を上昇させ⁶⁾、その効果として成長発達の改善に役立つ可能性が期待される。そこで今回私たちは、VLBWIに対して、亜鉛欠乏症治療薬として2017年3月に認可されたノベルジン[®] (酢酸亜鉛1錠50 mg) を「亜鉛

欠乏症の診療指針¹⁾」を根拠に粉碎散薬化して2017年7月から内服投与を開始し、投与対象、投与開始時期、投与量、そして投与による効果を後方視的に検討した。

亜鉛非投与群における修正40週時の栄養別の亜鉛値で、母乳栄養、混合栄養、人工乳栄養のそれぞれの群で有意な差はなかったことから、栄養別に投与の是非を検討する必要はないと考えられた。投与量に関しては、亜鉛欠乏の治療指針¹⁾を参考に、「腸管からの吸収が20～40%と不安定」であり、「小児では1～3 mg/kg/日または体重20 kg未満で25 mg/日2で経口投与し、症状や血清亜鉛値を参考にして投与量を増減する」とあることから、今回は酢酸亜鉛 (ノベルジン[®]) を一律5 mg/日2投与として検討した。

投与開始時期に関しては、VLBWIの生後初期には、IVHでの微量元素の補充があり (生後日齢6～17まで、亜鉛量0.2～0.4 mg/kg/日)、生後1か月時には低亜鉛が少なく銅は低値を示す例が存在した。以上から亜鉛投与開始時期は経腸栄養が確立した時期以降で、おおよそ生後1か月時からで十分であろうと考えられた。

亜鉛投与の有害事象には、嘔気・嘔吐、腹痛などの消化器症状、血清酵素 (アミラーゼ、リパーゼ) の上昇、銅欠乏や鉄欠乏が報告されているが、排泄の主体が胆汁を介する消化管、便中であることや、亜鉛の経口投与が長期大量の際に銅やまれに鉄の腸管吸収を阻害することが関連すると考えられる¹⁾。今回の亜鉛投与量は一律5 mg/日で生後40週時の亜鉛濃度は有意に増加し、亜鉛

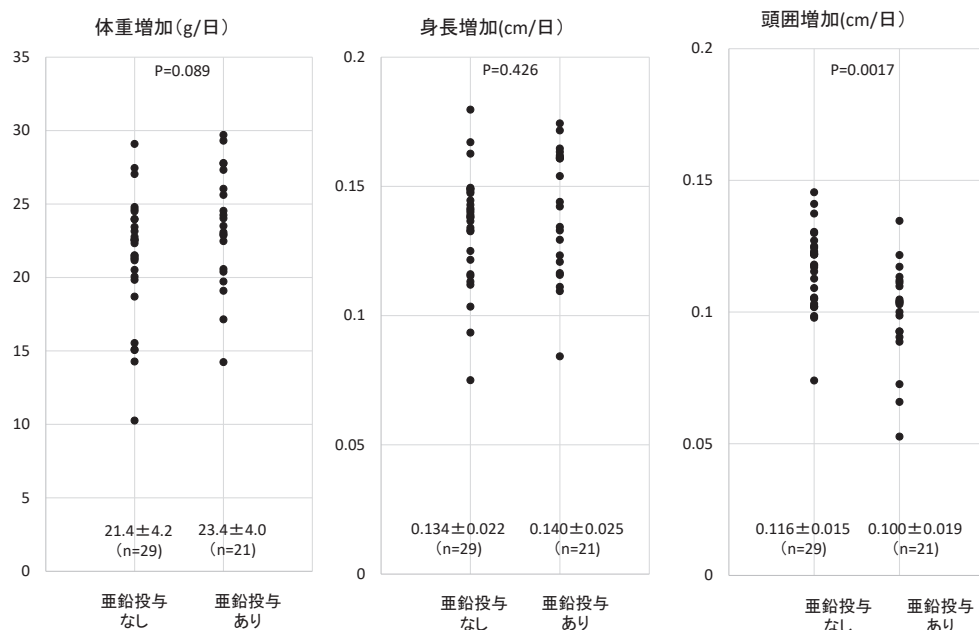


図4 生後から修正40週までの体重、身長、頭囲の成長の比較

体重、身長、頭囲の各グラフ下に平均±標準偏差を示した。亜鉛投与群で体重増加が多い傾向があるが有意差はなかった ($p=0.089$)。身長増加に差はなかった。頭囲増加は亜鉛非投与群で有意差をもって多かった ($p=0.0017$)。

過剰例や明らかな銅低値例はいなかった。また高アマラーゼ血症などの副作用なく治療できた。このことから投与量には問題がないと考えられた。一方、亜鉛欠乏例および潜在性亜鉛欠乏例がまだ多く存在していたことから、経過中の測定値を参考に亜鉛投与量を調節（増加）する必要があると考えられたが、その際には、亜鉛過剰および銅欠乏への注意が必要である。銅欠乏症状発現時の血清銅値が $10\mu\text{g/dL}$ 未満で多く、血清亜鉛値は $190\sim 250\mu\text{g/dL}$ の症例が多かったことから、血清銅 $20\sim 30\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛 $200\mu\text{g/dL}$ を超える際には銅欠乏に注意が必要であると指摘されている¹⁾。

今回の亜鉛投与で期待されたIGF-1の増加は認められず、むしろ亜鉛非投与群で高い値を示す結果であったが、今回の比較対照で、対象間での在胎期間、出生身長SD、出生頭囲に有意差があり、胎児と生後の成長が重なり合う時期のために評価は困難であった。

今後は対象の臨床的背景をより考慮し、対象症例を増やして、血中亜鉛値をより高く維持して潜在性亜鉛欠乏症を少なくする（亜鉛値を $80\mu\text{g/dL}$ 以上に保つ）ことなどで効果を判定する必要があると考えられた。また、亜鉛投与による血中濃度上昇が成長や将来の児への長期的な発達にどのような影響を与えるかなどを今後考慮し、早産児・低出生体重児の至適血中濃度を再検討することも必要であると考えられた。

以上の内容は、第46回日本小児臨床薬理学会学術集会(2019年9月28日；札幌)で発表した。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

白井勝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。

文 献

- 1) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他. 亜鉛欠乏症の診療指針. 日臨栄会誌 2016; 32: 104-148.
- 2) 白井 勝, 大久保淳, 新宅茂樹, 他. 早産母乳栄養児の血中亜鉛濃度の検討 旭川厚生医誌 2008; 18: 41-44.
- 3) 白井 勝, 大久保淳, 島海尚久, 他. 超低出生体重児の亜鉛欠乏症の1例 厚生医誌 2007; 17: 40-43.
- 4) 高橋伸一郎, 竹中麻子, 豊島由香, 他. 発達と成長を司るホルモン, インスリン様成長因子. 日未熟児新生児会誌 2010; 22: 19-25.
- 5) Nguyen Xuan Ninh, Jean-Paul Thissen, Laurence Collette, Guy Gerard, Ha Huy Khoi, and Jean-Marie. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth 1 (IGF-1) in growth retarded Vietnamese children. Am J Clin Nutr 1996; 63: 514-519.
- 6) 白井 勝, 島田空知, 佐藤雅之, 他. 極低出生体重児の修正40週前後の血中IGF-1値の検討—血中総蛋白, アルブミン, 亜鉛値との関係— 日小児会誌 2016; 125: 913.
- 7) Doherty CP, Crofton PM, Sarker MA, et al. Malnutrition, zinc supplementatuon and Catch-up growth: changes in insulin-like Growth factor 1, its binding proteins, done formation and collagen turnover. Clin Endocrinol 2002; 57: 391-399.
- 8) Alves CX Vale SH, Dantas MM, et al. Positive effects of zinc supplementation on growth, GH, IGF1, and IGFBP3 in eutrophic children. J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25: 881-887.
- 9) Calvo D, Gunstad J, Miller LA, Glickman E, Spitznagel MB. Higher serum insulin-like growth factor-1 is associated with better cognitive performance in persons with mild cognitive impairment. Psychogeriatrics 2013; 13: 170-174.

[原 著]

乳児血管腫に対してプロプラノロール塩酸塩を使用し、 無呼吸発作が再燃した早産児の1例

木原 理恵, 高島 伸也

国立病院機構九州医療センター薬剤部

A case of premature infant relapsing with apnea using propranolol hydrochloride
for infantile hemangioma

Rie Kihara, Shinya Takashima

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

要旨

乳児血管腫に対する治療薬としてプロプラノロール塩酸塩（以下PPL）のシロップ製剤が用いられることがあるが、低出生体重児や出生後5週未満の乳児に対しては安全性が確立していない。今回、出生より5週以上経過した早産児（修正週数38週台）に対してPPLが投与され、無呼吸発作が再燃した症例について経験した。治療効果は投与8日目に認められ、維持量は本邦承認の用量以下（2 mg/kg/day）であった。今回の事例は哺乳・呼吸運動そのものが未熟であるための偶発的症候である可能性も否定できないが、無呼吸発作が投与開始のタイミングで再燃し、増量時も症状が認められたことから、PPL投与により無呼吸発作が再発した可能性がある。また、治療効果についても比較的早期・低用量にて認められたことから、早産児の血管腫治療においてPPLを使用する際は、効果・副作用の両面から、より慎重に用量を考慮すべきであると考えられる。

キーワード：β遮断薬、新生児、未熟児、低出生体重児、副作用

緒 言

乳児血管腫は、新生児・乳児に認められる血管内皮細胞が増殖した良性的血管性腫瘍である。乳児血管腫に対する治療薬として、2016年9月よりPPLのシロップ製剤が本邦で販売開始となり、ガイドラインにおいても「第1選択となる可能性のある薬剤」として推奨されている¹⁾。しかし、低出生体重児や出生後5週未満の乳児に対しては慎重投与となっており、安全性は確立していない^{2, 3)}。一方、乳児血管腫は早産児・低出生体重児で頻

度が高いことが報告されている⁴⁾。今回、出生より5週以上経過した早産児（修正週数38週台）に対してPPLが投与され、無呼吸発作が再燃した症例について報告する。
倫理的配慮

本症例報告は、研究情報の公開により患者保護者の拒否機会を保障した上で、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：20C105）。

症 例

在胎30週3日、1277g、Apgar 8/9、双胎第1子として緊急帝王切開にて出生した女児。早産児、極低出生体重児のためNICU入院となった。

入院後経過を（図1）に示す。日齢0よりPIカテーテル確保され輸液を開始し、経腸栄養は日齢2より母乳にて開始した。日齢16に輸液は終了し、日齢47に胃管を抜去し経口哺乳のみとなった。また日齢1より無呼吸発作に対してカフェイン製剤投与およびDPAPによる呼吸補助が開始された。カフェイン製剤は日齢38に終了し、日齢42まで無呼吸発作が認められるも経過は良好で、呼吸補助はDPAPからNHFに変更後、日齢51に離脱した。

一方、日齢14より乳児血管腫が左上背部に認められ、日齢40より急激に増大した。緊満感強く、剥離に伴う潰瘍形成・感染のリスクが考慮され、日齢56（修正38週3日、体重2772g）よりPPL 1.0 mg/kg/dayの内服加療が開始された。投与開始翌日より、無呼吸発作が再度出現し、日齢57、58で計4回の発作を認めた。PPLは日齢59に1.5 mg/kg/dayに増量したが、増量後24時間以内に無呼吸発作が2回認められた。また日齢65に2 mg/kg/dayに増量した際も、増量後24時間以内に無呼吸発作が2回認

められた。その後、日齢65および日齢70に無呼吸発作が各1回ずつ認められ、以降は症状を認めなかった。日齢78に退院し、PPLは2 mg/kg/dayで外来継続となった。

特に変化の大きかった日齢55から66までの血圧、心拍数および無呼吸発作の経過については(図2)に示す。PPL投与前後で比較して、血圧は明らかな変動を認めず、観察されたとしても10 mmHg程度の平均値変動がある程度であった。安静時心拍数に大きな変動は認められなかったが、無呼吸発作の際は心拍数50 bpm前後への低下が伴われた。なお、哺乳時の息継困難や怒責の際も心拍数の低下が認められることがあった。

血糖は投与期間において安定しており、血糖値45 mg/dL未満となるような低血糖症状は認められなかった。また消化器症状やその他明らかな副作用は認められなかった。

血管腫は日齢64(PPL投与開始8日目)にはサイズの拡大が止まり、緊満感・膨隆の軽減が認められた。その後もサイズには大きな変化はなかったが、引き続き色

調・緊満感・膨隆の軽減がみられ、明らかな治療効果が認められた(図3)。

なお、いずれの無呼吸発作も自力回復または刺激により回復しており、それ以上の特別な処置は要さなかった。また本有害事象をNaranjoスコア⁵⁾で評価したところ3点であり、臨床的には因果関係は「possible(可能性が弱くある)」と判断された。

考 察

PPLシロップ製剤において、無呼吸発作の有害事象は国内／海外臨床試験において報告されていない^{2, 3)}。一方、本製剤は低出生体重児や出生後5週未満の乳児に対しては安全性が確立していないが、これはPPLシロップ製剤の臨床試験では本症例のような使用開始時期が修正38週台の早産児は除外されているためである(表1)。通常、未熟児無呼吸発作は日齢1～2から修正37週頃までに発生するとされており、在胎週数が短いほどその頻度は大きくなる^{6, 7)}。そのため臨床試験の対象患者では

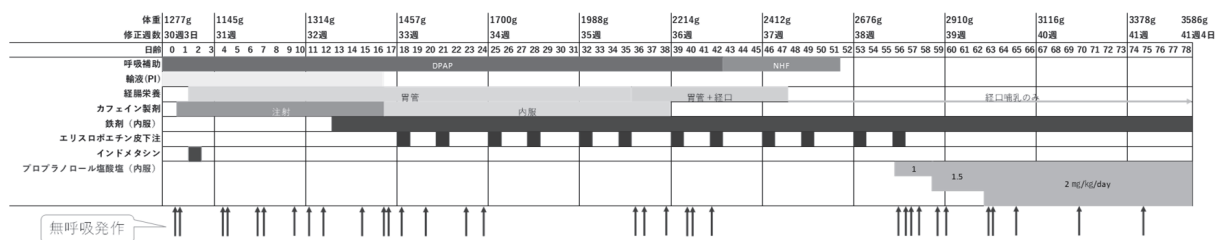


図1 入院後経過

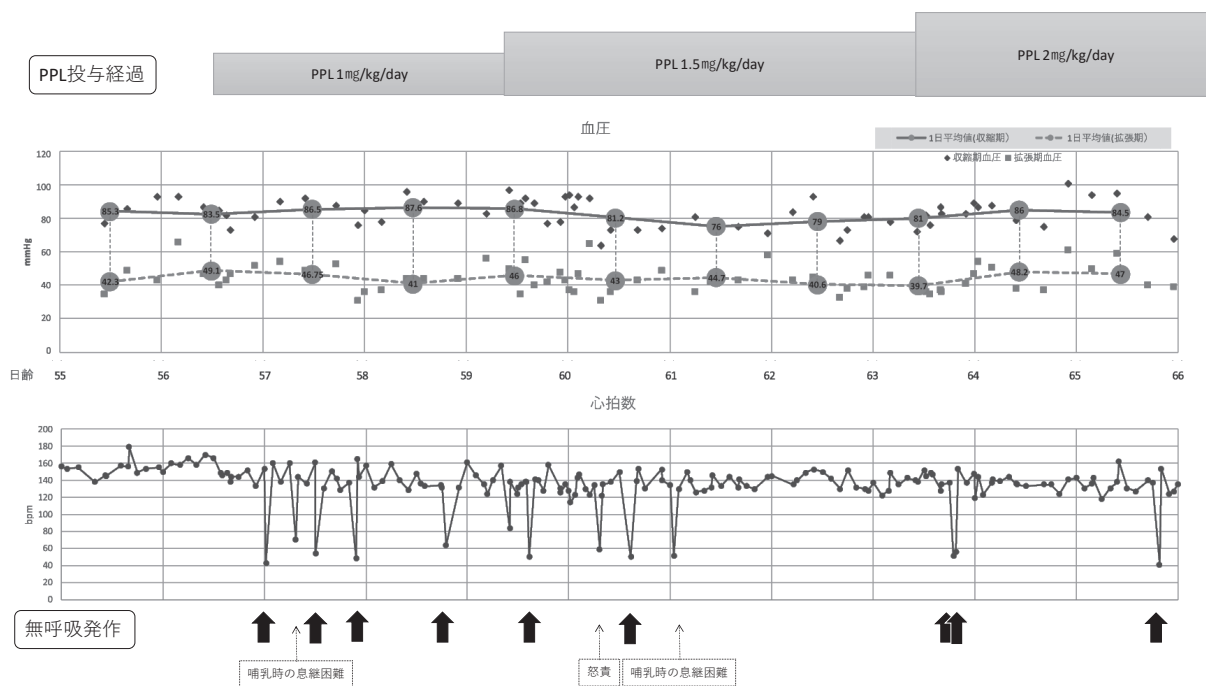


図2 血圧および心拍数の変化(日齢55～66)

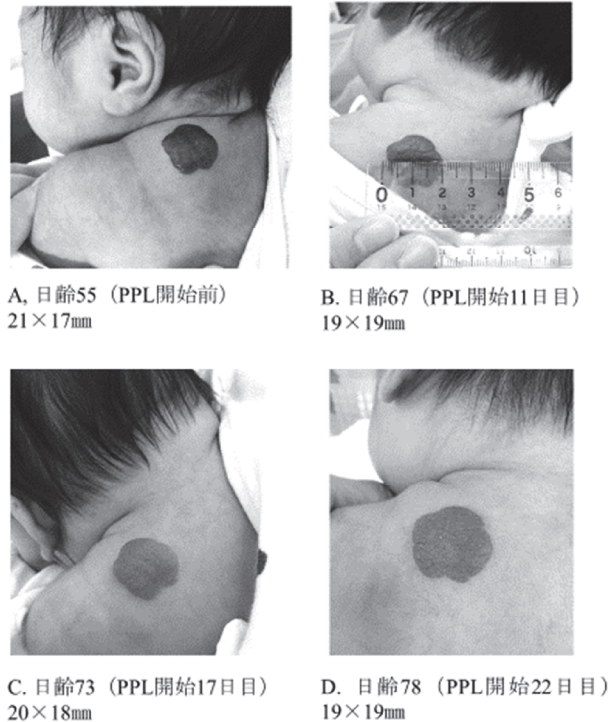


図3 血管腫の経過

表1 PPLシロップ製剤 臨床試験 選択基準および除外基準³⁾

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 [V00400 SB 2.01]

- ・選択基準 (抜粋) : 登録時に生後 35～150 日の患者
- ・除外基準 (抜粋) : 早産児で、正期産に相当する日齢に達していない患者 (例: 2 カ月の早産児は、生後 2 カ月まで組入れ不可)

国内第Ⅲ相臨床試験 [M703101-01]

- ・選択基準 (抜粋) : 登録時に生後 35～150 日の患者
- ・除外基準 (抜粋) : 早産児で、正期産に相当する日 (妊娠 37 週 0 日) から 35 日以上経過して いない患者

無呼吸発作は認められにくく、報告がなかったことが推測される。

本症例においても日齢1から日齢42 (修正36週3日) まですに発生した無呼吸発作は一般的な原発性無呼吸の経過であったと考えられる。一方、日齢57以降に発生した無呼吸発作は、哺乳・呼吸運動そのものが未熟であるための偶発的症候である可能性も否定できないが、最終無呼吸発作から14日間症状を認めていなかったことや、修正37週を超えていること、症状がPPL投与開始のタイミングで再燃し、増量時も無呼吸発作が認められたことから、PPL投与を契機とした続発性無呼吸の可能性が考えられ、PPL投与と無呼吸発作との因果関係は否定できないと考える。

PPLは薬効および副作用報告からも呼吸中枢へ影響を及ぼすことは考えにくい³⁾。一方、非選択的 β 受容体遮断作用により、気管支収縮を引き起こす可能性がある³⁾。そのため今回PPL投与によって再燃した無呼吸発作の要因としては、PPLにより気道閉塞が惹起されたことにより続発性無呼吸発作が誘発された可能性が推測される。なお、無呼吸発作時は著しい心拍数の低下が伴われたが、安静時心拍数はPPL投与前後で大きな変動が認められないことから、この心拍数の低下はPPLの β 受容体遮断作用というより無呼吸発作に伴う徐脈であることが考えられる。その他 β 受容体遮断作用による血圧低下や低血糖症候といった影響は及ぼさなかった。

また今回、Naranjoスコア⁵⁾ではPPLと本有害事象の

臨床的な因果関係は強くないものの、可能性として否定されなかった。副作用とまでは言えないものの、貴重な情報であると考ええる。

過去の論文において乳児血管腫の症例にPPLを投与したいいくつかの研究では、一部の症例で修正40週未満の早産児へ投与されたが、無呼吸発作の有害事象は報告されていない^{8,9)}。一方、別の論文では、低出生体重や早産児は β 遮断薬の悪影響を受けやすい可能性が高かったことも報告されており、これらの研究の著者は、低出生体重児や早産児に β 遮断薬を使用する際は慎重に投与すべきであることや、特に無呼吸の既往のある児には慎重に使用すべきであることを示唆している^{10,11)}。

また、本症例ではPPLは標準的な維持量 (3 mg/kg/day) 未満の低用量にて治療効果が認められた。過去の論文においても、早産児・低出生体重児ではPPL2 mg/kg/dayを維持量とした報告が多く¹¹⁻¹³⁾、効果の面でもこれらの児に対する β 遮断薬は用量設定を慎重に行う必要があると考える。

結 論

乳児血管腫に対するPPL使用と無呼吸発作との因果関係が否定できない症例を経験した。一方、治療効果も認められたことから、早産児・低出生体重児では β 遮断薬の影響を効果・副作用の両面で正期産児に比べて受けやすいことが考えられる。乳児血管腫は早期産児・低出生体重児で頻度が高いことが報告されており、今後、ますますこれらの児の血管腫治療においてPPLを使用する機会は増えてくるかもしれない。そのため、これらの児の血管腫治療においてPPLを使用する際は、より慎重に使用開始時時期および用量について考慮すべきである。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はありません。

著者役割

木原理恵、高島伸也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ます。

謝辞

本論文に対し、有益なご助言をいただきました松下悠紀先

生 (九州医療センター小児科)、森久陽一郎先生 (九州医療センター形成外科) に深謝いたします。

参考文献

- 1) 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017 第2版 2017: 127-143.
- 2) ヘマンジオール[®]シロップ小児用0.375%添付文書 2019年7月改訂 (第2版)
- 3) ヘマンジオール[®]シロップ小児用0.375%インタビューフォーム2019年7月改訂 (第5版)
- 4) Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986; 3 (4) : 331-332.
- 5) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
- 6) 新生児医療連絡会. NICUマニュアル (第5版). 金原出版 2017; 260-264.
- 7) Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1097-1105.
- 8) Yi Ji, Siyuan Chen, Bo Xiang, Yang Yang, Liqing Qiu. Safety and tolerance of propranolol in neonates with severe infantile hemangiomas: a prospective study. *Sci Rep* 2017; 7: 1503.
- 9) Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 450-456.
- 10) Frost G, Relic J. Dangers of propranolol in preterm infants. *Australas J Dermatol* 2013; 54: 237-238.
- 11) Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F85-91.
- 12) 勝崎静香. 皮膚・肝臓に多発血管腫を認めた極低出生体重児の一例. *ネオネイタルケア* 2015; 28: 562-565.
- 13) 知識美奈, 今村 孝. MRSA皮膚炎を伴った巨大乳児血管腫に対してpropranolol内服が著効した早産低出生体重児. *日産婦新生児血会誌* 2017; 27: 32-33.

[原 著]

Omegaven[®] 分注後の細菌汚染リスクと肝機能改善効果

渡邊 蘭¹⁾, 今井 季布子¹⁾, 岩下 智子¹⁾, 榎本 弘美¹⁾, 土屋 雅勇¹⁾, 森田 清子²⁾,
伊藤 直樹²⁾, 三牧 正和²⁾, 石岡 茂樹³⁾, 細田 利史³⁾, 小松 和典⁴⁾, 古川 泰司⁴⁾,
渡部 多真紀^{1,5)}, 河村 剛至^{1,5)}, 安野 伸浩^{1,5)}

1) 帝京大学医学部附属病院薬剤部, 2) 帝京大学医学部附属病院小児科, 3) 帝京大学医学部附属病院小児外科,
4) 帝京大学医学部附属病院中央検査部, 5) 帝京大学薬学部病院薬学研究室

Bacterial contamination risk and liver function improvement after dispensing Omegaven[®]

Ran Watanabe¹⁾, Kinuko Imai¹⁾, Tomoko Iwashita¹⁾, Hiromi Enomoto¹⁾, Masao Tsuchiya¹⁾, Kiyoko Morita²⁾,
Naoki Ito²⁾, Masakazu Mimaki²⁾, Shigeki Ishioka³⁾, Toshifumi Hosoda³⁾, Kazunori Komatsu⁴⁾, Taiji Furukawa⁴⁾,
Tamaki Watanabe^{1,5)}, Takeshi Kawamura^{1,5)}, Nobuhiro Yasuno^{1,5)}

- 1) Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital
2) Department of Pediatrics, Teikyo University Hospital
3) Department of Pediatric surgery, Teikyo University Hospital
4) Department of Central Inspection, Teikyo University Hospital
5) Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharma-Science, Teikyo University

要旨

ω 3系脂肪乳剤 (Omegaven[®]) は、長期の静脈栄養に依存した新生児に多く合併する静脈栄養合併胆汁うっ滞 (parenteral nutrition associated cholestasis : PNAC) や腸管不全関連肝機能障害 (intestinal failure associated liver disease : IFALD) の治療に対し有効性が報告されている。当院でもIFALDをきたした患児に対し、 ω 6系脂肪乳剤 (イントラリボス[®]) からOmegaven[®]への投与変更を行うこととなった。しかし、本薬剤は未承認医薬品であり、費用も高額で流通も不安定のため分注して使用せざるをえないが、脂肪乳剤のため細菌等による汚染のリスクが高い。そこで本研究ではOmegaven[®]分注後の細菌学的検査を行った。滅菌済みシリンジにOmegaven[®]を分注し、これを検体とした。分注した検体を冷暗所4℃、14日間保存し、血液寒天培地を用いて経時的に培養した結果、細菌は検出されなかった。また、Omegaven[®]を使用後、AST・ALT・T-Bil・D-Bilの改善が認められ、薬剤投与による副作用も起こらなかった。本症例のOmegaven[®]投与に関して、分注後の細菌汚染はないと考えられ、患児の肝障害に対して有効性が認められた。

キーワード： ω 3系脂肪酸，多職種連携，IFALD，短腸症候群，中心静脈栄養

緒 言

短腸症候群や多発性小腸閉鎖などの腸管より十分な栄養を吸収できない新生児において、経静脈栄養は必要不可欠な栄養供給源である。しかし、このような新生児に対して、長期にわたる経静脈栄養の施行や必須脂肪酸の補充として使用される ω 6系脂肪酸乳剤 (イントラリボス[®]) は、静脈栄養合併胆汁うっ滞 (parenteral nutrition associated cholestasis : PNAC) や腸管不全関連肝機能障害 (intestinal failure associated liver disease : IFALD) を引き起こすリスク因子の1つであり、これらの病態は新生児の生命予後を悪化させる¹⁾。一方で、魚油由来の ω 3系脂肪乳剤 (Omegaven[®]) には、PNACやIFALDを改善させるという報告がある^{2,4)}。

当院においても長期の経静脈栄養の施行によりIFALDをきたした多発性小腸閉鎖の患児に、必須脂肪酸の補充と肝機能改善を目的にOmegaven[®]の投与が行われることとなった。しかし、本薬剤は国内未承認医薬品であり、海外から輸入する際、物流が不安定であるため薬剤確保までの待機期間が生じることや高額な医薬品であること⁵⁾、さらに万が一副作用が生じた場合は、副作用被害救済制度の適応にならないことなどが、使用する際の障害となっている。また新生児の場合、1日分の使用量が数十mLと少量であり、上記の理由により1瓶を分注して使用せざるを得ないが、本薬剤は脂肪乳剤であるため細菌等による汚染のリスクが高い。しかしながら、

われわれが知る限りにおいて分注後の製剤の安全性に関する報告はない。そこでOmegaven®分注後の製剤の細菌学的検査を行い、投与する際の薬剤安全性の検証と、Omegaven®投与前後における肝機能の評価および投与後の副作用モニタリングを行った。

対象と方法

1. 症 例

母は39歳で経産婦、在胎週数32週2日に胎児徐脈を認めたため、緊急（Grade A）帝王切開施行となった。早産・極低出生体重児の二絨毛膜二羊膜双胎の第2子で、出生体重1,309gアプガースコア1分値2点/5分値2点であった。出生後、多発性小腸および大腸閉鎖のため複数回手術を実施し、残存小腸は30 cm以下の短腸症候群と診断された。そのため中心静脈栄養が開始となり、生後4日目から必須脂肪酸補充の目的でイントラリポス®の投与を開始したが、しばらくしてIFALDを引き起こしたため、生後82日目にOmegaven®が投与開始となった。

イントラリポス®は1.1 g/kg/dayで開始し、1.8 g/kg/dayまで増量したが、肝障害をきたしたため減量せざるを得ず、その後は0.5 g/kg/dayで投与が行われた。Omegaven®は患児の耐性を評価するため、最初の5日間は0.5 g/kg/dayから開始し、その後1 g/kg/dayで投与が行われた（図1）。

2. 方 法

1) Omegaven®購入

Omegaven®は国内未承認医薬品のため、投与にあたっては当院の未承認新規医薬品等評価委員会の承認を受け、患者家族からインフォームドコンセントを得た後、購入した。購入費用は、100 mL/瓶10本セット、送料、薬監証明手数料を併せて98,000円であった。

2) 調製および保存

Omegaven®は、薬剤部室内クリーンブース内（空気

清浄度 Class100）のクリーンベンチで分注を行った。操作前にクリーンベンチ内を消毒用エタノールで清掃し、ブースに持ち込むものの全てをエタノールで清拭した。滅菌済シリンジに必要量を分注し、シリンジの先に孔径1.2 μmの脂肪製剤用輸液インラインフィルター（フタル酸ジ-2-エチルヘキシルを含むポリ塩化ビニルフリーのもの）を装着した後、ビニール袋に入れてシーラーで密封し、4℃以下の冷暗所で保存した。保存期間は14日間とした。コアリング対策（注射針をゴム栓に穿刺するとき、注射針のあご部によりゴム栓が削り取られ薬液に混入する現象）ではなるべく細い針が推奨されているが⁶⁾、脂肪乳剤であるため分注時は21Gの針を使用した。FDA（Food and Drug Administration）承認薬データベースにあるOmegaven®の医薬品情報では、投与時にインラインフィルター孔径1.2 μmをつけることが推奨されている⁷⁾。

3) 細菌学的検査

検体を用いて、分注0, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 14日後の培養検査および製剤の外観変化を経時的に確認を行った。培養は検体100 μLを血液寒天培地に滴下し、35℃、48時間、炭酸ガス培養（CO₂ 10%）を行った（n=7）。細菌判定は培地中の菌の検出の有無で評価し、検出されなかった場合は陰性、1個以上の検出の場合は陽性とした。分注後の使用期限は7日間としたため、経時的な変化を14日目まで確認した。

4) 臨床上的有効性

生後4日目からイントラリポス®の投与を開始し、生後82日目にOmegaven®へ変更した。イントラリポス®開始時より、定期的に肝機能検査値（AST, ALT, T-Bil, D-Bil）の評価を行った。また、成長の指標として体重測定を行った。Omegaven®の主な副作用として高トリグリセライド（TG）血症、感染リスクの高さが挙げられる。さらに投与後の薬剤の安全性の評価として副作用モニタリングを行った。高TG血症に関しては投与後の検査値TGの推移、感染リスクに対しての評価項目は検査値（CRP、白血球数）、発熱、静脈内カテーテル挿入部の浮腫または発赤とした。

結 果

1. 細菌学的検討

無菌操作にて分注を行い、4℃以下の冷暗所で保存したOmegaven®からは0, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 14日後までの全ての培養検査において細菌は全く検出されず、外観も変化は認められなかった。

2. 臨床上的有効性

ASTに関してOmegaven®投与前までは100–168 U/Lで推移しており、Omegaven®投与開始13日後に173 U/Lまで上昇したが、50日以降に60 U/L台まで下降した（図

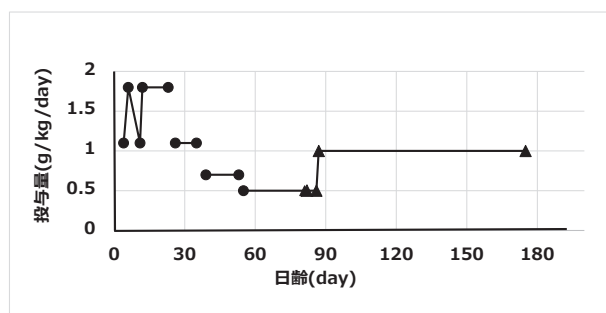


図1 必須脂肪酸製剤の投与量の推移

イントラリポス®を●で示し、Omegaven®を▲で示した。生後4日目から81日目まではイントラリポス®が77日間投与された。生後82日目にOmegaven®が投与開始となった。Omegaven®は最初の5日間0.5 g/kg/dayから開始し、その後1 g/kg/dayで投与された。

2). ALTに関しても同様に投与開始13日後に79 U/Lまで上昇したが、投与34日以後に31 U/Lまで下降し、改善を認めた(図3)。

T-Bilは一時9.4 mg/dLまで上昇したがOmegaven®投与34日以後は2 mg/dL以下を推移した(図4)。D-Bilは投与前には4-6 mg/dL台を推移していたが、Omegaven®に変更後27日目以後は1 mg/dL以下を保つことができた(図5)。

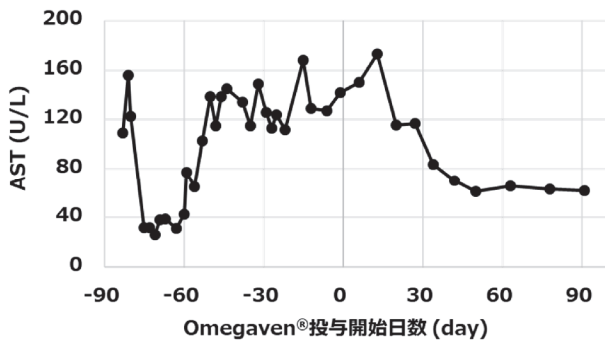


図2 Omegaven®開始前後のAST (U/L) の値
生後4日目から81日目まではイントラリポス®が7日間投与された。生後82日目にOmegaven®が投与開始となった。

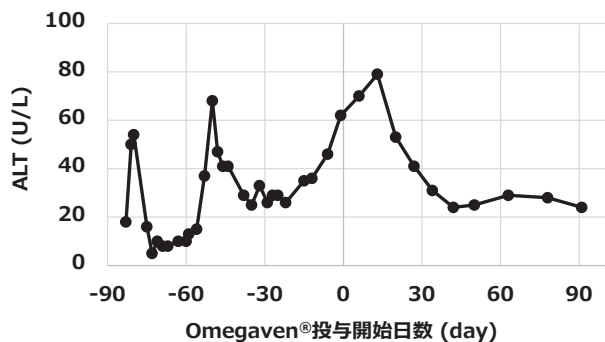


図3 Omegaven®開始前後のALT (U/L) の値

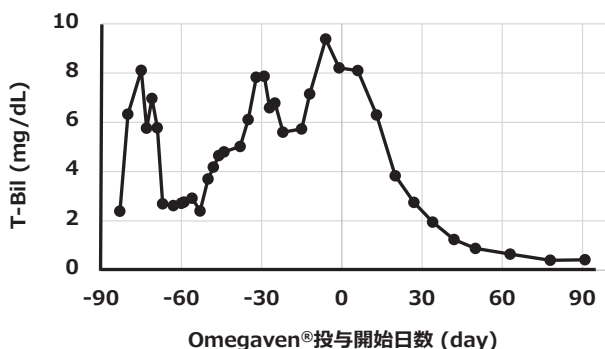


図4 Omegaven®開始前後のT-Bil (mg/dL) の値

副作用モニタリングでは、本症例においてOmegaven®投与後のTGの値は基準値から大きく逸脱はしなかった。感染リスクの評価では、検査値(CRP、白血球数)の大きな上昇はなく、長期化する発熱はなかった。また静脈内カテーテル挿入部の浮腫または発赤もみられなかった。

またOmegaven®の医薬品情報に有害事象として記載されている頻度の高い症状は、嘔吐、アジテーション、徐脈、無呼吸、紅斑、発疹、膿瘍などがある。

本症例では投与期間中に嘔吐、アジテーション、徐脈、無呼吸の症状を認めた。しかしながら、これらはいずれも未熟性に起因するものと考えられ、Omegaven®の副作用との因果関係は否定的であった。

成長の指標とした体重の推移(図6)は、出生時は1,309gで、生後71日目に1,971gまで増えたが、その後77日目に1,885gに減少した。生後82日目にOmegaven®に変更後は、体重変化はやや横ばいを経て105日目に2,052gに到達し、その後は順調に体重が増えた。

考 察

今回われわれは、Omegaven®分注後の細菌学的検査を行い、臨床的な有効性と副作用をモニタリングし、分

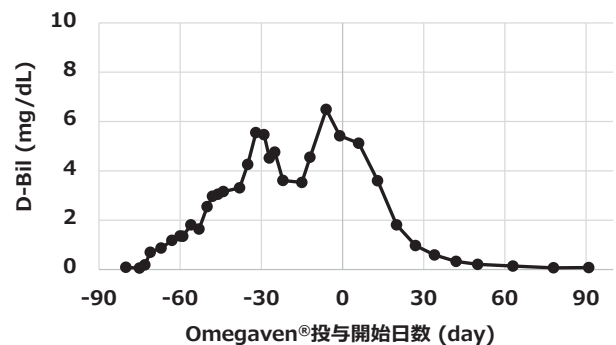


図5 Omegaven®開始前後のD-Bil (mg/dL) の値

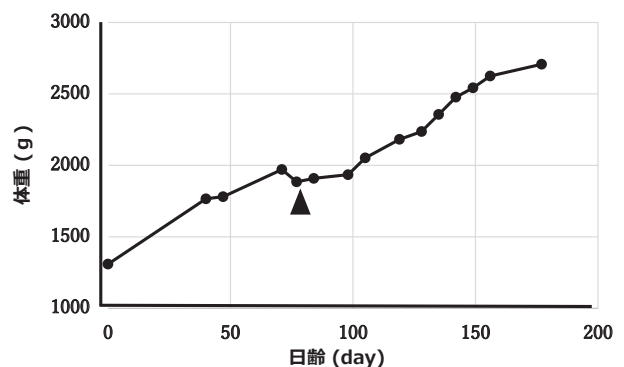


図6 出生後からの体重の推移

生後4日目から81日目までイントラリポス®を投与し、82日目以降はOmegaven®に変更した。82日目を図の▲で示した。

注後の薬剤が有効、かつ安全に使用できることを証した。

Omegaven[®]分注後の検体は、血液寒天培地を用いた炭酸ガス培養で検査を行った。結果、検体から臨床上前問題となる細菌感染の病原微生物は何も検出されなかったため、本調製法による細菌汚染はないと考えられた。

Omegaven[®]分注後の保存管理に関しては、シリンジの先に脂肪製剤用輸液フィルターを装着して保存した。これにより冷所保存中の温度変化で発生した空気をエアバント膜から排出することで空気塞栓を防ぐことができ、また孔径以上の大きさの微小異物（真菌等）の除去が可能である。さらに、海外製品であるOmegaven[®]のバイアルのゴム栓は、非常にコアリングしやすく、万が一コアリングを起こした場合もフィルターによって除去ができ有用である。

IFALDの治療における肝機能改善効果に関しては、 ω 6系脂肪酸投与の制限と ω 3系脂肪酸投与の両方が影響した可能性が考えられる。 ω 6系脂肪酸は、体内でアラキドン酸（ARA；arachidonic acid）を経て、シクロオキシゲナーゼ（COX；Cyclooxygenase）とリポキシゲナーゼ（LOX；lipoxygenase）などによる代謝を受けるとCOX系からはプロスタグランジンやトロンボキサン、LOX系からはロイコトリエンが産生される。これらは炎症反応の初期における血管透過性の亢進や好中球の活性化において中心的役割を果たす炎症性脂質メディエーターであり⁸⁾、IFALDの発症に寄与している可能性が考えられる。また、マウスを用いた実験において、植物ステロールが核内受容体farnesoid X receptor（FXR）の作用を阻害することで胆汁うっ滞の原因となることが報告されている⁹⁾。肝臓において、核内受容体FXRは胆汁酸のセンサーとして機能していると考えられており、肝の胆汁酸濃度が高まると核内受容体FXRが胆汁酸を感知し、胆汁酸の生合成を負にフィードバック制御する¹⁰⁻¹¹⁾。イントラリス[®]の原料であるダイズ油に含まれる植物ステロールが核内受容体FXRの作用を阻害することで、胆汁酸の生合成の制御が効かなくなる。そのため、胆汁うっ滞を引き起こすことも、IFALDの要因の1つとして考えられる。

一方、 ω 3系列の脂肪酸は、 ω 6系列の炎症性アラキドン酸カスケードに拮抗的に作用することに加え、 ω 3系脂肪酸由来の抗炎症性代謝物（レゾルビン、プロテクチン）が生成されることで積極的な抗炎症作用が発揮されることが考えられている¹²⁾。

その他のIFALDのリスク因子として、長期の静脈栄養状態、未熟児、低出生体重、バクテリアルトランスロケーションなどが挙げられる¹³⁾。IFALDは単独の病因ではなく、複数の病因が関与することによって発症すると認識されており、本症例の患児もそれらの多くが該当する。

IFALDに対するOmegaven[®]の有効性は多くの症例が

報告されているが²⁻⁴⁾、本剤の投与開始のタイミングが遅れ、肝不全が進行してしまうと効果が認められなかったという報告もあることから¹⁴⁾、待機時間の長さが臨床上で問題となっている。Leeらの報告¹⁵⁾では、高Bil血症を発症した生後11か月の女児に対し、発症後3ヵ後に複合脂肪乳剤からOmegaven[®]に切り替えた後、開始60日後にD-Bil値の低下が認められ、90日後にはIFALDは完全に消失したとある。また、IFALDを発症した生後1か月の男児でも、発症後5ヵ月目にOmegaven[®]治療が開始となり、その後投与5ヵ月後にIFALDが消失している。

本症例でも、患児がIFALDと診断されてからOmegaven[®]投与開始に至るまで1ヵ月以上の時間がかかっていたが、投与開始後30から50日でAST・ALT・T-Bil・D-Bilの改善が認められた。本症例はLeeらの報告よりもOmegaven[®]開始までの待機時間が短く、結果として効果が認められるまでに要した時間も短かった可能性が考えられる。IFALDが進行すると不可逆的肝不全をきたし、移植治療でしか救命できないため¹⁶⁾、上記のことからも早期の予防・治療が非常に重要であると考ええる。

今回、希少疾患であるため1症例の実施であったが、未承認薬の無菌調製を経て良好な臨床結果が得られた。薬剤師は薬の調製および副作用モニタリングの他、病棟スタッフへの薬の勉強会の実施や両親へのOmegaven[®]の服薬指導などを行い、患児の薬学的管理および指導を中心とした医療安全の確保と薬による副作用の重篤化回避に貢献した。臨床検査技師は分注後に経時的に細菌学検査を行い、製剤の安全性確保に貢献した。看護師はハイリスクの患児に対し身の回りのケアを行い、小児外科医は適切な手術、新生児科医は診断と病態の評価などを行い、それぞれの職種での専門性を活かしたチーム医療を実施することができた。特にカンファレンス等における多職種間で活発な意見交換が速やかに治療を進める上で有用であったと考える。症例数が増えた場合でも計画的に安全かつ速やかにOmegaven[®]への投与変更を行うため、多職種間の連携を考慮した綿密な工程の計画を構築することが重要である。

Omegaven[®]は国内未承認医薬品であるが、IFALDに対する有効性は高く、既存の医薬品を用いた療法が国内にないことから医療上の必要性は高い。本剤が適切な薬価で国内に流通し、小児の静脈栄養に日常的に使用ができるよう早期の承認が望まれる。

結 論

Omegaven[®]を無菌操作にて分注した後14日間は細菌汚染がなかった。

またOmegaven[®]を使用後、AST・ALT・T-Bil・D-Bilの改善が認められた。

今回、Omegaven[®]の使用にあたり、多職種がチーム医療の中で専門性を発揮することで患者の治療に貢献できた。

利益相反の開示

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

渡邊蘭は、研究の着想と企画、データの取得、分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

本研究の実施にあたり、本研究にご参加いただいた患者・家族の皆様より貴重なデータを賜りました。また当院でのOmegaven®の開始にあたり、有益な御助言をいただきました東京大学医学部附属病院、昭和大学江東豊洲病院、県立広島病院、大阪市立大学医学部附属病院の薬剤部の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 深堀 優, 田中芳明, 浅桐公男, 他. IFALDの臨床. 小児外科 2016; 48: 7-10.
- 2) 兼重昌夫. 新生児PNACに対する ω 3系脂肪酸製剤の効果. 小児外科 2016; 48: 96-99.
- 3) 天江新太郎. 短腸症候群と ω 3系脂肪乳剤. 外科と代謝・栄 2015; 49: 5-15.
- 4) Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics 2008; 121: e678-686.
- 5) 横田直樹. わが国未承認薬である ω 3系脂肪酸製剤の臨床使用上の注意点と課題—当院での経験をふまえて—. 小児外科 2016; 48: 81-85.
- 6) 後藤隆志. 静注液バイアルで発生したコアリングとその防止法の検討. 日歯麻誌 2018; 46: 52-54.
- 7) Food and Drug Administration. 「HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OMEGAVEN (fish oil triglycerides) injectable emulsion, for intravenous use」
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/0210589s0001bledt.pdf (accessed 2020-3-3)]
- 8) 和田 基. 大豆油由来脂肪乳剤の問題点. 外科と代謝・栄 2017; 51: 73-76.
- 9) El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. Sci Transl Med 2013; 5 (206) : 206ra137.
- 10) 最上 (西巻) 知子. 核内受容体FXR: 胆汁酸と関連代謝物による活性制御と創薬への可能性. 臨化 2017; 36: 197-204.
- 11) 大野雅恵. コレステロール代謝に関わる受容体Farnesoid X Receptorの 解 析. YAKUGAKU ZASSHI 2008; 128: 343-355.
- 12) 有田 誠. 脂肪酸バランスと炎症の制御. 静脈経腸栄養 2013; 28: 23-26.
- 13) Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today?. Gastroenterology 2016; 130: S70-77.
- 14) 設楽佳彦, 高橋尚人, 真船 亮, 他. 術後腸管不全合併肝障害に対して ω 3系脂肪製剤を使用した超低出生体重児の2例. 日周産期・新生児会誌 2015; 51: 306-312.
- 15) Lee S, Park HJ, Yoon J, et al. Reversal of Intestinal Failure-Associated Liver Disease by Switching From a Combination Lipid Emulsion Containing Fish Oil to Fish Oil Monotherapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 437-440.
- 16) 和田 基, 工藤博典, 天江新太郎, 他. IFALD (腸管不全合併肝障害) の病因と治療. 静脈経腸栄養 2012; 27: 1217-1222.

[原 著]

北海道道北地域における新生児・乳児の ビタミンD 欠乏状況とビタミンD 投与についての検討

野原 史勝¹⁾, 津田 淳希¹⁾, 芳賀 俊介¹⁾, 高橋はるか¹⁾, 浅井 霞¹⁾, 山木ゆかり¹⁾,
高橋 健太¹⁾, 高橋 弘典¹⁾, 土田 悦司¹⁾, 真鍋 博美¹⁾, 竹田津原野¹⁾, 佐藤 敬¹⁾,
白井 勝¹⁾, 沖 潤一¹⁾, 杉山 達俊²⁾, 青山 藍子²⁾, 二井 光磨²⁾, 岡本 年男²⁾,
長屋 建²⁾, 東 寛²⁾

1) 旭川厚生病院小児科, 2) 旭川医科大学病院周産母子センター

Vitamin D status and efficacy of early supplementation of vitamin D in neonates and infants
at Northern Hokkaido, Japan

Fumikatsu Nohara¹⁾, Junki Tsuda¹⁾, Syunsuke Haga¹⁾, Haruka Takahashi¹⁾, Kasumi Asai¹⁾, Yukari Yamaki¹⁾,
Kenta Takahashi¹⁾, Hironori Takahashi¹⁾, Etsushi Tsuchida¹⁾, Hiromi Manabe¹⁾, Genya Taketazu¹⁾, Takashi Sato¹⁾,
Masaru Shirai¹⁾, Junichi Oki¹⁾, Tatsutoshi Sugiyama²⁾, Aiko Aoyama²⁾, Mitsumaro Nii²⁾, Toshio Okamoto²⁾,
Ken Nagaya²⁾, Hiroshi Azuma²⁾

1) Department of Pediatrics, Asahikawa-Kosei General Hospital

2) Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University

要旨

高緯度・寒冷な地理的条件によりビタミンD (VitD) 欠乏のリスクが高い北海道道北地域にて、早産児を含む新生児・乳児延べ137名の臍帯血および血清25-hydroxyvitamin D (25OHD) 値を評価し、一部の早産児に対しVitDサプリメントの効果を検討した。早産児60名を含む新生児106名の臍帯血25OHD値は在胎週数、出生体重・プロポーシオン、季節にかかわらず著しく低値であり、全体の99%が12 ng/mL未満の欠乏状態、52%は測定感度未満であった。また生後5か月までの乳児期においても大半がVitD欠乏状態であった。VitD 400単位/日を投与した早産児13例の多くは20 ng/mL以上まで上昇したが、3例では十分な上昇がみられなかった。当地域における新生児のVitD欠乏は深刻であり、積極的なVitD投与が必要である。一方、その至適投与量についてはさらなる検討が必要である。

キーワード: ビタミンD欠乏, 25-hydroxyvitamin D, ビタミンDサプリメント, 早産児, 北海道

緒 言

ビタミンD (以下, VitD) は古くから知られる脂溶性ビタミンの1つであるが、近年では、主たる働きである

カルシウム・リン代謝、骨代謝以外にも、多彩な働きを有することが報告¹⁻⁶⁾ されるようになり、その重要性が再注目されている。VitDは主に紫外線により皮膚で合成されるほか、魚やキノコ類等から食餌性にも摂取される。しかし、胎児では母体からの経胎盤的な供給に完全に依存しているため、新生児のVitD動態は母体のVitD充足状況に強く影響を受ける^{7, 8)}。近年の紫外線防護意識の高まりや食生活の変化等に伴う妊婦のVitD欠乏・不足により新生児・乳児のVitD欠乏はまれではないことが報告⁹⁻¹¹⁾ されている。また、出生後の主なVitD摂取源となる母乳にはVitDの含有が少ないため^{12, 13)}、特に完全母乳栄養児ではVitD欠乏のリスクが高いことが知られている^{14, 15)}。早産児では、これらの要因に加え出生前の経胎盤移行が少ないこと、母体の切迫早産管理や児の入院治療のため紫外線暴露が少ないこと等により、さらにVitD欠乏のリスクが高い^{7, 16)}。欧米では、以前から早産児を含む新生児・小児に対して積極的なVitD投与が推奨されているが、その推奨量には国や推奨機関により大きな幅がある¹⁷⁻²⁰⁾。VitD欠乏状況は緯度・気候等の地理的条件、人種、文化・宗教等の条件により影響を受けるため、推奨投与量は各地域のVitD欠乏状況を考慮したものであることが望ましい。日本においては、2016年にVitD充足の評価として測定される血清25-hydroxyvitamin D (以下, 25OHD) が保険収載され、2014年に新

生児・乳幼児用VitDサプリメントが発売された。このように日本のVitDの臨床における進展は比較的最近であることから、新生児、特に早産児のVitD充足状態に関するデータは極めて少なく、また、早産児に対するVitD補充の効果について検討した報告は認められない。

そこで、国内でも最も高緯度・寒冷な地域に位置しVitD欠乏リスクが高いと考えられる北海道道北地域において、早産児を含む新生児および乳児のVitD欠乏状況を評価するとともに、一部の早産児に対しVitDサプリメントを投与し、その効果について検討した。

対象と方法

2018年1月～2019年8月に旭川厚生病院および旭川医科大学病院周産母子センターにて出生した新生児のうち、生後5か月までに血清25OHDを測定しえた児を対象とした。また、臍帯血25OHDが低値で、VitDサプリメント（BabyD200[®]、森下仁丹株式会社）400単位／日の投与後に25OHD値の再評価が行えた早産児については、その効果も検討した。対象の背景は診療録を後方視的に検討し、血清25OHD測定はSRL社に依頼し、CLEIA（Chemiluminescent Enzyme Immunoassay）法で行った。25OHD値は12 ng/mL未満を「欠乏」、12–20 ng/mL未満を「不足」と判断した²¹⁾。なお、25OHD値が測定下限4.0 ng/mL未満の場合には、4.0 ng/mLとみなし

て計算した。

統計学的検討は、Microsoft社のExcel[®]を用い、統計演算プログラムystat 2018[®]（医学図書出版社）で行った。連続変数は中央値（四分位範囲 Inter Quarterile Range；IQR）で示し、2群間の比較にはMann-Whitney U-test、VitD内服前後の25OHD値の変化についてはWilcoxon t-test、多群間の比較にはKruskal Wallis H-testを用いた。カテゴリ変数はChi square test、またはFisher exact probabilityにて評価した。また、変動各パラメーターの相関はSpearman順位相関係数で評価し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本研究は、旭川医科大学倫理委員会（承認番号：18288）および旭川厚生病院倫理委員会（承認番号：2019013）の承認を得て行った。

結 果

対象は延べ137名で、25OHDの測定時期は臍帯血106名、生後1か月11名、生後2か月12名、生後3～5か月8名であった。対象者のうち86名が早産児で、極低出生体重児が30名であった。臨床背景を表1に示す。臍帯血25OHD値は中央値4.0（IQR 4.0-6.3）ng/mLと著しい低値であり、全体の99%が欠乏状態、さらに全体の52%は測定感度未満であった（図1）。在胎週数や出生体重・プロポーシオン、出生した季節と臍帯血25OHD値に明

表1 各月齢群の背景と25OHD値

	臍帯血	生後1か月	生後2か月	生後3～5か月	
n	106	11	12	8	
在胎週数(週)	36.1 (34.5–38.3)	32.1 (29.7–33.6)	32.4 (30.3–37.7)	31.6 (29.8–34.3)	
体重(g)	2344 (2009–2879)	1546 (1158–1927)	1462 (1299–2363)	1575 (1052–1959)	
SGA児	14	2	6	1	
性別(男児)	53	5	9	3	
25OHD (ng/ml)					
全体	4.0 (4.0–6.3)	10.0 (4.0–11.2)	4.0 (4.0–10.0)	4.0 (4.0–14.0)	p=0.21
栄養別					p=0.36
n (母乳/混合/人工乳)	—	9 / 2 / 0	9 / 1 / 2	7 / 1 / 0	
母乳	—	10.7 (4.0–11.2)	4.0 (4.0–4.0)	4.0 (4.0–9.7)	
混合	—	9.4, 10.0	5.0	13.6	
人工乳	—	—	23.2, 31.7	—	
アルファカルシドール＋総合ビタミン剤(ビタミンD 100単位/日含有。生後1か月まで内服)の内服別					
n (内服群/非内服群)	—	6 / 5	5 / 7	1 / 7	
内服群	—	11.2 (10.8–11.4)	5.0 (4.0–7.1)	< 4.0	
非内服群	—	4.0 (4.0–4.0)	4.0 (4.0–11.4)	4.0 (4.0–12.5)	

※ median (IQR), 25OHD; 25-hydroxyvitamin D, SGA; small-for-gestational age

※ 混合栄養および人工乳栄養児の25OHD値、生後3～5か月の内服群 25OHD値は例数が少ないため生データで示す。

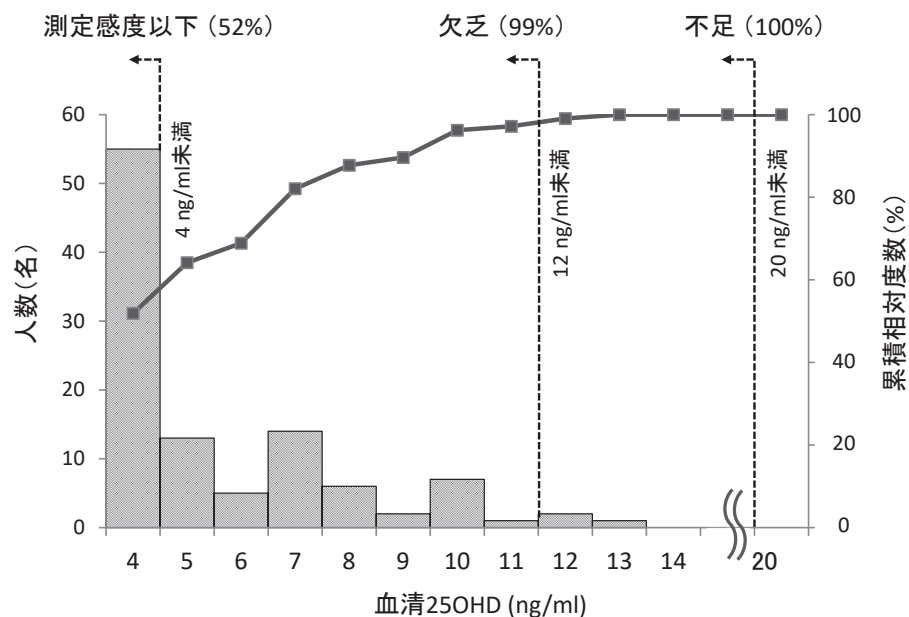


図1 全対象児の臍帯血25OHD値の分布
第1縦軸は各群の人数(名), 第2縦軸は累積のパーセンテージ(%)を示す。著しい低値を示しており, 全体の99%が欠乏状態, さらに全体の52%は測定感度未満であった。

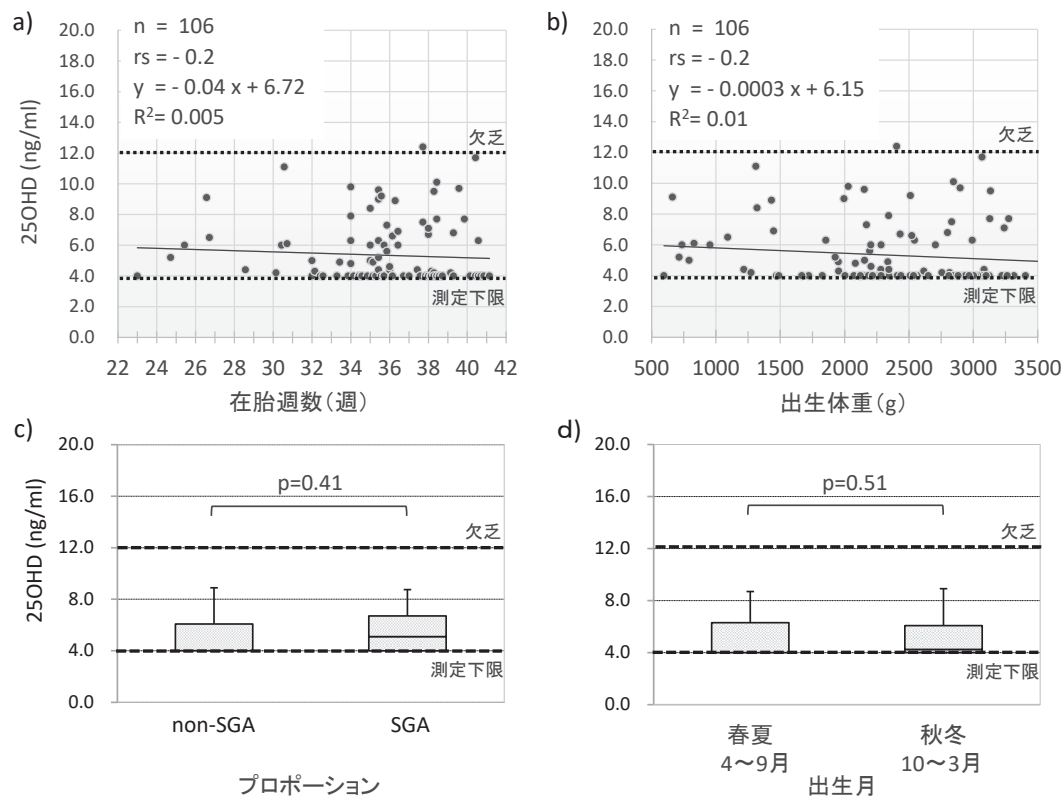


図2 臍帯血25OHDと在胎週数・出生体重および出生月の関係
(a) 在胎週数, (b) 出生体重, (c) プロポーション, (d) 出生月いずれも臍帯血25OHDとの関連を認めなかった。

らかな関連は認められなかった（図2a-d）。生後1か月以降に測定した31名の血清25OHD値は、生後2か月測定で完全人工乳栄養児2名および生後3～5か月測定で混合栄養児1名以外は栄養方法にかかわらず全ての時期において欠乏状態だった。アルファカルシドール（アルファロール[®]）内服群全例が生後1か月まで総合ビタミン剤（VitD 100単位／日含有）を内服していたが、25OHD値の十分な上昇はなく、以降、アルファカルシドール単剤内服時には非内服群と同様に低値であった（表1）。

臍帯血25OHD低値であった児のうち、サプリメントVitD 400単位／日を投与し、血清25OHD値を再検査した早産児は13例であった。在胎期間の中央値は33.3週（30.1–35.1週）、出生体重の中央値は1470g（1273–2084g）で、内服開始時期の中央値は日齢9、25OHD値の再検時期は生後3か月であった（表2）。25OHD値は臍帯血4.9（4.2–5.6）ng/mLに対し再検時20.9（19.1–22.9）ng/mLと有意な上昇を認めた（ $p=0.002$ ）が、VitD内服後も25OHD<12 ng/mLの例を3例認めた（図3）。なお、13例全例において過剰を含む有害事象は認められなかった。

考 察

今回、われわれが行った検討では、早産児を含む対象児のほぼ全例が臍帯血にてVitD欠乏状態であり、また、全体の半数を超える児が測定感度未満と著しい低値であった。アジア圏や中東諸国はVitD欠乏が多い地域として知られている^{10, 22, 23}）が、当地域のビタミンD欠乏は国内外の報告と比較しても際立っている結果であった（図4）。臍帯血25OHD値は、母体血25OHD値と強く関連していることが報告^{7, 8}）されており、当地域の母体の多くがVitD欠乏状態にあることが示唆される。われわれが担う道北医療圏は国内で最も高緯度に位置してお

り、また、その中核都市である旭川市（北緯43°）の11月～1月の月間日照時間は40–70時間程度と非常に短く寒さも厳しい。5.5 μ g（220単位）のVitDを産生するために必要な日照暴露時間は、札幌市（北緯43°）において、7月の12時で4.6分、15時で13.3分に対し、12月の12時で76.4分、15時には2,741.7分（45.7時間）と報告されており³²）、当地域の冬季においては日照暴露によるVitD産生は期待できない状況であるといえる。一般的に血清VitD値は冬季に比べて夏季に高くなることが報告されている^{14, 15, 33}）が、今回の検討においては臍帯血25OHD値に季節差は認められず、年間を通して一様に低値であった。この理由は不明であったが、高緯度・寒冷な地理的条件および紫外線回避等による母体の慢性的VitD欠乏が大きな要因の1つであると考えられた。また、早産児は正期産児と比較しVitD欠乏のリスクが高いことも報告されている^{7, 16}）が、今回の検討では出生週数や出生体重・プロポーシオンによるVitD欠乏状況の差は認められなかった。当地域においては正期産児でも多くの児が著しいVitD欠乏状態にあったことが、その要因と考えられた。また今回の検討では、生後5か月までの乳児においても完全人工乳栄養の児を除き、全例がVitD欠乏・不足状態であった。出生後の児にとっては授乳がVitDの主な供給源となる。平成27年の「乳幼児栄養調査」³⁴）によると授乳期の栄養方法は、「母乳栄養」が生後1か月で51.3%、3か月で54.7%であり、「混合栄養」を含めると生後1か月96.5%、生後3か月89.8%と、多くの母親が母乳育児を実践していることが分かる。一般に母乳中のVitD含有量は少ないが、加えて当地域の母体自

表2 ビタミンD 400単位／日 内服児の背景

n	13
在胎週数(週)	33.3 (30.1–35.1)
体重 (g)	1470 (1273–2084)
SGA児	3
性別(男児)	5
内服開始日齢	日齢 9 (日齢 8–9.8)
再検月齢	3か月 (3–4か月)

