

日本小児臨床薬理学会雑誌

第34巻 第1号

令和3年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 34 No.1

2021

巻頭言..... 山本 康次郎

投稿論文

3

■ 原著

- 生後1か月以上4歳未満のてんかん発作に対するレベチラセタム併用療法の使用経験
..... 伊藤 幸・他 3
- 成人の味覚試験で選定されたクラリスロマイシンドライシロップの後発薬品と
先発薬品の比較による小児患者の服薬アドヒアランス調査 十川 友那・他 10
- 小児レセプトデータを用いた抗インフルエンザ薬の処方状況調査 前田 恵里・他 17
- Thiotepaによる皮膚障害を認めた小児髄芽腫の1例 竹内 正宣・他 24
- 小児同種造血幹細胞移植患児におけるサイトメガロウイルス感染症予防に対する
レテルモビルの安全性と有効性の検討 小森 桂子・他 29
- 服薬不遵守は国境を越えた問題である
一日加双方での急性リンパ性白血病患者の内服抗腫瘍薬服薬不遵守— (英文)
..... 田野島玲大・他 35
- 保険薬局における粉碎調剤の実態調査 山本 秀紀・他 42
- 医薬品中に含まれるアスパルテームがフェニルケトン尿症患者に及ぼす影響
..... 高田 裕奈・他 47
- NICUにおける薬剤師の役割と協働：看護師の薬剤業務の現状から見た課題
..... 増井 良輔・他 55
- 小児病棟・NICU・GCUにおける病棟薬剤業務 門居 久嗣・他 62
- 乳糖水和物中に含まれる牛乳アレルギー誘引タンパク質の測定系の検討 八島 秀明・他 66

第47回学術集会講演記録

71

- Society 5.0で実現する小児薬物療法 山本 康次郎 73
- 小児アレルギー疾患総論 八木 久子・他 80
- 小児アレルギーエデュケーターによる薬物療法指導 ～症例を通して～ 重田 大輔・他 86
- 小児アレルギーエデュケーターの活動（看護師の視点から） 加賀田真寿美・他 91
- Society 5.0による院内ワークフロー支援と次世代医療データ規格（HL7 FHIR）
..... 鳥飼 幸太 97

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

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地	136
令和3年度論文審査協力者への謝辞	137
第48回学術集会のお知らせ	138
会則	139
投稿規定	141
大西記念小児臨床薬理学会賞	144
編集後記	

[巻頭言]

第47回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して

第47回日本小児臨床薬理学会学術集会を、2020年9月25日（金）～27日（日）の3日間、前橋市の昌賢学園まえばしホール（前橋市民文化会館）で開催いたしました。COVID19対策に伴って医療関係者の負担が増大する中、多くの方々にご参加いただき誠にありがとうございました。

学術集会は日頃の研究成果を発表する貴重な機会であるばかりでなく、その内容を対面でディスカッションすることにより考察が深まり、研究のさらなる発展につなげることも目的としています。移動制限等によりオンライン参加となってしまう方々もできるだけ現地参加に近い環境でご参加いただけるよう、双方向性を意識した会場づくりを心掛けました。手探りでの準備ではありましたが、オンライン参加の方々からの質問なども活発に行われ、本学術集会のメインテーマである“Society 5.0で実現する小児薬物療法”にふさわしく、学術集会のバージョンアップの第1歩とすることができました。特別講演では「自動運転技術」と「小児のCOVID19」、シンポジウムでは「医療情報システム」と「小児アレルギー疾患のセルフケア」を取り上げ、それぞれ「未来の医療」と「現在の状況」についての話題提供としました。COVID19の影響により、在宅勤務や遠隔会議、オンライン診療など、Society 4.0（情報化社会）が一気に進展し、本学術集会での議論が現実となる日も急速に近づきつつあると感じています。

一方で、WEB開催に伴う制度上の問題点も明らかになりました。特に小児薬物療法認定薬剤師の要件となる研修単位の付与に関連して、関係者の皆様方に多大なご迷惑とご負担をおかけすることになりましたことをお詫び申し上げます。

小児薬物療法認定薬剤師制度は日本薬剤師研修センターと本学会が共同で創設した認定薬剤師制度で、日本薬剤師研修センターが研修単位の認定を行っています。COVID19の影響を受けて多くの学術集会がWEB開催に変更されたことに伴い、7月7日に研修センターから、研修会の実施方法に関する時限的特例が公表されました。しかしながら、本学術集会にオンラインで参加された方々の多くが、参加・視聴したことを示すアクセス記録があるにもかかわらず、WEB会議システムの不具合により研修センターの定める要件を満たすことができませんでした。この問題への対応を本学会研修委員会と研修センターで協議した結果、2021年3月13日（土）、14日（日）の2日間、追加の学術集会を開催することとなりました。限られた日程であったにもかかわらず、多くの方々のご協力により無事に開催できましたこと、また予想以上に多くの方々にご参加くださいましたこと、あらためて御礼申し上げます。ありがとうございました。

今後、日本小児臨床薬理学会のますますの発展をお祈りいたします。

第47回日本小児臨床薬理学会学術集会 会長

山本 康次郎

[原 著]

生後1か月以上4歳未満のてんかん発作に対する レベチラセタム併用療法の使用経験

伊藤 幸¹⁾, 村社 計寿¹⁾, 菅原 祐之²⁾, 高橋 咲¹⁾, 源川 良一¹⁾, 木村 直也¹⁾

1) 草加市立病院薬剤部, 2) 草加市立病院小児科

Experience with levetiracetam as adjunctive therapy in patients
aged 1 month to <4 years with epileptic seizures

Sachi Ito¹⁾, Kazutoshi Murakoso¹⁾, Yuji Sugawara²⁾, Saki Takahashi¹⁾,
Ryoichi Minagawa¹⁾ and Naoya Kimura¹⁾

1) Department of Pharmacy, Soka Municipal Hospital

2) Department of Pediatrics, Soka Municipal Hospital

要旨

レベチラセタム (以下, LEV) は4歳未満の小児に対して適応外であるが, 近年, 4歳未満の小児への使用例が見受けられる。そこで, 本研究では2012年1月から2020年3月に草加市立病院においてLEV併用療法を行った生後1か月以上4歳未満のてんかん患者7名を対象に48週間の有効性と安全性について後方視的調査を行った。さらに, 薬用量の妥当性について検討を行った。LEVの50%レスポンス率は48週で71.4%であった。副作用は6名(85.7%)で認められ, 眠気57.1%, 落ち着きのなさ28.6%, 易刺激性14.3%および興奮14.3%であった。落ち着きのなさを理由に1名がLEVを中止したが, それ以外は軽度であった。開始量は平均18.3 mg/kg/dayであり, 維持量は平均34.2 mg/kg/dayであった。開始量は7名中5名で, 維持量は7名中6名で米国において承認されている開始量および推奨維持量より低用量であった。本研究において生後1か月以上4歳未満のてんかん患者に対するLEV併用療法の有効性と安全性が確認された。

キーワード: 部分発作, アロメトリー, 小児薬用量, 適応外使用, GFR

緒言

レベチラセタム (以下, LEV) は, 脳のシナプス前神経終末部に存在するsynaptic vesicle protein 2Aと特異的に結合することで神経伝達物質放出を調節し, てんかん発作を抑制する抗てんかん薬である¹⁾。本剤の特徴

としては, 小腸から速やかに吸収され, 肝チトクロームP450系代謝酵素の影響を受けることなくバイオアベイラビリティがほぼ100%であること, 蛋白結合率が10%未満であること, 尿中未変化体排泄率が66%であること, 主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であることなどが挙げられる²⁾。また, LEVは他の抗てんかん薬との薬物相互作用が少なく³⁾, 他の抗てんかん薬との併用療法に適した薬剤である。

LEVは米国において生後1か月以上のてんかん患者の部分発作に対する単剤および併用療法として適応があり, 生後1か月から6か月未満の乳児の開始量は14 mg/kg/day, 推奨維持量は42 mg/kg/day, また, 生後6か月以上4歳未満の開始量は20 mg/kg/day, 推奨維持量は50 mg/kg/dayと設定されている⁴⁾。一方, 国内では, LEVはてんかん診療ガイドライン2018⁵⁾において, 特発性焦点 (部分) てんかんの第一選択薬の1つとして位置づけられているが, 小児へのLEVの適応は4歳以上であり, 4歳未満の小児に対するLEVの用量は確立されていない⁶⁾。

近年, 4歳未満の小児へのLEVの使用例が多数報告されており⁷⁾, 草加市立病院 (以下, 当院) においてもLEVが採用となった2012年からこれまでに4歳未満の小児への使用例がみられる。しかし, 4歳未満の小児へのLEVの投与は適応外使用であり, 有効性, 安全性および薬用量のデータは十分ではない。そこで, 本研究では, 当院小児科における生後1か月以上4歳未満のてんかん発作に対するLEV投与の有効性, 安全性および薬用量について検討を行った。

方 法

調査対象および期間

調査対象は、当院小児科（外来および入院）において、他の抗てんかん薬で効果が認められず、LEVの追加投与（併用療法）を行った部分発作を有する生後1か月以上4歳未満のてんかん患者とした。また、発作型不明のてんかん発作に対してLEV併用療法を行った患者も調査対象とした。LEV開始後早期に転院となり、有効性と安全性の転帰を追うことができない患者は除外した。調査期間は、LEVが当院で採用となった2012年1月から2020年3月までとした。

調査項目

調査項目は、患者の年齢、性別、体重、既往歴、てんかんの発作型、併用していた抗てんかん薬、LEVの開始量と維持量、てんかん発作の回数、副作用（自覚症状、他覚症状、臨床検査値異常）および副作用の発現時期とした。調査は電子カルテより後方視的に行った。

LEV併用療法の有効性評価

LEV併用開始前12週間の発作回数を基準として、LEV併用開始から12週時、13週目から24週時、25週目から36週時および37週目から48週時における発作回数を直前の12週間の発作回数と比較することで、LEV併用療法の効果を著効（発作消失）、有効（50%以上の発作回数減少）および無効（50%未満の発作回数減少）と定義した。著効と有効の合計からLEV併用療法の50%レスポンス率（発作回数が観察期間または直前の12

週間と比べて50%以上改善した患者の割合）を算出した。

LEVの薬用量評価

国内では4歳未満の小児に対するLEVの薬用量は確立されていないため、薬用量は米国で承認されている開始量および推奨維持量と比較することで評価した。LEVの排泄には腎の寄与が大きく、腎機能は生後2歳ごろまでに成熟するとされている⁸⁾。米国における生後6か月以上の小児の開始量は4歳以上の小児と同量の20 mg/kg/dayと設定されているため、6か月以上2歳未満の小児では臓器機能の発達を考慮したアロメトリー則に基づく以下の式 (I)⁹⁾ を用いて対象患者の薬用量を推定し、実際の薬用量（開始量および維持量）と比較した。

$$\text{小児薬用量} = \text{成人の標準薬用量}_{\text{体重70kgとして}} \times (\text{体重}/70)^{0.75} \times \text{発達度} \quad \text{式 (I)}$$

成人の標準薬用量は、開始量を1日あたり1000 mgとし、最高量を1日あたり3000 mgとした⁶⁾。LEVの排泄には腎の寄与が大きいため、発達度は妊娠週数（Post-menstrual age : PMA）を用いた以下の式 (II)⁸⁾ で表される糸球体濾過量（GFR）の発達度を用いた。

$$\text{GFRの発達度} = \frac{PMA^{3.4}}{47.7^{3.4} + PMA^{3.4}} \quad \text{式 (II)}$$

PMAは在胎週数と生後週数の合計から算出した。

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

表1 患者背景と治療経過

症例	年齢	性別	体重 kg	既往歴	発作型	併用薬	開始量		維持量		効果	副作用	備考
							mg/day	mg/kg/day	mg/day	mg/kg/day			
1	5か月	男	7	なし	不明	VPA	250	35.7	250	35.7	著効	なし	
2	1歳3か月	女	10.5	けいれん発作	部分発作	CBZ	200	19.0	400	38.1	無効 ↓ 著効	眠気	26週時よりCBZからVPAへ切り替え
3	1歳9か月	女	13	無熱性けいれん	部分発作 (二次性全般化疑い)	VPA	200	15.4	300	23.1	著効	興奮	
4	2歳2か月	男	14	熱性けいれん	不明	VPA	300	21.4	600	42.9	著効	眠気	
5	3歳7か月	女	20	熱性けいれん	部分発作	VPA	250	12.5	250	12.5	著効	眠気 落ち着きのなさ	
6	3歳10か月	女	16	心室中隔欠損症 肺高血圧症 低酸素性虚血性脳症 痙攣性四肢麻痺 胃食道逆流症 sandifer症候群疑い	部分発作	PB LTG KBr	160	10.0	940	58.8	無効	易刺激性	12週時無効 減量後中止
7	3歳11か月	女	17.5	発達障害	不明	VPA	250	14.3	500	28.6	中止 (副作用)	眠気 落ち着きのなさ	脳波異常で開始
平均							—	18.3	—	34.2			

VPA：バルプロ酸 CBZ：カルバマゼピン PB：フェノバルビタール LTG：ラモトリギン KBr：臭化カリウム

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：令和2年度-05番）を得て実施した。

結 果

対象患者

調査期間にLEV併用療法を行った患者は9名であり、そのうちLEV開始後14日後と30日後に転院した2名を除いた7名（男2名、女5名）を対象とした。7名中6名は外来でLEVが導入となっていた。患者背景と治療経過を表1に示す。患者の年齢は5か月～3歳11か月であり、発作型は部分発作4名、発作型不明3名であった。LEV追加時併用薬剤数（LEVを除く）は1～3剤（1剤6名、3剤1名）であり、併用薬の内訳（重複あり）はバルプロ酸（VPA）5名、カルバマゼピン（CBZ）1名、フェノバルビタール（PB）1名、ラモトリギン（LTG）1名、臭化カリウム（KBr）1名であった。

継続率

48週時において7名中5名（71.4%）でLEVが継続されていた。中止となった2名の内訳は無効1名、副作用1名であった。

有効性

12週時における「著効」は7名中5名であり、「無効」は1名（症例6）、「中止」は1名（症例7）であった。症例7の中止理由は副作用のためだった。24週時における「著効」は6名中4名であり、「無効」は1名（症例2）、「中止」は1名（症例6）であった。症例6の中止理由は無効のためだった。36週時における「著効」は5名中4名、「無効」は1名（症例2）であった。48週時における「著効」は5名中5名であった（図1）。36週時に無効で48週時に著効となった症例2は、26週時より併用薬の変更（CBZからVPA）があった。12週ごとの50%レスポンス率は、開始から12週時で71.4%（7名中5名）、13週から24週時で57.1%（7名中4名）、25週から36週時で57.1%（7名中4名）および37週から48週時で71.4%（7名中5名）であった（図2）。LEV併用開始後、7名中4名（57.1%）の患者で48週間にわたって発作が消失した。

安全性

7名中6名（85.7%）で副作用を認めた。内訳は、眠気4名（57.1%）、落ち着きのなさ2名（28.6%）、易刺激性1名（14.3%）および興奮1名（14.3%）であった。落ち着きのなさを理由に1名がLEVを中止したが、それ以外の副作用は軽度であった。眠気の副作用は4名中3名で開始から7日以内に認められた（図3）。臨床検査値異常は認められなかった。なお、平時から上気道炎罹患機会の多い低年齢小児の特性を考慮して、上気道炎については副作用に含めなかった。

LEVの薬用量評価

LEVの開始量は平均18.3 mg/kg/day（10～35.7 mg/kg/day）であり、7名中5名が米国で承認されている開始量より低用量で開始されていた。維持量は平均34.2 mg/kg/day（12.5～58.8 mg/kg/day）であり、7名中6名が米国における推奨維持量より低用量であった。また、7名中2名の患者は開始量が48週間継続された。

生後6か月以上2歳未満の患者は2名（症例2,3）であった。症例2と3の2名についてアロメトリー則に基づいたLEVの薬用量を推定した。アロメトリー則に基づいたLEVの開始量は症例2（1歳3か月）で225 mg/day（21.4 mg/kg/day）、症例3（1歳9か月）で273 mg/day（21.0 mg/kg/day）であった。アロメトリー則に基づいたLEVの最高量は症例2で675 mg/day（64.3 mg/kg/day）、症例3で820 mg/day（63.1 mg/kg/day）であった（表2）。2名のLEV開始量はアロメトリー則から推定された開始量より低く、維持量は開始量と最高量の範囲内であった。

考 察

LEVは2019年10月に米国において小児への単剤投与が可能となったが、それまで小児へのLEV投与は他の抗てんかん薬との併用療法として承認されていた。そのため、本研究では生後1か月以上4歳未満のてんかん発作に対するLEV併用療法の有効性、安全性および薬用量について検討を行った。その結果、LEV併用療法の50%レスポンス率は48週で71.4%であった（図2）。一方で、副作用は6名（85.7%）に認められ、眠気が57.1%、精神・行動症状（落ち着きのなさ、易刺激性、興奮）が57.1%に認められた。さらに、副作用の多くは開始早期から認められる傾向にあった（図3）。

海外における生後1か月以上4歳未満のてんかん患者の部分発作に対するLEV併用療法の有効性についてはGrossoら¹⁰⁾やPiña-Garzaら¹¹⁾によって報告されており、てんかん患者の部分発作に対する50%レスポンス率はそれぞれ37%と53.8%であった。本研究における50%レスポンス率は48週間の調査期間において71.4%であり、過去の報告と比較して高い結果となった（図2）。本研究ではLEV併用療法を行った部分発作（発作型不明を含む）を有するてんかん患者全てを対象としたため、過去の報告では除外基準に該当する軽症患者が4名（LEV併用開始前の発作回数が12週間で2回だった患者が3名、脳波異常のみだった患者が1名）含まれていた。そのため、本研究における50%レスポンス率の高さは対象患者の重症度の違いが影響していると考えられた。本研究ではLEV併用開始前12週間の発作回数を基準とし、併用開始後48週間の有効性を12週間ごとに評価した。当院のてんかん患者の多くは外来通院で治療を行っており、評価期間を短くした場合に外来の間隔に

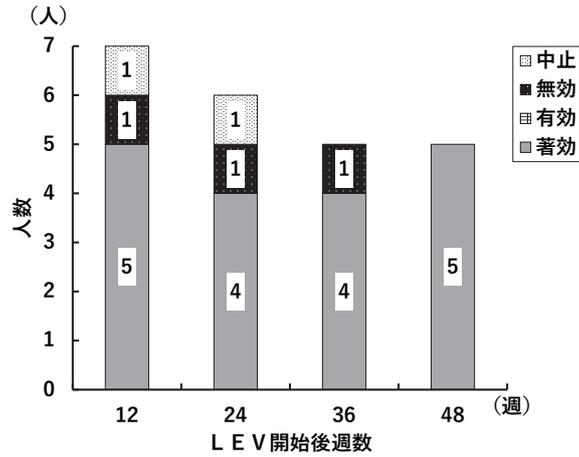


図1 発作頻度に対するLEV併用療法の効果
LEV併用開始前12週間の発作回数を基準として、LEV併用開始から12週ごとの発作回数を直前の12週間の発作回数と比較した。効果は著効（発作消失）、有効（50%以上の発作回数減少）、無効（50%未満の発作回数減少）と定義した。

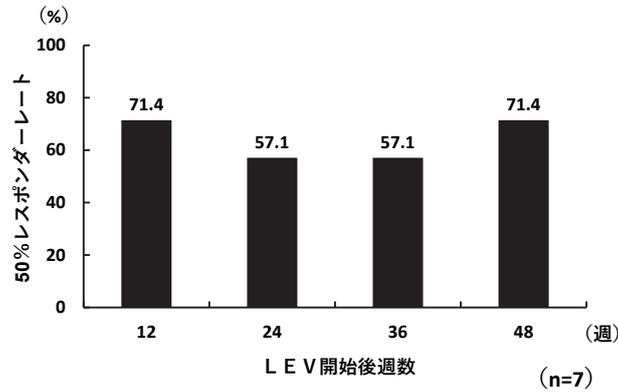


図2 50%レスポンス率
50%レスポンス率は直前の12週間と比べて50%以上発作改善が認められた患者の割合を示す (n = 7)。

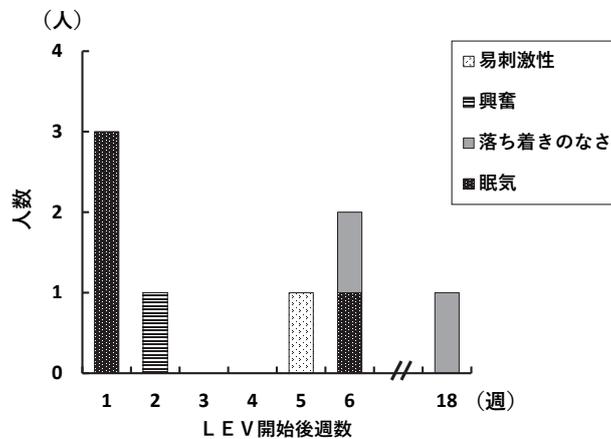


図3 LEV併用療法の副作用と発現時期

よっては発作回数が評価できないため、12週間ごとの発作回数から有効性の評価を行った。本研究において、7名中5名の患者でLEV併用開始後に発作が消失し、そのうち4名が48週間にわたって発作が消失した（図1）。LEVの効果は開始早期に認められ¹²⁾、持続的な有効性が示されている^{13, 14)}。本研究から、4歳未満の小児においてもLEVの効果発現の速さと持続的な有効性を確認することができた。また、LEVの効果について、榎らは12週時に効果がない場合に24週まで経過をみても、結局、効果が得られない可能性を示している¹⁴⁾。本研究において12週時に無効と判定された症例6は低酸素性虚血性脳症の既往があり、難治性てんかんのためPB、LTGおよびKBrの3剤併用療法を行っていた。LEVは併用開始後12週で無効と判定され中止となっており、効果判定の時期は妥当と考えられた。本研究の結果から生後1か月以上4歳未満のてんかん発作に対するLEV併用療法の効果を確認できた。

本研究では、LEV併用療法により6例（85.7%）で副作用を認め、眠気が57.1%、精神・行動症状（落ち着きのなさ、易刺激性、興奮）が57.1%に認められた。落ち着きのなさのため症例7がLEV中止となったが、それ以外の副作用は軽度であった。LEV投与時はしばしば精神・行動症状が問題となり、小児期の投与でもこれらの症状が出現する危険性が指摘されている¹⁵⁾。4歳未満の小児を対象としたPiña-Garzaらの報告¹¹⁾によると精神・行動症状として易刺激性が12.5%報告されており、Grossoらの報告¹⁰⁾によると神経質が36%報告されている。本研究においても精神・行動症状（落ち着きのなさ、易刺激性、興奮）が57.1%に認められ、1名がLEV中止となった。LEVにより精神・行動上の負の変化があった患者には、難治性てんかん発作だけでなく精神遅滞や元来の衝動性もみられていたと報告されており¹⁵⁾、本研究においてLEVが中止となった症例7も発達障害を認めていた。そのため、これらの既往がある患者へのLEV投与は特に注意する必要があると考えられる。また、眠気、行動異常、不機嫌などの副作用は用量依存性の副作用とされている⁵⁾。本研究における対象患者7名の開始量は平均18.3 mg/kg/day（10～35.7 mg/kg/day）であり、5名は4歳以上で認められている用量より低用量であったが、副作用は早期に発現する傾向が認められ、特に眠気

は投与開始1週間以内に多く認められた。榎らの報告によると¹⁴⁾、眠気を含めた副作用は全例で投与開始から1週間以内に発生していたため、LEV開始時は早期から眠気や精神・行動症状に注意が必要である。

国内における4歳未満の小児に対するLEVの薬用量は確立されていないため、薬用量は米国で承認されている薬用量と比較した。生後6か月以上4歳未満のLEVのクリアランス（以下、CL）は1.57 mL/min/kgであるのに対して、生後1か月以上6か月未満のCLは1.23 mL/min/kgと低く¹⁶⁾、米国では生後1か月以上6か月未満に対して14 mg/kg/dayから開始することが推奨されている⁴⁾。一方、生後6か月以上の小児の開始量は20 mg/kg/dayとされており、4歳以上で承認されている開始量と同量である。腎排泄型薬剤のCLはGFRの発達に伴って変化していることが報告されており¹⁷⁾、GFRは生後2歳ごろまでに成熟することが報告されている⁸⁾。そのため、本研究では生後6か月以上2歳未満の薬用量の妥当性を評価するために腎機能の発達を考慮したアロメトリー則を利用した。当院におけるLEVの開始量と維持量は米国で承認されている薬用量より低い傾向がみられた。また、1歳3か月と1歳9か月の2名の患者の開始量はいずれもアロメトリー則から推定された開始量より低用量であり、さらにアロメトリー則から推定された開始量は米国で承認されている開始量と近似していた。過去の報告においても4歳未満の小児に対してLEVの開始量が10 mg/kg/dayと少量から設定されている場合が見受けられ、忍容性を評価しながら増加する傾向が認められた^{10, 18)}。そのため、4歳未満の小児にLEVを投与する場合は4歳以上の小児で承認されている用量（20 mg/kg/day）より少量で開始することが妥当であると推測される。本研究ではLEV開始早期から副作用が認められたため、少量から開始する場合でも副作用に注意が必要である。

本研究にはいくつかの限界が存在する。本研究における症例数は7名と少ないため、有効性、安全性および薬用量について傾向はみられたものの評価は不十分である。症例1はLEVの開始量が35.7 mg/kg/dayと高用量であったが、後方視的な調査であるため開始量の設定根拠が不明であった。本症例ではその後発作消失が認められたため開始量が維持量として継続されていたが、より低用量でも効果が得られていた可能性がある。症例2は24

表2 アロメトリー則に基づいて推定したLEV薬用量

症例	年齢	体重 kg	在胎週数	GFR 発達度	開始量		最高量	
					mg/day	mg/kg/day	mg/day	mg/kg/day
2	1歳3か月	10.5	39週	0.93	225	21.4	675	64.3
3	1歳9か月	13	37週	0.97	273	21.0	820	63.1

週時と36週時で無効と判定されたが、26週より併用薬をCBZからVPAへ変更してその後発作が消失した。そのため、48週時における50%レスポンス率の上昇は併用薬変更に伴うVPAの影響が否定できない。また、症例7は脳波異常のためLEVが開始となった。てんかん発作がない場合は必ずしも抗てんかん薬の追加を行う必要はないとされている⁵⁾が、本症例では発作の有無についてカルテから確認することができなかった。本研究の対象患者の多くは外来通院で治療されていたため、副作用の聞き取りは外来受診日であった。そのため、副作用発現時期は外来受診間隔の影響を受けているため、実際の副作用発現時期は本調査の結果より早かった可能性がある。さらに、副作用は保護者からの聞き取りにより評価されているため、副作用として認識されていない症状があった可能性がある。LEVは特徴的な副作用として精神・行動症状がみられる可能性があるため、服用開始後に易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性などの精神・行動症状を認める可能性があることを保護者に対して十分に説明する必要がある。本研究の対象患者7名はいずれも血中濃度の測定がなく、薬用量と血中濃度および効果の関連性を評価することができなかった。LEVの血中濃度測定については、広い治療域や副作用の発現が低い等の理由から実臨床では一般的ではないが、LEVのCLが大きく(20-70%)変動するとされる新生児、高齢者、酵素誘導型薬剤(CBZ, PB等)併用患者および妊婦では血中濃度の測定が有用であるとされている¹⁹⁾。4歳未満の小児へのLEVの使用例は多数報告されているため⁷⁾、今後はより多くの施設からの有効性、安全性および薬用量に関する報告が望まれる。

結 論

てんかん発作に対するLEV併用療法は生後1か月以上4歳未満の小児において有効であることが確認された。一方で、LEVを併用する場合は開始早期から眠気や精神・行動症状の副作用に注意する必要がある。

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

伊藤幸：研究発案，研究計画作成，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
 菅原祐之：研究計画確認，データ収集，データ解析，論文校正
 高橋咲：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
 木村直也：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) 石井豊, 田中岳. 新規抗てんかん薬レベチラセタム (イーケプラ[®]錠) の薬理作用と臨床成績. 日薬理誌 2011; 137: 95-102.
- 2) Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1574-1579.
- 3) Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 119-140.
- 4) Prescribing information: Keppra[®] tablets and oral solution, UCB, Inc., September 2020 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021035s104,021505s0441bl.pdf (accessed 2020-12-10)]
- 5) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会(編). てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 2018.
- 6) ユーシービージャパン株式会社. 添付文書 イーケプラ[®]錠250 mg, 500 mg (改訂第1版 2020年10月)
- 7) 小児医療情報収集システム. 「小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業/平成29年度 情報公開内容」(2018年4月20日 公開). [https://pharma-net.ncchd.go.jp/wp-content/uploads/2018/04/使用環境改善事業_平成29年度情報公開内容_180601-2.pdf (accessed 2020-12-10)]
- 8) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 67-76.
- 9) 日本小児臨床薬理学会教育委員会 (編). 小児薬物療法テキストブック. じほう, 2017.
- 10) Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 345-350.
- 11) Piña-Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, Duncan B, Hadac J, Hunter SJ. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to <4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clin Ther* 2010; 32: 1935-1950.
- 12) Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009; 50: 1141-1149.
- 13) Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleyen B, Sander JW, Schmidt B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Res* 2003; 53: 57-64.

- 14) 榎日出夫, 横田卓也, 岡西徹. 小児部分てんかんにおけるレベチラセタム併用療法の効果と安全性. *Brain Nerve* 2015; 67: 1247-1253.
- 15) 辻富基美. Levetiracetam—焦燥感, 易怒性の副作用—. *精神科治療* 2019; 34: 1351-1356.
- 16) Glauser TA, Mitchell WG, Weinstock A, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1117-1122.
- 17) 福田剛史. 新生児の薬物動態からみた薬の使い方. *日小児臨薬理会誌* 2017; 30: 71-78.
- 18) Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 2005; 14: 66-71.
- 19) Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden EA, et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure* 2018; 62: 131-135.

[原 著]

成人の味覚試験で選定されたクラリスロマイシンドライシロップの後発薬品と先発薬品の比較による小児患者の服薬アドヒアランス調査

十川 友那¹⁾, 篠永 浩¹⁾, 原田 典和¹⁾, 加地 努¹⁾, 大橋 育子²⁾, 寺内 芳彦²⁾, 佐々木 剛²⁾

1) 三豊総合病院薬剤部, 2) 同小児科

A study of adherence in pediatric patients to clarithromycin dry syrup in comparison with generic and branded medicine selected from adult taste studies

Tomona Sogo¹⁾, Hiroshi Shinonaga¹⁾, Norikazu Harada¹⁾, Tsutomu Kaji¹⁾, Ikuko Ohashi²⁾,
Yoshihiko Terauchi²⁾ and Tsuyoshi Sasaki²⁾

1) Department of Pharmacy, Mitoyo General Hospital

2) Department of Pediatrics, Mitoyo General Hospital

要旨

クラリスロマイシンドライシロップは苦味が原因で拒薬を引き起こすことが多く、後発品検討時にはスタッフによる味覚試験を行い、飲みやすさの平均スコアが高い製品を採用薬として選定した。今回、選定された後発品が小児のアドヒアランスに及ぼす影響を検討するため前向き臨床研究を実施した。試験方法は先発薬品と選定後発薬品を用いた交差試験とし、朝夕1日2回それぞれ2日間ずつ服用し、服用状況を5段階で評価し合計20点とした。また、甘味、苦味、匂い、溶けやすさ、飲みやすさについての評価を5段階で行い、飲みやすさを目的変数として重回帰分析にて解析した。成人を対象とした味覚試験と同様に小児においても飲みやすさに最も影響する因子は苦味であり、甘味の影響は小さいという結果が得られた。結果より小児の服薬アドヒアランス向上を目的として成人を対象とした味覚試験の結果を採用薬選定の検定材料に加えることは問題ないと考えた。

キーワード：味覚, 臨床研究, クロスオーバー法, 製剤切り替え, 甘さ

緒 言

小児用内服薬では服用しやすさを考慮して、ドライシロップ製剤（以下DS）やシロップ剤などさまざまな剤形が使用されている。患児の服薬アドヒアランス向上を目的として適切な剤形を選択することが望まれるが、小児用抗菌薬については細粒やDSが主流であり、保護者をはじめ、医師、看護師、薬剤師らの医療スタッフはし

ばしば内服できるかどうかという問題点に直面する。入院患児であれば、服用アドヒアランスに応じてスタッフがさまざまな対応方法を助言することができるが、自宅で保護者が服用を促す場合、嗜好品や清涼飲料水等の使用方法を間違えてしまうと、薬剤の苦みなどが増してしまい、内服を嫌がるきっかけとなる可能性がある^{1,2)}。中でも、苦みで拒薬が多いとされているマクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシンDS（以下、CAM-DS）については、先発薬品との差別化を図るため各後発品メーカーで飲みやすさの向上を目的としたさまざまな製剤的工夫が施されている³⁾。

三豊総合病院（以下、当院）では、CAM-DSの後発薬品を検討する際に医師、薬剤師計19名の医療スタッフで味覚試験を行い、飲みやすさの平均スコアが高い後発薬品を院内採用候補薬として選定し、薬事審査委員会にて検討後、採用薬として承認されたことを報告した⁴⁾。しかし、小児と成人の味覚には差があるとされており^{5,6)}、当院で行った味覚試験で選定した後発薬品が患児の飲みやすさの向上につながるかどうかについては確証が得られていなかった。

そこで小児患者の感染症治療で使用されることの多いCAM-DSについて、成人を対象とした味覚試験で選定された後発薬品が小児の服薬アドヒアランスに及ぼす影響を調査するため、前向き臨床研究を行ったので報告する。

方 法

1. 調査期間および対象患者

2018年4月1日から2020年3月31日までの期間に当院小児科外来を受診し、CAM-DSが新規処方された患児のう

ち味覚を訴えることができるとされている3歳以上^{5,6)}～15歳未満を対象とし、本研究の目的・試験方法を説明し保護者の同意が得られた患児を対象とした。同意取得については、まず担当医師より本研究についての簡略的な説明を行い、参加希望のある患児および保護者に対して、薬剤師が詳細な説明を実施することとした。

除外基準は、内服薬が服用できない患児、内服薬の服用感に関して意思疎通が困難な患児、内服抗菌薬の治療期間が4日未満の患児、保護者の同意が得られない患児、その他研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患児とした。

2. 試験デザイン

本研究は、過去当院で採用していた先発薬品A（以下、CAM-A）と味覚試験後採用となった後発薬品B（以下、CAM-B）の2種類を用いた単純無作為化交差試験とした。使用した薬品の特徴については添付文書にて、CAM-A：微赤白色の粉末、CAM-B：微黄白色～微褐色の微粒または粉末においはないか、またはわずかに特異なおいがあり、味は甘いと示されている。

試験方法は就学児と未就学児を分けたうえで、内服順によるアドヒアランスの差や個人差の影響を小さくするために、CAM-A服用終了後にCAM-Bを服用する群と、CAM-B服用終了後にCAM-Aを服用する群に分け、くじ引きによる割り付けを無作為に行った。2種類の薬剤（CAM-AおよびCAM-B）の服用方法についてはそれぞれ朝・夕2日間の計4日間服用することとし、評価方法については当院薬剤部で作成したお薬内服チェックシート（図1 以下、チェックシート）を用いた。

服用状況については服用タイミングごとに5段階で評価、服用感についてはそれぞれ2日間の内服が終了した時点で5段階で評価することとし、小児でも分かりやすいようにFace Scaleを使用した。また、より正確なデータ集積のためにあらかじめ服用に関する注意事項を配布し、試験期間中の服用は水またはぬるま湯を使用すること、他剤との混合内服は行わないこと、服用困難な場合に限り嗜好品や服薬補助ゼリー等の使用を許可することとした。嗜好品を用いて服用した場合、チェックシートの記載は「ほぼ内服できなかった」の項目を選択することとした。

3. 調査項目

服用状況の5段階評価については『全て内服できた』を5点、『だいたい内服できた』を4点、『半分程度内服できた』を3点、『わずかに内服できた』を2点、『ほぼ内服できなかった』を1点とし、それぞれの薬品（朝・夕2日間の計4回分）を計20点満点として点数化し、CAM-AとCAM-Bについて平均スコアと標準偏差を算出した。

服用感については『甘み』『苦み』『匂い』『溶けやすさ』

『飲みやすさ』『保護者の薬剤に対する印象』の6項目についてそれぞれ1～5点までの5段階で評価することとした。また、CAM-AおよびCAM-Bそれぞれの内服終了後に評価した点数の平均スコアと標準偏差を算出した。成人の味覚試験で評価を行った『後味』については評価が難しいと判断し、『匂い』に対する評価へ項目を変更し調査を行った。

4. 統計処理

服用状況および服用感に関する2群間の平均スコアの差についてはWilcoxonの符号付き順位検定を行った。服用感についてはSpearmanの順位相関係数および、『飲みやすさ』を目的変数、『甘み』『苦み』『匂い』『溶けやすさ』を説明変数として、重回帰分析を行った。統計処理はStatMateVを用い、有意水準は5%未満とした。

5. 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」に基づき、当院臨床研究審査委員会の承認（承認番号：17CR-01-057）を得ており、臨床研究プロトコルはUMIN（UMIN000043832）のデータベースに登録して情報を公開している。研究実施に先立ち、主治医同意のもと患児にインフォームドアセント文書、保護者に説明文書を用いて研究内容を十分に説明し、保護者の署名にて研究参加の同意を得た。

結 果

1. 患者背景

調査期間中にCAM-DSが処方された患児は109名、うち新規にCAM-DSを処方された患児は59名であり、本研究に参加した患児は21名であった。脱落症例は、服用直後に違和感を感じ継続が困難であった患児1名、チェックシート未回収であった患児1名の計2名で、解析対象者は計19名（90.5%）であった。解析対象者の内訳は、男児8名（うち未就学児5名）、女児11名（うち未就学児8名）となり、未就学児13名は中央値4歳（範囲3～6歳）、就学児6名は中央値6.5歳（範囲6～8歳）であった。

2. 服用状況

服用状況に関して、CAM-Aの平均スコアは18.15±4.05点、CAM-Bの平均スコアは19.31±1.67点であった。年齢別では就学児の平均スコアはCAM-Aが18.33±4.08点、CAM-Bが18.33±2.58点、未就学児の平均スコアはCAM-Aが18.08±4.21点、CAM-Bは19.77±0.83点となり、CAM-AとCAM-Bの服用状況に有意な差はみられなかった（図2, 2-1, -2-2）。また、本試験において嗜好品や服薬補助ゼリーを用いて服用を試みた事例はみられなかった。

お薬内服チェックシート

お薬がどれくらい内服できたかを選んでください。

	朝	夕	内服 目安
1日目	全て内服出来た	全て内服出来た	ほぼ 100%
	だいたい内服出来た	だいたい内服出来た	75% 以上
	半分程度内服出来た	半分程度内服出来た	25~75%
	わずかに内服出来た	わずかに内服出来た	25% 以下
	ほぼ内服できなかった	ほぼ内服できなかった	内服後 すぐに嘔吐 内服拒否
2日目	全て内服出来た	全て内服出来た	ほぼ 100%
	だいたい内服出来た	だいたい内服出来た	75% 以上
	半分程度内服出来た	半分程度内服出来た	25~75%
	わずかに内服出来た	わずかに内服出来た	25% 以下
	ほぼ内服できなかった	ほぼ内服できなかった	内服後 すぐに嘔吐 内服拒否

Bのお薬

初めの2日

後の2日

交付時
チェック

アンケート項目

お子様に下記の項目について尋ねて頂き、表情などを参考に記載して下さい。

Bのお薬の味は甘かったかな？	5 甘い 4 3 2 1 甘くない
Bのお薬の味は苦かったかな？	5 苦くない 4 3 2 1 苦い
Bのお薬の匂いはどうだったかな？	5 いい匂い 4 3 2 1 変な匂い
Bのお薬は口の中ですぐになくなったかな？	5 溶けやすい 4 3 2 1 溶けにくい
Bのお薬は飲み易かったかな？	5 飲み易い 4 3 2 1 飲みにくい
Bのお薬を飲んだ時の表情はどうでしたか？ (保護者の方の印象でお答えください。)	5 良い 4 3 2 1 悪い

図1 お薬内服チェックシート

当院薬剤部で作成した臨床研究で用いたお薬内服チェックシートを示す。服用状況および服用感をそれぞれ5段階で評価した。

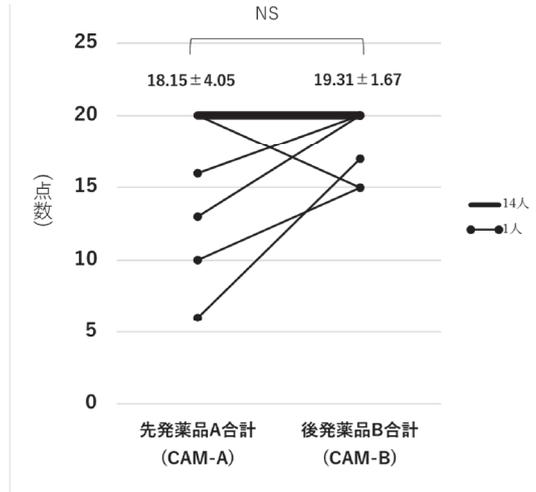


図2 参加者全体の服用状況の合計点数 (n=19)
各線は参加者全体の服用状況の合計点数の推移を示している。「全て内服できた」を5点、「ほぼ内服できなかった」を1点として、それぞれの薬品(朝・夕 2日間ずつ内服)を合計20点満点として点数化した(平均スコア±標準偏差)。

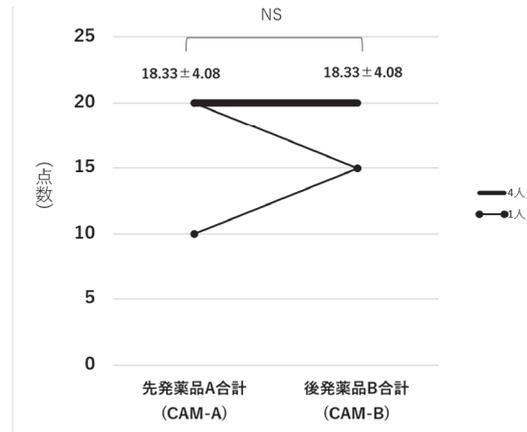


図2-1 就学児における服用状況の合計点数 (n=6)
各線は就学児のみの服用状況の合計点数の推移を示している。
中央値6.5歳(範囲6~8歳), CAM-AとCAM-Bの服用状況に有意な差はみられなかった。

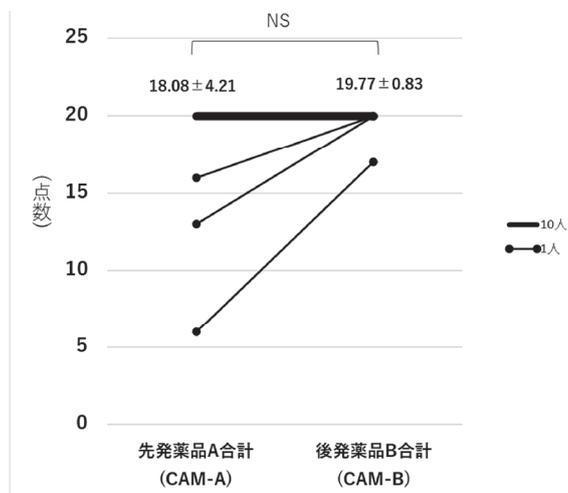


図2-2 未就学児における服用状況の合計点数 (n=13)
各線は未就学児のみの服用状況の合計点数の推移を示している。
中央値4歳(範囲3~6歳), CAM-AとCAM-Bの服用状況に有意な差はみられなかった。

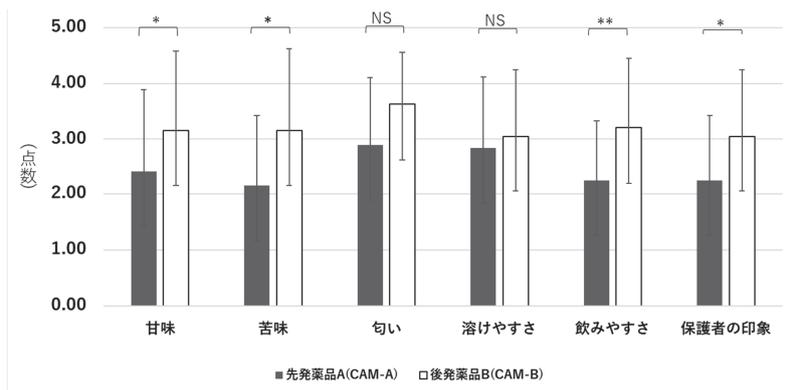


図3 先発薬品A (CAM-A) と後発薬品B (CAM-B) の服用感と保護者の印象に対する平均スコアと標準偏差
『甘味』『苦味』『匂い』『溶けやすさ』『飲みやすさ』『保護者の印象』をそれぞれ1～5点の5段階で評価した (n=19,* : p<0.05,** : p<0.01).