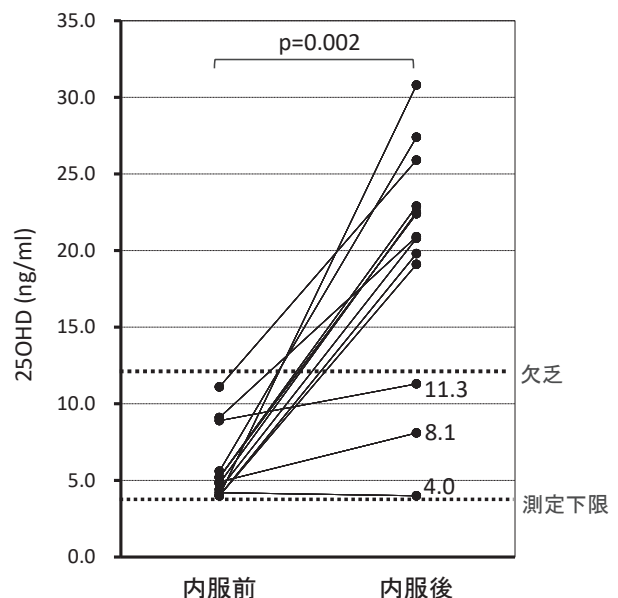


図3 ビタミンD 400単位／日 内服前後の25OHD値の変化
臍帯血に比べ、有意な上昇を認めた。一方で、VitD内服後も欠乏状態の例を3例認めた。

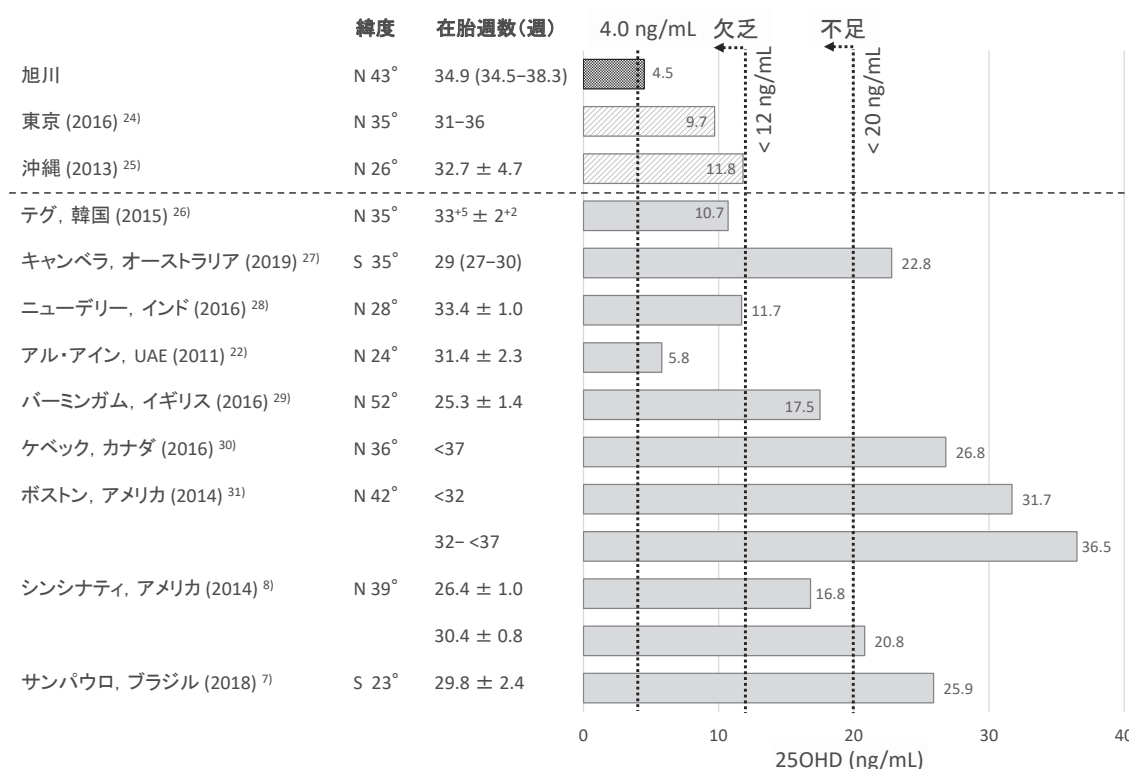


図4 早産児の出生時25OHD値に関する報告

当地域のビタミンD欠乏は国内外の報告と比較しても際立っている結果であった。

身のVitD欠乏は相当数存在すると推察され、授乳による児のVitD摂取はほとんど期待できないと思われる。皮膚がんへの懸念から乳幼児の紫外線曝露を回避する傾向とも相まって、当地域では出生後もVitD欠乏状態が持続したものと考えられた。したがって、当地域においては出生時からの積極的なVitD投与が必要となる児は極めて多いものと考えられた。

これまで日本において新生児・乳幼児に投与可能なVitDは活性型VitD製剤であるアルファカルシドールのみであった。しかし、本剤は、活性型製剤であるがゆえに即効性があり治療としては有用である反面、過剰となりやすく、また中止により作用が消失しやすいため日常的なVitD補充の用途には適していなかった。2014年に新生児・乳幼児用の天然型VitDサプリメントが発売され、日本においてもようやくこれらの児へのVitD補充が可能となった。しかし、本邦における新生児・乳児に対するVitDサプリメントの効果については十分なデータはなく、特に早産児に関するデータは皆無である。欧米においては、以前から新生児・乳幼児に対するVitDサプリメントが推奨されているが、その推奨量は200-1000単位/日と大きく幅がある¹⁷⁻²⁰⁾。前述のようにVitD欠乏状況は、地理的条件や人種、文化・宗教等により大きく異なる。そのため、これらの推奨量を、日本、さら

にはVitD欠乏がより著明な当地域においてそのまま流用することには注意を要し、各地域のVitD欠乏状況に応じた適切な投与量の検討が必要であると考えている。今回の少数例の検討では、VitD欠乏状態の早産児に約3ヵ月間サプリメントVitD 400単位/日を投与することで、多くの児が血清25OHD>20ng/mLに達した一方で、VitD欠乏状態が持続した児もみられた。十分な効果がみられなかった要因として、投与量が不十分であった可能性や内服コンプライアンスの問題が考えられるが、VitD投与に対する反応性には遺伝的な素因も報告³⁵⁻³⁷⁾されている。以上を解明するために、今後はより大規模な臨床研究を行う必要があると考えられた。

結 論

当地域で出生した児は、新生児期・乳児期を通して在胎週数、出生体重、季節に関係なく、ほぼ全例が著しいVitD欠乏状態にあった。VitD欠乏状態の早産児を対象としたサプリメントVitD 400単位/日投与では、過剰なく有意な25OHD値の上昇が認められたが、一部でその効果が不十分な児もみられた。そのため、VitDの至適投与量および投与期間等についてはさらなる検討が必要である。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

野原史勝は研究の着想と企画、データの取得、分析、解析の実質的な貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。

文 献

- 1) Sava F, Treszl A, Hajdú J, et al. Plasma vitamin D levels at birth and immune status of preterm infants. *Immunobiology* 2016; 221: 1289-1292.
- 2) Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, Abdel-Azeem ME, Marian GS. Neonatal and Maternal 25-OH Vitamin D Serum Levels in Neonates with Early-Onset Sepsis. *Children* 2017; 4: E37.
- 3) Agrawal A, Gupta A, Shrivastava J. Role of Vitamin-D Deficiency in Term Neonates with Late-Onset Sepsis: A Case-Control Study. *J Trop Pediatr* 2019; 65: 609-616.
- 4) Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127: e1513-1520.
- 5) Al-Beltagi M, Rowiesha M, Elmashad A, Elrifay SM, Elhorany H, Koura HG. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 108-115.
- 6) Whitehouse AJO, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MMH, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012; 129: 485-493.
- 7) Kassai MS, Cafeo FR, Affonso-Kaufman FA, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Vitamin D plasma concentrations in pregnant women and their preterm newborns. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 1-8.
- 8) Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, Smith C, Akinbi HT. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F166-168.
- 9) Nishimura K, Shima M, Tsugawa N, et al. Long-term hospitalization during pregnancy is a risk factor for vitamin D deficiency in neonates. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 103-108.
- 10) Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 615-620.
- 11) 高岡宣子, 長尾匡則, 梅澤光政, 西連地利己, 春山康夫, 小橋 元. 日本人の再生産年齢女性における血中ビタミンD濃度の分布. *日公衛誌* 2017; 64: 133-142.
- 12) við Streyms S, Højskov CS, Møller UK, et al. Vitamin D content in human breast milk: A 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 107-114.
- 13) 鈴木美紀子, 長田昌士, 藤原幾磨. 日本人母乳のビタミンD含量の実態 エコチル調査の追加調査より. *日周産期・新生児会誌* 2017; 53: 638.
- 14) Nakano S, Suzuki M, Minowa K, et al. Current vitamin D status in healthy Japanese infants and young children. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2018; 64: 99-105.
- 15) 富本和彦, 金城 学. 北日本の一地域における母乳栄養児のビタミンD充足状態評価. *日小児会誌* 2018; 122: 1563-1571.
- 16) Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res* 2014; 75: 75-80.
- 17) Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
- 18) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
- 19) Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131: e1676-1683.
- 20) Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85-91.
- 21) Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415.
- 22) Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatr Int* 2011; 53: 207-210.
- 23) Choi R, Kim S, Yoo H, et al. High prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant Korean women: The first trimester and the winter season as risk factors for Vitamin D deficiency. *Nutrients* 2015; 7: 3427-3448.
- 24) 小寺美咲, 九島令子, 打田優美, 他. 早産児における栄養と25水酸化ビタミンD血中濃度. *日周産期・新生児会誌* 2016; 52: 646.
- 25) 喜納陽子, 名嘉山興隆, 大庭千明, 大城達男. NICUに入院した新生児の25水酸化ビタミンD血中濃度. *日未熟児新生児会誌* 2013; 25: 363.
- 26) Park SH, Lee GM, Moon JE, Kim HM. Severe vitamin

- D deficiency in preterm infants: Maternal and neonatal clinical features. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 427-433.
- 27) Panda M, McIntosh J, Chaudhari T, Kent AL. Do Maternal Vitamin D Levels Influence Vitamin D Levels in Preterm Neonates? *Int J Pediatr* 2019; 2019: 8613414.
 - 28) Mathur NB, Saini A, Mishra TK. Assessment of adequacy of supplementation of vitamin D in very low birth weight preterm neonates: A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 429-435.
 - 29) Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2016; 174: 132-138.
 - 30) Morgan C, Dodds L, Langille DB, et al. Cord blood vitamin D status and neonatal outcomes in a birth cohort in Quebec, Canada. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 731-738.
 - 31) Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res* 2014; 75: 75-80.
 - 32) Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H. The solar exposure time required for vitamin D3 synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59: 257-263.
 - 33) Khuri-Bulos N, Lang RD, Blevins M, et al. Vitamin D deficiency among newborns in Amman, Jordan. *Glob J Health Sci* 2014; 6: 162-171.
 - 34) 厚生労働省. 平成27年度乳幼児栄養調査結果の概要. [<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000134208.html> (accessed 2020-02-26)]
 - 35) Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180-188.
 - 36) Barry EL, Rees JR, Peacock JL, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2133-2137.
 - 37) Moon RJ, Harvey NC, Cooper C, et al. Response to antenatal cholecalciferol supplementation is associated with common Vitamin D-related genetic variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2941-2949.

[原 著]

薬学実務実習生に対する新生児集中治療における 演習の取り組みとその評価

喜田 孝史, 松井 尚美, 中野 一也, 山下 大輔, 別府 博仁, 本田 芳久

独立行政法人国立病院機構京都医療センター薬剤部

Establishment and Evaluation of Exercises in neonatal intensive care for Pharmaceutical Students

Takashi Kida, Naomi Matsui, Kazuya Nakano, Daisuke Yamashita, Hirohito Beppu, Yoshihisa Honda

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

要旨

薬学教育モデル・コアカリキュラムでは「小児における薬物動態と薬物治療で注意すべき点を説明できる」という項目がある。しかし、薬学実務実習生（実習生）が実習期間内に小児領域、特に新生児集中治療に触れる機会は少ないと思われた。そこで、京都医療センターでは実習生向けの新生児集中治療における演習を行うこととした。今回、より充実した演習を行うことを目的に、実習生へアンケートを実施し、演習内容の評価を行った。その結果、病院実習前に行われる薬局実習期間内に小児薬物療法を学ぶ機会があった割合は45%であり、小児薬物療法に携わる病院での演習は有用であると考えられた。演習の満足度は高く、これは少人数で実施し、内容を講義ではなく病棟見学を中心に行ったからと考えられた。一方、一部実習生に内容を十分に理解してもらえなかったこと、実習生の興味と実務の必要性が一致していないなどの課題は、今後改善していく必要があると思われた。

キーワード：新生児集中治療室（NICU）、薬剤師、アンケート、実務実習

緒 言

京都医療センター（以下、当院）は、京都市（人口約150万人）の南東部、伏見区（人口約29万人）の中央部に位置する医療法病床数：600床、小児科を含む39診療科を標榜している高度総合医療施設である。当院はまた京都府より「地域周産期母子センター」に指定されており、低出生体重児や早産児にも対応できるように新生児集中治療室；NICU（Neonatal Intensive Care Unit）、新生児治療回復室；GCU（Growing Care Unit）をそれ

ぞれ6床有している。薬剤部では、産婦人科病棟と小児科病棟ならびにNICU・GCUを3名の薬剤師で担当している。

薬学生の教育施設でもあり、長期実務実習開始当初より薬剤部では薬学実務実習生（以下、実習生）の受け入れを積極的に行っている。薬学教育モデル・コアカリキュラム¹⁾のアウトカムの1つとして「低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児における薬物動態と、薬物治療で注意すべき点を説明できる」という項目があることから、2010年よりNICU・GCUを含めた病棟業務における薬剤管理指導の実習も行ってきた。しかしながら、NICU・GCUを含む病棟に配属された実習生以外は、小児領域に関わることが少なく課題となっていた。そこで、2019年度より薬学実務教育の一環として、実習生向けの新生児集中治療における演習を行うこととなった。今後の充実した演習を行うことを目的に、実習生のNICUに対する理解度調査と新生児を中心とした小児薬物療法に対する意識調査をアンケート形式で行い、演習内容の評価を行ったので報告する。

対象と方法

当院における2019年度第2期～第4期の実習生29名（第2期・第3期各10名、第4期9名）を対象とした。演習は2部制とし、前半はNICU担当薬剤師が全員対象に40分の講義を行い、後半は2組に分かれ、入れ替え形式で各25分、1組はNICUに関わる薬剤の課題に取り組み、もう1組はNICU病棟見学とした。講義の主な内容は、NICUの概要・発達薬理学的特徴・NICUで使用する薬剤の特徴や注意点・中心静脈栄養；TPN（Total Parenteral Nutrition）の調製や保護者への説明といった具体的なNICUでの病棟薬剤業務について（図1）とした。NICUに関わる薬剤の課題は、補液には何故糖濃度が高いものが選

扱われるかなど、過去病棟で質問を受けた内容についてとした。NICU病棟見学では実際に入院加療中の新生児のベッドサイドで現在使用されている薬剤内容を実習生と共に確認後、新生児特有の観察項目について討論し、模擬的にTPN調製を行った。

演習終了後、実習生に演習の内容と小児薬物療法についてのアンケートを実施した。アンケートの設問（表1）は合計9項目。選択肢をチェックする項目は8項目で選択式の設問で集計した。自由記載は演習への要望および感想の1項目であった。アンケートは無記名方式で行い、今回の調査の趣旨を明記し、自由意思で記載、調査票に回答することで同意とした。

結 果

アンケート回収率は100%であった。

演習の満足度（%）、難易度（%）および講義の時間比率（%）については図2に示す。演習の満足度は大変満足、やや満足を合わせた割合は90%と高かった。演習の難易度を普通と回答した割合は83%、講義の時間を適当と回答した割合が79%であった。

講義の中で興味深かった項目（複数回答可）の回答結果は表2に示す。NICUで使用する薬剤が90%と最も多く、次いでNICUでのTPNの実際（83%）、発達薬理学的特徴（69%）であった。一方、他職種、薬業連携の一環として行っている小児科への母体情報の提供、退院時

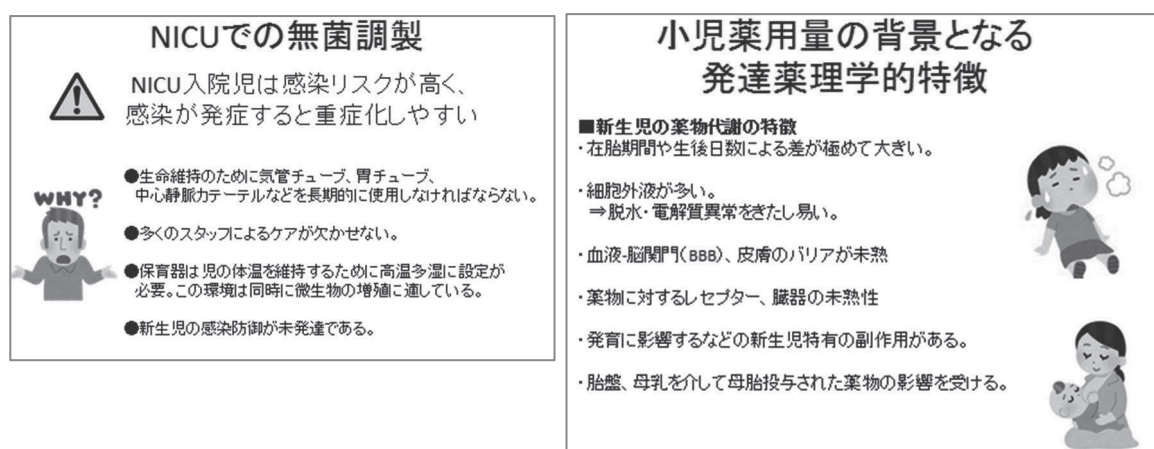


図1 講義資料例

表1 アンケート内容

①選択肢でチェックする項目(8項目)
・演習の満足度 1.大変満足 2.やや満足 3.普通 4.やや不満 5.不満
・演習の難易度 1.難しい 2.やや難しい 3.普通 4.やや簡単 5.簡単
・病棟見学と講義の時間配分(講義の時間について) 1.大変長い 2.やや長い 3.適当 4.やや短い 5.短い
・講義の中で興味深かった項目(複数回答可) NICUで使用する薬剤の特徴や注意点 NICUでのTPNの実際 発達薬理学的特徴 患者家族への指導 小児科への母体情報の提供 退院時の薬局への情報提供について
・NICUという言葉を実習前から知っていたか? 1.知っていた 2.知らなかった
・NICUでの薬剤師の活動について知っていたか? 1.知っていた 2.知らなかった
薬局にて小児薬物療法に触れる機会があったか? 1.有った 2.無かった
小児薬物療法に興味があるか? 1. 大変興味がある 2. やや興味がある 3. 普通 4. あまり興味が無い 5. 全く興味が無い
②自由記載(1項目)
演習に対する希望、感想

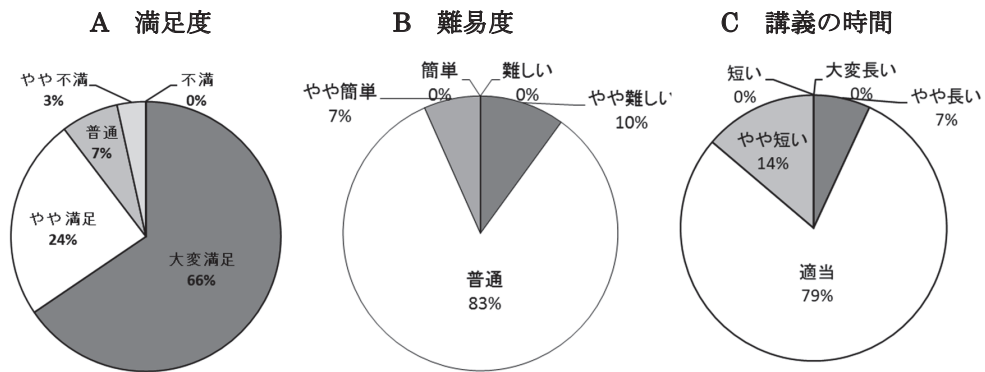
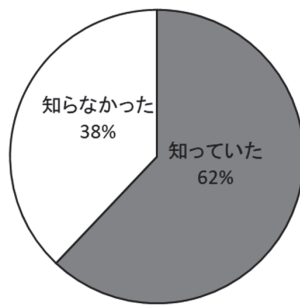


図2 演習の評価

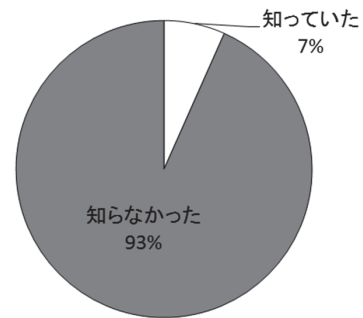
表2 講義の中で興味深かった項目（複数回答可）

	回答数(人)	割合 (%)
NICUで使用する薬剤の特徴や注意点	27	90
NICUでのTPNの実際	25	83
発達薬理学的特徴	20	69
患者家族への指導	15	52
小児科への母体情報の提供	10	34
退院時の薬局への情報提供について	3	10

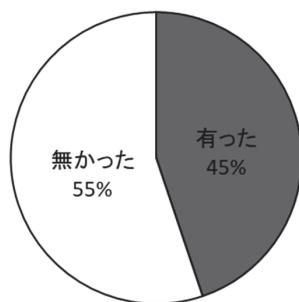
A NICU の病院実務実習前の認知度



B NICU での薬剤師活動の認知度



C 薬局での小児薬物療法を学ぶ機会



D 小児薬物療法への興味

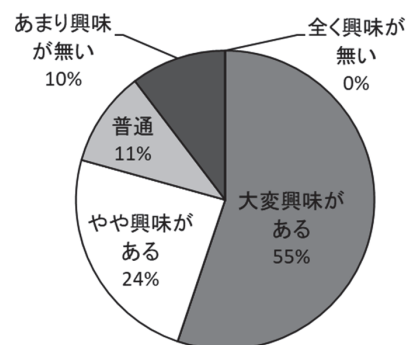


図3 小児薬物療法の認知・意識調査

の薬局への情報提供についてはそれぞれ34%, 10%であり、今回の演習では関心を引くことができなかった。

小児薬物療法の認知・意識調査については図3に示す。NICUという言葉が講義前から知っていた割合は62%であったが、NICUでの薬剤師の活動については7%であり、認知度が低いことが分かった。病院実習前の薬局実習期間で小児薬物療法を学ぶ機会があった割合は45%であり、病院での演習の必要性があることが分かった。また、回答者の多く(79%)が小児薬物療法に興味をもっていると回答しており、小児薬物療法の演習の需要が高いことが分かった。

アンケートの自由記載を表3に示す。「大学で習わない内容を学べて有意義であった」「少人数での見学形式で良かった」「点滴ルートが取りにくい新生児の配合変化の確認は重要と思った」「発達、成長も加えて考える必要があると思った」「内容が多くて理解が追いつかない、時間が足りない」などの意見がみられた。

考 察

今回、われわれは薬学実務教育の一環として実習生向けの新生児集中治療における演習を行うこととなった。演習を実施するにあたり、講義中心に比べて体験型の実習が有用との報告²⁾や講義による知識の定着率は5%程度との報告³⁾より、講義の時間は最小限に病棟見学の時間を90分中50分と多めに確保するよう心掛けた。また病棟見学においては少人数の方が質問しやすく、1人1人が深く考えられると思われたため、10名の実習生をさらに5名ずつの見学組と過去のNICUの症例の課題に取り組む組に分け、前後半入れ替わる形で実施した。その結果、図2に示すように実習生の満足度、理解度ともに高い結果が得られたと思われる。自由記載欄においては「質問しやすく少人数での見学形式が良かった」との感想も得られた。このことから演習は講義中心より少人数での見学を交えた体験型の方が良いと思われた。ただし、講義時間が短いと回答した実習生は「内容が多く、理解が追いつかない」との記載があった。また、講義の時間が長いと回答した実習生は「病棟見学の時間を増やしてほ

しい」との記載があった。限られた時間の中でより理解度、満足度を上げるためには演習実施前に課題に取り組んでもらい、講義は課題に対する実習生の回答を補助する形で必要最低限のみ行い、病棟見学の時間を確保するという方法がより適切であると考ええる。

講義はNICUに入院中の児を見る際に、病棟担当薬剤師の共通認識項目を中心に行った。講義の中で興味深かった項目の上位はNICUで使用する薬剤、NICUでのTPNの実際、発達薬理学的特徴であり、見学を通じて実習生自身が実感を伴った内容が結果に反映されたと思われる。一方、小児科への母体情報の提供、退院時の薬局への情報提供については他の項目に比べて関心を引くことができなかった。しかしながら、母体に投与した薬剤が、新生児にどのようなリスクを生じる可能性があるかを把握し、医師等に情報提供することは新生児の適切な薬物治療を行う上で不可欠である。当院では産婦人科と小児科を同じ薬剤師が担当しており、薬剤師ならではの視点とのことでカンファレンスなどでも重要視されている。また、NICUの低出生体重児では、極めて微量で正確な調剤が求められる。退院後も継続した薬物治療が必要な場合、病院内と同じ治療を実施してもらうために、当院での賦形剂量や倍散作成手順などの情報をかかりつけ薬局と共有することも必要である。このように、退院時の薬局への情報提供といった薬薬連携は今後さらに重要になってくると考える。実習生の関心を引くことができなかった項目は、実臨床では重要かつ必要であり、今後の演習は症例紹介や模擬患者への対応を協議してもらうなどの工夫が必要と考える。実習生にとって実習内容に興味をもてた実習は満足度の高い実習となると報告⁴⁾もあり、演習の満足度をさらに上げるためにも必要な工夫と思われる。

2019年度より病院と薬局が連携し、一貫した実習が行われるように、その枠組みが一部変更された。具体的には、以前は薬局実習と病院実習の間に数ヵ月の中断期間が入る場合があったが、2019年度より実習間の中断期間はなく、連続した期間で実施することとなった。当院の実習生は全員が薬局実習を受けた後に当院での実習に臨

表3 実習生の演習に対する要望や感想

アンケートによる学生意見(一部抜粋)
質問しやすく少人数での見学形式が良かった。
大学では触れることの無いことを学ぶことが出来て、有意義な時間であった。
発達や成長も加えて考える必要があると思った。
点滴ルートが取りにくい新生児の配合変化の確認は重要と思った。
NICUの子に使える薬が少ないことが分かった。今後医薬品の開発という分野で援助したいと思った。
NICUの子ども以外の講義も聞きたい。
病棟見学の時間を増やしてほしい。
内容が多くて、理解が追いつかない、時間が足りない。

むように変更となった。今回のアンケート結果では、薬局実習期間で小児薬物療法を学ぶ機会があった割合は45%であった。薬学モデル・コアカリキュラムのアウトカムの1つである「低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児における薬物動態と、薬物治療で注意すべき点を説明できる」の項目を達成するためには薬局実習のみでは難しく、この分野においても薬局と病院で連携した実習が必要であり、NICUならびに小児薬物療法に携わる病院での演習は有用であると考えられた。今後は、小児薬物療法の分野についても、実習が始まる前に薬局と病院とでそれぞれがどのように重点を置いて指導していくか協議していくことも考えていきたい。

最後に、今回の演習は実習生の意識の変革につながった例もあった。「点滴ルートが取りにくい新生児の配合変化の確認は重要と思った」と記載した実習生は、配合変化について、薬剤の添付文書やインタビューフォームに記載されていないとしても、薬剤配合によるpHの変動を考え、使用実績や文献を調べるなどして回答する必要性があることを以後の実習で意識していた。また、「NICUの子に使える薬が少ないことが分かった。今後医薬品の開発という分野で援助したいと思った」と記載した実習生は、小児に適応内で使用できる薬が少ないことを例えたTherapeutic Orphan（治療上の見捨てられた孤児）という言葉をもともと知っていた実習生であったが、演習を通じてより小児の医薬品開発の方向に進むことを意識したとのことであった。現状、当院においてもNICUを含む小児分野での薬剤師の役割や活動はまだ手探り状態であり、NICUの薬剤師の活動の認知度は7%と高いとはいえない。この分野での裾野を広げるという点

でも今回の演習は有用であったのではないかと考える。今後も改良を加えながら演習を継続していきたいと考える。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

喜田孝史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。松井尚美、中野一也、山下大輔、別府博仁、本田芳久は研究の着想と企画、データの分析、解析に実質的な貢献をし、論文の知的内容を改訂し、最終版を承認している。

文 献

- 1) 文部科学省: 薬学教育モデル・コアカリキュラム—平成25年度改訂版— (E 医療薬学～G 薬学研究)
[https://www.mext.go.jp/component/a_menu/education/detail/_icsFiles/afieldfile/2015/02/12/1355030_01.pdf (accessed 2020-02-05)]
- 2) 吉田陽子, 山下梨沙子, 田中亮裕, 他. 病院実務実習における模擬体験型治験実習の評価. 日病薬師会誌 2015; 51: 301-304.
- 3) 文部科学省: 薬学実務実習に関するガイドライン 平成27年2月10日 薬学実務実習に関する連絡会議
[https://www.mext.go.jp/content/1355408_01_2.pdf (accessed 2020-02-15)]
- 4) 渡邊美智留, 三原 潔, 小清水治太, 他. 病院実務実習の問題点の解析と改善策の提案. 日病薬師会誌 2010; 46: 1279-1283.

[原 著]

小児患者におけるお薬手帳の利用状況に関する実態調査

平塚 咲, 村社 計寿, 伊藤 幸, 木村 直也, 源川 良一

草加市立病院薬剤部

Investigation on the Utilization of Medication Notebook in Pediatric Patients

Saki Hiratsuka, Kazutoshi Murakoso, Sachi Ito, Naoya Kimura, Ryoichi Minagawa

Department of Pharmacy, Soka Municipal Hospital

要旨

お薬手帳は子どもの薬の情報を医療機関で共有するツールであるが、十分に活用されていない場合が見受けられた。そこで、お薬手帳の意義と役割が果たしているかどうかを明らかにする目的で、小児患者におけるお薬手帳の利用状況について調査を行った。調査期間と対象は、2018年4月16日から10月15日までに草加市立病院小児科病棟に入院し、薬剤師が面談を実施した服薬経験のある患児とした。調査項目は、お薬手帳を所持していた割合(所持率)、そのうちお薬手帳を持参していた割合(持参率)、薬剤アレルギー・副作用歴の有無とお薬手帳への記載の有無および持参薬の重複投与と併用禁忌の有無について後方視的に調査を行った。対象患児は376名であり、お薬手帳の所持率は90.7%、持参率は81.2%であった。薬剤アレルギー・副作用歴は14名に認められたが、お薬手帳に記載があった患児は6名であった。持参薬の重複投与や併用禁忌はみられなかった。お薬手帳の所持率および持参率は高く、子どものお薬手帳に対する保護者の関心は高いと考えられた。

キーワード：乳幼児、所持率、持参率、副作用歴、薬物相互作用

緒 言

お薬手帳は、患者の処方を一元管理することで、重複投与や相互作用を防ぐためのツールであり、薬局や病院で薬歴確認を行う際に有用である。診療報酬上では、「手帳」または「手帳等」と表記されており、経時的に薬剤の記録が記入でき、かつ「患者の氏名、生年月日、連絡先等患者に関する記録」「患者のアレルギー歴、副作用歴等薬物療法の基礎となる記録」「患者の主な既往歴等疾患に関する記録」を記録する欄がある薬剤の記録用の手帳を意味する¹⁾。お薬手帳に関する診療報酬上の評価

としては、平成12年に薬剤情報提供料1(15点)が新設され、お薬手帳の普及が始まった。乳幼児(6歳未満)に対しては、平成24年に乳幼児服薬指導加算(5点)が新設され、平成30年に12点が算定可能となった。乳幼児服薬指導加算の算定要件は、乳幼児に係る処方箋の受付の際に、体重、適切な剤形その他必要な事項等の確認を行った上で、患者の家族等に対して適切な服薬方法、誤飲防止等の必要な服薬指導を行い、確認内容および指導の要点について、薬剤服用歴の記録および手帳に記載すること¹⁾であり、乳幼児においてもお薬手帳の重要性が評価されている。

子どもの薬の管理は主に保護者によって行われており、お薬手帳は子どもの薬の情報を医療機関で共有する重要なツールである。小児科病棟においても、お薬手帳は散剤や水剤が中心となる乳幼児の持参薬(入院時に持ってきた薬)の用量を確認するために有用である。しかし、小児科病棟で薬剤管理指導業務を行う中で、薬の使用経験はあるがお薬手帳を持っていない、お薬手帳を持っているが入院時に持参していない、薬剤アレルギー歴があるがお薬手帳にその記載がない等、お薬手帳が十分に活用されていない場面が見受けられた。

お薬手帳に関する利用状況、意識調査および有用性や活用例については過去に数多くの文献が報告されており、館らが文献レビューとして報告している²⁾。これらの報告の多くは成人を対象とした調査であり、一部対象患者群として乳幼児や小児を含む調査はあるが^{3,5)}、乳幼児や小児のみを対象とした調査は見受けられない。お薬手帳の意義と役割は、「利用者自身が、自分の服用している医薬品について把握するとともに正しく理解し、服用した時に気付いた副作用や薬の効果等の体の変化や服用したかどうか等を記録することで、医薬品に対する意識を高めること」および「複数の医療機関を受診する際および薬局にて調剤を行う際に、利用者がそれぞれの医療機関の医師および薬局の薬剤師等にお薬手帳を提示す

ることにより、相互作用や重複投与を防ぎ、医薬品のより安全で有効な薬物療法につなげること」⁶⁾であり、利用者自身がお薬手帳の意義と役割を理解し、常に携帯してもらうことが重要である。そこで、本研究では、草加市立病院（以下、当院）小児科病棟入院患児において、お薬手帳の意義と役割がどの程度果たしているか調査を行った。

方 法

1. 調査対象および期間

当院小児科病棟では医師からの服薬指導依頼に基づいて基本的に全ての入院患児に対して面談を行っている。しかし、病棟薬剤師が不在となる土曜日、日曜日および祝日の間に入院して退院した患児や、保護者の付き添いがなく、患児との意思疎通が困難な場合は面談を行っていない。そのため、調査対象は当院小児科病棟に入院し、薬剤師が面談を実施した患児とした。当院では15歳以上の患者も小児科として入院する場合があるため、15歳以上についても調査対象とした。過去に薬の使用経験のない患児は除外した。調査期間は2018年4月16日から10月15日までの6ヵ月間とした。

2. 調査項目

調査項目は患児の年齢、入院区分（予定入院または緊急入院）、定期的な処方をする基礎疾患の有無、お薬手帳の所持・持参状況、お薬手帳の記載状況および持参薬における相互作用や重複投与（薬理作用が類似する場合を含む）の有無とした。さらに、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」⁷⁾を基に、患児の年齢を1歳未満、1歳以上7歳未満、7歳以上15歳未満、15歳以上に分類し、年齢区分ごとの予定入院と緊急入院の患児数について調査を行った。お薬手帳の記載状況は、お薬手帳の意義と役割である「利用者自身が、自分の服用している医薬品について把握するとともに正しく理解し、服用した時に気付いた副作用や薬の効果等の体の変化や服用したかどうか等を記録することで、医薬品に対する意識を高めること」について検討するために調査を行った。持参薬における相互作用や重複投与の有無は、お薬手帳のもう1つの意義と役割である「複数の医療機関を受診する際および薬局にて調剤を行う際に、利用者がそれぞれの医療機関の医師および薬局の薬剤師等にお薬手帳を提示することにより、相互作用や重複投与を防ぎ、医薬品のより安全で有効な薬物療法につなげること」について検討するために調査を行った。調査は電子カルテの薬剤管理指導記録、持参薬報告書および医師の診察記事より後方視的に行った。

1) お薬手帳の所持・持参状況

過去にお薬手帳を交付されたことがある割合（所持率）と、そのうち面談時にお薬手帳を持参していた割合（持

参率）について調査を行った。さらに、お薬手帳の所持率と持参率に影響を及ぼす要因として、入院区分、定期的な処方を要する基礎疾患の有無、および年齢が考えられたため、患児を入院区分で分けた場合、定期的な処方を要する基礎疾患の有無で分けた場合、および年齢区分で分けた場合の所持率と持参率について調査を行った。

2) お薬手帳の記載状況

面談時に薬剤アレルギー歴または副作用歴があった患児において、その内容の記載の有無について調査を行った。

3) 持参薬における相互作用や重複投与の有無

対象患児のうち、複数の医療機関から薬を処方されている患児をお薬手帳所持患児とお薬手帳未所持患児に分け、持参薬の中での併用禁忌と重複投与の有無について調査を行った。さらに、複数の医療機関から薬を処方されている患児の持参薬剤数と定期的な処方を要する基礎疾患の有無について調査を行った。

統 計

統計解析はStatcel4（（有）オーエムエス出版、埼玉）⁸⁾を使用した。予定入院と緊急入院の2群間におけるお薬手帳の持参率の比較、および定期的な処方を要する基礎疾患の有無におけるお薬手帳の所持率と持参率の比較には χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、草加市立病院倫理委員会の承認（承認番号：平成31年度7番）を得て実施した。

結 果

1. 対象患児

調査期間における入院患児は471名であり、面談を実施した患児は399名であった。そのうち、過去に薬の使用経験のない23名を除外し、対象患児は376名であった。対象患児の年齢の中央値（四分位範囲）は2歳（1～5歳）であった。対象患児のうち、43名（11.4%）が予定入院であり、333名（88.6%）が緊急入院であった。年齢区分ごとの予定入院と緊急入院の患児数を表1に示す。入院患児は1歳以上7歳未満で233名と最も多く、そのうち206名（88.4%）が緊急入院だった。定期的な処方を要する基礎疾患をもつ患児は89名（23.7%）であり、基礎疾患をもたない患児は287名（76.3%）であった。

2. お薬手帳の所持・持参状況

お薬手帳の所持率は全体で90.7%（341名／376名）であり、予定入院で97.7%（42名／43名）、緊急入院で89.8%（299名／333名）であった。お薬手帳の持参率は全体で81.2%（277名／341名）であり、予定入院で78.6%（33名／42名）、緊急入院で81.6%（244名／299名）

表1 年齢区分ごとの予定入院と緊急入院の患児数

	予定入院	緊急入院	合計
1 歳未満	1 (1.2%)	80 (98.8%)	81
1 歳-7 歳未満	27 (11.6%)	206 (88.4%)	233
7 歳-15 歳未満	13 (22.4%)	45 (77.6%)	58
15 歳以上	2 (50%)	2 (50%)	4
合計	43	333	

であった(図1)。お薬手帳の持参率について、予定入院と緊急入院の間に有意差は認められなかった($p=0.64$)。定期的な処方をする基礎疾患をもつ患児のお薬手帳の所持率は97.8% (87名/ 89名)であり、持参率は80.9% (72名/ 89名)であった。基礎疾患をもたない患児のお薬手帳の所持率は88.5% (254名/ 287名)であり、持参率は71.8% (206名/ 287名)であった。お薬手帳の所持率は定期的な処方をする基礎疾患の有無により有意差を認めたが($p<0.01$)、持参率は有意差を認めなかった($p=0.09$) (図2)。年齢区分ごとのお薬手帳の所持率はいずれの年齢区分において75%以上であり、1歳以上7歳未満で93.1%と最も高かった。お薬手帳の持参率は1歳以上7歳未満で86.6%と最も高く、7歳以上15歳未満で59.6%と最も低かった (図3)。

3. お薬手帳の記載状況

対象患児のうち、薬剤アレルギー歴または副作用歴を有していた患児は14名 (3.7%)であった。お薬手帳に薬剤アレルギー歴または副作用歴を記載していた患児は6名 (42.9%)であり、そのうち1名がお薬手帳を持参していなかったため、入院時にお薬手帳を持参し、かつ薬剤アレルギー歴または副作用歴を記載していた患児は5名であった(図4)。お薬手帳に内容を記載していない8名の薬剤アレルギー歴または副作用歴は保護者からの聞き取りにより内容が判明した。

4. 持参薬における相互作用や重複投与の有無

対象患児のうち、複数の医療機関から薬を処方されていた患児は21名であった。お薬手帳を持参していた患児は20名であり、持参していなかった患児は1名であった。いずれの患児も持参薬の併用禁忌や重複投与は認められなかった。21名の持参薬剤数の中央値(四分位範囲)は5剤(4~8.5剤)であった(図5)。21名のうち6名は基礎疾患のために複数の医療機関から定期的な処方があった。10名は基礎疾患のために1医療機関から定期的な処方があり、急性疾患のために他の医療機関から処方があった。5名は急性疾患のため複数の医療機関から処方があった。

考 察

複数の医療機関の受診による重複投与や薬物間相互作用を回避するために、お薬手帳は患者自身による薬歴の

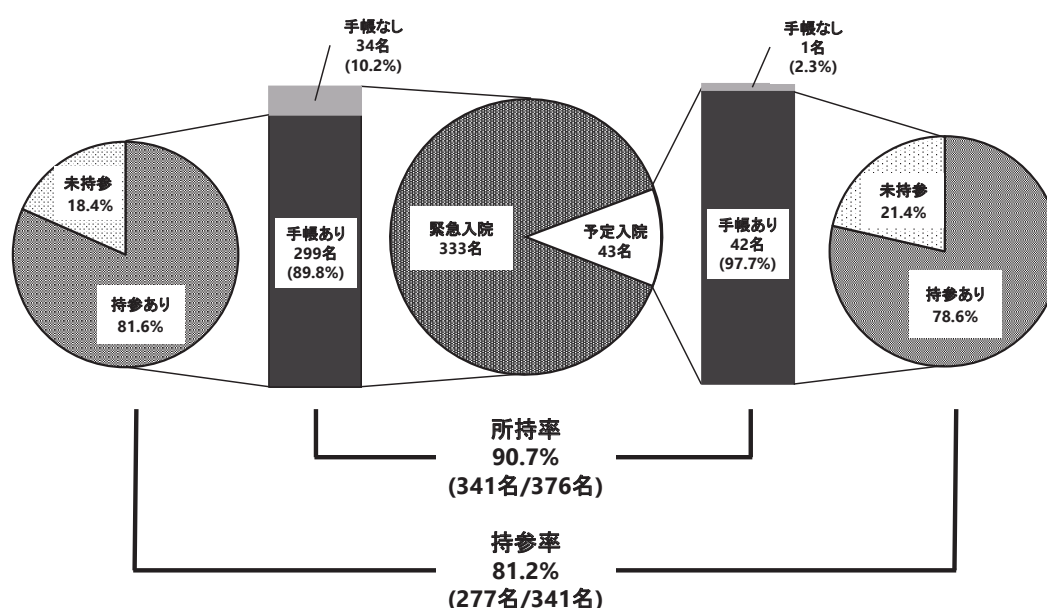


図1 予定入院および緊急入院患児におけるお薬手帳の所持率と持参率

お薬手帳の所持率は予定入院で97.7%、緊急入院で89.8%であった。お薬手帳の持参率は予定入院で78.6%、緊急入院で81.6%であり、両群の間に有意差は認められなかった ($p=0.64$)。

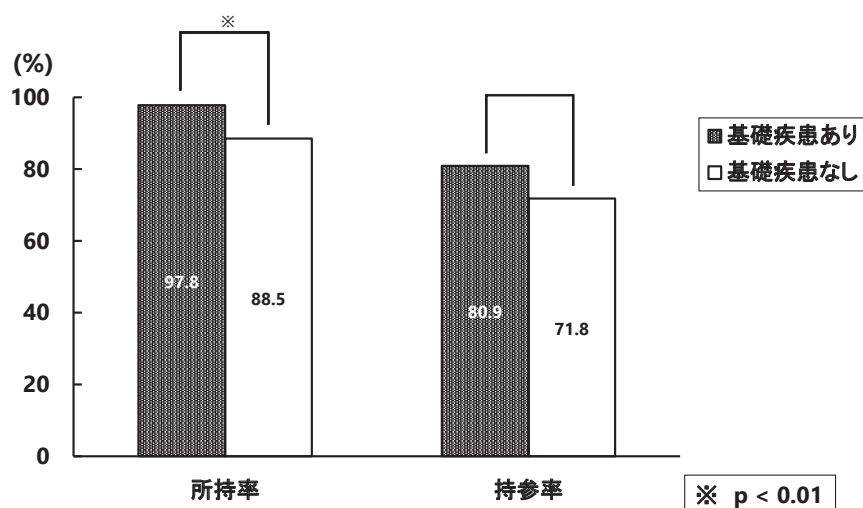


図2 定期的な処方を受ける基礎疾患の有無によるお薬手帳の所持率と持参率
お薬手帳の所持率は定期的な処方を受ける基礎疾患がある患児において有意に高かったが (p<0.01), お薬手帳の持参率は基礎疾患の有無により有意差を認めなかった (p=0.09)。

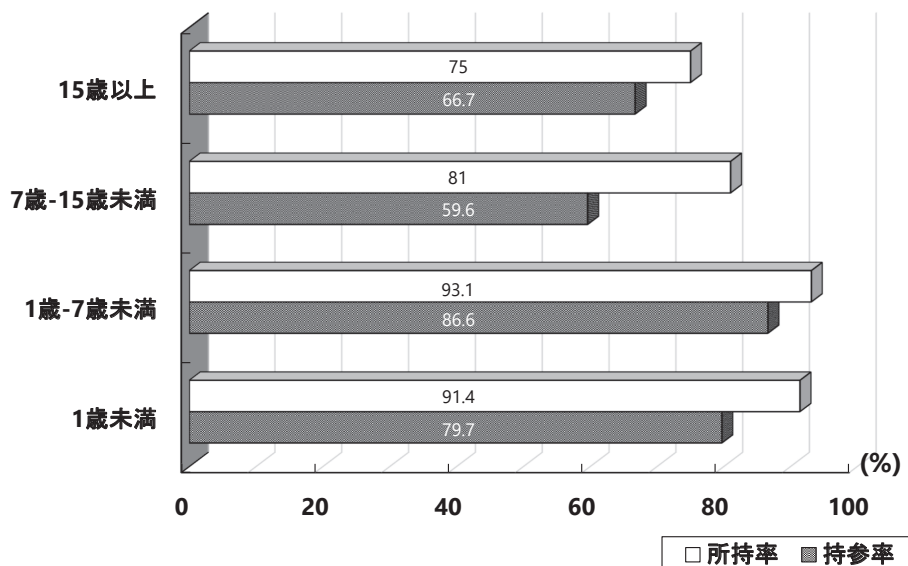


図3 年齢区分ごとのお薬手帳の所持率と持参率

薬剤アレルギー歴, 副作用歴

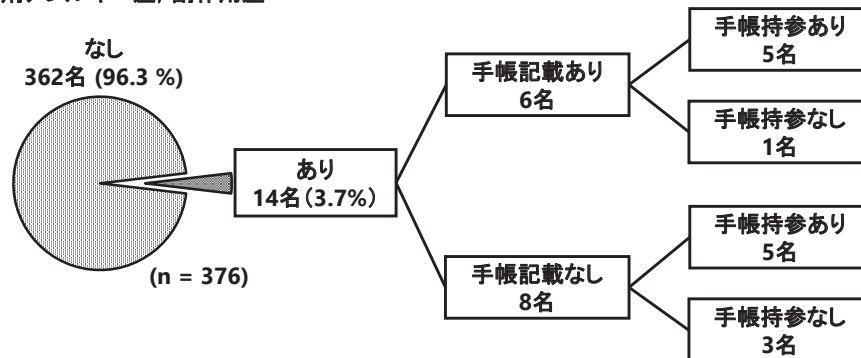


図4 薬剤アレルギー歴, 副作用歴とお薬手帳への記載の有無

持参薬剤数

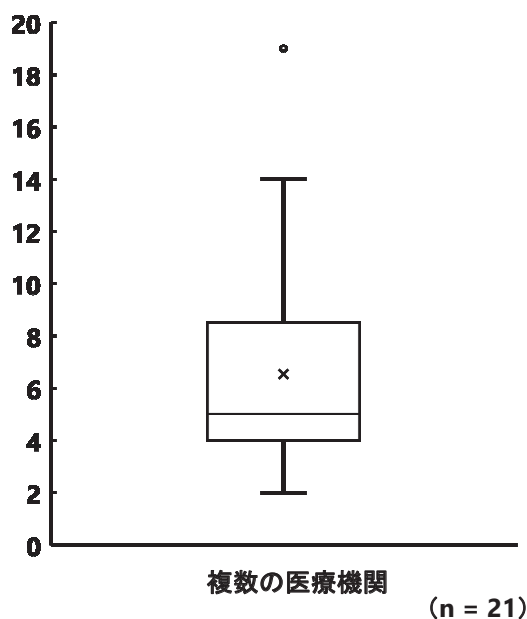


図5 複数の医療機関を受診していた患児の持参薬剤数
箱ひげ図のラインは下から、最小値、第一四分位数、中央値、第三四分位数、最大値を順に示す。×は平均値を示しており、○は外れ値である。

一元管理を目的として提唱された⁹⁾。近年、患者への啓発活動により、お薬手帳は患者が服用している医薬品に関する情報の収集方法¹⁰⁾や、重複投薬を確認するため¹¹⁾に利用されている。また、災害時においてもお薬手帳の必要性が示唆されている¹²⁾。お薬手帳に関する利用状況、意識調査および有用性や活用例についての報告はこれまでに多数あるが²⁾、乳幼児や小児のみを対象としたお薬手帳の利用状況に関する実態調査はこれまでに行われていない。本研究では、当院小児科病棟入院患児におけるお薬手帳の意義と役割に関連した利用状況について明らかにすることができた。

当院小児科は、埼玉県南東部地域における小児二次救急医療機関としての役割を担っており、小児科病棟は肺炎、気管支喘息発作などの急性呼吸器疾患、急性胃腸炎、尿路感染症、川崎病、熱性けいれんの他、食物アレルギー、糖尿病、ネフローゼ症候群、急性糸球体腎炎など、さまざまな小児内科疾患に対応している。さらに、小児科病棟入院患児の約8割は緊急入院であり、入院前に一次医療機関から薬を処方されている場合が多く見受けられる。これらの当院の小児医療の特徴を考慮し、小児患者におけるお薬手帳の利用状況を調査するための医療機関として当院を選択することは妥当であると考えられた。当院の主な対象地域である草加市と八潮市における15歳未満の小児は約40,000人であり、必要なサンプルサイズは区間推定において誤差5%、信頼度95%、母比率50%とすることで約380名と算出された。2017年の当院小児

科病棟入院患児は月平均で約90名であり、十分な対象を得られると考えられた6ヵ月間を調査期間とした。季節による患者背景の差は否定できないが、月単位の入院患者数の差は少なく、本研究は埼玉県南東部地域における小児患者のお薬手帳の利用状況を反映しているものと考えられる。

2005年に藤崎ら³⁾は乳幼児から高齢者まで年齢を6区分に分けてお薬手帳の普及率(所持率)と所持者の携帯率(持参率)に関する患者アンケート調査を行い、お薬手帳の所持率は全体で31%、持参率は全体で47%であった。小児は0～5歳、6～12歳および13～19歳の3区分に分けて調査が行われ、所持率はいずれも平均より高く、特に0～5歳では約60%であったが、お薬手帳の持参率は3区分でいずれも平均を下回る結果であった。2013年に小森⁴⁾が報告したお薬手帳の持参に関する患者アンケート調査によると、お薬手帳の持参率は全体で33.8%であり、0歳代と10歳代ではそれぞれ45.2%であった。また、2014年に井出ら⁵⁾が静岡県内に所在する保険調剤薬局(1施設)において実施したお薬手帳の持参率の調査によると、10歳未満の持参率は69.6%であり、10～19歳の持参率は54%であった。これらの報告は2005年から2014年までのものであり、時期が異なるため他施設との比較を行うことはできないが、本研究におけるお薬手帳の所持率は全体で90.7%、持参率は全体で81.2%であり(図1)、お薬手帳の所持率および持参率ともに2018年までに増加していることが示唆された。厚生労働省による「医薬品の適正使用のための残薬、重複・多剤投薬の実態調査ならびにかかりつけ薬剤師・薬局の評価を含む調剤報酬改定の影響および実施状況調査報告書」¹¹⁾によると、年齢階級別に調査したお薬手帳の保有率は29歳以下の年代において89.6%以上であり、今回の結果と近い値であった。

續木らの報告によると、お薬手帳の持参率は予定入院で32.6%、緊急入院で19.5%と、緊急入院において低い傾向を示していた¹³⁾。一方、当院におけるお薬手帳の持参率は予定入院と緊急入院の間に差が認められなかった。当院では入院が決定した患者に対して、冊子およびホームページにてお薬手帳の持参をアナウンスしており、小児科医は基礎疾患のある患児の保護者に対して薬を確認するためにお薬手帳の持参を促している。そのため、予定入院におけるお薬手帳の持参率はこれらの影響を受けていると考えられる。一方、緊急入院におけるお薬手帳の持参率も予定入院と同等であり(図1)、さらに、基礎疾患の有無によりお薬手帳の持参率に有意差を認めなかったことから(図2)、お薬手帳に対する保護者の意識の高さが伺えた。お薬手帳の持参率は1歳から7歳未満で86.6%と最も高く、7歳から15歳未満で59.6%と最も低い結果となった(図3)。厚生労働省による性・年齢階級別受療率(平成29年)¹⁴⁾によると、医療機関の受療

率は0歳が最も高く、1～4歳、5～9歳と続いている。そのため、1歳から7歳未満のお薬手帳の持参率は、医療機関への受療率と関連していると考えられる。また、6歳未満を対象とした乳幼児服薬指導加算の新設も1歳から7歳未満のお薬手帳の持参率の高さと関連していると推測される。

本研究において、14名の患児に薬剤アレルギー歴または副作用歴があったが、お薬手帳に内容を記載していた患児は6名(42.9%)であった(図4)。アレルギーや副作用の原因となった薬剤名が不明だった患児はいなかったものの、半数以上の患児の情報が保護者からの聞き取りによるものであった。2007年に渡部らが報告した調査¹⁵⁾では、お薬手帳に副作用の記載があった割合は0.4%(副作用事例1027件中4件)であった。また、2009年に橋本らが報告した調査¹⁶⁾では、副作用歴があると回答した患者のうち、お薬手帳に副作用の記載があった患者は5.3%(19名中1名)であった。本研究における薬剤アレルギー歴または副作用歴の記載率は過去の報告と比較して高かったが、半数以上の患児がお薬手帳に情報を記載していなかった。そのため、お薬手帳が単に処方薬の情報を記録するツールとして認識されており、お薬手帳の意義と役割である「利用者自身が、自分の服用している医薬品について把握するとともに正しく理解し、服用した時に気付いた副作用や薬の効果等の体の変化や服用したかどうか等を記録することで、医薬品に対する意識を高めること」が利用者自身に十分に認知されていないことが示唆された。お薬手帳に過去の薬剤アレルギー歴や副作用歴を記載し、病院や薬局を受診する際にお薬手帳を提示することで、同じ薬剤による有害事象を未然に防止することができると考えられる。そのため、服薬指導やお薬手帳を交付する際に、保護者に対して、アレルギーや副作用が起こった場合はお薬手帳に薬剤名と症状を記載してもらうよう指導していく必要がある。さらに、入院中や窓口での服薬指導の際にアレルギーや副作用が判明した場合は、医療スタッフがその場でお薬手帳に内容を記載し、外出時に携帯してもらうことで、お薬手帳に対する保護者の意識を高めていくことが必要であると思われる。

本研究において、複数の医療機関から薬を処方されていた21名のうち20名がお薬手帳を持参しており、お薬手帳の持参の有無による持参薬の併用禁忌と重複投与の差について検討することができなかった。お薬手帳普及前である1996年に劉らが東京大学病院で行った外来における重複処方の実態調査¹⁷⁾によると、3ヵ月間の調査において他診療科との重複した薬剤の件数は6.8%あり、その後、重複処方の多くみられた中枢神経系用薬と循環器官系用薬で3ヵ月間調査を行った結果、重複処方の件数はそれぞれ8.6%と11.2%認められたと報告している。本研究においてお薬手帳を持参していた20名の患児は持参

薬において併用禁忌と重複投与を認めなかったことから、お薬手帳の「複数の医療機関を受診する際および薬局にて調剤を行う際に、利用者がそれぞれの医療機関の医師および薬局の薬剤師等にお薬手帳を提示することにより、相互作用や重複投与を防ぎ、医薬品のより安全で有効な薬物療法につなげる」という意義と役割は果たされていると考えられた。

今回、複数の医療機関から薬を処方されていた21名の持参薬剤数の中央値は5剤であり、多剤併用となる場合が見受けられた(図5)。本研究において複数の医療機関から薬を処方されていた患児のうち、6名は基礎疾患のためにかかりつけの医療機関が複数あり、多剤併用となりうる状態と考えられた。一方、10名は定期的な処方が1医療機関からだったが、急性疾患のため複数の医療機関から薬を処方されている状態であった。厚生労働省による性・年齢階級別受療率(平成29年)によると、0～14歳の低年齢層は65歳以上の高年齢層に次いで医療機関の外来受療率が高く¹⁴⁾、かかりつけの小児科が休診の場合や旅行等の外出先においては、保護者はその時々で診療時間や受診の利便性を考慮して医療機関を選択することとなる。そのため、基礎疾患等で定期的に薬を使用している患児は相互作用や重複投与に注意が必要であり、お薬手帳は処方を一元管理する上で有用であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界が存在する。お薬手帳は処方の一元管理のために重要なツールだが、医療機関によってはお薬手帳やシールを発行していない場合がある。本研究は後方視的な調査であるため、入院した患児のかかりつけの医療機関のうち、どの程度の医療機関がお薬手帳を発行していないのかを把握することができなかった。そのため、お薬手帳を所持していない理由が保護者の意識によるものでなく、医療機関側にある場合を考慮することができなかった。お薬手帳シールの発行がない医療機関を受診する場合は、処方内容をお薬手帳に記載するか、お薬説明書等の内容が把握できるものを持参するように指導していく必要がある。また、本研究におけるお薬手帳の所持率や持参率は、厚生労働省による「医薬品の適正使用のための残薬、重複・多剤投薬の実態調査ならびにかかりつけ薬剤師・薬局の評価を含む調剤報酬改定の影響および実施状況調査報告書」¹¹⁾におけるお薬手帳の保有率と近い結果となったが、お薬手帳を所持していた理由や所持していない理由を明らかにすることができなかった。子どもの薬やお薬手帳の管理は保護者によって行われているため、お薬手帳を所持していない保護者に対しては、お薬手帳またはシールを交付する際に、お薬手帳の意義と役割を説明して常に携帯してもらうよう指導していくことが重要である。お薬手帳は患者自身の薬に関する記録であり、お薬手帳の意義と役割が患児や保護者に理解されることで、お薬手帳を活用

したより安全で有効な薬物治療を行うことができると考えられる。一方、本研究は単施設での後方視的調査であるため、小児のお薬手帳の利用状況を明らかにするために今後より多くの施設からの報告が望まれる。

結 論

お薬手帳の所持率および持参率は8割以上と高く、子どものお薬手帳に対する保護者の関心は高いと考えられた。さらに、持参薬における重複投与や併用禁忌は認められなかったことから、お薬手帳の「複数の医療機関を受診する際および薬局にて調剤を行う際に、利用者がそれぞれの医療機関の医師および薬局の薬剤師等にお薬手帳を提示することにより、相互作用や重複投与を防ぎ、医薬品のより安全で有効な薬物療法につなげる」という意義と役割は果たされていた。一方で、お薬手帳から薬剤アレルギー歴または副作用歴が確認できた患児は半数程度であり、お薬手帳のもう1つの意義と役割である「利用者自身が、自分の服用している医薬品について把握するとともに正しく理解し、服用した時に気付いた副作用や薬の効果等の体の変化や服用したかどうか等を記録することで、医薬品に対する意識を高めること」について保護者に説明し、お薬手帳に対する意識を高めていくことが必要である。

利益相反

研究内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者の役割

平塚 咲：研究発案，データ収集，データ解析，論文素案作成，図表作成。村社計寿：研究計画作成，データ収集，データ解析，論文作成，図表作成。伊藤 幸：研究計画作成，データ収集，データ解析確認，論文作成。木村直也：研究計画確認，データ解析確認，論文校正。源川良一：研究計画確認，データ解析確認，論文校正。

全ての著者は論文の内容を確認し、最終版を承認している。

引用文献

- 1) 厚生労働省.「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について (通知)」平成30年3月5日 保医発0305第1号.
[https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196311.pdf (accessed 2020-9-16)]
- 2) 舘 知也, 野口義紘, 寺町ひとみ. お薬手帳の利用に関する文献レビュー. 医薬品情報 2018; 20: 1-11.
- 3) 藤崎博子, 及川孝司, 岩尾一生, 関川 彬, 遠藤 泰. 北海道医療大学医科歯科クリニック薬剤部におけるお薬手帳の活用とリスクマネジメント機能の評価. 医療薬 2005; 31: 475-482.
- 4) 小森 裕. 併用薬のある患者の「お薬手帳」実態調査. 応用薬理 2013; 85: 73-76.
- 5) 井出和希, 幾見泰洋, 木内亜弥, 曾根順子, 小島 真, 山田浩. お薬手帳の再持参率を指標とした手帳活用度の調査. 医薬品情報 2015; 16: 201-205.
- 6) 日本病院薬剤師会.「お薬手帳 (電子版) の運用上の留意事項について」 (平成27年11月27日付通知).
[http://www.jshp.or.jp/cont/15/1207-3-1.pdf (accessed 2020-09-16)]
- 7) 厚生労働省.「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」平成29年6月8日薬生安発0608第1号.
[https://www.pmda.go.jp/files/000218448.pdf (accessed 2020-09-16)]
- 8) 柳井久江. 4Steps エクセル統計第4版. オーエムエス出版, 2015.
- 9) 伊賀立二.「お薬手帳」を利用した患者自身による薬歴の一元管理. 薬局 1999; 50: 802-813.
- 10) 厚生労働省.「患者のための薬局ビジョン実現のための実態調査報告」平成29年3月31日
[https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/actionplan02.pdf (accessed 2020-09-16)]
- 11) 厚生労働省.「平成28年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査 (平成29年度調査) 医薬品の適正使用のための残薬, 重複・多剤投薬の実態調査並びにかかりつけ薬剤師・薬局の評価を含む調剤報酬改定の影響及び実施状況調査報告書」
[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000192292.pdf (accessed 2020-09-16)]
- 12) 富永 綾, 伊関 憲, 林田昌子, 豊口禎子, 白石 正. 東日本大震災における山形県医療支援活動での処方薬の検討. 日病薬師会誌 2012; 48: 445-448.
- 13) 續木康夫, 藤井大和, 松本信彦, 他. 緊急入院患者における入院時薬歴管理の重要性と課題—予定入院と比較して—. 医療薬 2011; 37: 41-47.
- 14) 厚生労働省.「平成29年 (2017) 患者調査の概況 性・年齢階級別受療率」
[https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/02.pdf (accessed 2020-09-16)]
- 15) 渡部陽子, 月岡良太, 川上 忍, 他. 患者自身の薬歴の副作用経験に対する認識度解析. 医療薬 2007; 33: 809-813.
- 16) 橋本 陽, 小出哲郎, 沢部公子. 入院患者における持参薬チェックおよびお薬手帳の活用による安全管理としての有用性の検討. 日病薬師会誌 2009; 45: 798-800.
- 17) 劉 志瑾, 折井孝男, 大江和彦, 櫻井恒太郎, 伊賀立二, 開原成允. 外来における重複処方の実態およびその対策. 臨薬理 1997; 28: 715-723.

[原 著]

小児における年齢および剤形別の受容性評価

—小児病棟看護師と地域保険薬局で処方薬を受領した保護者への質問紙調査—

齊藤 順平¹⁾, 赤羽 三貴¹⁾, 岩橋 香奈¹⁾, 木村 慶彦²⁾, 高 裕之³⁾,
中村 秀文⁴⁾, 石川 洋一¹⁾, 山谷 明正¹⁾

1) 国立成育医療研究センター薬剤部, 2) 日本調剤株式会社事業開発部, 3) 徳永薬局株式会社教育情報部,
4) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター

Oral medicine acceptance in children in Japan: An end-user perceptions from an observational cross-sectional survey assessing the acceptability of oral formulation

Jumpei Saito¹⁾, Miki Akabane¹⁾, Kana Iwahashi¹⁾, Yoshihiko Kimura²⁾, Hiroyuki Takashi³⁾,
Hidefumi Nakamura⁴⁾, Yoichi Ishikawa¹⁾, Akimasa Yamatani¹⁾

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

2) Development Division, Nihon Chouzai Co., Ltd., Tokyo, Japan

3) Education Information Division, Tokunaga Yakkyoku Co., Ltd., Tokyo, Japan

4) Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

要旨

【背景】小児医薬品開発において剤形選択は重要な項目の1つである。本研究では、質問紙を用いて年齢および剤形別の受容性を評価した。【方法】国立成育医療研究センターの小児病棟看護師および保険薬局で処方薬を受領した保護者に質問紙を配布した。質問は、5種類の剤形（錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、口腔内崩壊錠剤）の年齢ごとの受容性とし、受容性スコア（1～5）平均値を集計した。【結果と考察】看護師112名から各患児年齢群ごとに112回答（合計784回答）、4薬局に訪れた保護者324名から324回答を得た。受容性スコア平均値は、2歳以下では両調査で「散剤」が最も高く、3歳以上では、看護師では3～11歳で「散剤」、保護者では3～8歳で「液剤」、9～11歳で「口腔内崩壊錠剤」が最も高く、看護師との結果に乖離があった。12歳以上ではいずれの剤形も4.5以上を示した。本研究は、評価者の想起バイアスが存在する。今後、実臨床での観察試験実施が望まれる。

キーワード：小児剤形、経口薬

緒 言

小児薬物療法において、剤形は患児の服用性に直結する因子であり、年齢に応じた適切な剤形開発が望まれる^{1,3)}。欧州医薬品庁（the European Medicines Agen-

cy ; EMA）においては、臨床試験の第I相試験終了時点で、小児医薬品開発計画の提出が義務付けられている。この小児医薬品開発には、エビデンスに基づいた開発計画が求められ⁴⁾、剤形に関しては、小児患者への服用性や安全性、施薬者への使いやすさが十分担保されているか、EMAの小児委員会で協議される⁵⁾。小児医薬品開発において、どのような剤形が適切であるか理解することは開発企業にとっても重要であり、患児への服用性、および薬剤を施用する保護者・看護師などの施用者の使用性に関する情報の収集は、開発に要する時間や費用および労力の削減につながると考えられる。

このような背景から欧州においては、小児集団を対象とした臨床試験や欧州小児剤形イニシアチブ（European Paediatric Formulation Initiative）という産官学連携コンソーシアムを中心とした活動により、適切な剤形開発を目的としたさまざまな取り組みが行われている^{6,9)}。一方で日本における年齢ごとに適した小児剤形に関する情報は不足しており、経口製剤の剤形の種類、大きさ、量に関する情報が求められている。特に日本においては、汎用される剤形や調剤方法が欧米と異なることから、日本国内における情報収集が望まれる。また、小児医薬品は市場規模が小さいことを考慮すると、効率的な小児用製剤開発が好ましく、日本を含めた世界規模での各剤形の受容性評価が望まれる。

本研究では、処方薬受領を目的に地域薬局を訪問した

患児保護者および小児病棟で従事する看護師を対象に、経口製剤の受容性について質問紙を用いた調査を実施した。

方 法

1. 実施場所・実施方法

小児病棟看護師は、成育医療研究センターに勤務する看護師とし、年齢層に偏りなく情報収集することを目的に、幅広い年齢層の患児が入院する病棟に勤務する看護師を恣意的に抽出し、質問紙を配布した。地域薬局は、小児科の処方箋を中心に応需していた合計4店舗2つのチェーン薬局で、質問紙の配布を行った。地域薬局に訪れた患児保護者については、薬局来訪時に一定間隔で質問紙を配布し、調査の目的および質問の解説を行った後に調査を実施した。

2. 組み入れ基準・対象数の設定

処方薬の小児への投与経験のある看護師または保護者を配布対象とした。本研究は探索的調査であり、具体的な統計解析を目的とした症例数の設定は行わなかった¹⁰⁾。

3. 質問紙の構成と妥当性評価

受容性評価は、対象年齢を、EMAガイドラインに示される6つの区分のうち、6～11歳をさらに分割した7つの区分（28日齢未満、28日～12か月、13か月～2歳、3～5歳、6～8歳、9～11歳、12～16歳）に層別化して行った¹¹⁾。小児病棟看護師については、7つの区分全ての受容性について回答を得た。地域薬局に訪れた患児保護者への調査では、保護者本人の児の年齢を対象とした評価を行った。質問内容は、（#1）剤形5種（円形錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、口腔内崩壊錠剤）の年齢ごとの受容性^{7, 12)}、（#2）服用可能な各種剤形の錠剤径（錠剤）、カプセル長径（カプセル剤）、体積（散剤）、体積（液剤）とした¹³⁾。

（#1）の受容性評価は5段階とし、表1に示す受容性スコア（1～5）の平均値について、各年齢群で比較した。（1～5）を有効回答、（0：投薬・指導経験なし）を無効

表1 受容性評価の評価項目およびスコア

(1) 全く服用できない
(2) 保護者、介助者が口の中に入れれば服用できる
(3) 1回分を取り出して、手渡しすれば服用できる
(4) 介助は必要ないが、保護者介助者の見守りを要する
(5) 自立して服用できる
(0) 投薬・指導経験なし

各年齢層別に5段階で評価した。受容性スコア（1～5）の平均値について、各年齢および各調査群（小児病棟看護師または患児保護者）で比較した。（1～5）を有効回答、（0）を無効回答として集計した。

回答として集計した（表1）。またスコア2以上を「服用可能」として集計、割合を算出した。（#2）の服用可能な各種剤形の大きさおよび量については、表2に示す区分で調査・集計を行った。質問紙上に、実寸大の標本写真および、代表的な薬剤（登録商標名）を記載した。質問内容の分かりやすさ、適切性、回答時間について、事前に病棟看護師42名および薬局薬剤師16名に調査を実施した。

4. 倫理的配慮

本研究の実施は、国立研究開発法人国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し実施した（迅速審査、平成29年7月27日承認、受付番号1509）。質問紙冒頭に同意の是非について項目を設け、回答開始前に回答者からの同意を得た。

結 果

1. 小児病棟看護師への調査

小児病棟における調査は2017年10月1日から12月1日の2ヵ月間で実施された。合計112名の小児病棟看護師が、全ての年齢ごとの各剤形に対する受容性評価を行った（回答率100%）。看護師の主に従事する診療科は、新生児科、移植外科、アレルギー科、内分泌代謝科、血液腫瘍科、総合診療部だった（表3）。

2. 各剤形の受容性評価（質問#1）

各剤形の受容性は、年齢とともに上昇した。剤形別の受容性スコア（平均値）では、11歳以下の全ての年齢層で「散剤」が最も高値を示し、スコア平均値は28日齢未

表2 1回で服用可能な各剤形の大きさ・体積の選択肢

錠剤（7段階）	- 服用できない
	- 4.0 mm
	- 5.0 mm
	- 6.0 mm
	- 7.0 mm
	- 8.0 mm
	- 9.0 mm
カプセル剤（7段階） （内径×長径）	- 10.0 mm
	- 服用できない
	- 5号（4.5×11.0 mm）
	- 4号（5.0×14.0 mm）
	- 3号（5.0×15.5 mm）
	- 2号（6.0×17.5 mm）
	- 1号（6.5×19.0 mm）
散剤（5段階） （分包後の乳糖 1.52 g/cm ³ 体積換算）	- 0号（7.0×21.2 mm）
	- 服用できない
	- 0.07 cm ³ (0.1g)
	- 0.16 cm ³ (0.25g)
	- 0.33 cm ³ (0.5g)
	- 0.66 cm ³ (1.0g)
	- 1.32 cm ³ (2.0g)
液剤（5段階）	- 服用できない
	- < 1.0 mL
	- 1.0 mL
	- 2.0 mL
	- 5.0 mL
	- 10.0 mL
	- 10.0 mL

各剤形の標本写真を掲示し、選択肢より回答後、平均値および服用可能と回答した割合を算出した。

満および28日～12か月では1.9, 13か月～2歳では2.0, 3～5歳では2.4, 6～8歳では3.3, 9～11歳では4.1, 12～16歳では4.6だった。12～16歳では「錠剤」が最も受容性が高く、スコア平均値は4.7だった(図1A)。

3. 服用可能な各種剤形の大きさ・量(質問#2)

集計結果を図2Aに示す。

錠剤について、大きさ別に服用可能性について回答を

得た。28日齢未満では0%(0/56), 28日～12か月では1.8%(1/55), 13か月～2歳では9.6%(5/52), 3～5歳では71.4%(45/63), 6～8歳では96.8%(61/63), 9～11歳では100%(57/57), 12～16歳では100%(57/57)が, 4～10 mmのいずれかの大きさを服用可能と回答した。1回に服用可能な錠剤径平均値は, 13か月～2歳で4.6 mm, 3～5歳で5.6 mm, 6～8歳で7.1 mm, 9～11歳で8.7 mm, 12～16歳で9.4 mmだった。

カプセル剤では, 28日齢未満では0%(0/52), 28日～12か月では0%(0/52), 13か月～2歳では2.2%(1/46), 3～5歳では46.9%(23/49), 6～8歳では91.4%(53/58), 9～11歳では100%(58/58), 12～16歳では100%(56/56)が, 5号(4.5×11.0 mm)～0号(7.0×21.2 mm)のいずれかの大きさを服用可能と回答した。1回に服用可能なカプセル剤の長径平均値は, 13か月～2歳では11.4 mm, 3～5歳では11.9 mm, 6～8歳では14.4 mm, 9～11歳では17.1 mm, 12～16歳では19.0 mmだった。

散剤では, 28日齢未満では51.9%(41/79), 28日～12か月では59.3%(48/81), 13か月～2歳では73.8%(45/61), 3～5歳では95.2%(60/63), 6～8歳では100%(63/63), 9～11歳では100%(57/57), 12～16歳では100%(54/54)

表3 対象年齢別の回答数

回答の対象年齢	小児病棟看護師 (n = 112) †	保護者 (n = 324) ‡
28 日齢未満	112	0
28 日～12 か月	112	13
13 か月～2 歳	112	51
3 歳～5 歳	112	116
6 歳～8 歳	112	75
9 歳～11 歳	112	41
12 歳～16 歳	112	28

†, 1名の評価者が年齢毎に回答

‡, 保険薬局4施設の合計数

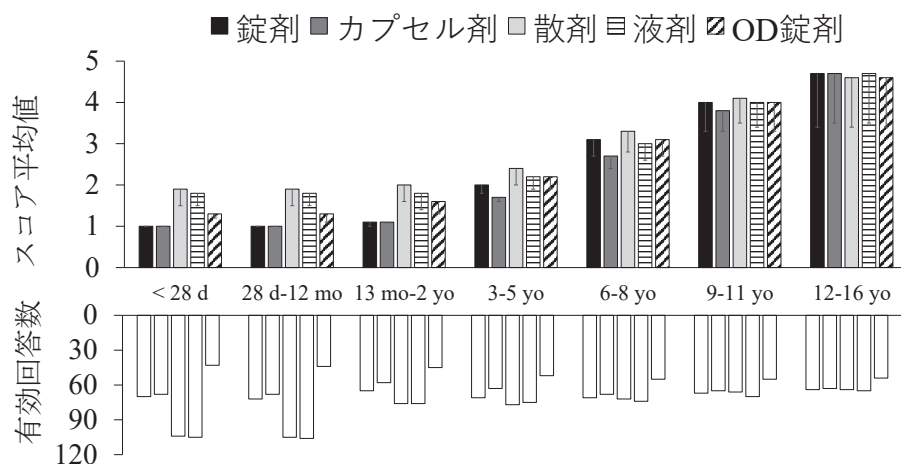


図1A 年齢ごとの各剤形の受容性スコア平均値と有効回答数

Bar, standard deviations (SD); mo, month; yo, years old; (A) 小児病棟看護師, (B) 患児保護者; 選択肢(1～5)を有効回答とした。

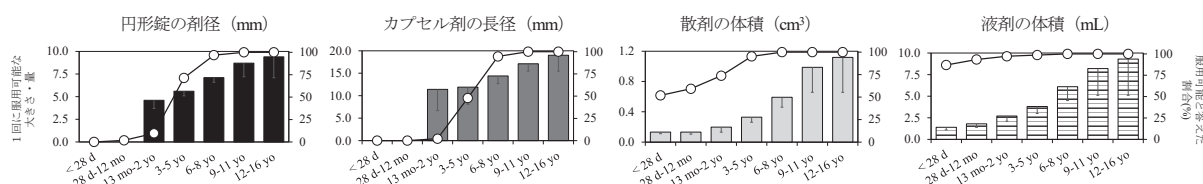


図2A 年齢ごとの各剤形の1回で服用可能な大きさ・体積, および服用可能と答えた割合

Bar, standard deviations (SD); mo, month; yo, years old; 左軸, 1回で服用可能な大きさまたは体積; 右軸, 服用可能と答えた割合(%). (A) 小児病棟看護師, (B) 患児保護者。

が、0.1～2.0g (0.07～1.32 cm³) のいずれかの散剤を服用可能と回答した。1回に服用可能な散剤の平均体積は28日齢未満および28日～12か月では0.13 cm³、13か月～2歳では0.20 cm³、3～5歳では0.33 cm³、6～8歳では0.59 cm³、9～11歳では0.99 cm³、12～16歳では1.10 cm³だった。

液剤では、28日齢未満では85.0% (68/80)、28日～12か月では92.9% (79/85)、13か月～2歳では97.1% (67/69)、3～5歳では98.6% (70/71)、6～8歳では100% (68/68)、9～11歳では100% (60/60)、12～16歳では100% (58/58) が服用可能と回答した。1回に服用可能な液剤の体積は、28日齢未満では1.4 mL、28日～12か月では1.8 mL、13か月～2歳では2.7 mL、3～5歳では3.8 mL、6～8歳では6.1 mL、9～11歳では8.2 mL、12～16歳では9.3 mLだった。

4. 地域薬局における患児保護者への調査

患児保護者への調査は2017年11月1日から11月30日の1ヵ月間で実施された。合計324名の患児保護者が調査に参加し、全ての患児保護者が回答を完遂した (回答率100%)。年齢構成は、28日齢未満が0例 (0%)、28日～12か月児が13例 (4.0%)、13か月～2歳児が51例 (15.7%)、

3～5歳児が116例 (35.8%)、6～8歳児が75例 (23.2%)、9～11歳児が41例 (12.6%)、12～16歳児が28例 (8.6%) だった (表3)。

5. 各剤形の受容性評価 (質問#1)

各剤形の受容性は、年齢とともに上昇した。剤形別の受容性スコア (平均値) では、2歳以下の年齢層で「散剤」が最も高値を示し、スコア平均値は28日～12か月では1.9、13か月～2歳では2.2だった。3～8歳では「液剤」が最も高値を示し、3～5歳では3.1、6～8歳では3.7だった。9歳以上では「口腔内崩壊錠剤」のスコア平均値が最も高く、9～11歳で4.3、12～16歳では4.7だった (図1B)。

6. 服用可能な各種剤形の大きさ・量 (質問#2)

集計結果を図2Bに示す。

錠剤について、大きさ別に服用可能性について回答を得た。13か月～2歳では4.8% (1/21)、3～5歳では44.9% (22/49)、6～8歳では80.3% (49/61)、9～11歳では97.3% (36/37)、12～16歳では96.3% (26/27) が、4～10 mm のいずれかの大きさを服用可能と回答した。1回に服用可能な錠剤径平均値は、13か月～2歳で

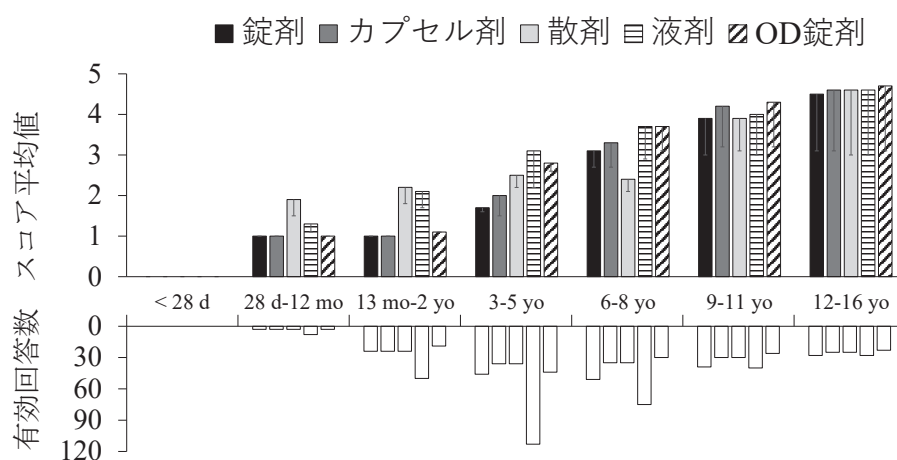


図1B 年齢ごとの各剤形の受容性スコア平均値と有効回答数

Bar, standard deviations (SD); mo, month; yo, years old; (A) 小児病棟看護師, (B) 患児保護者; 選択肢 (1～5) を有効回答とした。

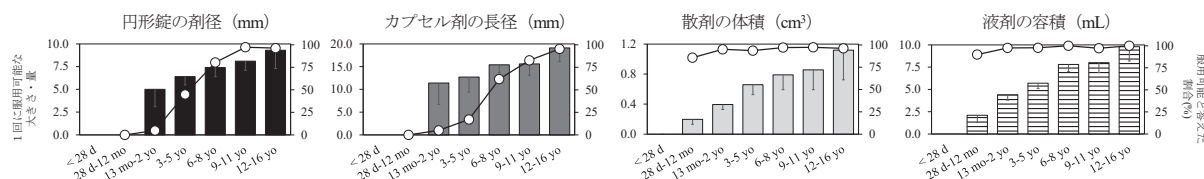


図2B 年齢ごとの各剤形の1回で服用可能な大きさ・体積、および服用可能と答えた割合

Bar, standard deviations (SD); mo, month; yo, years old; 左軸, 1回で服用可能な大きさまたは体積; 右軸, 服用可能と答えた割合 (%). (A) 小児病棟看護師, (B) 患児保護者。

5.0 mm, 3～5歳で6.4 mm, 6～8歳で7.4 mm, 9～11歳で8.1 mm, 12～16歳で9.3 mmだった。

カプセル剤では, 28日～12か月では0% (0/3), 13か月～2歳では5.0% (1/20), 3～5歳では17.1% (7/41), 6～8歳では61.9% (26/42), 9～11歳では82.8% (24/29), 12～16歳では95.5% (21/22) が, 5号 (4.7×11.4 mm) ～0号 (7.7×21.8 mm) のいずれかの大きさを服用可能と回答した。1回に服用可能なカプセル剤の長径平均値は, 13か月～2歳では11.4 mm, 3～5歳では12.7 mm, 6～8歳では15.4 mm, 9～11歳では15.6 mm, 12～16歳では19.1 mmだった。

散剤では, 28日～12か月では85.7% (6/7), 13か月～2歳では95.1% (39/41), 3～5歳では93.6% (88/94), 6～8歳では97.1% (66/68), 9～11歳では97.4% (37/38), 12～16歳では96.2% (25/26) が, 5号 (4.7×11.4 mm) ～0号 (7.7×21.8 mm) のいずれかの大きさを服用可能と回答した。1回に服用可能な散剤の平均体積は28日～12か月では0.20 cm³, 13か月～2歳では0.39 cm³, 3～5歳では0.66 cm³, 6～8歳では0.79 cm³, 9～11歳では0.86 cm³, 12～16歳では1.12 cm³だった。

液剤では, 28日～12か月では90.0% (9/10), 13か月～2歳では97.6% (40/41), 3～5歳では97.7% (85/87), 6～8歳では100% (58/58), 9～11歳では97.1% (34/35), 12～16歳では100% (20/20) が服用可能と回答した。1回に服用可能な液剤の体積は, 28日～12か月では2.1 mL, 13か月～2歳では4.4 mL, 3～5歳では5.7 mL, 6～8歳では7.8 mL, 9～11歳では8.0 mL, 12～16歳では9.8 mLだった。

考 察

本研究では, 日本における小児用経口製剤の受容性評価として, 患児保護者および小児病棟看護師を対象に, 各剤形の服用可能性, および具体的な服用可能な大きさ, または量について, 質問紙を用いて調査した。112名の小児病棟看護師および324名の患児保護者より総計784回答が得られた。剤形別の受容性スコア (平均値) では, 2歳以下では両調査で「散剤」が最も高値を示した。3歳以上では, 小児病棟看護師の調査では, 3～11歳の年齢層で「散剤」が高かったのに対し, 患児保護者の調査では, 3～8歳では「液剤」, 9～11歳では「口腔内崩壊錠剤」が最も高く, 小児病棟看護師との調査結果に乖離が見られた。

過去にフランスで行われた, 59名の小児病棟看護師を対象とした調査では, 20名 (33%) の看護師が6歳未満の小児において錠剤は不適であり, 7歳以上の小児で5～10 mmの錠剤が服用可能である可能性があるとして報告している¹²⁾。また英国における428名の患児保護者を対象とした調査においても, 約60%の学童 (6～11歳) がいずれの大きさの錠剤を服用可能であるとしており¹³⁾,

本結果と同様であった。

また口腔内崩壊錠剤の受容性が比較的高い値を示したことも過去の報告と同様であった。液剤の量については, 本調査においては, 28日齢の小児では1 mL, 1～5歳では2 mL, 6～8歳では5 mL, 9歳以上では10 mLが服用可能と評価された。本結果は, 新生児で0.5 mL, 1～5歳では2.5 mLが服用可能であると示した過去の報告と同様であった^{7, 14)}。

各年齢に適した剤形選択の指標については, EMAの発行する小児医薬品開発ガイドラインにおいても掲載されている。本ガイドラインでは, 40名の成人 (小児科医, 小児薬理研究者, 保護者等) を対象とした小児医薬品の受容性に関して, 各剤形別の評価を行っており¹⁵⁾, 本調査と同様, 年齢の上昇とともに受容性が高くなる傾向が得られていた。一方で, 「散剤」および「液剤」については, EMAの調査結果が, 5歳以下の集団で「液剤」の受容性が「散剤」と比較し高かったのに対し (受容性スコアはそれぞれ5および4), 本調査では「散剤」の受容性が「液剤」に比較し, 高い傾向が得られた。また今回の調査において, 学童 (6～8歳と9～11歳) の中でも, 各剤形への受容性が異なっていた。特に患児保護者への調査では, 最もスコアの高かった剤形が, 2つの年齢層で異なる結果となった。EMAガイドラインや過去の海外の保護者や小児病棟看護師を対象とした受容性評価では, 6～11歳の年齢区分で評価を行っている場合が多いが, 成長発達の著しい学童期においては, より詳細な年齢に区切った評価が必要である可能性が示唆された。

今回, 小児病棟看護師と患者保護者の2つの調査結果に乖離が認められた要因としては, 施薬する剤形の種類および投薬経験が影響していると考えられる。今回の調査施設である成育医療研究センターをはじめ多くの日本の小児病院では, 「散剤」の処方海外と比較し多くを占めることが想定され, 投薬経験に依存して, スコアが高い値を示したと考えられる。また今回調査を行った地域薬局において, 少なくとも2歳までは「散剤」が最も受容性が高い剤形として認識されていた。「液剤」および「散剤」の処方頻度は不明であり, 結果を解釈する十分な情報が得られなかった。

近年, 海外においても小児用医薬品としてドライシロップ, 細粒剤, 顆粒剤等のmultiparticulatesが着目されている^{16, 17)}。用量調節性, 苦味マスキングの容易性, 保存剤等の医薬品添加物使用の低減が可能であることが促進因子となっている¹⁸⁾。Multiparticulatesを汎用する日本での受容性評価は, 今後, 国際的に開発される可能性のある小児用剤形の受容性に関する情報を補完する一助となる可能性がある。

剤形の受容性は, 患児の投与日数や基礎疾患, 具体的な投与医薬品成分も影響する。本結果の要因について精緻な考察を行うためにはこれらの影響因子についても収

集する必要があると考えられる。また、保護者および患児本人の受容性自己評価には乖離があることも、過去の調査において報告されている¹³⁾。本研究は小児病棟看護師ならびに患児保護者を対象とした調査であり、評価のバイアスおよび質問紙を用いた想起バイアスも存在する。今後、患児本人を対象とした受容性評価研究も、海外同様行っていく必要がある¹⁴⁾。

結 語

看護師および保護者の調査において、2歳以下では「散剤」の受容性は低いものの、他剤と比較して高い受容性があると認識されていた。保護者への調査では、3歳児以上については「散剤」以外の剤形への受容性が高く、看護師との調査結果に乖離が見られた。今後、より多くの症例蓄積と、実臨床での観察あるいは介入研究実施が望まれる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

著者役割

齊藤、赤羽、中村、石川、山谷は本研究の企画を行った。赤羽、木村、高は、保険薬局での質問紙調査を実施した。赤羽、石川、齊藤は、小児病棟での質問紙調査を実施した。齊藤は質問紙調査の集計を行った。齊藤、赤羽、岩橋、中村、石川、山谷は研究の取りまとめと論文執筆および最終版の承認を行った。

謝辞

本研究は、「医療現場における好ましい小児剤形の検討 (AMED 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 (代表: 中村秀文, 18mk0101077h0003), 石川分担研究班 (2016-2018 年度)」の一環として実施されました。本質問紙調査にご協力いただきました患児保護者ならびに小児病棟看護師に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, et al. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs* 2014; 74: 1871-1889.
- 2) Stegemann S, Ternik R, Onder G, Khan MA, van Riet-Nales DA. Defining Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design. *AAPS J* 2016; 18: 1047-1055.
- 3) Ranmal S, Tuleu C. Demonstrating evidence of acceptability: the "catch-22" of pediatric formulation development. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 582-584.
- 4) EMA, 2013. Guidelines on Pharmaceutical development of Medicines for Paediatric Use. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf (accessed 2019-11-08)]
- 5) Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. *Int J Pharm* 2014; 469: 245-248.
- 6) Mistry P, Batchelor H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69: 361-376.
- 7) van Riet-Nales DA, Schobben AF, Vromans H, Egberts TC, Rademaker CM. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child* 2016; 101: 662-669.
- 8) Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, et al. Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children. *Int J Pharm* 2015; 492: 341-343.
- 9) Salunke S, Liu F, Batchelor H, et al. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) -Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSci-Tech* 2017; 18: 257-262.
- 10) Hertzog MA. Considerations in determining sample size for pilot studies. *Res Nurs Health* 2008; 31: 180-191.
- 11) EMA, 2000. ICH Topic E 11. Clinical Investigations of Medicinal Products in the Paediatric Population. EMEA/CHMP/ICH/2711/99. [<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf> (accessed 2019-11-08)]
- 12) Walch AC, Henin E, Berthiller J, et al. Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses. *Int J Pharm* 2016; 511: 855-863.
- 13) Ranmal SR, Cram A, Tuleu C. Age-appropriate and acceptable paediatric dosage forms: Insights into end-user perceptions, preferences and practices from the Children's Acceptability of Oral Formulations (CALF) Study. *Int J Pharm* 2016; 514: 296-307.
- 14) Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breikreutz J, Moeltner A, Bosse HM. Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates--A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2015; 167: 893-896.
- 15) EMA, 2006. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf (accessed 2019-11-08)]
- 16) Thabet Y, Slavkova M, Breikreutz J. 10 years EU regulation of pediatric medicines - impact on cardiovascular drug formulations. *Expert Opin Drug Deliv* 2018; 15: 261-270.
- 17) Orubu ES, Tuleu C. Medicines for children: flexible solid oral formulations. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 238-240.
- 18) WHO, 2011. Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. [<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19833en/s19833en.pdf> (accessed 2019-11-08)]

[原 著]

薬剤師常駐によるチーム医療への参画

—致死性不整脈を発症した小児の急変時対応への参画および薬学的介入を行った1例—

内田 淳¹⁾, 須田沙也加¹⁾, 寺田 芳弘¹⁾, 河野 洋介²⁾, 喜瀬 広亮²⁾, 戸田 孝子²⁾,
橘田 文彦¹⁾, 河田 圭司¹⁾, 犬飼 岳史²⁾, 鈴木 正彦¹⁾

1) 山梨大学医学部附属病院薬剤部, 2) 山梨大学医学部小児科

The role of pharmacists in collaborative medical therapy

—Pharmaceutical approach for pediatric emergency medical service in patient with fatal cardiac arrhythmia—

Atsushi Uchida¹⁾, Sayaka Suda¹⁾, Yoshihiro Terada¹⁾, Yosuke Kono²⁾, Hiroaki Kise²⁾, Takako Toda²⁾,
Fumihiko Kitta¹⁾, Keishi Kawata¹⁾, Takeshi Inukai²⁾, Masahiko Suzuki¹⁾

1) Department of Pharmacy, University of Yamanashi Hospital

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

要旨

近年、薬剤師が病棟に配置され、チーム医療への参画が推進されている。今回、致死性不整脈を発症した患児に対し、病棟薬剤師が医師・看護師と共に急変時対応に参画し、また、薬学的介入を行った1例を報告する。症例は、心肺停止にて救急搬送された3歳女児。入院翌日に無脈性心室頻拍となり、医師、看護師と共に病棟薬剤師が急変時対応を行い、心肺蘇生用アドレナリン(0.01 mg/kg)の調製および提供、硫酸マグネシウムの投与量を提案した。経過から、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍を疑い、ナドロール使用の妥当性について医師・薬剤師間で協議し、院内倫理委員会の承認の上、内服(1 mg/kg 分1)を開始した。その後、不整脈出現を認めず、植え込み型除細動器を植え込み後に退院した。薬剤師が小児急変時対応に積極的に参画することや、薬学的介入を行うことで、より適切な薬物療法の提供に貢献することができる考える。

キーワード：カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、小児二次救命処置、チーム医療、ナドロール、病棟薬剤師

緒 言

診療報酬改定により、平成24年度の病棟薬剤業務加算1の新設、平成28年度の病棟薬剤業務加算2の増設など、薬剤師が病棟にて医師・看護師などと協働し、医療に参画することで、最適な薬物療法の実施による有効性・安全性の向上などが推進されている^{1,3)}。病棟薬剤業務は医

薬品の管理をはじめ、患者背景や持参薬等の使用薬剤の把握・評価、患者状況や治療薬物モニタリングによる処方提案、カンファレンスへの参加、医療スタッフからの相談応需など、薬物療法を安全かつ適切に施行するために多岐にわたる³⁾。今回、致死性不整脈を発症した患児に対し、病棟薬剤師が医師・看護師と共に急変時対応に参画し、また、薬物療法に対し薬学的介入を行った1例を報告する。

症例および経過・介入

1. 患者情報および現病歴

【年齢・性別】3歳、女児

【身体情報】身長99.2 cm (+0.47 SD)、体重15.0 kg (+0.20 SD)

【既往歴】なし

【出生歴】在胎40週5日、出生体重：2946g(正常分娩)

【家族歴】母方叔父：てんかん既往あり。遺伝子異常、不整脈および突然死の家族歴なし。

【現病歴】自宅で走った際に突然倒れ、死戦期呼吸となり、救急要請。救急隊到着し、初期波形として心室細動(VF)を認め、胸骨圧迫および電気ショックを行い、自己心拍再開した。VFおよび心肺停止蘇生後に対する循環管理および蘇生後脳症に対する集学的治療施行目的に山梨大学医学部附属病院(以下、当院)へ搬送され、集中治療室(ICU)に入室した。

2. 入室時の初期評価および治療方針

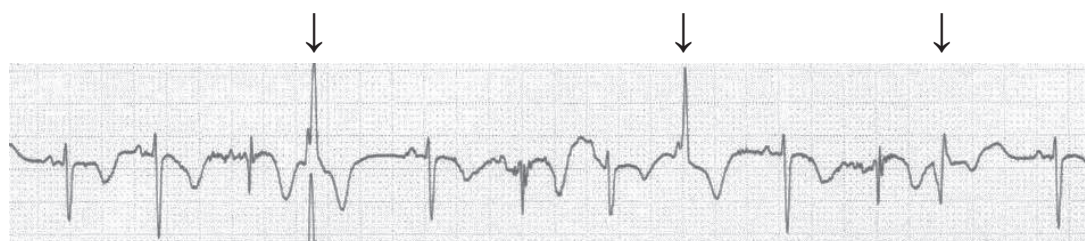
ICU入室時の本症例の初期評価を行った。酸素投与下

での呼吸状態、対光反射、瞳孔径ともに問題はなかった。循環動態として、中枢動脈触知は良好であるが、撓骨動脈触知は弱く、末梢冷感を認めた。また、12誘導心電図にて、頻発する多形性心室期外収縮を認めた（図1A）。入室時の検査所見として、腎機能は問題なく、電解質異常を認めなかったが、肝逸脱酵素、クレアチンキナーゼ、白血球の上昇を認めた。これら所見から、本症例の治療方針として、1. 呼吸・循環管理による全身状態の改善、2. 心肺停止・自己心拍再開後の脳保護、3. 致死性不整脈の原因検索と発生予防を挙げ、抗不整脈薬による循環管理、低体温療法、高ナトリウム療法による脳保護をはじめとした集学的治療を施行した。ICU入室後の治療および主な使用薬剤・機器の詳細については表1に示す。

3. 無脈性心室頻拍の出現および医師・看護師・薬剤師による急変時対応

ICU入室2日目（第2病日）に無脈性心室頻拍（pulseless VT）を認め、アメリカ心臓協会小児二次救命処置（AHA PALS）に準じ、VF/pulseless VTのアルゴリズムに従い急変時対応を開始した⁴⁾。その際、医師・看護師と共に病棟薬剤師も救命処置に参画し、対応にあたった。急変時対応の役割として、医師は急変時対応の指揮、除細動の施行、パルスチェック、気道管理および薬剤投与を、看護師は胸骨圧迫およびタイムキーパー・記録を行い、薬剤師は心肺蘇生時に使用する静脈内投与用アドレナリン（0.01 mg/kg、図2）の投与量計算、ベッドサイドでの調製および4分間隔での提供を行った。

(A)



(B)

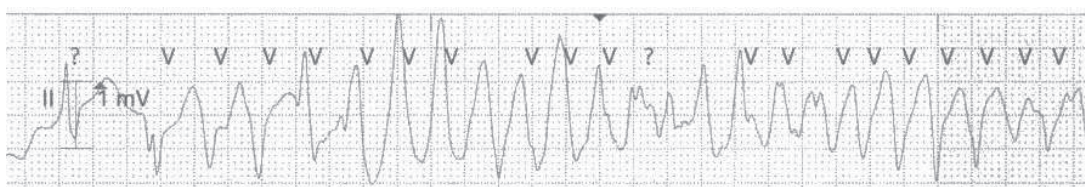


図1 本症例の12誘導心電図波形記録

ICU入室時のV1誘導（A）では、多形性の心室期外収縮（矢印）が多発していることを認めた。Pulseless VT出現時のII誘導（B）では、Torsades de Pointesに特徴的なQRSの極性と振幅が心拍ごとに変化し、等電位線をねじれるような心室頻拍を認めた。

表1 ICU入室後の治療および主な使用薬剤・機器

項目	治療、主な使用薬剤・機器
循環	アミオダロン 5 mg/kg (loading), その後 7 mg/kg/day 持続静注
呼吸	人工呼吸器管理
鎮静・鎮痛	フェンタニル 2 µg/kg/h, ミダゾラム 0.2 mg/kg/h, ロクロニウム 7 µg/kg/min
脳浮腫予防	低体温療法, マンニトール 1 g/kg/dose 6 時間毎, 高ナトリウム療法
感染	アンピシリン/スルバクタム 150 mg/kg/day 8 時間毎
栄養	高カロリー輸液



図2 調製した心肺蘇生用のアドレナリン
アドレナリン1 mg/1 mL注 1Aを生理食塩水にて10倍に希釈し、1回量が0.1 mL/kg（アドレナリンとして0.01 mg/kg）となるように各シリンジに分注し、調製した。

本症例の急変時の心電図波形として、Torsades de Pointes様であることから（図1B）、硫酸マグネシウム（硫酸Mg）を投与する方針となった。その際、医師から病棟薬剤師に硫酸Mgの投与量について相談を受けた。病棟薬剤師は、AHA PALSに準じ、硫酸Mg 25–50 mg/kgを提案し⁴⁾、その提案を受けた医師は硫酸Mg 30 mg/kgを静脈内投与し、自己心拍再開を得た。

4. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する治療

アミオダロン投与下にてpulseless VTを認めたことから、アミオダロン不応性の不整脈と判断し、アミオダロンからランジオロール（5 μ g/kg/min）へ変更した。その後、不整脈の発現を認めず、全身状態は回復傾向であった。

経過からカテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）が疑われ、病態として長期的な β 受容体遮断薬の投与が必要であり、経口投与が可能な β 遮断薬であるナドロールの使用について医師から病棟薬剤師に相談された。病棟薬剤師は小児CPVTに対する薬物療法について文献的考察を行ったうえで医師と協議し、その妥当性を検証した。また、病棟薬剤師と調剤業務、医薬品情報・業務担当薬剤師と連携し、当院医薬品安全手順書に準じた本症例へのナドロールの適応外使用に対する管理、採用および供給体制の整備を行った。結果、本症例へのナドロールの使用は妥当と考えられたため、当院における医療行為の倫理に関する専門委員会、薬事委員会委員長および医薬品安全管理責任者の承認後、第13病日にランジオロールからナドロールへ移行した。なお、投与量は、過去の報告⁵⁾を参考に1 mg/kg/day 分1より開始した。

ナドロールへ移行後、CPVTなどの致死性不整脈を認めなかったが、洞性徐脈を認めたため、第15病日にはナドロール0.75 mg/kg/dayへ、第17病日には0.5 mg/kg/dayへ投与量を漸減した。その後、徐脈は改善し、良好な不整脈コントロールを維持した。

第29病日に、ホームモニタリング機能付き両室ペースング機能付植え込み型除細動器（ICD）植え込み術を施行した。植え込み術は開胸にて行い、心外電極を右房および右室前面に、パッチリードを左胸腔縦郭側胸膜へ縫着した。ICD植え込み術施行後、術後侵襲に伴う一過性の心拍数の上昇および変動が生じたが自然回復し、その後心室頻拍の出現はなく、第50病日に退院となった。15ヵ月間の外来フォローアップ期間中、内服をし忘れ、運動をした際、多形性心室頻拍によるICD作動を1回認めた。そのため、内服指導を再度行うとともに、ナドロールを1 mg/kg/dayに増量した。

後日、遺伝子検査の結果から、CPVTで報告されている遺伝子変異の1つであるCALM1変異（c.293A>G, p.N98S）が検出され、CPVTと確定診断した。

考 察

1. 致死性不整脈出現における急変時対応への薬剤師の参画

院内において心肺停止、致死性不整脈の出現などの救命救急処置を必要とする事態が生じた場合、医療従事者を招集し、迅速な処置が行われる。病棟薬剤業務などの業務拡大に伴い、薬剤師が院内急変時の初期対応者になることも想定され、医療従事者として積極的かつ適切な行動が求められている^{6,7)}。急変時において、AHAではチームリーダー、胸骨圧迫、除細動／モニター操作、気道確保、静脈路／骨髄路の確保および薬物投与、記録・タイムキーパー等の役割が必要であり、医療従事者がそれぞれの配置につくことで高いパフォーマンスを発揮できるとされている⁴⁾。また、専門的知識を有し、蘇生技能に精通していただくだけではなく、効果的なコミュニケーション能力およびチームダイナミクスが蘇生を成功に導くのに重要であるとされている⁴⁾。

本症例において、pulseless VTを認めた際、医師・看護師と共に病棟薬剤師が急変時対応に参画し、心肺蘇生時に使用する静脈投与用アドレナリン（0.01 mg/kg）の投与量計算・調製およびAHA PALSのVF/pulseless VTアルゴリズム⁴⁾に従った3–5分間隔での医師への提供を行い、遅滞なく投与することができた。また、心筋の膜安定化により、伝導時間を延長させ、Torsades de Pointesを含む多形性VTに対し効果を示すと報告されている⁸⁾硫酸Mgの使用に際しては、小児薬剤量の提案や調剤を病棟薬剤師が行った。これらの経験から、小児の薬剤処方に精通している薬剤師が急変時対応に積極的に参画することで、薬剤の適切な投与を始めとした質の高い対応が可能となり、本症例の自己心拍再開につながったと考える。

小児では体重や体表面積、年齢に投与量が規定されて

いることが多く、投与量は個々の患児で異なる。そのため、小児急変時対応に薬剤師が参画する際、使用薬剤における投与量や投与方法、さらには調製方法について精通していることが望まれる。また、薬剤師が積極的にチーム医療に参画し、平時から良好な信頼関係を築いておくことで、質の高い急変時対応の実現を導くことができると考える。

2. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する治療における薬学的介入

CPVTは運動、カテコラミン投与などを契機に引き起こされる遺伝性不整脈として知られている⁹⁾。有病率は1/1万人程度と報告されている比較的にまれな不整脈であり、本症例のように5歳以下での発症は極めてまれである⁹⁾。CPVT症例における重要な初発症状は失神あるいは心停止であるとされており、通常、運動あるいは感情ストレスに伴って発症する⁹⁾。本症例では運動時にVFを発症したこと、器質的心疾患を認めないこと、ICU在室中にTorsades de Pointes様のpulseless VTや多形性心室期外収縮を認めていたことから、CPVTの可能性を最も疑い、治療を行った。

一般にCPVTの薬物治療として、 β 遮断薬やフレカイニドの投与が推奨されており、その中でも内因性交感神経刺激作用のない非選択性 β 遮断薬が突然死を含めた心血管イベントの予防の第一選択薬として推奨されている⁹⁾。特に、ナドロールは他の β 遮断薬よりも忍容性が高く、陽性変時作用に対する抑制効果が強いこと、プロプラノロールに比して半減期が長く、用法として1日1回服用であることによる服薬コンプライアンスの維持が期待できるとのことから、CPVTに対する有効性が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。また、ナドロールは他の β 遮断薬に比してCPVT患者の運動時の心拍上昇を抑制することができ¹⁰⁾、心血管イベントの予防に有用であったことが報告されている¹³⁾。

本症例は、 β_1 選択性 β 遮断薬であるランジオロールの持続静注にて不整脈がコントロールできていたことから、 β 遮断薬の有用性が示された。この臨床経過および過去の報告をもとに医師・薬剤師間で協議し、ナドロール投与が本症例の薬物療法として最適であると判断した。しかしながら、ナドロールは本邦において小児適応を有しておらず、また、小児に適した剤形も存在しない。ナドロールの使用に際しては保護者の同意を得るとともに、当院における医療行為の倫理に関する専門委員会の承認を得た。また、ナドロール錠（ナディック®）粉碎後の長期安定性試験および温度・湿度・光曝露による安定性試験のデータとして、いずれの条件においても変化がないことから¹⁴⁾、ナドロール錠の粉碎および投与量の調節が可能であると考えられた。今回、致死性不整脈かつまれな疾患であるCPVTに対する薬物治療に対し、医

師と薬剤師がリアルタイムに協議し、連携を取ることで、より安全かつ適切な薬物療法を提供することができた。

結 語

今回、致死性不整脈を発症した患児に対し、小児急変時対応に医師・看護師と共に薬剤師が介入し、迅速かつ安全な薬物療法に貢献することができた。また、CPVTにおける治療として、本邦では小児への適応を有していないナドロールの本症例への使用の妥当性および製剤学的特性について医師・薬剤師間で協議し、評価することで、より適切な薬物療法を提供することができた。これらの経験から、特に小児において医師・看護師と共に薬剤師が急変時対応へ参画することや使用薬剤の適正使用に対する薬学的介入を行うことにより、より質の高い薬物療法の提供につながると考える。

倫理的配慮

本症例におけるナドロールをはじめとした医薬品の適用外使用において、当院における医療行為の倫理に関する専門委員会の承認を得て使用している（承認番号：477）。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

内田淳は、本症例の治療に参画および薬学的介入し、本症例の治療に実質的に貢献している。本発表の執筆している筆頭著者および責任著者である。須田沙也加、寺田芳弘は、本症例の治療に参画および薬学的介入し、本症例の治療に実質的に貢献している。また、論文の内容において修正・加筆等の協力を行っており、論文の最終版の承認を得ている。河野洋介、喜瀬広亮、戸田孝子は、本症例の治療方針および医学的治療を行っており、本症例の治療に実質的に貢献している。また、論文の内容において修正・加筆等の協力を行っており、論文の最終版の承認を得ている。橘田文彦は、病棟薬剤師業務を統括しており、本症例における薬剤師の介入について管轄している。また、論文の内容において修正・加筆等の協力を行っており、論文の最終版の承認を得ている。河田圭司は、薬剤師業務を統括しており、本症例における薬剤師の介入について管轄している。また、論文の内容において修正・加筆等の協力を行っており、論文の最終版の承認を得ている。犬飼岳史は小児科を統括しており、本症例における治療について管轄している。また、論文の内容において修正・加筆等の協力を行っており、論文の最終版の承認を得ている。鈴木正彦は、薬剤部を統括しており、本症例における薬剤師の介入について管轄している。また、論文の内容において修正・加筆等の協力を行っており、論文の最終版の承認を得ている。

謝辞

本症例の治療に対して関わられた薬剤部、ICU および小児科病棟の全スタッフに感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省保険局医療課. 平成24年度調剤報酬改定及び薬剤関連の診療報酬改定の概要.
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken15/dl/h24_01-06.pdf]
- 2) 厚生労働省保険局医療課. 平成28年度調剤報酬改定及び薬剤関連の診療報酬改定の概要.
[<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000116338.pdf>] (accessed 2020-02-11)
- 3) 日本病院薬剤師会. 薬剤師の病棟業務の進め方(Ver.1.2).
[<http://www.jshp.or.jp/cont/16/0609-2.pdf>] (accessed 2020-02-11)
- 4) アメリカ心臓協会. 小児二次救命処置プロバイダーマニュアル. シナジー, 2018.
- 5) Lexicomp. Nadolol: Pediatric drug information. UpToDate.
[<https://www.uptodate.com>] (accessed 2020-02-11)
- 6) 武田多一. 救急医療における薬剤師の可能性. YAKUGAKU ZASSHI 2010; 130: 589-591.
- 7) 中谷亮介, 満田正樹, 稲葉静香, 早田修平, 中村俊介. 薬剤師を対象とした院内急変対応シミュレーション研修の実施と評価. 日臨救急医学会誌 2018; 21: 28-32.
- 8) Ralston ME. Primary drugs in pediatric resuscitation. UpToDate.
[<https://www.uptodate.com>] (accessed 2020-08-30)
- 9) 日本循環器学会. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン2017.
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_aonuma_h.pdf] (accessed 2020-02-11)
- 10) Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β_1 -selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2016; 13: 433-440.
- 11) Buxton A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. UpToDate.
[<https://www.uptodate.com>] (accessed 2020-02-11)
- 12) Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? Heart Rhythm 2017; 14: e41-43.
- 13) van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. Europace 2012; 4: 175-183.
- 14) 佐川賢一, 伊東俊雅 (編). 錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック 第7版. じほう, 2016.

[原 著]

アジスロマイシン細粒の先発品および 後発品の服用性に関する評価

三田村しのぶ, 山田 翔馬, 若野 安澄, 菊田 真穂, 首藤 誠, 高田 雅弘

摂南大学薬学部 医療薬学研究室

Evaluating the Palatability of Brand-Name and Generic Drugs : Azithromycin Fine Granules for Pediatric

Shinobu Mitamura, Shoma Yamada, Asumi Wakano, Maho Kikuta, Makoto Shuto, Masahiro Takada

Department of Medical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

要旨

小児の薬物治療において、アジスロマイシン（以下、AZM）細粒は、さまざまな感染症の治療に広く用いられているが、AZMの強い苦味のため、しばしば服薬拒否を引き起こす。近年では後発医薬品メーカー各社が、付加価値のある後発医薬品を開発しているが、服用性の違いは明らかでない。そこで本研究では、AZM細粒を対象に、先発医薬品および6品目の後発医薬品について、服用性に関わる因子である、懸濁・分散性、粒子径、ヒト官能試験による、苦味・甘味・ざらつき強度の比較評価を行った。その結果、懸濁・分散性、粒子径分布、苦味・甘味・ざらつき強度が製剤間で大きく異なり、服用性に大きく影響を及ぼすことが認められた。小児が服用しやすく、服薬介助者にとっても苦労のない製剤を選択するにあたり、製剤の懸濁・分散性、製剤の苦味・甘味・ざらつき強度の服用性に関する情報の収集・評価・提供は非常に重要であることが示唆された。

キーワード：懸濁・分散性、粒子径、ヒト官能試験、味

緒 言

小児の薬物治療において、嚥下性や用量調節の観点から顆粒剤や散剤、シロップ剤などが多く用いられているが、服薬拒否や服薬困難など服薬アドヒアランスの低下が問題となる。その要因として、薬剤の味や色、におい、口腔内でのざらつき等が考えられる。味の中で最も問題となるのは苦味であり、苦味を防ぐ方法として薬剤を飲食物に混ぜ、薬の苦味をマスクするなどの工夫がされているが、小児の嗜好はさまざまであり、それでもなお服薬困難を訴える小児は多い¹⁻³⁾。顆粒剤や散剤を飲料水に

懸濁する場合、均一に分散せず沈降し、容器の底に貯留する薬剤においては、一定量を正しく服用するという点で問題がある。また、薬剤を経鼻チューブにより投与する場合は、薬剤の粒子径によっては経鼻チューブを詰まらせる可能性がある³⁾。このように小児の服薬は、小児だけでなく服薬を介助する親や看護師の苦労を伴うことが多い。

アジスロマイシン（以下、AZM）は、幅広い抗菌スペクトルを有する15員環マクロライド系抗生物質製剤であり、さまざまな感染症の治療に広く用いられている⁴⁾。小児の内服に用いられる剤形として、細粒剤やカプセル剤があるが、AZM原薬は強い苦味があるため、細粒剤はしばしば小児の服薬拒否を引き起こす⁵⁾。近年では後発医薬品メーカー各社が、甘味料などの添加物による苦味低減、コーティングによるマスキング技術による苦味抑制、舌触りや分散性の改善等の服用性を向上させた付加価値のある後発医薬品を開発している⁶⁾。

後発医薬品の採用にあたり、小児が服用しやすく、服薬介助者にとっても苦労のない製剤を選択することは重要であるが、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす製剤の苦味や甘味、ざらつき感の程度、水への懸濁・分散性等の服用性に関する情報はほとんど提供されていない。そこで本研究では、服用性を多角的に評価し情報を集積することを目的に、アジスロマイシン細粒を対象に、先発医薬品および6品目の後発医薬品について、服用性に関わる因子である、懸濁・分散性、粒子径、ヒト官能試験により苦味・甘味・ざらつき強度の比較評価を行った。

対象と方法

1. 試料

AZM細粒は、先発医薬品（ジスロマック®細粒小児用

10%（ファイザー）、以下A）、および後発医薬品6品目を使用した。後発医薬品6品目は、アジスロマイシン細粒小児用10%「JG」（長生堂製薬）、アジスロマイシン細粒小児用10%「YD」（陽進堂）、アジスロマイシン細粒10%小児用「KN」（小林化工）、アジスロマイシン小児用細粒10%「タカタ」（高田製薬）、アジスロマイシン細粒小児用10%「TCK」（辰巳化学）、アジスロマイシン細粒小児用10%「トーワ」（東和薬品）をB～Gに任意に割り付けた。水は精製水および飲料水（サントリー南アルプスの天然水、サントリーホールディングス（株））を使用した。

2. 懸濁・分散性の評価

製剤の水への懸濁・分散状態を評価するため、各製剤1.0gをビーカー中の精製水25 mLに加え、スパーテルを用いて10秒間攪拌した。攪拌直後の懸濁・分散状態を目視にて観察を行った⁷⁾。また、沈降性を評価するため、各製剤0.5gをビーカー中の精製水12.5 mLに加え、スパーテルを用いて10秒間攪拌し、均一に懸濁・分散させた試料を口径10 mmのメスシリンダーに移した。移した直後、10、20、30、40、50、60、120、180、240、300秒後の沈降層の厚さを計測した⁷⁾。

3. 粒子径分布の評価

第17改正日本薬局方の粒度測定法第2法ふるい分け法に準じて行った。各製剤5.0gを、内径75 mm、ステンレス製のふるい（500 μ m、250 μ m、125 μ m）を用いて粒度別に分類した。500 μ m以上を「大」、250–500 μ mを「中」、125–250 μ mを「小」、125 μ m以下を「極小」と定義し、それぞれについて重量（%）を求めた⁷⁾。

4. ヒト官能試験による苦味・甘味・ざらつき強度の評価

本試験の被験者について希望者を募り、口頭ならびに文書により、試験目的・方法・予測されるリスクなどについて詳細に説明し、文書にて同意を得られた学生および教員ボランティア14名（男性4名、女性10名、平均年

齢27.9 $\pm$ 11.5歳）を対象にランダム化クロスオーバー試験を実施した。7種類の各製剤0.12gを被験者に内容物が分からないように順番に与え、スクリュー管中の飲料水3 mLに投入後、直ちに手で5秒間振とうすることにより懸濁・分散させ試料とした。その後、直ちに口腔内に10秒間含み、吐き出した後に、苦味・甘味・ざらつきの強度を採点法（9段階：1～5まで0.5刻み）により評価した。また、服用しやすいと感じた順に1～7位まで順位を付けた。試料は製剤Aを最初に評価し、その後製剤B～Gをランダムに評価した。各試料の評価後は口腔内を水で十分にすすぎ、前の薬剤の影響が残らないようにした。

5. 統計解析

苦味・甘味・ざらつき強度を連続する数値として扱い、箱ヒゲ図で示した。強度の比較には中央値を用いた。

結 果

1. 懸濁・分散性の評価

懸濁・分散状態について、A、B、Cは、攪拌後均一に分散した。Dは均一に懸濁する粒子と水面上に浮かぶ粒子があり、均一に懸濁・分散させることは困難であった。E、F、Gは攪拌後均一に分散せず沈殿を生じた（図1）。

E、F、Gの沈降層の厚さは、10秒後にそれぞれ9、11、9 mmと急速に増加し、300秒後は12、14、12 mmとなった。一方、B、Dではともに、10秒後は1 mm、40秒後は3 mmと緩やかに増加し、300秒後はそれぞれ6、5 mmとなった。また、Aでは、10、30秒後はそれぞれ1、4 mmであったが、その後増加を続け、60、120秒後にはそれぞれ10、15 mmとなった（図2）。

2. 粒子径分布の評価

各薬剤の4段階の粒度別（「大」、「中」、「小」、「極小」）の重量（%）を図3に示す。粒度別の重量（%）は、E、F、Gでは「中」の比率が最も高く、90%以上であった。A、B、C、Dでは全体の薬剤粒子のうち「小」の比率が最

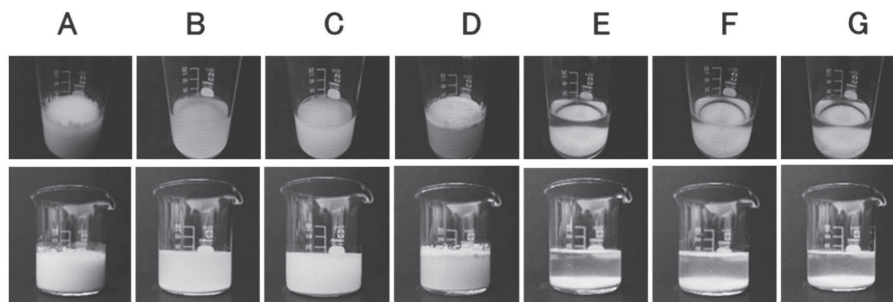


図1 各製剤の懸濁・分散状態
各製剤の10秒間攪拌直後の写真。

も高く、Aでは約70%, B, C, Dでは50～60%であった。

3. ヒト官能試験による苦味・甘味・ざらつき強度の評価

ヒト官能試験による苦味・甘味・ざらつき強度の評価結果を図4に示す。苦味の中央値が高かった製剤はF, Gであり、甘味ではB, C, D, ざらつきではE, F, Gであった。各製剤の苦味・甘味・ざらつき強度の中央値についてレーダーチャート(図5)で比較すると、B, Dは甘味が高く、苦味およびざらつきが低かった。一方、E, F, Gは甘味が低く、苦味およびざらつきが高かった。

服用しやすさの順位の評価を表1に示す。1位, 2位と評価した人数の割合を2top比率とし、6位, 7位と評価した人数の割合を2under比率として示した。2top比率はB, Dがそれぞれ79%, 57%と高い値を示したのに対し、E, F, Gの2top比率は0%と低く、2under比率はそれぞれ43%, 64%, 57%と高い値を示した。

考 察

小児の服薬アドヒアランスに大きく影響を与える薬剤

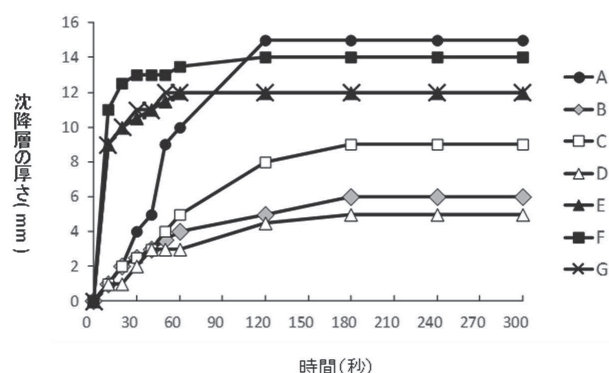


図2 各製剤の沈降性
各製剤の時間経過による沈降層の厚さを示す。

の苦味・甘味・ざらつき感、懸濁・分散性について、AZM細粒の各製剤間で大きく異なることが認められた。後発医薬品の採用にあたり、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす製剤の服用性に関する情報はほとんど提供されていない。これまでに、クラリスロマイシンドライシロップやアセトアミノフェン小児用ドライシロップ、リスペリドン内用液において、先発医薬品および後発医薬品の味覚や品質に関する評価について報告はある^{7, 9-11)}が、これらは多数ある製剤のほんの一部である。

粒子径と懸濁・分散性の関係について、他の製剤と比較して大きい粒子径の割合が高かったE, F, Gの3製剤ではいずれも、攪拌直後から均一に分散せず厚い沈殿層を生じた。しかしながら、Aは他の製剤と比較して大きい粒子径の割合が最も低かったが、120秒後の沈降層の厚さは最も大きかった。粒子径とざらつき強度の関係について、中の粒子径の割合はB>C>Dの順に高いが、ざらつき強度はC>D>Bの順に高かった。これらのことから、粒子径の大きさと懸濁・分散性およびざらつき

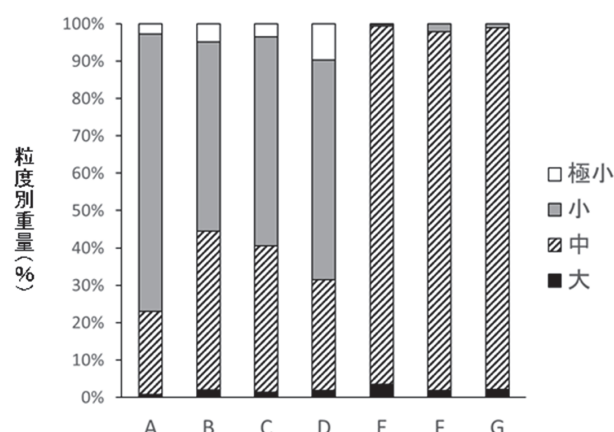


図3 各製剤の粒度別重量 (%)
各製剤について4段階の粒度(大, 中, 小, 極小)に分類し、各粒度の重量 (%)を示す。

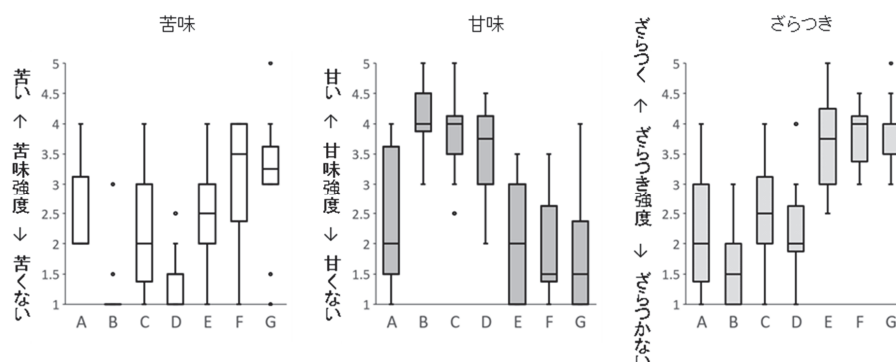


図4 ヒト官能試験による各製剤の苦味・甘味・ざらつき強度
苦味・甘味・ざらつきの強度を採点法(9段階: 1～5まで0.5刻み)により評価した結果を示す。

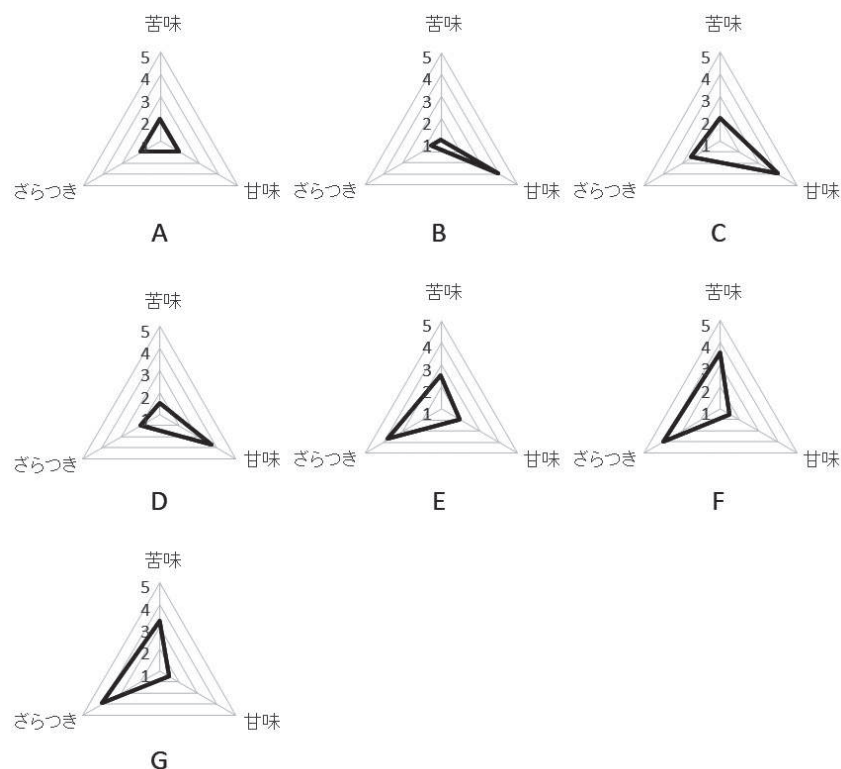


図5 各製剤の苦味・甘味・ざらつき強度
各製剤の苦味・甘味・ざらつき強度の中央値を示す。

表1 7種アジスロマイシン細粒の服用し易さの順位（単位：人）

順位	A	B	C	D	E	F	G
1	1	9	2	2	0	0	0
2	3	2	3	6	0	0	0
3	4	0	5	3	1	1	0
4	1	2	2	2	3	1	3
5	2	0	1	1	4	3	3
6	0	0	0	0	4	6	4
7	3	1	1	0	2	3	4
2top比率(%)	29	79	36	57	0	0	0
2under比率(%)	21	7	7	0	43	64	57

強度の直接的な関係は認められないといえる。これまでも、薬剤粒子の形状、比重、コーティング素材、粒子の濡れやすさ等、複数の要因が関与することにより、粒子径の大きさと水への濡れを考慮した懸濁・分散性の関係には一定の関係は認められないと報告されている⁸⁾。一方、懸濁・分散性とざらつき強度の関係について、攪拌直後から分散せず、粒子が沈殿したE、F、Gの3製剤において、ざらつき強度が高い結果となった。このことから、水への分散状態と口腔内でのざらつき感は一定の関連性があることが推察される。

次に、味と服用しやすさの関係について、甘味が高く、苦味およびざらつきが低い製剤B、Dは服用しやすく、

甘味が低く、苦味およびざらつきが高い製剤E、F、Gは服用し難い評価であった。このことから、甘味が高いほど、また、苦味、ざらつきが低いほど服用性が高い製剤であることが示された。さらに、Cのように甘味が高くても、苦味およびざらつきが高ければ評価は下がることから、服用性に影響を及ぼす要因は甘味だけでなく、苦味およびざらつきも含めた総合的なものであることが示された。一方、甘味が高い製剤が飲み難いという評価も14名中1名とわずかにあったことから、甘味に関しては個人の嗜好についても考慮すべきであることが考えられる。これまでにわれわれは、顆粒剤と比較してミニOD錠やゼリー剤の服用性が高いことを報告している¹²⁾。

今後は、ミニOD錠やゼリー剤なども含めて、さらに味やざらつきを感じさせない工夫が施された製剤の開発が進むことが期待される。

小児と成人の味の嗜好は異なるとされているため、小児ではなく成人を対象にした今回の官能試験結果を小児へ外挿できるかどうかについては検討の余地がある。しかしながら、成人が飲み難い製剤は、小児にとっても飲み難い製剤であることは否定できないと考えられることから、わが国の小児を対象にした臨床試験の実施が困難な状況において、製剤の服用性を比較評価した結果として、有用な知見を与えたものと考えられる。

結 論

今回の検討において、懸濁・分散性が不良なため沈殿が生じる製剤があること、苦味・甘味・ざらつき強度が製剤間で大きく異なることが認められた。このことは、製剤によっては、懸濁・分散性不良や、苦味・ざらつきが強いことにより服用性が低下すること、甘味の強弱により服用性が低下することなど、服薬アドヒアランス低下に大きく影響を及ぼすものがあるということが考えられる。小児が服用しやすく、服薬介助者にとっても苦勞のない製剤を選択するにあたり、製剤の懸濁・分散性、製剤の苦味・甘味・ざらつき強度の服用性に関する情報の収集・評価・提供は非常に重要であることが改めて示唆されるとともに、今回用いた評価方法などにより、情報を集積していくことが重要であると考えられる。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

三田村しのぶ、山田翔馬、若野安澄、菊田真穂、首藤誠、高田雅弘は、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

本研究の実施にあたり、本研究にご参加いただいた学生お

よび教員ボランティアの皆さまより貴重なデータを賜りました。この場をお借りして謝意を表します。

文 献

- 1) 原田香奈. 薬剤に対する子どもと家族の思いや小児医療現場における現状. 薬剤学 2015; 75: 22-27.
- 2) 高橋千晴. おいしく飲める小児製剤. 調剤と情報 2014; 20: 205-208.
- 3) 石川洋一, 寺門浩之, 赤羽三貴, 小村 誠, 齊藤順平. 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.
- 4) ファイザー株式会社. ジスロマック[®]細粒小児用10%. 医薬品インタビューフォーム. 2018年12月改訂 (第22版).
- 5) 日本小児総合医療施設協議会 (編). 乳幼児・小児服薬介助ハンドブック 初版. じほう. 東京. 2013: 234-235.
- 6) 北村雅弘. 小児用ジェネリック医薬品の開発. 薬剤学 2015; 75: 38-41.
- 7) 岡田祥恵, 嶽本絵理, 石坂俊彦, 内田亨弘. クラリスロマイシンドライシロップの先発品および後発品の品質評価. 医療薬学 2007; 33: 905-912.
- 8) 岡田祥恵, 嶽本絵理, 内田亨弘, 他. 小児用抗菌薬の服用性に関する研究—懸濁・分散性および苦味強度の評価を中心として—. 医療薬学 2008; 34: 32-39.
- 9) 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. 日病薬師会誌 2008; 44: 605-607.
- 10) 加賀谷隆彦, 井上 岳, 杉林堅次, 他. アセトアミノフェン小児用ドライシロップ剤の味覚評価 (苦みマスキングに関する評価 第1報). 薬剤学 2008; 68: 281-289.
- 11) 石動郁子, 高橋満里, 齊藤浩司, 他. リスペリドン内用液の味と服用性に関する基礎的検討. 日病薬師会誌 2011; 47: 577-581.
- 12) 三田村しのぶ, 成光大紀, 岩田梨江, 首藤 誠, 原田 努, 中村秀文, 山下伸二. 小児を指向した各種製剤を用いた官能試験. 日本薬剤学会第34年会 (富山県) 3-6-02.