3. 服用感

CAM-Aの平均スコアは、『甘み』: 2.42, 『苦み』: 2.16, 『匂い』: 2.89, 『溶けやすさ』: 2.84, 『飲みやすさ』: 2.26であった。CAM-Bの平均スコアは、『甘み』および『苦み』: 3.16, 『匂い』: 3.63, 『溶けやすさ』: 3.05, 『飲みやすさ』: 3.21であった。各平均スコアを比較すると、『甘み』・『苦み』・『飲みやすさ』で有意な差が見られた (図3 『甘み』・『苦み』: p<0.05, 『飲みやすさ』: p<0.01)。

保護者の薬剤に対する印象の平均スコアはCAM-A: 2.26, CAM-B: 3.05となり、有意な差がみられた (p<0.05)。

Spearmanの順位相関係数の結果について表1に示す。『飲みやすさ』との相関係数についてはCAM-Aでは『甘み』: 0.375, 『苦み』: 0.558, 『匂い』: 0.541, 『溶けやすさ』: 0.475となり (全てにおいて有意な相関はみられなかった。), CAM-Bでは『甘み』: 0.386, 『苦み』: 0.829, 『匂い』: 0.299, 『溶けやすさ』: 0.364となり, 『飲みやすさ』

と『苦み』について有意な相関がみられた (p<0.01)。

重回帰分析の結果について表2に示す。『飲みやすさ』に影響を与える因子として求めた標準偏回帰係数は、CAM-Aでは『甘味』: -0.344, 『苦味』: 0.505, 『匂い』: 0.466, 『溶けやすさ』: 0.263となり (全てにおいて有意な差はみられなかった。), CAM-Bでは『甘味』: -0.071, 『苦味』: 1.08, 『匂い』: -0.424, 『溶けやすさ』: 0.283であり, 『甘味』以外の項目について有意な差がみられた (『苦味』『匂い』: p<0.01, 『溶けやすさ』: p<0.05)。標準偏回帰係数より, CAM-A, CAM-Bいずれも『飲みやすさ』に最も影響を与える因子として『苦味』が抽出された。

考 察

本研究の結果より, 成人を対象とした味覚試験で選定された後発薬品が3歳以上の患児においても飲みやすい可能性が高いことが示唆された。服用状況に関する調査

表1 先発薬品A (CAM-A) および後発薬品B (CAM-B) の服用感に関する各項目の相関

先発薬品A(CAM-A)	甘味	苦味	匂い	溶けやすさ	飲みやすさ
甘味					
苦味	0.664*				
匂い	0.731*	0.436			
溶けやすさ	0.434	0.220	0.603		
飲みやすさ	0.375	0.558	0.541	0.475	
後発薬品B(CAM-B)	甘味	苦味	匂い	溶けやすさ	飲みやすさ
甘味					
苦味	0.887**				
匂い	0.616	0.597			
溶けやすさ	0.386	0.187	0.277		
飲みやすさ	0.386	0.829**	0.299	0.364	

*:p<0.05, **:p<0.01

表2 飲みやすさに影響を与える因子

	先発薬品A(CAM-A)		後発薬品B(CAM-B)	
	標準偏回帰係数	95%信頼区間	標準偏回帰係数	95%信頼区間
甘味	-0.344	-0.776~0.274	-0.071	-0.607~0.483
苦味	0.505	-0.022~0.873	1.079**	0.413~1.419
匂い	0.465	-0.139~0.961	-0.425**	-0.968~-0.164
溶けやすさ	0.263	-0.211~0.655	0.283*	0.001~0.587
自由度調整済み 重相関係数	0.34		0.78	

*:p<0.05, **:p<0.01

ではCAM-AとCAM-Bに有意な差はみられなかったものの、CAM-Bの平均スコアがより高い傾向を示していた。服用感に関する5段階評価ではCAM-Aに比べCAM-Bでは各項目において平均スコアが高い傾向を示しており、選定された後発薬品の服用感は先発薬品に比べ有意に優れている結果となった。本研究に参加した保護者の薬剤に対する印象の評価としてはCAM-AとCAM-Bで有意な差が示されており、CAM-Bは保護者の視点からもより良い印象を与えたと考えられる。

成人を対象に行った味覚試験の結果では『飲みやすさ』に影響を与える因子として、『甘味』以外の『苦味』『溶けやすさ』『後味』が抽出されたが⁴⁾、今回の臨床研究においても『飲みやすさ』に影響を与える因子として、『甘味』以外の『苦味』『溶けやすさ』『匂い』が抽出された。成人を対象とした味覚試験結果と同様に『飲みやすさ』に対する『甘味』の影響は小さいと考えられ、『苦味』が最も影響していると考えられた。

主成分に苦味が強いとされているマクロライド系抗菌薬のDSについては、懸濁後の液性が主薬の溶解度の低い塩基性となるように設計されているため、懸濁液が酸性になると溶出しやすく、薬剤の味に大きく影響するとされている^{2,7,8)}。CAM-DSについても主薬が苦いとされており、前回の研究および本研究においても成人、小児共に『苦味』が最も影響を与える因子として抽出されている。また、『溶けやすさ』についても『飲みやすさ』に影響を与える因子として抽出されており、『苦味』を抑えさらに『溶けやすさ』も向上させている薬剤が選定できたと考える。『苦味』を抑えるために施されたコーティングが原因となり、ざらつきによって服用拒否につながる事例も考慮したうえで『苦味』の溶出を抑えた『溶けやすさ』の工夫というコーティング方法の確立が必要と考える。また、本研究では成人の味覚試験での『後味』を『匂い』へ変更したが、『飲みやすさ』に影響を与える因子として抽出されていた。長期間服用する薬剤に対しては『匂い』は強い主張のあるものを避けたほうがよいとされているが、『匂い』を用いて『苦味』を隠す方法は有効であると考えられており⁹⁾、抗菌薬という短期間服用する薬剤については味覚試験の検定材料に加えても問題ないと考えられる。

これまで嗜好品に薬剤を混合して服用する調査^{1,10)}も行われており、これは嗜好品が口にできる場合には有効な手段と思われるが、病状によって水分・食事が十分に摂取できない患児もいるため、内容量を増やす対応が必ずしも有効な手段とは言い切れない。本研究では、嗜好品への混合は不可としていたこともあり、嗜好品や服薬補助ゼリーを使用しなければ内服できなかった事例はみられなかったことから、水またはぬるま湯で服用という最も一般的な服用方法を用いることで服薬アドヒアランスを向上させる要因について検討することができたと考える。

人間には味覚の5大要素として、『甘味』『酸味』『塩味』『苦味』『旨味』があるといわれている。学童期から成人にかけては味覚感受性に大きな変化はないとされているが、3歳以下の乳幼児については適齢数によって『甘味』『塩味』『旨味』を好むとされており、『苦味』については成人より強く感じる時期とされている^{5,6)}。今回の調査の限界としては3歳以下の患児についても同様の結果が得られるとは言えないこと、調査数が19例と少数であることが挙げられる。本研究では成人の味覚試験で選定された後発薬品が患児においてもアドヒアランスに及ぼす影響は問題ないという結果が得られたが、他の抗菌薬やその他の薬剤においても成人と小児の味覚の差については大きな課題となる。

後発薬品の服用感向上には製薬会社各社の製剤学的工夫³⁾が欠かせないが、その工夫を実際に検討する味覚試験は有用であると考えており、今後も当院では小児用薬剤選定の際に味覚試験を実施し、さらなる調査・研究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し。

著者役割

十川友那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。

謝辞

本研究の実施にあたり、本研究に参加頂いた患児保護者、ならびに小児科・薬剤部スタッフに感謝申し上げます。

文 献

- 1) 下川健一, 板橋知子, 山崎紀子, 日野文男, 石井文由. 小児用製剤の服用改善に関する調査. 医療薬 2009; 35: 662-668.
- 2) 田杭直哉, 下道友莉恵, 竹下恵梨香, 他. 官能試験による小児用抗菌剤の味に及ぼす併用薬の影響. 日病薬師会誌 2020; 56: 198-204.
- 3) 富澤 崇, 河野真由子, 石井 文, 秋葉真由美, 佐田宏子, 中島新一郎. 先発医薬品と後発医薬品の風味に関する情報の調査. 医薬品情報 2011; 12: 158-162.
- 4) 十川友那, 篠永 浩, 原田典和, 他. 味覚試験による小児用抗菌薬の院内採用方法の検討. 日小児臨床薬理学会誌 2019; 32: 97-102.
- 5) 武井啓一. 子どもの味覚・嗜好の発達と食行動を探る. 小児歯臨 2016; 21: 6-15.
- 6) 宮川泰宏. 子どもの味覚. 月刊薬事 2020; 62: 65-69.
- 7) 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.
- 8) 樋川 舞, 盛崎友美, 藤井香保里, 他. クラリスロマイシンドライシロップ製剤の酸性スポーツ飲料併用時およびムコダインシロップ[®]DS併用時の苦味予測. 医療薬 2010; 36: 262-269.
- 9) 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.
- 10) 水谷佳代, 野田幸裕, 小林智美, 安藤久實, 鍋島俊隆. 小児患者における散剤の服用状況とコンプライアンス向上のための指導. 医療薬 2005; 31: 151-157.

[原 著]

小児レセプトデータを用いた抗インフルエンザ薬の処方状況調査

前田 恵里, 岡田 裕子

高崎健康福祉大学薬学部薬剤疫学研究室

Prescription of antiviral drugs for children with influenza in Japan :
a study based on health insurance claims data

Eri Maeda and Yuko Okada

Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

要旨

小児レセプトデータを用いて、2010/2011から2018/2019シーズンのインフルエンザ罹患率、抗インフルエンザ薬のシーズン別と年齢層別の処方状況を調査した。罹患率が最も高かったのは2017/2018シーズンで、対象患者の27.0%が罹患していた。すべてのシーズンおよび年齢層で最も多く処方されていたのはオセルタミビルであった。ラニナミビルとザナミビルは吸入薬であるため、5歳以上の児への処方がほとんどであったが、一方で4歳未満への処方も少ないながら存在した。ペラミビルが処方された児のうち入院中に処方されていたのは42.2%であり、重症例や基礎疾患のある患者で使用されていたものと考えられた。バロキサビルの2018/2019シーズンの処方率は、1歳以上のすべての年齢層でオセルタミビルに次いで2番目であり、吸入薬の処方率を上回っていた。直近のシーズンでは7歳以上に対し吸入薬やバロキサビルが処方される例が増えていた。

キーワード 乳幼児, インフルエンザ罹患率, 薬物治療

緒 言

2010年以降、新規の抗インフルエンザ薬が次々に販売開始となり、小児におけるインフルエンザの薬物治療に大きな変遷があった。日本小児科学会の作成した「2020/2021シーズンのインフルエンザ治療・予防指針」¹⁾では、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しているものの、小児に対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する知見については有熱期間の短縮の他、早期投与による重症化予防効果が示されていると明記している^{2,4)}。同指針で挙げられている抗インフルエンザ薬は、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビルリン酸塩(以下、オセルタミビル)(ド

ライシロップ, カプセル製剤), ザナミビル水和物(以下、ザナミビル)(吸入粉末剤), ラニナミビルオクタン酸エステル(以下、ラニナミビル)(吸入粉末剤, 吸入懸濁用), ペラミビル水和物(以下、ペラミビル)(静脈内投与製剤), そしてキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビルマボキシル(以下、バロキサビル)(錠剤)であり、幼児や基礎疾患がありインフルエンザの重症化リスクが高い患者や、呼吸器症状が強い患者には投与が推奨されている。

2018年にIshiguroらは、0～18歳の1,207名の子どもを対象とし、インフルエンザをノイラミニダーゼ阻害薬で治療した場合の臨床効果について明らかにしており⁵⁾、多くの小児に対してデータに基づいた治療が行われている。オセルタミビルについては、2017年3月に、それまで適応のあった幼児・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。また、ラニナミビル吸入粉末剤は、一般的には5歳以上の吸入のできる児に処方されるが、国内第Ⅲ相試験では3歳以上を対象としており、現状で何歳から処方するかは小児科医の裁量に任されていると考えられる。

そこでわれわれは、株式会社JMDCの保有する複数の健康保険組合のレセプトデータベースであるJMDC Claims Database(累積母集団数約730万人, 2020年4月時点)より、2010/2011シーズンから2018/2019シーズンの小児データを用いて、抗インフルエンザ薬の年齢層別の処方状況を調査した。

対象と方法

本研究は、後ろ向きコホート研究である。株式会社JMDCの保有する2010年9月～2019年8月診療分の小児レセプトデータを用いて、各インフルエンザシーズン(各年9月～翌年8月)の対象患者におけるインフルエンザ罹患率、抗インフルエンザ薬のインフルエンザシーズンご

と年齢層別の処方状況について調査した。株式会社JMDCの保有するレセプトデータは、複数の健康保険組合から収集された情報であり、加入者の医療機関の受診および入院（診療群分類包括評価（DPC）を含む）の情報や、保険薬局での調剤に関する情報が得られる。

調査対象は、インフルエンザシーズン開始月の9月時点で7歳未満の児とし、観察期間は1年間とした。健康保険組合の加入状況等の事情により、インフルエンザシーズン1年間（12カ月間）継続して追跡ができない児は除外した。また、期間内にレセプトが1度も発生していない（医療機関にかかっていない）場合はレセプトデータに含まれないため、本研究の対象としていない。インフルエンザシーズンの開始日と終了日は年度ごとに変わるが、レセプトデータの特長により本解析では9月1日～次の年の8月31日までをインフルエンザシーズンとした。

傷病の特定については、標準病名として「インフルエンザ」を含み、かつ「疑い」フラグが付いていないデータが、観察期間中に1回以上付記された児をインフルエンザ罹患歴ありとした。なお「パラインフルエンザウイルス感染症」は除外した。

抗インフルエンザ薬は、2019年8月現在、日本で発売されているザナミビル、オセルタミビル、パラミビル、ラニナミビル、バロキサビル（発売順）を含む医薬品を対象とした。各医薬品の投与年齢は、処方月の1日における年齢とした。

傷病と医薬品のデータを患者IDで連結した後、インフルエンザに関する傷病が付いた同月に抗インフルエンザ薬が処方されていた場合をインフルエンザの治療に対する処方と同定し、解析の対象とした。

データの結合および解析はSAS version 9.4を用いて実施した。なお本研究は、高崎健康福祉大学研究倫理委員会（承認番号：高崎健康福祉大倫第1936号）の承認を得て実施した。

結果

1. 患者背景

解析対象集団の背景を表1に示した。

対象患者は、2010/2011シーズンから2018/2019シーズンにかけて経年的に増加傾向にあった。対象患者の男児の比率は、女児よりも2.9～5.9ポイント高かった（女児の出生数を100とした場合）。また、年齢層別の対象人数は、各群で平均的に分布していた。

2. 各インフルエンザシーズンのインフルエンザ罹患率と男女比

各インフルエンザシーズンのインフルエンザ罹患率と男女比を表2に示した。

インフルエンザ罹患率が最も高かったのは2017/2018シーズンであり、その年の対象患者の27.0%がインフルエンザに罹患していた。インフルエンザ罹患率が最も低かったのは2012/2013シーズンであり、18.2%であった。インフルエンザ罹患率の性差については、すべてのインフルエンザシーズンにおいて男児の比率が高く約109～114で推移していた（女児の罹患数を100とした場合）。母集団の男女比と比較すると、インフルエンザ罹患が3.6～8.5ポイント高かった。

3. 抗インフルエンザ薬処方の年次推移

抗インフルエンザ薬処方の年次推移について表3に示した。

すべてのシーズンにおいて最も多く処方されていたのはオセルタミビルで、インフルエンザ罹患児の70%以上に処方されていた。オセルタミビルに次いで処方が多かったのは、2010/2011シーズンから2017/2018シーズンの間ではラニナミビルであり、6.6～9.8%の児に処方されていた。一方2018/2019シーズンでは、2018年3月に販売が開始された単回経口投与のバロキサビルが急激に伸

表1 各インフルエンザシーズンの患者背景

インフルエンザ シーズン	母集団 (人)	男 (人)	女 (人)	男女比 (女児100 とした時)	インフルエンザシーズン開始月の年齢 (人)							平均年齢±SD
					0～1歳未満	1～2歳未満	2～3歳未満	3～4歳未満	4～5歳未満	5～6歳未満	6～7歳未満	
2010/2011	99,074	50,850	48,224	105.4	14,502	14,551	14,222	14,186	13,802	13,693	14,118	3.4±2.0
2011/2012	124,419	63,927	60,492	105.7	18,183	17,911	18,059	17,777	17,737	17,306	17,446	3.4±2.0
2012/2013	161,509	81,922	79,587	102.9	23,053	23,152	22,990	22,790	22,820	22,613	22,079	3.4±2.0
2013/2014	253,212	130,216	122,996	105.9	36,433	36,293	36,457	36,142	35,972	36,160	35,755	3.4±2.0
2014/2015	266,043	136,787	129,256	105.8	37,355	38,272	38,212	38,348	38,009	37,841	38,006	3.5±2.0
2015/2016	358,314	184,102	174,212	105.7	51,252	50,202	51,480	51,161	51,742	51,275	51,202	3.5±2.0
2016/2017	431,691	221,789	209,902	105.7	60,236	61,476	60,598	62,097	61,899	62,918	62,467	3.5±2.0
2017/2018	496,988	255,279	241,709	105.6	68,215	70,304	71,444	70,329	71,877	71,683	73,136	3.5±2.0
2018/2019	580,344	297,760	282,584	105.4	78,805	80,515	83,422	84,557	83,321	84,961	84,763	3.5±2.0

びており、約13%の処方率であった。ザナミビルは、近年処方率が低下する傾向にあった。

4. 年齢層別の抗インフルエンザ薬処方状況 (2010/2011・2018/2019シーズン)

抗インフルエンザ薬の年齢層別の処方率について、2010/2011シーズンと2018/2019シーズンで検討した(図1)。

両シーズンともに0～3歳未満については、抗インフルエンザ薬の処方を全体的に控えている状況がみられた。近年、対象となる小児に対する抗インフルエンザ薬の処方が全体的に増えており、年齢が上がるにつれて抗インフルエンザ薬の処方率は高くなり、5歳以上になる

と吸入薬の処方が多くなる傾向がみられた。両シーズンともに、すべての群でオセルタミビルが最も多く処方されていた。オセルタミビルの処方率が最も高くなるのは、両シーズンともに3～5歳未満であり、5歳以上では吸入薬が選択される例が増えていた。また、2018/2019シーズンでは7歳以上に対して吸入薬やバロキサビルが処方される例が増えていることが分かった。

2010/2011シーズンに比べ、2018/2019シーズンでは1歳未満に対するオセルタミビルの処方が53.5%から75.9%へ大幅に増えていた。一方で、7～8歳未満に対するオセルタミビルの処方は、2010/2011シーズンでは56.3%であったが、2018/2019シーズンでは40.2%と減少していた。ラニナミビルは、7～8歳未満ではインフル

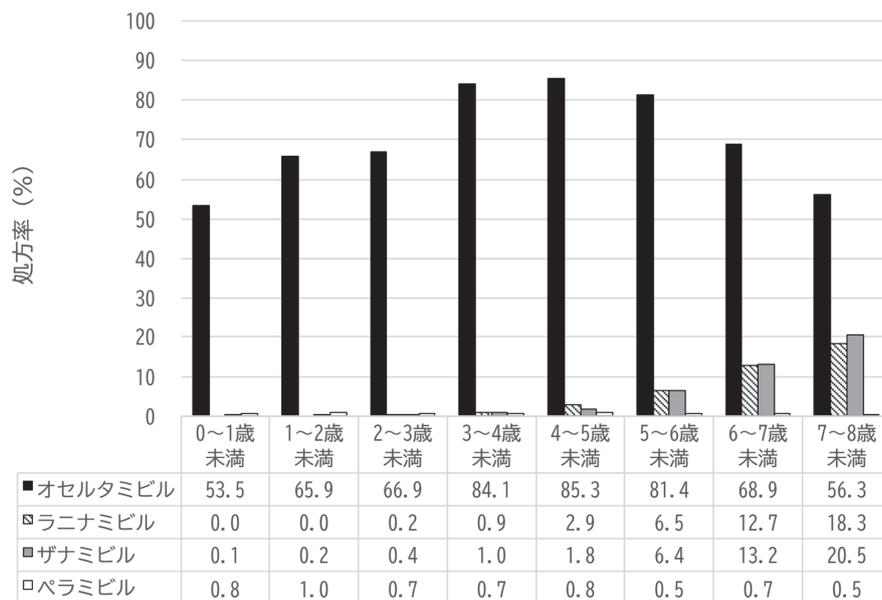
表2 各インフルエンザシーズンのインフルエンザ罹患率と男女比

インフルエンザ シーズン	母集団 (人)	インフルエンザ 罹患		インフルエンザ 罹患性別 (人)		インフルエンザ 罹患男女比 (女児100と した時)	参考： 母集団男女比 (女児100とした 時)
		人数	%	男	女		
2010/2011	99,074	21,666	22	11,539	10,127	113.9	105.4
2011/2012	124,419	33,407	27	17,537	15,870	110.5	105.7
2012/2013	161,509	29,334	18	15,426	13,908	110.9	102.9
2013/2014	253,212	54,110	21	28,433	25,677	110.7	105.9
2014/2015	266,043	50,950	19	26,683	24,267	110.0	105.8
2015/2016	358,314	85,801	24	45,355	40,446	112.1	105.7
2016/2017	431,691	91,358	21	47,691	43,667	109.2	105.7
2017/2018	496,988	133,980	27	70,292	63,688	110.4	105.6
2018/2019	580,344	135,817	23	70,966	64,851	109.4	105.4

表3 各インフルエンザシーズンの抗インフルエンザ薬処方率 (※バロキサビルは2018年3月販売開始)

インフルエンザ シーズン	インフルエンザ 罹患 人数	ザナミビル水和物 (吸入)		オセルタミビル リン酸塩 (内服)		パラミビル水和物 (点滴)		ラニナミビル オクタン酸 エステル水和物 (吸入)		バロキサビル マルボキシル (内服)	
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
2010/2011	21,666	1,470	6.8	16,018	73.9	149	0.7	1,432	6.6	-	-
2011/2012	33,407	1,962	5.9	23,879	71.5	342	1.0	2,837	8.5	-	-
2012/2013	29,334	1,620	5.5	21,302	72.6	334	1.1	2,243	7.6	-	-
2013/2014	54,110	3,756	6.9	38,409	71.0	822	1.5	5,119	9.5	-	-
2014/2015	50,950	2,512	4.9	37,057	72.7	674	1.3	4,281	8.4	-	-
2015/2016	85,801	5,240	6.1	63,240	73.7	1,262	1.5	8,386	9.8	-	-
2016/2017	91,358	3,932	4.3	69,175	75.7	1,031	1.1	7,888	8.6	-	-
2017/2018	133,980	6,506	4.9	101,748	75.9	1,446	1.1	12,344	9.2	297	0.2 ※
2018/2019	135,817	2,827	2.1	95,307	70.2	1,448	1.1	7,115	5.2	17416	12.8

A:2010/2011 シーズン



B:2018/2019 シーズン

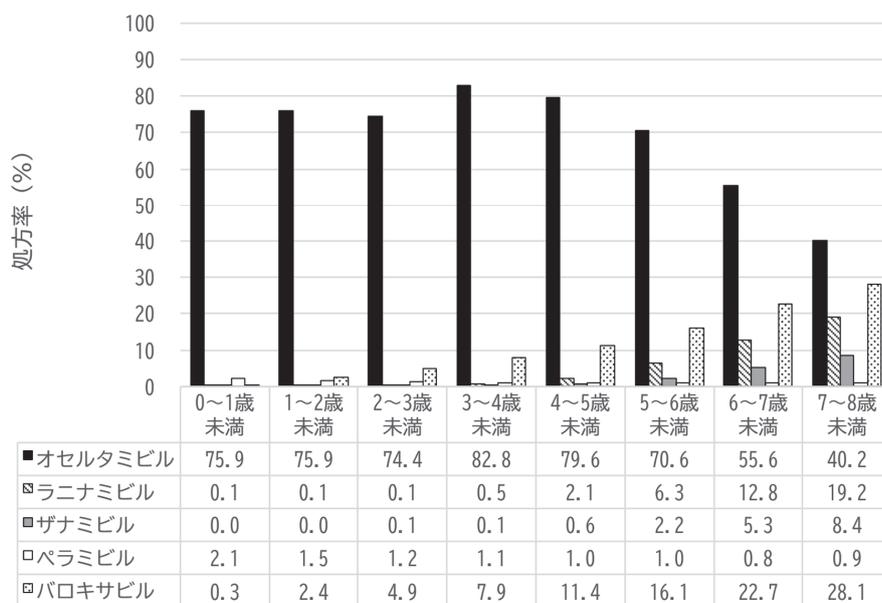


図1 各インフルエンザシーズンの抗インフルエンザ薬の年齢層別処方率
(A : 2010/2011シーズン, B : 2018/2019シーズン)

エンザ罹患児の20%近くに処方されており、いずれのシーズンでも年齢層別の処方率はほぼ同等であった。一方ザナミビルは、2010/2011シーズンでは7～8歳未満の約20%に処方されていたが、2018/2019シーズンでは8.4%と、半分以下に減少していた。ペラミビルについては、2010/2011シーズンでは年齢層による処方率の違いはみられなかったが、2018/2019シーズンでは1歳未満

への処方が増えていることが分かった。パロキサビルは1歳以上の児に処方されており、年齢が上がるごとに処方率が増加していた。特に7～8歳未満では、インフルエンザ罹患児の30%近くに処方されていた。

表4 5歳未満の小児における吸入薬（ラニナミビル、ザナミビル）とオセルタミビルの同月処方の状況

医薬品名	2010/2011 シーズン	2018/2019 シーズン
ラニナミビル処方全体（人）	137	562
オセルタミビル/ラニナミビル同月処方（人）	10	26
オセルタミビル/ラニナミビル同月処方率（%）	7.3	4.6
ザナミビル処方全体（人）	108	158
オセルタミビル/ザナミビル同月処方（人）	15	12
オセルタミビル/ザナミビル同月処方率（%）	13.9	7.6

5. 5歳未満の小児における吸入薬とオセルタミビルの同月処方について

5歳未満の小児のデータを用いて、吸入薬（ラニナミビル、ザナミビル）とオセルタミビルの同月処方の状況について解析した（表4）。2010/2011シーズンのザナミビルとオセルタミビル同月処方は、ザナミビル処方全体の13.9%であったが、2018/2019シーズンでは7.6%に減少していた。一方、2010/2011シーズンのラニナミビルとオセルタミビル同月処方は、ラニナミビル処方全体の7.3%であったが、2018/2019シーズンでは4.6%に減少していた。

6. 抗インフルエンザ薬処方のレセプト種別（外来・入院）

2018/2019シーズンの抗インフルエンザ薬処方のレセプト種別（外来・入院）について調査した。外来での処方率は、オセルタミビルは93,307名中95,176名、ラニナミビルは7,115名中7,109名、ザナミビルは2,827名中2,826名、ペラミビルは1,448名中837名、バロキサビルは17,416名中17,415名であった。この結果より、ペラミビルは入院での処方率が高く、42.2%であることが分かった。

考 察

本研究では、レセプトデータを用いて、小児のインフルエンザ罹患と抗インフルエンザ薬の処方状況について調査した。本研究の対象患者が2015/2016シーズンから2018/2019シーズンにかけて、266,043人から580,344人へ2倍以上増加していたのは、株式会社JMDCと契約する健康保険組合の加入者数が2015年4月で308万人、2019年4月で703万人と3年で2倍以上に増加していたことを反映していた⁶⁾。厚生労働省の人口動態統計により発表されている男女別の出生数のデータによると、本解析対象者の主な生年である2003～2018年では男性の出生数が女性の出生数を約5ポイント前後上回っており、本データはおおむね日本全体の対象となる小児の男女比を反映したものであると考えられた。また、年齢層別の対象人数は、各群で平均的に分布しており、経年的にも年齢層別

の比率に大きな変化はみられなかった。このことより、本データは対象となる小児の年齢層を平均的に網羅したものと考えられた。

インフルエンザ罹患率が最も高かったのは、2017/2018シーズンであった。2017/2018シーズンは、感染症法施行（1999年）以降の調査で、インフルエンザ感染者数が過去最多となった年であり、本データもそれを反映していた。ただし本データは、何らかの理由でレセプトが発生している児を母集団としているため、現実のインフルエンザ罹患率よりも高くなっているものと考えられた。

インフルエンザ罹患の男女比については、いずれのシーズンでも男児の比率が高かった。過去に香港で行われた、2004年から2010年までの入院記録データを対象とした調査によると、インフルエンザに罹患した18歳未満の子どもでは、男児の入院率が女児よりも高かったことを報告している⁴⁾。またWHOの報告でも、明確な性差の確認は難しいとしているものの、インフルエンザ罹患に関連する男女差（男性の比率が高い）について示唆しており⁷⁾、本研究も同様の傾向を示していた。現在までに、インフルエンザ罹患の性差の要因について明らかにした報告はないが、男児は女児よりも活動的である傾向があるため、感染した人々との密接な接触や汚染された表面への接触を通じて病原体にさらされるリスクが高くなることや、女児よりもインフルエンザ感染に対する免疫反応が弱いことなどが考えられている⁸⁾。ただし本研究はレセプトデータであり、ワクチン接種の有無に関するデータは得られなかったため、ワクチンに対する感受性に関わる要因については解析できなかった。

本研究において、抗インフルエンザ薬の処方率は経年的に上昇傾向にあったが、その理由の一因として2017年3月にオセルタミビルの1歳未満への投与が承認され、2歳未満の抗インフルエンザ薬の処方率が上昇したことが考えられた。イギリスにおける調査では、インフルエンザに罹患した17歳以下の小児（16,162人）に対するオセルタミビルの処方率は24.9%（4,028人）であった⁹⁾。本研究では、オセルタミビルの処方率が70%以上であり、海外と比較して多かった。日本における小児のインフル

エンザ治療に関するガイドライン¹⁾でも、抗インフルエンザ薬は「リスクの高い患者」への投与が推奨されており、耐性株の出現についても注目されていることから、本研究における処方率が妥当かどうかは今後検討していく必要がある。

ラニナミビルとザナミビルは吸入薬であるため、5歳以上の児への処方がほとんどであったが、一方で4歳未満への処方も少ないながら存在した。ラニナミビルまたはザナミビルを使用した5～18歳の小児を対象とした調査では、低年齢の小児では吸入がうまくできず、再発熱を起こすことが多いと報告している¹⁰⁾ため、小児については吸入がうまくできていたかどうか慎重にモニターする必要があると考えられる。5歳未満の小児において、吸入薬（ラニナミビル、ザナミビル）とオセルタミビルの同月処方が存在した要因としては、吸入薬がうまく使用できなかったことが考えられる。再処方例は減少しているが、乳幼児が吸入できないと判断した場合、薬剤師が積極的に処方変更を提案するなど、再処方例を減少させる取り組みが必要であると考えられる。

海外のメタアナリシスの結果では、ノイラミニダーゼ阻害薬を投与された17,793例のうち、オセルタミビルの処方率は17,309例（97.3%）で確認され、ザナミビルは435例（2.4%）であった¹¹⁾。海外ではザナミビルの点滴静注製剤も発売されているため、吸入薬の抗インフルエンザ薬が臨床現場であまり受容されていない状況であることが分かる。一方、ラニナミビルの吸入薬が承認されているのは、日本のみであるため、本研究における経年的な処方率の増加については、重要なデータになると考えられる。

バロキサビルは、2018年3月に販売が開始された抗インフルエンザ薬であり、米国では12歳以上の小児および成人に対して承認され、日本ではさらに12歳未満の小児に対しても承認されている。本研究において、バロキサビルの2018/2019シーズンの処方率は、1歳以上のすべての年齢層でオセルタミビルに次いで2番目であり、吸入薬の処方率を上回っていた。現在は錠剤のみが上市されているが、2%顆粒製剤の臨床試験も進められ、臨床的有効性及び安全性が報告されているため¹²⁾、今後処方が可能になると幼児への投与例がさらに増えることが予測される。しかしながら、本剤を投与された患者の10～20%から変異ウイルス（I38X変異ウイルス）が分離されている^{13,14)}ことから、変異ウイルスの出現については注意して動向を見守らなければならない。

ペラミビルの添付文書には「本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。」とあり、第一選択薬としては使用されない。本調査の結果、ペラミビルが処方された児のうち入院中に処方されていたのは42.2%であり、重

症例や基礎疾患のある患者で使用されていたものと考えられた。伊藤らは、1歳未満の新生児または乳児74名について調査し、ペラミビルの有効性、安全性について報告している¹⁵⁾。ペラミビルの処方率が近年1歳未満で顕著に上昇している理由としては、2010年に小児への適応が追加され、データが蓄積されてきたからではないかと考えられる。

全体的にみると、近年乳幼児に対する抗インフルエンザ薬の処方率が上昇しており、7歳以上に対しては、オセルタミビルではなくラニナミビルやバロキサビルが処方される例が増えていた。これは、両薬剤とも「単回投与で治療が完了する」という利便性と、早期のウイルス量抑制という観点から、処方率を伸ばしている現状がうかがえた。小児への抗インフルエンザ薬処方に関する国内の調査でも、オセルタミビルに次いでラニナミビルの処方が多いことを報告している¹⁶⁾。

本研究の限界としては、レセプトデータのためワクチン接種の有無の情報はなく、検査値や体温等も分からないため、インフルエンザの重症度が不明であったことが挙げられる。インフルエンザの種類（A型、B型、新型インフルエンザ（A/H1N1）等）についても、使用したレセプトデータに十分な記載がなかったため、インフルエンザの種類による解析を行うことができなかった。そのため、本研究では各医薬品の処方の適正性については論じることができなかった。また今後の課題として、抗インフルエンザ薬の再処方例（同月の重複投与）や抗菌薬の使用状況について詳細に調査を進め、吸入薬の処方の妥当性や年齢別の薬剤選択の適正性等についてさらに検討していきたいと考えている。

今後、インフルエンザの種類別、抗インフルエンザ薬の再処方の有無、インフルエンザ肺炎の有無や重症度別に解析を進めるなどの検討を行うことにより、現在の小児の抗インフルエンザ薬処方についてより詳細に検証できるものと考えられる。

結 論

レセプトデータを用いて小児に対する抗インフルエンザ薬の処方について調査した。インフルエンザ罹患児の90%前後に抗インフルエンザ薬が処方されており、処方率は増加傾向にあった。すべての年齢層でオセルタミビルが最も多く処方されていたが、直近のシーズンでは7歳以上に対し吸入薬やバロキサビルが処方される例が増えていることが明らかとなった。

利益相反

発表内に関連して、開示すべき利益相反はない。

著者役割

前田恵里、岡田裕子は、研究の着想と研究計画、データの取得、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) 日本小児科学会. 2020/2021シーズンのインフルエンザ治療・予防指針 (2020年10月, 2020年12月改訂) [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2020-2021_influenza_all202012.pdf (accessed 2021-2-21)]
- 2) Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics* 2013; 132: e1539-1545.
- 3) Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1492-1500.
- 4) Wang XL, Yang L, Chan KH, et al. Age and Sex Differences in Rates of Influenza-Associated Hospitalizations in Hong Kong. *Am J Epidemiol* 2015; 182: 335-344.
- 5) Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, et al. Clinical effectiveness of four neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir) for children with influenza A and B in the 2014-2015 to 2016-2017 influenza seasons in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24: 449-457.
- 6) JMDC 「2020年3月期 第3四半期決算短信のお知らせ2. 決算補足資料」 [https://www.jmdc.co.jp/wp-content/uploads/2020/02/news20200207_2.pdf (accessed 2021-04-01)]
- 7) World Health Organization. Sex, Gender and Influenza. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. [<https://www.who.int/gender-equity-rights/knowledge/9789241500111/en/> (accessed 2021-2-21)]
- 8) Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2405-2414.
- 9) Lee JJ, Smith M, Bankhead C, et al. Oseltamivir and influenza-related complications in children: a retrospective cohort in primary care. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902246.
- 10) Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, et al. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A (H3N2) and B in the 2011-2012 season. *Influenza Other Respir Viruses* 2014; 8: 151-158.
- 11) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 395-404.
- 12) Yokoyama T, Sakaguchi H, Ishibashi T et al. Baloxavir Marboxil 2 % Granules in Japanese Children With Influenza: An Open-label Phase 3 Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 706-712.
- 13) Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis* 2020; 221: 346-355.
- 14) Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, et al. Baloxavir Marboxil in Japanese Pediatric Patients With Influenza: Safety and Clinical and Virologic Outcomes. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 971-981.
- 15) 伊藤由依, 羽田敦子, 吉岡孝和, 片山俊郎, 秦 大資. 1歳未満のインフルエンザ児に対するペラミビルの臨床投与成績. *小児感染免疫* 2019; 31: 95-102.
- 16) 久保美由紀, 森本和雄, 米田真紀子, 他. 抗インフルエンザ薬の使用実態調査 2017年度 当院における使用状況. *日小児臨薬理会誌* 2020; 32: 61-64.

[原 著]

Thiotepa による皮膚障害を認めた小児髄芽腫の 1 例

竹内 正宣¹⁾, 林 弘明¹⁾, 吉富 誠弘¹⁾, 飯塚 敦広¹⁾, 辻本 信一¹⁾, 田野島玲大¹⁾,
柴 徳生¹⁾, 渡邊 友也²⁾, 伊藤 秀一¹⁾

1) 横浜市立大学附属病院小児科, 2) 横浜市立大学附属病院皮膚科

Thiotepa-induced cutaneous toxicity in a pediatric patient with medulloblastoma

Masanobu Takeuchi¹⁾, Hiroaki Hayashi¹⁾, Masahiro Yoshitomi¹⁾, Atsuhiko Iizuka¹⁾, Shinichi Tsujimoto¹⁾,
Reo Tanoshima¹⁾, Norio Shiba¹⁾, Tomoya Watanabe²⁾ and Shuichi Ito¹⁾

1) Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital

2) Department of Dermatology, Yokohama City University Hospital

要旨

造血幹細胞移植の前治療薬として再承認されたthiotepaは、一部が汗から排泄されるため、皮膚障害を発症することが知られている。認知機能低下があり、おむつの着用が必要であった髄芽腫の8歳男児に、thiotepaを含む大量化学療法を施行した。1日1回のシャワー浴を行い、おむつを頻回に交換し、保清に努めたが、患児はthiotepa投与後に、体表面積の10%以上を占める色素沈着 (CTCAE version 5.0 grade 2)、陰囊、肛門部に角層剥離 (grade 2)、そして、日常生活が制限される皮膚疼痛 (grade 3) を認めた。おむつ着用部のみならず角層剥離が点在していたことから、thiotepaによる皮膚障害と診断した。おむつを着用している患者では、過剰な湿潤環境から汗が蓄積しやすく、thiotepaによる皮膚障害のリスクが増加すると考えられた。thiotepa投与期間中は頻回のシャワー浴を行い、汗の蓄積を減らす対策が必要と考えられた。

キーワード：チオテパ, toxic erythema of chemotherapy, 色素沈着, 造血幹細胞移植

緒 言

Thiotepaはエチレンイミン系に属する抗腫瘍性アルキル化剤で、DNA合成阻害作用を有する。2019年に小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療薬として承認された。Thiotepaの重大な副作用として皮膚障害が報告されており、汗から排泄されたthiotepaが皮膚に蓄積することで、皮膚障害を発症すると考えられている。医療用医薬品添付文書の「重要な基本的注意」の欄には「皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがある

ので、特に小児への本剤投与中は皮膚の保清・保湿または皮膚刺激の低減等を行うこと」と注意喚起がされている¹⁾。しかし、thiotepaによる皮膚障害の対策については国内外を含むさまざまな施設でそれぞれ検討されているものの、いまだ確立されていないのが現状である^{2,4)}。国内では、「thiotepa投与日から生着まで連日シャワー浴を行う、可能な限りテープ貼付を回避する」という皮膚障害対策を行っている報告がある²⁾。一方、海外ではthiotepa投与日から最終投与後24時間までは、「6時間ごとに入浴し、入浴のたびに患者の衣服、シーツ類を交換する」と皮膚障害対策をより徹底している施設も存在する³⁾。今回われわれは、1日1回のシャワー浴と連日の保湿剤塗布により、保清・保湿に努めたが、thiotepa投与後に色素沈着が出現し、オピオイド投与を必要とする皮膚疼痛を伴う紅斑、糜爛まで進展した皮膚障害を発症した小児例を経験したため、報告する。

症例提示

症 例：8歳男児 身長122 cm (0.9 SD) 体重21.7 kg (-0.3 SD)

既往歴：特記事項なし。髄芽腫術後の認知機能低下があり、おむつ着用が必要。

家族歴：母親 フィリピン人、父親 日本人

診 断：小脳髄芽腫 (classic medulloblastoma with desmoplasia, WHO grade IV)

治療経過：8歳時に頻回の嘔吐を契機に前医受診し、頭部CTで小脳虫部に4.5×3.0×4.0 cm大の腫瘍を認め当院紹介され入院となった。入院3日後に腫瘍全摘術を施行し、摘出標本の病理検査で髄芽腫 (classic medulloblastoma with desmoplasia, WHO grade IV) と診断した。Nanostring法を用いた遺伝子発現解析により4型分子亜

群分類のGroup 4と判定した。また、脊髄播種があり、Changの分類でM3、髄芽腫の高リスク群と診断した。

腫瘍全摘出後、日本小児脳腫瘍コンソーシアムの第II相試験「小児髄芽腫/PNETに対する多剤併用化学療法と減量放射線治療」プロトコル⁵⁾を用いて、vincristine, etoposide, cyclophosphamide, cisplatin, およびmethotrexate + dexamethasonの髄腔内注射からなる多剤併用化学療法を4コースと陽子線による全脳全脊髄照射24Gy + 局所照射51.2Gyを施行した。その後、大量化

学療法併用自家末梢血幹細胞移植を施行した。大量化学療法投与前の血液検査では、腎機能、肝機能異常は認めなかった。

大量化学療法併用自家末梢血幹細胞移植の経過は図1のとおりであった。thiotepaとmelphalan (L-PAM) を1週間隔で2サイクル投与するdouble conditioningレジメンを前処置として、day-14から2日間、day-7から2日間に分けて、thiotepa (総投与量 200 mg/m²×4days), L-PAM (総投与量70 mg/m²×4days) を投与し、day0

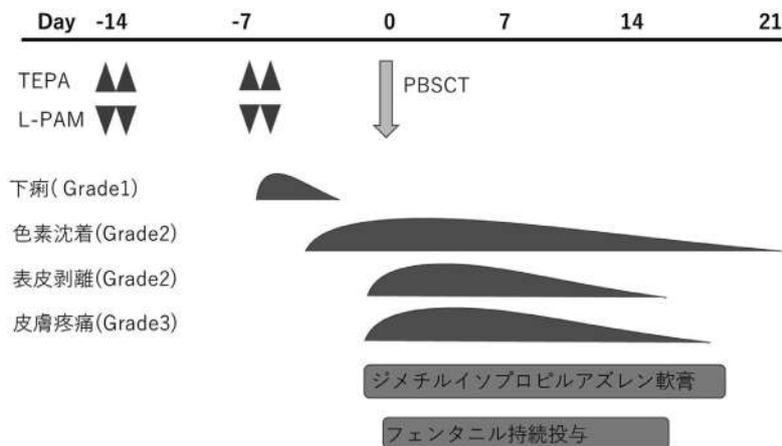


図1 移植後経過



図2 色素沈着と角層剥離 (1) 臀部 (2) 下腹部

に自家末梢血幹細胞を輸注した。大量化学療法併用自家末梢血幹細胞移植期間中は、感染予防のためmicafungin点滴静注、sulfamethoxazole trimethoprim内服を行ったが、thiotepa代謝に関与するCYP3A4, CYP2B6, GSTA1, GSTP1を阻害または誘導する薬剤の併用はなかった。看護ケアは連日1日1回のシャワー浴を行い、おむつは1時間ごとに排泄状況を確認し、必要時には交換をして保清に努めた。また、皮膚の保湿のためthiotepa投与期間中も含めて、毎日ヘパリン類似物質クリームを1日1回全身に塗布していた。

末梢血幹細胞移植の7日前 (day-7) にthiotepa + L-PAMを投与し、day-6 ~ day-4まで下痢 (CTCAE version 5.0 grade 1)⁶⁾を認めた。day-3より体幹を中心に、体表面積の10%以上を占める色素沈着 (CTCAE version 5.0 grade 2) が出現し、day-1より下腹部、鼠径部、陰嚢に角層剥離と肛門部に糜爛 (CTCAE version 5.0 grade 2) を認めた (図2)。角層剥離の部位は衣服の着脱やシャワーでの皮膚刺激に伴い啼泣するほどの疼痛であり、日常生活動作が制限された (CTCAE version 5.0 grade 3)。その他の部位の皮膚には異常なく、眼球結膜や口腔粘膜などに粘膜病変は認められなかった。おむつ着用部に局限して角層剥離が点在していること、thiotepaの一部は汗を通して排泄され、直接的な作用で皮膚

障害を発症することが文献で報告されていたことから、thiotepaによるtoxic erythema of chemotherapyと診断した。皮膚生検は施行せず、角層剥離に対しジメチルスプロピルアズレン軟膏塗布、疼痛に対しフェンタニル持続投与を行った。day1～10で顆粒球コロニー刺激因子製剤を併用し、day15に生着を確認し、皮膚症状ともに改善を認めた。day20 (thiotepa投与後の27日目)には剥離した皮膚は完全に上皮化した。また、同時期より色素沈着は消退傾向となり、day80の退院時には消失した。

考 察

Thiotepaは国内で1958年から販売されていたが、原薬の製造中止に伴い2009年に製造販売中止となり、2019年に国内で再承認となった薬剤である。海外では1980年代から移植前処置薬として用いられており、多数のthiotepaによる皮膚障害の報告がある^{7,8)}。皮膚障害の原因は、エクリン汗腺を通してthiotepaが排泄され、エクリン汗腺が多い部位や汗が蓄積する部位ではthiotepaが蓄積し、発症すると考えられている⁹⁾。病理組織学的には好酸球を伴わない表層上皮分化の異常と表皮角化細胞壊死の所見を認める⁹⁾。

Rosmanらは、自己造血幹細胞移植の前処置としてthiotepaが投与された38人の小児を対象に後方視的に検討したところ、全例で間擦部位、体幹、服で覆われた部位に色素沈着、紅斑、角層剥離などの皮膚障害を認めたことを報告した¹⁰⁾。これらの患者は皮膚障害の予防措置として、以下のことが行われていた：「thiotepa投与中の皮膚への保湿剤塗布禁止」「テープの貼り付けの禁止」「thiotepa投与開始から最終投与終了36時間後までは15～30分間の入浴を1日4回」。Thiotepa投与開始から皮膚障害発症までの平均期間は6.5日、治癒までの平均期間は22日であった。また、国内で行われた小児悪性固形腫瘍患者を対象とした第1相試験では、thiotepa投与後に9例中8例にCTCAE grade 1または2の皮膚障害を認めたことが報告されている。これらの患者も皮膚障害発現予防のため、thiotepa投与中は「頻回の蒸しタオルなどでの清拭」「皮膚へのテープ貼り付け回避」が行われていた¹¹⁾。

本症例では、2回目のthiotepa投与3日後には色素沈着が出現し、6日後に糜爛を認めており、Rosmanらの報告と一致する経過であった。一方で、日常生活動作が制限されるほどの皮膚疼痛が出現し、オピオイドの投与が必要となった点は非典型的であった。本症例ではthiotepa投与中もシャワー浴は1日1回としており、上述の国内第1相試験やRosmanらの報告に比べ、皮膚障害への対策が不十分であったと考えられた。さらに、thiotepa投与中もヘパリン類似物質クリームを塗布し保湿に努めており、thiotepa投与後3日間頻回の下痢を発症してい

た。これらの要因によりおむつ内が過剰な湿潤環境となり、thiotepaを含んだ汗の蓄積を防ぐことができず、皮膚障害が重症化したと考えられた。おむつを着用している小児の場合、排泄物による過剰な湿潤環境から、汗が蓄積しやすく、thiotepaによる皮膚障害のリスクがより高くなるため、thiotepa投与期間中は頻回のシャワー浴、おむつの頻回の交換をして皮膚刺激を低減する対策が必要と考える。

ThiotepaはCYP2B6, CYP3A4により代謝され、その後Glutathione S-transferase (GST)によりグルタチオン抱合を受け不活性化される。GSTの一塩基多型である*GSTP-PI* C341Tをもつ患者ではthiotepaのクリアランスが低下し、thiotepaによる副作用が増強されることが報告されている¹²⁾。*GSTP-PI* C341TのAllele頻度はAfrican Americanで5%、Caucasianで9%であり、日本やフィリピン人での頻度に関する報告は調べた範囲では確認できなかった¹³⁾。本症例では*GSTP-PI* C341Tの有無は確認できていないため、皮膚障害が重症化した原因に*GSTP-PI* C341Tが関係しているかを明らかにすることはできなかった。上述のように、国内の第1相試験では皮膚障害対策が「頻回の蒸しタオルなどでの清拭」と標準的であったが、全例Grade1/2の皮膚障害にとどまっていた。一方で、海外では「thiotepa投与開始から最終投与終了36時間後までは15～30分間の入浴を1日4回」と皮膚障害対策を徹底していても全例で同様の皮膚障害を認めていた。このことは、人種差が皮膚障害に関与している可能性も考えられる。今後人種差とthiotepaによる皮膚障害についての研究が重要と考える。

Thiotepaの医療用薬品添付文書での皮膚障害に対する記載内容は、日本と米国で大きな差を認めている(表1)。米国の医療用薬品添付文書であるPrescribing information¹⁴⁾では「thiotepaと代謝産物は皮膚を通して排泄されることがあり、投与後48時間までは少なくとも1日2回入浴またはシャワーを行うこと」と記載されており、発症機序と対策が具体的である。一方で、日本の添付文書では皮膚障害が頻度の多い副作用であることは記載されているが、皮膚障害の対策については記載されていない。また、国内第1相試験で、皮膚障害発現予防のため「頻回の蒸しタオルなどでの清拭」「皮膚へのテープ貼り付け回避」の対処法が行われていた内容も記載されていなかった。より詳細な情報が記載されているインタビューフォーム¹⁵⁾では、「適正使用に関して周知すべき特性」の欄に「小児におけるリサイオ®点滴静注液100 mgの皮膚障害について ([<https://ds-pharma.jp/product/rethio/>] 参照)」と記載されており、皮膚障害に関する資料¹¹⁾が存在することが示されていた。その資料を確認すれば、海外ではthiotepa投与時に皮膚障害対策を徹底していることを知ることが可能である。しかし、一般的に医師、薬剤師はまず医療用医薬品の基本的な要約情報

表1 日本と米国での医療用医薬品添付文書の内容の違い

国	Thiotepaの皮膚障害に対する注意喚起
日本（医療用医薬品添付文書） ¹	皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがあるので、特に小児への本剤投与中は皮膚の保清・保湿または皮膚刺激の低減等を行うこと。
米国（Prescribing information） ¹³	Thiotepaと代謝産物は皮膚を通して排泄されることがある。 Thiotepa投与後48時間までは少なくとも1日2回入浴またはシャワーを行うこと。 Thiotepa投与後48時間まではドレッシング材を1日2回交換し、覆われた皮膚を清拭すること、 毎日ベッドシーツを交換すること。

である添付文書から副作用や情報を得ることが多い。国内でのthiotepaの適正使用を強化するために、今後、添付文書内に皮膚障害への具体的な対策が追記されることが望まれる。

結 語

おむつを着用している小児の場合、排泄物による過剰な湿潤環境から汗が蓄積しやすく、thiotepaによる皮膚障害のリスクがより増加すると考えられた。Thiotepa投与期間中は頻回のシャワー浴、おむつの頻回の交換をして皮膚刺激を低減する対策が必要と考える。本邦ではthiotepaによる皮膚障害への具体的な対策についての注意喚起が不十分であり、今後添付文書の改訂が望まれる。

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

竹内正宣は論文の構想・作成，データの取得，分析を行い，論文を作成し，出版原稿の最終承認を行った。

田野島玲大は論文の責任指導者として構想・作成を行い，重要な知的内容に関わる批判的な校閲に関与し，出版原稿の最終承認を行った。

林弘明，飯塚敦広，吉富誠弘，辻本信一，柴徳生，渡邊友也，伊藤秀一は論文の考察および解釈，校閲に貢献し，出版原稿の最終承認を行った。

文 献

- 1) 大日本住友製薬. リサイオ点滴静注液100 mg. 添付文書. [https://ds-pharma.jp/product/rethio/attachment/tenpu.html (accessed 2020-02-20)]
- 2) 江丸由里子, 柴田映子, 安部美樹子, 清谷知賀子, 松本公一. チオテパ投与時の皮膚障害を予防するケアマニュアルの作成. 日小児血がん会誌 2020; 4: 375.
- 3) Patient medication. Thiotepa. St. Jude Children's Research Hospital. The information in this material is used by kind permission of St. Jude Children's Research Hospital. [https://www.stjude.org/treatment/patient-resources/caregiver-resources/medicines/a-z-list-of-medicines/thiotepa.html (accessed 2020-02-20)]
- 4) Van Schandevyl G, Bauters T. Thiotepa-induced cutaneous toxicity in pediatric patients: Case report and implementation of preventive care guidelines. J Oncol Pharm Pract 2019; 25: 689-693.
- 5) Yamasaki K, Okada K, Soejima T, et al. Strategy to minimize radiation burden in infants and high-risk medulloblastoma using intrathecal methotrexate and high-dose chemotherapy: A prospective registry study in Japan. Pediatr Blood Cancer 2020; 67(1): e28012.
- 6) 有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版. (CTCAE v5.0 - JCOG) [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (accessed 2020-02-20)]
- 7) Choate EA, Sarantopoulos GP, Worswick SD, et al. Thiotepa hyperpigmentation preceding epidermal necrosis: malignant intertrigo misdiagnosed as Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap. Dermatol Online J 2020; 26: 13030.
- 8) Even-Or E, Altman Kohl S, Zaidman I, et al. Skin toxicity following treosulfan-thiotepa-fludarabine-based conditioning regimen in non-malignant pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Transplant 2020; 24: e13626.
- 9) Horn TD, Beveridge RA, Egorin MJ, et al. Observations and proposed mechanism of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa) -induced hyperpigmentation. Arch Dermatol 1989; 125: 524-527.
- 10) Rosman IS, Lloyd BM, Hayashi RJ, et al. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 575-578.
- 11) 大日本住友製薬. 小児におけるリサイオ®点滴静注液100mgの皮膚障害について ([https://ds-pharma.jp/

- product/rethio/ (accessed 2020-02-20)]
- 12) Ekhart C, Doodeman VD, Rodenhuis S, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (GST, CYP2B6 and CYP3A) affect the pharmacokinetics of thiotepa and tepa. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 50-60.
 - 13) Watson MA, Stewart RK, Smith GB, et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis* 1998; 19: 275-280.
 - 14) ADIENNE SA. TEPADINA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208264s0001bl.pdf
 - 15) 大日本住友製薬. リサイオ点滴静注液100 mg. インタビューフォーム. [https://ds-pharma.jp/product/rethio/attachment/interv.html (accessed 2020-02-20)]

[原 著]

小児同種造血幹細胞移植患児におけるサイトメガロウイルス感染症予防に対するレテルモビルの安全性と有効性の検討

小森 桂子¹⁾, 飯野香菜子¹⁾, 浅原 章裕¹⁾, 藤田 敬子²⁾

1) 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター薬局

2) 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター薬局

Examination of the safety and efficacy of letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Keiko Komori¹⁾, Kanako Iino¹⁾, Akihiro Asahara¹⁾ and Keiko Fujita²⁾

1) Department of Pharmacy, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Women's and Children's Hospital

2) Department of Pharmacy, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka International Cancer Institute

要旨

大阪母子医療センターで小児同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス (CMV) 感染予防にレテルモビル (LET) を使用した15例の副作用と相互作用を調査した。LET投与量は120 mgが3例で体重10 kg未満、240 mgが9例で体重10 kg以上50 kg未満、480 mgが3例で体重50 kg以上であった。移植後12週でのLET有効性は120 mgでは3例中2例、240 mgでは9例中7例、480 mgでは3例中3例にCMV感染を認めなかった。副作用は移植に伴う骨髄抑制等のため血液障害の判断が困難だったが、Grade3以上のその他の副作用は認めなかった。相互作用はLET開始前後におけるタクロリムス (Tac) 血中濃度と投与量の比 (C/D比) の変化を用い、LET内服のみを使用した7例におけるC/D比の変化は平均+137.6%であった。LET内服時は抗真菌薬を使用中で相互作用に注意しTacの血中濃度測定は必要である。

キーワード：タクロリムス、薬物相互作用

緒言

同種造血幹細胞移植患者は重度の免疫抑制状態にあるため、サイトメガロウイルス (CMV) 感染およびCMV感染症のリスクが高く、全身状態の悪化や高い死亡率が懸念されている¹⁾。本邦ではレテルモビル (LET) が2018年3月に「同種造血幹細胞移植患者におけるCMV感染症の発症抑制」の適応症で承認された。しかしながら、LETのインタビューフォームには体重ごとの投与量の記載はなく、さらに小児らへの投与経験はなく、低出生

体重児、新生児、乳児、幼児または小児らに対する安全性および有効性が確立されていないとされている^{2,3)}。これまで小児にLETを投与した症例報告^{4,6)}は少なく、症例集積研究報告はほとんどないため、当センターにおける小児同種造血幹細胞移植後のCMV感染症予防に対するLETの副作用、薬物相互作用、安全性および有効性について、後方視的に調査を行ったので報告する。

方法

1. 調査期間と対象

2018年5月から2020年6月の調査期間に、当センターにおいて同種造血幹細胞移植後にLETが投与開始された16歳未満の症例を対象とし、診療記録を用いて後方視的に調査した。

2. 評価方法

2-1評価項目

診療記録より患者背景因子として、性別、年齢、身長、体重、体表面積、原疾患、移植分類、移植前のCMV抗体、移植前処置、CMV感染症リスク分類、移植後情報として、臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査)、LET投与量、LET投与期間、移植後48週までの間のCMV感染有無、LET投与期間中に使用した免疫抑制剤と抗真菌薬を調査した。本調査の主要評価項目は小児におけるLETの安全性、副次的評価項目は小児におけるLETの有効性および薬物相互作用とした。

2-2安全性評価

2-2-1副作用

副作用評価はCommon Terminology Cancer Adverse

Events (CTCAE) ver.5.0を用い、LET使用期間中のGrade3以上の血液障害、呼吸器障害、胃腸障害、肝機能障害、腎機能障害の有無を診療記録より調査した。

2-2-2薬物相互作用

LETはCYP3Aの阻害作用を有するため、LET開始前後およびタクロリムス (Tac) 注射から内服への変更後のTacの血中濃度を調査し、Tacの血中濃度と投与量の比 (C/D : Tac血中濃度 (ng/mL) / Tac投与量 (mg/kg)) の変化を調査した。

2-3有効性評価

LETの有効性は、LETの使用が移植後100日までを目安とされている^{2,3)}ので移植後12週でのCMV感染を認めなかったものを有効と判断した。LETの第III相国際共同試験^{2,3)}において移植後24週、移植後48週のCMV感染について検討されているため移植後24週と48週でのCMV感染についても評価した。なおCMV感染はCMV

抗原検査 (C10/C11法) を用い、3個以上の場合を陽性と判断した。なお、本研究の対象症例のCMV抗原検査は生着確認してからLET中止されるまで週に1回行われていた。また、CMV抗原検査結果が±の場合を判定不能とした。

3. 倫理規定

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、大阪母子医療センター倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号1213)。なお、当センターでは小児への使用実績がない薬剤を使用する際、医師が十分な説明を行い、書面での同意を得て治療を行うことになっており、今回の対象症例も全例で同意書が取得されている。

結 果

1. 患者背景

表1 患者背景

N		15
性別 (M/F)		13/2
年齢		8 (1-16)
身長(cm)		125.8 (69-170.6)
体重(kg)		26.1 (7.4-52.7)
体表面積(m ²)		0.96 (0.36-1.62)
原疾患	血球貪食性リンパ球症(HLH)	1
	慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)	2
	急性骨髄性白血病(AML)	1
	急性リンパ性白血病(ALL)	7
	骨髄異形成症候群(MDS)	1
	原発性免疫不全症(IL 10R異常症)	1
	神経芽腫	1
	慢性肉芽腫症(CGD)	1
移植分類	uCBT	8
	rBMT	2
	rPBSCT	5
移植前処置	LDEC/Flu/L-PAM/ETP/ATG/mPSL	7
	LDEC/Flu/L-PAM/ETP	3
	LDEC/Clo/DEX/L-PAM/ETP/ATG/mPSL	1
	Flu/L-PAM/ETP	2
	Flu/L-PAM/ETP/ATG/mPSL	2
GVHD予防薬剤	Tac/sMTX/mPSL	10
	Tac/sMTX/mPSL/MMF	5

中央値 (範囲)

uCBT : 非血縁者間臍帯血移植, rBMT : 血縁者間骨髄移植, rPBSCT : 血縁者間末梢造血幹細胞移植, LDEC : low-dose エトボシド, シタラビン, Flu : フルダラビン, L-PAM : メルファラン, ETP : エトボシド, ATG : 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン, mPSL : メチルプレドニゾロン, Clo : クロファラビン, DEX : デキサメサゾン, GVHD : 移植片対宿主病, Tac : タクロリムス, MTX : メトトレキサート, MMF : ミコフェノール酸モフェチル,

調査期間中の対象症例は15例で表1に患者背景、表2にLET投与状況とCMV感染情報を示す。LET投与量は120 mgが3例で体重10 kg未満、240 mgが9例で体重10 kg以上50 kg未満、480 mgが3例で体重50 kg以上であった。LET開始時の剤型は錠剤9例、注射剤6例で、LET使用中に剤型変更は4例であった。LETの投与開始時期の中央値は移植後8日（範囲4-16）で、投与期間の中央値は86日（範囲25-99）であった。

2. 安全性評価

2-1副作用

血液障害は、移植前処置の影響や移植後のG-CSF使用のため判断が困難であった。LET開始前後の副作用については、診療記録記載ではCTCAE ver5.0のGrade3以上の呼吸器障害、胃腸障害、肝機能障害、腎機能障害は認めなかった。LET注射のみの症例は4例で、腎機能の悪化を認めなかった。

2-2薬物相互作用

対象症例15例のうち4例はLET注射剤からLET内服薬または内服薬から注射剤への変更があったため、相互作用の評価が難しく、LET開始時の剤型を変更しなかつ

た注射剤のみ4例と内服薬のみ7例で薬物相互作用の評価を行った。LET開始前後およびTac注射から内服への変更後のC/D比の変化を図1および表3に示す。LET使用day7におけるC/D比の変化は、LET注射剤のみ使用の4例は平均+77.8%、LET内服薬のみ使用の7例は平均+137.6%であった。LET内服薬のみ使用の3例はTac血中濃度の変動が大きく、1例はTacからシクロスポリン(CyA)に変更することで安定した血中濃度が得られた。Tac血中濃度の50%以上の変化があった3例の赤血球数、血清クレアチニン値、血清カリウム値の変動はなかった。

3. 有効性評価

移植後12週でのCMV感染状況は、感染あり2例、感染なし12例、判定不能1例で80%に有効であった。CMV感染ありと診断された2例はLETを中止し、ガンシクロビル治療が開始され、CMV陰性（1例：13日後、1例：15日後）となった。移植後12週での投与量別LETの有効性は120 mgでは3例中2例、240 mgでは9例中7例、480 mgでは3例中3例に有効であった。移植後12週でのCMV感染なし12例の移植後24週でのCMV感染状況は、感染あり1例、感染なし8例、原病悪化による死亡3例で

表2 LET投与状況とCMV感染情報

移植前のCMV抗体	陰性	2
	±	1
	陽性	12
CMV感染症リスク分類	高リスク	14
	中リスク	1
LET開始時の剤型	注射	6
	錠剤	9
LETの剤型変化	注射のみ	4
	注射→錠剤	2
	錠剤のみ	7
	錠剤→注射	2
LET投与量	120mg	3
	240mg	9
	480mg	3
LET投与期間(日)		86(25-99)
移植後12週でのCMV感染	有/無/判定不能	2/12/1
移植後24週でのCMV感染	有/無/判定不能	3/8/4
移植後48週でのCMV感染	有/無/判定不能	0/8/7

LET：レテルモビル、CMV：サイトメガロウイルス

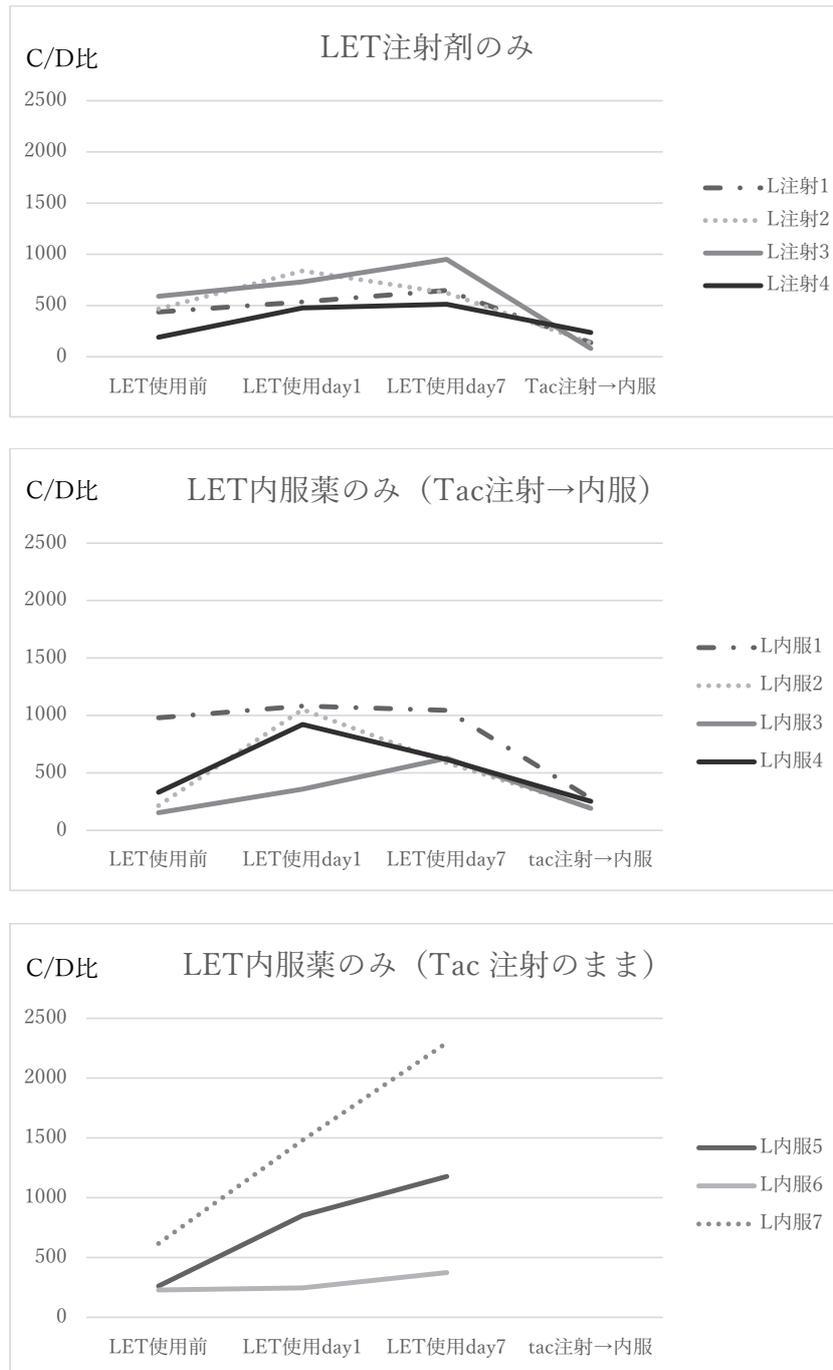


図1 LET併用によるTac血中濃度とTac投与量の比 (C/D比) の経時的変化
 LET内服薬のみ (Tac注射のまま) : L内服7はTacからCyAに変更後血中濃度安定. L内服5はTac血中濃度の変動大きくLET内服終了後Tac内服へ変更. L内服6はHLH治療優先のためTac注射継続

あった. さらに移植後48週でのCMV感染状況は8例ともCMV感染を認めずLET投与終了となった.

考察

今回, 当センターにおける小児同種造血幹細胞移植後のCMV感染予防に対しLETを使用した15例を対象に副作用と薬物相互作用を調査し, LETの安全性を検討し

た.

まず, LETの投与量については, 対象症例のLET投与量は体重10 kg未満が120 mg, 体重10 kg以上50 kg未満が240 mg, 体重50 kg以上が480 mgであった. 医師が診療科内で検討し, 体重別で3群に分かれた. 根拠となる文献はないためLETの投与量についての臨床研究を今後行わなければならない.

続いて副作用については、移植前処置の影響や移植後のG-CSF使用のため血液障害の判断が困難であった。しかしながら成人での臨床報告^{2,3)}と同様に、その他の副作用ではGrade3以上を認めなかった。

薬物相互作用についてはLET開始前後およびTac注射から内服への変更後のC/D比を用いて検討した。当センターでは移植前日より全例Tac注射を開始していたため、TacのC/D比のみを調査した。LET注射剤のみ使用症例はC/D比の変化は平均+77.8%でLET内服薬のみに

比べて注射剤のみではC/D比の変化が相対的に小さかった。一方、LET内服薬のみ使用症例はC/D比の変化が平均+137.6%と大きかったが、TacからCyAに変更した症例はCyAの血中濃度が安定したためTacはCyAよりも大きな薬物相互作用を受けている可能性があると考えられる。Tac血中濃度が安定しない3症例の抗真菌薬の使用状況は、2例はミカファンギン、1例はミカファンギン+ボリコナゾールであった。LETはCYP3Aの阻害作用を有しTacの血中濃度を上昇させることが示されているた

表3 LET注射剤のみ使用およびLET内服薬のみ使用のTac濃度と臨床検査値

		LET注射剤のみ使用				LET内服薬のみ使用						
		L注射1	L注射2	L注射3	L注射4	L内服1	L内服2	L内服3	L内服4	L内服5	L内服6	L内服7
Tac (mg/kg)	LET使用前	0.021	0.015	0.016	0.0178	0.0081	0.0149	0.0176	0.0127	0.0157	0.0245	0.0156
	LET使用day1	0.018	0.012	0.011	0.0231	0.003	0.0117	0.0257	0.0122	0.0083	0.0244	0.0078
	LET使用day7	0.015	0.016	0.011	0.0191	0.0056	0.0073	0.0158	0.0112	0.0022	0.0163	0.004
	day7のTac変化率	71%	107%	69%	107%	69%	49%	90%	88%	14%	67%	26%
C/D	LET使用前	437.37	466.2	590.78	191.25	979.23	214.8	153.23	331.15	261.38	228.20	616.7
	LET使用day1	535.58	838.3	731.41	477.04	1082.81	1051.27	357.78	921.67	851.45	246.00	1480.21
	LET使用day7	648.38	623.7	950.63	513.33	1044.3	588.03	627.19	616.82	1178.13	374.41	2295.21
	day7のC/D変化率	148%	134%	161%	268%	107%	274%	409%	186%	451%	164%	372%
RBC (10 ⁶ /μL)	LET使用前	4.32	3.37	3.58	2.93	3.9	2.66	2.69	3.25	2.92	2.71	3.06
	LET使用day1	4.88	3.17	2.97	4.78	3.57	2.96	3.08	3.31	3.53	2.55	3.28
	LET使用day7	3.99	2.73	3.68	5.54	3.17	3.01	3.21	3.2	3.57	3.76	3.43
SCr (mg/dL)	LET使用前	0.2	0.19	0.17	0.17	0.46	0.44	0.2	0.36	0.15	0.15	0.39
	LET使用day1	0.12	0.19	0.16	0.2	0.44	0.51	0.19	0.28	0.15	0.14	0.35
	LET使用day7	0.15	0.21	0.2	0.26	0.42	0.46	0.16	0.35	0.18	0.16	0.34
K (mmol/L)	LET使用前	4	4	4.5	3.6	4	4.4	3.5	3.1	3.4	4.2	3.9
	LET使用day1	4.8	4.2	4.8	3.7	4.2	4.6	4.4	4.3	4.9	4	4.3
	LET使用day7	4.3	4	4.9	3.4	4.3	3.7	3.7	5.3	4.3	3.6	3.8
T-BIL (mg/dL)	LET使用前	0.3	0.4	0.6	0.4	1.6	1.1	0.6	0.5	1.3	0.3	0.8
	LET使用day1	0.7	0.3	0.7	0.8	1.1	1.2	0.6	0.6	0.9	0.4	1
	LET使用day7	0.6	0.6	1.2	0.7	0.9	0.7	0.5	0.4	0.9	0.7	0.5
AST (IU/L)	LET使用前	31	20	51	77	41	51	34	32	38	137	44
	LET使用day1	31	17	66	32	20	115	16	33	48	326	21
	LET使用day7	92	27	32	26	20	34	20	21	23	156	31
ALT (IU/L)	LET使用前	17	6	43	51	37	83	28	58	127	194	49
	LET使用day1	15	45	89	31	46	209	15	81	366	390	27
	LET使用day7	38	32	34	20	44	96	24	45	100	265	27

LET：レテルモビル、Tac：タクロリムス、C/D：血中濃度/投与量、RBC：赤血球数、SCr：血清クレアチニン値、K：血清カリウム値、T-Bil：総ビリルビン値、

め^{2,3)}, 使用しているポリコナゾールとの薬物相互作用も考えられる. LETとCyAの薬物動態学的相互作用の検討においてLETの曝露が上昇したことにより, CyAと併用時のLET投与量は240 mgと設定されている^{2,3)}. ミコフェノール酸モフェチル (以下 MMF) および TacはLETの薬物動態に影響を及ぼさなかったとされているが^{2,3)}, 本調査は後方視的調査で薬物動態学的検討および薬力学的検討に限界がある. Tac血中濃度がLETだけでなく, 抗真菌薬にも影響を受けている可能性があるため, 特に抗真菌薬を併用している症例ではTacの急激な血中濃度上昇による腎機能障害に注意が必要であると考えられる. またTac注射から内服への変更時はC/D比が大幅に下がるのでTac血中濃度測定は定期的に必要であると考えられる.

小児は錠剤の服用が困難な場合もあり, LETが粉碎された状態での薬物動態試験, 有効性試験, 安全性試験が実施されておらず, 簡易懸濁についての情報が存在しないため, 注射剤のみでの治療が行われることが多い. またLET注射の添加剤ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HPCD) は腎機能障害のある患者で蓄積し, 腎機能の悪化等を引き起こすことがあることから, 注射剤の投与は最小限の期間とすることが推奨されている^{2,3)} ため腎機能の評価は必要である. 本調査は単施設における後方視調査であり, 症例数が限られているなかでLETの安全性と有効性を確認したものの小児におけるLETの投与量, 血中濃度推移などの薬物動態, さらに抗真菌薬との薬物相互作用などについて今後検討が必要である.

結 論

小児同種造血幹細胞移植患児におけるCMV感染症予防に対し, LETの使用は免疫抑制剤の血中濃度を測定しながら一定の有効性は得られる一方, LETの内服時は薬物相互作用に注意が必要である.

利益相反

開示すべき利益相反はない.

引用文献

- 1) Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review, *Cancer Lett* 2014; 342: 1-8.
- 2) プレバイミス[®]点滴静注240 mgインタビューフォーム 2020年9月 (第9版)
- 3) プレバイミス[®]錠240 mgインタビューフォーム2020年9月 (第7版)
- 4) Kilgore JT, Becken III B, Varga MG, et al. Use of Letermovir for Salvage Therapy for Resistant Cytomegalovirus in a Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 486-489.
- 5) Marin MP, Decosterd LA, Andre P, et al. Compassionate Use of Letermovir in a 2-Year-Old Immunocompromised Child With Resistant Cytomegalovirus Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 96-99.
- 6) Strenger V, Sperl D, Kubesch K, et al. Letermovir in paediatric HSCT recipients. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2820-2821.

[ORIGINAL]

Nonadherence to acute lymphoblastic leukemia chemotherapy regimens in different geological and cultural contexts

Reo Tanoshima^{1,2,3}, Masanobu Takeuchi¹, Masahiro Yoshitomi¹, Bruce C Carleton³,
Koji Sasaki^{1,4}, Norio Shiba^{1,5} and Shuichi Ito¹

1. Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital, Yokohama, Japan
2. YCU Center for Novel and Exploratory Clinical Trials, Yokohama City University Hospital, Yokohama, Japan
3. Division of Translational Therapeutics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada
4. Department of Pediatrics, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Yokohama, Japan
5. Division of Blood Transfusion and Cell Therapy, Yokohama City University Hospital, Yokohama, Japan

Abstract

Nonadherence is a major clinical problem, with multiple causes, and can have negative medical, social, and economic effects. We describe two adolescent patients with acute lymphoblastic leukemia who were nonadherent to their oral maintenance regimens, and whose nonadherence could potentially cause fatal outcomes. Despite their geographical and cultural disparity (one patient lives in Japan and the other in Canada), both patients had similar reasons for nonadherence: insufficient understanding of the disease and its prognosis. Adolescence is a complicated time of life. It is also a known risk factor for nonadherence. Repeated education helped both patients comply with their medication schedules.

Key Words: Poor adherence, 6-mercaptopurine, teenager

Introduction

Nonadherence in the clinical setting is defined as discordance between patients' behaviour and treatment recommendations of their health care professionals that they have agreed to perform. This includes dose omissions or dosing errors. Nonadherence negatively affects medical outcomes and quality of life, and may even lead to death. Nonadherence also has an economical burden; it is estimated to cost up to \$290 billion annually in the United States, and 1.25 billion Euros in Europe¹.

Simple forgetfulness is the major cause of nonadherence². However, pediatric nonadherence often has causes that are less common in adults, such as lack of understanding of the disease and objection to the medication's taste. Adolescence is a known risk factor for nonadherence^{3,4}, which may reflect the nature of this time of life. It is a bridging period from child to adult, when physical, pubertal, cognitive and psychosocial maturations occur⁴.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in childhood. It reportedly is

diagnosed in approximately 500 patients per year in Japan⁵. The main treatment of ALL is multiple chemotherapy courses: induction therapy, intensification therapies, re-induction therapy, and maintenance therapy. The maintenance therapy for ALL treatment comprises oral 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX) and continues for 1.5 to 3 years. The doses of 6-MP and MTX are adjusted to reach appropriate white blood cell count (WBC: 2,000-3,000/ m^3) or absolute neutrophil count (ANC: 500-1,500/ m^3). Because of its long treatment period, nonadherence is a common problem during maintenance therapy of ALL.

This report describes maintenance therapy nonadherence by two pediatric patients, in Japan and in Canada, and considers common causes and factors for nonadherence in these countries.

Cases

Patient 1

The patient was an adolescent patient in Japan, diagnosed with ALL. He was diagnosed with standard risk ALL, and treatment was started after written

informed consents by the parents. The patient achieved complete remission after induction therapy. Following intensification and re-induction therapy, the patient maintained complete remission. Maintenance therapy with 6-MP (50 mg/m²) and MTX (20 mg/m²) was initiated, and planned for 63 weeks. The target WBC count determined in the protocol was between 2,000-3,000/m³. His medication doses and WBC counts are summarized in Figure 1a. The WBC counts were optimal for the first two months until 6-MP and MTX were discontinued for three weeks due to elevated liver enzymes. His WBC counts started to increase up to 5,400/m³ at the 5th month after re-starting his maintenance therapy. The physician gradually increased the doses of 6-MP and MTX, but his WBC was still above the upper limit of the target concentration. Although the doses of 6-MP and MTX were increased to 120 mg/m² and 50 mg/m², respectively, the patient's WBC still did not decrease to the optimal range (7,300 mg/m³) by 12.5 months after starting maintenance therapy. The red blood cell (RBC) concentrations of 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) and 6-methylmercaptopurine (6-MMP), metabolites of 6-MP, were low (6-TGN: 41 pmol/8×10⁸ RBC [reference: 235-450 pmol/8×10⁸ RBCs]; 6-MMP: 149 pmol/8×10⁸ RBC [reference: less than 5,700 pmol/8×10⁸ RBCs]). At the 13th month after starting maintenance therapy, we admitted the patient to observe the adherence. The patient started 6-MP (120 mg/m²) and MTX (25 mg/m²) under the supervision of nurses. His aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were elevated to 114 U/L and 272 U/L, with elevated 6-TGN (476 pmol/8×10⁸ RBCs) and 6-MMP (36,200 pmol/8×10⁸ RBCs). The patient temporarily discontinued 6-MP and 6-TGN after seeing higher AST (852 U/L) and ALT (1,948 U/L) on Day 7 of admission. The patient admitted that he had not taken 6-MP and MTX for the last approximately 7 months.

After the hearing from the patient and parents, we found that the parents let the patient manage the medications by oneself, and the patient was not adherent because the patient did not understand his disease, prognosis, and importance of the medications. The patient has had difficulty ingesting oral medications since the beginning of the treatment, which may have triggered the nonadherence. The health care professionals explained to the patient about the disease, its prognosis, and the importance of

complying with the medication schedule.

Under parents' supervision, the patient re-started the maintenance therapy at the initial dose after AST and ALT levels improved, and extended the therapy for 7 months with optimal WBC during the rest of the treatment, indicating adherence afterwards. The patient has been in complete remission at 1 year after completing the therapy.

Patient 2

This patient is a teenage patient with high-risk B-cell precursor ALL in Canada. The treatment was started after informed consent, and achieved complete remission after induction therapy. After intensification and re-induction therapy, the patient began maintenance therapy including oral 6-MP (75 mg/m²) and MTX (20 mg/m²), planned for 2 years. The aimed-for ANC of the protocol was 500-1,500/m³. The ANC was 2,880/m³ at three months after starting maintenance therapy, and her 6-MP dose was then increased to 93 mg/m². However, at the 6th month, the ANC was 5,650/m³ (Figure 1b). The patient's ANC remained higher despite increasing the 6-MP to 150 mg/m². The physician asked the patient about adherence to the medications, but the patient denied nonadherence. RBC concentrations of 6-TGN and 6-MMP were below the lower quantification limit. The patient was asked to visit the oncology clinic so that the patient could take medications under supervision of health care professionals. The RBC concentrations of 6-TGN and 6-MMP were 370 pmol/8×10⁸ RBC and 5,426 pmol/8×10⁸ RBC, respectively. The patient had a relapse during the adherence assessment.

The patient admitted nonadherence. The patient did not recognize her disease and the value of the treatment. The healthcare professionals and the psychologist were involved in her understanding the disease and the importance of adherence.

After relapse, the patient underwent allogeneic stem cell transplantation following re-induction chemotherapy. No apparent non-adherence episode has been identified afterwards and the patient has been in remission for 4 years after the transplantation.

Discussion

These case presentations indicate that nonadherence is a crucial medical management issue in different geo-cultural contexts. Table 1 summarizes both patients' nonadherence. These cases also highlight the

Figure 1a

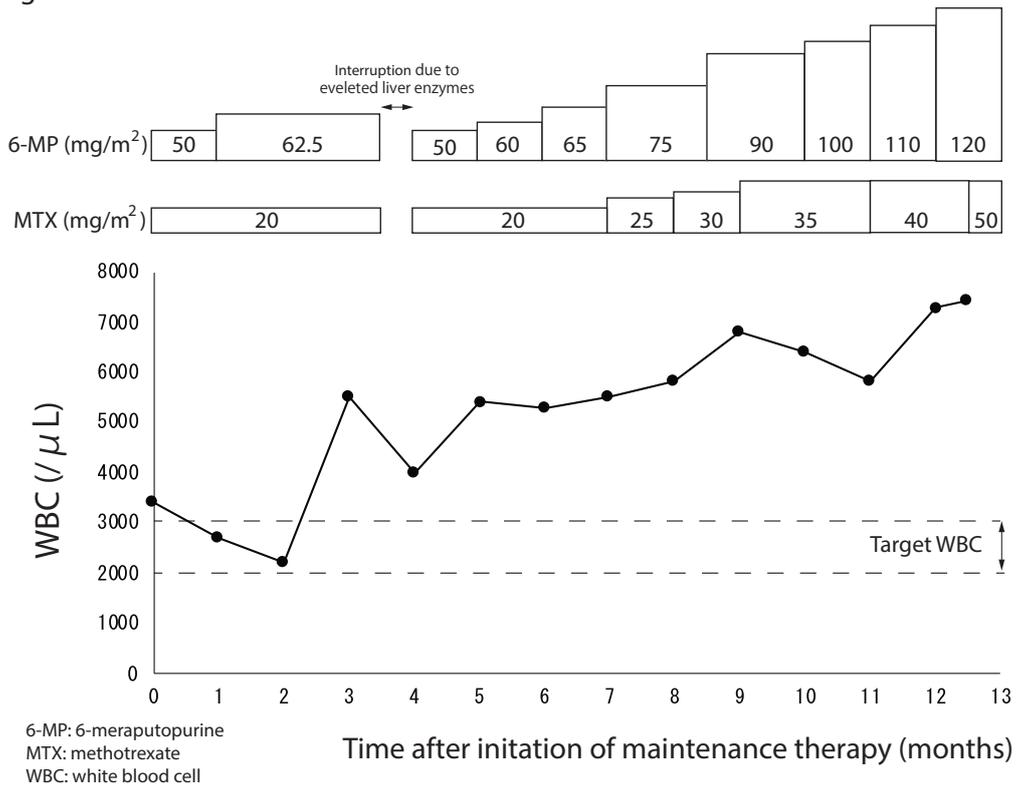


Figure 1b

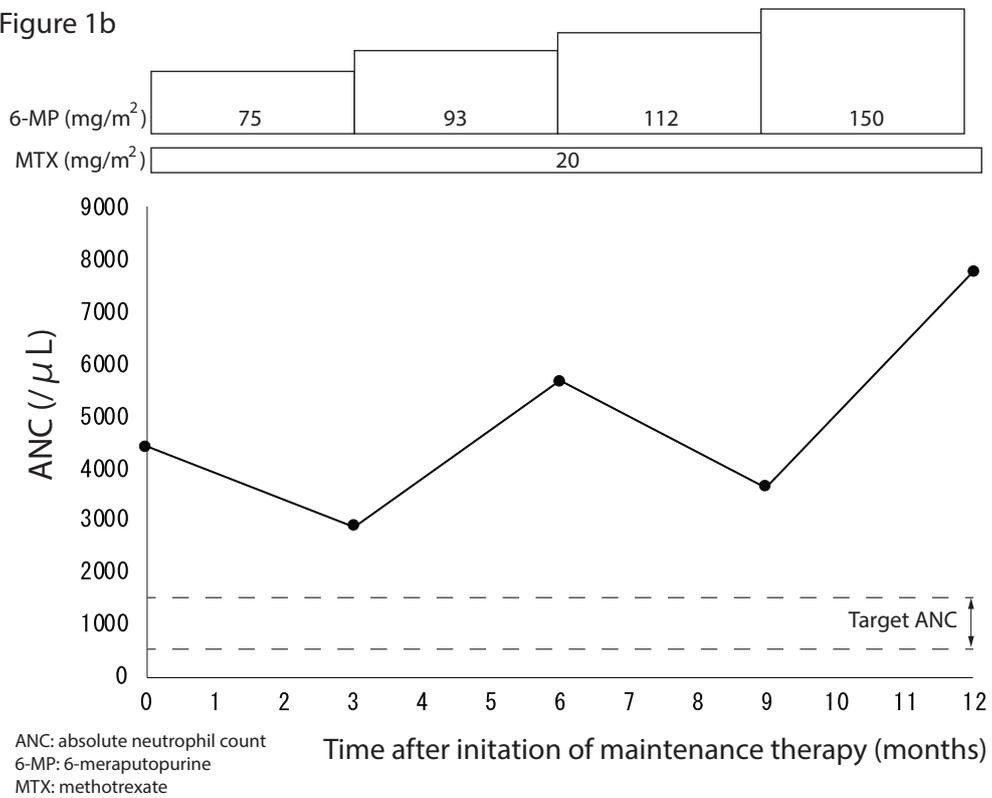


Figure 1. Clinical courses of (a) Patient 1 and (b) Patient 2. For both patients, white blood cell or absolute neutrophil counts were higher than their target ranges, despite gradual increases in doses of 6-mercaptopurine and methotrexate.

Table 1. Summary of two cases. Common reasons for nonadherence are underlined.

	Patient 1 (Japan)	Patient 2 (Canada)
Management of oral intake	<u>The patient managed medication by oneself.</u>	<u>The patient managed medication by oneself.</u>
Possible causes of nonadherence	Difficulty to ingest medication. Lack of recognition of necessity of medication and consequences	Lack of recognition of necessity of medication and consequences
Intervention to nonadherence	<u>Education on the disease, prognosis, and importance of medication adherence.</u>	<u>Education on the disease, prognosis, and importance of medication adherence.</u> Counselling by the psychologist.
Treatment strategy after revealing nonadherence	Prolong maintenance therapy for seven months. No apparent episode of nonadherence.	Chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation. No apparent episode of nonadherence.
Current status	In remission for one year after the end of maintenance therapy.	In remission for four years after the transplantation.

importance of repeatedly educating adolescent patients on their diseases and prognoses, and importance of adherence. Although both patients were educated on importance of maintenance therapy and adherence before maintenance therapy, repeated education and consultation with psychologists resulted in better adherence by both patients.

Hippocrates mentioned in 400s BC, “Keep a watch also on the faults of the patients, which often make them lie about the taking of things prescribed,” which indicates that nonadherence is a long-term problem in medicine. Inappropriate adherence has negative medical, social, and economical consequences. Nonadherence has multiple causes. Simple forgetfulness is the major cause of nonadherence (75%-90%) but active refusal also plays a part (0%-5%)². The World Health Organization assessed five dimensions that affect nonadherence: social and economic, health care system, clinical condition-related, therapy-related, and patient-related dimensions (Table 2)^{6, 7}. The two cases in this report demonstrate the social (adolescence) and clinical condition (long-term medication) dimensions of non-adherence.

The life-threatening nature of ALL has not led to concordance on agreed treatment strategies. Adherence decreases over time during maintenance therapy of ALL (from 95.0% at Month 1 to 91.8% at Month 5) because of the long duration of the regimen,

lack of disease symptoms, and adverse reactions to the medications². A large-scale study of 441 children with ALL registered to Children’s Oncology Group (COG) showed 43.8% were nonadherent (with nonadherence defined as adherence rate < 95%)⁸. African and Asian ancestries, and low-income populations were associated with low adherence in a US study². They also found that an adherence rate (percentage of days when doses were taken among number of days prescribed) of < 85% greatly increases risk of relapse (hazard ratio: 5.5). One patient in this report unfortunately relapsed during her maintenance therapy. The causality of poor adherence to relapse is unknown, but this shows that nonadherence can have serious consequences.

Pediatric nonadherence often has causes that are less common in adults, such as difficulty in understanding the importance of treatment, or unpleasant-tasting medication. Adolescence is a significant risk factor for nonadherence. Due to the transitional nature of adolescence, adolescent patients frequently encounter family and/or peer conflict, which negatively affect adherence⁴. Adolescence is also a time when patients typically start managing their own medication schedules. In addition, adolescents tend to believe what they have seen or experienced; they are therefore less likely to acknowledge long-term or unseen consequences of not taking their medications⁴. Positive support from family members,

Table 2. Five dimensions that affect adherence, according to the World Health Organization^{6,7}

Dimension	Example of factors that negatively impact adherence
1. Social & Economic	Younger patient, Male gender, Poor social support, Poor transportation, Literacy, Limited language proficiency, Unstable living conditions/homelessness, Medication cost
2. Health Care System	Medication costs, Poor access to medication, Poor aftercare planning, Poor physician-patient relationship, Long wait times, Restricted formularies
3. Condition-related	Lack of symptoms, Inadequate understanding of the disease, Depression, Psychotic disorders
4. Therapy-related	Complex medical regimens, Long duration of therapy, Frequent changes, Perceived adverse reactions, Lack of medication education
5. Patient-related	Visual, hearing, cognitive impairment, Negative beliefs of medication, Substance abuse

friends, and health care professionals are essential to good adherence. As in our cases here, continuous education to emphasize the importance to follow adherence of the medications and psychological support to understand the factors of nonadherence and discuss what to be done to improve the adherence are also effective in promoting adherence to a long-term medical regimen^{4,9}. Pharmacists did not get involved actively on adherence of chemotherapy at clinics. Physicians, pharmacists, and other healthcare professionals should recognize the risks of poor adherence in adolescents and should seek ways to improve it. In current clinical settings, healthcare professionals inform patients on the treatment course and importance of adherence only once before the maintenance therapy. As previous reports state, repeated education to patients and families can improve adherence. It is important for physicians to trust the words of the patients to build good relationship, but it can be helpful to question patients' words when adherence is questionable. In addition, revision of the treatment protocol to assess adherence can help better adherence.

Acknowledgments

We thank the Edanz Group (<https://en-author-services.edanz.com/ac>) for editing a draft of this manuscript.

Competing interest

The authors have no competing interests regarding this

report.

References

1. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e016982.
2. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014; 124: 2345-2353.
3. Nagae M, Nakane H, Honda S, Ozawa H, Hanada H. Factors affecting medication adherence in children receiving outpatient pharmacotherapy and parental adherence. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2015; 28: 109-117.
4. Taddeo D, Egedy M, Frappier JY. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health* 2008; 13: 19-24.
5. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2018; 60: 4-12.
6. Alvi Y, Khalique N, Ahmad A, Khan HS, Faizi N. World Health Organization Dimensions of Adherence to Antiretroviral Therapy: A Study at Antiretroviral Therapy Centre, Aligarh. *Indian J Community Med* 2019; 44: 118-124.
7. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [<https://www.who.int/>

chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
(accessed 2021-03-07)]

8. Landier W, Hageman L, Chen Y, Kornegay N, Evans WE, Bostrom BC, et al. Mercaptopurine ingestion habits, red cell thioguanine nucleotide levels, and relapse risk in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group Study AALL03N1. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1730-1736.
9. Dawson LA. What factors affect adherence to medicines? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 104: 49-52.