[原 著]

少量の散剤を分包する際の精度

染谷 健次¹⁾, 八島 秀明¹⁾, 金田亜季子¹⁾, 大林 恭子²⁾, 荒木 拓也^{1,3)}, 山本康次郎^{1,3)}

1) 群馬大学医学部附属病院薬剤部, 2) 高崎健康福祉大学薬学部薬学科臨床薬学研究室,

3) 群馬大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座

Dispensing accuracy of small amount powders

Kenji Someya¹⁾, Hideaki Yashima¹⁾, Akiko Kaneta¹⁾, Kyoko Obayashi²⁾, Takuya Araki^{1,3)}, Koujirou Yamamoto^{1,3)}

1) Department of Pharmacy, Gunma University Hospital

2) Laboratory of Clinical Pharmacy Education Center for Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

3) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Gunma University Graduate School of Medicine

要旨

散剤調剤における分包精度を担保するため、調剤指針において1包あたりの必要最小量が規定されており、2018年の改訂で0.3gから0.2gに変更された。しかし、1包あたり0.2gで調剤した際の分包精度に関する報告は限られている。また、既存の分包精度の評価法は薬剤と包装紙を合計した重量を評価対象としており、薬剤量のばらつきを過少評価する恐れがある。そこで、少量の散剤を分包した際の実際の分包精度を評価するため、既存の評価法である包装紙込重量および薬剤自体の重量を評価対象として分包精度を解析した。倍散用結晶乳糖を0.7, 1.4, 2.1g秤取し、それぞれ7包に分割調剤したところ、既存の方法に従った評価では分包精度は全て調剤指針の許容範囲内であった。一方、薬剤自体の重量は大きくばらつき、1包当たり最大で理論値より57%多いものがあった。分包量を減らす際には、薬剤量のばらつきに伴う薬効の変動リスクを考慮する必要があると考えられる。

キーワード：散剤, 分包誤差, 湿度

緒 言

散剤の調剤においては、混和、分包、服用の各過程において薬剤の損失、混和過程において各成分の偏り、分包過程において分包品間での薬剤量のばらつきが生じることが知られており、特に少量の散剤を扱う場合、これらの損失やばらつきが治療に影響を及ぼす可能性が指摘されている¹⁻³⁾。調剤指針には、散剤調剤における分包精度を担保するための基本的な調剤方法が記載されており、少量の散剤を調剤する場合、2016年の調剤指針 (13

改訂増補版)⁴⁾においては「乳糖などの賦形剤を加え1回量0.3～1.0gとすること」とされていた。さらに、2018年の14改訂⁵⁾では、新たに「6歳未満の乳幼児の場合には、1回量がおおむね0.2～0.5gとなるようにすること」と追記されている。しかしながら、1包あたり0.2gで調剤した場合の分包精度に関する報告は限られている⁶⁾。

また、調剤指針では、分包誤差の許容範囲を「包装紙込重量を秤量したとき、変動係数として6.1%以下となることが望ましい」としている。しかし、調剤指針の記載に基づいて包装紙込重量の変動係数を用いると、1包中の薬剤が少量になるほど包装紙込重量における包装紙重量の寄与が大きくなる¹⁾。このことにより薬剤量のばらつきを過少評価することになるが、その影響を検討した報告は見当たらない。そこで、少量の散剤を分包した際の薬剤量のばらつきを、包装紙込重量および包装紙込重量を差し引いた正味の薬剤量について、それぞれ解析した。

方 法

1. 試料

対象薬剤として、倍散用結晶 (EFC) 乳糖「ホエイ」(Lot.670AMH) を用いた。

2. 使用機器

分包機は回転型全自動分割包装機 (TOSHO 9090 win, 株式会社トーショー) を用いた。この分包機の精度は、工場出荷時に1包1gでの変動係数6.1%以下、損失2%以下であることが確認されている。分包紙はポリエチレングラシンラミネート加工紙 (株式会社トーショー)

を用いた。EFC乳糖の計量には目量0.01gである電子天秤 (AND-GX400, 株式会社エー・アンド・デイ) を、空包重量、包装紙込重量の計量には電子天秤 (AND-GR202, 株式会社エー・アンド・デイ) を用いて、小数点第3位までの精度で秤量した。

温度および湿度の計測には、温度・湿度計 (AND AD-5640B, 株式会社エー・アンド・デイ) を用いた。分包時の条件として、振動の強さは日常業務の同条件で行った (フィーダー速度: 1から10秒ごとに1段階ずつ大きくなる設定, 分包速度: 45包/分)。

3. 秤量および評価

実験日ごとにあらかじめ、空包7包の重量を測定し、平均した値をその日の空包重量とした。EFC乳糖をそれぞれ0.7, 1.4, 2.1g秤取し、回転型全自動分割包装機を用いて7包に分包, 1包0.1, 0.2, 0.3gとなるようにした。その後、直ちに包装紙込重量を1包ずつ秤量し、各包装紙込重量から空包重量の平均値を差し引いた値を薬剂量として、包装紙込重量および薬剂量について、それぞれの理論値からの減少率 (損失率) と変動係数を算出した。また、分包誤差に及ぼす湿度の影響を検討するため、室内の湿度が異なる日 (16%, 29%, 41%) を選んで、実験を行った。

結 果

1. 包重量と分包誤差, 損失率

空包の重量は、湿度16%, 29%, 41%の日には、それぞれ $0.620 \pm 0.003\text{g}$, $0.631 \pm 0.002\text{g}$, $0.627 \pm 0.003\text{g}$ (平均値

$\pm$ 標準偏差, $n=7$) であった。EFC乳糖0.7~2.1gを7包に分包した時の包装紙込重量の変動係数は、全て6.1%以下であり、1包あたりの重量との関連はみられなかった (図1)。また、秤量・分包時の湿度が低いほど、変動係数が大きい傾向がみられた。一方、包装紙込重量を差し引いた薬剂量の変動係数は、湿度41%の環境下で0.3gを分包した場合には、6.1%未満であったが、湿度16%, 29%の環境下、また1包0.1g, 0.2gでの分包では、6.1%を超える場合があり (表1, 図2), 変動係数は最大で湿度16%の環境下、1包0.1gの場合に変動係数27.7%であった。1包あたりの薬剂量が理論値より57%大きいものや34%少ないものもあった (図3)。また、1包0.1gで分包した場合には損失率が2%を超える場合があったが、1包0.2および0.3gでは、損失率は全て2%以下であった (表2)。

考 察

調剤指針では分包紙の重量を含む包装紙込重量に基づいて分包誤差の許容範囲を定めているので、1包当たりの製剂量が少ない場合、製剂量のばらつきを過少評価する可能性がある。例えば、分包紙の重量を1包あたり0.6gと仮定すると、1包当たりの薬剂量が0.1gの場合、包装紙込重量に基づいた評価では、0.7gの6.1%, すなわち $\pm 42.7\text{mg}$ の誤差まで許容されることになり、薬剂量としては理論値0.1gから $\pm 40\%$ 以上の誤差が許容範囲内と判断される。当院は、1包0.2g未満の場合に賦形しており、今回の実験で分包量を0.1~0.3gにした場合、調剤指針に従って算出した包装紙込重量の変動係数は、いずれの

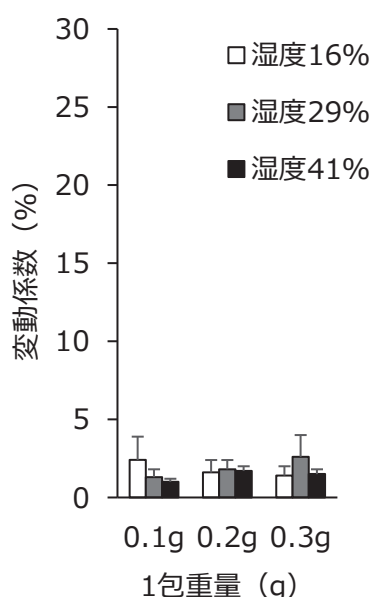


図1 分包時の湿度と包装紙込重量の変動係数
湿度16, 29, 41%の環境下において、0.1-0.3gの全てで変動係数6.1%以下であった。

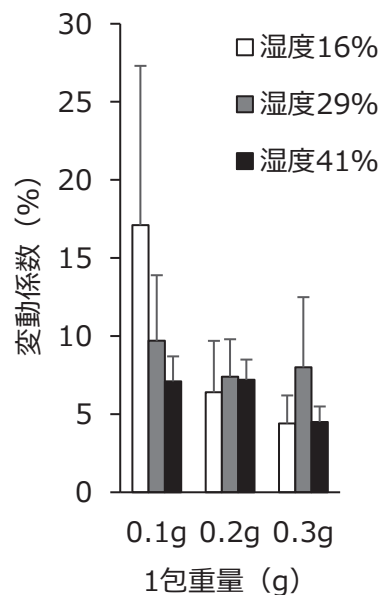


図2 分包時の湿度と薬剂量の変動係数
重量の最大誤差は、湿度16%の環境下、0.1gにおいて変動係数27.7%であった。

表1 包装紙込重量および薬剤量のばらつき（湿度41%）

分包量			1回目	2回目	3回目	平均±標準偏差 ^{a)}
0.1 g	包装紙込重量	重量 (g, 平均±標準偏差)	0.727 ± 0.005	0.725 ± 0.008	0.725 ± 0.005	
		変動係数 (%)	0.7	1.1	1.1	1.0±0.2
	薬剤量	重量 (g, 平均±標準偏差)	0.100 ± 0.005	0.098 ± 0.008	0.098 ± 0.008	
		変動係数 (%)	5.2	7.9	8.2	7.1±1.6
0.2g	包装紙込重量	重量 (g, 平均±標準偏差)	0.828 ± 0.011	0.826 ± 0.016	0.824 ± 0.016	
		変動係数 (%)	1.4	1.9	1.9	1.7±0.3
	薬剤量	重量 (g, 平均±標準偏差)	0.201 ± 0.011	0.199 ± 0.016	0.197 ± 0.016	
		変動係数 (%)	5.7	8.0	7.9	7.2±1.3
0.3g	包装紙込重量	重量 (g, 平均±標準偏差)	0.928 ± 0.014	0.924 ± 0.010	0.922 ± 0.016	
		変動係数 (%)	1.5	1.1	1.7	1.5±0.3
	薬剤量	重量 (g, 平均±標準偏差)	0.301 ± 0.014	0.297 ± 0.010	0.295 ± 0.016	
		変動係数 (%)	4.6	3.5	5.4	4.5±1.0

a) 1包0.1, 0.2, 0.3gで7包分包し、包装紙込重量および薬剤量の変動係数を算出する操作を3回繰り返した時の平均値±標準偏差

表2 分包量と損失率

	分包量								
	0.1 g			0.2 g			0.3 g		
湿度	16%	29%	41%	16%	29%	41%	16%	29%	41%
1回目	-2.4	-4.0	-0.3	0.4	0.1	-0.6	0.1	2.0	-0.2
2回目	-5.7	5.7	1.9	-1.4	0.6	0.4	0.0	0.8	1.0
3回目	0.3	5.9	2.4	0.7	-0.8	1.4	-0.4	0.9	1.8
平均 ± 標準偏差	-2.6 ± 3.0	2.5 ± 5.7	1.3 ± 1.4	-0.1 ± 1.1	0.0 ± 0.7	0.4 ± 0.96	-0.1 ± 0.3	1.2 ± 0.7	0.9 ± 1.0

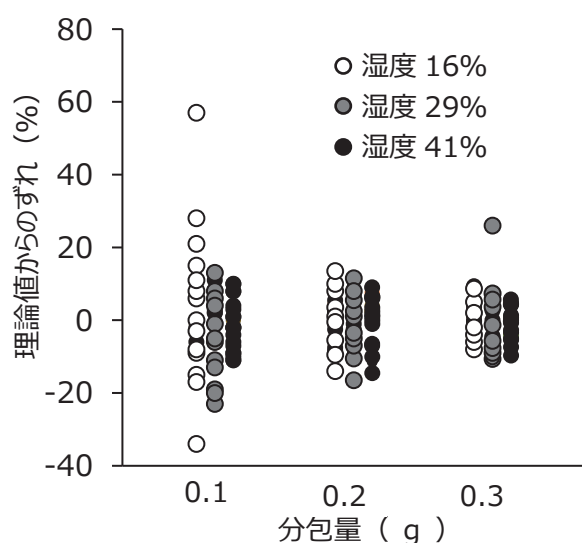


図3 薬剤量の理論値からのずれ
湿度16%の環境下、0.1gにおいて、理論値に対して最大57%多いものや34%少ないものがあった。

条件においても6.1%以下だった。一方、包装紙重量を差し引いて薬剤量で評価した場合の変動係数は1包0.1gの場合で最大27.7%となり、1包中の重量が理論値より57%多いものや34%少ないものが確認された。1包0.2gの場合でも、包装紙重量を差し引いた薬剤量は理論値より約17%少ない分包品が認められた。散剤調剤に用いる装置の性能や分包調剤を行う環境によっては、より大きなばらつきが生じる可能性も考えられる。鑑査時には、均一に分包されているかの目視確認も行っているが、微量のばらつきを発見することは難しい。目視で1包当たりどの程度の用量まで、理論値±10%のばらつきを確認できるかについて検討も必要と考える。

散剤は、75 μ m以下から149–350 μ mを中心に分布するものまで、粒子径がさまざまであり、粒子径が分包精度に影響を与えることが知られている。少量の薬剤を分包する際は、賦形した後に分包する過程を考慮して、今回は幅広い粒度分布をもつEFC乳糖を選択した。今後は、薬剤と賦形剤を混合した後、濃度を比較することで

分包精度を調査する必要がある。

本研究では確認された分包誤差が薬物療法の効果に与える影響を評価していない。中村ら³⁾は、消失半減期が長い薬物の場合は、損失率の影響が現れやすく、消失半減期が短い薬剤については包装ごとのばらつきの影響がでやすいと報告している。今回の実験では、分包量が0.2g以上であれば損失率が2%以下に抑えられており(表2)、薬剤量のばらつきが必ずしも治療効果に影響を与えとは限らないが、損失やばらつきの程度を把握しておくことは必要であろう。調剤室の環境や使用分包機は施設ごとに異なるため、少量の散剤を分包する場合は、自施設の機器の性能を評価した上で、各施設においてばらつきの程度を評価しておく必要があると考えられる。また、室内の湿度が低下すると分包誤差が大きくなることが報告されているので、調剤室内の環境にも基準を設けるなど、空調などにも配慮することが望ましい²⁾。

結論として、乳糖を用いた今回の検討では、1包あたり0.2g以下で散剤を調剤した場合に生じる分包誤差は、調剤指針に記された包装紙込重量で評価した場合には、許容範囲内に収まったが、包装紙重量を差し引いた製剤量は大きくばらつくことが明らかになった。内容量を少量にする場合は治療への影響を十分に考慮し、必要に応じて、より厳しい分包精度の評価基準を設定すべきであると考えられる。

利益相反

本論文の全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

著者役割

染谷健次は、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。八島秀明は、研究の着想と企画、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。金田亜季子は、研究の企画、データの検証に貢献し、最終版を承認している。大林恭子は、研究の着想と企画、データの検証に貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。荒木拓也は、研究の着想と企画、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。山本康次郎は、研究の着想と企画、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。

文 献

- 1) 湧井宣行, 大久保哲生, 岩崎雄介, 他. 小児粉碎薬における医薬品含有量および損失の評価. 医療薬 2011; 37: 425-430.
- 2) 松元美香, 五十嵐信智, 大谷道輝, 他. ジゴキシンの調剤および患者の服用過程における損失に対する湿度の影響. 医療薬 2011; 37: 395-402.
- 3) 中村 均, 木村香緒里, 幸田幸直, 斎藤佑也, 中川富士雄. 分包散剤の重量変動の薬物血中濃度推移に及ぼす影響. 病院薬学 1988; 14: 235-240.
- 4) 社団法人日本薬剤師会 (編). 第一三改訂 増補版 調剤指針. 薬事日報社, 2011: 42-43.
- 5) 社団法人日本薬剤師会 (編). 第一四改訂 調剤指針. 薬事日報社, 2018: 45-46.
- 6) 築地茉莉子, 増田和司, 鈴木貴明, 有吉範高, 石井伊都子. 散剤調剤における乳糖賦形量の減量とその評価. 千葉医学 2014; 90: 205-210.

[原 著]

Quality Indicator を用いた外来診療に対する Antimicrobial stewardship program の評価

諏訪 淳一¹⁾, 櫻井 理乃¹⁾, 樋口 浩²⁾, 御代川滋子³⁾, 福岡かほる⁴⁾,
堀越 裕歩⁴⁾, 山口 智¹⁾

1) 東京都立小児総合医療センター薬剤科, 2) 東京都立小児総合医療センター検査科,
3) 東京都立小児総合医療センター看護部, 4) 東京都立小児総合医療センター感染症科

Evaluation of Antimicrobial stewardship program for outpatient using Quality Indicator

Junichi Suwa¹⁾, Rino Sakurai¹⁾, Hiroshi Higuchi²⁾, Shigeko Miyokawa³⁾, Kahoru Fukuoka⁴⁾,
Yuho Horikoshi⁴⁾, Satoshi Yamaguchi¹⁾

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

2) Division of Laboratory, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

3) Department of Nursing, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

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

要旨

【目的】近年抗菌薬に対する薬剤耐性が世界的な問題となっており、抗菌薬適正使用の質の評価としてQuality Indicator (QI) を用いる方法が報告されている。そこで、抗菌薬適正使用プログラム (ASP) の取り組みについてQIを用いて評価したので報告する。【方法】外来患者を対象にASPの取り組みを行った。QIを算出し、ASPの取り組み前後で比較を行った。【結果】外来処方40,988件であった。ASP取り組み前後におけるQIは、Access percentage (32.2%, 78.0%), AMPC index (21.0%, 35.1%), Access-Watch index (0.8, 3.7) であった。【考察】QIにより、抗菌薬適正使用の質が向上していると評価することができた。抗菌薬を使用量だけでなく質を評価することができるようになるため、抗菌薬適正使用を評価する方法として有用であると考えられた。

キーワード：薬剤耐性、抗菌薬適正使用、経口抗菌薬

緒 言

近年、抗菌薬に対する薬剤耐性 (AMR) が世界的な問題となっており、日本でも耐性菌による感染症により年間約8000人が死亡していることが報告されている¹⁾。そのような状況の中、AMR対策は国家対策として行う必要があり、2016年4月に厚生労働省よりAMR対策アクションプラン (AP) が発表された²⁾。APでは薬剤耐性

率の減少を目標としており、小児領域でも重要である肺炎球菌のペニシリン耐性率が数値目標として示されている。薬剤耐性率減少のためには抗菌薬の適正使用が重要であり、APではプロセス指標として日本全体の抗菌薬使用量を2013年と比較して2020年までに2/3削減することを目標として掲げている。なかでも、経口のセフェム系抗菌薬 (CPs)、マクロライド系抗菌薬 (MCs)、キノロン系抗菌薬 (QNs) を1/2に減らすことを目標として、経口抗菌薬に対する取り組みが重要視されている。抗菌薬適正使用の取り組みとして、入院患者、注射用抗菌薬を対象とした抗菌薬適正使用プログラム (ASP) の報告は数多くあるが³⁾、外来患者、経口抗菌薬を対象とした報告は非常に限られている^{4, 5)}。国内における抗菌薬の使用量は92.6%が経口抗菌薬であることが報告されており⁶⁾、日本全体の抗菌薬使用量を減らすためには経口抗菌薬に対する取り組みを行うことが不可欠である。さらに、小児に対する経口抗菌薬の使用状況は第3世代セフェム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の合計が全体の約70%を占めており、広域抗菌薬が使用されている傾向がある⁷⁾。そこで、東京都立小児総合医療センター (以下当院) では、2013年度より外来患者を対象にASPの取り組みを開始し、経口抗菌薬の使用量について処方件数を用いた評価を行い、減少傾向にあることを報告した⁸⁾。しかし、抗菌薬使用量の増減を評価するだけでは抗菌薬適正使用の評価としては不十分であり、外来診療における抗菌薬適正使用の質の評価としてQuality Indicator

(QI) を用いる方法が報告されはじめて⁹⁾。QIとは、抗菌薬使用動向を量だけではなく質を評価するために用いられる指標である。外来診療における抗菌薬適正使用のQIには、Access percentage, Amoxicillin (AMPC) index, Access-Watch indexの3つがあり、抗菌薬をWHO Essential Medicines List for Childrenに基づき、一般的な感染症の第一選択薬であるAccess group、耐性化が懸念されるため限られた適応で使用するべき薬であるWatch group、最後の手段として温存すべき薬であるReserve group、その他の薬としてOther groupの4つのグループへ分類し、全体の使用量に対するAccess groupの使用割合をAccess percentageと定義している。全体の使用量に対するアモキシシリン (AMPC) の使用割合をAMPC index, Access groupとWatch groupの割合をAccess-Watch indexと定義し、それぞれの数値が高いほど抗菌薬適正使用の質が向上していることを示すことができる。Yingfenらが報告した日本を含む70カ国の小児に使用された抗菌薬を対象とした調査では、それぞれの中央値はAccess percentage 76.3%, AMPC index 30.7%, Access-Watch index 6.0と報告されており、国ごとの比較では日本は非常に低値であった¹⁰⁾。しかしながら、国内の単施設における経口抗菌薬の使用動向についてQIを用いて経時的に評価を行った報告はない。そこで、当院におけるASPの取り組みが外来で処方された抗菌薬の使用動向にどのような影響を与えたかをQIを用いて評価を行った。

対象と方法

当院は561床の小児専門病院であり、小児におけるあらゆる疾患の治療を行っている。外来の診療体制としては、各診療科による専門外来に加えて、小児ERにて年間約34,000例の救急患者の診療も行っている。外来患者を対象に小児感染症科医によるコンサルテーション業務に加え、2013年度より特定抗菌薬の処方許可制、採用抗

菌薬の整理、外来抗菌薬処方マニュアルの作成、投与量の標準化をASPの取り組みとして行った¹¹⁾。2010年4月から2019年3月に当院の外来で処方された抗菌薬について処方データを抽出した。ニューモシスチス肺炎発症予防と尿路感染症再発予防を目的としたスルファメトキサゾール／トリメトプリム (ST) 合剤の使用はASPの取り組みの対象ではないと考えST合剤は集計より除外した。QIとして処方件数を基にAccess percentage, AMPC index, Access-Watch indexを算出し、CPs, MCs, QNsの1000外来患者当たりの処方件数を算出した。当院採用の抗菌薬の分類は、WHO Essential Medicines List for Children (6th list 2017) に基づき行い、リストに記載のない薬剤はOther groupとした (表1)。QIと処方件数についてASPの取り組み前 (2010/4-2013/3) と後 (2013/4-2019/3) で比較を行った。統計解析は、SPSS ver.20を用いてMann-Whitney U検定を行い、両側有意水準0.05を有意な差とした。本研究は、倫理委員会で承認を受けた上で行った (倫理委員会番号 2019b-24)。

結 果

対象となる外来処方40,988件であった。月ごとのQIの推移を図に示した。ASP取り組み前後におけるQI (中央値 (四分位範囲)) は、Access percentage (32.2% (29.1-34.8), 78.0% (53.4-83.6)), AMPC index (21.0% (17.7-23.3), 35.1% (29.9-39.3)), Access-Watch index (0.8 (0.7-0.9), 3.7 (2.2-5.1)) であった (表2)。1000患者当たりの処方件数 (中央値 (四分位範囲)) はCPs (12.5 (10.3-14.1), 7.7 (6.8-9.0)), MCs (7.9 (7.1-9.2), 3.8 (2.8-4.8)), QNs (0.8 (0.5-1.0), 0.2 (0.1-0.3)) であった。

考 察

本研究では、外来診療に対するASPの取り組み前後の抗菌薬使用動向についてQIを用いて評価を行った。取り組み前後でQIを比較すると、全てのQIが上昇傾向に

表1 WHO Essential Medicines List for Childrenに基づいた採用抗菌薬の分類

Access group	Watch group	Reserve group	Other group
ベンジルペニシリン	エリスロマイシン	リネゾリド	セフロキサジン
アモキシシリン	クラリスロマイシン		セファクロル
アモキシシリン/クラブラン酸	アジスロマイシン		ホスホマイシン
セファレキシン	セフジニル		ミノサイクリン
クリンダマイシン	セフトレニピボキシル		
メロニダゾール	セフトラムピボキシル		
	セフカベンピボキシル		
	ノルフロキサシン		
	シプロフロキサシン		
	トスフロキサシン		

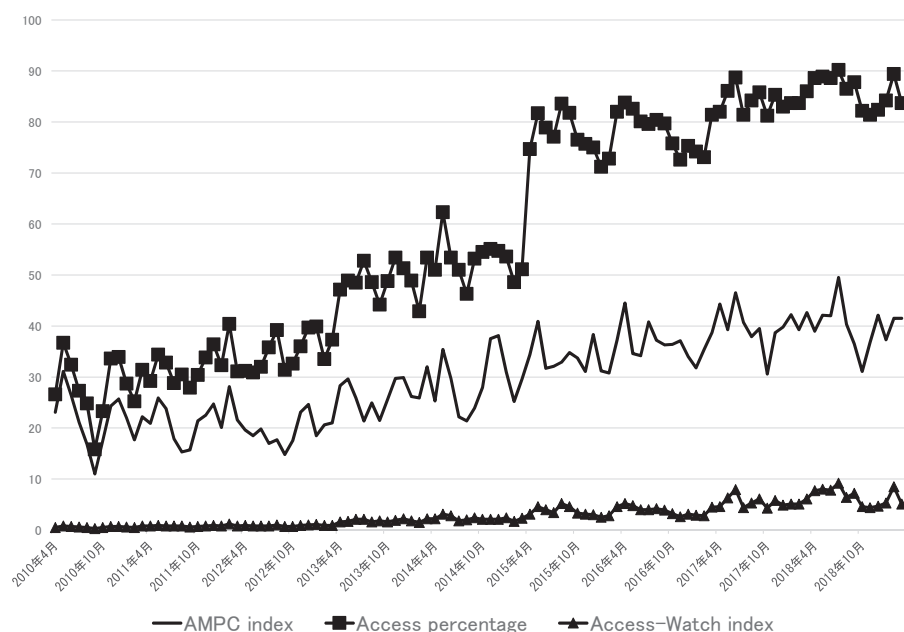


図 QIの月ごとの推移

表2 ASP活動前後におけるQIの比較

Quality Indicator	介入前 (中央値(四分位範囲))	介入後 (中央値(四分位範囲))	p値※
Access percentage(%)	32.3 (29.1-34.8)	78.0 (53.4-83.6)	< 0.01
Amoxicillin index(%)	21.0 (17.7-23.3)	35.1 (29.9-39.3)	< 0.01
Access-Watch index	0.8 (0.7-0.9)	3.7 (2.2-5.1)	< 0.01

※ Mann-Whitney U test

あることから、ASP活動により外来診療における抗菌薬適正使用の質が向上していると評価することができた。本研究におけるQIを過去の報告と比較すると、Yingfenらの報告の中央値程度までは改善することができていた。国内におけるQIに関する報告は非常に少なく、AMRリファレンスセンターによる全国抗菌薬販売量サーベイランスでは2019年におけるAccess percentageが20.37%であったとの報告がある。この値と比較すると当院の取り組み後のAccess percentageは非常に高い値であると考えられた。当院の取り組みの中でQIに対して最も影響を与えたのは、CPsに対する取り組みであった。取り組み前には、Watch groupに分類される第3世代セフェム4種類とセファクロル、セファレキシン(CEX)、セフロキサジンの計7種類が採用であったが、使用状況の把握に基づき各診療科と協議を行い、外来抗菌薬処方マニュアルにおいてCPsの中でCEXのみを推奨薬とし、採用薬をCEX、セフロキサジンと第3世代セフェ

ム1種類(処方許可薬)に整理することができた。図において、2015年4月よりAccess percentageが急激に上昇しているのはother groupであるセファクロルを採用中止としたことによりCEXへ使用動向がシフトしたためであり、CEXのみがAccess groupに分類されることからCEXの使用量増加がAccess percentageの増加につながったと考えられた。また、外来抗菌薬処方マニュアルにおいて急性中耳炎と細菌性肺炎に対する推奨薬をAMPCのみとしたことにより、第3世代セフェムの使用がAMPCへとシフトした結果、AMPC indexの増加になったと考えられた。MCsに対する取り組みとしては、エリスロマイシン、クラリスロマイシンが感染症治療以外の目的で長期に使用される症例が多かったが、各科との協議を行うことにより徐々に長期の使用例が減少していった。また、MCsはWatch groupに分類されるため、Watch groupの使用量が減少したことがAccess-Watch indexを上昇させた要因の1つであると考えられた。QNs

に関しては、取り組み前より使用量は非常に少なかったが、トスフロキサシン、シプロフロキサシンを処方許可制としたことにより、処方件数は減少した。Yingfenらの報告やAMRリファレンスセンターの報告では国や地域ごとでのサーベイランスであるためQIの算出に抗菌薬の販売量を使用している。しかし、小児の場合では体重により使用される抗菌薬の1日量が異なることから使用量を集計する際には体重に関わらない処方件数を用いたほうがより実情を反映できると考えられる。そこで、本研究では処方件数を用いてQIの算出を行った。QIに関する報告はまだ非常に少ないため、QIの算出に必要な抗菌薬使用量を販売量、処方件数のどちらで集計すればよいかは定まったものがないため、他施設と比較する場合にはQIの算出方法を考慮する必要がある。当院の外来診療における抗菌薬の使用状況において、ニューモシスチス肺炎発症予防と尿路感染症再発予防を目的としたST合剤の使用割合が非常に高いが、ASPの取り組みの対象ではないと考えて、集計から除外しており、このことも他施設との比較の際に注意が必要である。AMR対策において抗菌薬使用動向の改善はプロセス指標とされており、最終的な目標は薬剤耐性率の改善にある。しかし、肺炎球菌のペニシリン耐性率や大腸菌の第3世代セフェム耐性率などの市中感染症の原因菌における薬剤耐性率は地域や国単位での抗菌薬使用状況に影響を受けることから、単施設での外来診療を対象としたASPの効果を薬剤耐性率で評価することは非常に困難である。Penalvaらは、スペインにおいて地域全体で外来診療に対するASP活動を行うことによりESBL産生大腸菌の発生が抑制されたことを報告していることから¹²⁾、外来診療に対するAMR対策としては地域全体での取り組みが必要となる。外来診療に対してASP活動を行う際には、かぜや胃腸炎に対する不必要な抗菌薬使用を減らす取り組みと、広域抗菌薬の使用を減らし、狭域抗菌薬の使用を推進する取り組みという2つの側面がある。不必要な抗菌薬使用の減少は、抗菌薬使用量の増減で評価することができるが、広域抗菌薬から狭域抗菌薬への使用動向の変化については使用量の増減に加えて本研究で用いたQIを用いることにより詳細に使用動向を把握することが可能となる。さらには、QIを施設ごとや地域ごとと比較することにより、目標値を設定することも可能となっていくことが期待されており、抗菌適正使用の質の評価として非常に有用な指標になると考えられた。

結 論

外来診療におけるASP活動を評価した結果、QIは全ての項目において改善していたことから、当院での抗菌薬の適正使用の質が向上していると評価することができた。QIを用いることにより、ASP活動の評価がより質的に行えるため有用な指標であると考えられた。

利益相反

発表内に関連し、開示すべき利益相反はない

著者役割

諏訪淳一は研究計画とデータの収集分析を行い、論文の内容を執筆した。櫻井理乃、樋口浩、御代川滋子、福岡かほるは研究計画、データ収集分析に貢献し、論文の原稿を承認した。堀越裕歩、山口智は原稿の重要なデータ分析、論文改訂に関する助言を行い、論文の原稿を承認した。

文 献

- 1) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, et al. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26: 367-371.
- 2) 厚生労働省：薬剤耐性（AMR）について。
[<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>]
- 3) Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K. Impact of Computerized Pre-Authorization of Broad Spectrum Antibiotics in *Pseudomonas Aeruginosa* at a Children's Hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2016; 22: 532-535.
- 4) Uda A, Kimura T, Nishimura S, et al. Efficacy of Educational Intervention on Reducing the Inappropriate Use of Oral Third-Generation Cephalosporins. *Infection* 2019; 47: 1037-1045.
- 5) Kinoshita N, Komura M, Tsuzuki S, et al. The effect of preauthorization and prospective audit and feedback system on oral antimicrobial prescription for outpatients at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 1: 582-587.
- 6) 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.
- 7) Kihoshita N, Morisaki NK, 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.
- 8) 堀越裕歩, 樋口 浩, 相澤悠太, 磯貝美穂子, 伊藤健太, 莊司貴代. 薬剤耐性アクションプランの成果指標による小児病院の抗菌適正使用プログラムの評価. *感染症誌* 2017; 91: 936-942.
- 9) de Bie S, Kagueldidou F, Verhamme KM, et al. Using Prescription Patterns in Primary Care to Derive New Quality Indicators for Childhood Community Antibiotic Prescribing. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1317-1323.
- 10) Hisia Y, Sharland M, Jackson C, Wong ICK, Magrini N, Bielickie JA. Consumption of Oral Antibiotic Formula-

tions for Young Children According to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) Antibiotic Groups: An Analysis of Sales Data From 70 Middle-Income and High-Income Countries. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 67-75.

- 11) 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口 浩, 相澤悠太. 抗微生物薬の適正使用. *日化療会誌* 2019; 67: 23-28.

- 12) Peñalva G, Fernandez-Urrusumo R, Turmo JM, et al. Long-term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Programme in Primary Care on Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia Coli* in the Community: An Interrupted Time-Series Analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 22: 199-207.

[原 著]

各社カルベジロール錠の粉碎調剤を比較検討

山本 秀紀, 立花 広志

四国こどもとおとなの医療センター薬剤部

Comparison of grinding the Carvedilol tablets released by different pharmaceutical companies

Hideki Yamamoto, Hiroshi Tachibana

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

小児薬物療法における錠剤の粉碎行為は広義では適応外使用であるが、なくてはならない調剤行為の1つである。今回、われわれはカルベジロール錠1.25 mgをモデル製剤として、先発品と各社後発品の粉碎調剤の違いを比較検討した。評価項目は粉碎の程度、および分包品のバラツキの評価である重量変動係数とした。各社錠剤を粉碎後、目視による比較によりフィルムコーティング剤の粉碎の程度に違いがみられた。粉碎しきれないフィルムコーティング剤は篩過により取り除かれるが、フィルムコーティング剤に付着した主薬もともに取り除く可能性があるためその影響を考慮する必要がある。比較した各社製剤を粉碎調剤した分包内容量の重量変動係数の平均値に有意差はなかった。

キーワード：フィルムコーティング剤, 添加物, 重量変動係数

緒 言

小児薬物療法に使用される医薬品の約7割が適応外使用であるといわれている¹⁾。その多くは錠剤・カプセル剤が服用できない患児に対する剤型変更である。小児剤型がない医薬品を小児に用いる場合、錠剤・カプセル剤を粉碎または脱カプセルして散剤へ剤型変更することが多い。粉碎調剤を行う場合には有効成分の損失、体内薬物動態の影響などを考慮する必要がある。これまでに、粉碎調剤による有効成分の含有量低下の報告^{2,6)}は多数ある。多くの錠剤を粉碎し、賦形剤を加えて院内製剤を作成することで重量ロスの低下を防止できることが報告されているものの²⁾、院内製剤を作成できるのは多くの症例数があり、使用量が多くある施設のみである。少量の錠剤から粉碎調剤を行うことで起こる含有量の損失の防止策は根本的に解決されていないことが現状である。

小児薬物療法に適応外使用されている医薬品の1つにカルベジロールがある。カルベジロールは成人のみに適応を有しており、薬価収載されている剤型は錠剤のみで、小児に適した剤型はない。カルベジロール錠を粉碎調剤することで含有量が約30～60%まで低下するとの報告⁴⁾がある。カルベジロール錠は有効成分の苦み、臭みの軽減、湿気、光に対する安定性の向上などの目的でフィルムコーティングされている。フィルムコーティング錠を粉碎調剤する場合、多くのフィルムコーティング剤は粉碎しきれず取り除かれる。

目 的

カルベジロール錠には先発品と後発品があり、各社の添加物はそれぞれ異なっている。粉碎に最適な錠剤を選択することが重要であるが、粉碎調剤の先発品と後発品の比較検討の報告はみられず、粉碎に最適な錠剤を選択する指標の検討も行われていない。今回われわれは、カルベジロール錠をモデル製剤として粉碎調剤に適した錠剤の評価方法の確立を目的とし、フィルムコーティング剤の粉碎の程度、分割分包のバラツキを比較検討したので報告する。

対象と方法

1) 医薬品と調剤機器

カルベジロール錠1.25 mgは先発品、後発品A社、B社、C社、D社、E社、F社の製剤を用いた。賦形剤はEFC乳糖（ホエイ）を使用した。粉碎機は四国こどもとおとなの医療センター薬剤部使用の市販品コーヒーミル、散剤分包機は円盤型自動散剤分割分包機（TOSHIO-9090EX4）、電子天秤は研精工業株式会社のGX-400Rを使用した。篩は5号を選択した。

2) 実験方法

カルベジロール錠1.25 mgの5錠にEFC乳糖を加えて全量2gとし、これを粉碎機で5秒間粉碎後、篩を用いて

通過物と篩の上の残余物に分けた。通過物の散剤は分包機を用いて10包に分割分包した。この工程を各社の製剤を使用して3回繰り返し行った。

3) フィルムコーティング剤の粉碎の評価

粉碎の程度を比較検討するために篩の上の残余物を目視にて比較した。

4) 分包品内容物重量のバラツキ評価

調剤で分包された全ての分包品の散剤を分包紙から出し、正確に秤量した。バラツキの評価は重量変動係数を、標準偏差÷平均値×100で算出した。

5) 統計処理

各社製剤の粉碎調剤を3回行った分割分包品の重量変動係数の平均値をSPSSver.17を用いて一元配置分析を行った。また、分散分析で有意差がある場合はTukeyのHonesty Significant Difference検定により有意差のある組み合わせを検出した。有意水準を $p < 0.05$ とした。

結 果

各社製剤のカルベジロール錠1.25 mgを粉碎して篩の上の残余物を得た（図1）。フィルムコーティング剤の粉碎の程度は各社違いがみられた。先発品とA社のフィルムコーティング剤は細かく粉碎されている。しかし、C社とF社のフィルムコーティング剤は細かく粉碎されず大きなフィルム片で残っていることがみられる。表1には各社製剤を粉碎分割分包した内容物重量の平均変動係数を示した。一元配置分散分析を行った結果は分散分析で $p = 0.567$ であり、どの組み合わせも有意差はなかった。

考 察

今回われわれは、錠剤を粉碎調剤する場合の最適な錠剤を評価するため、カルベジロールをモデル製剤としてフィルムコーティング剤の粉碎の程度、また分割分包品のバラツキを検討した。カルベジロール錠はフィルムコーティング剤で覆われた錠剤であり、各社フィルム

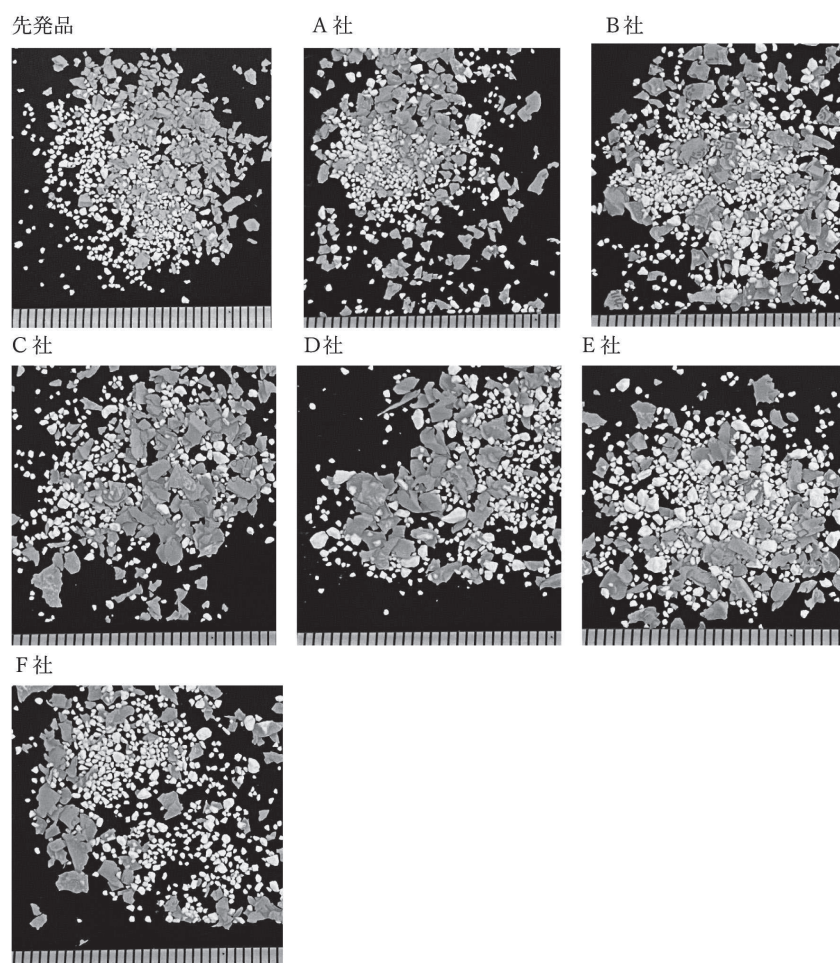


図1 各社カルベジロール錠1.25 mgの粉碎後の篩上の残余物
黄色い残余物はフィルムコーティング剤、白い残余物は錠剤の内核物
写真下の目盛りは1 mm刻み。

表1 各社カルベジロール錠1.25 mgの分包後の重量変動係数

	重量変動係数
先発品	3.85±1.33
A社	2.69±1.16
B社	4.56±0.85
C社	3.56±1.73
D社	3.15±0.95
E社	3.84±0.75
F社	4.69±1.56

一元配置分析の結果、有意差はない

コーティング剤の強度に差がみられることが分かった。各社カルベジロール錠1.25 mgの添付文書に記載されている添加物を表2に示す。各社のフィルムコーティング剤はヒドロキシプロピルセルロース、可塑剤、顔料／色素および溶媒でフィルムコーティング剤は構成されている。これらの構成比率によりフィルムコーティング剤の硬さと粘り強さが変化する。われわれのシルデナフィル錠を用いた先行研究⁷⁾では粉碎調剤行為の過程で取り除いたフィルムコーティング剤には約5%の有効成分がフィルムコーティング剤とともに取り除かれていた。フィルムコーティング剤の強度、粘り強さはともに低いほうが粉碎調剤に適していると考えられる。それは、フィルムコーティング剤をできる限り粉碎して散剤を製剤することができるからである。フィルムコーティング剤を粉碎し服用することは口腔内でざらつきを懸念する必要

があるが、斎藤ら⁸⁾はカプセル基材を粉碎し、口腔内ざらつきを検討した報告をしている。この報告によると、成人を対象としているが、目開き100 μ mの篩を通過させると脱カプセルした散剤と比較してざらつきに有意差はないとある。今回、われわれは5号篩を用いたが、目開き100 μ m以下の篩を使用する検討が必要と考えられた。

フィルムコーティング剤の硬さに違いがあるように、錠剤を構成している添加物にも違いがみられる(表2)。先発品とA社は乳糖を使用しているが、その他はマンニトールを使用している。乳糖には結晶多型が存在し、粉碎機で粉碎した乳糖は流動性を欠く。マンニトールは吸湿性がほとんどなく、清涼感があることから口腔内崩壊錠の賦形剤として多く使われている。また、B社はトウモロコシデンプンを使用せず、結晶セルロースを使用していることが特徴である。同じ添加物を使用しているが、添加物の構成比率は添付文書には記載されておらず、流動性に影響するのではないかと考える。しかし、今回の結果からは添加物の違いと変動係数との関係性は見受けられなかった。調剤業務マニュアル⁹⁾にある散剤調剤の監査に重量変動係数は6.1%以内とするところがあるが、今回の錠剤は全て適合範囲内であった。しかし、これが小児薬物療法の基準になるか検討が必要である。

重量変動係数は粉碎調剤において重要であるが、粉碎後の有効成分の安定性も重要な評価項目の1つである。先発品カルベジロール錠のインタビューフォームの報告¹⁰⁾には、カルベジロール錠1.25 mgの安定性加速試験を行うと類縁物質が1.2～1.9%の増加がみられたとある。類縁物質は錠剤を構成する添加物である乳糖の水酸基が縮合した化学物質と断定されている。これらのこと

表2 各社カルベジロール錠1.25 mgの添加物

	先発品	A社	B社	C社	D社	E社	F社
トウモロコシデンプン	●	●	●	●	●	●	●
ヒドロキシプロピルセルロース	●	●	●	●	●	●	●
クロスカルメロースナトリウム	●	●	●	●	●	●	●
D-マンニトール			●	●	●	●	●
含水二酸化ケイ素				●	●	●	
二酸化ケイ素	●						●
炭酸水素ナトリウム				●	●	●	●
ステアリン酸マグネシウム	●	●	●	●	●	●	●
ヒプロメロース	●	●	●	●	●	●	●
プロピレングリコール	●	●		●	●	●	●
酸化チタン	●	●	●	●	●	●	●
黄色三二酸化鉄	●		●	●	●	●	●
三二酸化鉄		●					
カルナウバロウ	●	●		●	●	●	●
軽質無水ケイ酸	●	●					
タルク	●	●	●				
乳糖		●					
乳糖水和物	●						
結晶セルロース			●				
ジメチルポリシロキサン	●						

から後発品のカルベジロール錠1.25 mgには添加物として乳糖は使用されていない製剤もある（表2）。しかし、われわれの通常の粉碎錠剤では賦形剤としてEFC乳糖を使用していたことから、今回の実験でもEFC乳糖を使用した。今後はカルベジロール錠の粉碎調剤後の安定性加速試験を行うことが必要である。

適応外使用は将来なくなることが理想であるが、当面なくなことは期待できないと思われる。調剤の現場でできることを最大限検討し、小児薬物療法の向上になる医薬品の選定は非常に重要である。カルベジロール錠をモデル製剤にフィルムコーティング剤と分包品のバラツキの比較検討を評価したが、調剤機器への付着の程度などを追加の評価項目とすることで、より良い評価方法になるのではないかと考えられる。

利益相反

開示する利益相反はありません。

文 献

- 大西鐘壽. 小児薬物療法における医薬品の適応使用の問題点の把握および対策に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬安全総合研究事業報告書. 2000; 52-99.
- 桑名由紀子, 平松弘子, 古市勝久, 住田克己. 調剤中錠剤粉砕に伴う重量ロス. 病院薬学 1978; 4: 16-19.
- 宮本昌二, 鈴木 勝, 幸田幸直. 調剤工程および服用時の薬剤損失—ジゴキシン製剤をモデルとして—. 病院薬学 1999; 25: 292-298.
- 佐々木 誠, 佐野雅俊, 佐野雅俊, 田中靖子, 山本育由. カルベジロール錠の粉砕・篩過および自動分包調剤による薬剤損失. 医療薬学 2006; 32: 420-423.
- 村上美和子, 田上直美, 田上直美, 他. 錠剤粉砕時の重量ロスの検討. 病院薬学 1991; 17: 381-387.
- 湧井宣行, 大久保哲生, 岩崎雄介, 他. 小児粉碎薬における医薬品含有量および損失の評価. 医療薬 2011; 37: 425-430.
- 山本秀紀, 川上充希, 北田里華, 他. シルデナフィル錠から調製した新生児特定集中治療室用分包品のシルデナフィル含有量に及ぼす粉碎調剤方法の影響. 徳島文理大学研究紀要 2019; 第98号.
- 齊藤順平, 歌野智之, 倉富未来, 他. 院内製剤ダントロレンナトリウム希釈散の調製方法に関する検討. 医療薬 2018; 44: 1-7.
- 日本薬剤師会（編）. 第十四改訂調剤指針. 薬事日報社 2018.
- アーチスト®錠医薬品インタビューフォーム. 第一三共株式会社

[原 著]

各種溶解液でマクロライド系抗菌散剤溶解後に カルボシステインドライシロップ混合を行うことによる服薬改善の検討

井上友莉恵, 田杭 直哉, 近藤 匡慶, 徳丸 翔大, 菅谷 量俊, 高瀬 久光

日本医科大学多摩永山病院薬剤部

Improvement of medication when carbocisteine dry syrup is mixed with macrolide antibacterial powder dissolved in various dissolution solutions

Yurie Inoue, Naoya Tagui, Masayoshi Kondo, Shota Tokumaru, Kazutoshi Sugaya, Hisamitsu Takase

Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

要旨

小児医療において、服薬コンプライアンスの確保は十分な治療効果を得るために重要である。小児患者での服薬不遵守となる要因の多くは、薬剤の「味」にある。特に、小児感染症治療に汎用される抗菌薬は苦味を呈する薬剤が少なくない。マクロライド系抗菌散剤とカルボシステインドライシロップは混合することにより苦味を呈することが報告されており、服用困難例も多い。今回、クラリスロマイシン、アジスロマイシンに塩基性条件下でカルボシステインを混合することにより苦味の発現を防ぐことができるのではないかと考え、水道水を含めた6種の溶解液を用いて官能試験、pH測定を行い服用性の改善について検討した。

炭酸水素ナトリウム水、調製豆乳では水道水で溶解した時に比べ有意に服用性が改善し、混合服用が可能となった。これにより、保護者の小児患者への服薬時の負担が軽減され服薬コンプライアンス向上に寄与できる可能性が示唆された。

キーワード：小児，混合服用，苦味，官能試験，pH測定

緒 言

小児患者では薬剤の味やにおい、舌触りなどにより服薬拒否や服薬困難を招くことが多い。薬剤を服用しなければ期待する治療効果は得られず、生命に関わる事態を招く可能性も考えられる。そのため、小児患者への治療において服薬コンプライアンスはとても重要な位置を占めている。

小児患者に対し薬剤を服用させることに苦労している保護者は多く、服薬時の負担を軽減するため、処方され

た薬剤を全て混合服用させることも少なくない。マクロライド系抗菌散剤とカルボシステインは混合することにより苦味を呈する¹⁻³⁾ことが報告されているが、同時処方されることも多いことから混合服用させたというケースも散見され、服薬困難となる場合もある。

マクロライド系抗菌散剤は服用性向上を目的とし、原薬の苦味をマスキングするためにワックスマトリックス粒子を高分子でコーティングした製剤⁴⁾であるが、酸性物質との混合によりpHが低下しpH5以下になるとコーティングが溶解することが知られている⁵⁾。そのpH低下をきたす医薬品の代表例がカルボシステインである。

そこでマクロライド系抗菌散剤とカルボシステインの溶解を塩基性条件下で行うことによりpHの著しい低下を抑制し、コーティングの溶解を防ぎ、苦味の軽減につながるのではないかと考えた。

過去にマクロライド系抗菌散剤とカルボシステイン混合時のpH変化と苦味の検討^{6,7)}や苦味軽減対策として服用間隔や服用順序に関する報告^{3,6)}はあったが、同時服用での苦味軽減について検討した報告は少ない。さらに、同時服用時の苦味軽減を目的としpHを考慮した上での溶解液の選択や、マクロライド系抗菌散剤およびカルボシステインの溶解順序について検討した報告はほとんどない。

そこで、保護者が小児患者に対し服薬させる際の負担を軽減し、かつ小児患者の服薬コンプライアンスを向上させることを目的とし、比較的容易に手に入ると考えられる水道水を含めた6種の溶解液を用いて検討を行った。

方 法

1) 対象薬

対象薬としてマクロライド系抗菌散剤であるクラリス

ロマイシンDS10%（以下CAM, エルメッドエーザイ(株)）、アジスロマイシン細粒小児用10%（以下AZM, 東和薬品(株)）を使用し、併用薬剤としてカルボシステインDS50%（以下カルボシステイン, 高田製薬(株)）を使用した。

2) 溶解液

水道水、アルカリイオン水（アルカリイオンの水；キリンビバレッジ(株)）、温泉水（温泉水99；エスオーシー(株)）、炭酸水素ナトリウム水（炭酸水素ナトリウムとして1g）、調製豆乳（キッコーマン(株)）、服薬補助ゼリー（おくすり飲めたね[®] チョコレート味（抗生物質用）；(株)龍角散）の6種とした。

3) 使用機器

pH測定にはpH測定器LAQUA act D-72（(株)堀場アドバンスドテクノ）、pH電極はマイクロToupH電極9618S-10D（(株)堀場アドバンスドテクノ）、スリーブToupH電極9681S-10D（(株)堀場アドバンスドテクノ）を用いた。

4) 対象症例

本調査の目的および方法を文書にて説明を行い、文書同意の得られた20歳代の医療関係者である非喫煙者の健康成人12名（男性7名、女性5名）を被験者とした。

5) 試験方法

①pH測定

試験は、室温（25±1℃）、散乱光環境下（400～500 lx）で実施した。

pH測定にはpH測定器LAQUA act D-72を用い、第十七改正日本薬局方の一般試験法pH測定法に準じて行った。電極は水道水、アルカリイオン水、温泉水、炭酸水素ナトリウム水にはマイクロToupH電極9618S-10D、調製豆乳、服薬補助ゼリーに対してはスリーブToupH電極9681S-10Dを用いた。

各種溶解液のマクロライド系抗菌散剤溶解前、溶解後、カルボシステイン混合後の各工程で官能試験と同濃度になるよう溶液を作成後、混和し速やかにpH測定を行った。pHは組み合わせごとに測定誤差をなくするため3回測定を行い、CAM群、AZM群それぞれの抗菌薬群内でのpHの比較を行った。

②官能試験

本試験では、「服用性」については、健康成人を対象とした官能試験で評価した。各薬剤の1回試験量はマイコプラズマ肺炎の発症頻度が高くなる小学1年時標準体重20 kgと仮定した際の小児常用量とした。なお、炭酸水素ナトリウムも同様の条件で1回試験量を設定した。

CAM、AZMの併用薬剤としてはマクロライド系抗菌散剤のコーティングを溶解し、苦味を呈することが知られているカルボシステインを使用した。まず溶解順序として各種溶解液にCAM（1.5g）またはAZM（2.0g）を溶解混和し、その後カルボシステイン（0.4g）を混合し味の評価を行った。なお、官能試験ではそれぞれの組み

合わせは被験者に薬剤名が分からないように番号化して表記した。

杉山ら³⁾や矢嶋ら⁸⁾の報告を参考に、被験者は試験開始30分前の飲食を控え、試験前には口腔内を水道水でよくすすいだ。溶解液量はCAM、AZM、カルボシステインの総量で1gにつき10 mLに設定した。また服薬補助ゼリーは1回量につき25g（分包製品の1包量）で混和した。被験者は溶解、混和後60秒以内に5 mLを口腔内に10秒間含んだ後、吐き出し、各評価項目に対して回答した。また、残留物除去目的に次の試験までに口腔内を水道水でよくすすぎ、無塩クラッカーを用意した。各試験は5分間隔をあけることとした。

調査項目は「甘味」「苦味」「酸味」「塩味」「におい」「後味」「飲みやすさ」の計7項目に関し、5段階評価【1. 弱い（悪い）、2. どちらかといえば弱い（悪い）、3. どちらともいえない、4. どちらかといえば強い（良い）、5. 強い（良い）】を行い、さらにNakamuraら⁹⁾や高木ら¹⁰⁾の報告を参考に総合的評価としてvisual analogue scale（以下VAS）を用い、左端を「悪い（100）」、右端を「良い（0）」として総合的な評価を直線上に記入し、評価を行った。

6) 統計処理

統計解析ソフトはStatcel4を用い、Steel-Dwass法にて解析し、有意水準を $p<0.05$ および $p<0.01$ とした。

7) 倫理的配慮

本研究は日本医科大学多摩永山病院の倫理委員会の承認（承認番号：649）を得て実施された。

結 果

1. pH測定試験結果

各試料や薬剤、またその組み合わせごとのpH測定試験結果を表1～3に示した。

①CAM

温泉水、炭酸水素ナトリウム水、調製豆乳、服薬補助ゼリーでは、水道水での溶解時よりもpHは高くなった。pH5以上を示したものは炭酸水素ナトリウム水のみであった。

②AZM

5種全ての溶解液で水道水での溶解時よりもpHは高くなった。pH5以上を示したものは炭酸水素ナトリウム水、調製豆乳であった。

2. 官能試験結果

各薬剤の組み合わせごとの官能試験結果を表2～3および図1に示した。

①CAM

水道水での溶解時と比較し、「苦味」「後味」「飲みやすさ」「VAS」に関しては、炭酸水素ナトリウム水、調製豆乳で溶解した際、有意な改善を認めた。「甘味」「酸

味」「塩味」「におい」に関してはいずれの組み合わせにおいても有意な変化を認めなかった。

②AZM

水道水での溶解時と比較し、「苦味」に関しては炭酸水素ナトリウム水で溶解した際、「飲みやすさ」に関し

ては調整豆乳で溶解した際、「VAS」に関しては炭酸水素ナトリウム水、調整豆乳で溶解した際に有意に改善した。「甘味」「酸味」「塩味」「におい」「後味」に関してはいずれの組み合わせにおいても有意な変化を認めなかった。

表1 pH測定結果

溶解液	pH (n=3)
水道水	7.28 ± 0.03
アルカリイオン水	8.93 ± 0.08
温泉水	9.75 ± 0.03
炭酸水素ナトリウム水	7.80 ± 0.03
調整豆乳	7.25 ± 0.08
服薬補助ゼリー	6.57 ± 0.07

平均値 ± 標準偏差

表2 クラリスロマイシン（CAM）を基準薬とした官能試験およびpH測定結果（n=12）

		甘味	苦味	酸味	塩味	におい	後味	飲みやすさ
CAM+	水道水+カルボシステイン (pH 10.39±0.03) ¹⁾	1	5	2	1	3	1	1
	(pH 3.93±0.04) ²⁾	(1-2.5)	(5-5)	(1-3)	(1-2)	(3-3.25)	(1-1.25)	(1-1)
	アルカリイオン水+カルボシステイン (pH10.22±0.01) ¹⁾	2	5	1	1	3	1	1
	(pH 3.71±0.05) ²⁾	(1-2.5)	(4-5)	(1-3)	(1-3)	(3-3)	(1-1)	(1-2)
	温泉水+カルボシステイン (pH10.47±0.05) ¹⁾	2	5	1.5	1	3	1	1
	(pH4.14±0.12) ²⁾	(1-2.5)	(4-5)	(1-2.25)	(1-1.5)	(3-3)	(1-1.25)	(1-1.25)
	炭酸水素ナトリウム水+カルボシステイン (pH8.21±0.02) ¹⁾	4	2	**	3.25	3	3	*
	(pH7.32±0.03) ²⁾	(3-4)	(1-2)	(1-4)	(1.75-4)	(3-4)	(3-4)	(3-4)
調整豆乳+カルボシステイン (pH8.92±0.04) ¹⁾	4	2	**	1	1	4	4	**
	(pH4.86±0.09) ²⁾	(3.5-4)	(1-2.25)	(1-2.25)	(1-1)	(3-4.25)	(3-4)	(3.75-5)
服薬補助ゼリー+カルボシステイン (pH7.45±0.04) ¹⁾	2	5	1	1	4	1	1	1
	(pH4.55±0.05) ²⁾	(1-3.5)	(4-5)	(1-3)	(1-1.5)	(3-4)	(1-1)	(1-1)

Steel-Dwass 法 中央値（四分位範囲）* : p<0.05, ** : p<0.01

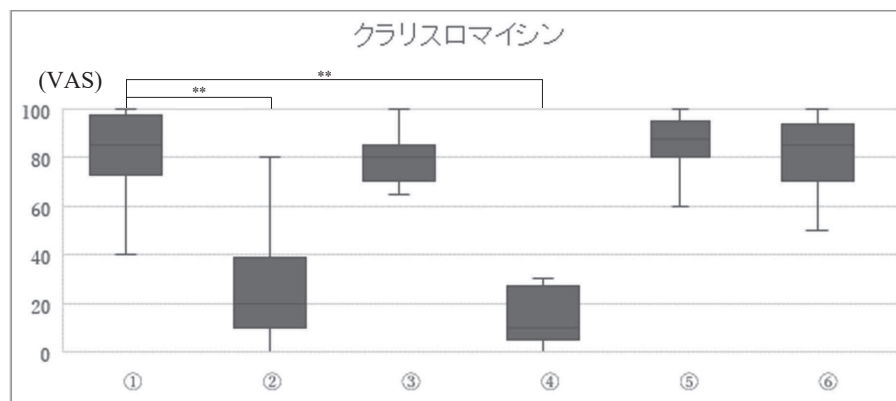
1) カルボシステイン混合前 pH 2) カルボシステイン混合後 pH

表3 アジスロマイシン（AZM）を基準薬とした官能試験およびpH測定結果（n=12）

		甘味	苦味	酸味	塩味	におい	後味	飲みやすさ
AZM+	水道水+カルボシステイン (pH 7.50±0.03) ¹⁾	3.5	5	2	1	3.5	2	2
	(pH 4.22±0.11) ²⁾	(2.75-4)	(3.75-5)	(1-2.25)	(1-1.25)	(3-4)	(1-3)	(1-2.25)
アルカリイオン水+カルボシステイン (pH 7.56±0.04) ¹⁾	2.5	5	2	1	3	1	1	1
	(pH 4.22±0.03) ²⁾	(2-3.25)	(4-5)	(1-3)	(1-3)	(3-4)	(1-2)	(1-2.25)
温泉水+カルボシステイン (pH 8.08±0.03) ¹⁾	4	4	1	1	4	1	2	2
	(pH 4.21±0.05) ²⁾	(3-4)	(3-5)	(1-2)	(1-1.5)	(3-4)	(1-2)	(1.75-2)
炭酸水素ナトリウム水+カルボシステイン (pH 7.92±0.05) ¹⁾	4	2.5	*	3.5	4	4	3.5	4
	(pH 7.26±0.06) ²⁾	(4-4.25)	(2-3.25)	(1-4.25)	(1-4.25)	(3.75-4.25)	(2-4)	(2.75-4)
調整豆乳+カルボシステイン (pH 7.12±0.04) ¹⁾	4	2.5	1	1	3.5	3.5	3.5	*
	(pH 5.17±0.04) ²⁾	(4-4)	(2-4)	(1-2)	(1-1)	(3-4)	(2.75-4)	(3-4)
服薬補助ゼリー+カルボシステイン (pH 7.19±0.06) ¹⁾	3	4	1	1	4	2	1	1
	(pH4.81±0.03) ²⁾	(2-3.25)	(3.75-5)	(1-1.5)	(1-1)	(3-4)	(1-2)	(1-2)

Steel-Dwass 法 中央値（四分位範囲）* : p<0.05, ** : p<0.01

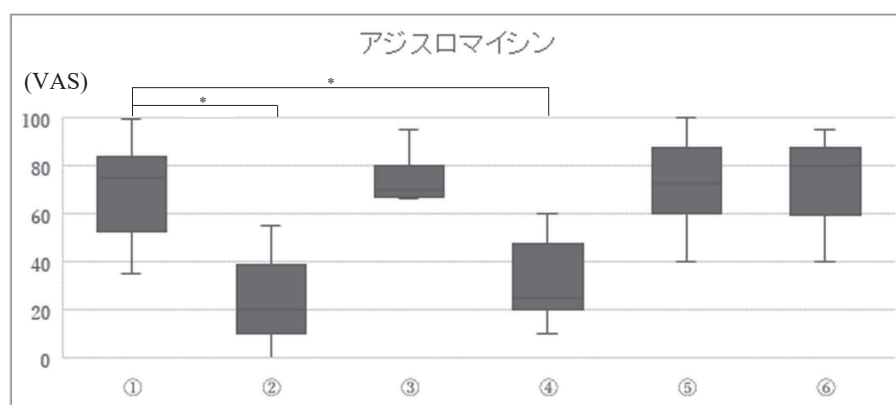
1) カルボシステイン混合前 pH 2) カルボシステイン混合後 pH



Steel-Dwass 法

** : $p < 0.01$

- ①水道水+カルボシステイン ②炭酸水素ナトリウム水+カルボシステイン
③温泉水+カルボシステイン ④調製豆乳+カルボシステイン
⑤服薬補助ゼリー+カルボシステイン ⑥アルカリイオン水+カルボシステイン



Steel-Dwass 法

* : $p < 0.05$

- ①水道水+カルボシステイン ②炭酸水素ナトリウム水+カルボシステイン
③温泉水+カルボシステイン ④調製豆乳+カルボシステイン
⑤服薬補助ゼリー+カルボシステイン ⑥アルカリイオン水+カルボシステイン

図1 各種組み合わせによる総合評価 (VAS)

考 察

マクロライド系抗菌散剤に酸性のカルボシステインを溶解するとpHが著しく低下し苦味が発現することが報告されている^{6,7)}。そのため塩基性条件下にてマクロライド系抗菌散剤溶解後にカルボシステインを溶解することによる苦味の抑制について検討するため、抗菌散剤を溶解液で溶解した後、カルボシステインを加える順序で官能試験を行った。

本研究の結果、CAM、AZMを炭酸水素ナトリウム水、調整豆乳で溶解後にカルボシステインを混合することにより服用性は有意に向上した。これは、炭酸水素ナトリウム水、調整豆乳にCAMもしくはAZMを溶解後のpHは水道水で溶解した時に比べ低値を呈していたが、さらにカルボシステインを加えて溶解するとpHの低下は水

道水に溶解した場合と比較し抑制できていた。この時、CAM、AZMを炭酸水素ナトリウム水で、AZMを調整豆乳で溶解後、カルボシステインを混合した際はpH5以上を維持することができたことから、苦味の出現を抑制することができたと考えられる。しかし、CAMを調整豆乳で溶解後カルボシステインを混合した際にはpH5以下を呈していたにもかかわらず苦味を抑制することができた。これは、苦味を抑制する因子として、高甘味度、高脂質、高粘度、芳香、高カルシウムイオン濃度、低温度が報告されており¹⁰⁾、調整豆乳が高脂質、高粘度、高カルシウムイオン濃度の3項目に該当していることから苦味を軽減したと考えられる。

一方、pHが高く服用性が改善されると予測した温泉水やアルカリイオン水は服用性の改善が認められなかつ

た。その要因としては、溶解前のpHは水道水に比べ高値であったがCAM, AZMを溶解後はほぼ同程度であり、さらにカルボシステインを加えて溶解すると水道水に溶解した場合と同様にpH5以下に低下した。このことによりマクロライド系抗菌散剤のコーティングが溶解し苦味が出現したと考えられる。当初、pHの高い溶解液ほどカルボシステイン混合後のpH低下を防ぎ、苦味の発現を抑制することが期待できると考えたが、本研究の結果よりマクロライド系抗菌散剤へのカルボシステイン混合後のpH低下の程度や服用性の改善は溶解液のpHのみに依存するわけではなく、その他の要因が関連する可能性が示唆された。

同様に、服薬補助ゼリーも抗菌薬用のものを使用したにもかかわらず服用性が低下した。その要因として、本研究ではpHを測定するため、服薬補助ゼリーに薬剤を混和後、濃度が均一になるよう混合したことにより、カルボシステイン混合後のpHが5以下を呈したため苦味が出現したと考えられる。このことから、抗菌薬用製品であっても混和して用いると期待する効果が得られないことがあることが分かった。

以上の結果から、炭酸水素ナトリウム水、調製豆乳がマクロライド系抗菌散剤とカルボシステイン混合時の苦味を軽減するのに最も適しており、推奨できると考えられる。

本研究の限界としては、CAM, AZMともに炭酸水素ナトリウム水に溶解後カルボシステインを混合すると発泡する様子が観察でき、カルボシステインと炭酸水素ナトリウムが反応している可能性が考えられ、カルボシステインの薬効が得られない可能性も考えた。2剤混合後もカルボシステインの残存率の低下はみられない¹¹⁾という報告もあることから、今回の条件下においても薬効の大きな低下にはつながらないと予想されるが、今後のさらなる検討を要する。

溶解順序に関して、服用性の改善した炭酸水素ナトリウム水、調製豆乳や他の溶解液でも、マクロライド系抗菌散剤とカルボシステインを混合後に溶解した際の試験を行っていないため、カルボシステインの溶解を塩基性条件下で行ったことが服用性の改善につながったと断言することができない。また、官能試験ではプラセボを用いた検証を行っていないことから被験者の味覚や感覚の差が結果に反映されてしまった可能性も否定できない。さらに、本来は対象を小児患者とするべきであったが、小児では味の厳密な評価が困難であると考えたため、味覚感受性が加齢に伴う味蕾数の減少により年齢とともに徐々に低下することが報告されていること¹⁰⁾を考慮し、若年成人被験者を対象に行った。そのため小児は苦味の感受性が成人より亢進していることを示す知見も報告⁷⁾されており、実際の小児患者における服用性評価についてさらなる検討が必要であることなどが挙げられる。

また、本研究で使用したカルボシステイン製剤はドライシロップだったが、pHがより低い5.5～7.5と規定されているカルボシステインシロップ（ムコダインシロップ[®]）とクラリスロマイシン製剤の混合による服用性・残存率がともに良好であったとの報告もある¹²⁾。pHのみに依存しない服用性等の関連について、今後の検証課題としたい。

本研究の結果、炭酸水素ナトリウム水もしくは調整豆乳にCAM, AZMを溶解後カルボシステインを混合することにより大きく服用性が向上し混合服用が可能となることから、服用回数を減らすことにより保護者の服薬時の負担を軽減し、服薬コンプライアンス向上に寄与できることが示唆された。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

著者役割

井上友莉恵は、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。

引用文献

- 1) 内田享弘, 樋川 舞. アンブロキシールドライシロップまたはカルボシステインドライシロップとクラリスロマイシンドライシロップ同時服用時の苦味強度の定量的評価. Prog Med 2012; 32: 241-246.
- 2) 三浦麻緒, 岩山訓典, 大桃史也, 他. 小児の服薬実態調査に基づくアジスロマイシン細粒服用時の苦味に対する飲食物によるマスキング効果. Prog Med 2017; 37: 71-79.
- 3) 杉山 正, 後藤千寿, 片桐義博. ムコダイン[®]ドライシロップとクラリスロマイシンドライシロップ併用時の味の検討. 臨医薬 2005; 21: 1113-1117.
- 4) 高木彰紀, 奥村 学, 岩切智美, 他. ムコダイン[®]50%の嗜好品との溶解・懸濁時における風味およびL-カルボシステインの安定性に対する影響. 新薬と臨 2012; 61: 32-41.
- 5) 熊谷智香, 徳山絵生, 石坂敏彦, 向井淳治, 浅香清一, 内田享弘. 抗菌薬の内服コンプライアンス向上を目指して—味覚センサによる苦味予測とその活用—. 医療薬 2007; 33: 659-665.
- 6) 杉山 正, 後藤千寿, 片桐義博. クラリスロマイシンドライシロップの味に及ぼす併用薬の影響. 臨医薬 1997; 13: 219-224.
- 7) 松尾律子, 田中祥子, 加納美和子, 他. クラリスロマイシンドライシロップと各種カルボシステイン製剤併用時の苦味強度における先発医薬品と後発医薬品間の違い. 薬誌 2008; 128: 479-485.
- 8) 矢嶋隆宏, 久保佐千子, 佐藤友香, 他. 官能試験によるアミノレバン[®] EN配合散専用フレーバー2種類混合時の味の評価. 日病薬師会誌 2016; 52: 677-687.