【日本語要旨】

服薬不遵守は国境を越えた問題である — 一日加双方での急性リンパ性白血病患者の 内服抗腫瘍薬服薬不遵守 —

田野島 玲大^{1,2,3)}, 竹内 正宣¹⁾, 吉富 誠弘¹⁾, Bruce C Carleton³⁾, 佐々木 康二^{1,4)},
柴 徳生^{1,5)}, 伊藤 秀一¹⁾

- 1) 横浜市立大学附属病院 小児科
- 2) 横浜市立大学附属病院 次世代臨床研究センター
- 3) BC Children's Hospital Research Institute, Vancouver, Canada
- 4) 横浜市立みなと赤十字病院 小児科
- 5) 横浜市立大学附属病院 輸血細胞治療部

要旨

薬物治療の不遵守 (nonadherence) はさまざまな要因が背景となるが、臨床的、社会的、また経済的に負の結果をもたらす、臨床薬理学的に看過できない問題である。小児急性リンパ性白血病 (ALL) は、多剤併用化学療法の後、6-メルカプトプリン (6-MP) とメトトレキサート (MTX) の内服維持療法を1.5-3年行うが、白血球数、好中球数を至適な範囲に保つように薬の量を増減する。維持療法の不遵守はALLの再発率を上昇させる。本報告では、日本とカナダ双方で経験した、維持療法に不遵守であった思春期患者の2例を提示する。いずれの症例も薬の増量にも関わらず白血球数、好中球数が

至適な値より高値であることから発覚した。在住地域や文化が異なるにも関わらず、不遵守は病気や予後への理解不足といった共通の要因で起こっていた。思春期は小児から成人へ移行し心身ともに発達をする時期であり、自我の形成と社会的な自立が確立してくるが、不遵守の長期的な結果を考えることができないといった未熟さも有する場合があることを医療者は意識する必要がある。病気と予後に関する繰り返しの患者教育が重要である。また、薬の効果が予想以上に得られない場合には医療者は不遵守を積極的に疑い、問診や検査を行う必要がある。

キーワード：服薬不遵守、急性リンパ性白血病、思春期

[原 著]

保険薬局における粉碎調剤の実態調査

山本 秀紀, 寺山 恵子, 立花 広志

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

Survey for methods of grinding tablets at pharmacies

Hideki Yamamoto, Keiko Terayama and Hiroshi Tachibana

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

要旨

薬剤師の調剤技術の1つである錠剤を粉碎する行為は小児薬物療法においてなくてはならない。しかし、散剤分包機器などの環境面の違いから粉碎工程の明確な手順は存在しない。今回われわれは、確立された調剤方法がないため、その実態を明らかにするために香川県の保険薬局に協力を得てアンケート調査を行った。アンケートでは、散剤分包機器のタイプ、粉碎器具、曝露防止対策、賦形剤のタイプ、賦形量、粉碎工程順を調査した。アンケート結果（上位のみ示す）は、散剤分包機のタイプ：円盤型（51.5%）、粉碎器具：素焼き乳鉢・乳棒（77.6%）、曝露防止対策：マスク（70.9%）、賦形剤のタイプ：粉状乳糖（40.4%）、賦形量：1包あたり0.2gになるように添加（36.7%）、粉碎工程順で賦形剤を添加するタイミング：粉碎後に添加する（86.1%）となった。今回のアンケートでは、保険薬局間での違いが明らかとなり、粉碎調剤の問題点の明確化に有効な情報になったと考えられる。

キーワード：錠剤粉碎，脱カプセル，剤形変更

緒 言

保険薬局は全国どこの医療機関の処方せんでも受けられるが、保険薬局間で調剤方法の相違がしばしば見受けられる。その代表的な例として、散剤の賦形剤のタイプと量の違いがある。賦形剤の使用は薬剤師の裁量により使用量、タイプを決定できる。賦形の理由の1つは散剤の分包誤差をなくすためであり、錠剤を粉碎して散剤へ剤形変更する場合も賦形剤は使用される。

小児薬物療法の分野では、錠剤およびカプセル剤のみの剤形であれば錠剤粉碎、もしくは脱カプセルを行い、散剤への剤形変更を行うことが多い。小児患児に投与する場合の少量の錠剤を粉碎する調剤行為の明確な方法は

調剤指針¹⁾には掲載されていない。錠剤を粉碎して散剤にするときには、粉碎、ふるう、量る、混ぜる、分包などの工程で剤形変更が行われる。粉碎調剤行為の工程順、工程内容、および使用する機器などを示した明確な基準は見当たらない。粉碎調剤を行うときには、有効成分の損失^{2,5)}に注意が必要である。有効成分の損失を防ぐ改善策として、例えば、一度に大量に粉碎することで損失を少なくする方法が現在行える有効手段である。しかし、小児患児など少量の調剤を行うとき、大量の錠剤を粉碎し、不要な粉碎物を廃棄することは非常に経営的、および医薬品資源の損失につながる。少量の錠剤の粉碎調剤を行う場合、確立された調剤方法がないため、錠剤粉碎調剤の検討は必要である。今回、われわれは保険薬局に勤務している薬剤師がどのように粉碎調剤を行っているのか、実態調査を行った。

対象と方法

2019年3月～2019年6月の期間に、香川県の保険薬局を無作為に300件抽出し、郵送にてアンケート調査を行った。アンケート内容は図1に示す。このアンケート調査は四国こどもとおとなの医療センター倫理委員会の承認を得ている。（承認番号H30-49）

結 果

調査期間中に有効なアンケートの回収率は65.7%であった。各質問項目で複数の回答があった場合は複数回答として集計を行った。アンケート結果を図2に示す。

項目A. どのタイプの散剤分包機を使用していますか？

保険薬局で使用している散剤分包機のタイプは円盤型：51.5%、Vマス型：49.5%、手動型：9.7%、その他：1.0%であった。

項目B. 1錠の錠剤を粉碎するとき、どの調剤器具を使用しますか？

粉碎調剤の実態調査

当てはまる数字に○を, 空欄には数字を記入してください。また, その他を選択した場合は, 記載をお願いします。

項目A. どのタイプの散剤分割分包機を使用していますか？

1. Vマス型 2. 円盤型 3. 手動型 4. その他 ()

項目B. 1錠の錠剤を粉碎するとき, どの調剤器具を使用しますか？

1. 粉碎機 2. 素焼き乳鉢・乳棒 3. メノウ乳鉢・乳棒
4. その他 ()

項目C. 錠剤を粉碎するとき曝露防止のため身に着けるものはどれですか？

1. メガネ 2. マスク 3. ガウン 4. 手袋
5. その他 () (複数回答可能)

項目D. 小児科の調剤件数はどの程度ですか？ 約 () 件/月

項目E. 小児科の処方箋で錠剤を粉碎分割調剤する件数はどの程度ですか？

約 () 件/月

項目E-1. 項目Dはどの医薬品ですか？

複数回答 ()

項目F. 賦形剤としての乳糖はどのタイプを使用していますか？

1. 粉状乳糖 2. 粒状乳糖 3. EFC乳糖 4. 乳糖は使用しない

項目F-1. 項目Eで4を選択した方へ

賦形剤は何を使用していますか？ ()

項目G. 賦形剤を使用するときの賦形量はどれですか？

1. 1包あたり0.2gになるように添加
2. 1包あたり0.3gになるように添加
3. 一定量加える
4. 処方せん発行元の内規に準じる
5. その他 ()

項目H. 錠剤を粉碎調剤する工程で賦形剤を加えるタイミングはどれですか？

1. 錠剤粉碎 → ふるう → 量る → 賦形剤添加 → 分包
2. 錠剤を量る → 賦形剤添加 → 粉碎 → ふるう → 分包
3. その他 ()

項目I. 実際の粉碎調剤方法についてお尋ねします。

処方 Rp1) コートリル錠10mg 0.3錠 毎食後 3日分

賦形指示: 0.2g/包になるように賦形してください

1. 1錠を粉碎→賦形剤を加え全量1gとする(もしくは, 1錠を量り, 賦形剤を加え全量1gとする)→そのうち0.9gを量る→賦形剤0.9gを加える→9包に分割分包する
2. 1錠を粉碎→賦形剤を加え全量2gとする(もしくは, 1錠を量り, 賦形剤を加え全量2gとする)→そのうち1.8g量る→9包に分割分包する
3. 1錠を粉碎→賦形剤を加え全量2gとする(もしくは, 1錠を量り, 賦形剤を加え全量2gとする)→10包に分割分包する→1包は廃棄する
4. 3錠を粉碎→賦形剤を加え全量6gとする(もしくは, 3錠を量り, 賦形剤を加え全量6gとする)→30包に分割分包する→21包は廃棄する
5. その他 ()

☺ ご協力, ありがとうございました。

図1 アンケート内容

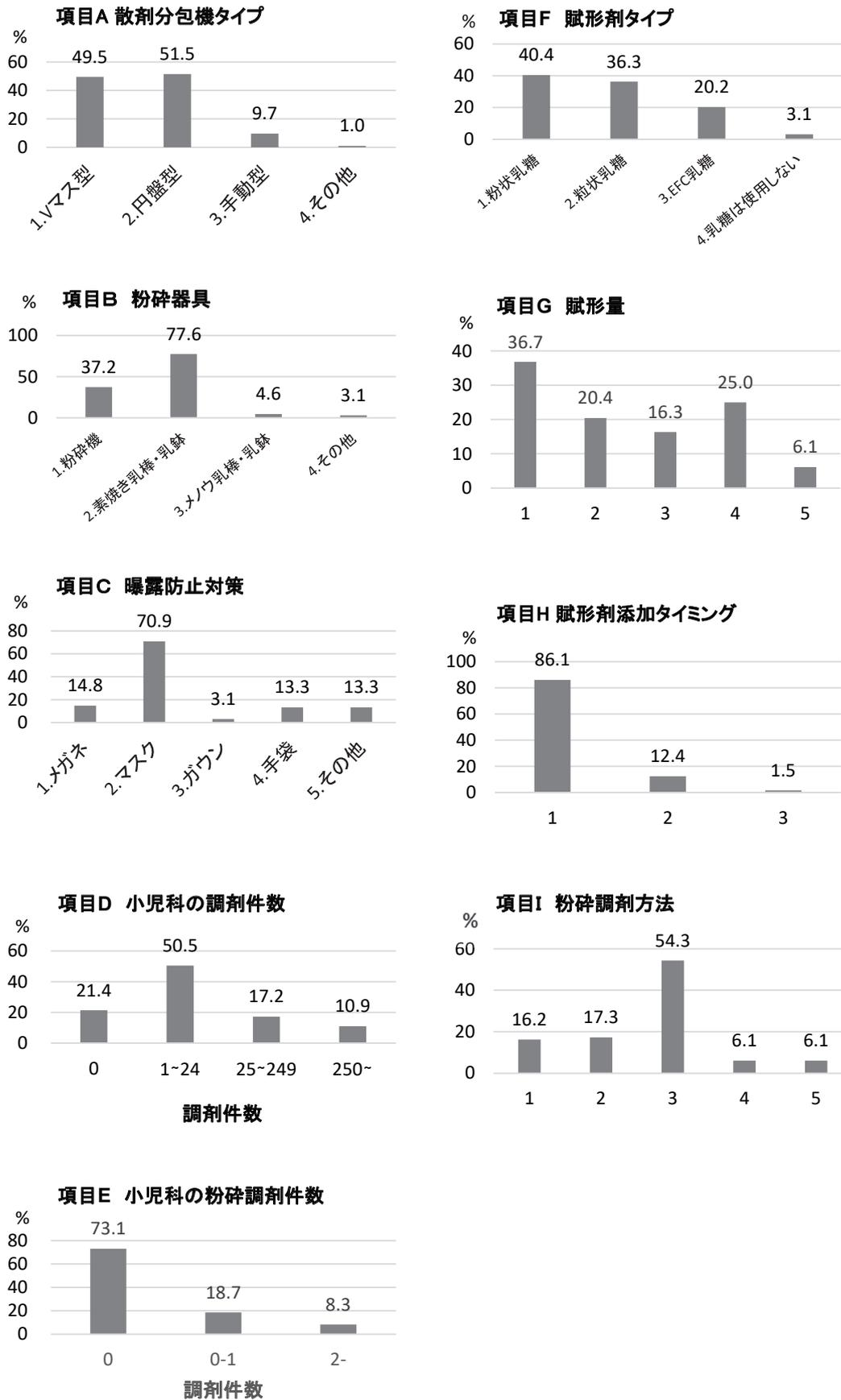


図2 アンケート結果

1錠を粉碎調剤するとき、使用する粉碎器具の回答は素焼き乳鉢・乳棒：77.6%，粉碎機：37.2%，メノウ乳鉢乳棒：4.6%，その他：3.1%であった。

項目C. 錠剤を粉碎するとき曝露防止のため身に着けるものはどれですか？

回答はマスク：70.9%，メガネ：14.8%，手袋：13.3%，ガウン：3.1%，その他：13.3%であった。その他の多くは「なし」との回答であった。

項目D. 小児科の調剤件数はどの程度ですか？

1か月あたりの調剤件数は1～24件：50.5%，25～249件：17.2%，0件：21.4%，250～：10.9%であった。

項目E. 小児科の処方箋で錠剤を粉碎分割調剤する件数はどの程度ですか？

1か月あたりの小児科の錠剤粉碎件数は0件：73.1%，1件：18.7%，2件以上：8.3%であった。また、項目E-1の回答で3票以上であった医薬品を表1に示す。

項目F. 賦形剤としての乳糖はどのタイプを使用していますか？

賦形剤として使用する乳糖のタイプは粉状乳糖：40.4%，粒状乳糖：36.3%，EFC乳糖：20.2%，乳糖は使用しない：3.1%であった。

項目G. 賦形剤を使用するときの賦形量はどれですか？

賦形の量は1. 1包あたり0.2gになるように添加：36.7%，2. 1包あたり0.3gになるように添加：20.4%，3. 一定量加える：16.3%，4. 処方せん発行元の内規に準じる：25.0%，5. その他：6.1%であった。

項目H. 錠剤を粉碎調剤する工程で賦形剤を加えるタイミングはどれですか？

賦形剤を加えるタイミングは1. 粉碎後に添加する：86.1%，2. 粉碎前に添加する：12.4%，3. その他：1.5%であった。

表1 アンケート項目E-1の回答
3票以上の医薬品

エナラプリル錠
コートリル錠 [®]
チラージンS錠 [®]
プレドニン錠 [®]
フロリネフ錠 [®]
メソトレキセート錠 [®]
ロゼレム錠 [®]

項目I. 実際の粉碎調剤方法についてお尋ねします。

実際の粉碎調剤例として、「コートリル錠10mg 1回0.1錠 毎食後 3日分」の粉碎調剤工程を調査した結果は、1：16.2%，2：17.3%，3：54.3%，4：6.1%，5：6.1%であった。

考 察

今回われわれは香川県の保険薬局に協力を得て、粉碎調剤についてアンケート調査を実施した。アンケート項目A, B, Cより調剤薬局間で粉剤調剤機器および周辺機器に違いが見られる。保険薬局に設置すべき調剤機器の1つに散剤分包機があるが、近年調剤機器メーカーの開発が進み薬剤師の技量の差が出にくい自動散剤分包機が発売されている。円盤型はその筆頭であり、薬剤師が秤量後の医薬品を1カ所に投入すると自動で分包紙に分包することができる。Vマス型は秤量後の医薬品を均等に分散させる必要があり、薬剤師の技量により分包誤差が出やすく、熟練が必要な分包機である。アンケート項目F, Gの結果から賦形剤のタイプ、賦形量にも違いがあることが分かった。乳糖の性状は、粉状の粒子は小さく混合に適している。また、粒状の粒子は大きく流動性が良い点がある。EFC乳糖は小さい粒子と大きい粒子を混合した賦形剤である。賦形剤のタイプの違いは愛媛県で行われた調査でも報告⁶⁾されている。愛媛県の保険薬局では粒状乳糖が一番使用されているが、香川県では粉状乳糖が一番使用されて、県による違いもみられた。賦形量の違いは、保護者または患児に対して、見た目の服用量に違いがでること成分量に違いがあるのではないかと錯覚することがあるので丁寧な服薬指導が必要である。また、アンケート項目D, Eの結果から、小児薬物療法に関わる頻度のため薬剤師の経験の差がうかがえる。以前、われわれが行ったアンケート調査⁷⁾では、保護者が保険薬局を選択するとき、薬剤師の小児薬の専門知識があることを望むことが分かった。

アンケート項目Hは粉碎工程順の質問である。86%の回答が錠剤粉碎→ふるう→量る→賦形剤添加→分包の順であった。この工程は粉碎後篩を通過した量に対して決まった賦形量を賦形するので監査時に分包紙の重さと散剤の重さの合計量で監査が容易である。一方、錠剤を量る→賦形剤添加→粉碎→ふるう→分包の工程順では粉碎前に賦形するので粉碎しきれないフィルムコーティング剤など取り除かれる重量が加味されて分包され、最終の重量監査時に損失がある。しかし、メリットは粉碎するときに賦形されているので濃度の薄い散剤ができ、粉碎器具の付着量が同じ重量であれば、濃度が薄いほうが有効成分の損失が少ないと考えられる。

アンケート項目Iは分包方法を問う質問である。過半数は3. の分包数を変更して行う方法を選択することが分かった。しかし、分包紙に用法用量などを印字するこ

とで分包数を変更することが困難な分包機もあることから使用している機器に依存する。選択肢の2. は17.3%, 1. は16.2%であった。1. と2. を比べると2. のほうが賦形剤を1回で添加していることで工程が1つ少ないことが分かる。しかし、われわれが行ったシルデナフィル錠をモデルにした報告⁸⁾ ではどちらの方法でも0.2g/包に賦形する場合は含有量に有意差はなかった。4. の錠数の変更は村上らの報告³⁾ より錠数を増やすと重量の損失は減少するが、調剤錠数以上粉碎するので医療資源の損失となる。

小児に適応がある医薬品の広がりが増えつつみられるが、製薬会社から製造される医薬品の剤形はいまだに錠剤・カプセル剤など成人用が多く、小児に適した剤形である散剤・シロップ剤の販売は多くない。また粉碎調剤の問題点は多く、根本的な解決に至っていない。しかし、小児薬物療法では粉碎調剤はなくてはならない調剤行為であり、粉碎調剤の技術発展はなくてはならない。今回のわれわれの香川県の保険薬局をモデルに粉碎調剤に関する実態調査の把握は、粉碎調剤の最適化工程の確立に貢献できると考える。今後は、実際の医薬品を使用して各粉碎工程での有効成分の損失率を測定する。

著者役割

山本は筆頭著者として論文を執筆し、寺山と立花は共著者および責任者として指導を行った。

利益相反の開示

すべての著者に関して、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本薬剤師会編. 第十四改訂調剤指針. 薬事日報社, 2018.
- 2) 桑名由紀子, 平松弘子, 古市勝久, 住田克己. 調剤中錠剤粉碎に伴う重量ロス. 病院薬学 1978; 4: 16-19.
- 3) 村上美和子, 田上直美, 田上直美, 中村千鶴子, 齋田 聡, 岩奥玲子, 他. 錠剤粉碎時の重量ロスの検討. 病院薬学 1991; 17: 381-387.
- 4) 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.
- 5) 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碎・篩過および自動分包調剤による薬剤損失. 医療薬 2006; 32: 420-423.
- 6) 大島幹弘, 田中 守, 飛鷹範明, 田中亮裕, 井上智喜, 浅川隆重, 他. 調剤業務における賦形剤の使用状況調査. 日病薬師会誌 2016; 52: 1029-1033.
- 7) 山本秀紀, 仙波靖士, 林 武文. 子どもを持つ保護者が選択する保険薬局の基準. 日本小児臨床薬理学会誌 2018; 31: 176-178.
- 8) 山本秀紀, 川上充希, 北田里華, 横井里沙, 豊福泰代, 栗田拓朗, 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. 徳島文大研紀 2019; 98: 1-8.

[原 著]

医薬品中に含まれるアスパルテームが フェニルケトン尿症患者に及ぼす影響

高田 裕奈¹⁾, 草村 把奈¹⁾, 安 武夫²⁾, 石川 洋一²⁾, 深水 啓朗¹⁾

1) 明治薬科大学分子製剤学研究室, 2) 明治薬科大学薬学教育研究センター

Effect of aspartame content in medicines on the phenylketonuria patients

Yuuna Takada¹⁾, Hana Kusamura¹⁾, Takeo Yasu²⁾, Yoichi Ishikawa²⁾ and Toshiro Fukami¹⁾

1) Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University

2) Department of Pharmaceutical Education and Research Center, Meiji Pharmaceutical University

要旨

小児製剤では、矯味の目的で人工甘味料のアスパルテーム (APM) が用いられる。APMは、構造中にL-フェニルアラニン (Phe) を含有し消化管にてPheに分解されるために、Pheの摂取量が制限されるフェニルケトン尿症患者への影響が懸念される。本研究では、製剤中のAPMを定量し、各製剤の用法用量と測定したAPMの含有率からPheに換算し、1日当たりのPhe摂取量を算出した。また、この摂取量と患児で推奨されている摂取目安量を比較した。測定した各製剤中のPhe含有率は製剤によって差が認められたが、すべての製剤で摂取目安量を下回る結果となった。1例として、3歳児におけるPhe摂取量が目安量に占める割合は、最も低い製剤で約3%、最も高い製剤で約39%であった。以上の結果より、フェニルケトン尿症の小児患者にとって、製剤中に含まれるPheが1日の総摂取量に占める割合は異なり、代替薬に変更することも一案であると考えられた。

キーワード：小児，フェニルケトン尿症，フェニルアラニン，医薬品添加物

緒言

新生児において、生後数日以内に先天代謝異常症のスクリーニングを目的とした新生児マススクリーニングが行われる。これは、先天性代謝異常等を早期に発見し発病する前から治療することを目的としており、フェニルケトン尿症も検査対象疾患の1つである¹⁾。フェニルケトン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、フェニルアラニン (Phe) をチロシンに変換するフェニルアラニン水酸化酵素の欠損または活性低下によって、

Pheが体内に蓄積する疾患である。Pheが蓄積すると、てんかんや精神発達遅滞等の症状が見られ、無治療の場合は脳の発達障害をきたす。すべての症状を予防するためには十分な治療を行う必要があり、主な治療は食事療法である。Pheを含まない治療用の特殊ミルクを用いて、年齢ごとに設定された血中のPhe値を維持するように、厳密なPheの摂取制限やたんぱく質制限を生涯行う必要がある²⁾。

アスパルテーム (APM) は、構成成分にPheを含み (図1) 消化管でPheに分解される。その甘味は砂糖の約200倍であることから³⁾、医薬品において苦味が強い有効成分のマスキングに利用されている^{4a)}。また、使用量が少なくすむことから製剤の小型化や少量化が期待される。特に小児は苦味を理由に服薬を拒否することがあるため、APMの添加によって服用が容易になり、服薬コンプライアンスの向上につながる。食品衛生法の施行規則では、APMまたはこれを含む製剤もしくは食品に対して、L-Phe化合物である旨またはこれを含む旨の表示が義務付けられているが⁵⁾、添付文書等にはPhe含有量の記載義務がないため、フェニルケトン尿症の患者に対するPheの影響を評価することが困難である。

フェニルケトン尿症の患者において、保育者による食事の管理は極めて重要である。食品に含まれるPhe含有量は、ある程度の情報が得られているものの、APMを含有する製剤を服用する患者にとっては、摂取するPhe総量を把握することができない。小児薬物療法研究会のメーリングリストにおいて、フェニルケトン尿症患者の両親から、製剤中のPhe含有量やフェニルケトン尿症への影響について質問を受けたことが話題となった。これまで食品中に含まれるAPM含有量については複数の報告があるものの^{6,7)}、医薬品の製剤中に含まれるAPM含

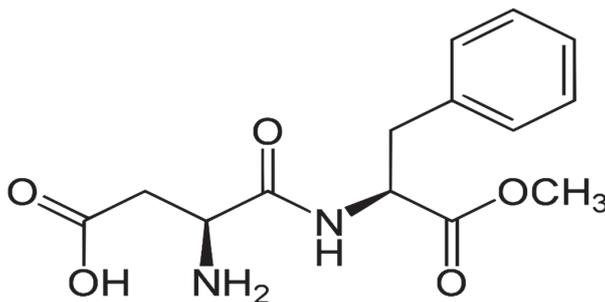


図1 アスパルテーム (APM) の構造
アスパルテームは、フェニルアラニンとメタノールがエステル結合したフェニルアラニンメチルエステルがアスパラギン酸とペプチド結合した化合物である。

量を測定した研究はない。そのため本研究では、中枢神経系が急速に発達するためPheの制限が特に重要である乳幼児期⁸⁾に汎用される製剤中に含まれるAPMを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で定量し、Phe含有量を算出した。また、フェニルケトン尿症患者における医薬品のAPM含有量に対する安全性について、算出されたPhe含有量とPhe摂取目安量²⁾を比較した。

方法

対象年齢の設定

Pheの影響について検討する対象年齢は、乳児期の0歳6か月 (平成22年男女平均体重7.77 kg⁹⁾、幼児前期にあたる1歳 (平成29年男女平均体重10.2 kg¹⁰⁾、幼児後期にあたる3歳 (平成29年男女平均体重14.2 kg¹⁰⁾)とした。このうち、乳幼児期は、中枢神経系が急速に発達するためPheの制限が特に重要である⁸⁾。

Phe摂取目安量の定義

Pheは必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため、各年齢においてPheの摂取目安量が設定されており²⁾、乳児期の0歳6か月では50～30 mg/kg/日、乳児前期の1歳では40～20 mg/kg/日、乳児後期3歳では35～15 mg/kg/日である。本研究では、それぞれの年齢における摂取目安量の最小値と平均体重から、乳児期 (平均体重7.77 kg)、乳児前期 (同10.2 kg) および乳児後期 (同14.2 kg) におけるPheの摂取目安量を、233、204および213 mg/日と設定した (表1)。

試料

小児の治療指針など¹¹⁻¹³⁾を参考にして、小児領域で頻用される医薬品14製剤 (散剤) のAPM含有量を測定した。APMの標準品として、アスパルテーム (味の素KK アスパルテーム[®]、味の素ヘルシーサプライ株式会社、東京) を用いた。

試料製剤として、ピボキシル基をもつ第3世代のセフェ

ム系抗菌薬としてセフトラムピボキシル (トミロン[®]細粒小児用10%および20%, Lot. XI7351 およびXH1091, 大正富山医薬品株式会社 東京), セフジトレンピボキシル (メイアクトMS[®]小児用細粒10%, Lot. CFPHN2412, Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京), セフカペンピボキシル塩酸塩水和物 (フロモックス[®]小児用細粒100 mg, Lot. 8519, 塩野義製薬株式会社 大阪), (セフカペンピボキシル塩酸塩細粒小児用10%「CH」, Lot. EI021, 日本ジェネリック株式会社 東京) とその他セフトロキシムプロキセチル (バナン[®]ドライシロップ5%, Lot. 1111, 第一三共株式会社 東京), アンプロキシソール塩酸塩 (小児用ムコソルバン[®]DS 1.5%, Lot. 11120, 帝人ファーマ株式会社 東京), アンプロキシソール塩酸塩 (プルスマリン[®]Aドライシロップ小児用1.5%, Lot. U014, 現在はアンプロキシソール塩酸塩DS小児用1.5%「タカタ」, 高田製薬株式会社 埼玉), エピナスチン塩酸塩 (エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」, Lot. 119204, 沢井製薬株式会社 大阪), アセトアミノフェン (アセトアミノフェンDS小児用20%「タカタ」, Lot. V001, 高田製薬株式会社 埼玉), L-カルボシステイン (カルボシステインドライシロップ50%「テバ」, Lot. F71345, 武田テバファーマ株式会社, 愛知), プランルカスト水和物 (プランルカストDS10%「日医工」, Lot. F00200, 日医工株式会社, 富山), トスフロキサシントシル酸塩水

表1 各年齢のPhe摂取目安量

年齢	Phe 摂取目安量 (mg/日)
0歳6か月	233
1歳	204
3歳	213

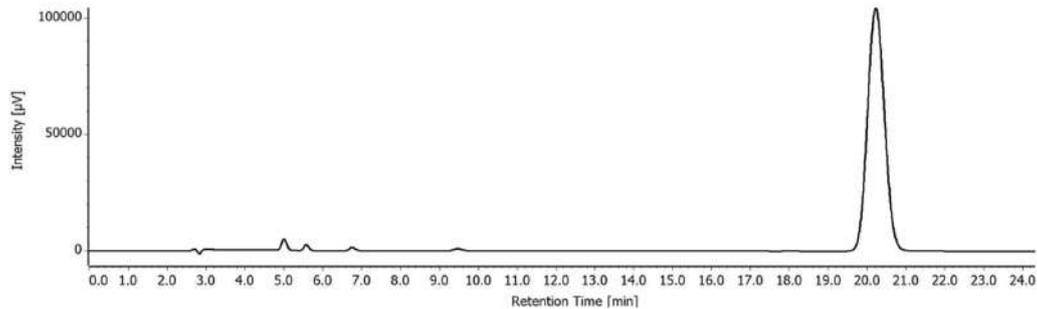


図2 アスパルテームのクロマトグラム
エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」を全処理した溶液中のアスパルテーム（濃度：0.168）がクロマトグラムの保持時間20.2分に認められた。高速液体クロマトグラフィーの分離条件は本文参照。

和物（トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「タカタ」, Lot. V007, 高田製薬株式会社 埼玉）、フェキソフェナジン塩酸塩（フェキソフェナジン塩酸塩DS5%「トーワ」, Lot. A0087, 東和薬品株式会社 大阪）の14種類を用いた。

APMの定量法

APMの定量は、食品中のAPM含量について検討した既報⁶⁾の実験方法に準拠して行った。

(1) 試料の調製

各製剤を100 mg秤量し、50 mLメスフラスコを用いて0.01 mol/L塩酸を加えて攪拌し、溶解させた後、50 mLとした。この溶液をシリンジフィルター（0.45 μm）でろ過し、そのろ液をHPLCにより測定した。例としてエピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」からのアスパルテームのクロマトグラムを示す（図2）。また、APMの定量における回収率を検討するために、標準添加試験として、APM標準溶液（2.0 mg/mL）5.0 mLを代表的な3製剤に加えて製剤と同様に測定した。

(2) HPLC装置・測定条件

HPLC装置として、ポンプ、オートサンプラー、紫外可視吸光度検出器にEXTREMA 4500Model（日本分光株式会社 JASCO Corporation 東京）を用いた。クロマトデータの処理プログラムにChromNAV Lite（日本分光株式会社 JASCO Corporation 東京）を用いた。HPLC測定は以下の条件で行った。移動相はメタノール/20 mmol/Lリン酸二水素ナトリウム（1：3）を調製し、脱気後に使用した。流速は1 mL/min、検出波長は210 nm、試料の注入量は10 μLとした。カラムはInertsil ODS-3（5 μm, 4.6×250 mm, GL Sciences Inc., 東京）を使用し、カラム温度は40℃とした。

(3) 標準試料の検量線作成

APMの標準試料200 mgを秤量し、0.01 mol/L塩酸を加えて100 mLとし、標準溶液とした（2.0 mg/mL）。さらにこの溶液に0.01 mol/L塩酸を加え希釈し、1.0, 0.5,

0.1 mg/mLとした。これらの標準液を、上記のHPLC条件により測定し、ピーク面積から検量線を作成した。

フェニルケトン尿症患者における医薬品のAPM含有量に対する安全性

医薬品中に含まれるAPM含有量を測定しPheに換算した後、一般的な小児用量から1日の服用で摂取するPhe量を計算した。小児用量は可能な限り最大用量に設定した。Phe量の算出にあたっては、APMの分子量（294）とAPM中のPhe由来の分子量（163）より、APM中に約55.44%のPheが含まれていることを考慮して、以下の式から決定した。

$$\text{APM含有率 (\%)} \times 0.5544 = \text{Phe含有率 (\%)}$$

また、今日の小児治療指針^{11a-c)}、小児の薬の選び方・使い方¹⁴⁾に記載されている処方例のうち、APMを含む複数の製剤が処方された場合についても検討した。Pheの摂取目安量に対して、Phe量の割合を算出し、フェニルケトン尿症患者に及ぼす影響の指標とした。

結果

1. 製剤中に含まれるAPMおよびPhe量ならびに摂取目安量との比較

本研究では、HPLCの絶対検量線法を用いてAPMの定量を行った。検量線の決定係数（ r^2 値¹⁵⁾は $r^2=1.000$ であり、良好な直線性が得られた。APMの含有率において、変動係数（CV）の値がすべての製剤において10.0%を下回っていた。また、代表的な3製剤を対象として行った標準添加試験より、APMの回収率は99.4～107.4%であったことから、正確に測定できていると考えられた。

測定した各製剤のAPM含有率、換算したPhe含有率および用法用量を考慮して算出したPheの1日摂取総量を表2に示す。本研究で検討した14製剤のすべてにおいて、Pheの摂取量はその摂取目安量よりも明らかに小さい値となった。Pheの含有率が最も低い製剤はプラナル

表2 各医薬品におけるAPM含有量測定結果と各年齢の1日最大服用量に対するPhe摂取総量

製剤名	1日最大 服用量 (mg/kg)	APM 含有率 (%)	Phe 含有率 (%)	Phe 摂取量(mg/日) (Phe 摂取目安量に対する割合(%))		
				6か月	1歳	3歳
トミロン [®] 細粒小児用 10%	180	1.83 ± 0.02	1.0	14.2	18.6	25.9
				(6)	(9)	(12)
トミロン [®] 細粒小児用 20%	90	1.78 ± 0.01	1.0	6.9	9.1	12.6
				(3)	(4)	(6)
メイアクトMS [®] 小児用細粒 10%	90	11.79 ± 0.09	6.5	45.7	60.0	83.5
				(20)	(29)	(39)
フロモックス [®] 小児用細粒 100mg	90	1.42 ± 0.06	0.8	5.5	7.2	10.1
				(2)	(4)	(5)
セフカペンピボキシル 塩酸塩細粒 小児用 10% 「CH」	90	1.40 ± 0.09	0.8	5.4	7.1	9.9
				(2)	(3)	(5)
パナン [®] DS5%	180	2.29 ± 0.02	1.3	17.8	23.3	32.5
				(8)	(11)	(15)
小児用ムコソルバン [®] DS1.5%	60	5.43 ± 0.02	3.0	14.0	18.4	25.6
				(6)	(9)	(12)
プルスマリン [®] A ドライ シロップ小児用 1.5%	60	2.00 ± 0.05	1.1	5.2	6.8	9.4
				(2)	(3)	(4)
エピナスチン塩酸塩 DS 小児用 1% 「サワイ」	50	8.28 ± 0.08	4.6	17.8	23.4	32.6
				(8)	(11)	(15)
アセトアミノフェン DS 小児用 20% 「タカタ」	150	2.64 ± 0.07	1.5	17.1	22.4	31.2
				(7)	(11)	(15)
カルボシステイン DS 50% 「テバ」	60	2.92 ± 0.18	1.6	7.5	9.9	13.8
				(3)	(5)	(6)
プラナルカスト DS 10% 「日医工」	70	1.00 ± 0.01	0.6	3.0	4.0	5.5
				(1)	(2)	(3)
トスフロキサシン トシル酸塩細粒 小児用 15% 「タカタ」	80	2.98 ± 0.01	1.7	10.3	13.5	18.8
				(4)	(7)	(9)
フェキシフェナジン 塩酸塩 DS5% 「トーワ」	6か月,1歳: 600	1.71 ± 0.07	0.9	5.7	5.7	11.4
	3歳: 1200(mg/日)			(2)	(3)	(5)
Phe 摂取目安量				233	204	213

測定した各製剤のAPM含有率からのPhe換算と小児における一般的な用法用量から、医薬品投与によるPhe摂取量を算出した。各年齢におけるPhe摂取量がPhe摂取目安量に占める割合は、数値が小さいほどフェニルケトン尿症への影響が少ないと推察できる (n=3, Mean ± SD)。APM, アスバルテム；Phe, フェニルアラニン

カストDS10%「日医工」、最も高い製剤はメイアクトMS[®]小児用細粒10%で、それぞれ約0.56および6.5%であった。1例として、3歳におけるPheの摂取目安量と比較すると、これらの製剤に含まれるPhe量が占める割合は、それぞれ約3および39%であった。

2. 併用処方に含まれるPhe量の算出

複数の製剤が処方された場合の影響を検討した。それぞれの結果を表3に示す。

(1) 感冒への対症療法^{11-a)}

アセトアミノフェンDS小児用20%「タカタ」(成分量として10 mg/kg 頓用)、カルボシステインドライシロップ50%「テバ」(成分量として30 mg/kg 分3)が処方されたと仮定した。各年齢での1日のPhe摂取量の合計(および各年齢におけるPhe摂取目安量に占める割合)は、0歳6か月、1および3歳で、13.2 mg (6%), 17.4 mg (9%) および24.2 mg (11%) であった。

(2) 急性気管支炎への対症療法^{11-b)}

小児用ムコソルバン[®]DS 1.5% (成分量として0.9 mg/kg 分3)、カルボシステインドライシロップ50%「テバ」(成分量として30 mg/kg 分3)が処方されたと仮定した。各年齢での1日のPhe摂取量の合計(および各年齢におけるPhe摂取目安量に占める割合)は、0歳6か月、1および3歳で、21.6 mg (9%), 28.3 mg (14%) および39.4 mg (19%) であった。

(3) アレルギー性鼻炎に対する薬物治療¹⁴⁾

フェキソフェナジン塩酸塩DS5%「トーワ」(6か月、1歳：成分量として30 mg 分2, 3歳：成分量として60 mg 分2)、プラナルカストDS10%「日医工」(成分量として7 mg/kg 分2)が処方されたと仮定した。各

年齢での1日のPhe摂取量の合計(および各年齢におけるPhe摂取目安量に占める割合)は、0歳6か月、1および3歳で、8.7 mg (4%), 9.7 mg (5%) および16.9 mg (8%) であった。

(4) 急性鼻副鼻腔炎に対する薬物治療(重症)^{11-c,16)}

メイアクトMS[®]小児用細粒10% (成分量として9 mg/kg 分3)、アセトアミノフェンDS小児用20%「タカタ」(成分量として10 mg/kg 頓用)、カルボシステインドライシロップ50%「テバ」(成分量として30 mg/kg 分3)が処方されたと仮定した。各年齢での1日のPhe摂取量の合計(および各年齢におけるPhe摂取目安量に占める割合)は、0歳6か月、1および3歳で、58.9 mg (25%), 77.4 mg (38%) および107.7 mg (51%) であった。

考 察

エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」においては、添付文書¹⁷⁾に製剤1g中85 mgのAPMを含有すると記載されている。本研究においては、製剤1g中に約83 mgのAPMを含有する結果であった。また、フェニルケトン尿症の治療法の1つである特殊ミルクに関する情報を提供している母子愛育会には、一部の医薬品のPhe含有量が公表されている¹⁸⁾。例として、バナナ[®]ドライシロップ5%においては、製剤1g中に13.0 mgのPheを含有すると記載されており、本研究では、製剤1g中に12.7 mgのPheを含有する結果であった。日本薬局方通則³⁹⁾によると、「定量に供する試料の採取量に「約」を付けたものは、記載された量の±10%の範囲をいう。」と明記されている。本研究の測定誤差は、エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」およびバナナ[®]ドライシロップ5%において全体の2.5および2.2%であり、既報の

表3 併用処方に含まれるPhe量の算出

処方例	併用時の Phe 摂取量の総計(mg/日) (Phe 摂取目安量に対する割合(%))		
	6 か月	1 歳	3 歳
(1) 感冒	13.2	17.4	24.2
	(6)	(9)	(11)
(2) 急性気管支炎	21.6	28.3	39.4
	(9)	(14)	(19)
(3) アレルギー性鼻炎	8.7	9.7	16.9
	(4)	(5)	(8)
(4) 急性鼻副鼻腔炎	58.9	77.4	107.7
	(25)	(38)	(51)
Phe 摂取目安量	233	204	213

複数の製剤が処方された場合の影響を検討した。処方によってPheの摂取量に差が認められた。Phe, フェニルアラニン

値と比較して大きな差はないと考えられた。

本研究で検討した14製剤のPhe摂取量は、Phe摂取目安量を超えることはなかった。メイアクトMS[®]小児用細粒10%以外の13製剤は摂取目安量に対する割合が15%以下であることから、フェニルケトン尿症患児への影響は少ないことが示唆された。医薬品の製造の観点からすると、同一主成分の医薬品における添加剤の含有量に大差はないと想定されるが、同一主成分の医薬品であってもAPM含有率が異なる場合のあることが本研究で明らかになった。例として、小児用ムコソルバン[®]DS1.5%とプルスマリン[®]Aドライシロップ小児用1.5%は同一主成分であるにもかかわらず、前者は後者と比較して約2.7倍量のAPMを含有し、1日におけるPhe摂取量は3歳で約16 mgの差が生じた。したがって、同一主成分の医薬品であってもAPM含有率が異なる場合があることを考慮し、本研究結果を参考にして患児の治療薬選択を行うことを提案すると考えられた。

メイアクトMS[®]小児用細粒10%は本研究で用いた製剤の中で、APMの含有率が最大であった。この製剤はセフェム系抗生物質で、主成分はセフジトレンピボキシルである。ピボキシル基を有する抗菌薬は苦味が強いため知られている²⁰⁾ため、その苦味をマスキングするためにAPMが多く添加されていることが推察された。また、ピボキシル基を有する抗菌薬は、低カルニチン血症を発症し低血糖の有害作用があるため、2012年4月にPMDAより4歳未満に発症が多く注意喚起がなされている²¹⁾。セフジトレンピボキシルと同様に用いられるセフェム系抗生物質としてセフジニルがあり²²⁾、その小児用製剤の中でもAPMを含有していないセフゾン[®]細粒小児用10%²³⁾やセフジニル細粒小児用10%「トーワ」²⁴⁾を代替薬として提案することが考えられた。

また、エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」は、Phe含有率が4.6%とメイアクトの次に大きい値となった。小児製剤ハンドブック^{4b)}によると、エピナスチン塩酸塩は非常に強い苦味を有し、苦味が持続することが特徴である。そのため、有効成分と配合変化を起こさない甘味料を選択する必要がある。佐藤らは、エピナスチ

ン塩酸塩と甘味料の配合変化と甘味効果について報告している(表4)^{4b)}。エピナスチン塩酸塩との配合が可能であるAPMとサッカリンNaに関して、APMには速やかな甘み効果が、サッカリンNaには持続性の甘味効果と添加量の増加に伴う苦味を認めた。以上のことから、エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」は、両甘味料を併用し配合量を最適化することで、服用直後の強い甘みと、その後の持続的な甘みを有する製剤であると考えられた。

臨床現場では複数の薬剤を服用する状況が多々ある。そのため、本研究ではAPMを含む複数の製剤が処方された場合を想定して、4種類の処方例を挙げ、それぞれで1日に摂取し得るPheの合計量について検討した。処方例(1)および(3)に関しては、Phe摂取目安量に対する割合が11%以下であったのに対して、(2)急性気管支炎への対症療法に関しては、3歳児におけるPhe摂取目安量に対する割合が19%であったことから、ともにAPMを含有しない小児用ムコソルバン[®]シロップ0.3%²⁵⁾とカルボシステインシロップ小児用5%「テバ」²⁶⁾に剤形を変更することも一案であると考えられた。(4)急性鼻副鼻腔炎(重症)に対する薬物治療に関しては、3歳児におけるPhe摂取目安量に対する割合が50%を超えることから、1日の服用量が最も多いメイアクトMS[®]小児用細粒10%の処方を変更する必要があると考えられた。急性鼻副鼻腔炎(重症)の第一選択薬はアモキシシリン水和物(AMPC)、もしくはメイアクト等のセフェム系抗菌薬のどちらかを選択することが推奨されている¹⁶⁾。フェニルケトン尿症の患児においては、治療薬としてセフェム系抗菌薬ではなく、AMPCを選択するほうが妥当であると考えられた。代替薬として、APMを含有していないアモリン[®]細粒10%²⁷⁾を提案することが考えられた。

ここまで医薬品中に含まれるPhe含有量のみについて検討してきたが、実際の生活では医薬品だけでなく、食事に含まれるPhe量についても注意する必要がある。厚生労働省が示している乳幼児の食事摂取基準²⁸⁾から、平均的なPhe量を算出したところ、0歳6か月、1および3

表4 エピナスチン塩酸塩と甘味料の配合可否と甘味

甘味料	エピナスチンとの配合可否	甘味効果	
		即効性	持続性
アスパルテーム	○	○	×
サッカリンNa	△	○	△
アセスルファムK	×(分解物の増加)	○	×
スクラロース	×(変色)	○	○

エピナスチン塩酸塩と配合変化の少ないAPMとサッカリンNa、両甘味料を併用し配合量を最適化することで、持続的な苦味の抑制を可能にした^{4b)}。

表5 米国における重症度別・年齢別のPhe摂取目安量 (mg/kg/日)

無治療時 血中 Phe (mg/dL)	1 歳未満	2～5 歳未満	5 歳以上
>20	25～45	<20	<12
15～20	45～50	20～25	12～18
10～15	55	25～50	>18
6～10	70	>50	データなし

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019³⁰⁾に、フェニルケトン尿症患者に対する重症度別のPhe摂取目安量が新たに示されている。
Phe, フェニルアラニン

歳では、それぞれ750, 1000および1250 mg/日であり、本研究で用いたPheの摂取目安量（年齢別でそれぞれ、233, 204および213 mg/日）を超過していた。フェニルケトン尿症患児は、Pheを含まない治療用ミルクや、たんぱく質調整白米あるいはPhe含有量が比較的少ない野菜や果物などで献立を考えなければならない。例えば、たんぱく質調整白米は約6 mg/150g、ニンジンでは約3 mg/10g、みかんは約2 mg/10gなど、Phe含有量が少ない食材を選択している²⁹⁾。そのため、食事によるPheの摂取を考慮し、医薬品としてのPhe摂取量は少ないに越したことはない。したがって、フェニルケトン尿症の患者には、甘味料としてAPMを含まない製剤が好ましいと考えられた。

本研究で参考にした新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015は2019年に改訂されており、米国における重症度別・年齢別のPhe摂取目安量が新たに示されている（表5）³⁰⁾。2019年版における最も重症の場合と本研究で設定したPhe摂取目安量に大きな差はなく、どちらにおいてもフェニルケトン尿症患者が摂取するPhe量を調節するための目安になると考えられた。患者によってPheの耐用量は異なるため、これらのガイドラインを参考にして、目標血中Phe濃度を保つように、摂取するPheの量を調節する必要があると考察された。

結 論

本研究では、製剤中に含まれるPheの含有量を明らかにしたことで、フェニルケトン尿症の患者ならびに保護者が抱いている、Pheの摂取量に対する不安が少しでも軽減されることを期待している。ジェネリック医薬品は、製薬企業によって添加剤の組成が異なるため、今後、APMの有無や含量から選択できるように、さらに多くの製剤について試験し、データを蓄積・更新する予定である。それに加えて、臨床上で特に必要とされる添加剤の情報については、製薬企業からの開示の促進につながることを期待される。

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

本研究の企画とプロトコール作成：高田, 草村, 石川, 深水

実験データ収集：高田

データ解釈：高田, 草村, 安, 石川, 深水

論文原稿作成：高田, 草村, 安, 石川, 深水

謝 辞

本研究に際して、APMの定量測定にご協力いただいた、加藤千尋さん、岡本奈子さん、鈴木柚衣南さんに厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 山口清次 (編). 新しい新生児マススクリーニングタンドムマスQ&A2012. 厚生労働科学研究, 2015.
- 2) 日本先天代謝異常学会 (編). 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015. 株式会社診断と治療社, 2015.
- 3) 中村圭寛. ダイエット甘味料アスパルテーム. 日醸造協会誌 1991; 86: 200-207.
- 4) 石川洋一 (監修). 小児製剤ハンドブック. 株式会社じほう, 2020; (a) 島村自然. 小児用製剤の苦味マスキング技術と開発事例①, 84-85. (b) 佐藤正樹, 佐伯勇, 奥田豊. 小児用製剤の苦味マスキング技術と開発事例②, 89-91.
- 5) 厚生労働省. 食品衛生法施行規則等の一部改正に伴うフェニルケトン尿症患児の保健指導上の留意点について.
[https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta9641&dataType=1&pageNo=1 (accessed 2020-6-1)]
- 6) 田原正一, 藤原卓士, 安井明子, 早藤知恵子, 小林千種, 植松洋子. 食品中の甘味料分析における迅速な改良透析法の開発. 食衛誌 2014; 55: 13-18.
- 7) 守安貴子, 中里光男, 小林千種, 菊地洋子, 早野公美, 田村行弘. HPLCによる食品中のアセスルファムK, サッカリン及びアスパルテームの分析法. 食衛誌 1996; 37: 91-96.
- 8) 奈良隆寛. 神経系の発達と発達神経解剖学. BME 1998;

- 12: 20-29.
- 9) 厚生労働省. 乳幼児身体発育調査 (平成22年度)
[<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html> (accessed 2020-6-1)]
 - 10) 厚生労働省. 厚生統計要覧 (平成29年度)
[https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html (accessed 2020-6-1)]
 - 11) 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅 (編). 今日の小児治療指針 第15版, 医学書院, 2012: (a) 366-367, (b) 369,391-392, (c) 829-830.
 - 12) 清水俊明・田久保憲行 (編). 小児科外来処方マニュアル. 株式会社医学書院, 2018.
 - 13) 五十嵐隆 (監修). 乳幼児・小児服用介助ハンドブック第2版. 株式会社じほう, 2019.
 - 14) 横田俊平, 田原卓浩, 加藤英治, 井上信明 (編). 小児の薬の選び方・使い方一直伝—改訂5版. 株式会社南山堂, 2020: 322-327.
 - 15) 内田治. SPSSによる回帰分析. 株式会社オーム社, 2013: 12-13.
 - 16) 日本鼻科学会 (編). 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版 (追補版). 日鼻誌 2014; 53: 81-83.
 - 17) エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」. 添付文書. 2015年1月改訂 (第6版). 沢井製薬株式会社.
 - 18) アスパルテームを使用した商品のL-フェニルアラニン含量について. 恩賜財団母子愛育会, 2018.
 - 19) 厚生労働省. 第十八改正日本薬局方案.
[<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html> (accessed 2021-3-10)]
 - 20) 徳永秀美. 病薬アワー シリーズ—小児感染症・小児抗菌薬療法と薬剤師の役割 その1. 国立成育医療研究センター, 2016.
 - 21) 医薬品医療機器総合機構PMDA. ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf> (accessed 2021-5-16)]
 - 22) 浦部昌夫, 島田和幸, 川合眞一 (編). 今日の治療薬2019. 株式会社南江堂, 2019: 4-7.
 - 23) セフゾン[®]細粒小児用10%. 添付文書. 2020年9月改訂 (第19版). LTLファーマ株式会社.
 - 24) セフジニル細粒小児用10%「トーワ」. 添付文書. 2020年9月改訂 (第7版). 東和薬品株式会社.
 - 25) 小児用ムコソルバン[®]シロップ0.3%. 添付文書. 2018年3月改訂 (第12版). 帝人ファーマ株式会社.
 - 26) カルボシステインシロップ小児用5%「テバ」. 添付文書. 2017年10月改訂 (第19版). ニプロ株式会社.
 - 27) アモリン[®]細粒10%. 添付文書. 2020年10月改訂 (第27版). 武田テバ薬品株式会社.
 - 28) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」策定検討会報告書.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (accessed 2021-3-10)]
 - 29) 代謝異常児等特殊ミルク供給事業 特殊ミルク共同安全開発委員会 第二部 (編). フェニルケトン尿症 (PKU) の食事療法. 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会, 2016.
 - 30) 日本先天代謝異常学会 (編). 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019. 株式会社診断と治療社, 2019.

[原 著]

NICU における薬剤師の役割と協働： 看護師の薬剤業務の現状から見た課題

増井 良輔, 櫻井 浩子

東京薬科大学薬学部

Role and collaboration of pharmacists in NICU:
Issues from the current status of nurses' pharmaceutical work

Ryosuke Masui and Hiroko Sakurai

Faculty of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

要旨

NICU入院児は体重が非常に軽く臓器機能が未熟であるため、使用薬剤の投与量が微量である。また近年、ハイリスク妊娠等によりNICU入院児が増え、薬剤師による高度な薬学的管理が今まで以上に必要とされている。本研究では、全国104施設の総合周産期母子医療センターNICUの看護師長へのアンケートおよびNICU勤務の看護師・薬剤師7名へのインタビューを実施し、NICUにおける薬剤師の役割と看護師との協働のあり方について提言する。回答を得た32施設において看護師が経静脈栄養や注射薬の調製を経験し、78.1%の施設において看護師が薬の用法・用量の適正性の確認などにストレスを抱えていた。薬剤師はNICU業務を理解し積極的に歩み寄ることで、他職種との協働が達成される。そして看護師は本来業務に専念でき、薬剤師は患児に対し安全な薬物療法を提供し、ファーマシューティカルケアを実現することが示された。

キーワード：新生児集中治療室、病棟薬剤師、薬剤業務、薬学的管理、他職種連携

緒 言

新生児集中治療室（NICU）入院児は体重が非常に軽く臓器機能が未熟であるため、使用薬剤の投与量が内服薬、注射薬に限らず体重に応じて微量となる¹⁾。また近年では、高齢出産が進みハイリスク妊娠が増加傾向にあり²⁾、併せて低出生体重や先天性疾患などNICUでの治療を要する新生児が増えている³⁾。こうした特徴からNICUでは、医師・看護師とは異なる病棟薬剤師による高度な薬学的管理が今まで以上に必要とされている¹⁾。

薬剤師の病棟配置が増加した要因として、2016年度の診療報酬改定が挙げられる。本改定より病棟薬剤業務実施加算2が新設され、特定集中治療室等において病棟薬剤師が医療者の負担軽減および薬物療法の有効性、安全性の向上への業務実施に対し評価を加えた。しかし、総合周産期母子医療センター55施設において、2017年の加算請求は施設ベースで49.1%であり、10.9%の施設では病棟薬剤師がNICUに未配置であった⁴⁾。そのため薬剤師の調製と投与、副作用の観察など輸液管理の大部分を看護師が担っており⁵⁾、看護師の本来業務である患児へのケアの実施時間を圧迫している可能性が考えられた。

先行研究として鈴木らは、医師および看護師から病棟薬剤師への要望として、薬剤投与量の確認、配合変化の確認、家族に対する退院指導が強く必要とされており、病棟薬剤師の関与によりNICUにおける医療安全確保につながる可能性を示唆した¹⁾。しかし、鈴木らの調査は1施設に限定しており、加算2導入前に行われたものである。そこで本研究では、NICU看護師長へのアンケートおよび看護師・病棟薬剤師へのインタビューから、現在のNICUにおける看護師の薬剤業務負担を明らかにする。そのうえで、病棟薬剤師が担うべき業務および看護師との協働のあり方について提言する。

方 法

2018年7月1日～7月31日を実施期間とし、全国の総合周産期母子医療センター104施設のNICU看護師長宛に調査用紙を郵送した。調査項目は基本情報（人員配置・病床数・入院患者数・診療報酬加算など）、看護師による薬剤業務の現状、安全対策、薬剤使用に対するストレス、入院児の退院時服薬指導、他職種との連携についてである。

次いで、インフォームド・コンセントに留意し、承諾を得た全国計5施設のNICUに勤務する看護師（NICUへの薬剤師配置前後における業務内容を比較できる者）4名およびNICU担当の病棟薬剤師3名を対象に半構造化インタビューを実施した。インタビュー内容はNICUでの薬剤使用に対する課題、多薬の取り扱いと投薬時の悩み、他職種連携、病棟薬剤師への要望・期待などである。調査期間は2019年3月～6月、聴き取りは1人60分程度であり、了承を得たうえで録音および筆記した。分析は逐語録から病棟薬剤師と看護師の対比表を作成し、両者の

意見を整理した。なお、本研究は東京薬科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した（人医-2018-001）。

結 果

1. アンケート調査

総合周産期母子医療センター 104施設のうち32施設から回答を得た（有効回答率30.7%）。なお、回答は任意とし、各項目における未回答は回答数に含めていない。病棟薬剤業務実施加算2を算定している施設は51.9%であった。

表1 NICUにおける薬剤使用に関する安全対策・薬剤師への要望

【薬剤の使用に関するエラーを防ぐことを目的とした対策】
<ul style="list-style-type: none"> ・看護師複数名、看護師対薬剤師でダブルチェックする。 ・病棟薬剤師による内服・輸液の指示（処方）のチェック。 ・緊急時使用薬剤（ポスミン等）の溶解方法、用量を表にしている。 ・経口・注射薬で同じ名前のものは、病棟ルールを決めている。 ・新人教育のカリキュラムに薬剤師による講義を行っている。
【医薬品使用に対する安全対策を充実するために、NICU 業務に携わる医師・薬剤師に対して今後実施を推奨する事項等】
<ul style="list-style-type: none"> ・休日も NICU 専属の薬剤師を配置して欲しい。 ・薬剤師が調剤やミキシング、ダブルチェックなどの業務に入って欲しい。 ・成人フロアの ICU 系では行っているが、NICU では全て看護師が実施しており、不安に思うことも多い。また看護師の薬剤業務にかかる時間が多く、本来のベッドサイドでのケア看護ができないことも問題であると思う。 ・学習会の開催を通してスタッフへの知識共有 ・薬剤師の方に部署での調製や、教育・指導などの実施を積極的をお願いしたい。 ・医師の処方せんをうのみにせず、全て確認して調剤して欲しい。特に NICU 入室児は濃度や投与量が微量であるため、薬剤を払い出す前にはすべてチェックして欲しい。人員不足を理由に注射薬の調剤を行わないのは問題であるという認識がなすすぎる。 ・薬剤師には新しい薬剤が入った時には副作用等説明してもらいたい。 ・NICU でのインシデントを見える化し、多職種と共有する。 ・インシデントへの対策をたて、手順書の改訂
【NICU での医薬品の安全使用のため薬剤師と行ってみたいセミナーなど】
<ul style="list-style-type: none"> ・安全な投与方法に対する根拠について、配合禁忌、仕分け・保管等の基本的な知識 ・鎮静剤、鎮痛剤使用の適正な使用量や使用適応児の検討などのセミナーがあれば、行ってみたい。 ・新生児と薬剤、母乳に関することなど新生児看護に関わる薬剤の話 ・NICU 独自の使用薬剤と投与方法、副作用などについて ・新薬や後発薬の勉強会
【NICU 担当薬剤師に対するご要望・意見（改善点を含む）】
<ul style="list-style-type: none"> ・NICU 担当薬剤師がいないため NICU スタッフが薬品管理・調剤をしている現状。薬剤師配置を増やし、NICU 薬剤師は必ず配置して欲しい。 ・輸液のミキシングを部署内の調剤室で行ってほしい。 ・薬剤情報の配布はあるが、必要時説明会等も行って欲しい。 ・NICU,GCU とも薬剤への関わりが少ない。病棟看護師に任せすぎていると感じる。専門性を持って欲しい。 ・日勤帯は週に数回、半日でもよいので常駐して欲しい。 ・①注射薬作成時のダブルチェック、②配薬、名前の記入、時間の記入、③勉強会の開催、④退院時の服薬指導などを行って欲しい。せめて午前中だけでも。 ・導入されたばかりであるため、こちらの業務改善にはつながったが、安全の担保ができるなどは、これからの課題となっている。

1) NICUにおける看護師による薬剤業務の現状

「看護師は静脈栄養輸液や注射薬の調製を行うことがありますか」との質問では、32施設すべてが「はい」と回答した。調製業務時間は「30分」「60分」がともに33.3% (8/24) であり、最も多かった。調製時間の中央値は60.0分であり、最も長い時間では「300分」という回答があった。看護師が調製を行っている理由（複数回答有）として「病棟薬剤師が不足しているから」が81.3% (26/32) と最も多く、次いで「緊急で調製を急ぐ必要があったから」が71.9% (23/32), 「看護師の仕事の一部だから」が43.8% (14/32) であった。

2) 薬剤業務に対する安全対策について

看護師のチェックによって発見された薬剤業務に関する過誤として、「医師の処方量と調剤された薬の用量が異なる」が61.1% (11/18) と最も多く、次いで「医師の処方内容と違う薬剤が取り揃えられている」が33.3% (6/18), 「他患児の薬剤と入れ替わっている」が22.2% (4/18) であった。薬剤使用に対する安全対策として、看護師・病棟薬剤師間でのダブルチェック、緊急時使用薬剤の溶解方法・用量を表にして掲示するなど病棟独自のルールを決めていた。医薬品使用に対する安全対策の充実のために推奨することとして、病棟薬剤師の配置を充足し、薬剤業務分担(調製・ミキシング・ダブルチェックなど)、インシデントの可視化、あるいは薬剤に関する知識の伝達・共有が挙げられた(表1)。

3) 薬剤使用に対するストレス

NICUにおける薬の使用に対するストレスは、「よくある」が78.1% (25/32) と最も多く、次いで「たまにある」が18.8% (6/32) であった。多くの看護師が薬剤業務に対しストレスを感じており、ストレスの内容として「用法・用量の適正性の確認」が90.3% (28/31) と最も多く、次いで「薬剤の適正な投与経路の選択」が74.2% (23/31), 「副作用への配慮」が64.5% (20/31) が挙げられた(複数回答有)。

「使用する薬剤に対して疑問や不安がある場合、最初に誰に相談しますか」という質問では、「医師」が

59.4% (19/32) と最も多く、次いで「薬剤師」が28.1% (9/32) であった。相談内容は「薬の使い方」が90.3% (28/31) と最も多く、次いで「相互作用」が38.7% (12/31), 「禁忌」が32.3% (10/31), 「副作用」が29.0% (9/31) であった(複数回答有)。

4) 患児の退院時服薬指導

家族への退院時服薬指導は「NICUの薬剤師と看護師」が71.0% (22/31) と最も多く、次いで「看護師のみ」が19.4% (6/31), 「病棟薬剤師のみ」は3.2% (1/31) であった。他方で家族からの薬に関する相談は、主に「看護師」が56.3% (18/32), 「医師」が43.8% (14/32) を受けており、「病棟薬剤師」は34.4% (11/32) と他職種に比べ低かった(複数回答有)。

5) 他職種との連携

朝のカンファレンス(患児の治療方針などを決める場の他に、業務引継ぎや申し送りなどの朝礼も含む)など病棟薬剤師と情報交換する機会は「ある」が51.6% (16/31) であった。新薬の承認や既存薬の安全性情報改訂の際の病棟薬剤師からのNICU担当看護師への説明頻度は「毎回ある」と「全くない」がともに34.5% (10/29) であった。次いで「特に重要と思われる薬剤のみ」が17.2% (5/29), 「現在入院中の患児に関係のある薬剤のみ」が13.8% (4/29) となり、薬剤に関する情報共有には施設差がみられた。さらに、情報交換の機会の有無と新薬の承認や既存薬の安全性情報改訂の際に病棟薬剤師からの説明頻度の関係についてみると、機会が「ある」施設では、説明が「毎回ある」と64.3% (9/14) が回答していた。他方で機会が「ない」施設では、説明が「全くない」と60.0% (9/15) が回答していた。

2. インタビュー調査

回答者の属性を表2に示した。

病棟薬剤師の介入により業務内容が改善した事例が複数挙げられた。A病院では処方が出されてから看護師が注射薬を調製し、別の看護師が投与する流れだったため投薬の安全性確保に大きな不安を抱えていた。しかし、

表2 インタビュー回答者属性

病院	回答者	職種	NICU 勤続年数	加算2の 有無	薬剤師の カンファレンス 参加
A	1	看護師	9年	無	無
	2	薬剤師	1年弱		
B	3	看護師	23年	無	週1
	4	薬剤師	2年		
C	5	看護師	10年	有	無
D	6	看護師	17年	有	—
E	7	薬剤師	3年	有	

病棟薬剤師が介入したことにより薬学的観点からのチェックが入り、安心感が増したと述べていた。B病院では、家族への服薬指導は医師の面談や看護師による「貧血の薬です」といったごく簡単な説明だったが、病棟薬剤師の関与により家族が理解できるよう時間をかけ、丁寧な指導が行われるようになった(表3)。

NICU担当の看護師・薬剤師双方の立場に対し、医薬品の使用をより安全に実施するための推奨事項を対比表に整理した(表4)。

看護師からは、緊急入院等で特に急いでいる薬こそ病棟薬剤師に見て欲しい、病棟でのミキシングや薬剤管理などを普段から一緒にやって欲しい、NICUでよく使用する薬剤に関する勉強会の開催依頼が挙げられた。必要な知識として新薬や麻薬などに加えNICUで頻繁に使用される薬剤についても専門的立場からの作用機序等の解説が求められていた。

一方で、病棟薬剤師からはNICU独自のルールを教えて欲しい、看護師と連携して家族への服薬指導のタイミングを図りたいなど連携に関する声が挙げられた。看護師からは夜間・土日祝も病棟薬剤師に常駐して欲しいとの要望が複数あったが、病棟薬剤師側は人員不足により配置困難であるという意見であった。

考 察

本研究では、NICUの看護師長へのアンケートおよび看護師・病棟薬剤師へのインタビューを通して、NICUにおける看護師の薬剤業務負担を明らかにした。そのうえで、NICUにおける薬剤業務を整理し、病棟薬剤師お

よび看護師の協働のあり方について以下に述べる。

NICU入院児は多剤投与を必要とすることが多いが、生理学的にも未熟であり、投薬過誤による人体への影響が大きい。そのため薬剤調製は希釈・混注等複雑な操作が必要であり、さらに配合可否やフィルター通過性、日齢や腎機能等を考慮して投与量の適正性を判断するなど、専門的な知識が必要とされる。ブラジルの報告によると、NICUにおける薬剤関連の問題は入院児の59.8%に生じており、その理由として最も多かったのは「不適切な用量選択」である⁶⁾。つまり、患児への薬剤投与量の適正化はNICUにおける重要な課題であり、薬学的知識を有する病棟薬剤師の介入により改善が期待される。その一方で、本研究では回答を得た全施設において看護師が注射薬の調製を経験していた。日常の薬剤業務に1時間程度の時間を割いており、看護師の本来業務である患児のケア実施時間を圧迫している現状が明示された。このことは、看護師による患児への関わりの機会が減り、さらには緊急時の混注作業によるケアの中断などさまざまな不利益が想定されうる。現に「看護師だけで調製を行うことは患児のためにベストな方法だとは思えない」として、薬剤部と連携し業務を移行した施設もある⁷⁾。本研究では、薬剤業務を病棟薬剤師にもっと担って欲しいと看護師から要望が挙がる一方で、病棟薬剤師は他病棟との兼任などにより人員不足が生じ、看護師の期待に応えられていないことが浮き彫りにされた。病棟薬剤師がチーム医療に貢献した例として、静岡県立こども病院ではNICU業務に関するケア・マニュアルを独自に作成し、薬剤情報・配合変化に関する章を病棟薬剤師が執筆

表3 薬剤師がNICU業務に介入したことによる変化

介入前	介入後
家族への服薬指導は医師の面談や看護師の簡単な説明だけだった(3)	時間を取ってきちんとした説明ができるようになった(3)
看護師が薬剤調製を全てやっていた(1)	その時間を使って患児のところに行けるようになった(1)
看護師が調製して看護師が使うことに不安があった(1)	「薬剤師の目を通す」ことで安心感が増した(1)
患児のケアと薬剤調製を並行していたので作業中断があった(6)	患児のケアによる調製作業の中断が減ったので、安全面・感染面ともにリスクを減らすことができた(6)
	NICUのことを分かっている薬剤師にすぐ聞けるので、相談があってもスムーズ(6)
内服薬は看護師が病棟在庫や日にち分揃っているかチェックしていた(6)	内服薬も薬剤師が仕分けしてくれるので看護師業務が楽になった(5)(6)
	看護師ではチェックできないTPNの組成などを薬剤師に任せられることができる(5)

※()内の数字は表2の回答者番号に該当

した。こうした薬学的知見からの情報提供は他職種に有益となっている⁸⁾。また聖隷浜松病院では、病棟薬剤師の介入により円滑なハイリスク薬・輸液管理、配合変化を考慮した最適なルート管理、抗菌薬適正使用支援⁹⁾などが可能となった。

退院時の家族への服薬指導では、病棟薬剤師と看護師が同席している施設が71%と多かった。しかし、病棟薬剤師は退院時だけでなく、入院から退院までと経時的に

家族に対し患児の薬剤情報を伝える必要がある。一方で、入院中における家族からの薬に関する相談は約半数の施設において医師または看護師が対応していた。例えば外来がん患者を対象にした薬剤師外来が全国的に広がりを見せており、その有用性評価は高く、患者の治療リスクや副作用の軽減によるQOL向上、あるいは医師の負担軽減につながっている¹⁰⁾。このような薬剤に関する窓口となる薬剤師外来を小児専門病院に設置すれば、家族が

表4 今後NICU業務にて実施を推奨すること

A病院	<p>【看護師】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬剤師の人員が足りないために難しいが、夜間・土日でも薬剤師に来て欲しい。(1) ・専属ではないので仕方ない部分もあるが、処方受付時間を少し過ぎていても、緊急入院などで特に急いでいる薬こそ薬剤師に見て欲しい。(1) ・薬剤師業務が明示されていないため、医師・看護師も含め業務の線引きが分からない。お互いの要望を話し合っていきたい。(1) <p>【薬剤師】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病棟ごとにルールが全く違い、看護師のルールもあると思われるので教えて欲しい。(2) ・服薬指導は親に説明することになるので、母乳をあげているなど赤ちゃんと接する時間を邪魔しないために、看護師と連携して指導に向かえるタイミングを教えて欲しい。(2) ・他病棟だと看護師の用意した時間ごとの内服のチェックもしているが、NICUではできていないので、人員的に厳しいかもしれないが今後看護師と相談してやっていきたい。(2)
B病院	<p>【看護師】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬の管理や投与方法にもう少し良いやり方はないのか、などのアドバイスをいただきたい。(3) ・薬剤師が常駐できるようになって、一緒に調製するとか薬の確認を一緒にすると知識も増えインシデントの減少につながるのではないかと。(3) ・服薬指導やカンファレンス等で病棟には来てもらっているのですが、声をかけやすい相談もしやすい環境である。しかし、NICUの業務は成人の一般病棟とはかなり異なる部分があるので、病棟でのミキシングや薬剤管理などを普段から一緒にやって欲しい。(3) ・作用・副作用の作用機序などを含めて実施者である看護師が知っておくためにも、NICUでよく使用する薬剤に関して勉強会を依頼していきたい。(3) <p>【薬剤師】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他病棟との兼任なのでマンパワー的にNICUでの処方を全て早くチェックすることができていないので、可能であれば早い段階で担当薬剤師がチェックできるようになったら良い。もう少し細かく処方を見る時間が増えたら、さらに安全につながるのではないかと。(4) ・夜間入院時などのオーダーに対し薬剤科で薬剤師が2人体制などで監査して病棟に上げているが、その前に病棟の配置薬を看護師確認で使ってしまったので、緊急性の高い薬剤以外であれば薬剤科から払い出した物を使って欲しい。(4)
C, D, E病院	<p>【看護師】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新薬がたまに入ってくるので、その時に病棟に来て教えて欲しい。(6) <p>【薬剤師】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病棟にクリーンベンチがなく投与直前に出される指示に対応できないために、現在は薬剤師によるTPNの調製ができていない。クリーンベンチが配置されればTPNの調製も薬剤師ができるかもしれない。(7)

※()内の数字は表2の回答者番号に該当

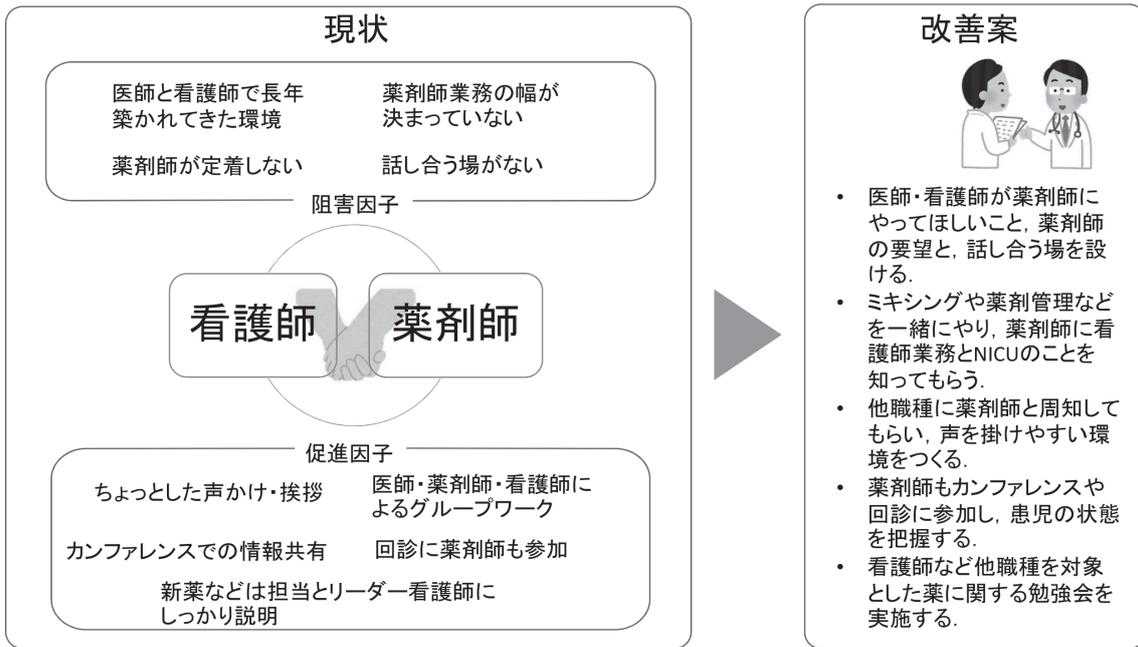


図1 NICU担当の薬剤師・看護師連携の阻害因子・促進因子および薬剤師の改善案

気軽に相談でき、わが子の使用薬剤に対する安心と理解を得られる。

そして、薬剤師からの薬剤情報提供について、病棟薬剤師がカンファレンスに参加している施設では頻繁に行われていたが、未参加の施設において情報提供は積極的ではなかった。薬剤師からの薬剤情報提供は看護師との連携が不可欠であり、病棟薬剤師にはカンファレンスへ積極的に参加し薬剤情報を発信する姿勢が求められる。このような働きかけは病棟薬剤師にとって患児の薬物治療への理解を深め、家族へのきめ細やかな服薬指導に貢献できる。

長きにわたり、NICUでは医師・看護師の二者の密接な関係のなかで治療が行われてきた。こうした背景のもと看護師が薬剤業務を担っており、NICUの一員としての位置づけが浅い病棟薬剤師が参画しても業務分担が不明瞭な状況にある。本研究でも、病棟薬剤師業務が明示されていないため医師・看護師も含め業務の線引きが分からないとの意見がみられた。これらの点を踏まえ、NICUにおける薬剤師・看護師連携の阻害因子・促進因子および薬剤師の改善案を図1にまとめた。

協働強化の取り組みとして、NICUにおける薬剤師業務分担を明示するために、それぞれの職種からの期待役割について議論するワークを実施したことで、職種間の円滑なコミュニケーションにつながったという施設もある⁸⁾。共に「話し合う場が欲しい」という意見は病棟薬

剤師・看護師の双方から出され、各施設において協働のあり方を目的とした取り組みを実施するなど工夫が必要である。例えばNICUにおける薬剤師・看護師間の業務分担の取り決めを明確にし、看護師との話し合いを重ね改善していく。約束処方やプロトコルに基づく薬物治療管理(PBPM)の導入をし、患児の薬物治療に対して病棟薬剤師が専門性を発揮して業務を行うことで、ひいては看護師の薬剤業務の負担軽減、看護業務へ専念する時間が増えるようになると思う。

結 語

NICUでは未承認薬使用や投与量が微量であるがため繊細な処方と調剤を必要とし、さらに患者本人が自らの意思を表示できないので、家族と医療者間で子どもの最善の利益をもとに治療方針を決めていくことに大きな特徴がある。新生児にとってよりよい治療を行うには、それぞれの職種が有する専門的知見を集約し、密な連携・協働を図るチーム医療が重要である。薬剤師は薬学的専門知識を有する立場から、NICU業務を理解し積極的に歩み寄ることで、他職種との協働が達成される。こうした姿勢をとることは病棟薬剤師の職能の理解にもなるが、それ以上に看護師が看護師本来の業務である患児・家族に十分な時間をかけられ、子どもの最善の利益を保障するケアにつながる。そして、病棟薬剤師が患児に対し安全な薬物療法の提供をもって、ファーマシューティ

カルケアを実現できるといえる。

著者役割

増井良輔：研究の着想と企画，データ取得・分析・考察をし，本論文を執筆

櫻井浩子：指導教員として研究デザインの助言，データ取得の協力，論文の最終確認

利益相反

発表内容に関連し，開示すべき利益相反はない。

謝辞

本研究にご協力いただきました総合周産期母子医療センターの皆様へ感謝致します。

文 献

- 1) 鈴木友美, 中島誠. NICU/GCUにおける薬学的管理の実施と評価. 医療マネジメント会誌 2012; 13: 145-150.
- 2) 厚生労働省. 第16回医療計画の見直し等に関する検討会「周産期医療について」. [https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000571647.pdf (accessed2021-01-07)]
- 3) 松島みどり, 小原美紀. 妊婦健康診査の公費負担回数増加が健診回数及び低体重出生児割合に与える影響. 社会保障研究 2019; 3: 546-561.
- 4) 越智奈津子, 櫻井浩子. NICUにおける薬剤師と医師・看護師との連携について～NICUにおける薬剤師介入の実態及び医薬品の安全性確保に関するアンケート調査より～. 周産期医 2018; 48: 745-749.
- 5) 遠藤智弘. 輸液製剤の作成. Neona Care 2010; 3: 32-37.
- 6) Leopoldino RD, Santos MT, et al. Drug related problems in the neonatal intensive care unit: incidence, characterization and clinical relevance. BMC Pediatr 2019; 19: 134-141.
- 7) 松岡亜希. 他職種連携で達成するNICU業務の改善. Nurs BUSINESS 2019; 13: 965-967.
- 8) 中澤祐介. 赤ちゃんに薬剤を投与すること～薬剤師さんと力を合わせるために～. with NEO 2019; 32: 153.
- 9) 本田勝亮. 新生児集中治療管理における薬剤師との協働—薬剤管理の実践と効果—. 日新生児成育医会誌 2019; 31: 662.
- 10) 橋本真也, 徳丸隼平, 笹瀬優斗. 薬剤師外来による外来がん化学療法安全性向上と患者支援～がん化学療法における薬薬連携モデルの構築への取り組み～. [https://medical.mt-pharma.co.jp/articles/phs/pdf/phs_vol29/phs_vol29_03.pdf (accessed2021-01-06)]

[原 著]

小児病棟・NICU・GCUにおける病棟薬剤業務

門居 久嗣, 岡田 沙知, 高見 麻友, 安部 美樹子, 遠藤 正憲

近江八幡市立総合医療センター薬剤部

Inpatient pharmaceutical service in pediatric ward / NICU / GCU

Hisatsugu Kadoi, Sachi Okada, Mayu Takami, Mikiko Abe and Masanori Endo

Department of Pharmacy, Omihachiman City-run medical care center

要旨

近江八幡市立総合医療センター（以下 当院）の小児病棟は、一般病床25床、回復期治療室（以下 GCU）6床、新生児集中治療管理室（以下 NICU）9床（2020年3月）からなり、小児・新生児のための医療を提供している。小児・新生児病棟では薬剤師の介入が少なく、混注業務、薬剤管理指導、勉強会、カンファレンスへの参加等が求められていた。2016年より病棟薬剤業務実施加算2が算定可能となり、2017年4月より薬剤師の半日常駐を開始した。今回、混注業務、服薬指導、カンファレンスへの参加等の薬剤師が介入を行った業務と輸液監査計算シート・投与量監査表作製による業務効率の改善を行えたことや薬剤師の病棟薬剤業務への介入時間を増加させたことにより、服薬指導件数の増加が認められたことを報告する。今後も継続して専門性を高め医療の質の向上に貢献していきたい。

キーワード：小児病棟, NICU, GCU, 病棟薬剤業務

緒 言

当院は滋賀県の基幹施設である総合周産期母子医療センターおよび周産期医療協力支援病院、県内の各周産期協力病院と協力・連携体制を整備し、地域周産期母子医療センターとして、地域の周産期医療機関を機能的にバックアップすることを目的としており、NICU・GCUを有している。

当院の2019年度における常勤医は小児科医9人、小児外科医4人、産婦人科医が5人、小児科・小児外科入院実患者数995人、外来延患者数18869人、救急応需数1828件であった。産科での出生数は362人。主な小児科での対応疾患は低出生体重児218件、急性気管支炎137人、肺炎82人、食物アレルギー79人、ウイルス性腸炎50人、川崎病45人、上気道炎39人、熱性けいれん34人、喘息30人、

インフルエンザ30人となっている。

診療報酬改定により、2012年に病棟薬剤業務加算1が新設、2016年には病棟薬剤業務加算2が新設され、2017年にNICUでの病棟薬剤業務を開始した。高度急性期を担う治療室において薬剤師が医師・看護師らと協働し、副作用の回避・軽減や病状安定化への寄与、薬剤関連インシデントの減少など最適な薬物治療を行うことにより有効性・安全性の向上に寄与することが推奨されている^{1,3)}。特定集中治療室等における病棟薬剤業務は、医薬品安全性情報の把握および周知・医薬品の投薬・注射状況の把握、流量・投与量の計算、薬剤投与前の相互作用の確認、新規・変更処方提案、処方内容の確認および薬剤の交付・カンファレンスへの参加・回診への同行、無菌調整、薬剤療法プロトコルについて提案・作製等多岐にわたる²⁾。今回、当院で行っている小児病棟・NICU・GCUにおける病棟薬剤業務について業務内容を把握・分析したので報告する。

方 法

2017年4月～2020年3月までの薬剤管理指導、混注業務、医薬品情報管理（以下 DI）業務内容について集計した。

また、業務効率向上のため病棟業務標準化のフロー作成等を行った。混注業務においてはクリーンベンチを導入し、混注フロー作成、投与量の監査表や輸液監査計算シート作成による業務の標準化を行った。

結 果

業務として、担当薬剤師はカンファレンスへの参加、投与量・投与ルートチェック（投与速度・配合変化等）、問い合わせへの対応と情報提供・処方提案、薬剤管理指導、持参薬調査、薬歴確認、薬品管理、中心静脈栄養（以下 TPN）や一般注射の混注等を実施した。

1日の病棟業務のスケジュールの詳細を表1に示す。

表1 病棟業務スケジュール

1日の業務の流れの例	
時間	業務内容
8:30～	サテライト薬局での混注業務 or 小児・NICU 病棟でのショートカンファへの参加
9:15～	服薬指導, 投与量・投与ルートチェック (配合変化・投与速度)・備品補充等
13:00or13:30 ～14:00	NICU での混注業務
14:00～	服薬指導, 投与量・投与ルートチェック (配合変化・投与速度) 等
17:15	終業

薬剤師数は24名、薬剤師1人あたり1～2病棟担当している。各病棟の担当薬剤師は3人。各月毎に担当可能薬剤師3人のうち1人が交代で業務に当たっている。また、配属予定薬剤師の教育は病棟責任者が1人おり、病棟責任者が配属予定薬剤師と病棟業務を1カ月程度行い、病棟に配属される。

NICUでの混注業務については、介入前は図1に示すように混注台で行っていた。看護師2名で調整しており、煩雑であったが病棟薬剤業務を始めるにあたり、クリーンベンチをNICUに導入し、混注フローを作製した。平日は薬剤師1名と看護師1名の体制で行い、TPNの1日平均件数は2件であった。一般混注においては、図2に示すようにサテライト薬局で行い、薬剤師と看護師協働で調製している。また平日以外でも溶解方法が異なるように医師が処方時、処方箋に溶解方法を記載することにより、医師の指示どおり溶解できる体制を構築した。

介入前



介入後



図1 NICUにおける混注業務

NICUでの輸液量に関しては、図3に示すように輸液監査計算シートを作製し、輸液の種類、量、速度等を入力することにより、水分量、糖濃度、電解質質量、蛋白量を簡便に計算できるようにした。また、医師と協働で運用することにより、計算の間違いがあれば指摘、介入することが簡単になった。

また、表2に示すように、投与量監査表を作製し、担当薬剤師間で監査項目を明確にし、業務を標準化した。

その結果、表3に示すように、小児病棟・NICU薬剤管理指導件数は2017年度（2017年4月～2018年3月）薬剤師半日常駐（担当可能薬剤師1人）で服薬指導月平均39件・退院指導月平均3件。2018年度（2018年4月～2019年3月）薬剤師1日常駐（担当可能薬剤師2人）で薬剤管理指導月平均84件・退院指導月平均18件。2019年度（2019年4月～2020年3月）薬剤師1日常駐（担当可能薬剤師3人）で薬剤管理指導月平均113件・退院指導月平均26件。TPNの混注件数は3年間で平均件数は2件/日であった。

図4に示すように、DI業務は2017年度132件、2018年度134件、2019年度は90件であった。内訳は薬剤に関して68%、配合変化10%、飲み合わせ9%、用法・用量13%であった。その他、3年間で疑義紹介、プレアボイドが54件、そのうち51件が採用（94%）。処方提案が20件、そのうち20件が採用（100%）と高い採用率であった。DI業務例については、表4に示す。



図2 サテライト薬局での混注業務

●組成計算シート			あお削除	ぜんぶ削
輸液の種類	製品名	処方量		
糖液	50%Tz	7	mL	
アミノ酸製剤	プレアミン-P	35	mL	
電解質製剤	KCL	2	mL	
アミノ酸製剤	カルチコール	2	mL	
その他	ヘパリンNa	0.05	mL	
ビタミン・微量元素	メドレニック	0.3	mL	
電解質製剤	10%NaCl	1	mL	
基本液	ソルデム3A	3	mL	
			mL	
			mL	
			mL	
全量	投与速度	体重		
50.35 mL	4 mL/hr	1.57 kg		
ミルク				
ミルク	母乳	全量		
1 mL ×	8 回	8.0 mL		
添加剤		全量		
mL ×	回	0.0 mL		
強化	強化しない			
・WQ(1日水分量：輸液)		・WQ(1日水分量：ミルク)		
82.3 mL/kg/day		5.1 mL/kg/day		
・GIR(初期3-4mg/kg/min)		・糖濃度(初期7.5-10%)		
3.80 mg/kg/min		6.60 %		
・AA(1-3g/kg/day)				
3.23 g/kg/day				
・Na量(3-4mEq/kg/day)		・Na濃度(30-40mEq/L)		
3.13 mEq/kg/day		38.00 mEq/L		
・K投与量(2mEq/kg/day)		・K濃度(20mEq/L)		
2.5 mEq/kg/day		30.00 mEq/L		
・Ca1日投与量(極低出体重児：4-6mL/kg/day→1-2mL/kg/day)				
0.95 mEq/kg/day		2.44 mL/kg/day(加チコール換算)		
・P1日投与量(0.5mEq/kg/day→1-2mEq/kg/day)				
0.57 mEq/kg/day		0.32 mmol/kg/day		

図3 輸液監査計算シート

- 薬剤に関して
- 配合変化
- 飲み合わせ
- 用法・用量

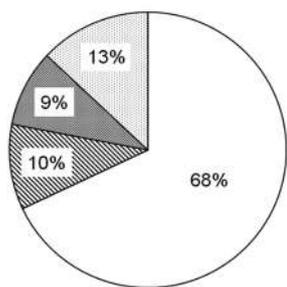


図4 DIの業務内訳

2017年度132件, 2018年度134件, 2019年度は90件で薬剤に関するものが68%, 配合変化に関するものが10%, 飲み合わせに関するものが9%, 用法・用量に関するものが13%であった。

表2 投与量監査表

<p>【ABPC1g】</p> <p>投与量：ABPC g + 生食 mL → mL</p> <p>1日3回</p> <p>感染症：100~20mg/kg/day分3 (髄膜炎：4mg/kg/4)</p>
<p>【GM60mg/1.5mL】</p> <p>投与量：GM mL + 生食 mL → mL</p> <p>1日2回</p> <p>感染症：mg/kg/day/2</p>
<p>【トロンボモジュリン 12800 単位】</p> <p>投与量：トロンボモジュリン mL (6400IU/mL) + 生食 mL</p> <p>DIC：380IU/kg (腎機能低下時：130IU/kg) 希釈は必要量の10倍の生食</p>
<p>【無水カフェイン 60mg/3mL】</p> <p>投与量： mL</p> <p>初回：2mg/kg 静注</p> <p>維持量：5mg/kg を静注 or 内服</p>
<p>【レボチロキシン静注 200μg/mL】</p> <p>レボチロキシン mL + 生食 mL → mL</p> <p>投与量：海外 10~15μg/kg (3か月まで、それ以降は検査値を見て) 生食 100mL に溶解 (結晶析出するため)、投与時間 30分以上、フィルター負荷 (有効成分吸着)</p>

表3 服薬指導件数

<p>2017 年度 (2017 年 4 月 ~ 2018 年 3 月)</p> <p>服薬指導月平均 39 件 退院指導月平均 3 件</p> <p>担当可能薬剤師 1 人体制, 半日常駐</p>
<p>2018 年度 (2018 年 4 月 ~ 2019 年 3 月)</p> <p>服薬指導月平均 84 件 退院指導月平均 18 件</p> <p>担当可能薬剤師 2 人体制, 1 日常駐</p>
<p>2019 年度 (2019 年 4 月 ~ 2020 年 3 月)</p> <p>服薬指導月平均 113 件 退院指導月平均 26 件</p> <p>担当可能薬剤師 3 人体制, 1 日常駐</p>

考 察

担当薬剤師が常駐し、問い合わせ対応・疑義照会・処方監査・薬剤管理指導を行い、投与前に投与量・配合変化・飲み合わせ等を確認することにより、適正な用法・用量での投与が行え、チューブの詰まりや配合変化を防ぐことでインシデントの未然回避・減少ができた。服薬指導においては、服用困難な患児のアドヒアランスを向上させ飲み忘れの防止に貢献し、薬剤の適正使用・医療安全の向上に貢献できたと考える⁴⁾。また、疑義紹介、プレアボイド、処方提案に関して非常に高い採用率であ

表4 DI業務例

<p>用法・用量（医師から）</p> <p>髄膜炎（GBS 陽性）、生後 35 日の患児。ABPC：200 mg/kg/3+MEPM：120mg/kg/3 投与中である。他の文献で MEPM：30mg/kg/day の報告を見ました。投与していいでしょうか</p> <p>MRCNS, ESBL が母乳から検出されているが感染源とは考えていない</p> <p>→小児薬物療法研究会より髄膜炎ガイドラインについてご教授いただいた。GBS を感染源と考えるのであれば、MEPM 中止と ABPC：400 mg/kg/3 への増量を提案し、処方提案採用された</p>
<p>飲み合わせ（看護師から）</p> <p>ネキシウム細粒[®]、スピロラクソン、漢方を同時に溶解し、チューブから注入して良いか</p> <p>→ネキシウム[®]は粘性が高いため、単独で溶解し投与する方が詰まりにくいこと回答し、ネキシウム細粒[®]のみ単独で水に溶解後投与となり、チューブの詰まりはなかった</p>
<p>配合変化（看護師から）</p> <p>リンはどの成分と配合変化起こしますか</p> <p>→カルシウム含有製剤と配合変化起こすためルート変更した方がよいと回答し、別ルートで投与となる</p>
<p>薬剤に関して（医師から）</p> <p>アシクロビルの点滴はありますか</p> <p>→ピクロックス[®]が採用されています</p>

り、薬剤の適正使用・医療安全に貢献できていたのではないかと考える。2018年度、薬剤管理指導件数が増加したのは、2017年度、半日常駐であったが、薬剤師が増員されたことにより2018年度は、1日常駐が可能になったことや輸液計算シート、投与量監査表の作製等の業務標準化を行ったことによる業務効率の改善によるものと考えられる。また、2019年度、薬剤管理指導件数の増加はNICUへの薬剤管理指導を推奨したこと、カンファレンスへの参加によりNICU入院患者を把握できたこと、産科の担当薬剤師と産科で生まれたNICU入院患者情報を共有し、産科担当薬剤師に産科の親への服薬指導の際にNICU入院患者の服薬指導を行ってもらったことによる増加と考えられる⁵⁾。薬剤師が介入することにより、病棟薬剤業務加算2は各年約200000点（2000000円）、無菌製剤処理加算は約10000点（100000円）であった。2017年度は、年間で薬剤管理指導料325点が468件で152100点（1521000円）、退院時薬剤情報管理指導料90点が36件で3240点（32400円）であった。2019年度は、年間で薬剤管理指導料325点が1356件で440700点（4407000円）、退院時薬剤情報管理指導料90点が312件で28080点（280800円）であった。このことから業務効率の改善や薬剤師の介入時間増加が増収につながり、病院経営に大きく貢献できたと考える。薬剤管理指導料にはハイリスク算定380点もあり、この数字以上に貢献できていると考えられるが、システム更新により詳細データがないため通常算定での計算を行った。DI業務に関しては、2019年度に減少傾向であったのは、勉強会開催や薬の飲み合わせ表等も作製しており、これらの影響によるものと筆者は

考える。今後も継続して専門性を高め医療の質の向上に貢献していきたい。

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

門居久嗣は、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、論文の内容を執筆し最終版を承認している。

文献

- 1) 厚生労働省保険局医療課. 平成24年度調剤報酬改定および薬剤関連の診療報酬の改定.
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/iryuhoken15/dl/h24_01-06.pdf (accessed 2021-2-20)]
- 2) 厚生労働省保険局医療課. 平成28年度調剤報酬改定および薬剤関連の診療報酬の改定. [<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000116338.pdf> (accessed 2021-2-20)]
- 3) 日本病院薬剤師会. 薬剤師の病棟業務の進め方 (Ver. 1.2) [<https://www.jshp.or.jp/cont/16/0609-2.pdf> (accessed 2021-2-20)]
- 4) わが国の医療のあり方についての基本資料病院薬剤師の業務 [<https://nk.jiho.jp/sites/default/files/nk/document/import/201107/1226556450295.pdf> (accessed 2021-2-20)]
- 5) 熊倉康郎, 鳥本真由美, 阪井祐介, 他. 専任薬剤師の全病棟配置が医療安全に与える効果. 医療薬 2014; 40: 1-7.