- 9) Nakamura H, Uchida S, Sugiura T, Namiki N. The prediction of the palatability of orally disintegrating tablets by an electronic gustatory system. *Int J Pharm* 2015; 493: 305-312.
- 10) 高木彰紀, 久保理絵, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳. 電子味覚システムとヒト官能試験によるクリンダマイシンの苦味抑制飲食物の探索. *医療薬* 2017; 43: 492-501.
- 11) 杏林製薬株式会社. ムコダイン[®] DS50%配合変化資料 [https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/medicine/pdf/mdds50listbook.pdf (accessed 2020-7-09)]
- 12) 日本ケミファ株式会社. クラリシッド[®]・ドライシロップ10%小児用インタビューフォーム (第21版). (2020年改定) [https://www.nc-medical.com/product/doc/klaricid_ds_if.pdf (accessed 2020-10-30)]

第46回日本小児臨床薬理学会
学 術 集 会 講 演 記 録

特 別 講 演

多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発とナノ医療への展開

原島 秀吉

北海道大学大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室

2018年8月にFDAによって認可されたONPATRO[®]は、siRNAを搭載した全身投与型脂質ナノ粒子からなる核酸ナノ医薬である。アポEタンパク質を介して肝実質細胞表面のLDL-受容体により速やかにエンドサイトーシスされる。DLin-MC3-DMAというpH-応答性カチオン性脂質は、エンドソームのpH変化に反応して効率的にエンドソームを脱出し、細胞質中でサイレンシングを誘導するBreakthrough Technologyといえる。21世紀に入り、DDSも①細胞内動態制御法と、②Passive targetingからActive targeting (transcytosisを含む)の観点から飛躍している。われわれは、1999年の薬剤分子設計学研究室創設以来、細胞内動態制御を中心に研究を進めてきた。MITO-Porterは膜融合型のミトコンドリア送達システムである。ミトコンドリアのマトリックス内へ機能性核酸 (mRNA, t-RNA, r-RNAなど) あるいはmtDNAを送達することにより、ミトコンドリア遺伝子疾患細胞における核酸・遺伝子治療へと研究を進めている。現在、一般社団法人こいのぼりおよびルカ・サイエ

ンス株式会社と共同で実用化を進めている。pH-応答性カチオン性脂質の開発も進め、YSK05/13はin vivoで高いエンドソーム脱出能を有し、C型肝炎治療効果、B型肝炎治療効果の誘導に成功している (小原博士との共同研究)。現在、YSK脂質の構造最適化によって得られたCL4H6は、DLin-MC3-DMAを凌ぐin vivoサイレンシング活性を示すと同時に、生分解性で安全性も兼ね備えている。現在、北大産学連携本部と共に実用化を進めている。2009年に開始した概算要求プロジェクト「血管を標的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立」で未来創剤学研究室を創設し、Active targetingによるナノ医療の拡張を進めてきた。これらの成果を踏まえて、2019年4月から樋田京子教授 (歯学研究院) と渡慶次学教授 (工学研究院) と連携して「血管を標的とするナノ医療の実装～Personalized Nanomedicineの北大ブランド化～」を開始した。本プロジェクトについても紹介し、今後の展開を議論したい。

特別講演

命をつなぐ動物園

坂東 元

旭川市旭山動物園園長 獣医師

動物園は動物をさまざまな意味で管理しなければいけない施設なのですが、旭山動物園はその管理した中でいかに動物たちを解放してあげられるかを考え続け、具体化してきました。動物園の動物は野生種の動物たちです。その本能は持ち続けます。別種の動物の前で意識を失うこと、意に反して触られることは死を意味します。動物園では飼育係との間に認め合う関係は成立しますが、ペットのように身を預け合うような関係にはなりません。治療をするには麻酔をかける必要がありますが、麻酔をかけられ、自由を奪われることは時に耐えがたい精神的な苦痛を与え、尊厳を傷つけてしまうことを学びました。

私は自分のフィルターを通さずに相手を理解するように心がけるようになりました。相手を認め、その一生をどうサポートできるのかを考えるようになりました。動物の安全や健康を管理することはできます。そのように施設を作っているからです。でも管理すればするほど動物の習性や個性は見えなくなり萎縮していきます。たとえばチンパンジー同士が闘争をしてケガをしたとします。すぐに介入して隔離することはできます。でも自分たちで何も解決していないので次に一緒にするとまた闘

争になります。仲良くではなく存在を認め合う関係の構築は当事者同士にしかできません。どこまでなら放置できるのか、そうになってしまう環境要因を探れるかが飼育係の技量になります。介入すればするほど動物同士の関係を構築するよりも飼育係との関係に意識が強くなりその動物らしさが見えなくなり、社会が作れなくなります。

旭山動物園は昔廃園寸前まで追い詰められました。何の工夫もない狭い檻の中にいる動物の姿しか見られなかったので見飽きられたのです。でも安全か危険かの基準だけで見ると究極に安全な施設でした。オランウータンの檻は高さ4メートルほどしかなく手を滑らせて落ちてもケガ一つしませんでした。新しい施設は高さ17メートル、落ちると危険です。でもそれが生き生きとした動きや表情、より強い親子関係や社会性の発現につながり、つまらないではなく素晴らしい、凄いになりました。

旭山動物園は行動展示で有名になりましたが、その動物が持つ感性や習性、能力を引き出すことを目的にしています。それは子の健全な成長にも大きな効果をもたらします。健全な暮らしを前提に疾病の管理、治療に当たれるように努力を続けています。

臨床研究が叶える未来の医療 ～素朴な疑問から研究の実施に向けて～

寺元 剛

北海道大学病院臨床研究監理部

日常の臨床現場における患者への最適な治療は、常に科学的な根拠に基づいて選択されることでしょう。今ある医療は、長い医学の歴史の中で過去の研究者による研究が積み重ねられてきた結果だと言えます。逆に言いますと、医学研究なしに、医学の進歩は存在し得ません。今後もこの原則は変わることはないでしょう。そして、医学研究のきっかけは常に日常診療における疑問に端を発します。臨床現場におけるClinical QuestionはResearch Questionとして臨床研究を経て科学的に解決されることが望まれます。Research Questionの解決にはさまざまな手法があります。そして、医学の真理を見出す結果は、身近な情報を絡み見出される研究成果の積み重ねであります。

臨床研究が持つ繊細、かつ重要な性格に、一般の研究と異なり、研究の対象が人であるということが挙げられます。研究対象者は自らの身体の一部や情報に留まらず、彼ら個人の時間や場合によっては費用まで提供するという負担を背負わされることになります。したがって彼らの人権の保護が極めて重要となります。医学研究は、倫理的にこうした問題を克服しながら歴史的発展を遂げて

まいりました。かつて、戦争に伴う不幸な人体実験や、倫理的に問題視されるような事件を繰り返し、今の研究の手法に至ります。日本においても残念なことに負の遺産を足がかりに臨床研究の規制が確立してきました。現在、日本における臨床研究の実態は、その規制が大変に充実してきました一方で、複雑な規制のために、臨床研究自体の推進が滞っている状況にあります。特に小児領域の臨床研究はその傾向が顕著に言われております。その大きな理由の1つには、規制の複雑さに翻弄され、手続き論に振り回されているようではありますが、これは極めて残念なことです。臨床現場はClinical Questionに溢れています。本セミナーを通じて、まず、適正な臨床研究の基本に立ち返ってみたいと思います。

子どもたちは将来の世界を担うかけがえのない財産です。臨床研究の目的は、研究を行うことではなく患者を救うことです。臨床研究の積み重ねは必ず未来の医療と社会の発展の結びつくものと考えています。未来の医療への情熱が、臨床研究の今後より一層の発展に結びつくことを心より期待致しております。

教育講演

脳腱黄色腫症を疑うポイントとその治療

小山 信吾

山形大学医学部第3内科

脳腱黄色腫症 (cerebrotendinous xanthomatosis ; CTX) (OMIM 213700) は、新生児期の黄疸・胆汁うっ滞、幼児期発症の慢性的な下痢、若年性白内障、腱黄色腫、若年性動脈硬化症、骨粗鬆症などの全身症状と、知的障害、痙性対麻痺、小脳失調、錐体外路症状、てんかん、末梢神経障害などの多彩な精神・神経症状を臨床的特徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる先天性代謝性疾患である。1991年、*CYP27A1* 遺伝子が原因遺伝子として同定され、本疾患の病態は *CYP27A1* 遺伝子がコードする 27-水酸化酵素の機能障害による胆汁酸合成障害であることが明らかになった。中間代謝産物である 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one を経て血中コレステロールが上昇し、脳、脊髄、腱、水晶体、血管など全身臓器に沈着し、さまざまな臓器障害を惹起する。さらにはケノデノデオキシコール酸 (CDCA) の著明な減少、胆汁・尿中の胆汁アルコール上昇などが生化学的特徴として挙げられる。CDCA の合成低下は胆汁酸合成経路の律速酵素である 7 α -水酸化酵素に対するネガティブフィードバックの減少をきたし上述の代謝異常はさらに助長される。*CYP27A1* 遺伝子変異は多岐にわたり、現在まで80種類以上の変異が報告されている。

CTX の病型は、①全身症状に加えて、多彩な精神・神経症状を呈する古典型、②痙性対麻痺を主症状とする脊髓型、③症状が腱黄色腫、白内障など非神経系にのみに限局する非神経型、④新生児胆汁うっ滞型に分類される。早期診断に重きを置いた診断基準の見直しがなされ、脳腱黄色腫症診療ガイドライン2018として公開している。

CTX の疾患修飾療法は、CDCA の補充療法が中心となる。これにより 7 α -水酸化酵素へのネガティブフィードバックが正常化し、血清コレステロールの上昇などの生化学的所見は改善し、症状の改善も期待できる。しかしながら、重篤な精神・神経症状が確立してしまうと、治療効果は乏しく治療後も神経症状が進行する場合もあることが相次いで報告されており、早期治療介入の重要性が強調されている。小児科領域の診療において、遷延性黄疸・胆汁うっ滞、慢性的な下痢や若年性白内障などの症状が早期診断につながる鍵になりうるが、疾患特異性は低く非特異的であるため、これらの症状から「いかにCTXを疑うか」ということが重要である。小児期で確定診断され、神経症状の出現前に治療介入がなされれば、きわめて大きな恩恵を得られることが期待できる。

教 育 講 演

コンパニオン診断の現状と今後—がん関連遺伝子検査から遺伝子パネル検査へ—

田中 稔生

株式会社エスアールエル 遺伝子・染色体解析部

薬剤と検査は古くから密接な関係であり、薬物代謝酵素P450チトクロムが知られている。20年前にトラスツブマブが保険収載されHER2蛋白過剰発現が投与条件となり、実臨床で使われるようになった。

コンパニオン診断 (Companion diagnostics ; CDx もしくはCoDx) とは、特定の医薬品の有効性や安全性を投薬前に予測するために行なわれる臨床検査のことである。通常の臨床検査とは区別され、コンパニオン診断薬は、「特定の医薬品」の効果がより期待される患者を特定するため、特定の副作用の発現するおそれの高い患者を特定するため、用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するため、の3つの目的で使用される。

本邦では、2013年に分子標的治療薬の効果判定に特化した体外診断薬、“コンパニオン診断薬”が新たに定義された。それ以前には、肺がんの*EGFR*遺伝子変異解析 (対象薬物：ゲフェチニブ)、大腸がんの*K-RAS*遺伝子変異解析 (対象薬物：セツキシマブ) など、CDxとして承認されたものではないが、実質的に同等の機能を持ち、投

薬対象患者を選択するために検査されていた。

現在、肺がん、大腸がんに関わる遺伝子検査のCDxは、*EGFR*遺伝子変異解析、*ROS1*融合遺伝子検出、*BRAF*遺伝子変異解析、*RAS*・*BRAF*遺伝子変異解析等が保険収載されている。昨年末には、日本で初めてのがん種横断型コンパニオン診断薬としてマイクロサテライト不安定性 (MSI) が保険収載され、免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブのCDxとして使われている。

今年、6月に次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子パネル検査により、腫瘍の遺伝子変異などを網羅的に検出し、診療の方針を決定していくがんゲノム医療の保険適応がなされた (保険点数 56,000点)。

今回は、現時点で保険収載されている肺がん、大腸がんを中心とした固形がんに対する治療方針選択時のコンパニオン診断薬の位置づけに関して紹介するとともに、コンパニオン診断薬の使用にあたっての課題やパネル検査の今後の展望について考察する。

シンポジウム

～ 36 年前の演題～

アスピリンとコルチコステロイドの薬剤相互作用—アスピリンのミカエルメンテン代謝への影響—

松倉 誠¹⁾, 西山 宗六²⁾, 松田 一郎²⁾

1) 水俣市立病院小児科, 2) 熊本大学医学部小児科

4名のJRA (Juvenile Rheumatoid Arthritis) にアスピリンを投与し, 血中サリチル酸濃度を経時的に測定した。4名中3名にステロイドホルモン(プレドニゾン, ベータメサゾン)を投与する機会があり, 併用時の血中サリチル酸濃度を測定した。ステロイドホルモン併用時は明らかにサリチル酸の血中濃度は低下しており, ステロイドホルモン併用開始後や中止又は漸減時は充分注意し頻回にモニタリングする必要があると考えられた。

注意: 上記抄録は1983年(昭和58年)第10回発達薬理シンポジウム開催時の抄録である。また, 当時の病名であり, 治療法として使用されていたものであり, 現在において妥当な治療法とは限らない。松倉は現在, くまもと芦北療育医療センターに勤務しており, 西山医師は残念ながら亡くなっている。松田教授は熊本大学医学部名誉教授であられる。

シンポジウム

日本小児臨床薬理学の夜明け

伊藤 真也

トロント小児病院・トロント大学

人類初の有人宇宙飛行を歴史に刻んだ1961年も終わろうとするころ、当時の西ドイツから発信されたサリドマイド胎児毒性の発見報告は、未だに続く悲劇の始まりというだけでなく、子どもを薬物治療の進歩から切り離さざるを得ないという不幸な潮流の出発点でもあった。1963年、小児科医Harry Shirkeyが、“Therapeutic (or Pharmaceutical) Orphan” (治療のみなしご) という言葉を初めて使って、なぜ子どもたちは進歩する薬物治療の恩恵を受けられないのか、と疑問を呈したのは良く知られている。彼はさらに、Journal of Pediatrics 1968年1月号のEditorialを、「小児医療に関わる人々は小児臨床薬理専門プログラムを作り小児の薬の研究を推し進める責任がある。そうしなければ自分の患者が“治療のみなしご”になるという事実を享受するしか無い。」と締めくくった。その後1972年、New OrleansのTulane大学小児科教授になっていた彼は、アメリカ臨床薬理学会雑誌に寄稿し、小児期には成長・発達などの要因があり成人での臨床薬理学の知見を単純に適用できないにも関わらず研修プログラムの数は成人36に対して小児はたった11であるとした。日本の小児臨床薬理学はこのような背景の中でその形を整え始める事になった。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大雪山麓の温泉郷で開催され、その12年後には呼称も発達薬理・薬物治療研究会、さらに1996年には日本小児臨床薬理学会として年会が開催されて現在に至っている。子どもの薬物治療をより良くする研究・教育とその臨床実践・政策提言は当初からの目的であり、そのゴールは子どもたちが「治療のみなしご」状態から抜け出す事であったし、今もそうである。その夜明けは45年前の夏、北海道旭川の温泉郷での小さな会合だったのである。米国や欧州ではその後、小児の薬物治療研究を後押しする法的な基盤整備がなされ、現在も小児臨床薬理学の研修プログラムをさまざまな形で支援しており、欧州ではconnect4children (c4c) と呼ばれる小児臨床研究のネットワークが莫大な支援のもと動き始めた。Shirkeyが目指した「治療のみなしご」状態脱却への道筋はこの10年、少なくとも欧米では眼に見える形で整ってきた。それに伴い彼の描いた小児臨床薬理学の役割にも変化が見えている。では日本はどうか。日本の子どもたちのために、小児臨床薬理学のこれからの半世紀がどうあるべきかが今問われている。

シンポジウム

インフルエンザ感染と抗菌薬

山本康次郎

群馬大学大学院医学系研究科臨床薬理学

インフルエンザはインフルエンザウイルスを病原とする気道感染症であり、重症例では死亡の恐れがある重篤な疾患である。従来は対症療法が中心であったが、A型インフルエンザウイルスにアマンタジンの使用が承認され、2001年にはノイラミニダーゼ阻害薬（ザナミビル、オセルタミビル）が承認された。さらに単回投与で効果が得られる吸入薬ラニナミビルおよび点滴薬ペラミビルが承認され、2018年には新たな作用機序であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルマルボキシルが1回投与で有効な経口薬として承認されている。

インフルエンザはウイルス感染症なので、通常の細菌感染症に用いられる抗菌薬を治療に用いることはない。例えば、細菌の細胞壁合成を阻害するセフェム系抗生物質は、インフルエンザ感染による臨床症状を改善しないことが報告されている。不適正な抗生物質使用に伴う薬剤耐性菌とそれに伴う感染症の増加は国際社会でも大き

な課題の1つに挙げられており、薬剤耐性（AMR）対策として不必要な抗菌薬使用を避けることが求められている。

ここで「抗菌薬はインフルエンザウイルスに対して効果がない」ということは、「インフルエンザ感染患者に抗菌薬を使用するのは誤り」ということではない点に注意が必要である。抗菌薬の使用が適応となるのは「抗菌薬の投与が標準治療として確立している感染症と診断されている、または強く疑われる病態」であり、インフルエンザウイルスと同時に細菌にも感染する混合感染の場合には、細菌感染症に対する抗菌薬投与が適応となる。特に、小児においては、インフルエンザ流行期と溶連菌感染症の流行期が重なっているため、咽頭痛を訴えるインフルエンザ感染者の場合は混合感染の可能性を念頭におく必要がある。

シンポジウム

漢方薬によるインフルエンザ治療—システムバイオロジーの視点から

黒木 春郎

医療法人社団嗣業の会 外房こどもクリニック院長

Treatment of Influenza by Japanese traditional medicine—from the perspective of systems biology

Haruo Kuroki

Medical corporation of Shigyonokai, Sotobo Children's Clinic, Director

はじめに

東アジア伝統医学は中国大陸を発祥の地とし、その集大成である『傷寒論』は張仲景によって編集され後漢時代に成立した。東アジア伝統医学が日本において発展したものが漢方である。『傷寒論』『太陽病編』によると、「傷寒」とは、「風（ふう）寒（かん）表（ひょう）証（しょう）」「発（はつ）汗（かん）解（かい）表（ひょう）」すなわち、「急性熱性疾患で、悪寒があるが、いまだ発汗がなく、関節痛、身体の痛み、喘ぐような呼吸を伴うもの」と定義されている、これはまさに、現在でいう influenza like illness (ILI) といえる。また、張仲景はこの「傷寒」により数多くの死者がでたと記載している。「傷寒」は重症の急性熱性疾患で急激に流行した重症ILIであることを考えると、当時の強毒株「新型」インフルエンザであったと推測できる。この傷寒に対しては、麻黄湯の適応とされている。原文は「太陽病、頭痛、発熱、身疼、腰痛、骨節疼痛、惡風し、無汗にして喘するは麻黄湯之を主る」である（図1）。麻黄湯は西洋医学の抗ウイルス薬にはない特徴を有する。近年の抗ウイルス薬の登場はそれらへの低感受性株の出現も懸念される。麻黄湯ではそうした可能性はほぼない。さらに、インフルエンザに伴う倦怠感、関節痛などは漢方薬により劇的に改善する。

1. インフルエンザと麻黄剤

1918（大正7）年、スペイン風邪が世界的に大流行した。記録される範囲で初めてのインフルエンザパンデミックである。世界中で多くの死亡者があり、日本でも約25万人の死者が出たとされる。当時、木村博昭医師（1866–1931）〔※木村医師は、浅田宗伯（1815–1894）の高弟だった。〕は、麻黄系薬剤を駆使した治療により自院での死亡例はなかったことを伝えている。「これに用いられた

漢方は、初期にて、悪寒戦慄のあるものには、葛根湯を温服せしめて発汗させて、邪気を除く—」「其の後は病歴は多く陽明病に移行するので、主に小柴胡湯の証となり、—」「初期において高熱を発したのものには柴葛解肌湯や大青龍湯にて発汗解熱させ、—」とある¹⁾。当時の森道伯医師も同様のことを伝えている。香蘇散加味、小青竜湯合麻杏甘石湯、升麻葛根湯加味の三方を活用して多くの患者を救ったと記録されている²⁾。スペイン風邪

三五
太陽病
頭痛、發熱、身疼
腰痛、骨節疼痛、惡風
無汗而喘者
麻黄湯主之
方五

太陽病
頭痛み、發熱し、身疼き
腰痛み、骨節疼痛し、惡風し
汗無くして喘する者は
麻黄湯が之を主る
方五

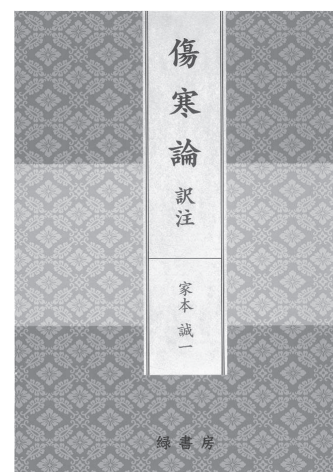


図1 傷寒論 太陽病編より

流行当事に漢方薬の有用性が示されている。この時に主に麻黄剤による治療が奏功した。ここで、温服・発汗・解熱がkey wordsである。この観察は後述する麻黄湯の作用機序と一致する。一般に軽度の発熱は免疫作用を増強させるとする³⁾。漢方薬はこうした自然治癒過程に沿った作用機序を有している。

麻黄湯のインフルエンザへの有効性に関して、多数の奏効例が報告されている⁴⁻¹⁰⁾。そのうちの1つである、成人インフルエンザにおける麻黄湯とNA阻害剤との比較検討を図に示す¹¹⁾ (図2)。麻黄湯はNA阻害剤と解熱効果はほぼ同等である。日本からの systematic review も報告されている。それらによると、麻黄湯併用による発熱期間短縮が報告されている¹²⁾ (図3)。なお、西洋医学での抗ウイルス薬の薬剤費は麻黄湯の約15-20倍である。

麻黄剤の適応は「熱はあるが比較的元気があって、汗がまだ出ていない状態で水分が摂れる」状態である。こうした考え方は東洋医学で「証」と呼ばれる。これは西洋医学での診断名とは異なり、いわば患者のその時の病態を評価したものである。たとえば「麻黄湯の証」とは麻黄湯が有効であることを示す。すなわち、麻黄湯への responder といえる。麻黄湯はインフルエンザ患者の多くに効果があるが、インフルエンザ全てに有効ではない。「熱はあるが比較的元気があって、汗がまだ出ていない

状態で水分が摂れる」状態すなわち「麻黄湯証」であれば、インフルエンザでも他の急性ウイルス性疾患でも適応となる。しかし、元気がなくて水分を摂れない状態の人には使うことはできない。インフルエンザの初期、発汗していない時期に水分摂取が低下していないことを確認して使用する。投与は、分2-3, 3日間が目安であるが、発汗して解熱すれば麻黄湯の役割は果たしたことになる。「温服せしめて発汗させて、邪気を除く」とあるとおりである。解熱しない場合、発熱が遷延するときは細菌二次感染などを考慮する。解熱剤は併用しない。

II. 麻黄湯のインフルエンザへの作用機序 —システムバイオロジーの視点から システムバイオロジーとは

システムバイオロジーとは、システム工学の考え方や解析手法を生物学に導入し、生命現象をシステムとして理解する学問分野である。従来の生物医学的方法（要素還元主義；reductionism）では、要素個別の役割は解析できるが、各要素の相互関連は分からない。システムバイオロジーにより、疾患の病態、その全体像の解明が可能となる¹³⁾ (図4)。東アジア伝統医学は元来、要素個別ではなく全体を見る視点の体系を有している。この東アジア伝統医学を現在医学の方法で解析し、現在の西洋医学との統合を考える大きな潮流がある¹⁴⁾。文献のSci-

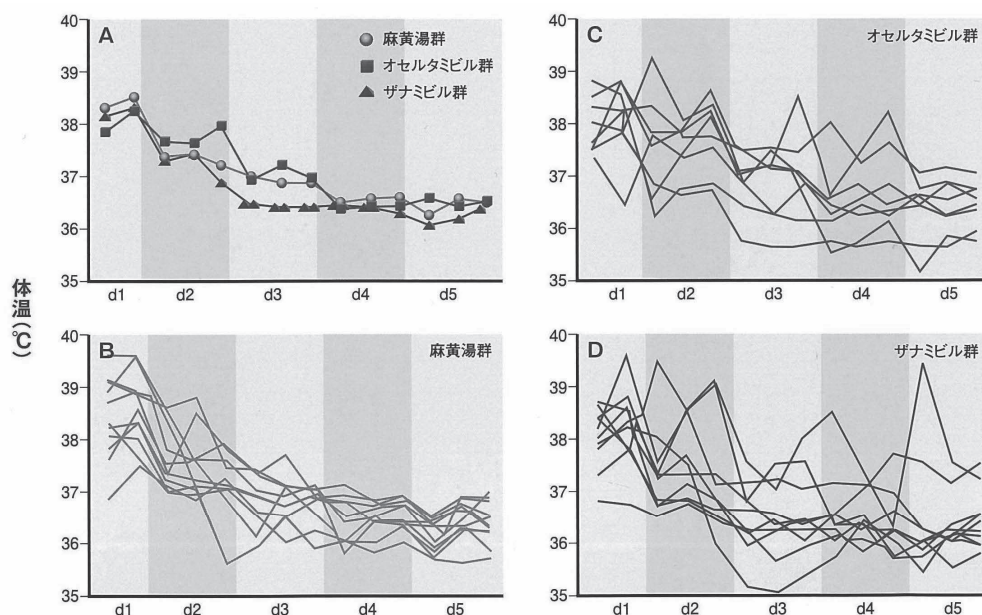


図1 患者体温の経時変化

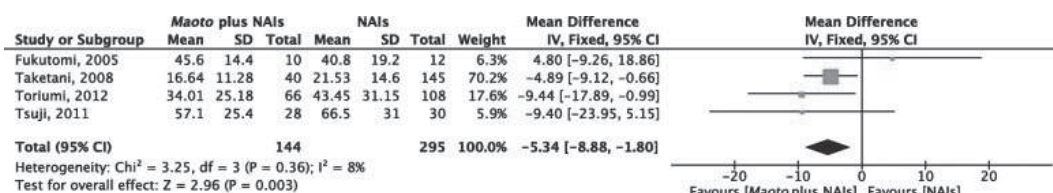
A: 各群の患者体温の中間値の経時変化 (●麻黄湯群、■オセルタミビル群、▲ザナミビル群)、B: 麻黄湯群、C: オセルタミビル群、D: ザナミビル群

(Nabeshima, S. et al. J Infect Chemother. 2012; 18 (4), p. 534より引用、改変)

文献11)より

図2 成人インフルエンザにおける麻黄湯の有用性

麻黄湯とNA阻害剤：併用で発熱期間の短縮



BMC Complement Altern Med. 2019; 19: 68. The use of *maoto* (*Ma-Huang-Tang*), a traditional Japanese Kampo medicine, to alleviate flu symptoms: a systematic review and meta-analysis
 Tetsuhiro Yoshino, Ryutaro Arita, Yuko Horiba, and Kenji Watanabe

文献12)より

図3 麻黄湯とインフルエンザ—systematic review

システム生物学とは

システム工学の考え方や解析手法を生物学に導入し、
 生命現象をシステムとして理解することを目的とする学問分野

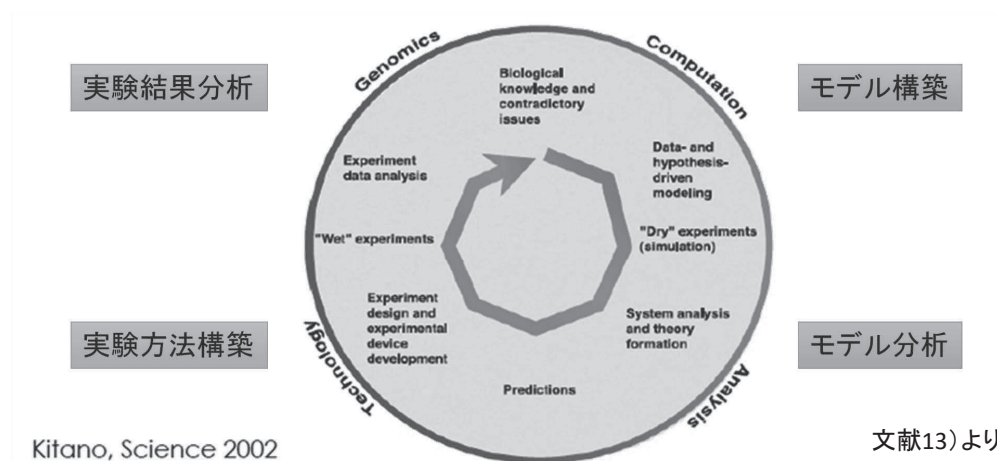


図4 Systems Biology

ence誌では、この西洋と東洋医学の統合を特集しており、その中でシステムバイオロジーが主要な役割を担っていることが記されている (図5)。ここでは「何か大きなものの始まりである」という見出しがあり、表紙のイラストはこの企画のコンセプトを表す。目次には、古代医学、薬草学、鍼灸など東アジア伝統医学が紹介され、

WHOからの寄稿もあり、統合医学の可能性を提案している。東アジア伝統医学はこうした先駆的な研究を刺激する可能性を有している。

1. 漢方薬の作用機序を解析するには
 漢方薬は多成分薬剤である。1つの方剤は複数の生薬

で構成され、その生薬には多成分が含まれる。麻黄湯は麻黄、桂皮、甘草、杏仁の4つの生薬で構成される（図6）。生薬は英語ではcrude drugと訳されている。このcrude drugの作用機序を解析するためには、通常は単一の成分を精製して、その機序を解析する方法を取る。例えば、麻黄湯の生薬には麻黄があり、麻黄の主成分はephedrine, pseudoephedrineである。そこで、ephedrineの薬理作用を解析することで、麻黄湯の薬理の解析になりうるかのように考えるだろう。しかし、ephedrineの作用を解析しても、多成分薬である麻黄湯の作用

を解析することはできない。単独成分の要素還元的方法では限界がある。複数成分の作用解析とともに、その相互関連を見る必要がある。システムバイオロジーの方法によりその解析が可能となる。

麻黄湯の作用機序の解析のため、麻黄湯構成生薬の成分を精製、その薬理作用を解析した研究は多数ある¹⁵⁻²⁶⁾。（主たる文献を挙げる）インフルエンザに対する麻黄剤の作用機序については、サイトカインの調節、免疫応答増強など研究されている^{27, 28)}。これらの研究蓄積を踏まえて、これらとは異なる視点からの麻黄湯の作用機序解

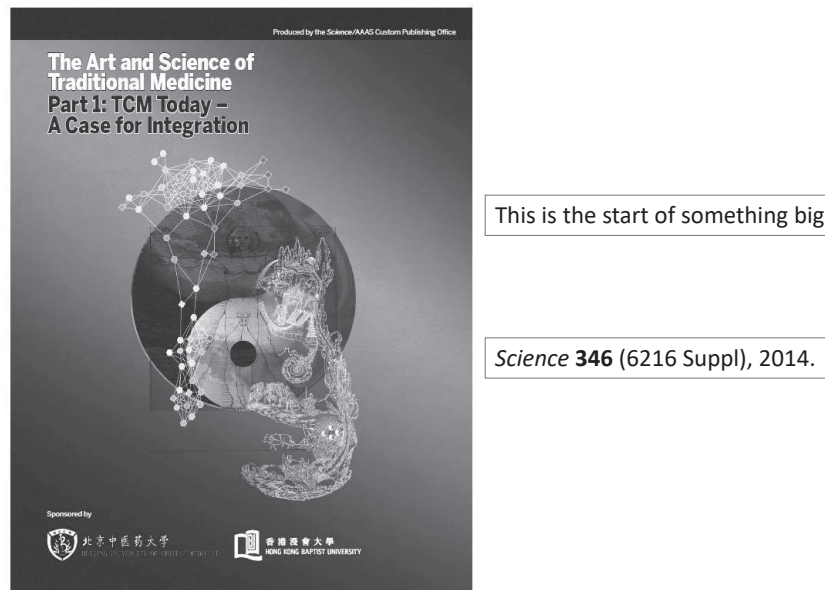


図5 伝統医学の世界展開—systems biology traditional medicine—



適応

- インフルエンザなどの急性熱性疾患の初期
- 比較的元気がある
- 水分がとれる
- 汗がまだ出ていない

小児科漢方16の処方から

図6 麻黄湯

sinの血液中濃度が徐々に上昇していることは、この変換が進んでいることを示唆する。これらの結果から、漢方薬を内服し血漿中に移行するまでに、腸内細菌の影響・吸収・代謝などさまざまな過程があることが考察される。また、漢方薬は、血中成分の作用のみではなく、腸内細菌（マイクロバイオーーム）と関連して作用している可能性も示唆する。

2) Influenza like illnessへの麻黄湯の効果-Poly I:C投与と麻黄湯による体重・活動性・体温の変化

炎症惹起物質であるPoly I:Cを投与し、活動性と体重と変化をみた（図9）。ラットへのPoly I:C投与によりILI（Influenza like illness）モデルを作成する。Poly I:Cを投与すると活動性が減少し、ここに麻黄湯MTを投与すると回復する。麻黄湯構成生薬の1つである麻黄EH（エ

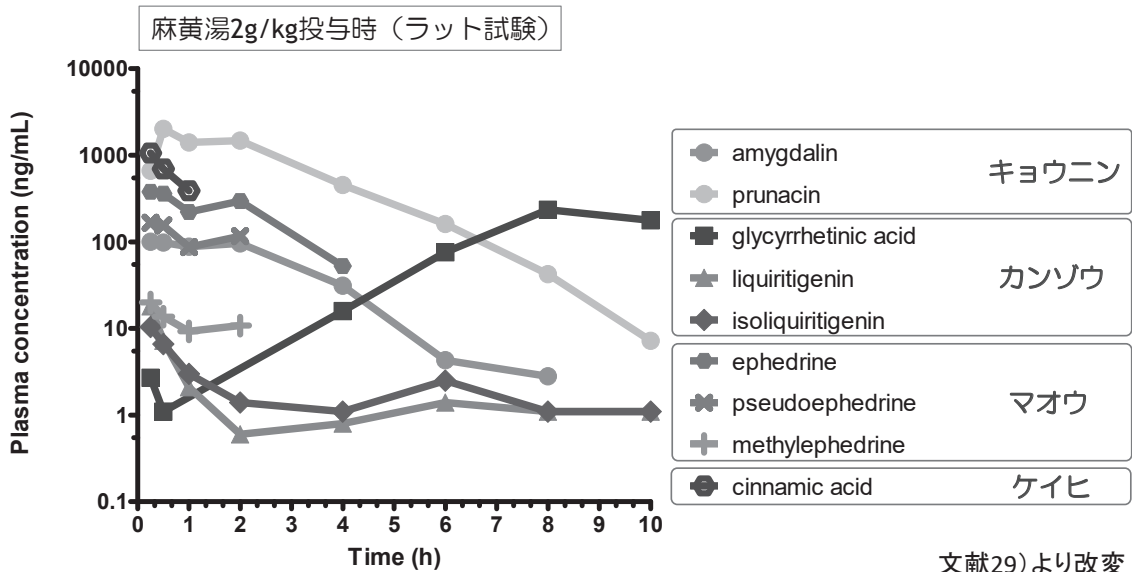
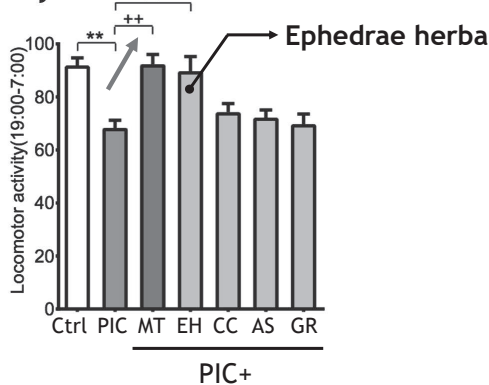


図8 血漿中・麻黄湯主要成分とその濃度推移

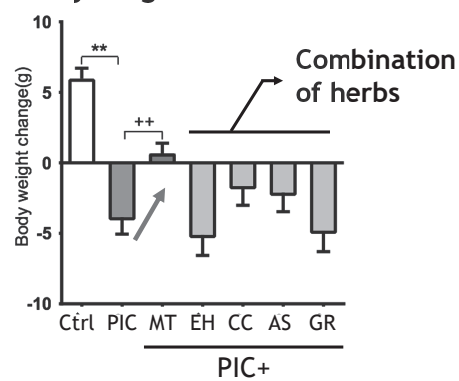
PHENOTYPE

Activity



Body weight

1 day after polyI:C injection



- Maoto ameliorated polyI:C induced influenza-like symptoms.
- Ephedrae herba was primarily responsible for the effect of maoto in improving polyI:C induced decreased activity.
- Combination of herbs was needed to ameliorate body weight loss.

Mean $\pm$ SE n = 18-23 ** P<0.01 vs PIC ** P<0.01, vs Ctrl
Bonferroni multiple comparison test

文献29)より改変

図9 Effects of maoto and the constituent herbs on polyI:C induced influenza-like symptoms, activity and body weight

フェドリンが主成分) 単独投与でもほぼ同様に回復している。一方、体重の変化では、Poly I:C投与により体重は減少し、麻黄湯 (MT) を投与すると体重は回復する。ここでは生薬の1つである麻黄 (EH) 単独投与では体重は回復していない。ほかの主要成分単独投与でも体重の

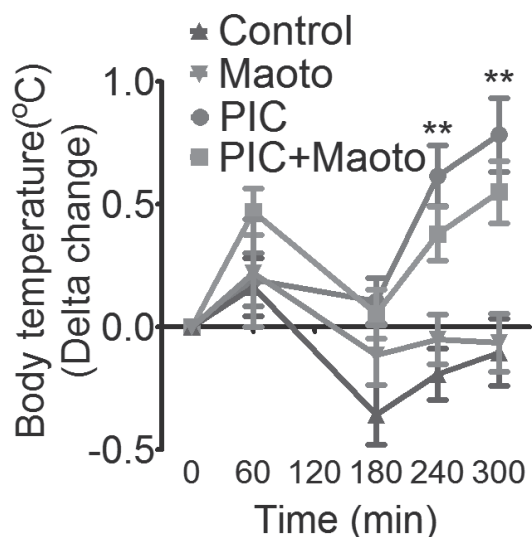
回復はみられない。体重減少は構成生薬単独では回復しないが、その総体である麻黄湯投与により回復する。体重減少への効果と活動性への効果が、方剤としての麻黄湯と主要生薬成分単独では異なることは、麻黄湯の作用機序を考える上で興味深い。

発熱の経過では、Poly I:C投与により体温は上昇する (図10)。麻黄湯単独でも体温は上昇する。Poly I:C投与後に麻黄湯を投与すると、さらに体温は上昇しその後低下傾向がみられる。临床上、麻黄湯投与の経過では、最初に体温が上がりその後発汗して解熱する。あたかもそれを追試しているかのように見える。

3) 脂質代謝メディエーターの網羅的解析

血液中脂質代謝メディエーターを網羅的に解析した (図11)。LC-MS/MSによりArachidonic acids, EPA, DHA由来の代謝産物など158成分を測定し、ロイコトリエン系とプロスタグランジン系などの代謝経路上での変化についてapplicationを用いて、computer上でpathway mapを作成し統合的に解析した。Poly I:C投与により活性化された成分をみる。Poly I:C投与によりcontrolと比して増加した成分を赤字、減少した成分を青字で示す。アラキドン酸を中心として、プロスタグランジン系とロイコトリエン系の炎症物質の増加を認める。麻黄湯投与では、ロイコトリエン系の炎症物質は低下、プロスタグランジン系には影響を与えていない。一方でEPAやDHA由来の ω -3脂肪酸代謝産物のいくつかが増加している。PolyIC投与後に麻黄湯を投与すると、Poly ICで

Body Temperature

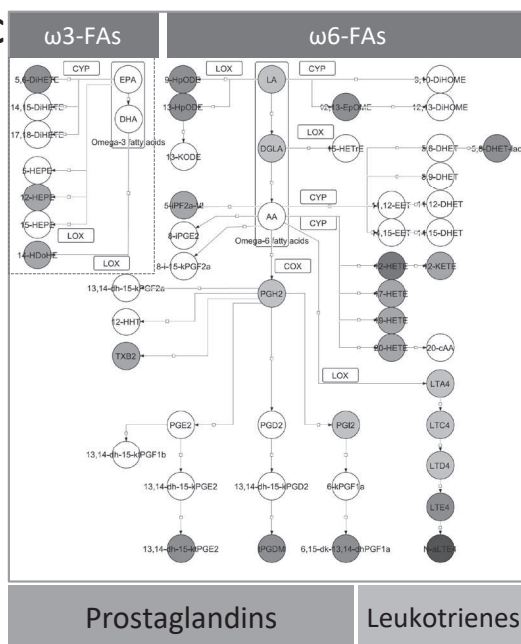


文献29)より改変

図10 Effects of maoto and the constituent herbs on polyI:C induced influenza-like symptoms, body temperature

PIC+Maoto/PIC

2h after polyI:C+maoto injection



log₂FC < -0.38 0.38 1 <
n = 18-23

文献29)より改変

図11 Maoto modulated and ameliorated polyI:C induced proinflammatory lipid mediators

活性化されていたプロスタグランジン系とロイコトリエン系の炎症部位が抑制される。Poly ICによって惹起された炎症は、麻黄湯により抑制され、その特徴はロイコトリエン系、プロスタグランジン系双方の複数部位での抑制がみられたことにあるといえる。麻黄湯はある1点への作用ではなく、pathwayの複数箇所作用し、全体として炎症を抑制している。麻黄湯、さらには漢方薬全般の作用機序を考えるにあたり、示唆的な知見である。こうした知見をみると、麻黄湯内服で発熱することと、インフルエンザ罹患で発熱することとは、発熱の質が異なるのだらうと思われた。

以上、麻黄湯各成分の血中濃度の推移、麻黄湯含有成分と血中検出成分の乖離、各炎症成分の活性化と抑制を示した。多成分薬剤である麻黄湯の作用機序を解析する際に、各成分相互の連関、炎症経路全体の中での作用を示すことができた。今回発表した研究成果は“Deconstructing the traditional Japanese medicine “Kampo”: compounds, metabolites and pharmacological profile of maoto, a remedy for flu-like symptoms”というタイトルで論文化された²⁹⁾。(Nature groupのonline journalに受理された。)

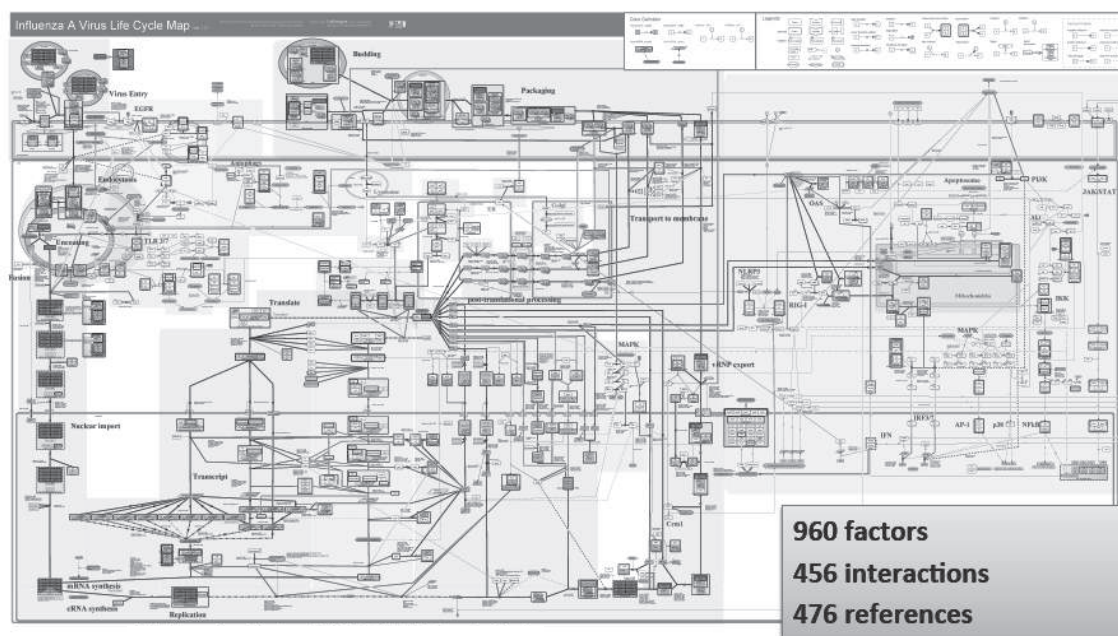
このタイトルの冒頭に“deconstruction”「脱構築」という語を掲げている。従来の薬理学的発想・薬剤の作用機序解析の発想をいったん解体し、再構築したことを宣言したものである。この思考方法が“paradigm shift”となるであろう。

III. システムバイオロジーから臨床医学へ

ここにインフルエンザウイルスが細胞に感染したときの事象を網羅して図象化したものを紹介する³⁰⁾ (図12)。FLU MAPと言われ、500ほどの文献をreviewして、1000ほどの要因の連関を示したものである。文章ではなく図によって表わすこと、すなわち、「思考の図象化」により、多数の要因の連関が明快になる。この、FLU MAP上でNA阻害剤はウイルスタンパク質のNA作用に位置付けられる。その関与はウイルス放出の抑制に限定されている。一方、麻黄湯は多成分から成る薬剤であり、その作用点は複数存在する。麻黄湯の作用は、NA阻害剤とは異なり、複数の成分の協調により発揮されていると考えられる。こうした地図作成をmappingと言う。Mappingは抗ウイルス薬の創薬、作用機序研究、有害事

Literature-based curated comprehensive map

FluMap –Influenza A virus infection



システム全体をマップする：ウイルス複製から宿主応答までを網羅

文献30)より改変

図12 Literature-based curated comprehensive map

象の予測, ワクチン開発, ワクチン効果増強の研究などに有効である. 抗インフルエンザウイルス薬の候補化合物をこのmapに載せると, その化合物と各要素の反応はある程度予測可能である. Mapへの情報入力をdeep curation, 候補化合物の結合予測をdocking simulationと言われる. これらはIn silicoでの作業と呼ばれ, In vivo, In vitroに続く生命科学の新しい手法となっている.

IV. 漢方薬一個別医療・患者志向医療へ

臨床研究方法の変遷を概説する. 1940年代, 最初の大規模ランダム化試験が行われた. ペニシリンの登場と軌を一にする. 現在の臨床研究の基盤となったFramingham studyもこのころ開始されている. 現在の臨床研究の基礎的な概念である危険因子, 多変量解析などの方法もここで始まったとされる. その後, 現在の臨床研究の方法が確立され, 1990年代にはEBMが提唱され, CONSORT声明が定められた. 大規模ゲノム解析が可能となったことから, 臨床試験にもその影響が大きく現れた. 2010年以降時代は個別医療・精密医療へと急速に進展する. この背景に, omics dataの蓄積とそれが解析可能になったことがあげられる. 最近10年間でこのような臨床研究の質の変遷は著しい. 従来のエビデンスの概念は個別医療・精密医療の急激な進展とともに, その限界が指摘されている. そして, 漢方はまさしく個別医療である.

Omics dataと呼ばれる膨大な情報の集積と解析が可能となったことから, 全世界の情報の質が変化している. 人体・疾患に関しても同様である. genome-DNA sequence, transcriptome, proteome, metabolome, microbiome, and epigenomeの集積により, 個人の健康状態(疾患状態, 疾患発症前の状態, 疾患罹患性の予測など)が予測可能になるとされる. Omics dataの集積とその解析が可能となったことから, 現在の診断体系, 臨床医学の体系の大きな変化が起こる可能性がある. システムバイオロジーでは, 疾患を遺伝的素因-病態-表現型(症状)として捉える. また, 疾患をその発症前段階から把握しようとする. これは, 東アジア伝統医学の体系と相似である. 疾患前段階とは未病であり, 病態とは証であろう. そして, 疾患が発症してからの治療ではなく, 発症しない治療すなわち未病へと西洋医学も進んでいく. 今後の個別・精密医療はP4 medicineといわれる. P4とはpredictive, preventive, personalized, participatoryの頭文字である. Systems biologyの進展とともに, このP4 medicineが近未来の医療の形となる³¹⁾.

まさしく歴史は繰り返す, らせん状に. 1500年ほど前に完成された東アジア伝統医学に現在の西洋医学が近づいている

最後に

漢方薬には西洋医学の限界を超えた可能性がある. 現在の医学は, 生命現象を全体としてみる方法が興隆している. システムバイオロジーがそれである. システムバイオロジーと東アジア伝統医学との交差により, 生命医学の新規の展開が期待される. そのことは, 私たちの臨床医療を新しい地平へ導くであろう.

参考図書

- 黒木春郎. 実践 子どもの漢方. 日本医事出版, 東京, 2018
 黒木春郎. 小児科漢方 16の処方. 改訂版, 中外医学社, 東京, 2017
 システムバイオロジーに関して
 北野宏明, 近藤滋, 黒田真也, 他. 現代生物学入門8, 岩波書店, 東京, 2010
 デニス ノーブル, 倉野嘉久訳. 生命の音楽—ゲノムを超えてシステムズバイオロジーへの招待. 新陽社, 東京, 2009

参考文献

- 1) 高橋道史, 浅田流. 漢方診療の実際. 医道の日本社, 横須賀, 1977.
- 2) 秋葉哲生, 渡辺賢治. 秋田魁新報記事に見る1918年から1919年にかけてのスペイン風邪流行状況. 漢方の臨 2009; 56: 331-342.
- 3) Ward MA. Fever: Pathogenesis and Treatment. In; James D. Cherry, Gail J. Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J. Hotez, eds, Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed, ELSEVIER, USA, 2013: 83
- 4) 黒木春郎, 木元博史. 小児のインフルエンザに対する洋漢統合医療の経験. 漢方と免疫 2004; 17: 90-96.
- 5) 成相昭吉. 新型インフルエンザ小児例へのオセルタミビルと麻黄湯, 各3日間投与の有用性と意義. 外来小児科 2010; 13: 281-284.
- 6) 鈴木英太郎, 市原清志. 熱型変化から見た小児A型インフルエンザに対するオセルタミビルと麻黄湯の効果比較. 外来小児 2011; 14: 248-253.
- 7) 盛 克己, 宮崎瑞明. インフルエンザに対するオセルタミビルと漢方薬併用の治療効果. 漢方の臨 2006; 53: 2033-2042.
- 8) Kubo T, Nishimura H. Antipyretic effect of Mao-to, a Japanese herbal medicine, for treatment of type A influenza infection in children. Phytomedicine 2007; 14: 96-101.
- 9) 木元博史, 黒木春郎. インフルエンザに対するリン酸オセルタミビルと麻黄湯の併用効果. 漢方医 2005; 29: 166-169.
- 10) 黒木春郎, 木元博史. インフルエンザに対する洋漢統合医療の検討—第3報—. 漢方免疫アレルギー 2006; 19: 17-

- 25.
- 11) Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, et al. A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza. *J Infect Chemother* 2012; 18: 534-543.
- 12) Yoshino T, Arita R, Horiba Y, Watanabe K. The use of maoto (Ma-Huang-Tang), a traditional Japanese Kam-po medicine, to alleviate flu symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 68.
- 13) Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science* 2002; 295 (5560) : 1662-1664.
- 14) The Art and Science of Traditional Medicine Part 1: TCM Today – A Case for Integration. Sanders. S(Ed) Science 2014; 346: 1569.
- 15) Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *J Leukoc Biol* 2012; 91: 967-976.
- 16) Hwang HJ, Lee HJ, Kim CJ, Shim I, Hahm DH. Inhibitory effect of amygdalin on lipopolysaccharide-inducible TNF- α and IL-1 β mRNA expression and carrageenan-induced rat arthritis. *J Microbiol Biotechnol* 2008; 18: 1641-1647.
- 17) Kim JY, Park SJ, Yun KJ, Cho YW, Park HJ, Lee KT. Isoliquiritigenin isolated from the roots of Glycyrrhiza uralensis inhibits LPS-induced iNOS and COX-2 expression via the attenuation of NF- κ B in RAW 264. 7 macrophages. *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 175-184.
- 18) Shijie Z, Moriya J, Yamakawa J, et al. Mao-to prolongs the survival of and reduces TNF- α expression in mice with viral myocarditis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2010; 7: 341-349.
- 19) Liao JC, Deng JS, Chiu CS, et al. Anti-inflammatory activities of Cinnamomum cassia constituents in vitro and in vivo. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 429320.
- 20) Zheng Y, Guo Z, He W, et al. Ephedrine hydrochloride protects mice from LPS challenge by promoting IL-10 secretion and inhibiting proinflammatory cytokines. *Int Immunopharmacol* 2012; 13: 46-53.
- 21) Zheng Y, Yang Y, Li Y, et al. Ephedrine hydrochloride inhibits PGN-induced inflammatory responses by promoting IL-10 production and decreasing proinflammatory cytokine secretion via the PI3K/Akt/GSK3 β pathway. *Cell Mol Immunol* 2013; 10: 330-337.
- 22) Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 551-556.
- 23) Mantani N, Andoh T, Kawamata H, Terasawa K, Ochiai H. Inhibitory effect of Ephedrae herba, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells. *Antiviral Res* 1999; 44: 193-200.
- 24) Hayashi K, Imanishi N, Kashiwayama Y, et al. Inhibitory effect of cinnamaldehyde, derived from Cinnamomi cortex, on the growth of influenza A/PR/8 virus in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2007; 74: 1-8.
- 25) Shirayama R, Shoji M, Sriwilaijaroen N, Hiramatsu H, Suzuki Y, Kuzuhara T. Inhibition of PA endonuclease activity of influenza virus RNA polymerase by Kam-po medicines. *Drug Discov Ther* 2016; 10: 109-113.
- 26) Grienke U, Braun H, Seidel N, et al. Computer-guided approach to access the anti-influenza activity of licorice constituents. *J Nat Prod* 2014; 77: 563-570.
- 27) Nagai T, Kataoka E, Aoki Y, Hokari R, Kiyohara H, Yamada H. Alleviative effects of a Kam-po (a Japanese herbal) medicine “Maoto (Ma-Huang-Tang)” on the early phase of influenza virus infection and its possible mode of action. *Evid Based Complement. Altern Med* 2014; 2014: 187036.
- 28) 白木公康. インフルエンザ治療のための漢方薬の作用機構 – 葛根湯の作用機序. *医学のあゆみ* 2002; 202: 414-418.
- 29) Nishi A, Ohbuchi K, Kushida H, et al. Deconstructing the traditional Japanese medicine “Kampo”: compounds, metabolites and pharmacological profile of maoto, a remedy for flu-like symptoms. *npj Syst Biol Appl* 2017; 3: 32.
- 30) Matsuoka Y, Matsumae H, Katoh M, et al. A comprehensive map of the influenza A virus replication cycle. *BMC Syst Biol* 2013; 7: 97.
- 31) Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 2013; 10: 565-576.

シンポジウム

解熱鎮痛薬

富家 俊弥

医療法人同愛会小澤病院薬剤部

Which antipyretics should we use in influenza infection in pediatrics?