[原 著]

乳糖水和物中に含まれる 牛乳アレルギー誘引タンパク質の測定系の検討

八島 秀明¹⁾, 荒木 拓也^{1,2)}, 羽鳥 真由¹⁾, 山本 康次郎^{1,2)}

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

A detection method for milk allergy-inducing protein in lactose hydrate powder

Hideaki Yashima¹⁾, Takuya Araki^{1,2)}, Mayu Hatori¹⁾ and Kojiro Yamamoto^{1,2)}

1) Department of Pharmacy, Gunma University Hospital

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

要旨

乳糖は製造時に牛乳を用いるため、高度に精製を行っても、乳タンパク質の約0.3%が夾雑物として含まれると報告されている。牛乳アレルギー患者が添加物の乳糖に対してアレルギー反応を呈することが臨床問題となっている。今回われわれは、乳糖を使用する際のアレルギー発症のリスク評価の一助とする目的で、乳糖中に含まれる各種牛乳由来タンパク質の分析法を確立した。市販牛乳または乳糖水和物を水に懸濁した液体に対して還元アルキル化処理を行い、トリプシンでタンパク質を断片化した。分析にはLC-qMS/MSを用いた。牛乳アレルギーの主な原因物質とされている α -S1-casein, α -S2-casein, β -casein, κ -casein, α -lactoalbumin, β -lactoglobulin, serum albuminの7種類のタンパク質について測定系を作成した。乳糖懸濁液を分析した結果、 α -S2-caseinが検出されたが、極微量であり、他のペプチドは検出限界以下だった。

キーワード：牛乳由来タンパク質, アレルゲン,
LC-qMS/MS, 賦形剤

緒言

牛乳アレルギーは小児の2～3%に発症¹⁾、患者のうち9.1%が重症となると報告されており²⁾、特に小児においては高頻度かつ重症度の高い食物アレルギーの一つと言える。また、牛乳の摂取量とアレルギー発現の関係には大きな個体差があるものの、小児では0.1 mLの牛乳を用いた負荷試験においてアレルギー症状を生じた症例も報告されており³⁾、牛乳アレルギーを有する患者においては、微量の牛乳の摂取もアレルギー発現のリスクと

なりうるとされている。

牛乳アレルギーは牛乳中に含まれるカゼイン (α -S1-casein, α -S2-casein, β -casein, κ -casein) や、 α -lactoalbumin, β -lactoglobulin, serum albuminなどの微量タンパク質のいずれか、もしくは複数の摂取によって誘発されることが報告されている^{1,4)}。しかし、これらのタンパク質のみを除去することは難しく、牛乳アレルギーを回避するためには、牛乳の成分を有する、もしくは成分が含まれる可能性のある飲食物等の摂取自体を避ける必要がある。

牛乳成分は飲食物のみならず、一部の医薬品にも含まれる可能性が知られている。散剤の調剤時に用いられる乳糖は牛乳成分を含む可能性があるとして代表的な医薬品の一つであり、製造の際に牛乳を用いるため、高度に精製を行っても乳タンパク質の約0.3%が夾雑物として含まれると報告されている⁵⁾。実際に、牛乳アレルギー患者が乳糖を使用することでアレルギー反応を起こした事例も報告されている^{6,7)}。また、抗インフルエンザ薬であるイナビル®吸入粉末剤を使用後にアナフィラキシー症状を示した患者において、原因物質を探索した結果、添加剤である乳糖水和物に対してアレルギー反応が陽性であったとの報告もされている⁸⁾。このように、各種アレルゲンを含む可能性がある医薬品の使用は、一部の患者において非常に大きなリスクを伴うと考えられる。

一方、これらの医薬品には牛乳アレルギーの原因タンパク質が含まれている可能性は指摘されているものの、実際にどの程度混入しているかについては十分に評価されていない。したがって、牛乳アレルギーを回避するためには、これらの医薬品の使用自体を避けることのみが有効な手段となっている。

本研究では牛乳成分を含有する可能性があるとして報告されている医薬品等の適正使用の推進を目的に、医薬品中に含まれる牛乳由来タンパク質の分析法を作成し、散剤調剤時に広く使用されている乳糖水和物中の牛乳アレルギー誘発タンパク質の分析を試みた。

方 法

1. 試料

分析用標準物質として、森永牛乳（森永乳業株式会社 東京）、分析用内標準物質（ISTD；internal standard）としてインフリキシマブ（田辺三菱製薬株式会社 大阪）、解析用被検物質として乳糖水和物「ヨシダ」Lot. A20008（吉田製薬株式会社 東京）を用いた。分析用前処理に用いるトリプシン（生化学用）、ジチオスレイトール（SH基酸化防止用）、ヨードアセトアミド（生化学用）、分離分析に用いる移動相溶媒等（全てLC MS用）は富士フィルム和光純薬株式会社（大阪）から購入した。水はDirect-Q UV 3（Sigma-Aldrich Japan 東京）から採取したものを使用した。分析に用いるピペットチップ、サンプリングチューブ、分析溶バイアルは全て低吸着コーティングされたものを使用した。なお、使用したLC装置内のラインやニードル、MS装置内のラインやキャピラリーなどは装置指定のものを使用した。

2. 分析対象

分析対象は牛乳アレルギーの主な原因物質として報告されている α -S1-casein, α -S2-casein, β -casein, κ -casein, α -lactalbumin, β -lactoglobulin, serum albuminの7種類のタンパク質とした。

3. 測定対象の前処理

牛乳を遠心分離（17700g, 30分間）することで牛乳中の脂肪分を除去した脱脂乳を分析標準サンプル（100%サンプル）とした。なお、測定機器への負担を軽減するため、既報⁹⁾より大きい遠心力による遠心分離で生成したサンプルを作成したが、事前検討において本法で遠心分離したサンプルと遠心分離をしていないサンプル中の解析目的タンパク質含量が変わらないことを確認している。乳糖水和物はメノー乳鉢およびメノー乳棒を用いて微細化した後、1 g/mL（乳糖水和物として）となるように水に懸濁し、超音波処理したものを乳糖懸濁液とした。超音波処理はBioruptor（ソニック・バイオ株式会社、神奈川）を用いて、200 W（10 sec破碎×10 sec休止×45cycle）で超音波処理した。なお、超音波処理時の水槽には氷水を用いた。また、事前検討として牛乳サンプルを同条件にて超音波した際に、各種タンパク質の分析結果に影響を及ぼさないことを確認した。乳糖懸濁液および、乳糖懸濁液に100%サンプルを添加して調製したサンプル（100%, 10%, 2%, 1%, 0.2%, 0.1%, 0.02%,

0.01%サンプル）を分析対象とした。

サンプル100 μ Lに尿素100 mgおよび650 mMジチオスレイトール溶液10 μ Lを加えて37°Cで60分間インキュベートした。次に、1 Mヨードアセトアミド溶液10 μ Lを加えて37°Cで60分間、遮光下にてインキュベートした。続いて50 mM Tris-HCL 604 μ Lを添加し、20 mg/mLトリプシン溶液10 μ Lを加え、37°Cで12時間インキュベートした。処理後のサンプルは、測定まで4°Cで保管し、10 μ Lを分析に供した。

4. 分析条件

分析対象ペプチドの選定にはskyline software⁹⁾（ワシントン大学MacCoss研究室）を使用し、牛乳を前処理して得られた標準品試料の希釈系に対して最も高感度に分析できたものを分析対象ペプチドおよび分析対象transitionとした。分析には高速液体クロマトグラム（LC）-タンデム四重極型質量分析計（qMS/MS）を用いた。LCにはACQUITY UPLC（Waters, Milford, USA）を用い、qMS/MSにはXevo-TQ（Waters, Milford, USA）を用いた。分離カラムにはACQUITY UPLC BEH C18（100 \times 2.1 mM, ϕ 1.7 μ m）（Waters, Milford, USA）を用いた。

qMS/MSのCapillary電圧は1.0 kV, Desolvation温度は500°C, Desolvationガス流量は950 L/h, Coneガス流量は50 L/h, Source温度は150°C, 各transitionに対するdwell timeは0.05 secとし、Collision電圧はskylineを使用してターゲットペプチド毎に決定した。Cone電圧は解析対象物質のピーク強度が最強になるものを分析対象物ごとに設定した。

LCによる分離は、0.1%ギ酸水（A）と0.1%ギ酸含有アセトニトリル（B）を用いたグラジエント法（5-50% B（0-8.0 min）, 50-95% B（8.0-8.3 min）, 95% B（8.3-8.5 min）, 95-5% B（8.5-9.0 min）, 5% B（9.0-12.0 min））を用い、流速は0.3 mL/min, カラム温度は40°Cに設定した。

5. データ解析

データ解析にはMassLynx software（Waters, Milford, USA）のTargetLynxを用いた。検出下限値は当該物質質量を含むサンプルを5回連続で分析した際、全てS/N比が3以上で検出されたものとした。

結 果

1. 分析対象ペプチドの選定

選定された解析対象ペプチドの配列および設定した各ペプチドの分析条件を表1に示した。

2. 検出感度

100%, 10%および2%サンプルを分析した際のピークエリア比（対ISTDのピークエリア）および検出下限値

を表2にまとめた。いずれのタンパク質も1%サンプルから検出可能であり、乳糖水和物1g中に牛乳として10 μL相当以上が混入している場合には十分に検出できることが確認された。

3. 乳糖水和物, 牛乳, 牛乳添加乳糖の分析結果

標準品として牛乳および牛乳添加乳糖水和物 (2%, 10%), 分析対象物として乳糖懸濁液を分析した結果を図1に記した。乳糖サンプルでは α-S2-caseinが検出されたが、ピーク強度比は2%サンプルの1/100程度であり、含量としては極微量だった。

考 察

LC-qMS/MSシステムを用いた7種類の牛乳由来タンパク質の測定系を作成し、乳糖水和物中の牛乳由来タンパク質の分析を実施した。分析感度は測定対象によって異なるが、いずれのタンパク質においても少なくとも10%牛乳サンプルから検出できており、乳糖水和物1gあたり牛乳0.1 mL相当が混入している場合には検出できることが確認された。食物アレルギー診療ガイドライン

ではハイリスク例の初回の食物経口負荷試験量 (low dose) として牛乳3mL相当と定められている¹¹⁾。近藤らはより少量である0.1 mLの牛乳負荷試験によりアレルギー症状を起こした小児の事例を報告しているが³⁾、散剤の調剤に用いられる乳糖水和物の量は1回服用量として0.2 ~ 0.3g程度であることから、われわれが確立した方法 (検出下限1%) では1回服用量として牛乳2 ~ 3 μL程度の混入を検出できることになる。以上のことから、われわれの作成した方法によって、乳糖水和物摂取に伴う牛乳アレルギー発現リスク評価を目的とした乳糖水和物中の牛乳アレルギー原因タンパク質の評価が実施可能であると考えた。

本法を用いて実際に散剤調剤において賦形剤として用いられる乳糖水和物を分析したところ、被検薬として用いた乳糖水和物「ヨシダ」からは α-S2-caseinが検出されたが、そのピーク強度比は2%サンプルの1/100程度であり、その含有量は微量と推定された。また、他のタンパク質については検出されなかった。これらの結果と、既報のアレルギー反応閾値が0.1-3 mLであることを考えると、アレルギー誘発リスクは低いと推察された^{3, 11)}。

表1 解析対象ペプチドの配列および設定した各ペプチドの分析条件

タンパク質	分析対象ペプチドの アミノ酸配列	transition	Cone (V)	Collision (V)
α-S1-カゼイン	HQGLPQEVLENLLR	880.5 > 1324.7	45	32
α-S2-カゼイン	NAVPIPTLNR	598.3 > 285.2	21	19
β-カゼイン	VLILACLVALALAR	748.5 > 246.2	36	29
κ-カゼイン	SC*QAQPTTMAR	625.8 > 676.3	25	26
α-ラクトアルブミン	FLDDDTLDDIMC*VK	850.4 > 719.3	35	25
β-ラクトグロブリン	VLVLDTDYK	533.3 > 754.4	23	20
血清アルブミン	LKPDPNTLC*DEFK	788.9 > 811.4	22	30
インフリキシマブ (ISTD)	GLEWVAEIR	536.8 > 587.4	20	20

* carbamide methyl cystein

表2 各成分のピーク強度比および検出下限値

タンパク質	分析対象ペプチドの アミノ酸配列	ピーク強度比** (ISTD***) (x100)			検出下限
		100%	10%	2%	
α-S1-カゼイン	HQGLPQEVLENLLR	301 ± 7.38	11.4 ± 1.13	2.16 ± 0.461	0.1%
α-S2-カゼイン	NAVPIPTLNR	3546 ± 9.94	163 ± 9.12	31.3 ± 1.27	0.1%
β-カゼイン	VLILACLVALALAR	150 ± 15.7	9.94 ± 0.53	2.00 ± 0.129	1%
κ-カゼイン	SC*QAQPTTMAR	303 ± 9.51	4.25 ± 0.401	0.603 ± 0.066	0.2%
α-ラクトアルブミン	FLDDDTLDDIMC*VK	42.4 ± 0.867	3.39 ± 0.31	0.264 ± 0.165	1%
β-ラクトグロブリン	VLVLDTDYK	9177 ± 802	638 ± 53.8	48.3 ± 12.3	0.02%
血清アルブミン	LKPDPNTLC*DEFK	25.9 ± 2.56	1.19 ± 0.024	0.107 ± 0.022	1%

* carbamide methyl cystein ** 平均 ± 標準偏差 *** ISTD; internal standard

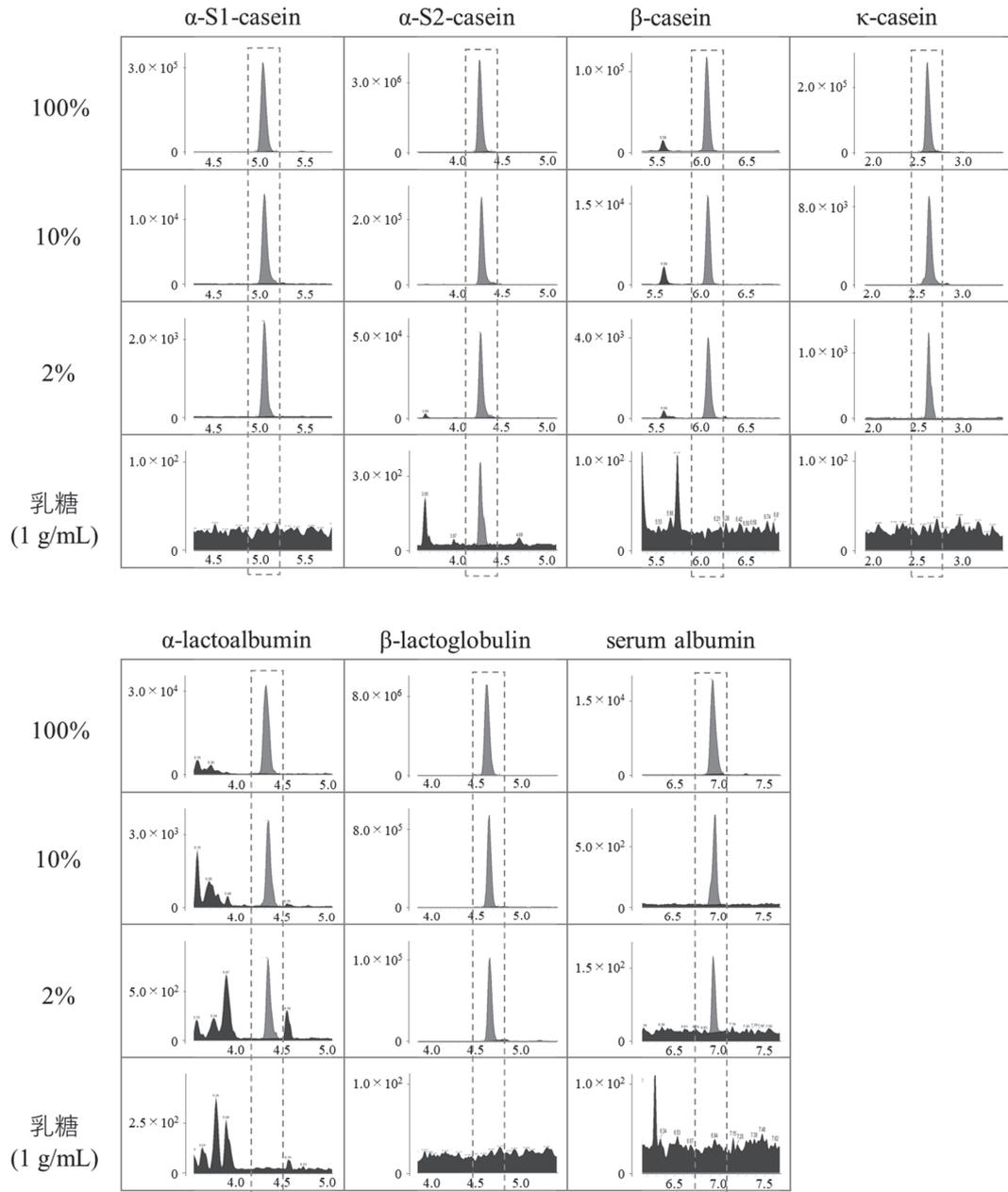


図1 乳糖水和物、牛乳、牛乳添加乳糖の分析結果
縦軸および横軸はそれぞれピーク強度 (counts/sec) および保持時間 (min) を示している。100%、10% および2%は各サンプル中に含まれる牛乳の割合を示している。

一方、アレルギー発現と摂取量の間には大きな個体差があり、またアレルギー発現には蓄積摂取量も関与することも報告されていることから、微量の牛乳摂取によってアレルギーを起こしうる患者においては十分な注意が必要である。

本研究のLimitationとしては、バリデーションを取得していないことが挙げられ、今後の精密分析の実施に向

けた詳細な評価が必要である。今後、分析系の安定性(再現性および正確性に関する日内および日間変動)、分析結果に影響を与える他要因(マトリックス効果、被検薬の違いによる分析対象ペプチドのイオン化効率に与える影響)、サンプルの長期安定性(保存状態や被検薬の製造後の時間の影響評価)等を評価する予定である。また、今回用いた「市販牛乳」は、単一ロットのため、時

期やメーカー等により含有タンパク質が変動する可能性が考えられる。今後、測定対象としたタンパク質の標準品を用いることで、頑健な定量分析法とすることが重要である。今回用いた乳糖水和物には牛乳由来の微量の α -S2-caseinが検出されていることから、乳糖懸濁液に牛乳を添加したサンプルの牛乳含有量が表記よりも若干多くなっている。本来であれば牛乳由来タンパク質を完全に除去した乳糖で検討を実施することが望ましいと考えられる。

今後は、上市されている他社の乳糖水和物製剤や製造過程で牛乳成分の混入がある薬剤について分析し、薬剤ごとの牛乳由来タンパク質の含有量の情報を増やし、牛乳アレルギー患者個々のアレルギーや発症閾値に合わせた薬剤選択を行うことで、牛乳アレルギー患者に対するより安全性を高めた治療を目指す。

結 論

牛乳アレルギーのアレルゲンとなりうる7種類の牛乳由来タンパク質の測定法を作成した。今後は本法についてバリデーションを取得し、医薬品に含まれる牛乳アレルギー原因タンパク質を詳細に評価する。それにより牛乳アレルギー患者に対するより適切な薬物療法の設計を可能にすることを旨とする。

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

八島秀明は、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。

荒木拓也は、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し最終版を承認している。

羽鳥真由は、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) Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 141-150.
- 2) Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 2012; 130: e25-32.
- 3) 近藤佳代子, 安藤仁志, 柘植郁哉, 近藤康人. 医薬品に添加される乳糖量の検討: 牛乳アレルギー誘発の可能性について. *日小児臨床薬理学会誌* 2018; 31: 9-13.
- 4) 中野泰至, 下条直樹, 森田慶紀, 有馬孝恭, 富板美奈子, 河野陽一. 牛乳アレルギー患者におけるカゼイン, β ラクトグロブリン感作に関する研究. *アレルギー* 2010; 59: 117-122.
- 5) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課通知. 「アレルギー物質を含む食品に関する表示Q&A」2009; 食安基発第0122001号・食安監発第 0122002号
- 6) 竹井真理, 柳田紀之, 浅海智之, 佐藤さくら, 海老澤元宏. 牛乳アレルギー児に対する食品用乳糖の食物経口負荷試験の検討. *日小児アレルギー会誌* 2015; 29: 649-654.
- 7) 前田晶子, 平田量子, 橋本総子, 松本和徳. 乳糖で即時反応を認めた牛乳アレルギーの1例. *日小児アレルギー会誌* 2020; 34: 370-375.
- 8) 森川みき, 金光祥臣, 塚本宏樹, 森川昭正, 富岡佳久. イナビル添加乳糖中の β -ラクトグロブリンおよびその糖鎖付加体が原因と推察されたアナフィラキシーの1例. *アレルギー* 2016; 65: 200-205.
- 9) 佐藤明, 赤井達男, 今村経明. 牛乳中のミネラルの分布. *日栄・食糧会誌*. 1984; 37: 547-552.
- 10) <https://skyline.ms/project/home/software/Skyline/begin.view>, 2021/6/23
- 11) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫 (著). 日本小児アレルギー学会 (著). 食物アレルギー診療ガイドライン 2016. 株式会社協和企画. 2016.

第47回日本小児臨床薬理学会 学術集会講演記録

会長講演

Society 5.0で実現する小児薬物療法…………… 山本 康次郎……73

シンポジウム

小児アレルギー疾患総論…………… 八木 久子・他……80

小児アレルギーエデュケーターによる薬物療法指導 ～症例を通して～…………… 重田 大輔・他……86

小児アレルギーエデュケーターの活動（看護師の視点から）…………… 加賀田真寿美・他……91

Society 5.0による院内ワークフロー支援と次世代医療データ規格（HL7 FHIR）
…………… 鳥飼 幸太……97

抄 録

特別講演1……102／特別講演2……103／大西賞受賞記念講演……104／シンポジウム1……105／
シンポジウム2……106／共催教育セミナー1……109／共催教育セミナー2……110／
共催WEBセミナー……111／プレナリーセッション……112／ランチョンセミナー……115／
一般演題……116

追加セッション 抄録

講演 1 1 - 6…………… 124

講演 2 1 - 6…………… 130

会長講演

Society 5.0 で実現する小児薬物療法

山本康次郎

群馬大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座

Developmental pharmacology and therapeutics and clinical pharmacology in Society 5.0

Koujirou Yamamoto

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

要旨

Society 5.0は、持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals: SDGs）への対応として提示されたわが国の未来社会像であり、社会や自然との共生のための循環型社会を、信頼性の高い科学技術力と質の高い社会データを結びつけることにより実現するとされている。狩猟社会（Society 1.0）、農耕社会（Society 2.0）、工業社会（Society 3.0）、情報社会（Society 4.0）に続く新たな社会では、Internet of Things（IoT）で全ての人とモノがつながり、さまざまな知識や情報が共有され、人工知能（Artificial Intelligence, AI）により、必要な情報が必要な時に提供されるようになり、ロボットや自動走行車などの技術で、少子高齢化、地方の過疎化、貧富の格差など現代社会のさまざまな課題を克服することが期待されている。すでに医療の場においてもAIやロボットの導入が着々と進んでいる。2020年にはスマホアプリが保険適用となり、スマートウォッチが医療機器として承認された。バージョン4.0の情報化社会の医療で実現している技術を踏まえた上で、Society 5.0で求められる医療の在り方や、医療者の役割を考えたい。

Society 5.0 とは

Society 5.0は、国連総会で示された世界的目標である持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals: SDGs）（表1）への対応として提示されたわが国の未来社会像であり、社会や自然との共生のための循環型社会を、信頼性の高い科学技術力と質の高い社会データを結びつけることにより実現するとされている。2016年の第5期科学技術基本計画で「サイバー空間とフィジカル空間を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する人間中心の社会」と示され（図1）、その方針は第6期（2021～2025年）においても「持

続可能性と強靱性を備え、国民の安全と安心を確保するとともに、一人ひとりが多様な幸せを実現できる社会」として引き継がれている。

狩猟社会（Society 1.0）、農耕社会（Society 2.0）、工業社会（Society 3.0）、情報社会（Society 4.0）に続く新たな社会（Society 5.0）（図2）では、Internet of Things（IoT）で全ての人とモノがつながり、さまざまな知識や情報が共有され、人工知能（Artificial Intelligence, AI）により必要な情報が必要な時に提供されるようになり、ロボットや自動走行車などの技術で、少子高齢化、地方の過疎化、貧富の格差など現代社会のさまざまな課題を克服することが期待されている（図3）。

2019年に発生した新型コロナウイルス感染のパンデミックへの対応において、わが国においても社会の情報化の重要性が認識され、医療の分野においてもさまざまな変革が起こり始めている。今後、さらなる技術革新によって社会構造が大きく変化し、医療の在り方もそれに適合すべく大きく変化することが予想される。現時点の情報技術の現状と発展可能性を再認識した上で、次世代の医療の在り方を考え、準備することが求められている。

Society 4.0 までの情報技術と医療

機械による計算の歴史は、Charles Babbageが発明した機械式計算機にはじまる。その後、Alan M. Turingが、必要なデータと計算手順を記憶させることによりあらゆる数学的手順を機械的に実行することが可能であることを証明し、Thomas H. Flowersが物理的スイッチを真空管に置き換えることによって電子式コンピュータを開発した。元々は暗号解読など膨大な計算を迅速に実行するために開発されたコンピュータであるが、膨大なデータを記憶して迅速に処理できる能力を活かし、さまざまな事務処理やデータベース管理などに利用されるようになり、現代社会のあらゆる分野において不可欠のツールと

表1 SDGsの5つのPと17の目標

5つのP	17の目標
People (人間) あらゆる形態の貧困と飢餓に終止符を打ち、尊厳と平等を確保する	目標 1. 貧困をなくそう あらゆる場所で、あらゆる形態の貧困に終止符を打つ 目標 2. 飢餓をゼロに 飢餓を終わらせ、食料安全保障及び栄養改善を実現し、持続可能な農業を促進する 目標 3. すべての人に健康と福祉を あらゆる年齢の全ての人々の健康的な生活を確保し、福祉を促進する 目標 4. 質の高い教育をみんなに 全ての人に包摂的かつ公正な質の高い教育を確保し、生涯学習の機会を促進する 目標 5. ジェンダー平等を実現しよう ジェンダー平等を達成し、全ての女性及び女性の能力強化を行う 目標 6. 安全な水とトイレを世界中に 全ての人々の水と衛生の利用可能性と持続可能な管理を確保する
Prosperity (豊かさ) 自然と調和した、豊かで充実した生活を確保する	目標 7. エネルギーをみんなにそしてクリーンに 全ての人々の、安価かつ信頼できる持続可能な近代的エネルギーへのアクセスを確保する 目標 8. 働きがいも経済成長も 包摂的かつ持続可能な経済成長及び全ての人々の完全かつ生産的な雇用と働きがいのある人間らしい雇用 (ディーセント・ワーク) を促進する 目標 9. 産業と技術革新の基盤をつくろう 強靱 (レジリエント) なインフラ構築、包摂的かつ持続可能な産業化の促進及びイノベーションの推進を図る 目標 10. 人や国の不平等をなくそう 各国内及び各国間の不平等を是正する 目標 11. 住み続けられるまちづくりを 包摂的で安全かつ強靱 (レジリエント) で持続可能な都市及び人間居住を実現する
Planet (地球) 将来の世代のために、地球の天然資源と気候を守る	目標 12. つくる責任つかう責任 持続可能な生産消費形態を確保する 目標 13. 気候変動に具体的な対策を 気候変動及びその影響を軽減するための緊急対策を講じる 目標 14. 海の豊かさを守ろう 持続可能な開発のために海洋・海洋資源を保全し、持続可能な形で利用する 目標 15. 陸の豊かさを守ろう 陸域生態系の保護、回復、持続可能な利用の推進、持続可能な森林の経営、砂漠化への対処、並びに土地の劣化の阻止・回復及び生物多様性の損失を阻止する
Peace (平和) 平和で公正、かつ包摂的な社会を育てる	目標 16. 平和と公正をすべての人に 持続可能な開発のための平和で包摂的な社会を促進し、全ての人々に司法へのアクセスを提供し、あらゆるレベルにおいて効果的で説明責任のある包摂的な制度を構築する
Partnership 確かなグローバル・パートナーシップを通じ、アジェンダを実施する	目標 17. パートナリシップで目標を達成しよう 持続可能な開発のための実施手段を強化し、グローバル・パートナーシップを活性化する

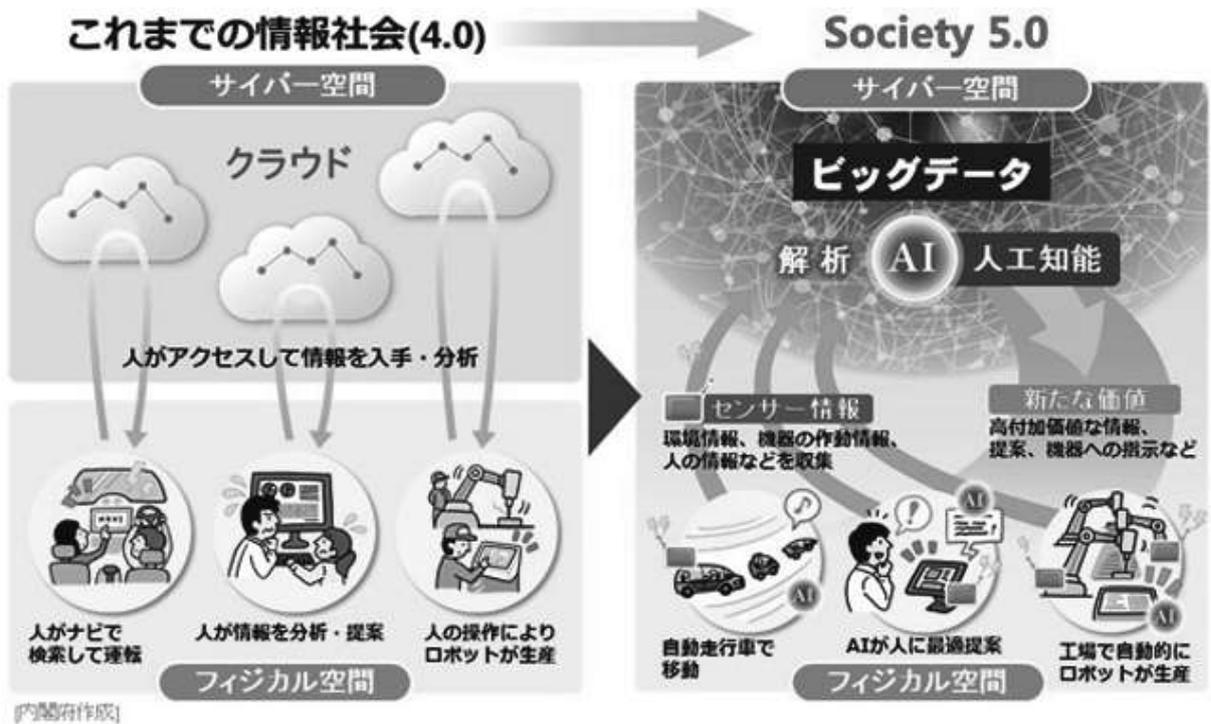


図1 Society 5.0の仕組み（内閣府資料より引用）
 Society 5.0では、フィジカル空間のセンサーからの膨大な情報がサイバー空間に集積され、サイバー空間では、このビッグデータを人工知能（AI）が解析し、その解析結果がフィジカル空間の人間にさまざまな形でフィードバックされる。

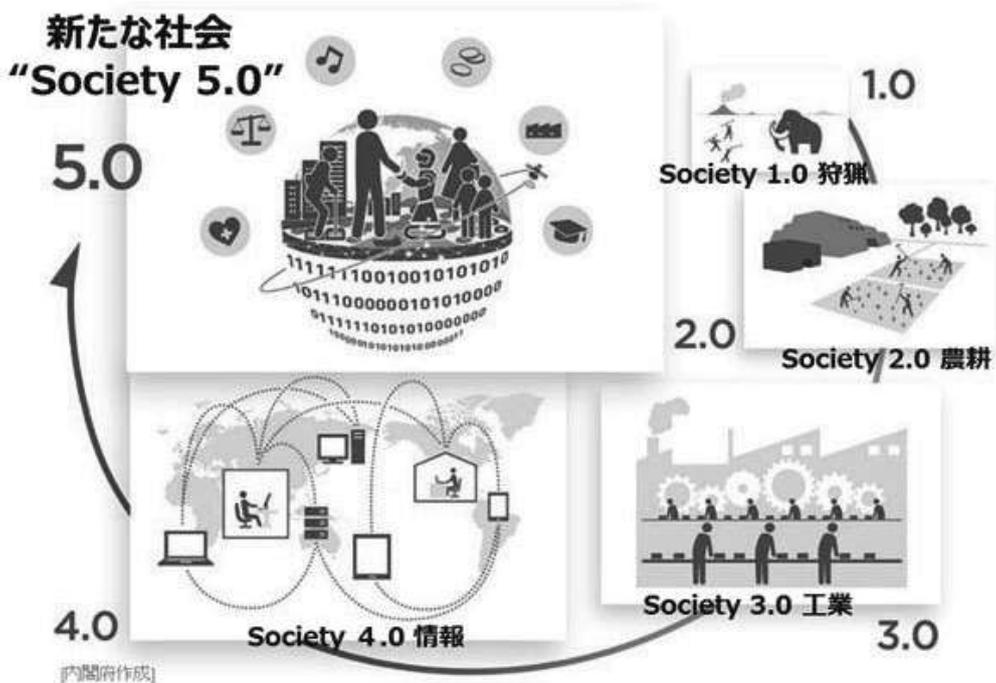


図2 Society 5.0（内閣府資料より引用）
 狩猟社会（Society 1.0）、農耕社会（Society 2.0）、工業社会（Society 3.0）、情報社会（Society 4.0）に続く、新たな社会を指す

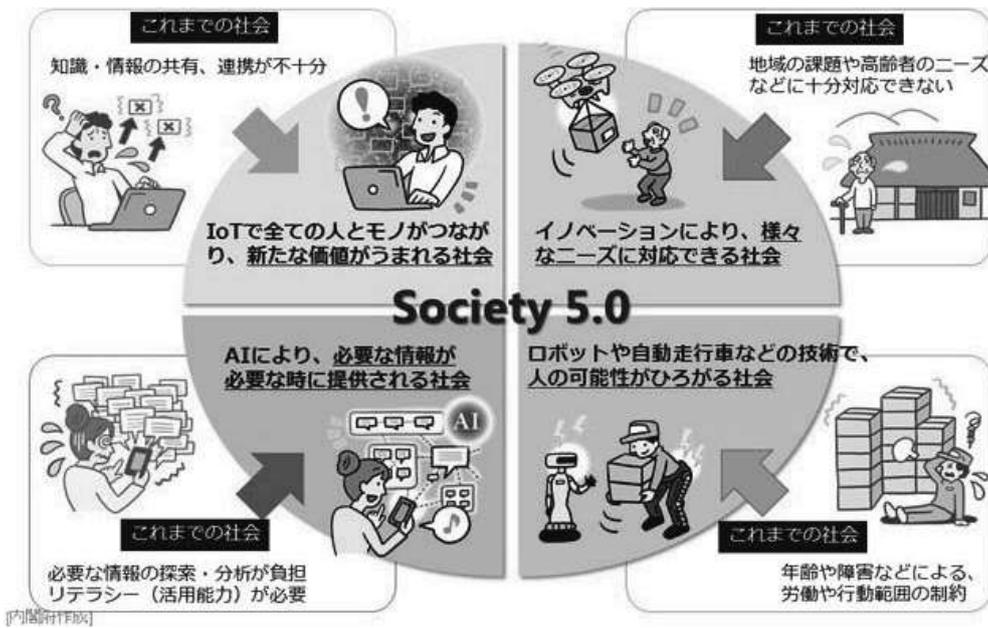


図3 Society 5.0で実現する社会（内閣府資料より引用）

Society 5.0で実現する社会は、IoT（Internet of Things）で全ての人とモノがつながり、さまざまな知識や情報が共有される。さらに、人工知能（AI）により、必要な情報が必要な時に提供され、ロボットや自動走行車などの技術で、少子高齢化、地方の過疎化、貧富の格差などの課題を克服する。

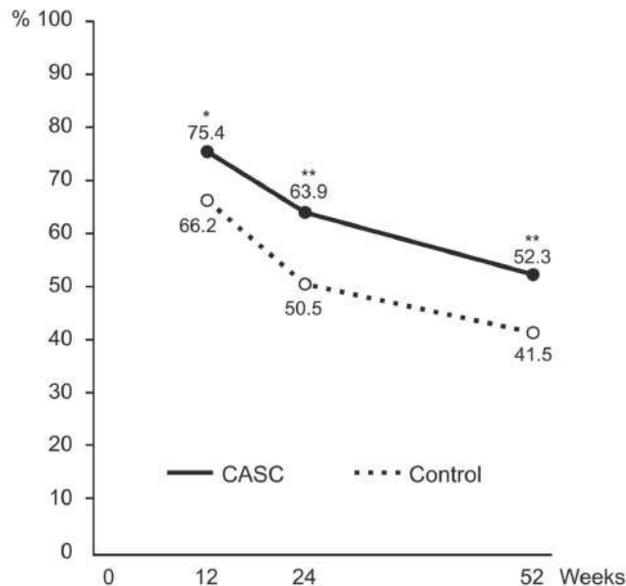


図4 CASC禁煙アプリ使用時の禁煙持続率（文献4より引用）

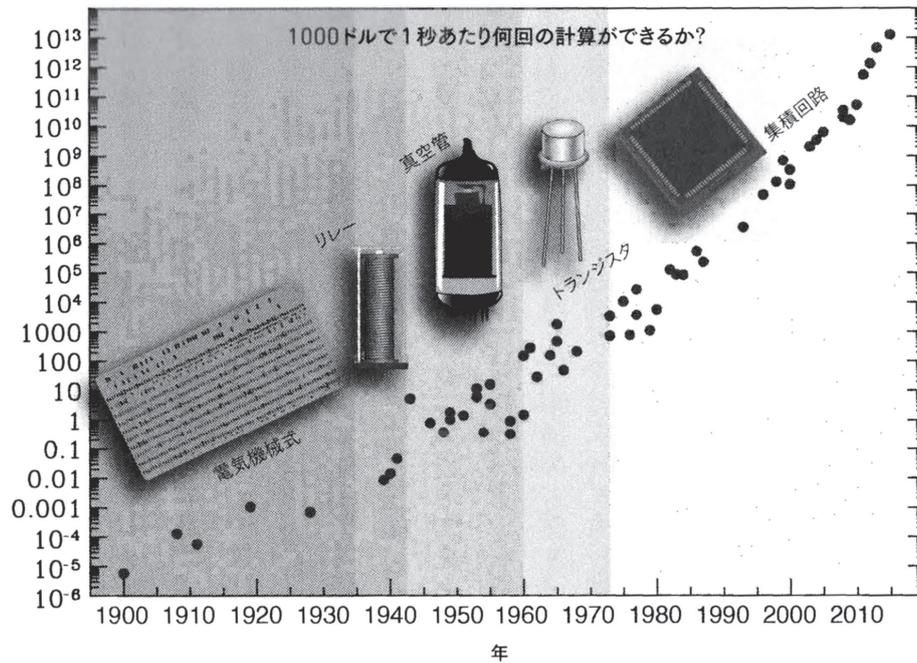


図5 ムーアの法則（文献6より引用）

なっている。

医療現場における有用性も早くから認識されており、1960年には中川¹⁾がオランダ、ヘーグのMunicipal HospitalのIBMシステムによる病院薬局管理を紹介している。コンピュータ利用のデータベース検索システムとして、1971年に生命科学の文献情報を収集したデータベースMEDLINEのオンライン検索サービスが開始され、中毒情報検索システム²⁾や採用医薬品副作用リストの作成³⁾などが試みられてきた。1971年にはコンピュータ断層撮影装置（Computed Tomography: CT）が開発されるなど、ユーザーがコンピュータを意識しない技術においても、コンピュータの存在は不可欠のものとなっている。

さらに1990年代になると商用インターネットサービスの開始やWorld Wide Webの開発により、コミュニケーションツールとしてのコンピュータが情報化社会を支えるようになった。小型化が進んでコンピュータやさまざまなセンサーが常時携帯可能になり、2020年には呼気中一酸化炭素濃度モニターを併用した禁煙支援アプリが禁煙持続率を優位に延長させることが示され（図4）⁴⁾、わが国で初めて保険適用となった。同時にスマートウォッチに内蔵された心電計プログラムも医療機器として承認されている。これらのツールにより、患者が医療機関を受診しなくても、身体の状態を随時観察し、適切

な指示を伝えることができる。

現在、医療分野におけるコンピュータ技術で最も注目されているのは、AIとロボット技術であろう。深層学習に基づく画像認識の分野の発展は目覚ましく、AIによる画像診断は画像診断専門医の能力に匹敵するとされている⁵⁾。高感度の生体センサーから得られる情報はヒトの感覚器から得られる情報をはるかに超えており、高性能の分析機器等から得られる膨大な情報も併せて分析する能力はヒトの脳を超えている。一方、手術ロボットは、ヒトの関節が曲げられない方向へも自由に曲がるアームを3本持ち、ヒトの腕では届かない部位の処置を行うことができる。しかも、生体センサーや手術ロボットは遠隔で操作できるので、患者が医療機関を訪れることなく必要な検査を行って手術を受けることが、理論的には可能である。

情報技術の今後

情報技術の発展速度の目安として、Mooreの法則が知られている⁶⁾。元々は「集積回路あたりの部品数は毎年2倍になる」というものであり、数値の修正が行われてはいるものの、コンピュータの能力はこの法則に従って指数関数的に増大している（図5）。Mooreの法則にも限界はあり、コンピュータの速度を無限に大きくすること



図6 医者と患者の断絶 (文献5より引用)

はできない。原子の大きさよりも小さい回路をつくることはできないし、光速を超えて情報伝達を行うこともできない。しかし、当面はそのような物理的限界に達することはなく、コンピュータの能力は進化を続けると考えてよい。

現在の一般的なビジネス用パソコンは数TByte程度の外部記憶装置を備えており、CPUは数GHz (10億分の1秒間に数回)の周期で動作する。約50億塩基対 (=12.5 GByte)のDNAに記録された遺伝子情報に基づいて設計され、数msecを要する神経伝達で情報交換しているヒトの脳を超えるのは時間の問題である。AIがソフトウェアの設計を行うようになり、自分自身よりも優れたAIソフトウェアを設計できるようになった技術的特異点 (technological singularity)以降は、AIの進化が指数関数的に進み、人間が制御することは不可能になると考えられている。

Society 5.0 で実現する医療

医療の分野にAIを導入する際の問題点として、AIの思考過程をヒトが理解できないにもかかわらず、AIによる判断をヒトが受け入れることができるかどうかという問題点が挙げられる。AIが決めた治療方針を理由もわからない状態で信じていることができるかという問題であるが、おそらく、時間をかけて十分な経験を積むことに

より、AIの判断が人間の医師による判断よりも適切である可能性が高いことは受け入れられるだろう。現時点でも、CT画像はコンピュータが作り出したものであり、多くの人間はコンピュータがCT画像を構築する方法を理解していないにもかかわらず、CT画像を信じている。悪性腫瘍細胞中に存在する膨大な遺伝子の発現パターンを調べた結果に基づいて、AIが決定した最適な治療方針を信じるようになるのは、それほど遠い将来ではないだろう。より一般的な傷病に対しても、患者が装着したさまざまなセンサーから得られる膨大な情報をAIが解析し、最適な治療方針を決定する時代が来ると考えてよい。

小児医療には、患児が身体的・精神的に発達する途上にあり、長期の予後を考慮しなければならないという特徴がある。患児が自分の症状を訴えることができない場合や、保護者の介入により適切な処置が妨げられる場合がある。小児を対象として開発される医療技術が少なく、成人と同等の処置が行えないこともある。小児医療の担い手が十分に確保できず、少子化の一因になっていることにも対応しなければならない。

これらの問題解決に対して、情報技術は強力な武器になりうる。スマートフォンに搭載された多くの機能を利用すれば現状でも患者の日常生活の大半をモニターすることが可能であり、さらに身体装着型のセンサーを身に

つけることにより、身体にほとんど負担をかけることなく生理機能や感情の変化を24時間監視できる。過去の食生活や行動履歴をキャッシュレス決済データや監視カメラの画像データから推定することもできる。データ収集のために患者を来院させる必要がないので、広域の患者を少人数の医療者で生涯にわたってモニターし続けることも可能である。出生時にすべての小児にセンサーを装着し、成長過程に関するあらゆる情報を収集して作成したビッグデータを利用して、成長過程で生じた異常を早期に発見し、外見上は健康に見える小児に対して介入を開始することも可能かもしれない。

このような時代が来た時に重要となるのは、「何ができるか」という技術上の問題ではなく、「何を行うべきか」という判断である⁶⁾。電子カルテの普及により、医師はコンピュータ端末に向かう時間が長くなり、患者への対応が疎かになっているという指摘がある(図6)。AIとロボット技術の発達により従来人間が行っていた作業の大半は機械に置き換えることができると考えられているが、機械に作業を任せるために、人間が本来行うべき作業が疎かになったのでは本末転倒である。

Eric Topol⁵⁾は、AIの画像解析能力が放射線科医を上回ったのであれば、放射線科医はAIによる解析結果を患者に説明する役割を担うことを提案している。機械ほど上手くできないルーチン作業をAIに任せて時間を節約し、症状や病歴も含めた包括的な判断を行って患者の治療に関与する役割を果たすことで、医師としての価値と職業上の満足感を高めることができる。今から40年近く前、東京大学病院の薬剤師であった土屋⁷⁾は、「薬剤師に対するコンサルテーションシステムや調剤ロボットが出現することによって問われるのは『本物の薬剤師とは何か?』』ということである。一部の人は自動調剤機の発達は薬剤師の職能を奪うものであると述べているが、薬剤師から調剤技術を引いたら何も残らないとでも思っているのであらうか。」と、機械に任してはならない部

分の重要性を述べている。医療に情報技術を導入するにあたっては、最先端の技術を応用するだけでなく、医療に求められているものは何かを考え、そこで最善のパフォーマンスを得るために機械が必要であれば利用し、人間が行うべきことは機械に任せないことが重要である。

小児医療の領域にはさまざまな未解決の課題が残されており、実施が望ましいとわかっていても技術的に不可能なことが多い。逆に、非効率な工程のため医療者が雑務に追われ、本来の役割を十分に果たすことができない場面もある。これらの課題の解決が重要であることは間違いないが、Society 5.0では技術的問題の多くが解決可能になると期待される。その時に医療者は何を行うべきか、今から準備しておきたい。

文 献

- 1) 中川富士雄, IBMシステムによる病院薬局管理. 薬局 1960; 11: 1118-1120.
- 2) 相良悦郎, 木全心一, 斉藤孝. 中毒情報検索システムとそのデータ構造. 病院薬学 1975; 1: 161-165.
- 3) 井上良則, 永谷薫, 清水捷宏, 石川裕美, 大場康寛, 後藤裕由, コンピュータによる院内採用医薬品副作用リストの作成, 病院薬学 1977; 2: 225-231.
- 4) Masaki K, Tateno H, Nomura A, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. NPJ Digital Medicine 2020; 3: 35.
- 5) トポル E 著, 柴田裕之 訳. DEEP MEDICINE, NTT出版, 2020.
- 6) テグマーク M 著, 水谷淳 訳. LIFE 3.0, 紀伊国屋書店, 2020.
- 7) 土屋文人. 薬剤師とコンピュータ: 今こそハードウェアの開発を, 薬事新報 1983; 1229: 521-522.