Toshiya Fuke

Department of Pharmacy, Ozawa Hospital

要旨

季節性インフルエンザ（以下インフルエンザ）に罹患した小児に解熱鎮痛薬を使用する場合、非ステロイド性抗炎症薬（以下NSAIDs）は原則として使用せず、アセトアミノフェンを使用することが一般的である。理由として、1990年代小児を中心としてインフルエンザに合併するインフルエンザ脳炎・脳症（以下脳炎・脳症）の報告が増加し、一部のNSAIDsが脳炎・脳症の合併に関与をしている可能性が指摘され、インフルエンザ治療におけるNSAIDsの使用は慎重にするべきとの厚生労働省からの提言があったことが挙げられる。NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ阻害による血管修復阻害作用をもち、血管障害に影響を与える可能性があり、その結果として脳炎・脳症による致死率がNSAIDs非使用群より高くなったと考えられている。

本稿では上記背景を鑑みて、小児のインフルエンザに用いる解熱鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが良いと考えるに至った経緯について解説していきたい。

キーワード：インフルエンザ、インフルエンザ脳症、非ステロイド性抗炎症薬、シクロオキシゲナーゼ、アセトアミノフェン

緒言

季節性インフルエンザ（以下インフルエンザ）はそのウイルス内の抗原性の違いよりA型、B型、C型に分けられる。C型インフルエンザは、いったん免疫を獲得すると、終生その免疫が持続すると考えられており、感染力も弱く症状も軽いことが多い。一方、A型およびB型インフルエンザは38℃以上の高熱、咽頭痛、多発関節痛、悪寒などの主症状が数日から1週間程度観察されること

が多い。臨床の場では、これらの症状に対症療法として解熱鎮痛薬が使用されることがある。ただし、小児科領域において15歳未満のインフルエンザの患者に解熱鎮痛薬を使用する場合には、非ステロイド性抗炎症薬（以下NSAIDs）は原則として使用せず、アセトアミノフェンを使用することが一般的である。この理由として、1990年代小児を中心としてインフルエンザに合併するインフルエンザ脳炎・脳症（以下脳炎・脳症）の報告が増加し、それに伴って行われた「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究¹⁾」の解析結果から、一部のNSAIDsが脳炎・脳症の合併に何らかの関与をしている可能性が指摘され、インフルエンザ治療におけるNSAIDsの使用は慎重にするべきであると厚生労働省からの提言があったことが挙げられる。ここでインフルエンザ脳炎・脳症とは、「急性発症の、意識障害を主徴とする症候群であり、インフルエンザのウイルス学的診断がついていること」が必須の項目であると定義²⁾する。また、インフルエンザ脳炎・脳症とは単一の疾患ではなく、複数の症候群の集合体である。その症状の程度や発症までの期間などにより、「急性の臨床経過、びまん性脳浮腫、多臓器障害・血液障害を伴いやすい脳症」「亜急性・二相性の臨床経過、限局性脳浮腫、大脳皮質機能障害を伴いやすい脳症」「先天代謝異常症および類縁の症候群」「その他の症候群」の4つに分けられる。

ジクロフェナクナトリウムなどのNSAIDsはシクロオキシゲナーゼ阻害による血管修復阻害作用をもち、脳炎・脳症の発症率には影響を与えないが、何らかの合併症（血管障害）に影響を与える可能性があり、その結果として脳炎・脳症による致死率がNSAIDs非使用群より高い傾向が認められたと考えられている。

本稿では上記背景を鑑みて、小児（15歳未満）のイン

フルエンザの患者に用いる解熱鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが良いと考えるに至った経緯について詳細に解説していきたい。

本章

インフルエンザの治療は、1900年代末までは有効な治療薬が存在しておらず、主症状である高熱、咽頭痛、多発関節痛、悪寒に対する対症療法が中心であった。1998年にアマンタジンが抗A型インフルエンザとして適応を承認したが、神経系の副作用や薬剤耐性ウイルスの出現などが問題となった。2001年にノイラミニダーゼ阻害薬が、次いで2018年にキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬が承認され、インフルエンザ治療の様相は激変した。しかし、新規インフルエンザ治療薬が開発されて症状発現期間が短縮される症例が増えたとはいえ、高熱や咽頭痛などに対する対症療法は依然として多くの症例で必要となることが多く、高熱などに対して解熱鎮痛薬が使用されることが臨床の間では多く見受けられる。

ここで注意すべきはインフルエンザに罹患した小児（15歳未満）に対して解熱鎮痛薬を使用する場合、NSAIDsは原則として使用せず、アセトアミノフェンを使用することが一般的だということである。その理由として、以下に示す背景が挙げられる。わが国において、インフルエンザの合併症である脳炎・脳症が1990年代半ばから報告され始めており、インフルエンザが大流行した1997/98シーズンにおいて小児を中心として脳炎・脳症の報告が500人以上（推定）あり、高い致死率（約30%）や重度の後遺症（約25%）が報告された³⁾。そこで、1999、2000年にそれぞれ厚生科学研究として「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究班（インフルエンザ脳症研究班）¹⁾」（森島恒雄班長）による調査および解析が行われた。脳炎・

脳症を発症した全症例数および死亡者数を解熱剤なし、解熱剤あり（アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、その他）で比較したところ、ジクロフェナクナトリウム服用群（1999年 52.0%、2000年 58.3%）、メフェナム酸服用群（1999年 66.7%、2000年 25.0%）において高い死亡率が認められた（表1）。そこで、Logistic Model (SPSS) による多変量解析（性、月齢、最高体温、発症までの日数を調整）を行ったところ、ジクロフェナクナトリウム服用群（1999年 3.05（ $p=0.048$ ）、2000年 13.86（ $p=0.0049$ ））、メフェナム酸服用群（1999年 4.6（ $p=0.045$ ））において高いオッズ比が認められた（表2）。

これらの結果を踏まえて、2005年に「インフルエンザ脳症ガイドライン⁴⁾」が策定された。その後、2009年に改訂版⁵⁾、2018年には「インフルエンザ脳症の診療戦略²⁾」がそれぞれ策定された。その中には、「インフルエンザ脳症の予後不良因子」として「使用薬剤：ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸」と記載されている。

上記報告を受けて、日本小児科学会は次のように見解を示した⁶⁾。「1999、2000年のインフルエンザ脳炎・脳症研究班（森島恒雄班長）の報告では、解熱剤を使用していない症例でもインフルエンザ脳炎・脳症は発症しており、その死亡者が5分の1を占めているところから非ステロイド系消炎剤が脳炎・脳症を引き起こしていることは証明されていない。しかし、1999年のデータに比して2000年のデータではインフルエンザ脳炎・脳症が発症した場合の致死率についてはジクロフェナクナトリウムは有意差をもって高くなっている。一方、メフェナム酸に関しては2000年の調査でははっきりした傾向は認められなかった。また、他の非ステロイド系消炎剤の使用については、調査症例数が少なく、現段階でその関連性が明確になっていないので、さらに調査が必要である。一般

表1 インフルエンザ脳炎・脳症における解熱剤の影響

	1999年度（全181例）			2000年度（全72例）		
	全症例数	死亡者数	死亡率(%)	全症例数	死亡者数	死亡率(%)
解熱剤なし	63	16	25.4	22	3	13.6
アセトアミノフェン	78	23	29.5	36	4	11.1
ジクロフェナクNa	25	13	52.0	12	7	58.3
メフェナム酸	9	6	66.7	8	2	25.0
その他	22	5	22.7	6	3	50

表2 Logistic Model (SPSS) による多変量解析 (性, 月齢, 最高体温, 発症までの日数を調整)

	平成 11 年度		平成 12 年度	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
アセトアミノフェン	1.03	0.48-2.24	0.21	0.04-1.03 (P=0.0548)
ジクロフェナク Na	3.05	1.09-9.21 (P=0.048)	13.86	2.22-86.40 (P=0.0049)
メフェナム酸	4.6	1.03-20.49 (P=0.045)	0.88	0.12-6.31 (P=0.8956)
その他	0.71	0.21-2.48	1.87	0.19-18.68

的に頻用されているアセトアミノフェンによる本症の致命率の上昇はなく、インフルエンザに伴う発熱に対して使用するのであればアセトアミノフェンがよいと考える。以上より一部の非ステロイド系消炎剤はインフルエンザ脳炎・脳症の発症因子ではないが、その合併に何らかの関与をしている可能性があり、インフルエンザ治療に際しては非ステロイド系消炎剤の使用は慎重にすべきである。今後も本症の原因を含めてさらに研究班の継続した調査を要望する。

また、厚生労働省は2000年11月に「インフルエンザ脳炎・脳症に対するジクロフェナクナトリウム製剤の使用について」という緊急安全性情報⁷⁾を配布した。その中で、ジクロフェナクナトリウムの添付文書⁸⁾について「禁忌」および「使用上の注意」の「その他の注意」を改訂したと記している。改訂の内容は「禁忌」として「インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者」を追記、「使用上の注意」の「その他の注意」として「1) インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者（主として小児）のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとする報告がある。2) インフルエンザ脳炎・脳症例の病理学的検討において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、また、ジクロフェナクナトリウムは血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が強いとの報告がある」を追記した。

上記のとおり、ジクロフェナクナトリウムはNSAIDsであり、主たる薬理作用は炎症部位におけるプロスタグランジン（prostaglandin；PG）の産生阻害である。組織が損傷されると、ホスホリパーゼA2により細胞膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離される。遊離されたア

ラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase；COX）の基質となり、PGG₂、PGH₂へと変換される。さらにPGE合成酵素により痛覚伝達作用を有するPGE₂（prostaglandin E₂）など種々の化学伝達物質が合成され、損傷組織へ放出される（図1）。また、発熱時には視床下部にある体温調節中枢におけるPGE₂の合成が増加されるため、体温が上昇する。NSAIDsは上記過程において、遊離されたアラキドン酸からPGを合成する経路の律速酵素であるCOXの働きを阻害することにより抗炎症・鎮痛・解熱作用を発揮する。一方、COXはCOX-1とCOX-2という2つのアイソザイムが存在し、COX-2は血管新生作用を有し血管内皮修復に関与していることが知られている。Cryerらの報告⁹⁾では、ジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸は他のNSAIDsと比べて、より強いCOX-2阻害作用を有するとしている（表3）。脳炎・脳症を発症した症例の病理学的見解において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、強いCOX-2阻害作用を有するジクロフェナクナトリウムは脳炎・脳症の致死率を高める可能性が示唆されたため「禁忌」の項に「インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者」が追記されたと考えられる。

上記に示したような、小児科学会の見解および厚生労働省の対応を受けて、現在臨床の場では小児（15歳未満）のインフルエンザの患者に用いる解熱鎮痛薬としてはNSAIDsではなくアセトアミノフェンが用いられているわけである。

実は、解熱鎮痛薬の影響が疑われる急性脳症に関する報告は上記以前から認められていた。1982年に米国においてサリチル酸系製剤、特にアスピリンの使用とライ症候群の関連性を疑わせる疫学調査結果が報告^{10, 11)}され

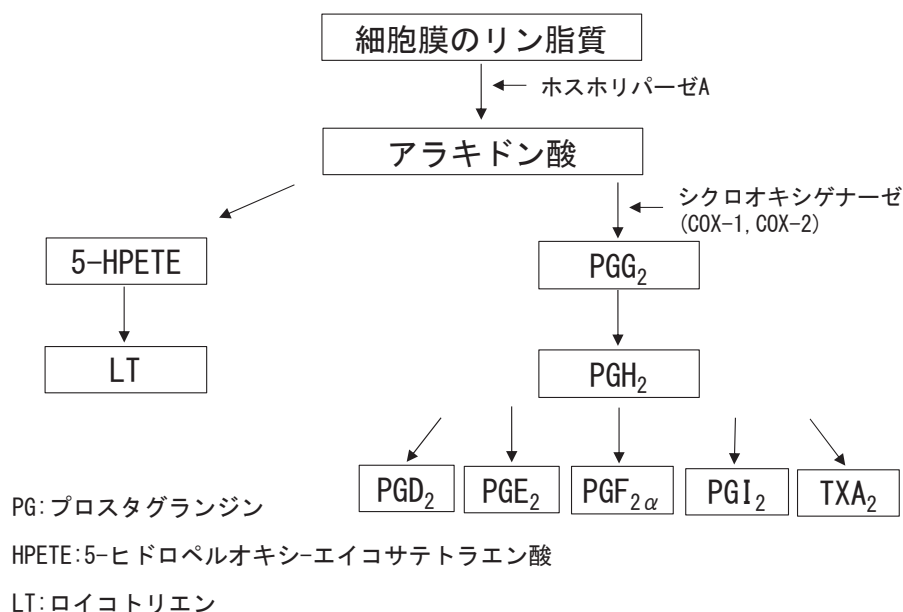


図1 アラキドン酸カスケード

表3 血中および胃粘膜においてシクロオキシゲナーゼ (COX) 活性を50%阻害する薬剤濃度 (IC₅₀, μM)

Drug	COX-1(Blood)	COX-2(Blood)	Gastric Mucosa
Ketoprofen	0.11	0.88	0.08
Indomethacin	0.21	0.37	0.85
Diclofenac	0.26	0.01	0.23
Flurbiprofen	0.41	4.23	0.23
Mefenamic acid	1.94	0.16	0.70
Aspirin	4.45	13.88	0.03
Ibuprofen	5.90	9.90	0.70
Sulindac	41.26	24.94	>100.00
Acetoaminophen	42.23	10.69	>100.00
Dexamethasone	59.95	0.13	>100.00

Cryer B, et al.: Am J Med 104:413-421, 1998 より一部改変

た。ここでライ症候群とは、主として小児においてインフルエンザや水痘等のウイルス性疾患に罹患した後、嘔吐、意識障害、けいれん等の急性脳症の症状を呈し、肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形を伴い、GOT、GPT、LDH、CPKの急激な上昇、高アンモニアおよび低プロトロンビン血症、低血糖症といった症状が1週間程度発現する病態を有する症候群であり¹²⁾、発生はまれであるが予後は不良な症候群のことを示す。米国ではその後、CDC (Center for Disease Control and Prevention) やFDA (Food and Drug Administration)

等による合同研究班がさらなる調査を行った。1987年にその調査結果¹³⁾が公表され、アスピリンとライ症候群との間に強い疫学的関連性がみられるとした。また、ライ症候群患者群のサリチル酸系製剤総使用量と1日平均投与量は、それぞれ対照群より多く(表4)、サリチル酸系製剤の1日使用量が20 mg/kg/day以上の者がライ症候群患者では67%に対し対照群では22%で、サリチル酸系製剤使用量がライ症候群患者群では対照群に比べ多いことが認められた。一方、わが国においては、米国での疫学調査結果を受け、厚生労働省がインフルエンザや水

表4 ライ症候群患者群のサリチル酸系製剤総使用量と1日平均投与量

	サリチル酸系製剤 総使用量 (mg/kg)	サリチル酸系製剤 1日平均使用量 (mg/kg/day)
ライ症候群	最小値 最大値 4.1 ~ 534.1 中央値 74.3	最小値 最大値 4.1 ~ 89.0 中央値 26.4
対照群	2.4 ~ 357.1 中央値 24.5	2.5 ~ 51.0 中央値 11.1

表5 日本における調査結果

	1981年10月~1982年3月 サリチル酸系製剤 および合剤の使用率 (使用患者数/患者数)	1983年4月~1985年3月 サリチル酸系製剤 および合剤の使用率 (使用患者数/患者数)
確定ライ症候群*1	25.0% (1/4)	33.3% (3/9)
臨床的ライ症候群*2	34.6% (9/26)	25.0% (3/12)
対照群	53.8% (7/13)	16.2% (6/37)

*1: 肝生検で組織の脂肪沈着を確認したライ症候群

*2: 組織の脂肪沈着を確認する為の肝生検をしていないライ症候群

痘罹患時のサリチル酸系製剤使用とライ症候群との関連について、厚生省医薬品情報¹⁴⁾や医薬品副作用情報¹⁵⁾の発行、使用上の注意の改訂⁸⁾およびドクターレター⁷⁾の配布等の措置を講じ、情報提供や注意喚起を行った。さらに、米国での調査結果について、日本ではアスピリンの投与量が米国に比べ少ないこと、ライ症候群の発症数も少ないこと、ライ症候群の発症年齢分布が米国と大きく異なっていることなどからわが国独自の調査が必要と考え、厚生労働省では研究班を組織して1982~1996年にわたって継続した調査研究を行った。1982年から開始された「Reye症候群に関する調査研究¹⁶⁾」では、日本におけるケース・コントロール・スタディーにおいてライ症候群とサリチル酸系製剤との疫学的関連性は認められなかった(表5)。1990~1996年まで行われた「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤との関係に関する調査研究¹⁷⁾」では、本調査開始以前に厚生労働省がインフルエンザや水痘罹患時のサリチル酸系製剤使用とライ症候群との関連について注意喚起を行っていたため、わが国におけるアスピリンの小児への使用が激減しており、疫学的手法を用いてライ症候群の発症とアスピリン使用との関連性を解析することはできなかった。

上述のとおり、わが国におけるライ症候群発症とサリチル酸系製剤の使用との間に疫学的な関連性は解析するに至っていないが、サリチル酸系製剤の使用実態はわが国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とラ

イ症候群との関連性を示す疫学調査報告があることを鑑みて、厚生労働省は1998年にアスピリンを含むサリチル酸系医薬品について、15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に対する投与を原則禁忌とする措置をとった。なお、医薬品の添付文書の記載要領が2019年に改正され、「原則禁忌」が廃止され、上記内容は現在「使用上の注意」の「その他の項」に記載されている。

結 言

インフルエンザに罹患した際の主症状である発熱に対して小児においても解熱鎮痛薬を用いることがある。1997/98シーズンにインフルエンザが大流行した際に国内で小児を中心として脳炎・脳症の報告が500人以上認められた。厚生労働省を中心に脳炎・脳症に対する調査が進められ、ジクロフェナクナトリウムに関しては「禁忌」という判断を下した。その結果を受けて日本小児科学会はジクロフェナクナトリウムなどの一部のNSAIDsが脳炎・脳症の発症因子ではないが、その合併に何らかの関与をしている可能性があり、NSAIDsに関してはインフルエンザ治療の際に慎重に用いるようにとコメントした。一方、アセトアミノフェンに関しては脳炎・脳症の致死率を上昇させるとの報告がなく、インフルエンザ罹患時の解熱目的としてはアセトアミノフェンを推奨するともコメントしている。

インフルエンザ脳症・脳炎が注目される以前にわが国では、サリチル酸系製剤使用とライ症候群の関連性も注目されていた。本格的な調査を始める前に厚生労働省が海外での報告を情報提供、注意喚起したので調査時に対象患者数が十分に集まらず疫学的な検討には至らなかった。ライ症候群も脳炎・脳症も発生頻度は高くないが予後不良となることが多い病態である。そもそもインフルエンザ罹患時の対症療法としての解熱鎮痛薬の選択なので、少しでもリスクの可能性のある薬剤は選択せず、現在のデータでは安心とされているアセトアミノフェンを小児に対して用いることは、理にかなっていると筆者は考える。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」平成12年度~平成14年度総合研究報告書(主任研究者 森島恒雄)。
- 2) 日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「新型インフルエ

-
- ンザ等への対応に関する研究」班（研究開発代表 森島恒雄）. インフルエンザ脳症の診療戦略. 2018.
- 3) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; 34: 337-343.
 - 4) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン. 2005.
 - 5) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 2009.
 - 6) 公益社団法人 日本小児科学会ホームページ.
[URL: https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=201]（最終閲覧日: 2020.2.15）
 - 7) 厚生省緊急安全性情報No. 163（2000）
 - 8) ボルタレン錠25 mg添付文書. ノバルティスファーマ株式会社. 2016年改定
 - 9) Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413-421.
 - 10) CDC: Follow-up on Reye Syndrome – United States. *MMWR* 1980; 20: 321-322.
 - 11) CDC: Reye Syndrome – Ohio, Michigan. *MMWR*, 1980; 29: 532, 537-539.
 - 12) Reye RDK., Graeme Morgan: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2: 749-752.
 - 13) Hurwitz ES, et al.: Public Health Service Study of Reye's Syndrome and Medications, Report of the Main Study, *JAMA* 1987; 257: 1905-1911.
 - 14) 厚生省医薬品情報No. 9. 1982.
 - 15) 医薬品副作用情報No. 53. 1982. 同No. 72. 1985.
 - 16) 「Reye症候群に関する調査研究」平成元年度報告書. 1990.
 - 17) 重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤との関係に関する調査研究. 平成8年度研究事業報告書. 1996.
-

シンポジウム

ノイラミニダーゼ阻害薬とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬

中野 貴司

川崎医科大学小児科学

Neuraminidase inhibitor and cap-dependent endonuclease inhibitor

Takashi Nakano

Department of pediatrics, Kawasaki Medical School

要旨

迅速診断キットと相前後して登場した抗インフルエンザ薬は、2000年代初頭からまたたく間に診療現場に浸透した。わが国の国民皆保険制度とも合致し、リアルタイムでの迅速診断と病原体特異的な治療法は医療者と患者の双方に広く受容された。最も広く使用されてきた「ノイラミニダーゼ阻害薬」は、内服、吸入、注射の投与経路が選択できるようになり、2010年には単回治療薬（吸入・注射）も導入された。2018年から「キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬」であるパロキサビルが使用できるようになり、単回の経口投与による治療という点でも注目された。2019年にネブライザ吸入するラニナミビルが登場したことも新たな話題である。

キーワード：ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビル、パロキサビル

はじめに

本原稿を執筆している2020年2月現在、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が大きな問題となっている。私たちはCOVID-19に対する治療薬もワクチンもいまだ持ってはならず、この病魔とどう戦うかが議論されている。インフルエンザの領域における新しい病原体といえ、2009年に発生した豚由来のインフルエンザA（H1N1）pdm09の記憶がよみがえる。当時はパンデミック対策が大きくクローズアップされた。しかしA（H1N1）pdm09に対して、私達には抗インフルエンザ薬という武器を持っていた。抗インフルエンザ薬がインフルエンザの重症化や合併症を予防する効果については、それを検証できる研究計画を組むこと自体が困難なこともあり、十分なエビデンスが得られないために賛否両論があ

る。しかし、感染症に対して、病原体特異的な治療薬が、頼もしい存在であることは事実である。インフルエンザという疾患は、多数が罹患し、重症化する宿主の存在も明らかであり、抗インフルエンザ薬の適正使用については継続して議論したい。本項では、ノイラミニダーゼ阻害薬とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬について概説する。

1. ノイラミニダーゼ阻害薬

ノイラミニダーゼ阻害薬には複数の種類がある（表）。2001年に吸入薬のザナミビル（商品名：リレンザ[®]）と内服薬のオセルタミビル（商品名：タミフル[®]）が薬価収載された。これらは、5日間かけて1コースの治療を行う薬剤であった。2010年には点滴静注薬ペラミビル（商品名：ラピアクタ点滴静注液[®]）と吸入薬ラニナミビル（商品名：イナビル吸入粉末剤[®]）が登場し、これら2薬剤は単回投与で治療完結が可能となった。2019年には単回治療薬ラニナミビルをネブライザ吸入で投与する懸濁液（商品名：イナビル吸入懸濁液[®]）も加わった。

また、上記のうち一部の薬剤では、慢性心疾患・肺疾患・腎疾患・代謝疾患を有するなどインフルエンザが重症化するリスクの高い宿主に対して、感染源である患者との濃厚接触が想定された際は、健康保険は適用されないが予防投与も認められている（表）。

1) オセルタミビル

成人用カプセル剤と3%ドライシロップ製剤がある^{1,2)}。2018年にはジェネリック医薬品製剤が販売された³⁾。また、2017年3月には、それまで適応のあった幼小児に加えて、乳児（0歳児）と新生児への投与が公知申請により承認された。ただし、低出生体重児または2週齢未満の新生児、腎機能障害を有する小児等を対象とした有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施さ

れていない^{2,3)}。

小児における薬物動態の検討では、活性体の血漿中濃度が最高値に達するのは投与後4～5時間、血漿中濃度半減期は8～14時間であった^{1,4)}。低年齢児のほうが、血中最高濃度に達するまでの時間・半減期とも長い傾向にあった。国内小児でのオープン臨床試験では、咳・鼻症状が改善し、体温37.4℃以下に回復するまでの時間は中央値72.5時間であった。体温のみに着目すると、体温が37.8℃未満に回復するまでに21.3時間、37.4℃以下に回復するまでに35.3時間であった。米国とカナダでは、小児を対象にプラセボ対照臨床試験によりインフルエンザ罹病期間の比較検討が行われた。本剤5日間投与群 (n=217) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は101.3時間 (95%信頼区間88.8～118.3時間) で、プラセボ対照群 (n=235) の137.0時間 (同124.5～149.6時間) と比較して有意に短縮していた。

2000年代初頭に、本薬剤の投与と「飛び降り・飛び出しなどの異常行動」との関連が論議された。2007年3月に厚生労働省により、因果関係は不明であるものの本剤服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されたことから、10歳以上20歳未満の患者に対しては、合併症や既往歴からインフルエンザのハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控える通達が発せられた。しかし、この異常行動はインフルエンザそのものによる症状でもあり、2018年に本通達は解除された。

ただし、インフルエンザ罹患の際に発現する恐れのある異常行動によって事故が発生することを防止するための予防的な対応として、①異常行動の発現の恐れがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うことが注意喚起されている。

2) ザナミビル

成人、小児とも、1回2ブリスター (10 mg) を1日2回吸入する (表)^{1,5)}。小児、特に低年齢児では適切に吸入できるかどうかの手技的なチェックが大切である。

国内で5～14歳の小児を対象としたオープン臨床試験では、インフルエンザ主要症状の軽減までに要した日数の中央値は4.0日であった。海外での5～12歳までの小児を対象としたプラセボ対照臨床試験の結果⁵⁾では、主要症状の軽減までに要した日数の中央値がザナミビル投与群 (n=164) では4.0日で、対照群 (n=182) の5.25日と比較して、統計学的に有意な効果が認められた。

吸入後、まれに気管支攣縮や呼吸機能低下の報告がある。インフルエンザ罹患時は気道過敏性が亢進する可能性があり、気管支喘息の患者で気管支拡張薬の吸入薬を

併用する場合には、ザナミビルを投与する前に使用する。

乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与する。本剤には夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物が含有され、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者でアナフィラキシーをきたした報告がある⁵⁾。

小児・未成年者で認められることの多い異常行動は、インフルエンザ罹患自体で発現する可能性があり、事故防止の予防的対応として、①異常行動発現のおそれ、②少なくとも2日間の転落等の事故に対する防止対策、について患者・家族に対し説明を行うことが注意喚起されていることはオセルタミビルと同様である。

3) ペラミビル

点滴静注用製剤で、単回投与で治療効果が期待できる。小児に対して通常は、1日1回10 mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日の反復投与も可能である。1回投与量の上限は、成人最大投与量である600 mgまでとする (表)^{1,6)}。

小児を対象とした国内臨床試験では、4ヵ月～15歳の115例に対してペラミビル10 mg/kgが1日1回1～2日間投与された。インフルエンザ罹病期間の中央値は27.9時間 (95%信頼区間21.7～31.7時間) であった。

腎排泄型の薬剤で、腎機能障害の患者では高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが50 mL/分より低い患者では腎機能の低下に応じて投与量を減量する。

小児・未成年者で認められることの多い異常行動に関する注意喚起事項は、他のノイラミニダーゼ阻害薬と同様である。

4) ラニナミビル

①吸入粉末剤

長時間作用型の吸入粉末剤で、単回の使用で効果が期待できる。成人および10歳以上の小児では1回40 mg (2容器分) を単回吸入、10歳未満の小児では1回20 mg (1容器分) を単回吸入する (表)^{1,7)}。特に小児において、適切に吸入できるかどうかの手技的なチェックは不可欠である。

国内の3～9歳小児を対象とした臨床試験では、インフルエンザ罹病時間の中央値がラニナミビル20 mg群 (n=61) では56.4時間、対照であるオセルタミビル群 (n=62) では87.3時間であり、ラニナミビル群で罹病期間が短かった⁷⁾。10～19歳においては、臨床試験実施当時は原則禁忌の扱いであったオセルタミビルを対照群に設定できなかったが、ラニナミビル40 mg投与群のインフルエンザ罹病時間の中央値は76.0時間であった。

長時間作用薬という特性により問題となる安全性への懸念事項は、現状で報告されていない。失神や気管支攣縮への注意事項は同じ吸入薬剤のザナミビルと同様であ

る。

乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与する。本剤には夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物が含有され、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者でアナフィラキシーをきたした報告がある⁷⁾。

小児・未成年者で認められることの多い異常行動に関する注意喚起事項は、他のノイラミニダーゼ阻害薬と同様である。

②吸入懸濁用

長時間作用型であり単回の使用で効果が期待できるという点においては、吸入粉末剤と同様である。本薬剤は、年齢にかかわらず、1バイアル160 mgを生理食塩水2 mLで懸濁し、ジェット式ネブライザを用いて吸入する(表)⁸⁾。自然呼吸に合わせて薬剤を吸入することができるので、低年齢小児や呼吸器疾患などにより粉末剤を上手に吸入できない患者においても、使用の選択肢となる。また、他の粉末吸入薬2剤と異なり乳糖を含有しないため、乳製品に対する過敏症のある患者でも使いやすい。

成人および10歳以上の小児534例を対象としたプラセボ対照試験では、薬剤群 (n=268) におけるインフルエンザの罹病期間は中央値55.3時間で、対照群 (n=

266) の73.6時間と比較して有意に短縮していた。10歳未満の小児では非対照非盲検試験が実施された。0歳1例、1～6歳117例、7～9歳55例の計173例を対象に実施され、インフルエンザ罹病期間の中央値は49.0時間であった⁸⁾。

II. キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬

2018年3月にキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるバロキサビル (商品名: ゾフルーザ[®]) が薬価収載された (表)。本格的に使われ始めたのは2018/19流行期である。錠剤は10 mg剤と20 mg剤がある⁹⁾。顆粒製剤は薬事承認を受けているが、2020年2月時点では薬価未収載でまだ販売されていない。バロキサビルは、これまでのノイラミニダーゼ阻害薬と作用機序が異なるという点、経口内服の単回治療薬であるという点で大きく注目された。一方で、薬剤低感受性ウイルスの出現に関する論議が行われている。

1) バロキサビル

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬は、広義にはRNAポリメラーゼ阻害薬に分類され、宿主mRNAの切り取りに必要なキャップ依存性エンドヌクレアーゼの作用を阻害する薬剤である。ウイルスRNAからmRNA

表 ノイラミニダーゼ阻害薬／キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬と小児への投与

一般名	オセルタミビルリン酸塩	ザナミビル水和物	ペラミビル水和物
分類	ノイラミニダーゼ阻害薬	ノイラミニダーゼ阻害薬	長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬
薬価収載	2001年2月	2001年2月	2010年1月
現在販売される商品名	タミフル [®] オセルタミビル [®] (ジェネリック医薬品)	リレンザ [®]	ラビアクタ点滴静注液 [®]
剤型	75mgカプセル 3%ドライシロップ	1プリスターにザナミビル5mgを含有する吸入剤	点滴静注用製剤150mg, 300mg
投与方法 有効なウイルス型	内服 A型 & B型	吸入 A型 & B型	点滴静注 A型 & B型
用法と用量 (治療, 小児)	【新生児・乳児】6mg/kg/日・2分割 【幼小児】4mg/kg/日・2分割 上限150mg/日。	5歳以上の小児に対して、1回10mg (5mgプリスターを2プリスター) 1日2回吸入。	10mg/kgを15分以上かけて 単回点滴静注 上限量600mg。
標準的な治療期間	5日間	5日間	単回投与。重症には反復も可。
用法と用量 (予防, 小児)*	【幼小児】2mg/kg/日・1分割 上限75mg/日 10日間	5歳以上の小児に対して、1回10mg (5mgプリスターを2プリスター) 1日1回吸入 10日間	有効性、安全性は確立していない
予防に有効な期間*	薬剤投与期間中 (10日間)	薬剤投与期間中 (10日間)	～
備考	小児での異常行動・言動への注意 (10歳代の者に対する原則禁忌の通達は2018年に解除)。 腎障害患者への投与量減量。 アナフィラキシー。	小児での異常行動・言動への注意。 気管支収縮、ショックや失神への注意。 アナフィラキシー。 夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物が含有されるため、牛乳アレルギーの患者には慎重投与。	小児での異常行動・言動への注意。 腎障害患者への投与量減量。 アナフィラキシー。 白血球減少、好中球減少。

* 抗インフルエンザ薬の予防投与に対して、健康保険は適用されない。

* 予防投与の対象は、原則として、インフルエンザ患者の同居家族又は共同生活者で、基礎疾患を有するなどインフルエンザ重症化のリスクがある者。

への転写を阻害し、ウイルス蛋白の合成を阻害する。ノイラミニダーゼ阻害薬よりも感染早期にウイルス合成を抑制できる効果が期待されている。

成人および12歳以上の小児には、20 mg錠2錠を単回経口投与する。ただし、体重80 kg以上の患者には20 mg錠4錠を単回経口投与する。12歳未満の小児では、体重によって用量が異なり、体重40 kg以上の者には20 mg錠2錠、体重20 kg以上40 kg未満の者には20 mg錠1錠、体重10 kg以上20 kg未満の者には10 mg錠1錠を単回経口投与する⁹⁾。

臨床的効果については、65歳未満の成人および12歳以上の小児を対象とした国際共同第III相臨床試験において、日本人518例を含む687例に本剤またはプラセボが単回経口投与された。本剤投与群（455例）のインフルエンザ罹病期間の中央値は58.7時間、プラセボ群（230例）では80.2時間であり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された⁹⁾。12歳未満の小児を対象とした非対照非盲検試験では、インフルエンザ罹病期間は、体重40 kg以上（8例）60.9時間、体重20 kg以上40 kg未満（65例）45.6時間、体重10 kg以上20 kg未満（29例）39.1時間であった。

12歳未満の小児を対象とした国内第III相臨床試験において本剤が投与された患者で、投与前後に塩基配列解析が可能であった77例中18例（いずれもA型インフルエンザウイルス感染症患者）にバロキサビル活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域のI38のアミノ酸変異が認められた⁹⁾。成人および12歳以上の小児を対象とした国際共同第III相臨床試験において本剤が投与された患者で、投与前後に塩基配列解析が可能であった370例中36例（A型インフルエンザウイルス感染症患者）にI38のアミノ酸変異が認められ、そのうち1例はA型およびB型インフルエンザウイルスの重複感染患者で、両型においてI38のアミノ酸変異が認められた⁹⁾。また、いずれの臨床試験においても、本剤投与中にI38のアミノ酸変異を検出した患者集団では、本剤投与から3日目以降に一過性のウイルス力価の上昇が認められた⁹⁾。本薬剤が臨床の現場で広く使われる場合は、特に薬剤低感受性ウイルスに対する監視が必要と考えられる。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	同左	バロキサビルマルボキシル
長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬	同左	キャップ依存エンドヌクレアーゼ阻害薬
2010年10月	2019年9月	2018年3月
イナビル吸入粉末剤 [®]	イナビル吸入懸濁用 [®]	ゾフルーザ錠 [®]
1容器中にラニナミビルオクタン酸エステル20mgを含有する吸入剤 吸入 A型 & B型 【10歳未満】1回20mg(1容器分)を単回吸入。 【10歳以上】1回40mg(2容器分)を単回吸入。 単回投与 【10歳未満】1回20mg(1容器分)を単回吸入。 【10歳以上】1回40mg(2容器分)を単回吸入。または、20mg(1容器分)を1日1回、2日間吸入 単回あるいは2日間投与で10日間 小児での異常行動・言動への注意。 気管支攣縮、ショックや失神への注意。 アナフィラキシー。 夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物が含有されるため、牛乳アレルギーの患者には慎重投与。	1バイアル中にラニナミビルオクタン酸エステル160mg(生理食塩液2mLで懸濁して使用) ネブライザ吸入 同左 年齢にかかわらず、160mgを生理食塩液2mLで懸濁し、ジェットネブライザを用いて吸入 単回投与 有効性、安全性は確立していない ～ 本剤は乳糖水和物は含有しない。その他の注意事項は同左。	10mg錠、20mg錠 内服 A型 & B型 【12歳未満で体重10kg以上20kg未満】10mg錠1錠を単回経口投与。 【12歳未満で体重20kg以上40kg未満】20mg錠1錠を単回経口投与。 【12歳未満で体重40kg以上】20mg錠2錠を単回経口投与。 【12歳以上】20mg錠2錠を単回経口投与。ただし、体重80kg以上の患者には20mg錠4錠を単回経口投与。 単回投与 有効性、安全性は確立していない ～ 小児での異常行動・言動への注意。 ノイラミニダーゼ阻害薬よりも早期にウイルス排泄を抑制できる効果への期待。 薬剤低感受性ウイルス出現への関与に関する危惧の可能性。

(文献²⁻⁹⁾より作成)

おわりに

インフルエンザは、頻度のうえでは重症化や合併症をきたす者の比率が高いわけではないが、多数の者が罹患するためにその疾病負担は大きい。抗インフルエンザ薬により、それを軽減できるのか、費用対効果が評価できるのかについては議論が続くであろう。また、感染症治療において、治療薬に対する耐性病原体出現の懸念に関しては継続したモニタリングが必要である。現場での診療は、報告されたエビデンスや学術団体の指針などを参考に適切な診療を心がけたい。日本小児科学会¹⁰⁾、日本感染症学会¹¹⁾からはインフルエンザの治療に関する提言が発信され、順次アップデートされている。

利益相反開示

発表内容に関連し、開示すべき利益相反を以下に示す。著者は第一三共、サノフィ、田辺三菱製薬、デンカ生研より講演料などの受け取りがある。

文 献

- 1) 中野貴司. インフルエンザ. 小児科臨床 2018; 71: 653-662.
- 2) タミフルドライシロップ3% 添付文書, 2019年10月改訂 (第1版), 中外製薬 (株).
- 3) オセルタミビルDS3%添付文書, 2019年3月改訂 (第4版),

沢井製薬 (株).

- 4) タミフルドライシロップ3% 添付文書, 2017年3月改訂 (第28版), 中外製薬 (株).
- 5) リレンザ添付文書, 2018年8月改訂 (第18版), グラクソ・スミスクライン (株).
- 6) ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg / ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg添付文書, 2019年9月改訂 (第2版), 塩野義製薬 (株).
- 7) イナビル吸入粉末剤20mg添付文書, 2019年6月改訂 (第1版), 第一三共 (株).
- 8) イナビル吸入懸濁用160mgセット添付文書, 2019年10月改訂 (第2版), 第一三共 (株).
- 9) ゾフルーザ錠10mg / ゾフルーザ錠20mg添付文書, 2019年7月改訂 (第7版), 塩野義製薬 (株).
- 10) 日本小児科学会. 2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針 (2019年10月). 2020年2月21日アクセス. [https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=96]
- 11) 日本感染症学会. 抗インフルエンザ薬の使用について (2019年10月24日更新). 2020年2月21日アクセス. [http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=4]

ミニシンポジウム

小児用医薬品開発促進に向けた行政の取り組み

山岸 義晃

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部

小児用医薬品開発を国際的に支援・促進するため、2000年に医薬品規制調和国際会議（ICH）において「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（ICH E11）が合意され、小児用医薬品開発における重要な事項およ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。2017年には、倫理的配慮、小児用医薬品開発における既存知識の活用および小児用製剤等についてE11の内容を補完し、かつ、小児用医薬品開発に必要な新たな考え方をまとめた補遺（E11（R1））が合意された。E11およびE11（R1）は厚生労働省の通知としても発出され、本邦の小児用医薬品開発に関するガイダンスとして活用されている。さらに現在、小児用医薬品開発における既存知識を活用するための手段の1つである「小児用医薬品開発における外挿」に関する新たなガイダンス（E11A）の作成に向けて議論が行われている。

欧米では、法律により、成人での新薬開発の過程で小児に対する開発方針を検討することが開発企業に義務づ

けられている。本邦では、小児用医薬品開発を法的に義務づけるものはないが、薬価の小児加算の導入、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、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等の小児用医薬品開発を支援・推進する取り組みが行われてきた。

さらに、2017年度から国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究事業として「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」が開始されている。この研究事業は、小児科学会を中心に、各小児科関連学会、国立成育医療研究センター等の小児領域専門医療機関、各開発企業が「小児医薬品開発ネットワーク」を形成し、小児用医薬品の効率的な臨床開発を進める新たな取り組みである。

本講演では、本邦の行政の取り組みを中心に、小児用医薬品開発をとりまく環境における最近の動向を紹介する。

ミニシンポジウム

小児科医が普段使う薬の多くが保険適応外

大山 昇一

社会福祉法人恩賜財団済生会支部 埼玉県済生会川口総合病院小児科

Many of the medicines that pediatricians usually use are not covered by insurance

Shoichi Oyama

Social Welfare Organization Saiseikai Imperial Gift Foundation, Inc. Branch. Saitama Pref. Saiseikai Kawaguchi
General Hospital, Department of Pediatrics

要旨

日々の診療は保険診療のルールに則って行われている。保険診療と保険外診療の併用は認められていない。小児科の一般臨床で使われる薬剤のうち、おおよそ7割は適応外薬と言われている。それにもかかわらず支払機関から査定されない理由は55年通知により保険適用を容認されているためである。適応外薬・未承認薬を臨床の場で使えるようにするためには、(1)製薬企業による臨床治験を行う場合、(2)医療上の必要性の高い適応外薬・未承認薬として厚労省に申請し、公知申請や企業治験を行う場合、(3)先進医療・患者申出療養として保険外併用療養費制度（混合診療を例外的に認める制度）を用いる場合がある。小児科臨床で一般的な薬剤や診療ガイドラインに掲載されている薬剤にも適応外薬・未承認薬は多く含まれている。子どもたちにより良い医療を提供するため、関連学会等が主導してこれらの薬剤を保険適応のある薬剤にしていくことが必要である。

キーワード：適応外薬，未承認薬，診療報酬制度，55年通知，公知申請

はじめに

小児は生物学的に成人とは大きく異なる特徴を持っている。そのため、薬物療法を考える場合には特別の配慮が必要であり、成人を基本とした保険診療のルールとも合致しないことがしばしば起こり得る。小児診療における保険適応外薬の問題は、特に注意を払うべき課題の1つである。

1. 基本的な保険診療のルール

はじめに基本的な保険診療のルールを概説したい。保険診療をどのように行うかは法律で定められており、全ての医師（保険医）はこのルールに則って診療を行わなければならない。詳細については日本小児科学会社会保険委員会が作成したテキスト¹⁾や一般に使用されている診療報酬点数表の該当項目などをご参照いただきたい。

図1に保険診療における医療費支払いのしくみを示した。患者を診察した医師は、その対価を請求するにあたり自らが提供した医療内容を診療報酬明細書（レセプト）に記載し、各都道府県にある審査・支払機関（支払基金、国保連合）に提出する。審査・支払機関では提出されたレセプトに記載された傷病名と提供された医療の内容が保険診療のルールに適合しているかどうかを審査する。レセプトの内容に問題がなければ保険者に送付され、保険者でもレセプト内容を確認・審査した上で審査・支払機関を介して医師に対して医療費が支払われることになる。全国で作成されるレセプトの数は毎月数千万枚に達するため、審査・支払機関はその交通整理をするために存在している。

提出されたレセプトの内容が保険診療のルールに適合していない、あるいは適合していない可能性がある場合には、レセプトは一次審査の段階で査定（診療報酬請求を認めない）されるか、内容を照会・確認するため医療機関に返戻されることになる。返戻には、一次審査である審査・支払機関から行われる場合と、保険料を支払う側の保険者から行われる場合（二次審査）がある。一次審査である審査・支払機関での審査は二次審査への提出前であること、地域に密着してその地域の医療事情に精通していることから、きめ細かく審査を行うことが可能である。一方、保険者での審査は広域を対象とした審査

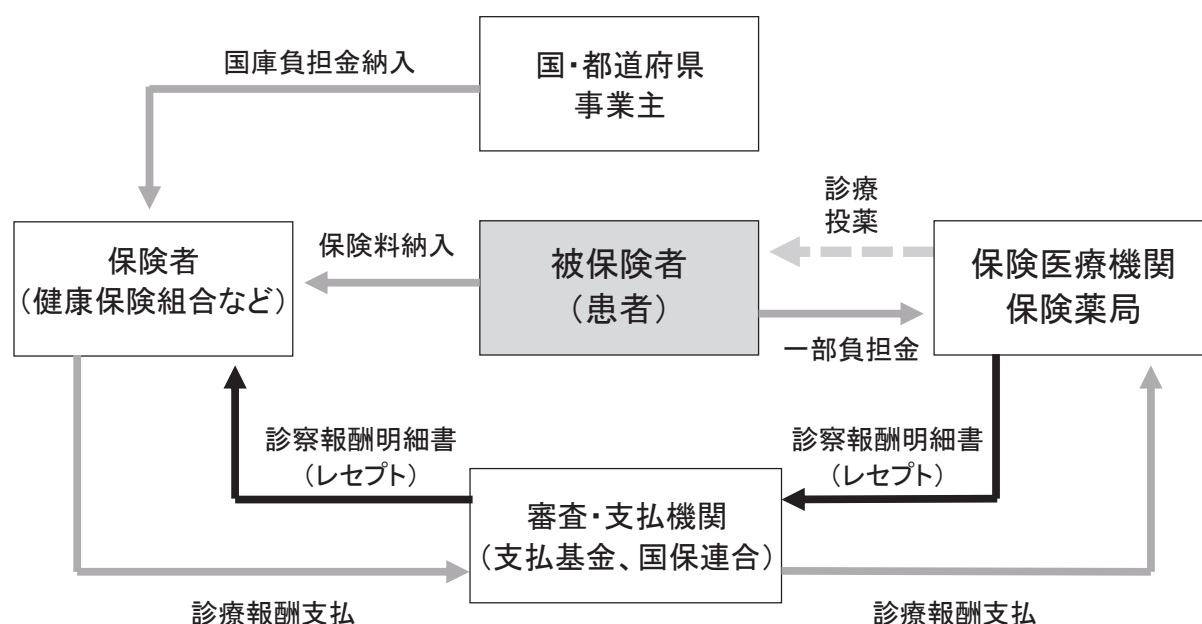


図1 保険診療における医療費支払いのしくみ

健康保険制度は、保険医が被保険者に対して保険適応のある医療を提供するシステムである。診療報酬明細書（レセプト）の流れと、医療費の流れを図示してある。保険医療機関から提出された診療報酬明細書は、審査・支払期間で一次審査を受けた後、保険者に送られる。保険者では二次審査を行なった後、診療報酬の支払いが決定される。

であること、近年の医療費の高騰などから一次審査に比べて厳しく、返戻された場合にはそのまま査定につながることも多い。

審査の基準は、その医療行為（基本診療料、医学管理料、投薬、検査、処置、手術など）が保険診療上認められた傷病名に対して適切に提供されているか、療養担当規則や診療報酬点数表などに従っているか等で決められている。

また、保険診療においては保険適応のない治療との併用（混合診療）は認められていない。例えば投薬以外を保険診療とし、保険適応のない薬剤のみ自費扱いで処方するということはできない。

II. 新規薬剤が保険収載されるまでの流れ

新規の薬剤を保険薬として使えるようにするためには、法律の定めに従って臨床治験等を行い、その内容が所定の手続きに沿って薬事承認されることがまず必要である。薬事承認された新規薬剤は再び所定の手続きに沿って保険薬としての収載の可否が審議され保険適応（保険収載）されることになる。

新規薬剤には、対象とする効能または効果（傷病名など）、用法および用量が定められて保険収載され、晴れて保険薬として使えるようになる。逆に、薬剤を患者に対して使おうとする場合には、保険収載された効能また

は効果、用法および用量に従わなければならない。これらの内容は添付文書に記載されているため、レセプトの審査にあたっては添付文書の記載が基準となる。

III. 適応外薬、未承認薬と「55年通知」

表1に適応外薬と未承認薬の違いを示した。これまで説明したとおり保険診療で使うことができるのは日本国内で薬事承認が下り、保険収載された薬剤だけである。臨床治験中の薬剤は特殊な場合を除き一般臨床では使用できないし、臨床治験が終了し薬事承認が下りていても保険収載がされていないければ、同じく一般臨床で使用することはできない。未承認薬については、以上の論理から考えて一般臨床での使用が認められないことは明らかである。

表1 適応外薬と未承認薬

新薬は、臨床治験を終えたのちに薬事承認される。薬事承認された新薬は、保険適用が妥当かどうか審査されたのちに承認され、保険収載されて初めて保険薬として使用することができる。

適応外薬	薬事承認された保険適用薬を、適応疾患・適応年齢・用法・用量以外で使用する場合。
未承認薬	適応疾患・適応年齢・用法・用量が薬事承認されていない場合。

さらに、薬事承認され保険適用されている薬剤であっても、承認された効能または効果、用法および用量以外での一般臨床での使用もできないのがルールである。しかし、小児領域においてはこのような適応外使用をしなければならない場合が多々存在する。小児においては、一般に用いられる薬剤のうち約7割が小児には保険適応外であるとの指摘もあり、極端な表現を使えば小児科医はほぼ毎日のように混合診療を行っていることになってしまう。

気管支喘息に保険適応のある薬剤を例に挙げると、吸入薬として100 μ g・250 μ g・500 μ gの剤型があったと仮定する。このうち、15歳未満の小児への適応は100 μ gだけの場合、もし12歳の小児に250 μ gの剤型の吸入薬を処方した場合には、保険診療のルールに反することになり審査・支払機関での一次審査で査定されることになる。万が一、一次審査を潜り抜けたとしても二次審査である保険者での審査により査定されることになる。

しかし、一般臨床の場合においてはそのような場合でも適応外使用として査定されることなく、通常どおり医療費が支払われていることも多く経験すると思う。その場合には、これまで示した保険診療のルールとは別のルールが適用されているため、一般臨床に携わる医師には査定としてみえていない。

このような場合には、昭和55年に厚生省保健局長より発出された、通称「55年通知」と呼ばれる通知の解釈により保険適応がある薬剤として扱われているためである²⁾。55年通知は、すでに国内で薬事承認され保険収載されている薬剤であり（有効性および安全性が確認されている）、ガイドラインや教科書、臨床的に価値のある論文に掲載されているなど医学的に裏打ちされたエビデンスがある場合に、その薬理作用を考慮して保険収載されていない方法で使用した際の保険適用を個々の症例の事情に応じて容認するものである。

前述の気管支喘息の吸入薬を例にすると、もしその使用方法がその時代の医学的常識やエビデンスから考えて55年通知の趣旨に合致すると考えられれば、審査・支払機関での一次審査で査定されることはない。しかし、十分な医学的根拠がないと考えられた場合には、査定されるか保険医療機関に返戻を行いその医学的根拠を示すように求めることになる。蛇足ながら、保険審査で返戻される可能性のある薬剤を使用した場合には、あらかじめ症状詳記を添えてその薬剤を使用せざるを得なかった状況、学術的根拠などを簡潔に記してレセプトを提出することは、上記手順を簡略化する上で有効なことがある。

かつての保険薬は添付文書に小児についての記載のないものも多く、小児への使用にあたって保険適応をどのように考えるか判断に窮する場合も多かった。そのよう

な状況が長く続いていたためか、小児科医が適応外薬を多用していることに気づかない理由ともなっている。しかし、すでに40年が経過して現代の医学界の状況とその通知が発出された頃の医学界の状況とでは大きく変化しており、55年通知の運用そのものを見直しても良い時期にきていると考えられる（表2）。

IV. 適応外薬を一般臨床で使う際の問題点

図2に川崎病ガイドラインに示された、治療法選択のためのカスケードを示す³⁾。1st lineから3rd lineまでの治療選択肢が示されているが、ここに列記された薬剤のうち印をつけた薬剤は川崎病への保険適応がないものである。川崎病は日常的に診療する機会も多く、これら薬剤を使用する機会も少なくないと考えられる。前項で述べたごとく、小児科医が行う医療行為には保険適応外薬を使用する場合もあることを認識する必要がある。

川崎病に限らず、薬剤の適応外使用を行う場合には健康被害等が出現した場合に主治医が問われる可能性のある責任について考えておく必要がある。医薬品による健康被害が生じた場合には、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が運用する医薬品健康被害救済制度⁴⁾が用いられることになるが、適応外使用したことにより健康被害が生じた場合には「適正に使用」していないと解釈されることになる。

適応外薬を使用するにあたっては薬剤の種類によっても異なると思われるが、院内での倫理委員会の承認を得ること、患者に対しては医学的な必要性、可能性のある副作用、代替療法などにつき平易に説明し、理解と承諾を得ることが求められる。全ての機会にこのような作業を厳格に行うことを求めるものではないが、リスクを伴う医療を提供しているのだと認識することは最低限必要である。

V. 添付文書の読み方

個々の薬剤の効能または効果、用法および用量については添付文書に記載されている。最近の添付文書では、その薬剤の開発に際して実施された臨床試験の結果がより明確に表現されるよう工夫されていることが多い。特に小児領域では「小児への投与」の注意書きに何歳までの臨床試験が行われたのかを反映するような記載が多くみられる。効能または効果、用法および用量の部分では国内での臨床試験とそれを基にした薬事承認の内容が反映されており、「小児への投与」の注意書きでは海外で行われた臨床試験の結果を含めて記載されている。

逆に、「小児への投与」の注意書きの部分に「〇〇歳未満の小児への使用経験はない」などの記載がある場合には、海外を含めてその年齢の小児を対象とした臨床治

表2 保険診療における医薬品の取り扱いについて（通称、55年通知）

下線は筆者

- ・保険診療における医薬品の取り扱いについては、厚生大臣が承認した効能または効果、用法および用量によるとされているが、有効性および安全性の確認された医薬品を薬理作用に基づいて処方した場合の取り扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。
- ・診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適応することにより都道府県の間においてアンバランスを来さないようにすること。

昭和55年9月4日、保険発第六十九号

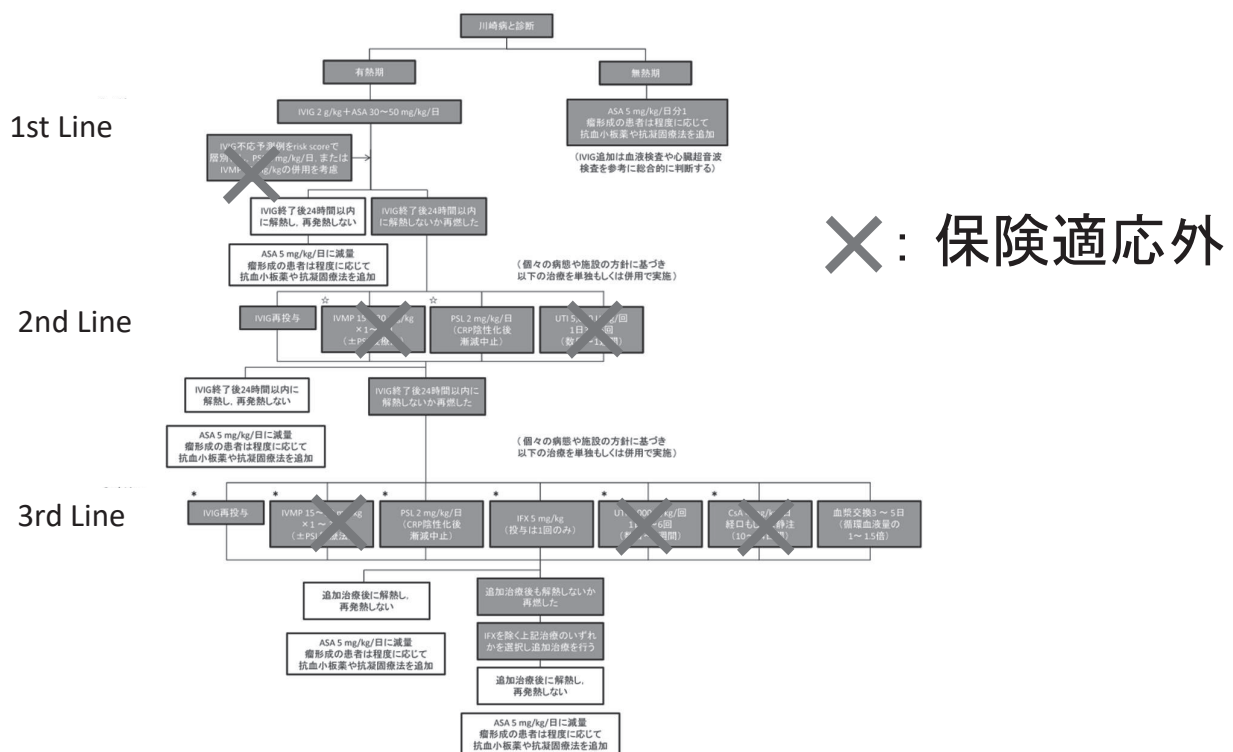


図2 川崎病のガイドラインと適応外使用

川崎病ガイドライン（平成24年版）より改変して作図した。1st lineの治療のうち、メチルプレドニゾンパルス療法は保険適応外。2nd lineの治療のうち、メチルプレドニゾンパルス療法・ウリナスタチン療法は保険適応外。3rd lineの治療のうち、メチルプレドニゾンパルス療法・シクロスポリンA療法は保険適応外。

（注：シクロスポリンAは2020年2月に保険収載された）

験が行われていないということになる。

用法および用量の項目では、小児への使用量が事細かに記されている場合もあり、普段使っている薬剤の添付文書の内容については1度は詳細に確認しておくことをお勧めする。

効能または効果の項目で注目すべき部分は、適応となる傷病名である。一般臨床医の目からみれば、ほとんど同じ病態・病像を指している傷病名と考えられても、保険診療の視点からは使用が認められない場合が多々ある。レセプトにどのような傷病名を記載するかは添付文

書にある記載との整合性を確認しておくことも必要である。保険診療という視点の傷病名と、純粋に医学的な傷病名との間には乖離があることを理解することが大切である。

VI. 適応外薬や未承認薬を保険適応薬にする方法

現代の医学は目覚ましいスピードで発展している。そのため過去にある傷病名で保険収載された薬剤が、薬事承認された時とは異なる病態・病像にも使われるようになることはまれではない。これまでは「55年通知」をもってその使用を保険適応するという方法が取られていたが、近年ではそのような方法では対応しきれなくなっている。

そこで適応外薬や未承認薬を時代に即した使い方ができるようにする方法がいくつか試みられている。表3にその方策を列記した。

表3 適応外薬・未承認薬を使えるようにする方法

1) 治験 (製薬企業)
2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
・ 公知申請
・ 企業治験
・ 医師主導治験
3) 先進医療、患者申出療養 (保険外併用療養費制度)

未承認薬はもちろんのこと、適応外薬についても新規の疾患等に対して使用できるようにするためには、製薬企業が新たな治験を実施して薬事承認を通し、保険適応されることが王道である。しかしながら、治験を行って保険適応を拡大するためには莫大な費用と時間が必要である。開発後間もない薬剤であり、薬価も高い場合には経済原理が働くこともあると思われるが、開発から何年も経過した薬剤や、世界的には古くから存在するものの日本では薬事承認されていない薬剤の場合にはそのような手段を用いることは難しい。そのような場合には、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望という道筋が用意されている⁵⁾。

図3には医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議へ提出された要望の審議の流れを示した。関連学会等から、申請する薬剤に関するガイドラインや教科書の記載、臨床的に価値のある論文に掲載されているなど医学的に裏打ちされたエビデンスを添えて厚労省の担当部署に提出することがまず必要である。患者団体などから要望を提出することも可能ではあるが、その後の医学的検討に耐えうるエビデンスを添えるためには、関連学会と連携した上での提案が求められる。厚労省では随時申請を受け付けている。

申請された要望は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ諮られ、その後の対応が決められることになる(表3)。また、その際の判断基準を表4に示した。要望書が提出された薬剤につき審議された結果、その薬剤について十分なエビデンスが存在することが確

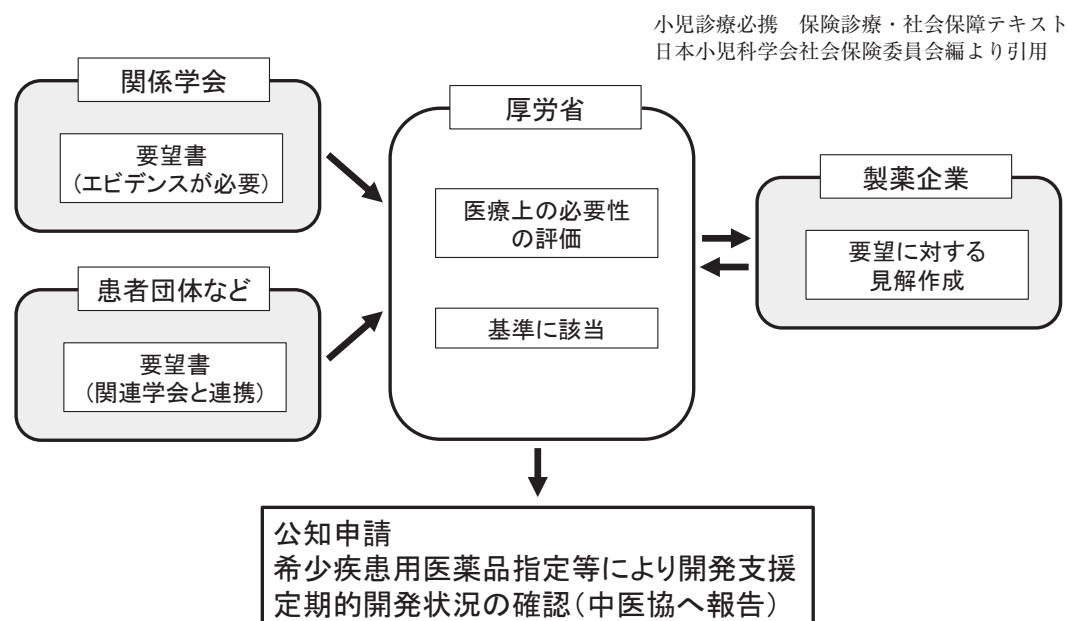


図3 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 要望の流れの概要

表4 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬として検討する際の要件

1. 医療上の必要性: 以下の(1)および(2)の両方に該当する
 - (1) 適応疾患の重篤性が次のいずれかの場合
 - ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
 - イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - (2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合
 - ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米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付けられており、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
2. 人道的見地から実施される治験への該当性: 以下の(1)および(2)の両方に該当する
 - (1) 適応疾患の重篤性(承認まで待てない)
 - 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
 - (2) 医療上の有用性(既存の有効な治療法がない)
 - 既存の治療法に有効なものが存在しない

小児診療必携 保険診療・社会保障テキスト
日本小児科学会社会保険委員会編より引用

認められた場合には公知申請という方法が採用される。公知申請は、新たな治験などを行うことなく保険適応を認めるものである。公知申請が認められた薬剤は、PMDA ホームページに掲載されている。

要望された薬剤についてエビデンスは存在するが十分ではない、あるいは新たな治験が必要と判断された場合には、厚労省が治験企業を募り希少疾患用医薬品指定等により開発支援を行うことになる。この方法により治験に至る薬剤には表4にあるような先天代謝異常症など他に有効な治療法のない重篤な疾患に対するものもあるが、世界的には古くから存在するものの日本では薬事承認されていない薬剤も含まれる。特に欧米の教科書やガイドラインに記載されながら日本では保険適応されていない薬剤、臨床的に価値のある論文に掲載されているなど医学的エビデンスがある薬剤等は良い申請対象といえる。治験企業を見つけることができないものの、臨床的な有用性が認められる薬剤の場合には医師主導治験という方法を選択する場合もある。

表3には、先進医療・患者申出療養（保険外併用療養費制度）が記されているが、これは保険診療の中で一定の条件を満たした場合に限り保険外診療（自由診療）を併用することを認める制度である。この制度の詳細について知りたい場合には他の成書等をご参照いただきたい¹⁾。

VII. 支払基金の運営合理化と適応外薬

令和元年5月に支払基金法が改正された。その要点は、これまで各都道府県に置かれていた支部を全国10ヵ所程度に集約化し、コンピューターを用いて統一した基準でレセプトチェックを行うように変更することである⁶⁾。これにより、従来約7割が小児には適応外薬で55年通知を用いて保険適応されていることが多い、という小児科特有の保険診療の構造が大きく影響を受ける可能性がある。

これまで、診療報酬制度には無頓着な小児科医が多かったと思われる。今後は診療報酬制度の正しい理解なしには、小児科医が望む良質な医療を子どもたちに提供すること自体が難しくなってくるかもしれない。

おわりに

これまで適応外薬の問題点を述べてきた。時代の変化に伴い、従来どおりの医療提供は難しくなっており、小児科医の医療提供のあり方全体を見直すべき時期にきている。適応外薬は、医療安全という視点でも、ガイドラインに沿った適正な医療を提供するという視点でも、その使用を可能な限り減らすことが望まれる。関連する学会が総力を挙げてこの課題に早急に取り組むことが必要である。