シンポジウム

セルフケアからアプローチする小児アレルギー疾患の薬物療法指導
～エデュケーターの役割

小児アレルギー疾患総論

八木 久子, 滝沢 琢己

群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野

Guidance on drug therapy for pediatric allergic diseases approached from self-care
～ The role of the Pediatric Allergy Educator

General remarks on pediatric allergic diseases

Hisako Yagi and Takumi Takizawa

Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine

要旨

近年、疾患ガイドラインの普及や治療薬の開発により小児アレルギー診療の進歩は著しく、多くの症例でコントロールは可能となったものの、重症化する症例は少なからず存在する。長期にわたり良好なコントロール状態を維持するためには、適切な継続治療が必要であり、そのためには患児ならびに保護者の治療アドヒアランス向上が不可欠である。

治療アドヒアランス向上のためには、患者教育、特に学童期からは患児の成長発達段階や理解能力に応じたセルフケア支援を行うことが重要である。単に一方的な説明や指示だけではなく、患児と治療目標を共有し、病気や治療への理解、治療の実践状況を確認しながら治療努力を評価し、パートナーシップを深めていくことが求められる。しかしながら限られた診療時間の中で医師のみで全て対応するのは難しく、多職種協働で薬物療法などの指導を進めていくことがとても大切である。

キーワード：患者教育、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー

緒言

小児アレルギー疾患は、それぞれの疾患に対するガイドラインが作成され、標準的な治療法が確立したことにより、多くの症例に対して一定の治療効果があげられるようになった。例えば、気管支喘息では吸入ステロイド

(ICS)、アトピー性皮膚炎ではスキンケアとステロイド外用薬が治療の中心である。一方で、医師が適切に処方、指示しても患者側が受容して実践しなければ十分な効果は得られず、本来重症ではない患児が難治化、重症化してしまう可能性があり、上記薬物療法を患者が適切かつ継続的に実施することが良好な疾患コントロールに重要である。

適切な治療の継続には、患児ならびに保護者の治療アドヒアランス向上が不可欠である。しかしながら、乳幼児期に発症し、保護者による治療管理が継続して行われている小児では、病気や治療への理解が不十分なまま成長し、自発的な治療アドヒアランスの獲得に苦慮することがある。それを回避するためには、患児の成長発達段階や理解能力に応じたセルフケア支援を中心とした指導、すなわち主体的にセルフケアに取り組む姿勢の確立を目的とした患者教育が非常に重要となる。また、適切なセルフケアができない原因は個々の症例で異なることが多く、症例ごとに原因を探り異なる対応をとることも必要となる。本稿では、小児アレルギー疾患の総論について述べるとともに、小児アレルギー疾患の薬物療法指導に関してセルフケア支援を中心に解説する。

1. 小児アレルギー疾患の現状

アレルギー疾患には、気管支喘息、アレルギー性鼻結膜炎（花粉症含む）、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどがあり、本邦では全人口の約2人に1人が何らかのアレルギー疾患に罹患している¹⁾。小児においては、乳幼

児期にアレルギー疾患を発症し、成長とともに寛解に至ることがある一方で、慢性の経過をたどって成人期まで持ち越すことも多い。また、アレルギー素因をもつ小児が、原因（抗原）と発現臓器（疾患）を変えながら、加齢とともに複数のアレルギー疾患を発症するアレルギーマーチと称される現象も認められる。西間らは、2012年の調査で6～12歳の喘息を有する小児の58.1%がアレルギー性鼻炎を、29.3%がアトピー性皮膚炎、13.1%が食物アレルギーを合併していると報告している（表1）²⁾。このように、複数のアレルギー疾患が併存することが多く、また罹患している疾患が他のアレルギー疾患の発症危険因子になり得ることが解明されてきている³⁾。それゆえ、それぞれの疾患に対して適切な治療を行うとともに、包括的に全身疾患として診療していくことが重要である。

2. 小児アレルギー疾患の特徴と薬物療法

小児アレルギー疾患の治療は、食物アレルギーでは、栄養食事指導および症状誘発時の対症療法が治療管理の主流となるが、他疾患では、増悪因子の除去等の環境整備に加え、免疫療法や抗アレルギー薬内服、ステロイド薬の局所療法などの薬物療法の継続が治療の基本である。いずれの疾患も発症・重症化予防および症状の軽減、QOL（quality of life）低下の防止が治療目標である。以下に各疾患の特徴と具体的な薬物療法について触れる。

① 気管支喘息

気道の慢性炎症を特徴とし、発作性に起こる気道狭窄によって、咳嗽、呼気性喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患である⁴⁾。基本病態は気道の慢性炎症であり、主に炎症の結果、気道過敏性亢進を生じ、これにアレルギーなどのさまざまな誘発・悪化因子が作用すると気管支平滑筋の収縮、気道粘膜の浮腫、気道分泌亢進による気流制限が引き起こされて喘息症状に至る。薬物療法には、主に

症状を予防するための長期管理薬と、急性増悪（発作）時に症状を抑制するための発作治療薬に分けられる。長期管理にはICSやロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）を中心とした気道炎症に対する抗炎症治療薬を用いるが、即効性がないため、怠薬につながりやすい。一方、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬などの発作治療薬は、即効性があり安易に使いやすく、不適切使用につながりやすい。症状の頻度と程度で重症度を判定し、長期管理の治療開始ステップを決定する。また、吸入療法は長期管理と急性増悪（発作）治療の双方において重要であり、吸入療法を効果的に実施するためには、適切な吸入方法の選択（吸入機器と補助具の組み合わせ含む）（表2）⁴⁾と吸入手技の習得が求められる。それぞれの特徴および長所・短所があり、使用する薬剤、年齢、発達段階、重症度、経済的因子、アドヒアランスなどを考慮して選択する。

② アレルギー性鼻炎

I型アレルギー疾患で、発作反復性のくしゃみ、鼻漏（水様性）、鼻閉を3主張とする⁵⁾。主にダニが抗原で季節に関係なく発症する通年性アレルギー性鼻炎と、花粉が抗原で飛散時期に発症する花粉症（季節性アレルギー性鼻炎）に分けられる。薬物療法には、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬、ステロイド薬（点鼻薬、経口用）、生物学的製剤などがある。さらに一般的な対症薬物療法とは全く異なる機序で効果を発揮するアレルギー免疫療法（皮下、舌下）が行われている。鼻閉と、くしゃみまたは鼻漏の頻度で重症度を判定し、治療を決定する。

③ アトピー性皮膚炎

増悪・軽快を繰り返す、痒痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くは「アトピー素因（アレルギー疾患の家族歴や既往歴、IgE抗体を産生しやすい素因）」をもつ⁶⁾。ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏などの抗炎症外用薬と抗ヒスタミン薬による薬物療法とともに

表1 小児アレルギー疾患患者における他のアレルギー疾患の合併頻度（%）

合併症	アレルギー疾患			
	気管支喘息	アレルギー性鼻炎	アトピー性皮膚炎	食物アレルギー
気管支喘息	-	9.8	11.8	17.4
アレルギー性鼻炎	58.1	-	46.0	52.4
アトピー性皮膚炎	29.3	19.2	-	43.8
食物アレルギー	13.1	6.7	13.3	-

西間三馨ら. 日小ア誌. 2013; 27: 149-69

に、スキンケアが非常に重要である。

④ 食物アレルギー

食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象と定義されている⁷⁾。現在、新生児・乳児消化管アレルギー、食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎、即時型症状、食物依存性運動誘発アナフィラキシー、口腔アレルギー症候群の5つの臨床型に分類されている。治療は栄養食事指導（必要最小限の除去食、安全性の確保、栄養面への配慮、患児と家族のQOLの維持など）、エピペン[®]などの薬物療法による症状出現時の対応である。複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応であるアナフィラキシーに

対しては、特に迅速な対応が必要である。日本小児アレルギー学会が推奨する「一般向けエピペン[®]の適応」について、表3に示す⁸⁾。

3. 薬物療法とその指導のピットフォール

実臨床で遭遇する各アレルギー疾患における薬物療法とその指導のピットフォールについて症例を提示しながら紹介したい。

① 気管支喘息：不適切な吸入手技

小学校中学年のAさんは、乳児期に気管支喘息を発症した。中等症持続型と判定し、中用量ICS（バルミコート懸濁液[®]）、LTRAで加療。小学校低学年で、ドライパウダーの定量吸入器による吸入法を指導後、上手に吸入

表2 年齢層別吸入機器と補助具の組み合わせ

吸入機器	剤形	補助具	年齢層*
ネブライザー	吸入液	マスク	乳児
		マウスピース	幼児・学童
定量吸入器	加圧噴霧式 (pMDI)	吸入補助具 マスク	乳児・幼児
		吸入補助具 マウスピース	幼児・学童
	ドライパウダー (DPI)	直接吸入	幼児・学童
		直接吸入	学童

* 乳児(2歳以下)、乳児(3~5歳)、学童(6~15歳)

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020の図6-4を改変

表3 一般向けエピペン[®]の適応

消化器の症状	・繰り返し吐き続ける	・持続する強い(がまんできない)おなかの痛み
呼吸器の症状	・のどや胸が締め付けられる ・持続する強い咳込み	・声がかすれる ・ゼーゼーする呼吸 ・犬が吠えるような咳 ・息がしにくい
全身の症状	・唇や爪が青白い ・意識がもうろうとしている	・脈を触れにくい・不規則 ・ぐったりしている ・尿や便を漏らす

日本小児アレルギー学会Hpより

可能なことを確認して、ICSをフルタイドディスク®に変更した。数カ月後、「最近、咳嗽が多い」と話をいただいた。治療管理薬は患児と母親であった。呼気中一酸化窒素濃度値は100 ppb以上（基準 35>）と著明に上昇しており、気道の強い炎症が疑われた。練習用ディスクで吸入の仕方を確認した所、吸気が浅く短く、息止めもできていなかった。吸入手技が定着できるように再指導し、その後も定期的に手技を確認した。

本症例の教訓：繰り返し吸入スキルを確認し指導する必要がある。

② アレルギー性鼻炎：内服アドヒアランスの低下

小学校高学年のBさんは、通年性アレルギー性鼻炎と気管支喘息のため、低用量ICS（夜）、LTRA（朝夜）、抗ヒスタミン薬（朝夜）で加療していた。治療管理薬は患児であった。水様性鼻漏が目立ち、診察時にも鼻をすすめる様子が見られたため、点鼻をすすめるも「点鼻は絶対嫌」と受け入れられなかった。ある受診日、母より「薬がいっぱい余っています」と話があり、児に確認すると最近朝が忙しくて内服できていなかった旨を話してくれた。児と話し合い、1日1回の内服薬へ変更し、今後アレルギー免疫療法を検討することになった。

本症例の教訓：生活環境の変化等に合わせて、患児のニーズに合った治療プランを提供する必要がある。

③ アトピー性皮膚炎：ステロイド忌避、不適切なスキンケア

1歳代のCちゃんは、新生児期より湿疹が出現し、乳児期早期にアトピー性皮膚炎と診断され、その後多抗原食物アレルギーを発症した。複数の小児科や皮膚科を受診し、その都度、ステロイド外用薬を処方されていたが、食物アレルギーおよび皮膚炎のコントロールが困難なため当院に紹介となった。「どの軟膏を体のどこに塗っていますか」「スキンケアはどのようにしていますか」と尋ねたところ、母より「ステロイドは怖いので塗っていません」「石鹸はほとんど使用していません」とお話をいただき、適切なスキンケアと薬物療法が全く行われていなかったことが判明した。ステロイド忌避や間違ったスキンケアの考えに至った背景を探り、スキンケアや汗・汚れ等悪化因子への指導から開始した。数回の受診を経てステロイド外用薬の副作用への誤解（インターネットから情報を得ていた）を解き、治療目標が共有できた。通院中断はなく、スキンケアおよび関節部などの皮疹にステロイド外用薬で治療が行われている。

本症例の教訓：治療の実践状況を確認し、実践されていない場合はその原因を探る必要がある。

④ 食物アレルギー：病気や治療への理解不足、セルフケア能力獲得の遅延

高校生のDさんは、併存症でアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎がある。乳児期より、食物アレルギーによ

るアナフィラキシーがあり、エピペン®を所持していた。中学生の時に転居に伴い当院紹介となり、食物経口負荷試験や食事指導などを行いながら、アレルギー摂取をすすめていた。当院での初回エピペン®更新時に使用のタイミングや保管場所、手技等を確認したところ、児は母の顔を見ながら手技を行い、タイミングや保管場所は回答できなかった。治療管理は母親のみで、児は病気や治療管理などへの理解が乏しかった。保護者と分離して指導する等のセルフケア獲得にむけ支援を行うが、なかなか進められていない。

本症例の教訓：定期的に患児の病気や治療への理解を確認するとともに、前思春期（小学校高学年）までに治療管理の主体を保護者から児本人へ移行できるよう教育指導を行う必要がある。

4. アレルギー疾患におけるセルフケア（表4、図1）

乳児期や幼児期の治療管理は保護者で、患児本人は治療への興味や意欲をもち習慣化できることが目標となる。学童期からは本来、徐々に患児自身でセルフケアを行っていくことで治療アドヒアランスを高めることにつながる。表4にアレルギー疾患における具体的なセルフケアの例を示す。これらセルフケア項目を行っていくことで治療アドヒアランス向上が実現し、その結果良好な疾患コントロールや予後、成人期医療へのスムーズな移行に繋がると考えられる（図1）。ただし、無理して続けられないベストなセルフケアを促すのではなく、持続可能な範囲で患児の成長発達段階や理解能力等に応じたセルフケアが行えるように支援することが大切である。

そして、セルフケア支援を含めた患者教育では、一方的な説明や指示だけではなく、患児と治療目標を共有し、病気や治療への理解、治療の実践状況を確認しながら、治療努力を評価し、パートナーシップを深めていくことが求められる。

結 論

かつて最も重要なアレルギー疾患であった気管支喘息による本邦の小児死亡数は1970～2000年ごろまでは100人を超えていたが、その後減少を続け2017年、2018年は0人となっている。一方で、食物アレルギーは全世界で増加を続け、小児のみならず成人でも大きな問題になっている。しかしながら、アレルギー疾患の治療管理の大部分は対症療法であることは変わっておらず、現段階ではアレルギー疾患を治癒に導く方法や、発症を予防する方法は確立していない。それゆえ、適切な治療を継続して行い、重症化を予防し長期にわたり良好なコントロール状態を維持することがとても重要である。

アレルギー診療には、診察に加えセルフケア支援を含

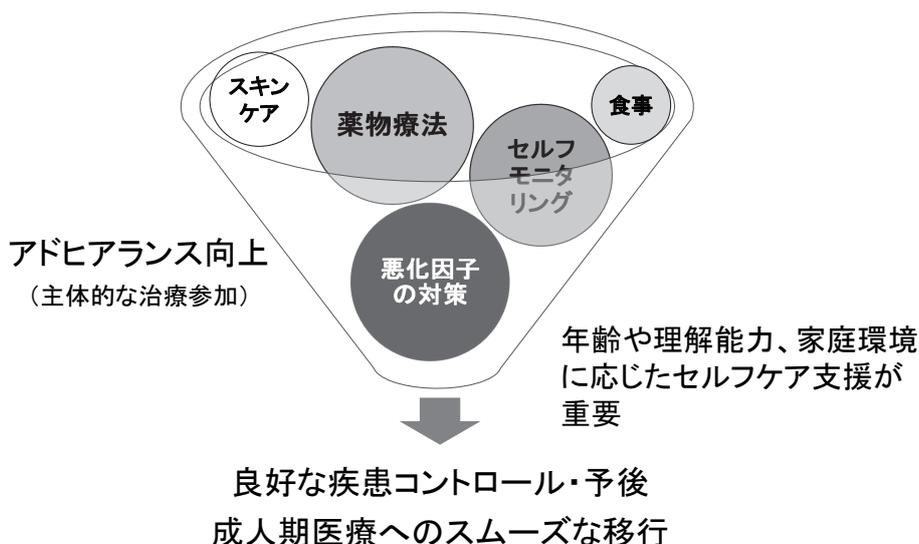


図1 アレルギー疾患におけるセルフケアとその効果
 セルフケアには薬物療法や悪化因子の対策, セルフモニタリング, スキンケア, 食事管理などがある。セルフケアを行うことで治療アドヒアランス向上が実現し, 良好な疾患コントロールや予後, 成人医療へのスムーズな移行につながる

表4 アレルギー疾患における具体的なセルフケア (例)

	気管支喘息	アレルギー性鼻炎	アトピー性皮膚炎	食物アレルギー
薬物療法	内服、吸入、貼付、自己注射 ・長期管理 ・急性増悪時の対応	内服、点鼻 ・定期投薬(アレルギー免疫療法含む) ・悪化時の対応	内服、軟膏、自己注射 ・定期投薬 ・かゆみの対応	内服、自己注射 ・症状出現時の対応
セルフモニタリング	喘息日誌 ピークフロー	(アレルギー免疫療法時など)日誌		
悪化因子への対応	ダニ、カビ、花粉、ペット、感染症、運動、喫煙、大気汚染物質、ストレス →環境整備、禁煙の防止、マスク着用、換気、リラクゼーション法	ダニ、花粉、ペット、カビ →環境整備、マスク着用	非特異的刺激 (汗、衣類、髪の毛との摩擦) 接触アレルギー (化粧品、金属、シャンプー) 抗原 (ダニ、カビ、花粉、ペット、食物) 精神的ストレス (試験前の緊張) →環境整備、シャワー、衣類等の選択、ストレッチャーへ対応	
他			スキンケア 保湿外用剤 入浴・シャワー浴、洗浄	食事管理 ・必要最小限の除去 ・不足する栄養素を補給 ・誤食の防止対策(アレルギー食品表示確認、外食や旅行時の対応) 社会生活 ・学校等への協力依頼

め数多くの患者教育が必要であるが、限られた診療時間の中で医師のみで全て対応するのは難しい。多職種協働で指導を進めていくことで、診療効率の向上だけではなく、患児ならびに保護者が複数の医療関係者から多角的に指導が受けられ、組織的に治療アドヒアランス向上を図ることにつながると考えられる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示

著者全員は本論文に関連して開示すべき利益相反はありません。

謝辞

本稿の作成にあたり、佐久医療センターの重田大輔医師、加賀田真寿美看護師に多大なるご協力をいただきました。深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会。「リウマチ・アレルギー対策委員会報告書」[<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001nes4-at-t/2r9852000001newa.pdf> (accessed 2021-02-12)]
- 2) 西間三馨, 小田嶋博, 太田國隆, 岡尚記, 岡崎薫, 金谷正明, 他. 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有病率調査—1992, 2002, 2012年の比較—. 日小児アレルギー会誌 2013; 27: 149-169.
- 3) Huang CC, Chiang TL, Chen PC, Lin SJ, Wen HJ, Guo YL. Risk factors for asthma occurrence in children with early-onset atopic dermatitis: An 8-year follow-up study. *Pediatric Allergy Immunol* 2018; 29: 159-165.
- 4) 足立雄一, 滝沢琢己, 二村昌樹, 藤澤隆夫. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020. 協和企画. 2020.
- 5) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン2020—通年性鼻炎と花粉症—. 2020.
- 6) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲, 海老原全, 片山一期, 佐伯秀久, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018. 日皮会誌 2018; 128: 2431-2502.
- 7) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫. 食物アレルギー診療ガイドライン2016. 協和企画. 2016.
- 8) 日本小児アレルギー学会. 「一般向けエピペン[®]の適応」[<https://www.jspaci.jp/gcontents/epipen/> (accessed 2021-02-12)]

シンポジウム

セルフケアからアプローチする小児アレルギー疾患の薬物療法指導
～エデュケーターの役割～

小児アレルギーエデュケーターによる薬物療法指導 ～症例を通して～

重田 大輔¹⁾, 八木 久子²⁾, 滝沢 琢己²⁾

1) 佐久総合病院佐久医療センター小児科, 2) 群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野

Pediatric allergy educator's guidance on pharmacotherapy

Daisuke Shigeta¹⁾, Hisako Yagi²⁾ and Takumi Takizawa²⁾

1) Department of Pediatrics, Saku Central Hospital Advanced Care Center

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

要旨

小児アレルギー診療において、喘息の吸入指導や食物アレルギーにおけるアドレナリン自己注射の注射指導等の薬物療法指導は、治療効果に直結するため重要である。本稿では喘息の吸入指導やアドレナリンの注射指導、アトピー性皮膚炎のスキンケア等に関して指導の成功例や不成功例、他院で指導しておらず当院で指導を行った例など7症例を提示し、具体例を通して当院のアレルギーエデュケーターの指導の実際や医師との連携について説明する。それとともにPAEによる指導が伴うことにより、診療の質の向上（医師の診療時間の短縮、個々に合わせた細やかな指導の実現、患者・患者家族の疾患に対する理解の向上、アドヒアランスの向上）や質の高いチーム医療、地域との連携といった指導の有用性の点と、丁寧な指導には時間がかかることやアレルギー専従でないため他の業務との兼ね合いの問題や指導料がとれないといった課題についても述べる。

キーワード：小児、アレルギー疾患、服薬指導

緒言

小児アレルギー診療において、喘息の吸入指導や食物アレルギーにおけるアドレナリン自己注射（エピペン[®]）の使用方法等の薬物療法指導は、治療効果に直結するため重要である。例えば、喘息では年齢によって異なる最適な補助器具の選択やそれらの使用方法、実際の吸入手

技の確認・改善などのきめ細かな指導が治療効果に大きく影響することが指摘されている。また、アナフィラキシー時のアドレナリン自己注射に関しては、トレーナーを使用し実技指導を行ったり、適正な使用のタイミングを説明したりすることが大事である。さらに、アトピー性皮膚炎ではスキンケアやステロイド外用剤の塗布の仕方を指導することが大事である。

しかし、診療現場では主治医が1人の患者に割ける時間は限られており、診療時間内にきめ細かな指導を行うのは難しい。このため当院では日本小児臨床アレルギー学会が認定する小児アレルギーエデュケーター（pediatric allergy educator, 以下PAE）の資格を有する看護師が中心となりアレルギーに関する薬物療法や生活指導を行っている。当院は8年前に移転分割し、現在、佐久総合病院と佐久医療センターの2カ所で診療を行っている。佐久総合病院は外来のみで、佐久医療センターは外来と入院での診療を行っている。PAEは佐久総合病院に2名、佐久医療センターの外来に1名、病棟に1名の計4名在籍している。アレルギー専門医が2名で、お互いに連携しながら診療を行っている。

本稿では、喘息の吸入指導やアドレナリンの注射指導、アトピー性皮膚炎のスキンケア等に関する指導の成功例や不成功例、他院で指導しておらず当院で指導を行った例など7症例を提示して、当院のPAEの指導の実際や医師との連携について紹介するとともに、その有用性と課題について論ずる。



図1 当院で吸入ステロイドの吸入指導時に使用している物品
a. エアロチャンパー（幼児用）、b. 吸入練習機、c. 吸入説明資材、d. 気道組織模型

症例提示

症例1：気管支喘息—吸入の新規導入例

年齢：6歳

現病歴：喘息発作の初発，大発作で入院．喘息の長期管理目的で吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids, 以下ICS）を導入することとなった．

指導：当院では図1のような吸入デバイスの練習器やリーフレット，気道組織の模型等を使って実技指導を行っている．小児で使用可能なICSの剤形は加圧式定量噴霧式吸入器（pressurized metered dose inhaler, 以下pMDI）製剤，ドライパウダー吸入器（dry powder inhaler, 以下DPI）製剤，吸入懸濁液があるが，一般的に学童未満の小児では，pMDI製剤はエアロチャンパー[®]などの補助器具を使用しないと吸入が難しい．一方，DPI製剤は補助器具を必要としないが，十分な吸気流速が得られなければ吸入効率が低下するため補助器具を使用したpMDI製剤かネブライザーを使用する吸入懸濁液を選択することになる．また，低年齢では，自身では吸気と呼気の区別を意識できない児や十分な吸気流速が得られない児がいるため，まず，ティッシュペーパーを眼前に垂らし，そこをめがけて息を吐いたり，吸ったりしてティッシュペーパーを動かすことで，呼気や吸気を確認させている．DPI製剤の練習器では吸気流速が十分であれば笛がなるようになっているため，それを用いて確

認する．呼気と吸気が十分にできたら次に息止めの指導をしている．

方針：本症例は6歳であり，DPI製剤が吸入でき始める年齢であることから，上記に順じ，まずはDPI製剤での吸入指導を行い，吸入が可能であると判断されたため，フルチカゾンプロピオン酸エステル（フルタイド[®]）ディスクスを使用することとなった．

経過：退院後の初回外来で吸入手技の確認をした．吸気と呼気がわからなくなっていたのと，息止めができていなかったため再度指導し練習をした．息止めに関しては鼻から息を呼出してしまうため，自分で鼻をつまんで意識的に息止めするよう指導した．その後は急性増悪（発作）は消失し，コントロール良好となった．

まとめ：指導時に単に手技の説明をするだけでなく，そのデバイスを適切に使えるかどうかを判断することも大事である．また，吸入手技は繰り返し指導していくことが大事である^{1,2)}．実際に，松本らの調査²⁾では，3回指導を行うことで，90%以上の方が全ての手技がしっかりできるようになっている．さらに説明だけでなく実際に手技をやってみることが大事である．Priceらの調査³⁾ではリーフレット，使用説明書，ビデオ，実技で吸入手技を指導されたうち実技での指導が一番患者の満足度が高くなっている．

症例2：気管支喘息－吸入手技の見直しでコントロールが改善した例

年齢：10歳

現病歴：幼児期に喘息治療開始。就学前に治療をいったん中止したが、半年後に朝晩や運動時の咳嗽が出現し、ICS再開となった。フルタイド[®]ディスカス100 $\mu\text{g}/\text{日}$ でコントロール良好となったが、2カ月前より朝晩や運動時の咳嗽が出現し、急性増悪（発作）を認めるようになり近医を受診し、吸入製剤が、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル（アドエア[®]）ディスカス200 $\mu\text{g}/\text{日}$ に変更された。気道のアレルギー性炎症の指標である呼気中一酸化窒素濃度（fraction of exhaled nitric oxide, 以下FeNO）は64 ppbと上昇しており、気道炎症の増悪を認めた。

指導：吸入手技を確認したところ、吸気が弱く、息止めができていなかったため、それらの点を指導し改善した。また、週に2回は吸入を忘れるようになっていたことが判明した。アドヒアランス改善のために、喘息日誌や歯磨き時や食事の時に吸入器を近くに置くことなどの提案もしたが、本症例では3カ月前から患児単独で吸入するようになっており、吸入の手技の問題もあったため、以前のように母親に確認しながら吸入してもらうようにした。

経過：その後、吸入回数は遵守され、吸入手技も良好で喘息のコントロール状態が改善し、FeNOは20 ppb台と低下した。フルタイド[®]ディスカスは100 $\mu\text{g}/\text{日}$ に減量できた。

まとめ：長濱らが調べた「小児喘息患児らに対する指導介入によるアドヒアランス指標の評価」では、ステロイド吸入率が介入なし群33%に対して、患者介入群が50%、保護者介入群が89%と、保護者に対してしっかり指導したほうがアドヒアランスは良いとの結果であった⁴⁾。セルフケアとして患者本人に指導するのはもちろんであるが、小児においては保護者への指導も重要である。また、治療中の児が誘因なく悪化した際、特に患児1人で吸入ができる年齢で患児単独で服薬している場合には、手技、アドヒアランスを再確認すべきである。さらに、退薬は医師には直接申告しないことも多いのでPAEなどの他職種からの確認も大事である。

症例3：食物アレルギー－エピペン[®]を適切に使用できた例

年齢：7歳

現病歴：牛乳の食物アレルギーの既往があるが200 ml摂取でアレルギー症状がでないため2カ月前に牛乳の摂取制限が解除されていた。昼食で牛乳200 ml摂取後、昼休みにサッカーをしていたところ、蕁麻疹、咳嗽、呼吸困

難が出現し救急搬送された。

指導：今後もアナフィラキシー症状を起こす可能性があることからエピペン[®]を処方することになった。パンフレットを用いて、アレルギー症状・緊急時対応、エピペン[®]の使用・管理方法について説明した。また、トレーナーを用いて、注射方法を本人・母と共に練習した。また牛乳摂取後2時間の運動を中止とした。

経過：処方後は、1年ごとの再処方のたびに指導を行った。11歳時には牛乳300 ml摂取後の運動負荷試験も施行し牛乳の除去は完全解除になっていた。しかし、その1か月後に昼食で牛乳400 mlを摂取後に、ドッジボールをしていたところ顔面の紅潮、連続する咳嗽が出現した。保健室に行き、エピペン[®]0.3 mgを左大腿に自分で筋肉内注射し、救急搬送となった。搬送時はすでに症状は改善していた。

まとめ：指導どおりアナフィラキシー出現時に適切にエピペン[®]を自己注射できた症例であった。再処方時も指導を行うことが重要である。

症例4：食物アレルギー－エピペン[®]を適切に使用できなかった例

年齢：3歳

現病歴：2歳時にペカンナツ（クルミ科）入りのパンケーキを食べて嘔吐と呼吸困難のアナフィラキシー症状のエピソードあり。クルミ特異的IgE値が高値であり、エピペン[®]が処方され、クルミとペカンナツは除去となっていた。転居のため3歳時に当院に紹介された。エピペン[®]の更新の際に当院で再指導を行った。

指導：パンフレットを用いて、エピペン[®]の使用・管理方法や緊急時の対応について説明した。トレーナーを用いて練習を行った。期限切れのエピペン[®]をバスタオルに注射して、実際の感覚を体験してもらった。

経過：9か月後、クルミが入ったことを知らずにグラノーラを摂取し、3時間後に入浴したところ、全身の蕁麻疹、連続した咳、呼吸困難が出現したため、当院救急外来に電話連絡があった。エピペン[®]を使用し、救急要請するように伝えたが、母親が怖くてエピペン[®]を打てないとのことでベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩内服のみで当院まで救急搬送となった。

当院到着時は経皮的酸素飽和度90%前半と低下し、胸部に喘鳴を聴取した。直ちにアドレナリンの筋肉内注射をして、症状は改善した。

まとめ：24例のエピペン[®]処方例のアナフィラキシー時の使用調査で、向田らは、使用できたのは6例で、18例は適切に使用できなかったと報告している⁵⁾。このうち8例は、本症例と同様に、注射行為への不安を理由として挙げている。また、遠藤らはエピペン[®]処方例20例中

12例で必要時に使用できなかつたと報告している。さらに、エピペン®を使用できた8例のうちで、救急要請までできたのは3例のみであった⁶⁾。

本症例では実物で注射する練習もしていたが、実際には使用できなかった。指導してから時間がたっていたのも影響していたと思われる。エピペン®の自己注射は、繰り返し練習し、その効果について十分に説明することで、保護者に対して子どもに注射をする恐怖心を取り除き、アナフィラキシー症状で苦しむ子どもを助けるための薬剤であるという考えに変えていくよう指導する必要があると考えられた。

症例5：アトピー性皮膚炎—スキンケア、外用薬の手技指導例

年齢：7歳

現病歴：アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘息で当院に通院。保湿剤やステロイド外用薬を母親が塗布していたが、弟が生まれ母親がそちらにつきっきりになったため、皮膚症状が悪化した。

指導：入浴時の皮膚の洗浄、保湿、ステロイド外用薬の塗布の仕方を、実際に泡をたてたり薬を直接塗ったりしながら本人に対して指導した。

経過：次の外来時には皮疹は著明に改善し、石けんをしっかり泡立てて体を洗うことができ、外用薬や保湿剤も適切に塗布できるようになっていた。

まとめ：これまで、外用薬の塗布やスキンケアは、保護者に頼っていたが、本人に指導をすることで、自分でできるようになった。口頭で伝えるだけでなく、実際に石けんを泡立てたり薬を塗ったりして指導することで、患児の理解が高まり、指示どおりに行えるようになった。

症例6：気管支喘息—他院で適切に吸入指導されていなかった例

年齢：3歳

現病歴：感冒症状に伴い喘鳴が出現し、休日夜間急病センターを受診。シクレソニド(オルベスコ®)が処方された。後日、当院を受診。薬局で吸入補助具としてトイレットペーパーの芯を使うことを勧められていたとのことで、吸入指導を最初から行った。

指導：トイレットペーパーの芯では適切な吸入ができないと判断し、吸入補助器具であるエアロチャンバー®の実物を用いて、オルベスコ®の吸入方法について説明した。マスクのフィットやpMDI製剤の装着、吸入時の確認項目についてパンフレットを渡して実演してもらった。エアロチャンバー®の購入方法、日常管理も説明した。

経過：その後、発作はなくコントロールは良好である。

まとめ：低年齢の小児でpMDI製剤の処方をする場合には効率よく吸入するために吸入補助器具が必要であり、その指導も必要である。pMDI製剤では、プッシュしてから吸入が1秒遅れるだけで吸入効率が80%低下するが、吸入補助器具を使用すると5秒の遅れでも吸入効率が24%の低下にとどまるとの報告がある⁷⁾。一方で、静電気を帯びやすい材質では吸入量が低下することが指摘されており、適切な吸入が行える吸入補助器具がガイドラインで推奨されている。トイレットペーパーを用いた吸入は、吸入効率の検討などがなされておらず、狙いどおりの薬剤投与量に達していない可能性がある。ICSなど吸入製剤が他院で導入されている場合には、再度吸入手技を確認する必要がある。

症例7：食物アレルギー—エピペン®の使用方法が他院で適切に指導されていなかった例

年齢：7歳

現病歴：4歳時にクルミによるアナフィラキシー歴あり。クルミのアレルギーの診断でかかりつけ医でエピペン®を処方された。転居を契機に当科紹介受診。エピペン®の期限がきたため再処方および指導をすることになった。

指導：エピペン®の使用方法がわからないとのことで、パンフレットを用いて、アレルギー症状・緊急時対応、エピペン®使用・管理方法について説明した。また、トレーナーを用いて、注射方法を患児・母とともに練習した。

まとめ：前医および処方薬局で使用方法の指導されていない症例であった。処方だけされてエピペン®の打ち方を指導されない場合があるため、そこを確認し指導されていないければ最初から指導することが大切である。

PAEによる指導の有用性と今後の課題

以上の具体的な症例提示から、PAEによる指導が伴うことで、治療の質の向上が得られること、さらに、診療を医師とPAEとで分担することで、効率良くきめ細やかな診療が実現できることが分かる。すなわち、PAEが吸入指導やエピペン®の指導、患者教育等を行うことで、医師の診療時間の短縮、個々に合わせた細やかな指導の実現、患者・患者家族の疾患に対する理解の向上、アドヒアランスの向上などが得られている。また、PAEが専門性を生かすことで医師と対等に意見を交わし相互協力することが、より質の高いチーム医療につながっている。さらに学校の教師や保育士、幼稚園教諭にエピペン®の指導をしたりするなど地域との連携もとることができる。

一方で課題として、PAEが丁寧な指導を行うために

は時間がかかってしまうが、その指導を繰り返し行う必要があることや、アレルギー診療専従ではないため、他の業務も同時に行う必要があり、アレルギー疾患の指導だけに集中できないことなどが挙げられる。当院では、アレルギー外来の日には他の業務を減らしたり、医師側でも吸入の手技やエピペンの指導がある場合に事前にPAEに伝えたりするなどの工夫をしている。また、経営的な視点では、現段階ではPAEの指導料がとれないという問題点もある。

終わりに

上記に述べたように、いくつか課題はあるものの、患者の視点からみるとアレルギー診療におけるPAEの果たす役割は非常に大きなものであるといえる。診療側からも、多職種連携によるチーム医療の醸成を促すものであり、その有用性は非常に高いといえる。今後、保険点数なども含めてPAEの存在が、アレルギー診療により不可欠なものとして組み込まれていくことを期待したい。

利益相反：著者全員は本論文に関連して開示すべき利益相反はありません。

著者役割：重田大輔 筆頭論者として論文を執筆した。

八木久子 責任者として指導した。

滝沢琢己 責任者として指導した。

謝辞：本稿の作成にあたり、当院PAEの加賀田真寿美看護師に多大なるご協力をいただきました。深謝いたします。

参考文献

- 1) Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701126.
- 2) 松本一彦, 西川三喜男, 橋本久邦, 他. 吸入ステロイド治療における薬剤師による吸入指導の意義. *アレルギー* 1998; 47: 404-412.
- 3) Price D, Keininger DL, Viswanad B, et al. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD-lessons from the REAL survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 695-702.
- 4) 長濱隆明, 今井孝成, 前田麻由 他. 小児喘息患児らに対する指導介入によるアドヒアランス指標の評価. *昭和学会誌* 2018; 78: 149-155.
- 5) 向田公美子, 楠 隆, 野崎章仁, 他. アドレナリン自己注射薬 (エピペン[®]) を処方した食物アレルギー小児の検討例. *アレルギー* 2014; 63: 686-694.
- 6) 遠藤美央, 塩谷裕美, 小林孝輔 他. 食物アレルギー児に対するアドレナリン自己注射薬 (エピペン[®]) の処方状況と使用における課題. *横浜医学* 2019; 70: 107-112.
- 7) Jason AS, Mark WN, Jolyon M. The Impact of device handling errors upon inhaled medication delivery from pressurized metered dose inhalers used with and without a valved holding chamber. *Drug Delivery to the Lungs* 2018. Edinburgh, UK

シンポジウム

セルフケアからアプローチする小児アレルギー疾患の薬物療法指導
～エデュケーターの役割

小児アレルギーエデュケーターの活動 (看護師の視点から)

加賀田真寿美¹⁾, 八木 久子²⁾, 滝沢 琢己²⁾

1) 佐久総合病院佐久医療センター看護部, 2) 群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野

A report of activities of the pediatric allergy educator
—from the point of view of the nurse—

Masumi Kagata¹⁾, Hisako Yagi²⁾ and Takumi Takizawa²⁾

1) Department of Nursing, Saku Central Hospital Advanced Care Center

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

要旨

小児アレルギー疾患は、治療薬の開発や各種診療ガイドラインの普及によって、適切な治療を行えば多くの場合、良好にコントロールをされるようになった。しかしながら、適切な治療の実践のためには、患児とその保護者がアレルギー疾患のことをよく知り、正しい治療方法を学び、目標をもって治療のアドヒアランスを高める必要がある。そのためには、医師のみでなく多職種による介入・指導が求められる。そのため、日本小児臨床アレルギー学会は、高度なアレルギーの専門知識と指導技術をもったコメディカルスタッフを養成し、多職種協働で治療を進めていく「小児アレルギーエデュケーター」の認定制度を平成21年度から開始している。自施設では、診療時のみの関わりだけでなく、看護専門外来も設け、アレルギー疾患に関する相談に対応している。アレルギー疾患をもつ子どもが、自分の病気を理解し、病気と向き合いながらも、その子らしく健康的に成長し、これからの将来を意思決定していけるように支援していくことが大切である。

キーワード：アドヒアランス, 看護専門外来

緒言

小児アレルギー疾患の適切な治療の実践のためには、患児やその保護者がアレルギー疾患の病態および、正し

い治療方法を理解し、医療者と共通の目標をもって治療のアドヒアランスを高めることが重要である。そのためには、医師のみでは不十分なことが多く、看護師・薬剤師・栄養士など多職種が協働で治療を進めていく必要がある。このような背景のもとに、日本小児臨床アレルギー学会は、高度なアレルギーの専門知識と指導技術をもったアレルギー専門の医療スタッフ「小児アレルギーエデュケーター (pediatric allergy educator), 以下PAE」の認定制度を平成21年度から開始している。

アレルギー疾患は、外用薬の塗布、内服、吸入といった薬物療法だけでなく、環境や食物中のアレルゲンの除去や暴露からの回避、スキンケアなど日常的に多角的な管理が必要となり、子どもと家族の大きな負担となっている。これに対し十分なサポートが得られないと、子育て全般に対する負担感の増大や、孤立感といった養育者の心理的ストレスにつながる。さらに、子どもも予後に対する不安や養育者のストレスの影響で自己肯定感が低下する可能性がある。子どもと家族に疾患に関する適切な情報を提供したうえで、個々の生活習慣などをアセスメントし、日常のなかに上手にケアを取り入れる指導をし、治療への負担感を極力減らすことは、結果としてアレルギー疾患のよりよい治療へとつながるといえる。自施設では、このような患者やその家族に寄り添う指導を行うために看護専門外来「こどもケア外来」を設けている。本稿では、PAEの活動を紹介するとともに、「こどもケア外来」で経験した症例を報告し、アレルギー診療

今年度(2021年度)PAE認定申請するために必要な条件
 1) 10月1日までに以下の条件を満たすこと。
 ●臨床経験が5年以上(週8時間以上。産休、育休等 休職期間は含めない)
 ●小児アレルギー分野の臨床経験が遡って5年以内に2年6ヶ月以上。

2) 認定講習会受講申込までに以下の条件を満たすこと。
 ●遡って6年以内に対象の学術大会*に3回以上参加していること。
 ●小児アレルギー疾患臨床指導実績として、20症例*2の症例実績報告が提出できること。
 * 専門医の指導が受けられず、施設研修を受ける場合は研修申込時に40症例(認定は次年度)

*2021年度申請者 対象の学術大会
 日本小児臨床アレルギー学会(第33-37回)、日本小児アレルギー学会(第53-58回)(Web開催含む) 日本アレルギー学会(第65-70回)、日本アレルギー学会 地方会 総合アレルギー講習会(第2-7回)、臨床アレルギー講習会(第1-4回) 食物アレルギー研究会(第16-21回)

図1 PAE (小児アレルギーエデュケーター) 認定申請するために必要な条件。
 これに加えて、日本小児臨床アレルギー学会員であること、看護師(准看護師)、薬剤師、管理栄養士いずれかの資格を有することが必要。日本小児臨床アレルギー学会ホームページ参照<http://jspca.kenkyuukai.jp//special/index.asp?id=24586> (最終アクセス2021. 2.28)

におけるPAEの役割について考察したい。

1. アレルギー疾患における患者教育の現状

近年、小児アレルギー患者は増加の一途にあり、その医療機関受診数も増加している¹⁾。そのため、多くの医療機関でアレルギー専門外来は多忙であり、限られた時間内に医師が吸入指導やスキンケアなどの患者教育を十分に行う余裕がないことが多い。その結果、適切な医療やケアを受けられない患児とその保護者が、治療を中断したり、誤った民間療法に頼ったりすることで病状が悪化することも少なくない。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020²⁾や、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018³⁾には、多職種の医療チームによる患者教育の重要性が示されている。担当医1人に頼らない患者教育によるアドヒアランス向上を目指したきめ細やかな対応が、病状の改善や子どもと家族のQOL向上・維持につながると期待される。