文 献

- 1) 日本小児科学会社会保険委員会編. 小児診療必携 保険診療・社会保障テキスト. 初版, 診断と治療社, 東京, 2018.
- 2) 保険診療における医薬品の取扱いについて—昭和55年9月4日保発第69号
[https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb0199&dataType=1&pageNo=1] (2020年1月28日アクセス確認)
- 3) 川崎病急性期治療のガイドライン (平成24年改定版).
[<https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/kawasaki/kawasakiguide2012.pdf>] (2020年1月28日アクセス確認)
- 4) PMDA 医薬品副作用被害救済制度.
[<https://www.pmda.go.jp>] (2020年1月28日アクセス確認)
- 5) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の今後の要望募集について.
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/misyounin/index.html] (2020年1月28日アクセス確認)
- 6) 社会保険診療報酬支払基金 理事長あいさつ.
[https://www.ssk.or.jp/smph/goannai/kikin/r_message/index.html] (2020年1月28日アクセス確認)

教育セミナー

ビバンセカプセルの適正流通管理体制について

芳岡 正

塩野義製薬株式会社製品戦略部 マーケティンググループ

ビバンセカプセル（リスデキサンフェタミン酸塩）は平成30年3月26日製造販売承認を取得し、5月21日に薬価収載となり現在発売準備中である。製造販売承認取得以前の平成30年2月21日の交付の政令にて、リスデキサンフェタミン酸塩は「覚せい剤原料」の指定を受け、平成30年3月23日に施行されている。

そのことから製造販売承認に際しては、「リスデキサ

ンフェタミン酸塩製剤の使用にあたっての留意事項」と題して、留意事項通知が発出されている。

本講演では、現在準備を進めている流通管理体制についての全体像を紹介し、ご参加いただく先生方に本剤の適正使用、適正流通推進へのご協力をお願いしたいと考える。

教育セミナー

リスデキサンフェタミン (ビバンセ[®]) の製剤特性と臨床試験結果

太田 豊作

奈良県立医科大学精神医学講座

Formulation characteristics of lisdexamphetamine (Vyvanse[®]) and its clinical trial results

Toyosaku Ota

Department of Psychiatry, Nara Medical University

要旨

注意欠如・多動症の治療・支援では、心理社会的治療・支援および薬物治療をバランスよく実施していくことが求められるが、心理社会的治療・支援は薬物治療に先行して行うべきとされる。この治療薬として新たに承認されたリスデキサンフェタミン (ビバンセ[®]) は、中枢神経刺激薬であるが薬理学的に不活性なプロドラッグであることが特徴的である。主に血中で活性化するため活性代謝物であるd-アンフェタミンの急激な血中濃度の上昇を防ぎ、持続的に血中濃度を維持でき、徐放化技術を用いることなく1日1回の服薬で有効性と安全性を確保できる。国内で実施された臨床試験で有効性が示され、有害事象は食欲減退、初期不眠症、体重減少、頭痛などであった。依存や乱用が危惧され、今後十分注意しなければならないものの、これまでの国内臨床試験ではこれらに関連する有害事象はみられなかった。適正使用のため今後も本剤に関する情報収集が必要である。

キーワード：注意欠如・多動症、薬物治療、中枢神経刺激薬、プロドラッグ、依存

はじめに

注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder; 以下ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を中心症状とする神経発達症である。さまざまな生物学的要因を基盤に、養育に関連した心理的要因や環境要因、さらに行動統制を要求される現在の生活環境などが複雑に絡み合っ

て症状が惹起あるいは悪循環するといわれる。有病率は小児期で約5%、成人期で約2.5%といわれ、性差は小児期では2:1から9:1で男児優勢とされるが、成人期における性差は限りなく均等になるといわれる。中心症状は、図1に例示したとおり「注意を持続するのが困難」「気が散りやすい」「物をなくしたり、置き忘れたりする」などといった不注意と、「あちこち動き回ったり、体をそわそわさせる」「過度におしゃべりをする」などといった多動性、「順番を待つことができない」「うっかり答えを口に出す」などといった衝動性である。それぞれの症状の目立ち方は流動的であり、学童期に多動性が目立っていても、思春期には多動性はそれほど目立たず不注意が目立つなど流動的に状態像が変化することが知られている。

本稿では、ADHDの治療薬として新たに承認されたリスデキサンフェタミン (ビバンセ[®]) の製剤特性とその臨床試験結果を提示するとともに、前提となるADHDの治療における薬物治療の位置づけについて概説する。

1. 注意欠如・多動症 (ADHD) の治療

ADHDの治療・支援を考える上で重要なことは、治療の標的をADHDの中心症状のみとするのではなく、ADHDの中心症状と関連して生じる有害な影響、例えば度重なる叱責、いじめられ体験、対人関係障害などを最小限に抑え、子どもが本来もっている能力の可能性を開花させ、自己評価あるいは自尊心を高めることである。このことを実現するために、ADHDの治療においては、心理社会的治療・支援および薬物治療をバランスよく実施していくことが求められる。わが国のADHDの診断・治療ガイドライン¹⁾では、「ADHDの治療・支援は環境調整に始まる多様な心理社会的治療から開始すべき」とされており、海外のガイドラインでも同様の立場であることが多く、薬物治療に先行して心理社会的治療・支援を行うことが求められている。

環境調整に始まる多様な心理社会的治療・支援から開始し、数ヵ月間の心理社会的治療・支援を行っても効果

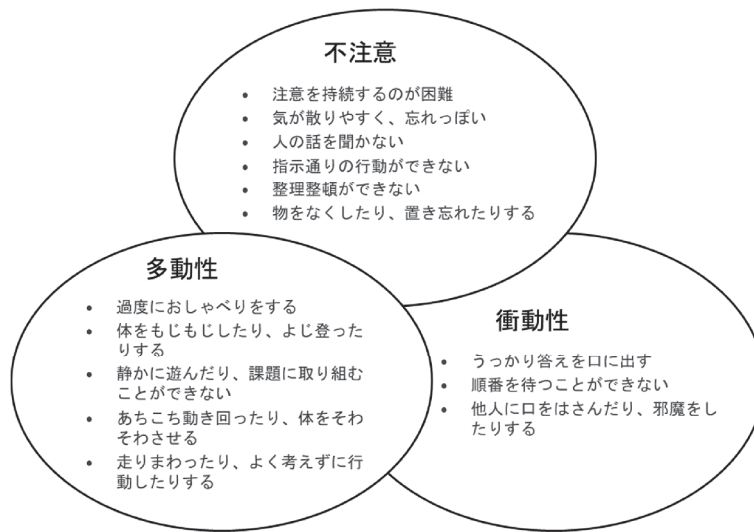


図1 注意欠如・多動症の中心症状

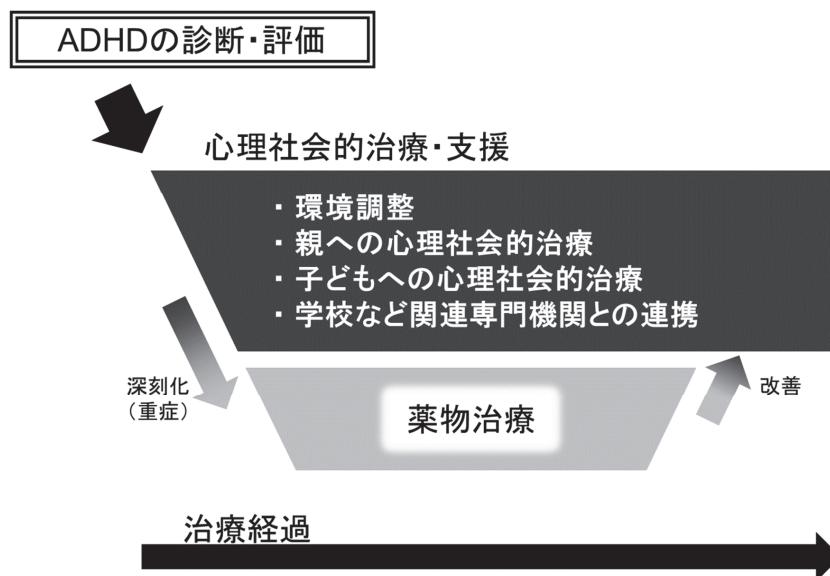


図2 注意欠如・多動症の治療における薬物治療の位置づけ

が得られない場合や、その治療・支援によっても事態が明らかに深刻化し、親や学校などの対応の限界を超えつつある場合に、薬物治療の適否を検討し患者の利益につながると判断した場合にのみ薬物治療を追加して行う(図2)。薬物治療の開始が意味することは、心理社会的治療・支援から薬物治療への切り替えではなく、実施してきた心理社会的治療・支援に薬物治療を加える(または、心理社会的治療・支援をさらに強化しながら薬物治療を加える)ということである。「薬物治療が必要となるような状態であるから、心理社会的治療・支援もさら

に必要」という臨床感覚が重要といえる。

II. リスデキサンフェタミン (ビバンセ[®]) の製剤特性

リスデキサンフェタミン (ビバンセ[®]) は、小児期におけるADHDを適応症とする中枢神経刺激薬である。使用上の注意として「本剤の使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のADHD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用すること」と明示されており、薬物治療を行う場合であっても現時点では第一選択とはならない。

リスデキサンフェタミン (ピバンセ[®]) は、薬理的に不活性なプロドラッグであり、主に血中で活性化する (図3)。このため、d-アンフェタミン即放製剤の経口や静脈内投与で認められるような、d-アンフェタミンの急速な血中濃度上昇を抑制できる。つまり、このプロドラッグテクノロジーにより、活性代謝物であるd-アンフェタミンの急激な血中濃度の上昇を防ぎ、持続的に血中濃度を維持でき、追加の徐放化技術を用いることなく1日1回の服薬で有効性と安全性を確保できる。

作用機序は完全には解明されていないものの、現段階ではドパミン作動性神経においては、ドパミントランスポーターを介して、d-アンフェタミンが基質として細胞内に取り込まれることにより、ドパミンの細胞内への再取り込みが競合的に阻害されるという①再取り込み阻害作用と、細胞内に取り込まれたd-アンフェタミンがシナプス小胞に作用することで、ドパミンの小胞内への取り込みが抑制され、小胞外のドパミン濃度が高まり、ドパミントランスポーターを介した逆輸送によってシナプス間隙へのドパミンの遊離が促進されるという②遊離促進作用があると想定されている²⁾。また、ノルアドレナリン作動性神経においてもd-アンフェタミンは、同様の①再取り込み阻害作用と②遊離促進作用をもたらすことが想定されている²⁾。

III. 臨床試験結果

国内で実施された臨床試験 (第2/3相二重盲検比較試験³⁾ および第3相長期投与試験⁴⁾) の結果について順を追って示す。

国内第2/3相試験として、多施設共同でのプラセボ対

照ランダム化二重盲検比較試験が行われ、6-17歳の76名のADHDが対象となった³⁾。プラセボ群、リスデキサンフェタミン30 mg群、リスデキサンフェタミン50 mg群、リスデキサンフェタミン70 mg群で比較され、ADHD評価スケールの合計スコアは投与開始から4週間で、プラセボ群は2.78点減少したのに対して、30 mg群では16.38点の減少、50 mg群では18.10点の減少、70 mg群では16.47点の減少がみられ、いずれの用量のリスデキサンフェタミン群もプラセボ群に比較して有意に改善した。また、プラセボ群と比較して有意な改善が認められたのは、いずれの用量でも投与1週間後からであった。これらの他、ADHD評価スケールの不注意サブスケールスコア、多動性/衝動性サブスケールスコア、Conners 3日本語版 (保護者用)、臨床全般改善度 (CGI) においても有意な改善を認めた。有害事象は、プラセボ群の42.1%にみられたのに対して、リスデキサンフェタミン30 mg群の68.4%、50 mg群の100%、70 mg群の70%に何らかの有害事象がみられた。具体的には、食欲減退、初期不眠症、頭痛が多くみられた。しかし、有害事象で投与中止となったのは76名中3名であり、重篤な有害事象はみられなかった。また、依存の可能性が生じた症例も認められなかった。

国内第3相長期投与試験として、多施設共同での53週間のオープンラベル試験が行われ、前述した国内第2/3相試験においてリスデキサンフェタミン群で投与継続を希望した対象も含めた132名の小児期ADHDが対象となった⁴⁾。有効性については、ADHD評価スケール、Conners 3日本語版 (保護者用)、CGIなどによって示された。有害事象は、食欲減退が73.5%にみられ、初期不

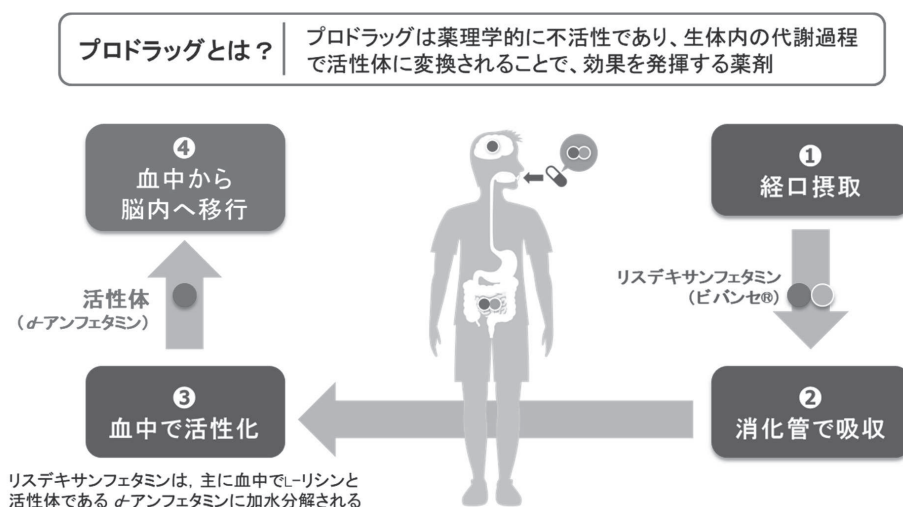


図3 リスデキサンフェタミン (ピバンセ[®]) のプロドラッグテクノロジー

眠症が39.4%にみられ、体重減少が22.0%にみられ、頭痛が12.9%にみられた。しかし、この試験において、死亡例および重篤な有害事象は認められず、薬剤投与に関連した血圧や心拍数の変化もみられなかった。また、依存形成を疑う症例もなかったと報告された。

IV. 依存性について

リスデキサンフェタミン（ビバンセ[®]）は、覚醒剤原料に指定されていることもあり、依存や乱用が危惧される。しかし、前述したように承認時までに国内で実施された臨床試験において依存および乱用に関連する有害事象は認められなかった。また、海外臨床試験において、リスデキサンフェタミン投与例に重篤な薬物乱用および依存に関連する有害事象は認められなかった。一方、長期投与された場合や目的外使用された場合には、リスデキサンフェタミンによる依存性が問題となる可能性があり、非臨床試験において精神依存が報告されている。これらを踏まえて、リスデキサンフェタミン（ビバンセ[®]）の添付文書には警告として「本剤の投与は、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、処方登録システムに登録された医師のいる医療機関及び薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行うこと」と、禁忌として「薬物乱用の既往歴のある患者」というように「依存」および「乱用」という言葉を用いて注意喚起している。添付文書には、これらの他にも使用上の注意の重要な基本的注意として「本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること」が記されており、重大な副作用として「依存性（頻度不明）：不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量および使用期間に注意し、慎重に投与すること」とも記されているように、随所に依存性に関する注意喚起が行われている。

最後に、リスデキサンフェタミンの乱用可能性を検証したJasinskiらの報告を紹介する。Jasinskiらは、中枢神経刺激薬乱用歴のある成人を対象として、リスデキサンフェタミンなどの薬物嗜好性を評価して比較し、プラセボ群と比較してリスデキサンフェタミン50 mg群および100 mg群における薬物嗜好性に有意な差は認められな

かったと報告した。また、リスデキサンフェタミン100 mg群（d-アンフェタミン換算；40 mg）では、d-アンフェタミン換算で等量である即放性d-アンフェタミン40 mg群（d-アンフェタミン換算；40 mg）よりも薬物嗜好性が低いことが示唆された⁵⁾。つまり、リスデキサンフェタミンは乱用のリスクが低減された薬剤と考えられる。

おわりに

ADHDの治療・支援は、心理社会的治療・支援を基盤とする必要があり、安易な薬物治療開始は避けなければならない。このことに留意するとともに、今後もリスデキサンフェタミン（ビバンセ[®]）の使用に関して注意深い情報収集が必要といえる。本稿が、リスデキサンフェタミン（ビバンセ[®]）の適正使用に寄与することを願う。

利益相反

本稿に関連し、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）に該当する開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) ADHDの診断・治療指針に関する研究会、齊藤万比古（編）. 注意欠如・多動症—ADHD—の診断・治療ガイドライン 第4版. じほう, 東京, 2016.
- 2) Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 479-496.
- 3) Ichikawa H, Miyajima T, Yamashita Y, Fujiwara M, Fukushi A, Saito K. Phase II/III Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Japanese Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020; 30: 21-31.
- 4) Ichikawa H, Miyajima T, Yamashita Y, Fujiwara M, Fukushi A, Saito K. Long-term study of lisdexamfetamine dimesylate in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Rep* 2020; 40: 52-62.
- 5) Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 419-427.

教育セミナー

+ 3SD の小児科医が - 2SD 未満の児と向き合って考えること : 亜鉛製剤の位置づけを模索して

田中 敏博

JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科

私は、昭和の半ば過ぎの生まれですが、保育園に通っていた頃から、父親の言葉を借りれば「周りの子よりも頭1つ分大きい」状況でした。現在、約190 cm、だいたい+3SDです。約~だいたい~くらい、と表現するのは、1 cm近くの日内変動があることと、成長曲線のグラフは18歳まで用で、昭和生まれの世代は正確なプロットができないためです。

約10年前に低身長外来を担当することになった際には、正直、あまり乗り気ではありませんでした。何の苦勞もなく現在の身長にたどり着いた身としては、背が高くなりたいと思う子どもたちと、背を伸ばしてあげたいと願うご家族の方々のお気持ち、親身になって理解できるか不安だったからです。

これまで、明らかな家族性低身長やGH補充療法の対象となる特発性GH分泌不全性低身長のほか、ターナー症候群、脳腫瘍、甲状腺機能異常、ステロイド長期連用による副腎皮質機能低下症、愛情遮断症候群など、教科書的なさまざまな疾患の例に接してきました。共通するのは、皆さん、1cmでも背が高くなりたいと渴望して外来を訪ねてくることです。GH補充療法が開始されれば、毎日きちんとGHの注射をし、毎月きちんと受診して、1~2 mmの変化に一喜一憂しています。背が低いことに対する本人やご家族の思いは、当事者だけの特別な感覚

なのでしょう。

2008年、ウィルソン病の治療薬として亜鉛製剤のノベルジン[®]が登場しました。稀少疾患であり、自分が処方するイメージはありませんでした。が、気にはなっていました。研修医当時、同じ静岡市内の総合病院の小児科医、加治正行先生（現、静岡市保健所長）が書かれた論文（加治 1996）に、亜鉛の補充によって低身長が改善する例があると書かれていたからです。しかし当時は亜鉛製剤がなく、研究レベルの話とっていました。

GH補充療法の対象にならない子どもたちとそのご家族にどう接すればよいのか、なかなかよい答えが見つかりません。+3SDの自分が、「健康な証拠」「身長でその人の価値は決まらない」などと御託を並べてみたところで、どれだけの慰めになるのでしょうか。

2017年、ノベルジン[®]に効能が追加され、低亜鉛血症を原因とするさまざまな疾患に投与が可能となりました。亜鉛のことも、低亜鉛血症のことも、不勉強なまま過ごしてきましたが、それを知ったとたん、じっとしてはいられなくなりました。私の御託の代わりになってくれたならとの願いを込めながら、低身長の子が来院するとソワソワしながら身長計の数字をのぞきこむ今日この頃です。

教育セミナー

エムラクリームおよびエムラパッチの適正使用に向けた薬剤師の取り組み

歌野 智之

国立成育医療研究センター薬剤部

エムラクリームは世界80カ国以上で承認され、疼痛緩和領域において外用局所麻酔薬として使用されている。本邦では2012年1月に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」として承認され使用可能となった。その後2015年6月に「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能・効果、「小児」の用法・用量追加の承認を取得し、2017年3月には新たな剤形としてエムラパッチが承認され、小児領域においても使用する機会が増えてきた。

局所麻酔薬が十分に効果を発揮するためには、皮膚の神経終末の多くは真皮に存在するため、局所麻酔薬が角質層を通過し真皮に到達する必要がある。角質層は吸水性の角質細胞と疎水性の細胞間脂質より構成されているため、疎水性の局所麻酔薬を高濃度を含み、同時に水分含量の高い製剤が透過性の良い薬剤となる。エムラクリームおよびエムラパッチは、リドカインとプロピトカインを等モル混合した共融混合物を用いて製剤化することにより皮膚への透過性が高められ、十分な局所麻酔効

果が得られるようになった。本セッションでは、エムラクリームおよびエムラパッチの製剤学的特徴や当院における小児医療処置に伴う疼痛緩和の取り組み等を紹介する。

また、エムラクリームおよびエムラパッチは医療行為に付随して使用される外用局所麻酔薬であることから、原則として患者への投薬としては保険請求することができない。さらに、次回来院時の処置の際に使用する目的で予め院外処方せんとして処方することができない。そのため、来院時にエムラクリームおよびエムラパッチを塗布し始めると、そこから効果発現まで1時間以上経過してから処置が開始されることから、患児や保護者の負担が大きいことが問題であった。これらを解決するために、当院ではエムラクリームおよびエムラパッチの運用開始前にワーキンググループを立ち上げ、処方方法や運用手順を作成し、適正使用に向けた取り組みを行ったので紹介する。

教育セミナー

子どもと痛み

長 祐子

北海道大学病院小児科

「ねえ注射しないよね？」

われわれ小児科医が病院を訪れた子どもたちと初めて対面する時、しばしば耳にする言葉である。多くの子どもたちにとって、病院は白衣を着た大人たちが痛いことをする恐ろしい場所に違いない。検査も処置も予防接種も子どもたちの疾患からの回復や健康を願っての正当な医療行為なのであるが、繰り返し与えられるその痛みは子どもたちに強い不快感と不安を与える。

ひと昔前は小さな子どもたちは神経系の発達が未熟なため痛みを感じにくいと考えられていた。その後、研究が進み、むしろ幼い子どもほど疼痛伝達システムの抑制系が未熟なために、大人よりもずっと痛みを強く感じ、繰り返す疼痛体験はその後の医療体験に影響を及ぼすことも分かってきた。

欧米では比較的早期から処置時の疼痛緩和のためのさまざまな試みがなされてきたが、日本には「忍耐は美德」

という価値観があるためか、患者も医療者も注射の痛みは「頑張る」ものというイメージを抱いている。大人であれば心の準備をしたり、処置の状況に多少の注文もできるであろうが、多くの子どもたちはただ泣いているか、希望を述べても「すぐに終わるから」と一蹴されているかのどちらかだろう。

医療者は、疾患の病態や予後や治療の内容やその副作用について多くを語るのに、子どもたちがこれからどういう処置を受け、それがどんな苦痛を与えるか、ということについてほとんど語らない。子どもたちにとって闘病中の最悪の記憶は、病気そのものでも治療の副作用でもなく、繰り返し行われた痛みを伴う処置だという報告もみられている。

子どもたちの苦痛が少しでも少なくなるよう、医療者として何ができるのか。映像を交えて当科での取り組みをご紹介します。

スポンサードセミナー

小児における咀嚼・嚥下と味覚の発達

田村 文誉

日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニック 口腔リハビリテーション科

人間の栄養摂取には、「哺乳機能」と「摂食機能」の2通りがあります。原始反射である哺乳機能は母親の胎内で始まり、胎児は羊水を嚥下したり母指をくわえたりする動きを行っています。生まれた直後はこの原始反射によって哺乳が行われますが、大脳が発達していくと原始反射は徐々に消失し、口腔は随意運動が行えるようになっていきます。定型発達児では、生後5、6か月頃に離乳食が開始されると、それまで哺乳の動きで栄養を摂取していたところから、口唇を閉鎖しての嚥下や捕食、舌による押しつぶし、すりつぶし（咀嚼）の機能が獲得され、これらは後の食べる機能の基礎となります。また乳幼児は味覚が敏感な時期でもあるため、離乳食の時期に、どのような食べ物をどのように食べさせてもらったかが、将来のその人の食べ方や嗜好につながっていくことにもなります。

一方、解剖学的発達も目覚ましい変化があります。乳児期には喉頭や食道入口部は高い位置にあり、中咽頭はほとんどありません。その位置関係により、乳児は顎を開けたまま飲む、「乳児型嚥下」を行っています。この時は顎を開け、舌を前方部に位置させて乳首を捉え、舌

の蠕動様運動によって乳汁を圧搾しています。しかし摂食機能に移行するに伴い、口腔内や咽頭の形態が変化します。口腔内は固形物を受け入れられるよう広くなり、喉頭や食道入口部の位置も下降して中咽頭が形成されることで、嚥下の方法も、顎を閉じて行う「成人嚥下（成熟嚥下）」となっていきます。さらに、固形食を食べるためには咀嚼機能が重要ですが、離乳食の時期にはまだ乳歯が十分に萌出していないため、食べられる食品は歯の萌出状態によっても左右されます。

「食べる機能＝摂食機能」は、生まれてくれば誰でもできるといった本能ではありません。従ってなんらかの障害があると、食べる機能が未獲得のままになったり、遅れがみられたり、異常な運動パターンを形成してしまうことがあります。また、全身状態の不良により呼吸と嚥下の協調がなされないと、誤嚥や窒息などの重篤な状態に陥る場合もみられます。乳幼児期は人間の基本をつくる大事な時期でもあります。保護者の面からみれば育児に大変な時期でもあります。栄養摂取方法が劇的に変化するこの時期に、どのように子どもや保護者を支援するかが、とても大切であると言えるでしょう。

モーニングセミナー

「かんのむし」を追いかけて

宇津 善博

宇津救命丸株式会社

目 次

1. かんのむしの正体とは？
 - 1) なぜかんのむしと呼ばれたか.
 - 2) かんのむし退治
 - 3) 改めて「かんのむし」とは？
 - 4) 医学的に見たかんのむしの検証
 - 5) 欧米のかんのむし事情.
 - 6) アジアと欧米の考え方の総合
2. かんのむし(夜泣き)はまだ生きている
 - 1) 医薬品の効能として
 - 2) 乳児への夜泣きの影響
 - 3) 現在のかんのむしは小児のストレス
3. 夜泣きや、かんのむしに特化した小児薬
 - 1) 宇津救命丸の効能効果
 - 2) 宇津救命丸の成分
 - 3) 小児薬としての特長
 - 4) 効能の具体的症状と効果
 - 5) 宇津救命丸の効果
 - 6) 宇津救命丸臨床データ
4. 参考資料
 - 1) 子どものぐずる発生場所と小児薬を服用する場合
 - 2) 薬に対するネットの書き込みと風評被害
5. 宇津救命丸の歴史
 - 1) 救命丸の創製
 - 2) 救命丸の処方
 - 3) 宇津の秘薬
 - 4) 施薬から販売へ
 - 5) 当時の価格と名称
 - 6) 一橋家への献上
 - 7) 販路の拡大
 - 8) 用法・名称の変更
 - 9) 先駆けた宣伝

の原因は体内にいる虫が悪さをするせいだと信じられていた。「虫が好かない」「虫の居所が悪い」という表現もその名残である。

永禄11年(1568)に書かれた針聞書(はりさきがき)という東洋医学書に、その虫の特徴と治療法が書いてある(図1)。



図1 九州国立博物館の絵葉書より

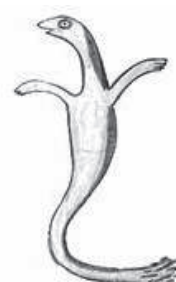


図2 針聞書より(九州国立博物館所蔵)

その中にかんむしがある。字は「肝虫」で現在の「疳虫」と異なる。内容も「とっても悪い虫。辛い物が好きで背骨のある寄生虫。人の中でソリという病気を起こす。木香(もっこう)、白朮(びやくじゅつ)で退治する。」とあり、いまの「疳虫」とは異なっていた。

その後、時代とともに医学が進歩し、病気の原因も徐々に解明されてきたが、小児が理由もなく泣きだす特異な症状だけがよく分からず、虫のせいにしてきたのではないと思われる。

また、当時はほとんどが姑と同居していた時代であり、子どもを泣かしたと母親が責めを負うのを避けるため、「かんのむし」のせいにした当時の智慧だったという説もある。

1. かんのむしの正体とは？

- 1) なぜかんのむしと呼ばれたか.
- 医学の発達していない江戸時代以前の日本では、病気

2) かんのむし退治

○虫封じ

医療が発達していない時代では、病気の回復はお寺や神社で祈祷してもらうしかすべがなかったが、医療が発達した後でも、虫封じの祈祷をしてもらうことが習慣として残っている。

また、前記のように姑と同居していた時代において、「虫封じに行く」という口実で出かけるのが嫁の息抜きであったという説もある。

○虫を出す

神社等で乳児の手のひらに墨で文字を書き塩水で洗って清め、手を拭くと指先から細い糸状の虫が出てくるといふもの。実は拭いた布の繊維であるとの説。

いずれも虫という字を使い、かんのむしを体内にいる虫としているのが興味深い。

○民間薬

かんの強い子に孫太郎虫（ヘビトンボの幼虫）（図3）を飲ませる習慣は一部の地方でも残っているが、その他にかたつむり、赤蛙（図4）、むかでなどを乾燥させて食べさせていた。実際にかんのむしに効果があるかは疑問だが、タンパク質の補給としての効果はあったであろう。

一時かんのむしと回虫、蟯虫が混同していたこともあり、カイニンソウ（虫下し）が使われていた時期もある。



図3 孫太郎虫



図4 赤蛙丸

3) 改めて「かんのむし」とは？

特にかんのむしの正式な定義はない。

○Wikipediaによると、「疳の虫（かんのむし）とは、乳児の異常行動を指している俗称。特に夜泣き、かんしゃく、ひきつけなどを指す。疳とは漢方医学で脾疳のことで、本来は乳児の腹部膨満や異常食欲などを指す（一部省略）。」とある。

○東洋医学では小児五疳とも言うが、急速に発育する乳幼児の精神と身体のアンバランスによって起こる症状を指す。

○西洋医学的のいうと、小児の自律神経失調症から起る神経異常興奮である。

4) 医学的に見たかんのむしの検証

小児のかんのむしや夜泣きは、ストレスなどさまざま

な外的・内的要因で自律神経のバランスが崩れて起きるといわれている。実際に自律神経のバランスが崩れると、精神的に不安定になったり体調が崩れたり、免疫力が落ちてくる。

5) 欧米のかんのむし事情

夜泣きやかんのむしのような表現は、添い寝をするアジアの文化であり、狭い住宅事情から生まれた言葉といわれている。しかし、欧米でも同じような症状はあり、かんのむしのような症状をコリックという。

コリックの定義は「健康で成長障害のない子どもが、過敏・興奮・号泣の発作を1日3時間以上続け、それが1週間に3日あること」とある。その主な原因は、消化管運動の低下と内臓過敏といわれ、その対策のプロバイオティクス商品が存在する（乳酸菌製剤）。

腸は第二の脳とも言われ、腸脳相関という言葉もある。ぐらゐ腸と脳は密接な関係にある。そういう意味で、アジアと欧米のどちらの理論も正論といえるだろう。

6) アジアと欧米の考え方の総合

アジア—精神的症状（神経の昂ぶり）、欧米—肉体的症状（胃腸障害）

この2つの症状の相互作用・相乗作用によって、小児独特の症状（かんむし・夜泣き・ひきつけ）が起きると考えられる。

2. かんのむし（夜泣き）はまだ生きている

1) 医薬品の効能として

かんのむし、夜泣きを疾病と定義するのは難しいところであるが、医療用漢方（抑肝散）や小児一般薬（宇津救命丸・榎屋奇応丸など）に正式な効能がある。

一部の病院に「夜泣き外来」ができたように、夜泣き・かんむしで悩んでいる家族は多数存在する。また、幼児虐待の相談件数は年間約12万件あるが、その理由の第1位は育児ストレスで、子どもが泣いたり、ぐずったりしたからというのが60%に達している（オレンジリボン調べ）。

一方で、夜泣き・かんむしで幼児が泣くのをうるさいと感じていても、薬を飲ませてまで抑えようとするのは親の身勝手と思う親も多い。

2) 乳児への夜泣きの影響

夜泣きは小児自身の問題より両親や近隣への影響を考えがちで、多くは根本的な改善を行わず、一時的に止める試みしか行われていない。しかし近年、小児の睡眠不足が学習能力の低下や健康に影響を与えるといわれ、厚生労働省の健康情報サイトにも、「睡眠不足は、成長の遅れや食欲不振、注意力や集中力の低下をもたらし、イライラ、多動、衝動行為などとしてみられることもあり、将来肥満の危険因子になる可能性がある」と記載されて

いる。

さらに、精神を安定させる効果や、免疫を高めるとい
う大きな役割があるメラトニンは、夜、暗くなってから
分泌され、1歳から5歳が最も多いことも分かってきた。
このことから、夜泣きを改善し、十分な睡眠をとること
が小児自身の健康に重要である。

3) 現在のかんのむしは小児のストレス

現在の小児はストレスに弱く、取り巻く環境の変化に
よってさまざまな影響を受けている。

- ① 入園、入学の環境の変化。
- ② 友達同士のトラブル。
- ③ 塾通いで自由な時間が少ない。
- ④ 受験のプレッシャー。
- ⑤ 家庭内問題（夫婦間のトラブルなど）。
- ⑥ ゲーム機、スマートフォンへの依存。（孤独・夜
更かしがストレスとなる）

ストレスの症状は、「イライラ・不眠・落ち着きがな
い・多動症」であるが、これらはかんのむしの症状に非
常に近い。徐々に死語となりつつある「かんのむし」だ
が、その症状は現在でもまだ存在する。

3. 夜泣きや、かんのむしに特化した小児薬

夜泣き・かんのむしの効果をもつのが宇津救命丸（図
5）で、420年以上前に誕生し、現在、薬局・ドラッグ
ストアで買える一般薬の中で最も歴史の長い医薬品であ
る。



図5 宇津救命丸

1) 宇津救命丸の効能効果

小児五疳、かんむし、夜泣き、ひきつけ、下痢、消化
不良、食欲不振、胃腸虚弱、乳吐き

2) 宇津救命丸の成分

動物性生薬（図6）

ジャコウ（麝香）、ゴオウ（牛黄）、レイヨウカク（羚
羊角）、ギウタン（牛胆）

植物性生薬（図7）

ニンジン（人参）、オウレン（黄蓮）、カンゾウ（甘草）、
チョウジ（丁子）

生薬だけを配合し、保存剤などの合成薬は不使用。

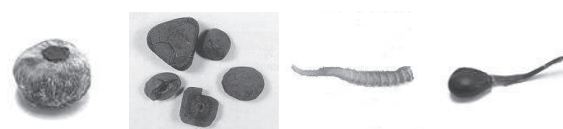


図6 ジャコウ ゴオウ レイヨウカク ギウタン



図7 ニンジン オウレン カンゾウ チョウジ

3) 小児薬としての特長

- ① かんむし・夜泣きなど、小児独特の効能がある医
薬品。
- ② 分類は小児鎮静薬（小児五疳薬）。
- ③ 穏やかな作用の生薬だけを使用。
- ④ 日本の漢方とは違った独特の処方。
- ⑤ 0.02 μ の薄い純銀・純金箔でコーティングし、飲
みやすさと保存効果、殺菌効果を高めている。箔
は吸収されず体外に排出。
- ⑦ 生後3か月から服用可能。
- ⑧ 直径2ミリの丸剤で少ない服用量。生後3～11か
月で1回3粒1日3回。
- ⑨ LD50が存在しない（検体のネズミは健康）。
- ⑩ 1ヵ月以上の服用が可能。副作用報告は過去から
現在までゼロ。
- ⑪ 他のほとんどの薬と併用可能。
- ⑫ 400年以上使われている医薬品。
- ⑬ 最多販売量は年間200万個。

4) 効能の具体的症状と効果（）は救命丸の効果

①小児五疳・かんむし

昼間原因が分からず、ぐずったりキーキー泣き叫んだ
り、不機嫌になる神経過敏症状。今はギャン泣きとも言
う。この症状は、幼児のストレスにもみられる。（自律
神経の安定作用）

②夜泣き

日中機嫌が良くミルクも飲むのに、夜中に理由もなく
泣き出し、激しく泣いて泣き止まない。主に生後6か月
から1歳の間に起きる（自律神経の安定作用）。

③下痢・消化不良

かぜをひいたり、食べ物が合わなかったときにおなか
をこわす。また、神経性から下痢になる。（健胃整腸作用）

④食欲不振

生まれつき胃腸が弱い、食が細い。体調が悪いとき
に食欲がない。（強壮作用・健胃整腸作用）

○育児ストレスの緩和

宇津救命丸の効能とは直接関係ないが、最近では育児にまつわる悲惨な事件が増え、幼児虐待の相談件数は、この20年間で約34倍に増えている。要因の1つは育児ストレスであり、その中の1位は、子どもの夜泣きや訳もなく泣きだすことである。小児のこれらの症状を改善することにより、母親の育児ストレスを緩和することも可能であると考えられる。

5) 宇津救命丸の効果

自律神経の安定作用 自律神経のバランスを整え、神経の高ぶりを抑える。

体質の強壮作用 体質を強くし免疫力を高める。

整腸作用 胃腸の調子を整える。

腸脳相関という言葉があるとおり、腸と脳には密接な関係がある。胃腸障害で宇津救命丸を服用していた小児が胃腸の調子が回復するにつれ、落ち着きも出てきたという症例もある。

効果においては臨床データと長年の実績で証明されているが、微量の生薬でなぜ効果が発揮されるのか学術的に不明な点がある。

そこで考えられる1つは免疫力の向上である。免疫力の向上には自律神経のバランスをとることが重要であるが、宇津救命丸にはそれを安定させる作用がある。また、鎮静作用によって、自律神経の安定に必要な良質な睡眠時間を確保することができる。さらに、成分の生薬自体にも免疫力を向上させるものが含まれている（ファルマシア寄稿文より）。

6) 宇津救命丸臨床データ

小児の独特な症状で臨床を摂るのは非常に困難であるが、以前に小児96名に6ヵ月間連続服用させたというデータがある。

救命丸の団地居住の小児における連用成績（一部抜粋）
東京医科歯科大学医学部（昭和42年）

症状区分	有 効	無 効	有効率%
消化器系虚弱	9	2	81.9
小児神経過敏	19	8	70.3
虚弱体質	4	5	44.4

4. 参考資料

1) 宇津救命丸の効果に関するアンケート結果（回答905通）
神経症状に服用267例

	有 効	無 効	有効率
夜泣き	107人	2人	98.2%
よく寝る	27人	0人	100.0%
かんむし	250人	8人	93.7%
ひきつけ	13人	0人	100.0%

胃腸障害に服用107例

症 状	有 効	無 効	有効率
下 痢	97人	3人	97.0%
緑 便	6人	3人	66.6%
乳はき	4人	7人	36.4%

2) 子どものぐずる発生場所と小児薬（宇津救命丸）を服用する場面（当社調べ）

（発生場所）	（宇津救命丸を服用する場面）
スーパー・デパートなど人混み 46.6%	夜泣きをするとき 70.0%
人が大勢いるとき 35.6%	昼間グズったとき 21.0%
旅行・帰省先で 26.7%	毎日定期的に飲ませている 10.1%
レストランやカフェで 24.7%	人が多く集まる所へ行くとき 5.1%
託児所・保育園・幼稚園 17.1%	保育園・幼稚園・学校へ行くとき 2.5%
公共交通機関で 15.1%	電車、飛行機などに乗るとき 1.9%
	飲食店に行くとき 1.3%

3) 薬（宇津救命丸）に対するネットの書き込みと風評被害

- 飲ませたけど効果がない。（1～2回服用しただけで用法を守っていない）
- 効いた話より、効かなかった話を載せる。（薬は万能ではない）
- なかなか飲んでくれないとすぐに諦める。（根気がない）
- 「精神安定剤だと医師から聞いた」と根拠のない話を載せる。（それを見て使用をやめる人がいる）
- 飲んだらすぐ泣き止んだ、効きすぎて怖い。（効果があっても否定される）
- 誹謗中傷ではないが、他社から比較に使われる。（灸・サプリメントなど）
- 誰に勧められたら宇津救命丸を購入するかという質問に、インターネット・口コミは8位で信用度は低い。

1位 医師、2位 薬剤師、3位 母親・義母、4位 ママ友

5. 宇津救命丸の歴史

1) 救命丸の創製

宇津救命丸を創製した初代宇津権右衛門は、下野国の国主であった宇都宮家の殿医として仕えていた。1597（慶長2）年、宇都宮家は突然豊臣秀吉に領地を没収され、宇津権右衛門は下野国高根沢西根郷（現在の工場所在地）に帰農した。その後、名主（なぬし）となり、半農半医の家業の中で村人の健康のために「救命丸」を創製し、無償で近隣の人たちに配った（当時は大人の万能薬用として）。なお、薬を無償で提供することを施薬と言った。

2) 救命丸の処方

処方は何を基につくられたのか断定はできないが、初代宇津権右衛門が仕えていた宇都宮家は1593（文禄2）年の朝鮮出兵に参加しており、その際に同行して処方を持ち帰った可能性が高い。

3) 宇津の秘薬

江戸時代から明治時代初期まで、救命丸は宇津の秘薬とされ、その処方は一子相伝として宇津家の長男だけに口伝で伝えられ、口外しないことを血判状に残した。また、原料を調合するときは、代々伝わる製薬信条にのっとり、酒・煙草を断ち、身体を清めて、敷地の一郭にある誠意軒（図8）で行った。その際、当主以外の人物は、誠意軒に近づくことさえ禁じられていた。



図8 誠意軒 工場の一画に現存

4) 施薬から販売へ

その後、救命丸の効能効果は評判を呼び、多方から求める人が増えてきた。そのため、金匱^{*}救命丸と名を付け、置き薬という販売方法で徐々に商圈を拡大していった。置き薬とは各地の旅籠（旅館）や酒屋、川岸問屋などの取次所に預け、後で代金を受け取る委託販売で、配置薬とは異なり、今の小売店販売に近い営業法であった。

※ 金匱（きんき）とは「貴重な」という意味。

5) 当時の価格と名称

ほとんどの成分が中国やアジア産の貴重な生薬であったため、当時は救命丸一粒が米一俵と同じぐらいの価値（約5万円）があったと伝えられている。また、救命丸という名称であるが、医薬品に対する耐性がほとんどない時代なので、劇的な効き目で命を救うぐらいの効果があったと言っても大げさではなかったかもしれない。

6) 一橋家への献上

1746（延享3）年、宇津家のある塩谷郡は、将軍を輩出する徳川御三卿の1つ、一橋家の領地となった。その関係から、1781（天明元）年より救命丸の一橋家への献上が始まった。一橋家では、当時大人が飲んでいて金匱救命丸を子どもに飲ませていた。さらに、救命丸の提供を切らさぬよう、江戸の屋敷まで早急に届けるようお達しがあった。これは、将軍家のお世継ぎを輩出するため、特に小児の健康に気を使い、救命丸を重要視していたか

らと推察する。ちなみに、第11代将軍徳川家斉（1787年生）は、一橋家出身であり、救命丸を服用していた可能性は十分考えられる。

7) 販路の拡大

救命丸を一橋家に献上したことからさらに名声は高まり、1807（文化4）年の全国の取次所は奥州から備前にかけて374件あった（図9）。その頃年間販売粒数は26900粒とある（服用数は今より少なかった）。



図9 金匱救命丸取次所（文化7年）

8) 用法・名称の変更

明治の中期、東京の大手薬問屋から救命丸を全国に販売したいという申し入れを受け、1906（明治39）年、救命丸は問屋ルートに載って販売されるようになった。また、当時は栄養状態が悪く、虚弱な子どもが多かったため、子どもの健康を守りたいという願いから、1909（明治42）年に小児専門の薬とし、商品名を金匱救命丸から小児薬王宇津救命丸に変えた。

9) 先駆けた宣伝

明治中期、始まったばかりの広告塔や車内広告、新聞広告などをいち早く取り入れ、全国的に知名度を高めた。昭和初期にかけ、薬店は家庭薬を扱うことがステータスであったため、特約店の証として各種の金看板をつくり配布した。また、偽薬の排除の効果もあったようだ。戦後、テレビ宣伝が始まると多額の宣伝費を投入し、藤城清治氏の独特な影絵を起用して、さらに知名度を高めていった。

以上の歴史的資料については、弊社工場内にある史料館（図10）に数多く保管されている。



図10 宇津史料館

モーニングセミナー

舌下免疫療法は小児のアレルギー史を変えうるか？

松山 剛

ユーカリが丘アレルギー子どもクリニック

馬場先生がアレルギーマーチを提唱された頃、アレルギー性鼻炎（AR）は気管支喘息に続発すると考えられていた。しかし最近の疫学調査では、AR先行型は決して少なくないと示されている。さらに2・5歳でのARの罹患は、7歳時点での気道過敏性亢進のリスクという研究報告もある。それでは、喘息未発症群でARを上手くコントロールすれば、喘息発症を減らすことができるのだろうか？

ARの治療には通常は症状に応じた対症療法が行われるが、治療中断により症状の再燃が起こるわけで、安全確実な根治療法が期待される。皮下免疫療法は従前根治療法の代表であったが、治療に痛みを伴い、アナフィラキシーが少なくなく、患者ごとの薬剤調整が必要など、実施のハードルは高かった。近年それに代わる治療法として、舌下免疫療法（SLIT）が承認・導入され、効果・

有益性が認められている。海外では種々のアレルゲンに対応可能であるが、残念ながら日本では、スギとダニアレルゲンにのみ承認が得られている。いずれも昨春からは、12歳未満での治療も可能となった。数年の治療継続が必須ではあるが、その効果は一定の評価を得ている。

それではSLITは、ARをコントロールすることで、子どもたちのアレルギー史を変えうるのだろうか？日本ではARにのみ承認されているが、喘息には無効なのだろうか？効果があるとされながらも、決して一般的な治療法になっていないのは、何が問題なのだろうか？なにより、小さな子どもたちで本当に安全に行えるのだろうか？副作用を訴える子どもたちに、どのように対応すれば良いのだろうか？

日曜日の早朝、眠い目を覚ましアルコール標本化した脳を揺さぶる問題提起をしてみたい。

母乳分泌不全で投与された Domperidone の母乳移行性と児への曝露評価

齊藤 順平¹⁾, 和田 友香²⁾, 八鍬 奈穂³⁾, 須山 文緒²⁾, 中島 研³⁾, 佐々木愛子²⁾,
清水 結花⁴⁾, 石川 洋一¹⁾, 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 周産期・母性診療センター,
3) 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター, 4) 国立成育医療研究センター看護部

母乳分泌不全に対する母乳育児支援を行っても十分な母乳が得られない場合, Domperidone (DOM) の母乳分泌促進剤としての使用が有効であると報告される. 先行研究では, DOMの母乳移行性は極めて低く, 児への影響は小さく安全に授乳可能であるとされるが, 児の血中DOM濃度測定を行った報告はない. 本研究では, 母乳分泌不全でDOMを1日30 mg服用した授乳婦とその児, 各10症例 (出生体重中央値1690 (532 ~ 3064) g, 在胎週数中央値 (範囲) 34.2 (23.4 ~ 40.0) 週) を対象とし, DOM服用後の母乳中DOM濃度, 哺乳による乳児へのDOM曝露量, 児のDOM血清中濃度を定量評価した. また児のバイタルサインを評価した. DOM内服を行った授乳婦の血清および母乳中の平均DOM濃度 (標準偏

差) は, 18.05 (5.57) ng/mLおよび1.17 (0.83) ng/mLであり, 乳児が1日150 mL/kg哺乳した場合の摂取量中央値 (範囲) は, 0.16 (0.01 ~ 0.41) μ g/kg/day (小児投与量を2.4mg/kg/dayとしたときの0.01%) と算出された. また対象乳児の血清中DOM濃度は, 19点中6点 (哺乳後0.5 ~ 80.5時間) が定量下限以下, 残り13点は5.6 ~ 73.7 pg/mLだった. また何れの児においてもバイタルサインに影響は認めなかった. 以上から, DOMの母乳分泌および乳児への曝露は極めて小さく, 安全に使用できることが示唆された.

本講演では, 当センターで行われた, 母乳分泌不全に対する授乳婦へのDOM投与の有効性および安全性に関する結果の概要も含めて報告する.

プレナリーセッション

血中濃度測定から見た早産児無呼吸発作治療薬の安全性評価

杉野 政城¹⁾, 久保井 徹¹⁾, 岡田 仁²⁾, 只友 蓉子¹⁾, 高田 幸成¹⁾, 川口 葉奈¹⁾,
梅田 真洋¹⁾, 新居広一郎¹⁾, 定村 孝明¹⁾, 中野 彰子¹⁾, 伊藤 進²⁾, 日下 隆²⁾

1) 四国こどもとおとなの医療センター新生児内科, 2) 香川大学小児科

目的

カフェインクエン酸塩注射液・経口液 (CAF) は、早産児無呼吸発作に使用されており、カフェインの有効血中濃度の安全域が広いと血中濃度測定は不要とされている。しかし、われわれはCAFを最大維持量 (CAFとして10 mg/kg/day) 投与中に中毒濃度を示した症例を経験した。そのため、当院でのCAF投与症例の血中濃度を測定し検討した。

対象

2018年7月から12月の間に当院NICUに入院し、CAFを投与した症例のカフェイン血中濃度を、残余保存血清を用いて後方視的に検討した。血中濃度はHPLC (高速液体クロマトグラフィー) を用いて測定した。

結果

対象は13例となり、それぞれCAFとして初回20 mg/kg/day投与後に維持量5–10 mg/kg/dayを投与した。5 mg/kg/day群 (以降C5群) は9例で、平均在胎週数は 29.3 ± 1.3 週であった。10 mg/kg/day群 (以降C10群) は4例で、平均在胎週数は 25.6 ± 1.6 週であり、10 mg/kg/dayに増量した平均日齢および平均修正週数はそれぞれ日齢15, 27.7 ± 0.7 週であった。C5群の血中濃度は、全例が有効血中濃度域内 (30 mg/dL以下) で推移した。

C10群の血中濃度は、全例が有効血中濃度域を越え、3例が中毒濃度 (50 mg/dL以上) を越えた。投与開始から中毒濃度を越えるまでの期間は5–12日間で、中毒濃度を越えた期間はいずれの症例も8日間以上であった。

結論・考察

カフェインクエン酸塩を最大維持量 (CAFとして10 mg/kg/day) で投与した場合、中毒濃度を超える症例が存在する。中毒濃度を超えた要因として、新生児期のカフェイン代謝の特徴が考えられる。血中濃度は代謝過程 (主にCYP1A2)、糸球体濾過能や尿細管再吸収能などにより成り立っており、それらの代謝・排泄能が飽和過程となれば急激に上昇する。新生児では、早産児ほどそれらの機能が発達的に未熟であり、前二者 (CYP1A2の活性低下および糸球体濾過能の低下) は血中濃度を高値へ、尿細管再吸収能の低下は血中濃度を低値へ導く。本検討では、C10群の在胎週数はCAFの適応ではない28週未満であり、若い週数のために代謝・糸球体濾過能が高用量で飽和になっている可能性が考えられる。近年、カフェインの早期投与および大量投与のトライアルが海外で複数報告されている。本邦でも28週未満への投与が日常臨床で行われている現状があり、今後この週数に対して最大維持量を投与することの安全性を、臨床面および血中濃度から検討する必要がある。

プレナリーセッション

小児患者におけるバンコマイシンのトラフ値と AUC の相関性についての検討

梅原ありさ, 鴨川 翔, 前田 幹広, 有木 宏宗, 坂上 逸孝, 田中 恒明

聖マリアンナ医科大学病院薬剤部

背景・目的

VCMはMRSAによる下気道感染症に対しAUC/MICが $400\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 以上で有効であることが示されており, $\text{AUC/MIC}\geq 400\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ を得るために $\text{MIC}=1.0\mu\text{g/mL}$ の場合トラフ値 $15\sim 20\mu\text{g/mL}$ が必要であるといわれているが, これは海外の成人におけるデータであり, このトラフ値とAUC/MICを小児患者にそのまま適用することは困難であると考えられる. 本研究では小児患者におけるVCMのトラフ値とAUCの相関性を調査し, 目標トラフ値について検証・考察することで, 適切なVCMの投与設計に貢献することを目的とした.

方法

2013年4月1日から2019年3月31日に当院小児科・小児外科病棟において, VCMを使用した生後2か月～15歳の小児患者を対象とし, 後ろ向き調査を行った. 除外対象は, 敗血症性ショック, 採血時間に前後30分以上の誤差がある場合, VCM投与前または投与中に腎機能障害を発症した場合, トラフ値が2未満である場合, 身長が不明である場合とした. 調査項目は, 患者背景, VCMの投与量・トラフ値(投与開始・用量変更後4回目投与前以降であり, 定常状態に達していると推定される症例のみ)とした. 腎機能評価にはSchwartz式を用い, 薬物動態に関するパラメータは橋本ら(日本小児臨床薬理学会雑誌 第30巻 第1号2017年)が発表しているパラメータを使用した. トラフ値とAUCの相関性についての解析はスピアマンの順位相関係数を用い有意水準を5%とした. 統計解析ソフトウェアにはJMP[®]Pro12.2.0を用いた.

結果

VCM使用延べ症例数は190例, 血中濃度ポイントは411点であった. 性別は男児が127名, 女児が63名であった. 年齢, 身長, 体重, 血清クレアチニン, eGFRの中央値(四分位範囲)はそれぞれ4歳(1–10), 101 cm(72–131), 15 kg(9–27), 0.24 mg/dL ($0.19\sim 0.32$), 111 mL/min (84–139)であった. 全年齢における投与量, トラフ値, AUCの中央値は 64 mg/kg/day , $10.7\mu\text{g/mL}$, $397\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, 年齢ごとでは2～12か月で 60 mg/kg/day , $13.4\mu\text{g/mL}$, $457\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 1～6歳で 70 mg/kg/day , $10.3\mu\text{g/mL}$, $336\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 7～12歳で 67 mg/kg/day , $9.0\mu\text{g/mL}$, $401\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 13～15歳で 58 mg/kg/day , $12.4\mu\text{g/mL}$, $484\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった. 全年齢におけるトラフ値とAUCの相関係数 ρ は0.44($p<0.0001$)であった. また2～12か月, 1～6歳, 7～12歳, 13～15歳の年齢ごとにおける相関係数 ρ はそれぞれ0.36($p=0.0013$), 0.51($p<0.0001$), 0.28($p=0.0021$), 0.037($p=0.83$)であった.

結論

小児患者におけるVCMのトラフ値とAUCは有意な相関が認められ, 年齢ごとでは13～15歳においては相関が認められなかったものの, 1～6歳においては他の年齢と比較してやや強い相関が認められた. 今後さらにトラフ値とAUCの有用性についての検討を積み重ね, 目標トラフ値の推定を目指していきたい.

プレナリーセッション

小児 AMR 対策事業に協力する前の小児初期救急施設における
内服抗菌薬処方割合と処方医師プロフィールとの関係木村 誠¹⁾, 石橋 和人²⁾, 宍戸亜由美³⁾, 笠井 正志³⁾, 野津 寛大⁴⁾, 石田 明人²⁾1) 神戸こども初期急病センター薬事グループ, 2) 神戸こども初期急病センター小児科,
3) 兵庫県立こども病院, 4) 神戸大学大学院医学研究科小児科学分野 こども急性疾患学部門

背景

平成30年5月, 神戸こども初期急病センターは平成29年度厚生労働省科学研究官入班「小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究」の薬剤耐性菌対策事業の協力機関となる。当センターは, 神戸市医師会, 神戸大学などの協力のもと運営され, 所属の違う医師が平成29年度は105名(事業団34名, 医師会41名, 大学30名)勤務している。

目的

薬剤耐性菌対策事業に協力する前の当センターにおける内服抗菌薬処方の実態を把握する目的で下記について調査する。

1. 来院患児数に対する内服抗菌薬処方の割合
2. 医師所属別の内服抗菌薬処方の割合
3. 医師年代別の内服抗菌薬処方の割合

方法

調査期間は事業に協力する前の平成29年4月1日から平成30年3月31日までとした。調査期間に来院した患児を対象に内服抗菌薬(CDTR-PI, CAM, AMPC, TFLX, FOM)の処方件数を集計し, 来院患児数に対する割合を調査した。また, 医師所属別(事業団, 医師会, 大学)および医師年代別の内服抗菌薬処方割合を調査した。

結果

調査期間に来院した患児は28,674名であった。内服抗

菌薬の処方割合は7.2%(2,051件)であった。医師所属別に分類した内服抗菌薬処方割合は, 事業団5.4%(660件/12,267名), 医師会12.5%(1,150件/9,186名), 大学3.3%(241件/7,221名)であった。医師年代別に分類した内服抗菌薬処方割合は, 20代2.6%(3件/117名), 30代4.1%(453件/10,935名), 40代4.9%(580件/11,958名), 50代28.4%(673件/2,366名), 60代10.4%(342件/3,298名)であった。

考察

当センターにおける内服抗菌薬の処方割合は7.2%であった。厚労省研究官入班によると全国の夜間急病センターにおける内服抗菌薬処方割合は10-13%程度であるというデータが出ており, 全国平均と比べると低値を示した。しかし, 職種別に分類すると医師会の内服抗菌薬処方割合は12.5%と全国平均と近い値となった。また, 年代別に分類すると50代を境に内服抗菌薬の処方割合が増えることが分かった。特に50代医師会の内服抗菌薬処方割合は30.7%(666件/2,167名)と全国平均の約3倍と高い値になった。開業医に対する抗菌薬適正使用に向けた教育的な介入は必要と考えられ, 当センターのような多くの医師が勤務する施設での介入効果は地域に広がる可能性があると考えられる。兵庫県立こども病院と連携し, 兵庫県版小児AMR対策“HAPPY Trial”の実施が始まった。このトライアルの結果が全国547施設ある小児一次救急医療施設に広まるように今後の調査結果も発信していく予定である。

一般演題

小児年長児における抗ヒスタミン薬の用量に関する検討

鈴木 亮平, 相良 長俊, 青田 明子, 赤司 賢一, 勝沼 俊雄

東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科

背景

アレルギー疾患患者は増加している。小児においても同様であり、特にアレルギー性鼻炎においては患者数の増加のみならず、発症の低年齢化が報告されている。本邦ではアレルギー鼻炎に対し、第一選択の対症療法として抗ヒスタミン薬がよく使用される。近年は、脳内移行性の低い第二世代抗ヒスタミン薬が主流であり、毎年のように新製品が上市されている。ただし、小児においては体重や年齢による区分が細かく、また製品ごとに用法用量が異なるため、時に処方は困難となる。

目的・方法

今回われわれは成人用量と同等に扱われている年齢に着目し、各製剤の比較を行った。

結果

使用量が成人用量と同等となる年齢で分類すると、7

歳以上が4剤、12歳以上が3剤、11歳以上が1剤、15歳以上が3剤であった。ただし、成人の定義が不明瞭な薬剤もあり、今回の検討からは除外した。

この内、4剤（セチリジン塩酸塩、ロラタジン、オロパタジン、ベポタスチンベシル酸塩）は7歳以上を成人と同等に扱っていた。成人と同様のPK試験が行われていたのは3剤で、1剤は外国人データで代用されていた。

考察

小児で成人と全く同様のPK試験が実施されることは少なく、実効性の難しさが推測された。一方で、診療する立場からではできるだけ単純な用量設定が望ましい。今後は小児の薬剤開発を医療側も支援できるよう、小児領域、特に年長児における薬剤開発の体制整備・効率化が望まれる。

一般演題

小児における誤飲の現状調査と子守り袋[®]を活用した
誤飲防止活動についての検討報告田島 亮¹⁾, 長沼 未加²⁾, 高橋 渉²⁾

1) クオール(株) クオール薬局原木中山店, 2) クオールアカデミー・教育研修部

目的

2017年の「家庭用品等に係る健康被害 病院モニター」公表データによると小児の誤飲事故件数は640件であった。その内訳をみると医薬品は92件（14.4%）であり、タバコの147件（23.0%）に次いで第2位であった。依然として医薬品の誤飲は高い割合を占めたままである。医薬品適正使用の観点から、われわれ薬剤師はより一層、患者に対する知識の啓発や有効な誤飲防止策を検討する必要があると考える。そこでタキガワ株式会社より販売されているチャイルドレジスタンス機能のあるチャック付袋である「子守り袋[®]」に着目した。本発表では、医薬品誤飲の現状調査と子守り袋[®]を活用した際の有効性について報告する。

方法

2019年6月20日から2019年6月30日の期間内で、クオール(株)に勤めており未就学児をもつ社員120名（内、薬剤師79名、医療事務41名）を対象に無記名のアンケート調査を行った。事前に子守り袋[®]を配布し、袋を開封することができるかどうかのチェックを実施してもらった。

アンケートでは、I) 誤飲の現状調査およびII) 子守り袋[®]の有効性について確認した。I) 誤飲の現状調査では①過去1年間における誤飲発生の有無、②誤飲内訳調

査を確認し、II) 子守り袋[®]の有効性の検証のため①開封方法説明前の開封の可否、②開封方法説明後の開封の可否、③使用感、④問題点を聞き取った。

結果

対象者120名の内、112名（回答率93.3%）の回答が得られた。I-①誤飲発生件数10件（8.9%）、I-②医薬品誤飲は1件（0.9%）であった。II-①は7件（6.2%）であったが、II-②は26件（23.2%）であった。開封方法説明の有無に関わらず3歳未満で開封できた小児は0件であった。

考察

現状調査結果では、医薬品の誤飲件数が低い数値を示した。この原因の1つには医療機関に従事するスタッフのみを対象としたことが起因している可能性がある。しかしながら、ほとんどの小児で子守り袋[®]を開封することができない為、誤飲防止の一助となる可能性も示唆された。併せて、一度開け方を覚えてしまうと誤飲防止効果が下がることも分かった。

これからも医薬品による事故を防ぐため、チャイルドレジスタンス容器の普及や保管方法の指導に注力したい。

一般演題

アレルギー予防を目的としたスキンケア方法を出産時に母親へ教育する効果検討

近藤佳代子^{1,3)}, 望田 るみ^{2,3)}, 塚本 久之¹⁾, 山脇 一夫³⁾,
柘植 郁哉³⁾, 吉村 俊和⁴⁾, 近藤 康人⁵⁾

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 八千代病院看護部,
3) 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,
4) 社会医療法人財団新和会 八千代病院産婦人科, 5) 藤田医科大学ばんだね病院 総合アレルギーセンター小児科

背景・目的

乳児期のアトピー性皮膚炎は、その後のアレルギーマーチへの危険因子であることが示唆されている。新生児早期のスキンケア導入によりアレルギーマーチの進展を抑制する研究が行われているが、一般への周知はまだ不十分であり、正しい手技を理解している母親は少ない。

本研究では、アレルギー疾患発症予防を目的としたスキンケア方法を出産直後から母親に教育する効果についてアンケートを用いて検討する。

方法

調査期間 (2019/3-2019/5) に出産目的で入院した母親に対して、お肌を刺激しない方法、石鹸の選び方、入浴方法、保湿剤の選び方と保湿の仕方などについて記載したパンフレットを作製配布した。

1ヶ月健診時に、パンフレットで紹介した内容の実施率と児の肌状態についてアンケートを行い解析した。

結果

対象者は83名で、パンフレットの配布率は99%であった。1ヶ月健診受診率は100%で、アンケートを記入してくれた母親は49名で59%であった。

母親の63%、父親の48%、第2子以降の場合は兄弟の28%がなんらかのアレルギー疾患を有しており、最も多

いのは花粉症で66%であった。新生児期からのスキンケアでアレルギー予防ができることについては39%しか認知されておらず、13%の母親が将来の児のアレルギーについて不安を感じていることが分かった。

配布したパンフレットの内容について、大変分かりやすかった、まあまあ分かりやすかったとの回答は100%だった。

57%の母親がパンフレットを読んでスキンケアを実践してみたいと思い、紹介したとおりに実践できたのは15%で、一部実践できたのは67%だった。

実践度と1ヶ月健診時の児の湿疹の発生については正相関関係があり、スキンケアを実施することで乳児湿疹を抑制できた ($r=0.49$)。

考察

遺伝的因子を持つ児は半数以上であり、予防について教育する必要性は高いと思われる。出産直後から母親への介入は、出産時の疲弊や慣れない育児の開始により難しいと考えられたが、今回作成したパンフレットは、産後の母親にとって理解しやすい内容となっており、実際にスキンケアに取り組む動機づけとして活用できる。早期に始めることで乳児湿疹を予防でき、将来のアレルギー予防に貢献できる可能性が示唆される。

一般演題

実臨床小児患者でのアトモセチン血中濃度推移

山崎 浩史¹⁾, 清水万紀子¹⁾, 野津 祐貴¹⁾, 吉田さやか²⁾

1) 昭和薬科大学, 2) 奈良県総合医療センター

注意欠陥／多動性障害治療薬アトモセチンは、主にチトクロムP450 (P450) 2D6により水酸化体に代謝され、さらにグルクロン酸抱合される。P450 2D6遺伝子多型が日本人小児患者の血中アトモセチン濃度に及ぼす影響の詳細は明らかではない。本研究では本薬添付文書情報を参考に、P450 2D6遺伝子型を判定した日本人小児患者の血漿中アトモセチン濃度を明らかにすることを目的とした。日本人小児33名(6-15歳)のP450 2D6遺伝子型はポリメラーゼ連鎖反応および制限酵素断片長多型法およびTaqman法により判定した。血中アトモセチンおよび水酸化体濃度は高速液体クロマトグラフ質量分析計を用いて測定した。調べた範囲にて、本集団の日本人小児はP450 2D6*1, *2, *2-2, *5, *10, *36

または*10-36を有しており、酵素機能欠損型患者は存在しなかった。アトモセチンの最終投与後1-13時間の1点血中アトモセチンおよびその代謝物濃度は約10-2,000 nMであり、水酸化代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体として存在した。酵素機能中間型患者のうちP450 2D6*10-36/*10-36または*36/*10-36を有する患者の血中アトモセチン濃度は、水酸化体濃度に比較して高値を示した。以上のことから、P450 2D6酵素活性の低下をもたらす変異型遺伝子をホモ接合体で有する場合に、患者血漿中アトモセチン濃度が高値を示すことが推定され、臨床上注意深い観察が重要であると推察された。

一般演題

神経芽腫治療薬としてのイソトレチノインの安全性調査と 未承認薬問題解決の方策

牧本 敦^{1,3)}, 斎藤 雄弥¹⁾, 横川 裕一¹⁾, 松井 基浩¹⁾, 山岡 祥子¹⁾,
田中 克侑¹⁾, 森 尚子^{1,4)}, 石丸 紗恵^{1,5)}, 森川 和彦³⁾, 湯坐 有希¹⁾

- 1) 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科, 2) 東京都立小児総合医療センター検査科,
3) 東京都立小児総合医療センター臨床試験科, 4) 赤羽在宅クリニック小児科,
5) 国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門

イソトレチノイン (RA) は、ビタミンA誘導体の内服薬であり、米国では尋常性痤瘡の適応で製造販売承認されている。1980年代から、*in vitro*で神経芽腫細胞の成熟・分化を促進することが示され、高リスク神経芽腫を対象とした米国の第3相試験で検証されたRA内服6ヵ月間の維持療法の優越性（無イベント生存率46% vs 29%, $p=0.027$ ）により、標準治療の一部と見なされている。日本では未承認薬であるため、患者希望に基づく薬剤個人輸入と治療が全国的に行われている。しかし日本人の公表臨床データは著しく少ない。

RAの未承認薬問題解決のため、10年以上にわたり日本小児血液・がん学会や患者会から厚労省「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望が繰り返し提出されているものの、欧米の薬事承認がなく、上記の第3相試験以外の医学的根拠に乏しいため、現在まで行政的な対応はなされていない。このような状況を打破するため、当院では、RAによる維持療法を先進医療Bとして実施するプロジェクトを進めている。その第一歩として、2009年の開院以降、当院においてRAを使用した神経芽腫患者の診療録記載に基づく安全性調査を実施した。

対象患者は12例（男10，女2），RA投与開始時の年齢中央値3歳（1～9歳），RA投与レジメンは欧州型（30–40 mg/m²/日，連日12ヵ月間）11，米国型（160 mg/m²/日×14，28日周期，6ヵ月間）1であった。RAと因果関係の否定できなかった有害事象は，皮膚乾燥5，口唇炎3，AST/ALT上昇6，高カルシウム血症1で，いずれもグレード1であった。皮膚症状は治療開始初期で目立つものの，保湿剤等のケアにより1～2ヵ月で改善する傾向にあった。2例が腫瘍の増悪のため，1例が服薬拒否により，それぞれ内服中止となったが，9例は予定された期間の内服を完了できた。RA投与開始からの観察期間中央値52ヵ月（21～94ヵ月）で，9例が生存，うち7例は再発なく生存中である。

RAによる維持療法の臨床試験を先進医療Bや医師主導試験で実施したとしても，製造販売元に開発意図がない以上，わが国で承認を得ることは極めて困難である。しかしながら，個人輸入による治療が多数行われている現状を鑑みると，この治療を必要な患者さんに合法的に提供するため，かつ，安全性と有効性のデータを蓄積するため，先進医療Bとして実施することには十分な正当性があると考え，臨床試験の実施に向けて準備している。

一般演題

旭川市夜間小児一次救急における経口抗菌薬処方状況

中嶋 雅秀^{1,2)}, 諏訪 清隆^{1,3)}, 吉河 道人^{1,4)}, 久保田知樹^{1,5)}, 岩崎 郁美¹⁾,
 小倉 克彦¹⁾, 菊池 浩一¹⁾, 金 竜一¹⁾, 坂田 葉子¹⁾, 佐々木一弘¹⁾, 杉本 昌也¹⁾,
 高木 朗¹⁾, 土田 晃¹⁾, 飛世 千恵¹⁾, 長野奈緒子¹⁾, 三浦 純一¹⁾, 山本美智雄¹⁾,
 伊藤 善也⁶⁾, 佐竹 明⁷⁾, 津田 尚也⁸⁾, 吉田 真⁹⁾

- 1) 旭川小児科医会, 2) 市立旭川病院, 3) 旭川赤十字病院, 4) 国立病院機構旭川医療センター,
 5) 道北勤医協一条通病院, 6) 日本赤十字北海道看護大学, 7) 町立中標津病院,
 8) 津田こどもクリニック, 9) 日鋼記念病院

背景

薬剤耐性 (AMR) 対策が世界的な課題となっている。日本のAMR対策アクションプラン¹⁾では、成果指標の1つに、2020年の経口セファロスポリン・フルオロキノロン・マクロライド系抗菌薬の使用量を2013年の半分の水準にするという項目が掲げられ、地域でも抗菌薬適正使用に関する取り組みが求められている。

旭川市では、2014年4月1日から、夜間小児一次救急を集約化し、市立旭川病院で22時までの小児一次救急を行っている。旭川小児科医会（おもに地域の開業医）と協力医が、全ての診療を担当しており、ここでの経口抗菌薬処方状況は、地域小児科での経口抗菌薬処方状況を反映したものといえる。

本地域小児科での経口抗菌薬処方状況を評価する目的で調査を行った。

対象・方法

2014年4月1日から2019年3月31日の5年間に、夜間小児一次救急を受診した小児を対象に後方視的に調査を行った。診療録を基に、診断病名、処方された経口抗菌薬の種類などを調査した。

結果

調査期間内にのべ25,742件の患者受診があり、抗菌薬

の処方率は、2014年度15%から2018年度9%に減少していた ($p<0.01$)。抗菌薬の分類では、2014年度はペニシリン系17%、セファロスポリン系59%、マクロライド系20%であったものが、2018年度はペニシリン系31%、セファロスポリン系54%、マクロライド系12%と、マクロライド系の割合は減少していたが、セファロスポリン系は過半数で横ばいであった。抗菌薬が処方された患者の診断病名は、ほとんどが気道感染症（溶連菌感染症を含む）もしくは中耳炎であった。

考察

今回の調査期間の5年間で、経口抗菌薬処方率は約4割減少していた。特にマクロライド系は処方実数・割合ともに大きく減少していた。一方、セファロスポリン系では、処方実数は減少していたものの、処方抗菌薬の過半数を占める状態が続いており、さらなる改善の余地があると考えられた。

参考文献

- 1) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2016-2020. 厚生労働省.
 [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf]

一般演題

当院における抗インフルエンザ薬の使用実態調査 — 2018年度—

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) 京都きづ川病院診療技術部薬剤部門, 2) 京都きづ川病院小児科

背景・目的

季節性インフルエンザの多くは自然軽快する疾患であり抗インフルエンザ薬の投与は必須ではないとされている。しかし, 2017年度の京都きづ川病院・クリニック(以下当院)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%)に抗インフルエンザ薬が処方されていた。そこで, 当院における2018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のうち保護者の希望により抗インフルエンザ薬が処方される頻度について調査した。

方法

2018年4月1日から2019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, または臨床的にインフルエンザと診断された患者を対象とした。調査項目は, 年齢, 性別, 体重, 使用された抗インフルエンザ薬, 来院日体温, 医師によるインフルエンザの自然経過と投薬に関する説明の有無, 抗インフルエンザ薬処方希望の有無などを電子カルテにて調査した。

結果

迅速検査結果はA型陽性315名, B型陽性11名であった。

また, 臨床診断のみでインフルエンザと診断された患者は128名であった。インフルエンザと診断された454名中299名(65.9%)に抗インフルエンザ薬が処方されていた。抗インフルエンザ薬の内訳はオセルタミビルD.S.131件(43.8%), ラニナミビル123件(41.1%), オセルタミビルカプセル15件(5.0%), バロキサビルマルボキシ12件(4.0%), 麻黄湯9件(3.0%), ザナミビル6件(2.0%), ベラミビル3件(1.0%)であった。医師による説明で抗インフルエンザ薬の処方がされなかったのは154件(33.8%)であった。抗インフルエンザ薬が処方された患者のうち保護者による希望により処方がなされたのは233件(77.9%)であった。

考察

医師がインフルエンザの自然経過と抗インフルエンザ薬の必要性の有無について保護者に説明することにより, インフルエンザ処方の割合を昨年の70.2%から65.9%に減少することができた。しかし, それでも保護者の希望により処方された患者が77.3%存在した。今後, 重症化リスクの低い患者に対する抗インフルエンザ薬の適正使用に向けた活動を続けていきたい。

一般演題

インフルエンザ A (H3N2) と A (H1N1) pdm09 ウイルスに対する バロキサビル・マルボキシールとオセルタミビルの 解熱・発熱時間の比較

角谷不二雄¹⁾, 若林 伊織¹⁾, 大久保仁史¹⁾, 藤保 洋明¹⁾, 杵渕 貴洋²⁾

1) 富良野協会病院小児科, 2) 富良野協会病院臨床検査科

背景

バロキサビル・マルボキシール (BM) はオセルタミビル (O) に比べ有意なウイルス力価低下をもたらすが、実臨床の報告は乏しい。

方法

2018年12月から19年5月に当科を受診し、迅速検査でインフルエンザと診断された0-18歳の508例中486例がA型、22例がB型陽性。A型290例を迅速検査で亜型に分類。このうち体温記録を郵送回収でき、発熱48時間未満にBMあるいはOが投与され、投与時に発熱を認めた131例が対象。BMとOの解熱時間 (投与-解熱) と発熱時間 (発熱-解熱) を比較した。Kaplan-Meier法、単変量Log-rank法 (u)、多変量Cox回帰分析 (m) を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

O投与: 59例 (median 5.1歳 [IQR 3.3-6.9]), AH3が30例でAH1が29例。BM投与: 72例 (9.3歳 [7.5-10.8]) でAH3が30例でAH1が42例。両群に有意な年齢差 ($P < 0.001$) を認めた。A型全体の解熱時間はO群: median 27.5時間 (95% CI 21.0-32.0), BM群: 22.0時間 (20.2-

-24.0), (u) $P = 0.012$, (m) ハザード比 0.64 (95% CI 0.44-0.94 $P = 0.023$) でともに有意差あり。AH3の解熱時間はO群: 25.0時間 (21.0-39.0), BM群: 22.9時間 (18.0-29.5), $P = 0.217$, 0.91 (0.47-1.74 $P = 0.774$) で差なし。AH1の解熱時間はO群: 28.0時間 (21.0-33.5), BM群: 21.8時間 (20.2-24.0), $P = 0.036$, 0.58 (0.33-1.01 $P = 0.052$) と (m) でわずかに有意差なし。A型全体の発熱時間はO群: 48.0時間 (44.0-53.2), BM群: 41.3時間 (35.8-45.0), $P = 0.001$, 0.66 (0.45-0.98 $P = 0.038$) でともに有意差あり。AH3の発熱時間はO群: 44.5時間 (39.0-53.8), BM群: 44.7時間 (34.0-51.2), $P = 0.267$, 0.95 (0.50-1.80 $P = 0.865$) で差なし。AH1の発熱時間はO群: 50.0時間 (45.0-54.0), BM群: 40.5時間 (35.5-45.5), $P = 0.001$, 0.59 (0.33-1.03 $P = 0.061$) と (m) でわずかに有意差なし。

結論

解熱・発熱時間を指標とした評価で、BMはOに比べA型全体で有意な効果を認めたが、AH1では多変量解析でわずかに有意とはいえなかった。AH3ではBMとOの効果に差はなかった。

一般演題

乳児生ワクチン接種を安全に行うための取り組み —母体投与された生物学的製剤の影響を回避するために—

鈴木 秀明¹⁾, 佐藤 寛子¹⁾, 伊藤 有美¹⁾, 近藤 洋一¹⁾, 滝本 典夫¹⁾,
足立 守¹⁾, 平井 雅之²⁾, 三原 由香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

背景

当院では、妊娠中の使用薬剤が胎児に及ぼす影響について、不安を抱く妊婦やその家族を対象に相談・カウンセリングを行っている。近年、基礎疾患を有する妊婦が薬物療法を継続して出産する事例が増加しており、また、小児科領域においても、医師から児への使用薬剤に関する相談を応需する機会が散見される。そのような状況下、小児科医から生物学的製剤を継続使用していた母体から出生した乳児へのワクチン接種の可否に関する相談を応需した。今回、この症例に対応する中で見えてきた乳児のワクチン接種における問題点と、その対策を行ったので報告する。

症例

妊娠中に抗TNF α 製剤であるアダリムマブを使用していた母親から出生した児へのロタウイルスワクチン接種の可否について、小児科医師より問合せを受けた。母親は妊娠中に薬剤による胎児リスクについて説明を受け、理解されていたが、児のワクチン接種についての詳細な説明は受けていなかった。抗TNF α 製剤を使用した母体から出生した児において、BCGワクチンの接種による死亡の1症例が報告されていることと、「全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」を基に、医師と協議しロタウイルスワクチンの接種は回避すべきと結論づけた。

問題点

- ① 抗TNF α 製剤使用中の母親に対して、児のワクチン接種に関する十分な教育ができていない
- ② ワクチン接種をする児の母親の薬歴を把握する体制が整っていない

対策

- ① 薬剤師により、抗TNF α 製剤使用中の妊婦に対して、説明用紙を用いて、継続治療の必要性和産後のワクチン接種に関する教育の実施
- ② a) 助産師により、母親の使用薬剤の確認と母子手帳の予防接種欄に薬剤ラベルを貼付
b) 小児科医師により、出産時に母親の薬歴情報を児のカルテに掲載

考察

今回の対策を行う事で、妊娠期から児のワクチン接種時期まで、医療従事者としては、母親の使用薬剤情報を継続的に把握することができると同時に、母親と児においては、ワクチン接種を含め安全な薬物療法を受けることができる考える。

結語

安全な児へのワクチン接種には、漏れのないスクリーニングが必須であり、小児科、産婦人科そして薬剤部が連携することが必要である。

一般演題

小児がん化学療法に適応したレジメン管理システムの構築

門野 愛美, 松本 浩明, 石部由利子, 益本 周治, 高柳 和伸

倉敷中央病院薬剤部

目的

倉敷中央病院では、2016年度よりレジメン管理システム（CROSS[®]）を導入し、紙ベースの運用から電子化へ移行させてきた。導入時のCROSS[®]は、体表面積算出機能等において成人用に標準設定されているシステムであり、小児がん化学療法への適応が困難な状態であった。今回、小児がん化学療法にCROSS[®]を適応させるため、改修・構築を行ったので報告する。

方法

以下、1～4についての改修・構築を行った。

1. 体表面積算出機能は成人用（Du Bois式）のみであったため、小児用の体表面積算出機能を追加。
2. 用量において成人との有効桁数の違いを考慮し、薬品マスターを設定。
3. 体重別（例：10 kg未満と10 kg以上）、年齢別（例：10歳未満と10歳以上）で規定されるレジメンに対応できるように登録。
4. 日程変更の多い髄注を単独レジメンとして登録。

結果

小児がん化学療法のレジメンについて2018年6月より

電子化へ移行を開始した。2019年6月の時点で、167のレジメンの登録が完了し、運用を行っている。

運用実施後に、患者への影響、運用上の支障は認められなかった。

考察

小児がん化学療法は、疾患やリスク分類に応じて投与方法が決められており、また、年齢や体重等の条件に応じた標準投与量が設定されている。そのため、患児に安全に投与するには、小児がん化学療法に関する専門的な知見と慎重な確認作業が求められる。

今回、CROSS[®]を用いて電子化することで、複数の条件に合うようなレジメンを簡潔に選択できる仕組みを構築することができた。それにより、医師のレジメンオーダーの効率化、薬剤師の処方監査の効率化が図れたと考える。また、投薬における過誤は起こっておらず、安全性についても向上したと考える。

今後も多種多様の小児がん化学療法レジメンに対応できるように、検証と構築を重ねていくことが必要と考えている。

一般演題

新生児集中治療室でのポイント集導入における病棟薬剤業務の効率化

半井 春香, 松田 璃沙, 喜田 孝史, 松井 尚美, 別府 博仁, 山下 大輔, 本田 芳久

国立病院機構京都医療センター薬剤部

背景・目的

新生児集中治療室 (NICU) の患児は、在胎週数・母体の疾患や使用薬剤の影響・臓器や防御機構の未熟性・成長過程などの要素から治療においてきめ細やかな配慮が必須であり、薬剤師の病棟薬剤業務にも熟練度が求められる。そのため、NICUでの病棟薬剤業務に初めて携わる薬剤師にとって介入すべき項目の把握が容易ではなく、情報収集を行う上で多大な時間を要しているのが現状である。京都医療センターでは2018年8月に、NICUでの業務に初めて関わる薬剤師の情報収集の効率化と、確実に確認すべき項目 (母体の疾患や使用薬剤、在胎週数、必要な治療が開始されているか、日齢ごとに不足しがちな電解質、糖速度、アミノ酸量、必要輸液など) の統一化を目的にポイント集を作成した。今回、このポイント集導入により業務の効率化と確実な指導・医療者への情報提供ができたかを評価したので報告する。

期間・方法

2018年9月～2019年3月までに入院したハイリスクの患児10名を対象とした。ポイント集導入前 (5名) と導入後 (5名) の薬剤師の情報収集に要した時間や確認事

項を抽出し、日齢0のカルテより比較した。

結果

情報収集に要した時間はポイント集導入前平均54.2分に対し、導入後平均29.6分と短縮が見られた。確認事項の漏れは導入前では3件、導入後では0件と確実に業務が行われていることが分かった。また、母体に使用した薬剤による患児への影響等、患児の背景を踏まえた情報を他の医療者に提供できた。

考察・今後の展望

ポイント集使用により確認すべき項目が明確化したことで、情報収集の効率化が向上したと考える。また、病状の全体像が把握できるようになり、新生児の病態や薬物治療への理解度が向上したと考える。

今後はさらなる効率化を図るため、かつ、情報収集を確実にするため、ポイント集から確認すべき点をチェック項目形式にまとめたテンプレートを作成していく予定である。また、ポイント集ではフォローできない個別の事例については、確認事項を追記するなどポイント集の継続・改訂についても行っていきたい。

一般演題

薬剤師による小児科クリニカルパスの抗菌薬変更に対する介入効果

谷口麻由加, 伊藤 俊和, 上田 覚, 三宅 麻文, 尾上 雅英

公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院

背景・目的

小児呼吸器感染症は年齢によって原因微生物が異なり、重症度や臨床症状などを考慮し適切な抗菌薬を選択することが重要である。

当院小児科では、「気管支炎・肺炎」のクリニカルパス（パス）適用症例における静注抗菌薬の第一選択としてフロモキシム（FMOX）を多く使用していたため、小児呼吸器感染症診療ガイドラインに基づき2018年6月にパスの見直しを行い、静注抗菌薬の第一選択としてセフトキシム（CTX）を医師へ提案し変更となった。

今回、パス介入前後での治療効果・安全性・薬剤費に対する影響を検討した。

方法

一般的な小児感染症の閑散期である2017年7～8月（FMOX群）と2018年7～8月（CTX群）の各2ヵ月間に当院小児科で「気管支炎・肺炎10 kg」および「気管支炎・肺炎15 kg」のパスを適用しFMOXまたはCTXを使用した入院患者を対象とした。対象患者の年齢、体重、鼻腔培養から検出された菌種、使用した静注抗菌薬とその投与量、AST・ALT、発疹の有無、WBC、CRP、体温、在院日数について電子カルテにて後方視的に調査を行い、さらに薬剤費の比較検討を行った。

結果

パス適用患者は2017年度；128件、2018年度；104件であり、そのうち対象患者はFMOX群；95件、CTX群；53件であった。両群とも患者背景（年齢・体重）に有意差はなかった。また、鼻腔培養から検出された上位3菌種はインフルエンザ桿菌、ペニシリン感受性肺炎球菌、モラクセラ属であった。FMOXまたはCTXの投与量は100～120 mg/kg/dayであり、肝障害や発疹など抗菌薬投与による副作用発現は両群とも認めなかった。

平均在院日数はFMOX群；5.6日、CTX群；5.7日、平均抗菌薬投与日数はFMOX群；5.2日、CTX群；5.5日であった。なお、治療成功例のWBC・CRP・体温は両群で同様の推移を示した。そして、平均薬剤費はFMOX群；11,424円／人からCTX群；6,775円／人に減少した。

考察

薬剤師のパス介入により、副作用発現や在院日数に影響を及ぼすことなく約4,600円／人の薬剤費を削減できた。また、気管支炎・肺炎に対する静注抗菌薬は、鼻腔培養から検出された上位3菌種に感受性良好なCTXが推奨されることが示唆された。

ただし、CTXはFMOXよりも抗菌スペクトルが広く、今後は耐性菌出現抑制にもさらに薬剤師が介入していくべきだと考える。

一般演題

HPV ワクチンを接種した 15 歳の妊婦の 1 例

田中 敏博

JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科

症例

15歳，女性

主訴

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種希望

既往歴

特記すべき事項なし

妊娠・出産歴

G1 P0，妊娠8週

現病歴

妊娠8週で悪阻のため産科に入院した際，保護者より小児科にHPVワクチンの接種希望の意思が伝えられた。

経過

第III相臨床試験のデータより，接種が受胎能，妊娠および出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はないことを確認したが，妊婦への接種を推奨はしない旨の各所よりの提言も把握した。また，出産（予定日：3月27日）を待ったのでは，定期接種として費用補助を受けられる高校1年生相当の時期を逸して任意接種として有料となって，大きな経済的負担が生じ得ることも考慮された。これらを基に産科医と協議し，接種に向けて前向きに対応していくべきとの結論に達した。本人および保護者に

説明をして了解を得た上で，20XX年9月26日（妊娠14週0日）に第1回目のHPVワクチン（ガーダシル[®]/MSD）の接種を行った。続いて第2回目を11月21日（妊娠22週0日）に，第3回目を翌20XX+1年の3月19日（妊娠38週6日）に接種した。妊娠期間は母子共に順調に経過。4月2日（在胎40週6日），正常経膈分娩で女兒を出産した（体重3130g，身長49.2 cm，胸囲32.0 cm，頭囲31.0 cm）。現在，生後3か月で，順調な発育・発達である。

考案

HPVワクチンは，積極的勧奨接種の差し控えとなっていること，通常は初交前の接種を念頭に置いていること，妊婦は接種要注意者に該当すること等が慎重となるべき要点であった。一方，子宮頸がん予防の目的での接種の希望があること，妊婦への接種の安全性は確立していないが有害である傍証もないことを理解されていること，出産後では任意接種となって高額な費用を要することとなる可能性が高いこと等は，接種のための促進要因であった。

結語

15歳の妊婦にHPVワクチンを接種した。無事に出産に至り，母児共に健康であるが，引き続き慎重な経過観察が不可欠である。HPVワクチンが適正に接種されていくためにも，そのあり方について見直す勇気を社会全体として持つべきである。

一般演題

L-アスパラギナーゼの溶解液変更により筋肉内注射時の疼痛が軽減した1症例

蔵満 友美¹⁾, 長郷あかね^{1,2)}, 田渕 知佳¹⁾, 兼重 晋¹⁾, 緒方憲太郎^{1,2)}, 神村 英利^{1,2)}

1) 福岡大学病院薬剤部, 2) 福岡大学病院薬剤部実務薬剤学

緒言

L-アスパラギナーゼ (L-asparaginase: 以下, L-ASP) は急性白血病, 悪性リンパ腫に対して適応を有している。また, 大腸菌由来の高分子酵素蛋白製剤であり, ショック, アナフィラキシーを起こすことがあると報告されている。L-ASPは静脈内注射 (intravenous injection: 以下, IV) または筋肉内注射 (intramuscular injection: 以下, IM) での投与が可能であるが, ショックなどの過敏症はIV時に頻度が高いとされているため, 福岡大学病院 (以下, 当院) 小児科ではほとんどの症例がIMで実施されている。しかし, L-ASPのIM時には疼痛が強く, 多くの小児患者において肉体的, 精神的な苦痛となっている。L-ASPの添付文書には, IM時, L-ASP 5000K.U. 当たり日局注射用水または5%ブドウ糖液0.5~1.0 mLに溶解することとされており, 当院では日局注射用水を用いている。現在, 本邦において, L-ASPのIM時の溶解液の違いによる疼痛軽減に関する小児症例の報告はない。今回, 溶解液を日局注射用水から5%ブドウ糖液へ変更することで, 疼痛軽減を図ることができたので報告する。

症例

10歳, 男児。137.8 cm, 35.3 kg, 体表面積1.162m²。既往歴, アレルギー歴なし。9歳時にB前駆細胞リンパ球性白血病 (BCP-ALL) と診断され, JPLSG ALL-B12

プロトコルに準じてL-ASPを含む化学療法を開始した。寛解導入療法 (L-ASP: 8回投与) にてL-ASPのIM時に強い疼痛の訴えがあったため, 再寛解導入療法 (L-ASP: 4回投与) 前に疼痛軽減のため投与方法について検討を行った。通常, 当院の小児科ではL-ASP投与60分前にリドカイン・プロピトカインクリームを塗布して投与を行っている。リドカイン・プロピトカインクリームを塗布することで注射針穿刺時の疼痛緩和は得られるが, 薬液注入時の疼痛を軽減することは困難であり, 多くの小児患者において薬液注入時に疼痛の訴えが強い。注射用水で溶解した薬液の浸透圧比が低いことが薬液注入時の疼痛の原因として考えられたため, L-ASP投与時の溶解液を注射用水から5%ブドウ糖液へ変更することを医師へ提案した。

結果

Face scale (以下, FS) (FS0: 痛みなし, FS1: わずかに痛い, FS2: もう少し痛い, FS3: さらに痛い, FS4: かなり痛い, FS5: これ以上ない痛み) を用いて溶解液変更前後の疼痛の程度を客観的に評価した結果, 注射用水で溶解時にFS4であったのが, 5%ブドウ糖液で溶解時にはFS1まで疼痛軽減を図ることができた。また, FSスコアは投与者によらず同じであり, 溶解液変更後も注射部位反応など新たな副作用の発現は認めなかった。

一般演題

薬剤師による小児慢性疾患患者の成人移行支援に向けた
現状調査と介入事例の報告

門脇美智子, 福田 葉月, 植木 智美, 加藤 隆之, 太田 友樹, 島田 美樹

鳥取大学医学部附属病院薬剤部

一般演題当センターにおける Omegaven[®]の払い出し方法

加藤千枝子, 清水 祐一, 石井美野里, 福原 悠太, 加戸奈穂美

神奈川県立こども医療センター薬剤科

背景

Omegaven[®]は欧州では一般的な ω 3系脂肪酸の補給を目的とした使用で承認されている。2018年7月には米国で小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給に対してオーファン医薬品として承認され、推奨（最大）投与量は1日体重1 kg当たり1g（10 mL）である。本邦では腸管不全関連肝機能障害症例、中心静脈栄養を施行している新生児に生じる胆汁うっ滞症例に対して用いられており、その有効性と安全性が多く報告されている。しかし、未承認医薬品であり、その入手方法は病院または患者負担による輸入がほとんどである。本剤は10 g/100 mL/ボトルに対し1回投与量は少量、入手が煩雑で高価であることから、single-dosebottleではあるが臨床現場では分注して使用することが求められている。今回は当センターでのOmegaven[®]の払い出し方法について報告する。

方法・結果

2018年10月までは薬剤科の無菌調製室で薬剤師が週に1回その週の投与分を50 mLの生理食塩液の空ボトルに分注し、Omegaven[®]のボトルの残液は廃棄していた。分注したOmegaven[®]は薬剤科の冷蔵庫で保管し、投与前日に病棟に払い出していた。生食ボトルで払い出したOmegaven[®]を病棟で看護師がクリーンベンチを使用せずにシリンジに抜き取っており感染予防の観点から不適

切と判断し、また、患者の所有物を無駄にしているという指摘を医師から受け、2018年11月から投与当日にシリンジに分注して病棟に払い出す方法に変更した。分注後の汚染を確認するため、シリンジに分注したOmegaven[®]は分注後48時間と72時間、Omegaven[®]のボトルの残液は最終分注日の翌日に細菌検査（好気・嫌気カルチャーボトル、5日間培養）を行った。細菌検査で一般細菌は検出されなかった。この結果を基にOmegaven[®]のボトルの使用期限を開封日から5日間と定めた。

考察

生食ボトルに分注して払い出していた時は病棟で看護師がシリンジに抜き取り投与していた。クリーンベンチのない病棟では一般の注射薬調製台で作業を行っており、カテーテル関連血流感染対策を考慮すると十分な配慮がなされているとは言い難かった。薬剤科の無菌調製室で投与容器であるシリンジに分注して払い出すことにより病棟での薬剤抜き取りが不要となった。病棟における薬剤取り扱い時の汚染には、輸液調製時の汚染、注射薬の混合時や側管からの注入時の汚染、ルート接続時の汚染がある。今回は輸液調製時の汚染の部分で感染予防に寄与できたと考える。また、平日に限られるが毎日分注することでOmegaven[®]の残液廃棄が減り、無駄を軽減できた。

一般演題

当院における「授乳とお薬相談窓口」の24時間運用を開始して

和田 遼子, 半井 春香, 喜田 孝史, 物部加容子, 池上 洋平,
中野 一也, 山下 大輔, 別府 博仁, 本田 芳久

国立病院機構京都医療センター

目的

近年、母乳育児の重要性が注目されている。母親に投薬が必要な場合、安易な断乳が散見され、母乳育児の継続が困難な事例も少なくない。京都医療センター（以下当院）は地域周産期母子医療センターとしての機能を持ち、多職種が介入し母乳育児を希望する母親を支援している。これまで、特定の小児科医師や小児科病棟担当薬剤師が、授乳中の服薬相談に対応してきた。しかしながら、業務上24時間対応は困難であった。そこで、当院では母乳育児推進ワーキングの一環として、2017年8月に院内の医療従事者を対象とした「授乳婦のお薬相談窓口」を開設し、電話での相談受付を開始した。さらに、同年11月より対象を患者に拡大した。今回当院での取り組みと、相談対応者に向けたアンケートを行う事で明らかにした課題を報告する。

方法

授乳婦へのお薬相談窓口開設にあたり、薬剤部内での対応マニュアルを作成した。授乳婦への投薬に対する情報収集の方法を明確にすることで、全時間帯で、全ての薬剤師が同等の対応をできる体制を目指した。また、新採用者や人事異動による転任者には随時お薬相談窓口の対応方法について説明会を実施した。さらに、お薬相談窓口の対応について、2019年6月に薬剤部内で小児科病

棟担当以外の薬剤師19名を対象にアンケート形式で理解度調査を実施した。

結果

アンケートの回答率は100%（19名/19名）であった。授乳中の服薬相談に対応できるとした薬剤師は、相談窓口対応マニュアル作成の前後で、9名（45%）から11名（60%）へ増加した。一方、マニュアル作成後も相談窓口の対応について不安が残ると回答した薬剤師が8名（40%）であった。不安の内容は、参考図書に載っていない薬剤への対応が10名と最も多く、安全と断言されていない薬剤についての不安が8名いるなど、窓口での対応ができると回答した薬剤師にも不安がある事が分かった。

考察

高齢妊娠や合併症妊娠数が増加しており、今後授乳婦の薬剤使用は増加し、相談窓口の需要は高まると予想される。理解度調査から得られた問題点の対策として、授乳禁忌の薬剤を一覧化し、参考資料に追加した。また、対応方法のフローチャートを改訂し配置した。全ての薬剤師で一貫した対応を行うべく、相談窓口対応の理解度と対応方法について定期的な確認と周知が必要と考えられる。

一般演題

小児病棟の医療スタッフ勉強会に向けた多職種アンケート調査

花野 光¹⁾, 岡田 美香¹⁾, 猿田 栞¹⁾, 成井 聡美¹⁾, 白田 有加¹⁾, 鈴木 桃子¹⁾,
 榎野 健¹⁾, 佐藤 邦義¹⁾, 山高 篤行²⁾, 清水 俊明³⁾, 荒川隆太郎¹⁾

- 1) 順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部,
 2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院小児外科・小児泌尿生殖器外科,
 3) 順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科・思春期科

背景・目的

小児病棟では薬剤に関する基本的な知識の他、小児特有の知識が必要となる。これらの知識不足によりインシデントやアクシデントを招く可能性があるため、医療スタッフの教育が重要である。順天堂大学医学部附属順天堂医院小児病棟はNICU・GCUを含め4病棟あり、現在病床数拡大を含めた病棟再編を進めている。それに伴い、医師から病棟スタッフに向けた薬の勉強会開催の要望があった。そこで本研究では、多職種アンケート調査を実施し、勉強会ニーズの把握と開催方法について検討を行った。

方法

対象は小児病棟スタッフ全85名：指導者側（医師12名、薬剤師15名）、受講者側（看護師54名、その他4名）。アンケート方法：複数選択形式。アンケート項目の選定：医師・看護師・薬剤師からの意見と書籍（参考文献）の目次を用いた。

結果

支持率は「小児病棟における薬のインシデント・アクシデント事例について」が全体で65%（指導者側81%、受講者側57%）で最も多かった。受講者側において、一般病棟では「薬の飲み合わせ」が89%、NICU・GCU病棟では「配合変化対策・フィルターの取り扱い方につい

て」が83%と最も多かった。そのほか「試飲会（抗菌薬・プレドニゾロン・鉄剤など）」や「おむつかぶれに使用する外用薬」に関する回答が過半数を占めた。

考察と結論

本研究では、現場の話し合いのみではなく、参考文献を活用し、必要性の高い項目を漏れなく選択肢として選定した。全体としてインシデント・アクシデント事例への関心が高く、リスクマネジメントへの意識が高いことが明らかとなったことから、過去の事故事例を優先的に取り入れることで、現場に即した形での勉強会開催が可能となった。一方で、薬の種類や使用法に関する疑問は病棟間で異なっていたため、開催は病棟ごとに分けて実施することが望ましいと考えられた。今回、医師の意見を取り入れることで、現場の問題点をより明確にすることができた。今後、開催後の満足度調査を行い、勉強会の目的と参加の動機付けを明確にすることで、質の高い勉強会を通して医療スタッフが協働して、さらなる小児医療の安全に貢献できると考える。

参考文献

- 石川洋一監修，小児薬物療法研究会編，こどもと薬のQ&A. 初版，じほう，東京，2017
 石川洋一監修，小児薬物療法研究会編，こどもと薬のQ&A続. 初版，じほう，東京，2018

一般演題

企業が作成するアセント文書の実態調査

友常 雅子¹⁾, 永渕七奈子²⁾, 米山美穂子²⁾, 山崎美智子³⁾, 栗山 猛²⁾

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) 小児治験ネットワーク事務局 (国立成育医療研究センター臨床研究センター・ネットワーク推進室),

3) 大阪府立病院機構大阪母子医療センター 治験推進室

背景

小児治験は対象が子どもであるため同意に対して法的拘束力がないが、治験の説明と参加への意思決定は不可欠である。2010年小児専門医療機関4施設でアセント文書 (IAF) を作成した。小児治験ネットワーク (小児NW) の雛形としても活用され、日本でIAFを作成する際には多くの施設が活用している。しかし説明する内容が国際共同治験に則していないことなどの課題が明らかになった。そのため2018年に小児NW CRC部会ではIAFを含め、同意説明文書 (ICF) の雛形の全面改訂を行った。その際に企業でIAFを作成する際の現状を把握すべく、実態調査を行った。

目的

企業が小児治験で作成しているIAFの現状を明らかにする。

方法

2019年2月～3月に小児医薬品開発コンソーシアム研究会に所属している企業の開発業務経験者にアンケートの主旨を説明し、得られた結果を単純集計した。

結果

回答者24名のうちIAF作成経験者である17名を有効回答とした。IAFを作成した治験の経験数は1件が9名、2

件が8名であった。IAF作成時の年代別種類数については、治験の対象年齢によっても違うが、1種類作成1名、2種類5名、3種類19名であった。IAFを作成する際参考にしている雛形について、「小児NWのホームページにある雛形」12名、「社内の雛形」5名、「その他」として、『海外のIAFや各医療機関の雛形を参考にしている』など4名であった。国際共同治験で作成したIAFの使用については、「いつも日本用に作り直している」8名、「和訳していることが多いが試験の種類によって日本用に作り直している」4名、「その他」5名であった。

結論

企業や治験の内容により違いはあるが、多くが小児NWの雛形などを参考に日本用に3種類のIAFにつくり替えている現状がみられた。

おわりに

現在使用されているIAFが3種類 (小学生低学年、高学年、中学生) とした確かな設定根拠は無く曖昧な状況である。今回の改訂は現行の3種類を踏襲し、より詳細な説明内容とした。今回の改訂がIAFの活用にどのように影響するのかを調査するとともに、子どもの理解度に合わせて、企業や施設の負担も考慮した説明文書について、年齢区分や情報量もふまえて今後も評価、検討をしている。

一般演題

神経内科外来における院外処方せんの実態調査

飯田 祥男, 千 龍哉, 川口 玲奈, 村林希衣子, 岡本 健, 増子 繁, 益子 寛之

北海道立子ども総合医療・療育センター薬剤部

背景

北海道立子ども総合医療・療育センター（愛称コドモックル、以下、当院とする）は北海道唯一の小児専門病院で、北海道内各地から受診される。2005年までは地域別の患者数の報告があったが、近年は見られない。最近では医療的ケア児が増え、抗てんかん薬の内服薬などが複数使用されており、保険薬局からの訪問薬剤管理指導による家庭での薬の管理が重要になってきている。そこで当院における現状を把握するため実態調査を行うこととした。

方法

2018年1月から12月における外来受診患者・入院患者の居住地を地域別に調査した。また、2019年3月と4月の神経内科外来における院外処方箋において、訪問薬剤管理指導対象を含む患者さんの処方薬の薬品名や剤型を調査した。

結果

調査期間における延外来患者数は2200人弱で、札幌市内からの受診は約55%であった。また、延入院患者は3000人弱で、札幌市内からの入院は約52%であった。

調査期間における院外処方箋枚数は2574枚、そのうち神経内科受診患者はのべ784人であった。平均年齢は14

歳5か月であり最高齢は39歳9か月、最年少は6か月10日であった。その平均処方剤数は5.4剤、最大は25剤であった。また、処方された剤形は50%以上が散剤・顆粒・細粒であった。訪問薬剤管理指導が処方箋に記載されていたのはのべ27件で、その平均処方剤数は12.1剤と訪問していない患者さんの処方箋に比べて高かった。そのうちの50%以上が散剤・顆粒・細粒で、錠剤の粉砕がその20%程度を占めていた。また、調剤に時間のかかる脱カプセルも4件で見られ、栄養剤は22件において処方されていた。

考察

当院は札幌周辺からの受診は多いが、半数近くは道内の遠隔地からの紹介・受診・入院も少なくない。神経内科受診の患者さんは気管切開や胃瘻管理され、難治性のてんかんも併発していることなどで、必要な薬剤数が増加することが多い。医療的ケアの必要な患者さんが自宅で生活することが増えており、薬が正確に管理・服薬できるように薬剤師が介入することが必要で、訪問薬剤管理指導も有用であると考えられる。このことから病院薬剤師からも薬剤師の自宅訪問を提案し、保険薬局と連携する必要がある、連携体制の構築が今後の課題と考えられる。

一般演題

先天性サイトメガロウイルス感染症罹患児において バルガンシクロビル懸濁液内服により治療を行った1例

小川 隆弘¹⁾, 田中 裕大¹⁾, 富澤 淳¹⁾, 近藤留美子¹⁾, 釵持 学²⁾, 厚田幸一郎^{1,3)}

1) 北里大学病院薬剤部, 2) 北里大学医学部小児科, 3) 北里大学薬学部

緒言

小児患者におけるバルガンシクロビル（以下、VGCV）の内服手法として、VGCV懸濁液を調製し、その安定性について調査している報告がある。一方、先天性サイトメガロウイルス（以下、CMV）感染症においてVGCVによる治療を行った過去の症例報告において、VGCV懸濁液の詳細な調製方法まで言及した報告はない。今回、先天性CMV感染症罹患児に対してVGCV懸濁液を調製し治療を行った症例を経験したため報告する。

症例

在胎週数40週1日、出生体重3334g、Apgarスコア8/8で出生した女兒。母体CMV-IgM（+）、および胎児期に側脳室拡大を認め、先天性CMV感染が疑われていた。出生後北里大学病院NICUへ入室し、血清学的診断（尿中CMV-DNA量： 2×10^7 コピー/mL、血中CMV-DNA量： 5×10^2 コピー/mL）に加え、頭部CTでの脳室拡大、日齢8の聴性脳幹反応にて右の軽度難聴（右10 dB、左30 dB）と診断し、VGCV内服開始の方針となった。

日齢15よりVGCV100 mg/日（=27 mg/kg/日）内服を開始した。VGCV懸濁液は、バリキサ[®]錠450 mgを1錠水剤瓶へ入れ、18 mLの精製水で30分静置して溶解することで調製した。なお、既報値を参照し、溶解後の保管方法は冷暗所、使用期限は調製後7日間と設定した。以降、体重増加に伴い用量調節ならびに調製濃度の変更を行い、日齢47にVGCV150 mg/日（=30 mg/kg/日）

へ増量した後に退院した。なお、退院後もVGCV懸濁液による長期内服を継続する方針であったため、退院前に患者家族へ調製方法および与薬に関わる指導を行い、自宅での用時調製を依頼した。

日齢43の尿中CMV-DNAは陰性であった。VGCVによる治療期間中、白血球： $6.7-12.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球： $3.32-4.26 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン：10.0–13.3 g/dL、血小板： $44.2-66.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ALT：20–28 IU/L、総ビリルビン：0.2 mg/dL、尿酸：2.3–2.6 mg/dL、血清クレアチニン：0.23–0.28 mg/dLで推移した。その他異常所見は認めなかった。

考察

VGCV懸濁液という通常の剤形とは異なる投与方法を選択することで治療効果の低下が危惧されたが、内服開始4週後における尿中CMV-DNAの陰性化を認め、治療効果を得ることができた。また、治療経過中にVGCV製剤で従来報告されている血球減少等の副作用や、懸濁液による有害事象は認めなかったと考えられる。

VGCVは発がん性等の毒性を有しており、錠剤の粉碎調剤を行うことで調製者が被曝する恐れや、また患者家族が与薬する際に被曝する恐れがある。今回VGCV懸濁液調製により、調製者に対する毒性の暴露は軽減できたと考えられる。一方、患者家族が安全に懸濁液を調製・与薬するためには、今回われわれが実践したように被曝に関する十分な知識の提供および手技の指導が必要と考えられる。

一般演題

ケイツーシロップの適正使用に関する実態調査・続報

松浦 優里¹⁾, 寺山 恵子¹⁾, 久保井 徹²⁾, 立花 広志¹⁾

1) 国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター薬剤部,

2) 国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター新生児内科

背景・目的

乳児ビタミンK欠乏症は頭蓋内出血を主体として発症し、死亡や重篤な後遺症を伴うため、その予防が非常に重要である。当院を含む善通寺市内の医療機関ではケイツーシロップの3ヵ月間の服用を推奨している。2016年にケイツーシロップについての実態調査を行い、善通寺市が推奨している服用期間や服用方法に改善点が見つかった。そこで、2017年にアンケート結果を基に院内勉強会を開催し、多職種間でケイツーシロップの認識や指導方法を統一し、ケイツーシロップの使用について変化があったのか、再調査を行った。今回、適正使用の実態調査に加えて、どの程度服薬遵守されているか調査を行った。

方法

2018年11月から2019年5月の間に、4か月健診で当院の乳幼児健診センターを受診した保護者を対象にアンケート調査を行った。

結果

アンケートは41名に実施し、回収率は100%であった。当院を含む善通寺市内で出生した乳児は26名であった。

ケイツーシロップを飲ませたことがないと答えた方が2名いた。ケイツーシロップを3ヵ月間処方されたのは20名、3ヵ月間服用していたのは17名であった。ケイツーシロップの口を切ってそのまま飲ませていた方が1名いた。今回の調査では服薬遵守されていたのは26名(63%)という結果になった。

考察

2017年の調査では3ヵ月間服用していた乳児は12.5%であったが、今回の調査では41.5%と半数近くまで普及していた。今回の調査で、処方期間と服用期間が一致している場合を服薬遵守されているとみなしたが、アンケートの設問が不明瞭だったため、実際より低くなっていると考えられる。3ヵ月の服用は保護者の同意のもとで行われているので100%にはならないが、服薬順守率を上げられるよう、服薬指導をする際には重要性を伝えていきたい。また、アンケートを改訂するごとに設問数が増加し、オープンクエスチョンへの回答が減少している。適正使用の実態調査に加えて、今後も服薬指導において、工夫や改善を促せるようなアンケート調査を継続し、情報提供に努めていきたい。

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	藪内 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	石崎 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
48	3 年（'21年）10月	大 阪	平野 慎也	大阪府立母子医療センター新生児科

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2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, 石崎 優子, 板橋家頭夫, 伊藤 真也, 伊藤 進,
入江 徹美, 遠藤 美緒, 小高 賢一, 角本 幹夫, 勝沼 俊雄,
川瀬 昭彦, 河田 興, 日下 隆, 小谷野耕佑, 佐藤 淳子,
庄司 健介, 瀧谷 公隆, 田中 敏博, 中村 秀文, 中川 雅生,
平野 慎也, 冨家 俊弥, 松倉 誠, 三浦 大, 宮地 泰士,
山谷 明正, 山元 俊憲, 山本康次郎

(敬称略)

以上28名

第48回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ

日 時：2021年10月23日（土）～24日（日）

会 場：大阪国際会議場

〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島5丁目3-51

会 長：平野 慎也

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 新生児科

大会事務局：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 新生児科内

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840番地

運営事務局：日本コンベンションサービス株式会社 関西支社

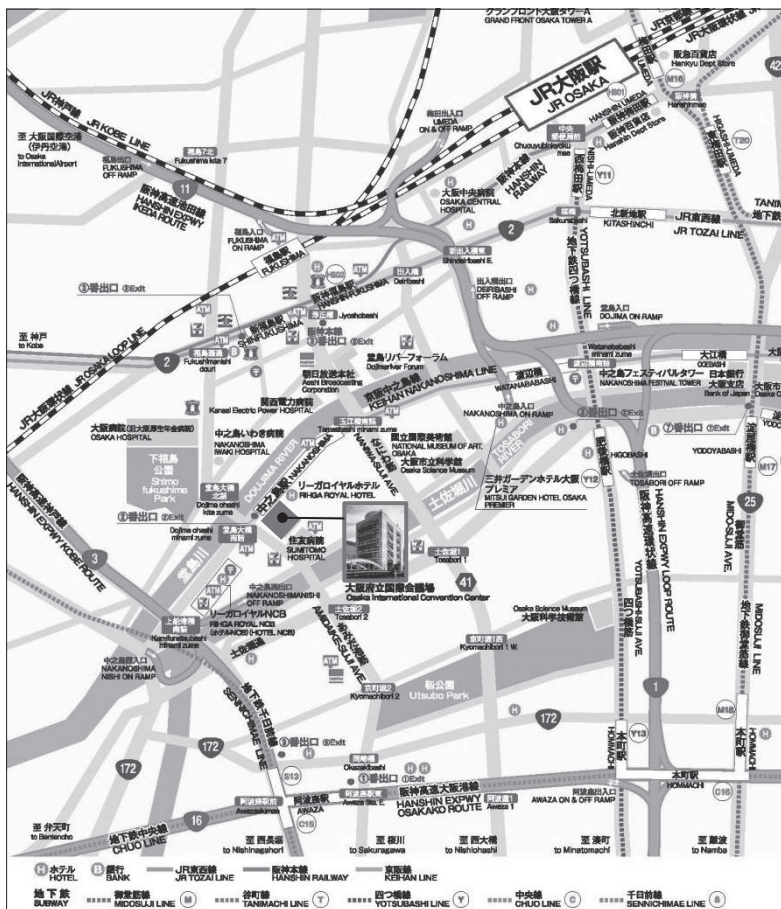
〒541-0042 大阪府大阪市中央区今橋4-4-7 京阪神淀屋橋ビル2階

TEL : 06-6221-5933

E-mail : jsdpt2021@convention.co.jp

テーマ：母体・胎児・新生児から子どもの薬を考える

【会場案内図】



【交通アクセス】

●電車

- ・京阪電車中之島線「中之島（大阪国際会議場）駅」（2番出口）すぐ
- ・JR大阪環状線「福島駅」から徒歩約15分
- ・JR東西線「新福島駅」（3番出口）から徒歩約10分
- ・阪神本線「福島駅」（3番出口）から徒歩約10分
- ・大阪メトロ「阿波座駅」（中央線1号出口・千日前線9号出口）から徒歩約15分

●バス

- ・JR「大阪駅」駅前バスターミナルから、大阪シティバス（53系統 船津橋行）または（55系統 鶴町四丁目行）で約15分、「堂島大橋」バス停下車すぐ
- ・シャトルバスが、「リーガロイヤルホテル」とJR「大阪駅」桜橋口の間で運行されており、ご利用いただけます（定員28名）
- ・中之島ループバス「ふらら」で地下鉄・京阪「淀屋橋駅」（4番出口・住友ビル前）から約15分

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。
(1) 本学会で発表する者は正会員とする。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。
(2) 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。
(1) 会長 1人
(2) 運営委員長 1人
(3) 運営委員 若干人
(4) 監事 2人
(5) 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する付記

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する付記

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付ける。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シバ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；46：265-72.

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；40：376-85.（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 1997：479-87.
- 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

日本小児臨床薬理学会
運営委員長 中村秀文

日本小児臨床薬理学会では、若手研究者による小児臨床薬理学の分野における研究が推進されることを期待して、2007年から大西記念小児臨床薬理学会賞を設けております。

2020年33巻掲載論文の中から、厳正なる選考の結果、以下のとおり受賞者が決定しましたのでお知らせいたします。
野原史勝（旭川厚生病院小児科）

「北海道道北地域における新生児・乳児のビタミンD欠乏状況とビタミンD投与についての検討」

〈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、選考に支障を来す恐れがある場合、6ヶ月以内の範囲で延長できる。

〈大西記念小児臨床薬理学会賞受賞者一覧〉

2007年 20巻	平野 慎也 (大阪府立母子保健医療センター新生児科／臨床試験支援室)
2008年 21巻	草川 森士 (国立成育医療センター研究所薬剤治療研究部)
2009年 22巻	鈴木 雅美 (東京都立八王子小児病院新生児科)
2010年 23巻	該当なし
2011年 24巻	櫻井基一郎 (昭和大学小児科学教室)
2012年 25巻	三村 由卯 (滋賀医科大学小児科)
2013年 26巻	該当なし
2014年 27巻	該当なし
2015年 28巻	該当なし
2016年 29巻	櫻井 俊輔 (昭和大学医学部小児科学講座)
2017年 30巻	橋本 直人 (日本薬科大学薬学部臨床薬学教育センター)
2018年 31巻	齋藤 順平 (国立成育医療研究センター薬剤部)
2019年 32巻	大橋 知佳 (杏林大学医学部付属病院薬剤部)
2020年 33巻	野原 史勝 (旭川厚生病院小児科)

編集後記

本号は2019年9月28・29日にJA北海道厚生連旭川厚生病院小児科の故坂田宏主任部長が会長となり開催された第46回日本小児臨床薬理学会学術集会で講演されたものを中心に掲載した。坂田先生の急逝後、学術集会開催にご尽力いただいた旭川医科大学小児科 東 寛 教授をはじめ医局員の方々、トロント小児病院伊藤真也教授らに深謝する。2019年10月の本誌投稿規定変更に伴い、構成の若干の変更を行った。前号までは学術集会の記録として、招待講演や特別講演、シンポジウムなどを総説の形式で、一般演題（口演・ポスター）は査読を行って原著、もしくは抄録の形式で掲載していたが、原著論文を中心に投稿論文数が増加しており、学術集会記録を追加する形式に変更した。なお、一般演題の投稿論文はすでに本学会で発表された内容であるという制約故に、修正は少なくとどめており、内容についてご意見がある場合は雑誌編集委員会へお寄せいただきたい。多忙な中、丁寧な査読で投稿論文をより質の高い論文に助言、修正いただいた査読者に感謝する。

新型コロナウイルス感染流行は、子どもや医療などを取り巻く環境に大きな変化をもたらしている。少なくとも小児においてはインフルエンザウイルス感染のほうがより重症・重篤化をもたらすことが判明している中で、学校や学会、経済活動を制限し、学校や医療施設などのクラスター発生を報道し続けたことが適切な行動であったかの検証が近い将来求められるであろう。若い方々の発表を促す目的で創設された大西記念小児臨床薬理学会賞が設けられて15年が経過した。自分たちの行っている診療を検証し、身近な疑問を解決したことを、ぜひ学会発表して、論文投稿していただきたい。若い方々がこの学会で発表され、学会員が一同となって学会を活性化させ発展させることによって小児医療や薬物療法をより良い方向に改善することを期待する。

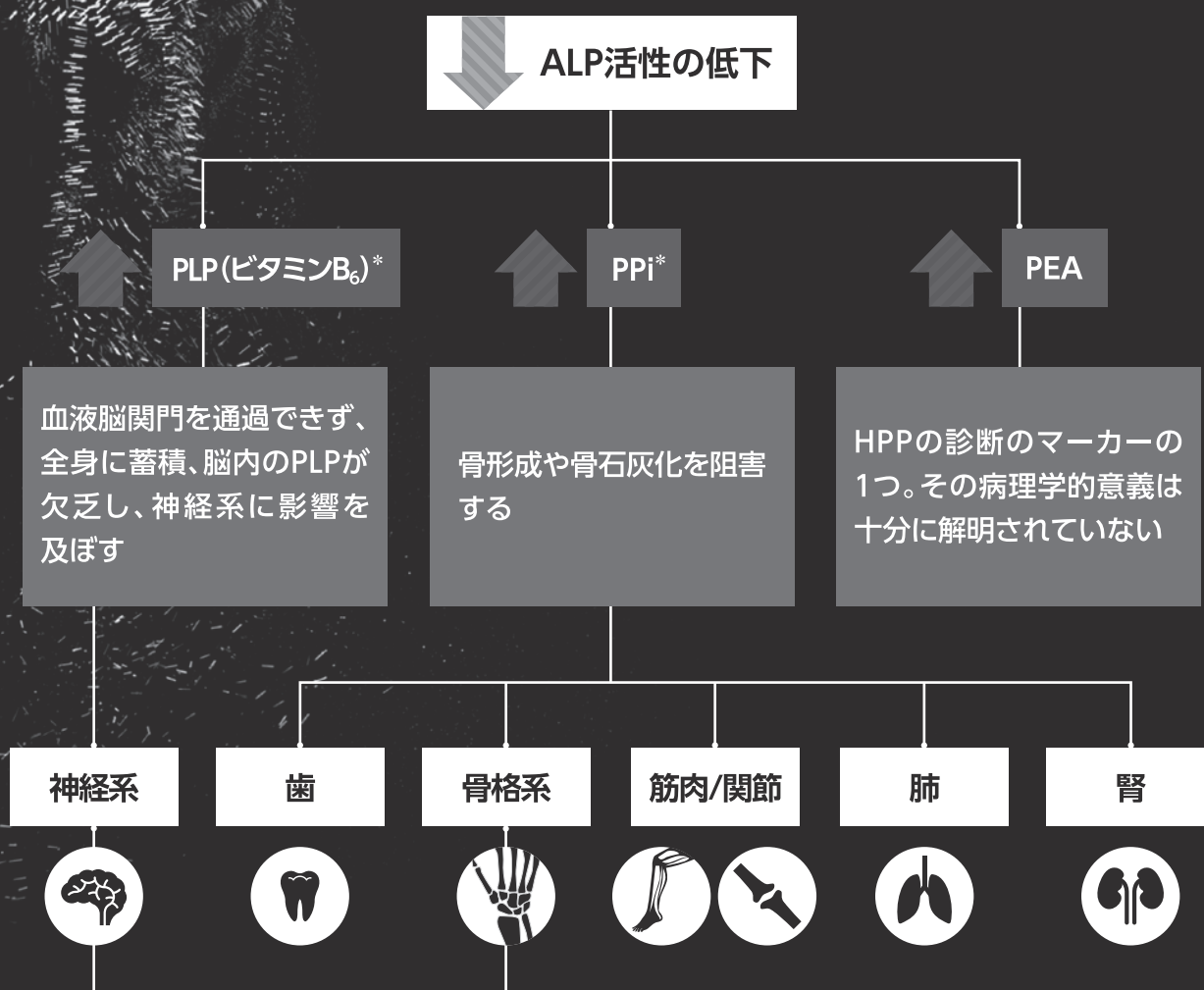
2020年11月記

河田 興

日本小児臨床薬理学会雑誌 第33巻第1号

発行日 2020年12月
発行者 中村 秀文
制作 (有) 知人社
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

低ホスファターゼ症 (HPP) は ALPの活性低下により、 骨・全身・生命に影響を及ぼす 遺伝性代謝性疾患です



*PPI(無機ピロリン酸)、PLP(ピリドキサル5'-リン酸)は現在日本では測定できません。

PEA: ホスホエタノールアミン

お問い合わせ | アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
受付時間: 9:00~18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く) フリーダイヤル 0120-577657

ALEXION®

HPP-AD1 (1)-1610

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。



アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/



hvc
human health care

患者様の想いを見つめて、
薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



AFUTURE
Global Alliance

エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。



院内測定用

毎日使うものだから
コンパクトで
使いやすいものがない

医療スタッフのためのグルコース測定用POCT機です。



グルコース分析装置

グルテスト ミントⅡ

一般医療機器 特定保守管理医療機器 届出番号:13B1X10144000011

測定時間

約7秒

検体量

0.6 μ L

測定範囲

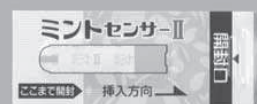
10mg/dL
1000mg/dL

測定環境温度

5℃
40℃

新生児血を
含む全血の
測定が可能

電子カルテ等
との連携に対応



グルテスト ミントⅡ 専用センサー
血液検査用グルコースキット

ミントセンサーⅡ

体外診断用医薬品
届出番号:13E1X80073000003

使用目的又は効果、使用方法等、警告、禁忌・禁止を含む使用上の注意等については添付文書をご参照下さい。

製造販売元

PHC株式会社

東京都港区西新橋2-38-5



販売

株式会社 三和化学研究所

名古屋市中区東外堀町35番地 千461-8631

●ウェブサイト <https://www.skk-net.com/>

資料請求先・問い合わせ先

コンタクトセンター

0120-19-8130

受付時間:月~金
9:00~17:00
(祝日及び
弊社休業日を除く)



Better Health, Brighter Future

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、人々の人生を変えうる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。

タケダはこれからも、グローバルなバイオ医薬品のリーディングカンパニーとしてより健やかで輝かしい未来を、世界中の人々へお届けするために挑戦し続けます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



KAITEKI Value for Tomorrow
三菱ケミカルホールディングスグループ



田辺三菱製薬

この手で、 未来を。

感じる 描く 動かす
創る 育てる 届ける
そして 抱きしめる

健康で長生きできる未来を
病とその不安を乗り越える未来を
理想のその先にある未来を

一人ひとりの手で
みんなの手で
希望を信じるこの手で



田辺三菱製薬のシンボルマークは手のひらをモチーフにしています。

www.mt-pharma.co.jp



日本標準商品分類番号 876349

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[®]
emicizumab

エミシズマブ(遺伝子組換え) 注
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

30mg
60mg
90mg
105mg
150mg

※効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意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



ロシュグループ

文献請求先及び問い合わせ先) メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

販売情報提供活動に関する問い合わせ先)
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guide/line/>

2020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)

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

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

販売

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先: メディカル情報グループ

製造販売

KMバイオロジクス株式会社
〒860-8568 熊本市北区大塚一丁目6番1号

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。

VEN916-MC-2003-5
2020年3月作成



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)

東和薬品は、ジェネリックに **+α** の価値を。

+α 飲みやすい

独自の「RACTAB技術」で
水なしでも飲みやすく、
扱いやすい硬さを実現。



OD錠



普通錠

ここが **+α** !

工夫がいっぱい!



+α ニガくない

「マスキング技術」で
ニガみをコーティングし、お薬が
苦手な方にも飲みやすく。



+α 見分けやすい

分割しても何のお薬も見分け
やすい錠剤や、飲み間違いを
防ぐパッケージを採用。



薬効マーク

+α 原薬からのこだわり

お薬の効き目のもととなる
原薬からこだわり、製品を
安定的にお届け。



+α 高い品質

光・熱・湿気による影響を
抑えて品質を保持するなど、
製品品質を高める研究を実施。



「せっかく後から出すのだから、もっといいお薬を目指したい。」

東和薬品は、その思いを大切に、新薬と同じ効き目であることはもちろん、

飲みやすさや見分けやすさ、品質にいたるまで、お薬に“+α”の価値を追求しています。



医薬品情報に関するお問い合わせは
東和薬品 学術部 DIセンター

医療関係者様用
24時間受付

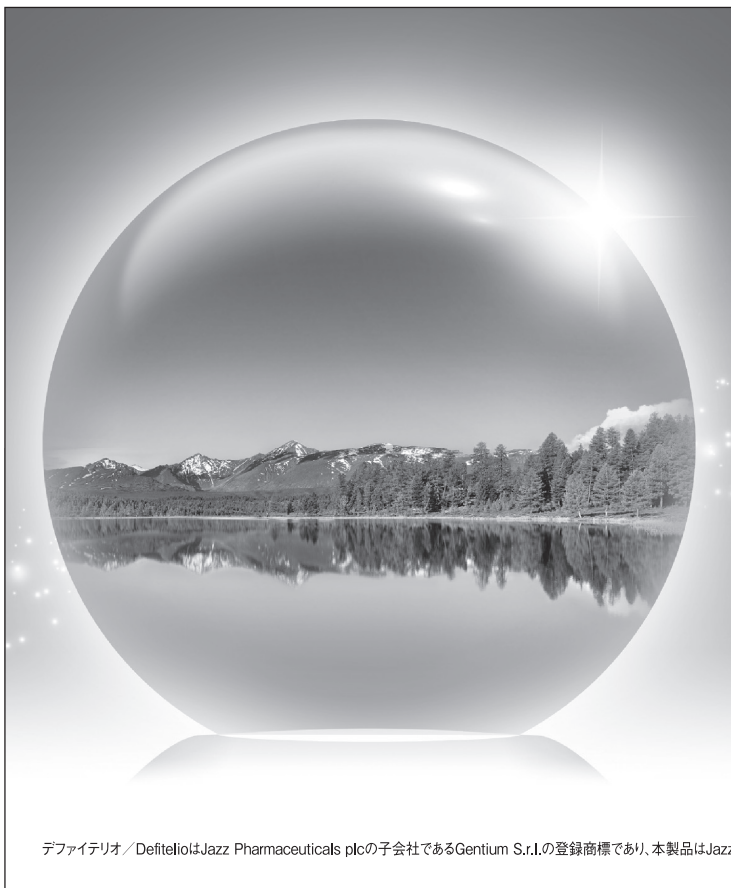


トーワ クスリニ
0120-108-932



くすりのあしたを考える。

東和薬品



肝類洞閉塞症候群治療剤 薬価基準収載

デファイテリオ® 静注200mg

Defitelio® Injection

デフィプロチドナトリウム静注

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については、最新の添付文書をご参照ください。



製造販売元（資料請求先）

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

デファイテリオ／DefitelioはJazz Pharmaceuticals plcの子会社であるGentium S.r.l.の登録商標であり、本製品はJazz Pharmaceuticals Ireland Limitedからライセンスを受けています。 2020年7月作成 A4/2

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 <https://www.maruho.co.jp/>