2. PAEの働きについて

日本小児臨床アレルギー学会では、小児のアレルギー疾患を総合的に捉え患者教育を行うことができる医療スタッフであるPAEの認定制度を平成21年度(2009年度)より開始している。PAEは、看護師、薬剤師、管理栄養士を対象とした資格(図1)で、令和元年度(2019年度)時点での資格認定者数は524名(第11期生)である。病院やクリニック、調剤薬局などで幅広く活動しているが、全国のアレルギー児に対応するためには、地域による偏りや相対的な人員不足が課題である(図2)。

PAEの資格取得までのプロセスを図3に示す。小児アレルギー疾患基礎講習会では、アレルギー疾患の基本病態から薬剤の使用法、実技、患者教育を行ううえで必

要な理論や技術、コミュニケーションスキルなどを学ぶことができる。PAE資格取得後は、全国の看護師・薬剤師、管理栄養士との情報共有やネットワークへの参画の機会が用意されており、それらを通じた活動は、医療従事者としてのスキルアップにもつながっている。筆者は、表1に示したPAEの活動内容を実践する中で、地域の医療機関や教育機関、保育所の関係者に対する窓口となり、アレルギー対応の啓発や教育的な関わりを行うこ



図2 PAEの都道府県別所属分布
 日本小児臨床アレルギー学会ホームページより引用(最終アクセス: 2021.2.27)
 一般社団法人日本小児臨床アレルギー学会 / m3.com学会研究会(kenkyuukai.jp)

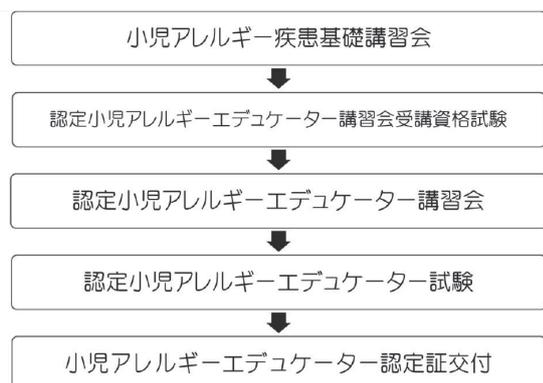


図3 PAE資格取得までのプロセス。
資格更新は5年ごとに行われる。

とができた。また、その専門性が高いことから、立場の異なる専門家として、PAEは患児の治療や保護者によるケアの状況などについて医師と率直に意見交換することで、それぞれの専門的視点を尊重したパートナーシップを構築している。

3. 小児科外来におけるPAEの役割と指導内容

以下に、実際にPAEが小児科外来で行っている業務

の一部を記す。指導内容が治療法の変更に関わるような場合には、アセスメント内容を担当医にフィードバックし、話し合い、医師の判断を仰いでいる。

1) アトピー性皮膚炎のスキンケア指導

石けんの泡立て方や体の洗い方、軟膏の使い方、塗り方について年齢に応じた方法や指導を行い、幼児期から患児が1人でできることは主体的に行えるようにする。受診ごとに皮膚状態をアセスメントし、処方されている薬剤の使用方法、効果について説明し、受診ごとの評価を行っている。

2) 喘息における吸入デバイスの選定と使用方法の説明

処方薬の種類と子どもの特性や発達の程度に合わせて、より効果的に吸入ができる吸入デバイスを選定する。効果的な吸入ができていない場合は、その理由をアセスメントし、解決策を検討する。

実際に、定量噴霧式の吸入薬を補助具の提案もなく処方されたり、吸入を嫌がる子どもを押さえつけて強制的に吸入をさせたりしている症例が散見される。このような症例に対して、適切な吸入デバイス選定のためのアセスメントを行い、継続的な吸入手技・効果の確認を行い、結果を患児や保護者にフィードバックすることで、喘息コントロールが改善することを経験している。その他の症例では、カビだらけの吸入器を使用しており、吸入が

表1 小児アレルギーエドゥケーターに求められる能力と活動内容（文献5より引用）

1.	アレルギーの病態と治療、自己管理について、包括的かつ最新の専門的知識を有している。（専門知識・最新知識）
2.	アレルギー治療に用いられる薬剤や自己管理方法について、最適な選択（吸入デバイス、外用剤など）、使用方法（吸入、スキンケア、エピペンなど）を教示できる。（薬物療法・治療スキル）
3.	アレルギーに関する生活管理（環境整備、リラクゼーション法、等）について、最適な方法を教示できる。（非薬物療法の自己管理）
4.	患者・家族のニーズ・ライフスタイル・発達と自己管理上の心理・社会的障害などをアセスメントし、個々の患者・家族に合わせた自己管理計画と介入・計画ができる。（個別最適化計画立案・実施・計画）
5.	治療・自己管理上発生する心理的障害を解決するための、動機付け面接、行動療法、育児スキル、カウンセリング技法など、行動科学的手法を身につけている。（行動科学・行動変容の技法）
6.	治療・自己管理上発生する社会的障害を解決するための、社会資源の活用と地域連携が図れる（地域連携）
7.	患者教育のための教育プログラム・教材などを開発する。（教育プログラム・教材の開発）
8.	チーム医療の一員として、アレルギーエドゥケーターとしての役割と責務を果たし、他職種との連携・調整と、コンサルテーションができる。（チーム医療）
9.	病院スタッフに対するアレルギーに関する患者教育・治療管理のための教育・啓発が行える。（病院全体のレベルアップ）
10.	専門職・地域社会に向けたアレルギーの管理・患者教育にまつわる教育・啓発が行える。（社会貢献）
11.	アレルギーエドゥケーターの活動に関する成果を客観的に評価し、効率化・質の向上に努める（自己研鑽・研究・学会活動）

悪化因子になり得ることもあり、正しい吸入のみならず、適切なデバイス管理方法の指導も重要であると痛感させられる。

3) アドレナリン自己注射薬エピペン[®]の服薬指導

アナフィラキシーの治療薬であるエピペン[®]は、患児がアナフィラキシーを起こす可能性のある場所、すなわち家庭や学校、保育園など子どもの生活のすべての場で、保管され、必要時には適切に使用されることが求められる。本人だけでなく、保護者や教員、保育士はアナフィラキシーについて理解し、エピペン[®]を打つタイミングや投与方法、その他の緊急時対応を習得しておく必要がある。特に、アナフィラキシー症状を呈している子どもを前にして、冷静に判断し対応するためには、日頃からの投与方法を確認し、状況を模した訓練を行い、必要に応じ対応方法の見直しをする必要がある。受診時やエピペン[®]処方時には、患児や保護者のみでなく、学校の教員などの関係者にアナフィラキシー時の対応方法や手技の確認を行う。

4) 在宅自己注射指導

アトピー性皮膚炎、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の治療として、生物学的製剤デュピクセント[®]皮下注を用いた在宅自己注射療法も選択肢の1つとなった。在宅自己注射が選択されるような患児は重症であるため、患児と保護者は、病気による苦痛から逃れたいと治療に対する期待を抱く一方で、注射による痛みや自宅で行うことに対する不安など、さまざまな葛藤を抱えている。それを理解し、希望と自信をもって自己注射を実施できるよう、繰り返し面談し、投与方法と手技の練習を行っている。院内での自己注射を繰り返し、患児と保護者が慣れて自信がついたことを確認したうえで在宅自己注射へと移行している。また、受診時には喘息や皮膚のコントロール状態を患児と保護者と共に評価し、治療の効果や日常生活上の課題について検討している。

5) 医師の説明に対する理解の確認

病状や処方薬の使い方、学校行事や症状出現時（喘息、アナフィラキシー症状など）の対応方法などに関する医師からの説明について、患児や保護者の理解度を確認し、必要に応じ補足をする。また、診察時には直接医師に伝えられなかった事柄や思いについても、確認し、代わりに医師に伝達している。

実際にステロイド外用薬や内服・吸入薬に対する不安を言えずに、処方箋を受け取っている事例を経験することが多い。保護者の根底にある思いを聞き、薬剤に対する誤解や不安について整理したうえで、正しい使用方法や薬剤の特性について丁寧に説明している。初診時だけでなく、再診時も面談し、アセスメントと説明を繰り返している。

6) 自己管理に向けた支援

幼児期から患児自身が治療に参加するために、受診時は患児自身の言葉で病状を医師に伝えられるように声をかけている。また、スキンケアや吸入、食品表示の確認など、患児の年齢や発達段階を考慮し、患児自身でできると考えられることについては、より積極的に治療に参加できるように患児に対して直接指導を行っている。

治療薬の作用や使い方について正しく理解していないとアドヒアランスは低くなるとされている。また、長期間の処方や服用回数が多い場合、吸入や軟膏の塗布などの方法が煩雑な場合もアドヒアランスは低くなる³⁾。さらに、治療が安定してきた時期や長期休みや宿泊学習、塾や部活動の開始など、生活環境の変化などでも治療が中断されることがある。治療意欲を維持していきけるよう、日頃から患児や保護者とのコミュニケーションを大切にしている。また、理想的なアレルギー治療のために、喘息日誌の記入、スキンケア、吸入や内服など、患児と保護者が行うべきことが増える傾向にある。これらが過重な負担になっていないか、個々の症例について、生活状況や負担感にも注意し、優先順位を医師と検討したうえで、過剰な負担を軽減し極力シンプルに治療が継続できるよう調整している。例えば、気管支喘息とアトピー性皮膚炎に対し、喘息日誌の記入とピークフロー測定、吸入、スキンケアを継続できない事例に対し、吸入とスキンケアのみの指示とすることで、治療へのアドヒアランスが改善することを経験している。

4. 看護専門外来「こどもケア外来」の開設

小児科外来で出会うアレルギー疾患をもつ子どもと家族は、治療内容に限らず、学校生活や人間関係、日常生活などに関する多くの悩みを抱えている。自施設では、2013年9月に看護専門外来「こどもケア外来」を開設した。こどもケア外来は、「こども相談」「母乳育児相談」「こどもアレルギーケア」を3本柱として、専門資格をもつ看護師がさまざまな状況にある子どもと家族のケアを行っている（図4）。この3本柱の1つである「こどもアレルギーケア」を病棟と外来に所属する4名のPAEが担当。PAEの活動は、基本的には外来診療日や入院中の対応としているが、家族からのSOSをいつでも受けられるようにしている。

5. 「こどもケア外来」での相談事例

「こどもケア外来」で経験した事例を紹介し、同外来の実際の運用の一部を紹介したい。

1) 3歳児のアトピー性皮膚炎のケアに疲弊する母親

母親より電話で相談があり、同日に面談した。母親は、入浴後に寒い脱衣所で嫌がる患児への軟膏塗布や別の子

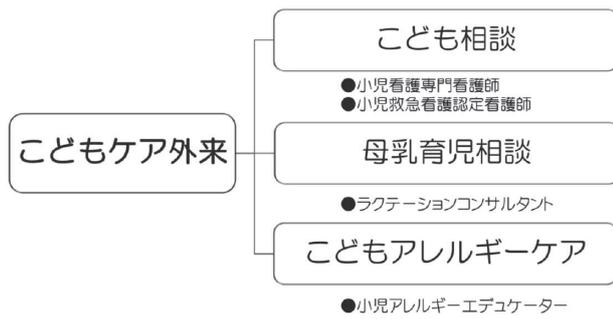


図4 2013年9月に当院に開設したこどもケア外来。

の着替えに追われ、自身は体が冷え切り、髪を乾かすこともできない状態であった。さらに、母親は脱毛が複数個所に及ぶ円形脱毛症となり、精神的に追い詰められていた。母親の熱心にアトピー性皮膚炎の治療に取り組む姿勢が、育児負担を増大させることになっていた。また、父親は帰宅が遅く協力を得ることが難しいなど、育児全般のサポートも希薄であった。

i 努力の認知と共感

母親の抱えるつらさや、わが子のために取り組んできた努力を認め、苦しい立場に共感を示し、母親自身が健康的に過ごせることも目標であることを伝えた。負担となっていることを整理し、解決策を検討した。

ii 薬剤変更によるスキンケアの簡易化と時間調整

最大の負担である入浴直後のスキンケアについて、入浴直後ローションタイプの保湿剤で素早く一時的なケアをし、就寝後にステロイド軟膏と保湿剤の追加塗布を行う方法を提案した。

iii 面談の継続

その後も、受診時や必要時に面談を繰り返した。母親の負担感は軽減し、子どもの皮膚状態も改善した。

2) 保育園での節分行事参加を断られたピーナッツアレルギーの児と母親

保育園での節分でピーナッツを使用するため、保育園から行事参加を断られたことについて、子どもから「参加したい。どうして自分だけダメなの?」と聞かれ、葛藤している母親からの相談があった。

i 子どもの権利

子どもの権利条約（1990年発効・1994年批准）の一般原則に示される「生命、生存及び発達に対する権利」「子どもの意見の尊重」「差別の禁止」「子どもの最善の利益」を基に対応を検討した。生命という点では、節分行事でピーナッツを扱う場合、ピーナッツアレルギーのある子どもの生命を守るための判断が必要となる。一方で、ピーナッツは誤嚥のリスクが高く、すべての園児への配慮が

求められる。さらに、アレルギー疾患を理由にした行事への不参加は差別とも捉えられる。行事に参加できないのは、患児自身が原因ではない。アレルギー疾患をもつ自分があるがまま受け入れ、それが認められることが、自己肯定感を育み、今後のアイデンティティ確立に不可欠である。これらを踏まえて、患児にとっての最善は、“節分行事を欠席すること”ではなく“みんなで節分行事を安全に行うこと”であると考えた。

ii 子どもへの説明と母との話し合い

「どうして自分だけダメなの?」という患児の疑問に対し、母親と説明の方法を話し合った。「アレルギーだから」とその場を収めた母親の葛藤や、アレルギー疾患のためにこれまで多くの制限をさせてきたことに対する自責の気持ちが聞かれた。母親が、これまで十分に子どもに寄り添い、アレルギーと向き合ってきた努力や苦勞を認め、食事への配慮や患児の成長を共有した。

患児には、①アレルギーであるピーナッツを使用する節分への不参加は、保育園の先生が安全を優先するように愛情をもって判断した結果であること、②病院や保育園、母親を含め、全員が参加できる節分を考えていることを伝えることとした。母親は患児にごまかさず、誠実に事実を伝えることができた。

iii 保育園との話し合い

教育機関や保育所において「子どもの生命を守る」という責任感、時にアレルギー疾患をもつ子どもと家族に対して、厳しい制限や疎外感を与える可能性がある。従来どおりの節分行事に対して、アレルギー児も参加できる代替策や安全対策について保育園へ情報提供を行い、理解を得られた。ピーナッツではなく、折り紙を使用した豆まきに変更され、患児を含めた園児全員が節分行事に参加できた。

結 語

PAEの役割の1つは、アレルギー疾患をもつ子どもが自分の病気を理解し病気と向き合いながらも、その子らしく健康的に成長し、これからの将来を意思決定していけるようにサポートすることだといえる。そのためには、子どもと家族との日頃からのコミュニケーションを大切に、多職種との連携を深めていくことが重要である。今後も、看護の専門性を活かしたPAE活動に取り組んでいきたい。

利益相反

著者は本論文に関する研究内容について他者との利害関係はありません。

謝辞

本稿の作成にあたり、佐久医療センターの重田大輔医師に

多大なるご協力をいただきました。心より深謝いたします。

著者役割

加賀田 真寿美 筆頭論者として論文を執筆した。

八木久子 責任者として指導した。

滝沢琢己 責任者として指導した。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局がん・塩生英対策課. アレルギー疾患の現状等. 資料2. 2016.
Microsoft PowerPoint- 【資料2】厚生労働省資料（アレルギー疾患対策について）(mhlw.go.jp) 2020.3.1最終アクセス
- 2) 足立雄一, 滝沢琢己, 二村昌樹, 藤澤隆夫. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020. 協和企画, 2020.
- 3) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫. 食物アレルギー診療ガイドライン2016. 協和企画, 42016.
- 4) WHO : adherence to Long-Term Therapies-Evidence for Action. WHO. p47-58, 2003.
- 5) 益子育代. アレルギーエドゥケーターによる患者教育 (XII.アレルギー診療とチーム医療, 専門医のためのアレルギー学講座). アレルギー 2012; 61; 1054-1059.

シンポジウム

Society5.0による院内ワークフロー支援と次世代医療データ規格
(HL7 FHIR)

鳥飼 幸太

群馬大学医学部附属病院システム統合センター

要旨

日々内容が高度化・複雑化する医療環境では、電子化された情報システムの支援は不可欠な要素として定着している。当初電算機として病院に導入された電子計算機は、医事会計、オーダリング、電子カルテ機能として支援領域が拡大し、指示やアラートにみられる、診療中のイベントを支援しつつある。このような電子化支援は情報サーバや電子デバイスが用途に即して接続され、情報の発生、伝達が診療ワークフローに沿って行われる必要がある。本論文ではSociety5.0の土台であるWeb化と同期して設計されてきた次世代医療データ規格であるHL7 FHIRについて、その歴史的経緯ならびに臨床ワークフローに与える変革可能性を論じる。次に、Society5.0が医療現場にもたらすワークフロー支援の質と内容について解説する。終章では、小児臨床における情報化支援の重要性ならびに展望について論じる。

緒言

現代医療は多大な医療情報によって成り立っていることは周知であるが、この医療情報が近年急激に増加していることには改めて注目される必要がある。診療予約に始まり、診察記事、オーダリング、各種検査、3点認証や勤務管理に至るまで、診療の実施には多量の情報を必要とする。1例として、令和3年2月に厚生労働省・診療情報提供サービスより発行された医薬品マスタ¹⁾には21,935件の医薬品が登録されており、群馬大学医学部附属病院（以下 本院）においても約4000件の医薬品が利用されている。新しい医薬が従来困難であった疾患の治療可能性を広げる一方、蓄積された多大な医療情報は、それ自身が診療の各場面で必要とされるべき情報や指示を埋没させてしまう副作用をもつ。本院における医療インシデントの報告件数は2017年度で5,332件に上っており²⁾、このうち約4割が医薬に関するインシデントとなっている。医療の安全確実な実施が医療の質となり、この土台を堅持しつつ高度な医療を有効に実施することが求められている。

医療インシデント発生の発生に伴い、インシデントの内容、原因分析ならびに必要な安全対策が検討され、印刷媒体などで周知される。医療においては物理学のように法則性で危険を察知できる事象と、薬剤名のように法則性に乏しく、情報の識別によってのみ危険を察知できる事象とが混在している。このうち前者については勤続年数の増加によるスキルアップによって危険察知の能力が向上するが、医薬品名の識別のように記憶に頼る方式においては、付帯情報まで含めた内容を残らず把握し続けるのは非常に困難が伴う。薬剤投与については、分3のような規則性のある単純なパターン以外の投与が増加していることに注目する必要がある。インシデントを引き起こす要因となる複雑化ならびに誤認の観点では、隔日投与等の投与方法の複雑化に加え、ジェネリック医薬品における同効異名の薬剤が増加し続けていることも薬剤識別を困難にしている。小児臨床においては事情がさらに複雑であり、成人が1錠処方される薬剤を粉碎する、または1/4錠投与するなど、小児患者ごとにきめ細かな処方指示が求められる。情報システムは定型化した作業と作業時間に余裕があるセクションでは効率化しやすいが、定型化が難しく、かつ迅速な対応が求められる診療領域においてICT（Information Communication Technology）を用いた支援を行うためには多くの障壁が存在し、これを逐次解決していこうとする試みが医療情報学で続けられている。

医療の実施における医療情報はその活用が常に要請されている。1例として2015-2016年に米国FDAが承認した新薬開発に伴う59件の臨床試験には1件当たり平均1900万\$が費やされたとの報告があり、臨床試験を削減するために蓄積された医療情報を集積ならびに解析するとともに、原子ならびに分子の物理的な動きのコンピューターシミュレーション手法である分子動力学(Molecular Dynamics, MD)シミュレーションの計算結果などを組み合わせることで、薬剤効能の予測精度を高めることが強く期待されている³⁾。小児医療においては、希少疾患の症例数を集めることで、薬剤の剤形や投与量に対する有益な知

見となり、よりよい小児臨床に貢献する。このように医療情報には一見幅広い要望が寄せられているようにみえるが、その本質的機能は「必要な情報を迅速に収集する」「診療に必要な場面に合わせて編集、条件処理され、簡便に参照ならびに通知される」基本的要件が常に含まれていることが理解される。

医療情報の共通化

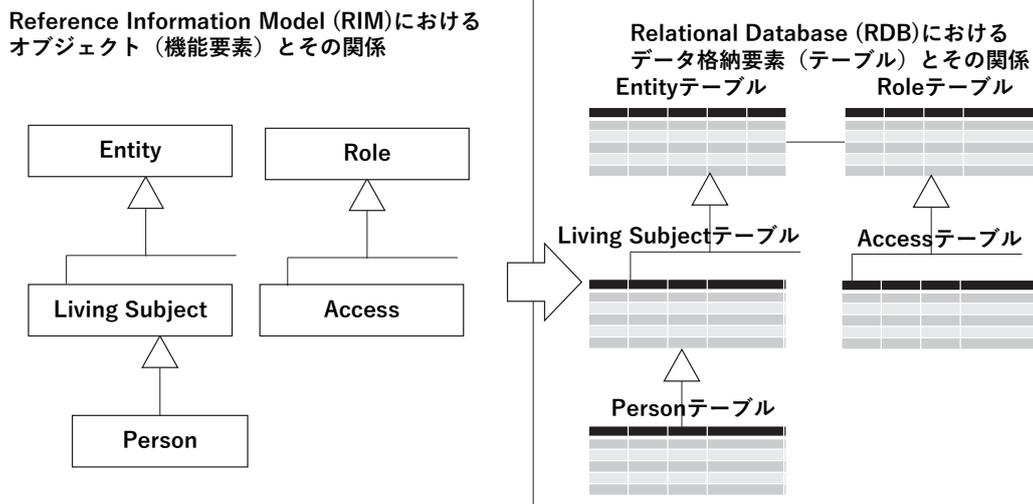
筆者の認識では、診療におけるスタッフの業務分担とその流れ(ワークフロー)は病院によって大きく異なり、このこと自身が医療情報システムの共通化を難しくする要因と捉えている。医療情報に用いられるICT技術は、市場において中長期にわたり安定した供給が可能な製品について、多くの医療情報マスタや診療上の規則をロジック化したプログラムを実装してベンダーが供給する産業構造になっている。この「製品としての安定した提供」と「個別に異なり、かつ変化する診療現場で求められる柔軟な対応」とが相反した性質を有している。このため、電子計算機の市場定着に伴い、医療情報システムを支えるICT技術は、臨床が求める情報処理性能に見合い、かつ病院施設ごとの違いが少ない領域から部分的に導入されてきた。病院情報システムでは検査部門システムや維持会計システムとして電子化された経緯がある。

計算機が情報を認識する手段として、数字、記号、文字(単語、文節、文章)ならびに画像(静止画、動画)がある。計算機は同一性をもった情報のみを「同じ」として認識するため、医療における「言葉」の共通化が継続的に進められてきた。病名については国際疾病分類ICD(International Classifications of Diseases)や、国際医療用語集SNOMED-CT(Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms)などが整備されており、医薬品一覧などの検索で共通に用いられるデータセットとして、一般財団法人医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)が提供している、医療用医薬品に付与した13桁のコードであるHOTコードマスタや病名マスタなどが存在する。異なる施設間においてデータ交換を実現する上で重要な点は、共通に用いられるデータセットには、データの内容だけでなくデータを識別するラベル名およびデータ形式を揃えていくこと、また人間が使いやすいデータ形式を採用していくことである。さらに、患者管理、オーダ、ケアなどの医療ワークフローに対するデータ交換形式の国際的標準化は米国で1987年に設立されたHL7(Health Level 7)協会などにより進められている。1994年にはHL7 version2.2が発行された。日本国内におけるHL7形式の採用は2006年に厚生労働省標準として採用されたデータ規格であるSS-MIX(Stan-

dardized Structured Medical Information eXchange)の中でHL7 version2.X系が採用されている⁴⁾。このversion 2.X系は「電文形式」と呼ばれ、“^”や“|”などの区切り記号と英字2文字の識別接頭辞を組み合わせてその内容を一連の文字列として表現し、これをソケット形式というネットワーク接続の方式を主に用いて伝達する。本方式は計算機の処理性能が低く、またネットワーク技術が十分に成熟していない時代のベストプラクティスとして採用され運用されてきたが、その内容は技術に精通した医療スタッフ以外には容易に理解できない課題点があった。

HL7 version 3.X系とXML

医療情報の進展は医療自体の進展、用語の進展とともに計算機技術の進展が相まって進んでいる。1980年代よりプログラミングにおいて情報モデルに対し、抽象化された要素の性質(property)と動作(function)を規定しコーディングする「オブジェクト指向形式」が計算機科学において広く浸透した。HL7 version 2.X系の可読性に関する課題やコードの保守性、診療内で発生する指示行為支援の電子化等に対する課題に対し、オブジェクト指向形式を用いた、プログラミング言語をさらに抽象化させたモデリング技法であるUML(Unified Modeling Language)を採用して発展させたものがHL7 version 3.X系に採用された。UML形式の公開バージョンであるNormative Editionは1991年より議論が開始され2005年に発行されたが、現状稼働させている医療情報システムをUML形式に厳格に基づいた計算機モデリングで書き換えることは工数負担が大きく、診療改善のメリットにつながりにくいために医療情報ベンダーの間で浸透しなかった。この経緯は1995年にインターネットサービスの民間運用が開始された時期とも重複するため、ICT業界において多大な負担になったことが推測される。HL7 version3.X系ではデータ交換形式としてインターネット上で使用される各種技術の標準化推進団体である、W3C(World Wide Web Consortium)によるオープンなデータ記述規格であるXML(Extensible Markup Language)が採用された。XML形式はタグ形式と呼ばれる“<>”、“</>”を用いてデータ構造を記述できる。XML形式はversion2.x系の電文形式に比べて可読性に優れる等の利点があるが、人間が記述するためには習得する規則が多いこと、またXMLの構文を解釈するアルゴリズムであるパーサーが厳格だったこと、パーサーエラーを起こした場合に処理を停止する方式であり、運用継続に支障をきたしやすい性質であったこともversion3系の浸透の障壁となった。



診療において、病院を問わず存在する「機能要素」の単位を検討し、これをコンピュータのデータ保持形式であるRDBのテーブル構造に反映させる（マッピング）によって実装される

図1 HL7 version3におけるRIM（Reference Information Model）
HL7協会 <http://www.hl7.org/implement/standards/rim.cfm>より転載

HL7バージョン			
	v2	v3	FHIR
策定年度	1994	2005	2012
データ形式	TCP/IP 電文形式	TCP/IP XML形式	REST JSON形式
構造モデル	ソケット/ステータス交換	UML(Unified Modeling Language)	FHIR形式
実装言語	C/C++ (構造化プログラミング)	C++/Java (オブジェクト指向 プログラミング)	JavaScript (プロトタイプベースオブジェ クト指向プログラミング)
表示系	OS依存型GUI	OS依存型GUI/HTML	HTML5
実行形式	コンパイル型	Virtual Machine型	スクリプト型

図2 HL7規格のバージョンと特徴

CDA (Clinical Document Architecture)

前述のXMLで採用されたタグ形式のデータはインターネットにおけるWebページとして日頃参照しているHTML (Hyper Text Markup Language) 構造でも広く採用された。医療情報においてはデータ自身の構造と同時に、帳票のようにテンプレート化した「レイアウト」の視覚的表現構造も重要である。XML形式自身は計算機が認識できる構造であるが、診療録の内容が自由記述である場合、当時の計算機は診療上の意味のまとまりであるコンテキストを解釈することは困難であった。しかしXML version3系の活用として診療録の記述を構造化する形式として制定された診療文書構造CDA (Clinical Document Architecture) 形式はWeb表示の有用性と相まって広く活用されている。CDAは2008年に国際標準化機構 (International Organization for Standardization, ISO) 標準として採用されている。

FHIR (Fast Health Interoperability Resources) 形式

HL7 version3が業界に浸透し難いことを鑑み、2010年より“Fresh Look”と呼ばれる、それまでの検討の積み上げに基づかず、基本的な規格構造 (アーキテクチャ) から検討を再考する活動が開始された。計算機技術背景としては2000年代中盤より、データや機能の管理提供側であるサーバとデータや機能の利用側であるクライアントの双方が発信する状況であるWeb2.0と呼称される現象が広まり、またインターネット上でWebページなどのアドレスを一意に指定するための規約 (Uniform Resource Locator, URL) に代表されるWeb空間における「位置」以外に、データの生成や編集の規則を定めた方式としてREST (Representational State Transfer)⁵⁾と呼ばれる規則が定着した。2009年より米国で発足したオバマ政権では、200億ドルを投じた“Health IT Initiative”が推進され、また“Meaningful Use”と呼ばれる「ICTを医療の質、安全性、有効性の改善に展開する方針」が示された。他方データ表現の構造としては2006年7月にRFC4627にて仕様が規定されたJSON (JavaScript Object Notation) 形式が登場した。CDAの成功理由の考察より診療現場での速やかな活用が技術定着に本質的な役割を果たすことを重視し、さらにversion3におけるUMLのモデリング、CDAにおける医療文書記述の方式をREST/JSON形式として再構成した形式としてHL7 FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) 形式が提唱された。JSON形式はプログラミング言語であるJavaScriptのデータ保持形式として発生したデータ記述方式であり、“{”、“}”の囲み文字でラベルとその要素を“:”によって記述していく方式で、XML形式よりも視

認性が高まり、また人の手で直接コーディングしやすい形式になっている。JSONパーサはXMLよりもエラー処理に寛容であり、可能な限り処理結果を表示、解釈する方式となったことで、開発者の技術習得障壁を下げることに貢献している。

Society5.0 と FHIR

平成28年度より内閣府より第5期科学技術基本計画で示されたSociety5.0⁶⁾では、「サイバー空間 (仮想空間) とフィジカル空間 (現実空間) を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会 (Society)」との目標が示されている。これを医療情報の視点で解釈すれば、計算機技術によって診療上の課題を解決しつつ良好な医療経済持続の両立をはかる、と解釈できる。計画内で提示されている、機器間の通信形式を、広く浸透したインターネットの規格で置き換えた電子機器やセンサ (Internet of Things, IoT) は端的に表現すれば「様々な装置がHTTP/RESTという共通データ形式で接続される」利点を活かすものと捉えられる。1例として、調剤業務において電子天秤の計量履歴を自動記録する機能を採り上げる。自動記録自体はIoT方式でなくても可能であったが、例えばWebカメラを併用し、計量する薬剤の名称を合わせて自動記録する機能を求めた場合、通信規格がIoTによって共通化されていることにより、各機能に独自の通信規格が実装されている場合に比べて機能追加にかかる工数が大幅に削減される。HL7 FHIR形式は前述のようにREST/JSON形式を主体としているため、IoT化された医療機器からの情報を連携しやすい利点がある。群馬大学医学部附属病院では調剤支援システムの疑義紹介システムにHL7 FHIR形式を臨床応用としては国内初の実装を行い、運用を開始している。Society5.0では院内において院内情報サーバがあたかもインターネットアドレスを得たかのように振る舞う。これはFHIRの“R=Resource”という概念が示す通り、Web空間上で固定された情報の源として活用されていくことを示している。

院内Web化はその速やかな利活用の手段としての側面と、Webを介した院外連携としての側面が同時に充足されることに注目する必要がある。これまで行われてきた検査予約のWebフォーム公開についても、単なる情報サーバが公開され、その予約を医療事務が院内システムに入力するのではなく、院内の予約サーバが直接Webフォームから情報を受け取るように構成でき、省力化ならびに手入力ミスによる医療インシデントなどの抑止にも効果を発揮する。

小児医療における Society5.0 浸透に必要な要件

小児医療の臨床におけるIoT化、Web化の課題に近い領域として、救急医療が挙げられる。現場においては成人に対する臨床と比較してイレギュラーに対する対応が多いが、複雑な電子化入力に時間を割く余裕がない現場であると筆者は考える。このため小児臨床においては、如何なる行為を電子化すると実質的な支援になるかを十分に吟味する必要がある。あるいは、臨床場面において人手がかかるキータイプ方式でのデータ入力や状態記録を可能な限り必要としない方式への変更も重要である。1例として、臨床環境からの必要な情報取得・解釈・候補の提示までを自動化し、操作者は選択肢からの選択や承認のボタン押下のみで完結するような機能が望まれる。また、一般的な電子化デバイスは機械的強度が低く、落下などの衝撃に対して脆弱であるが、取り扱いに注意を払う必要がある情報機器デバイスの導入は、患者にこそ注意を集中する必要がある臨床現場ではトラブル増加の誘因になりかねない。情報機器はその高速性と併せて堅牢性を重視して選択される必要がある。さらに臨床現場から医療情報に求められる性質で共通する点に、応答が極めて迅速なシステムであることの重要度が高いが、これまでの計算機インフラでは必ずしもこの要請に応えられているとは言えない。応答速度は臨床応用の可否を決する重要性があることは繰り返し強調される必要があり、通信ネットワークを含めた院内全体の情報インフラの整備が病院施設で広く進むことを期待したい。また、コンピュータの基本的な動作方式である、プログラムをデータとして記憶装置に格納し、これを順番に読み込んで実行する形式（ノイマン型）の演算処理では要請される応答速度の限界から、臨床現場が求めるレスポンスを充足できないと危惧される作業領域が存在する。この問題に対しては、人間が自然に行うタスクをコンピュータに学習させる機械学習の手法のひとつである、深層学習を用いた演算処理を用いることで、計算量を削減しつつ高速なレスポンスを提供することが可能となる。さらに、物理学の一分野である量子力学の原理を計算機科学に应用することで演算速度を飛躍的に高めることが可能な量子コンピューティングの技術は、ノイマン型の演算速度限界を超えるレスポンスを提供できる要素として注目され、応用に向けた研究が進められている。

結 論

本論では小児医療の現場において医療情報技術が真の支援となるために、医療情報の基礎段階から多くの計算機科学技術の導入にマスタデータ作成ならびに標準化活

動が蓄積されてきたことを概観し、Society5.0を小児医療に適用するための条件について考察した。病院における情報システムは入力を要求し受動的に出力する、操作者の負担を増やすリスクの高い装置である段階から、計算機側で情報取得、解釈を行い、必要な作業を自動化することや、能動的な医療行為候補の提示を適切に実施するような「賢いコンシェルジュ」としての役割を担えるところまで技術要素的には到達しつつある。しかしながらこれら支援技術の導入には、現在運用している診療ワークフローを再構成する必要があることは認識されつつも、ワークフロー変更の思想的、心理的負担が大きく、多くの医療現場では近年登場したデジタル技術を、既存のワークフローをより効率的なものへと変形させる試み（Digital Transformation, DX）が進展しづらい要因となっており、同時に病院電子化の大きな障壁となっていることは過去から一貫している。医療情報技術自体の洗練とともに、医療者側においても医療情報システムを深く理解するスタッフの育成が肝要であり、また医療ワークフローを日常的に多くのスタッフが把握できるような運用体制の維持継続の重要性が変わることはないとは筆者は確信している。

利益相反

なし

著者役割

主著

謝辞

第47回日本小児臨床薬理学会学術集会に際し企画セッションの機会を賜りました群馬大学医学部臨床薬理学教授山本康次郎先生、一般社団法人医薬品安全使用調査研究機構設立準備室室長土屋文人先生に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) <http://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/>
- 2) <https://anzenkanri.showa.gunma-u.ac.jp/example/事例報告/2019年度/>
- 3) Liu B, He H, Luo H, et al. Artificial intelligence and big data facilitated targeted drug discovery, *Stroke Vasc Neurol* 2019; 4: 206-213.
- 4) <http://www.ss-mix.org/cons/>
- 5) https://www.ics.uci.edu/~fielding/pubs/dissertation/rest_arch_style.htm
- 6) Society5.0, 内閣府, https://www8.cao.go.jp/cstp/society5_0/

特別講演 1

自動運転による無人移動サービスに関する取り組み

小木津 武樹 (Takeki Ogitsu)

群馬大学准教授 (Gunma University, Associate Professor)

最近、連日のように自動運転に関する報道発表がされている。その内容は、従来の自動車業界の参加者だけでなく、IT系企業やベンチャーなどからのものもあり、多様化している。自動運転分野は、社会的ニーズと市場への期待感から多くの企業が多額の資金を投入して取り組んでいる。これまでは主にアカデミアが中心となり自動運転技術の研究開発が進められてきたこともあり、企業は、自動運転に対する知見やノウハウを持つ研究者と連携し、自社の強みを自動運転に対応させる取り組みが求められるようになってきた。

群馬大学は、そうしたニーズに応えるべく、2016年12月に次世代モビリティ社会実装研究センターを設置し、自動運転をはじめとした次世代の移動手段を新しい技術で実現する研究集団として活動を進めている。自動運転の取り組みの中では、特に自動車分野における既存の技術的、事業的な体制にとらわれず、新しいアプローチを提案し、その実証評価に力を入れている。

無人移動サービスの価値が発揮されるためには、自動運転技術そのものだけでなく、周辺の技術やサービスが伴う必要がある。例えばバス事業に適用するにしても、運転手不在の中で、どのようにして車内の安全を確保するか、料金収受はどのように行うか、停留所の乗客をどのように認識するかなど、従来人間の運転手が行ってきた運転以外の業務をどのように自動化していくかは十分に検討がなされていない。さらには、無人で動く移動体が地域や路線が限定されていたとしても、町中を動き回ることができるようになれば、他業種への利活用が想定される。

本センターは公的な研究機関であることを活かして自動運転の「よろず相談所」としての取り組みを積極的に推進する。これにより、他国に先んじて無人移動サービスに対応する周辺の様々な技術やサービスを育成しておくことで、日本国内の総合力を高めることに貢献したいと考えている。

特別講演 2

小児の新型コロナウイルス感染症 (Covid-19) について

清水 彰彦

群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科

2019年末に中華人民共和国重慶市から報告された新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (Covid-19) は、全世界に拡大し、2020年3月に世界保健機関 (WHO) は、パンデミックであると宣言した。各国で懸命の対策が進められているが、2100万人を超える感染者と76万人を超える死者が報告されている (2020年8月17日時点) が、流行が収束する兆しは見えない。国内でも、4月に緊急事態宣言が出され、我々の生活様式は一変した。流行初期には明らかではなかったSARS-CoV-2のウイルスとしての特徴や伝播様式、Covid-19の臨床経過が次第に明らかになり、我々にはこのウイルスと対峙するための情報が揃いつつある。同時に、Covid-19に対する治療薬の治験がまさに「爆発的な勢い」で実施され、各薬剤の臨床成績が明らかになってきた。ワクチン開発も同時並行で進んでおり、各国で治験が開始されている。Covid-19が重症化するリスク因子として、高齢、基礎疾患などが報告されており、国内での重症例・死亡例の多数が高齢者である。一方、小児の感染者数は少なく、成人に比べて重症化する割合も低いことが、本疾患の特徴である。致死率は0.02%と報告されている。小児の感染例は、ほと

んどが家庭内などで成人から感染しているとの報告が多い。学校や保育園などでクラスターが発生し、多くの小児が感染する例はあるものの、全体数から見ると非常に少ない。長期間の休校措置や様々な生活上の制限は、子どもたちに学習面だけではなく、精神的・身体的な負荷をもたらし、多くの問題を生じている。子どもの安全 (ひいては家庭内への伝播の予防) と子どもが学校に通う権利のジレンマに、行政関係者・教育関係者・医療者など多くの大人が悩んでいる。自分の意見を十分に主張できない者の立場に立って、その生命・権利・利益を擁護して代弁することをアドボカシーという。小児医療に関わる我々医療者が、アドボカシーの精神をもって、常に子どものために行動することが、この困難な時代にこそ求められていると考える。

本講演では、下記の内容を概説する。

- ・小児Covid-19の疫学と臨床の特徴
- ・小児患者数が少なく、重症化しない理由
- ・Covid-19に対する薬物治療とワクチン開発
- ・子どもが安全に学校・家庭生活を送るための感染対策について

大西記念小児臨床薬理学会賞受賞記念講演

新生児細菌性結膜炎の発症予防に対する出生時抗菌点眼薬の必要性に関する調査

大橋 知佳¹⁾, 西 圭史¹⁾, 丹沢 彩乃²⁾, 三津田華耶¹⁾, 細井健一郎³⁾, 篠原 高¹⁾

1) 杏林大学医学部附属病院薬剤部, 2) 国立成育医療研究センター薬剤部, 3) 杏林大学医学部小児科

背景・目的

1881年にCredeが2%硝酸銀液を分娩状況や出生時の臨床所見を問わず、出生後速やかに1回だけ点眼を行い、失明の主要な原因となっていた新生児淋菌性結膜炎の発症を減少させた。その後、点眼薬は硝酸銀液から抗菌点眼薬に移行し、現在日本では、出生した新生児へのルーチンケアとして、出生直後に抗菌点眼薬を投与することが推奨されている。杏林大学医学部附属病院（以下、当院）では、出生時全例でエコリシン[®]点眼液にて新生児細菌性結膜炎（以下、細菌性結膜炎）の発症予防を行っていた。しかし、2015年10月にエコリシン[®]点眼液販売中止の発表を受け、出生時の抗菌点眼薬投与について代替薬の必要性を医師と協議した。その結果、抗菌点眼薬による細菌性結膜炎の発症予防に関するエビデンスが乏しい点から、当院では2017年2月1日より母体感染症未治療や妊婦健診未受診の症例を除き、出生時に細菌性結膜炎の発症予防目的で抗菌点眼薬は投与しないこととした。そこで今回、出生時のエコリシン[®]点眼液投与の有無による細菌性結膜炎発症率を比較し、細菌性結膜炎の発症予防に対する抗菌点眼薬の必要性について検討した。

対象および方法

新生児集中治療室・回復治療室への入室を除く正期産児を対象に、当院において、出生時にエコリシン[®]点眼液を投与した2016年2月～2017年1月までに出生した児

を投与群、エコリシン[®]点眼液を投与しなかった2017年2月～2018年1月までに出生した児を非投与群とし、患者背景（性別、出生した月、在胎週数、出生体重、分娩方法）、1ヶ月健診の受診歴、抗菌点眼薬の処方歴、保険病名として結膜炎、母体の性感染症歴、細菌性結膜炎を発症した日齢について、診療録を用いて後方視的に調査した。本研究では、1ヶ月健診までに抗菌点眼薬を処方し、結膜炎と診断（保険病名）した症例を細菌性結膜炎発症例とし、細菌性結膜炎発症日は、抗菌点眼薬処方日かつ結膜炎診断（保険病名）日とした。細菌性結膜炎の発症については、眼脂の微生物学的検査の有無、および結果は考慮していない。

結果

対象症例数は、投与群668例、非投与群743例であり、両群間の患者背景に有意差はなかった。細菌性結膜炎発症数は、投与群25例（3.7%）、非投与群6例（0.8%）、adjusted OR: 4.61, [95% CI, 1.87-11.34]; p=0.0009であり、細菌性結膜炎発症率は投与群で有意に高かった。細菌性結膜炎の発症は、両群ともに日齢29以降で多かった。

結論

本研究では、出生時のエコリシン[®]点眼液非投与群において細菌性結膜炎発症率の増加はなかったことから、正期産児に関しては、一律に出生時抗菌点眼薬を投与する必要性は低いと考えられた。

シンポジウム1

セルフケアからアプローチする小児アレルギー疾患の薬物療法指導
～エデュケーターの役割～
薬剤師としてのPAEの取り組み

逸見 和範

プレーナクリニック 薬剤部長 薬剤師

アトピー性皮膚炎・食物アレルギー・アレルギー性鼻炎・喘息といったアレルギー疾患はありふれた疾患で、全人口の約2人に1人が何らかのアレルギー疾患に罹患しているといわれる。また、アレルギー疾患の発症は年々低年齢化し、学校・保育園・家庭におけるアレルゲン回避や環境整理、薬物療法などの負担増加は問題となっている。

アレルギー疾患の治療は薬物療法・環境整備・患者教育が中心とされている。その中で、薬剤師の業務は内服や外用薬の使用法、症状悪化時の対処、原因の検索、治療目標の確認と共有、アドヒアランス評価、副作用確認など多岐にわたる。アレルギー疾患の薬物治療の多く

は吸入薬・外用ステロイド薬・保湿薬・点鼻薬・点眼薬・自己注射薬といった外用薬を使用する。既知の通り、外用薬の薬効は使用方法に大きく影響される。そのため服薬指導はアレルギー疾患の治療において非常に大きなウエイトを占めている。また、小児科診療では患者に外用薬の使用協力を求めることが難しい場合が多い。理由として患児自身が外用薬の必要性を理解できない、吸入薬の難しい操作、軟膏のべたつきや吸入薬の匂いへの不快感、など患児の数ほどあるだろう。では私たち医療者が小児アレルギー疾患の患者にどのように対応すべきか。薬剤師の立場として議論を深めたい。

シンポジウム 2

医療情報等を活用した小児臨床開発の推進に向けて —小児医療情報収集システムの整備と稼働—

栗山 猛

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター薬剤部・臨床研究センター多施設連携部門

現在、小児で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の効能・効果、用法・用量が明確に記載されていない、いわゆる「適応外使用」が60～70%を占めるといわれている。このため小児の医療現場では、成人用に開発された錠剤を粉砕するなどした剤形変更が恒常的に実施されているが、その際の有効性や製剤の安定性並びに安全性などの科学的評価が十分に検証されていないのが実態である。

一方で、医薬品投与に起因すると考えられる副作用等の情報については、製薬企業などからの自発報告や使用成績調査等の情報を収集して必要な安全対策が講じられるが、これら調査には莫大な費用がかかり、事象が検出されても直ちに医薬品との関連性を特定することは困難な場合もある。これらの問題を解決していくための一つの手段として、コントロールを含んだ多数の小児における症例情報を自動的・網羅的に収集し、使用実態の把握及び副作用の一次評価が可能となるシステムの構築が必要となる。

国立成育医療研究センターでは、小児における安全性情報収集・評価システムの確立を目的として、平成24年度から「小児と薬情報収集ネットワーク整備事業」(厚生労働省事業)を開始し、小児医療施設等から病名情報、処方・注射情報、検体検査情報、患者の状態・症状等の情報を収集するとともに、これら情報を一元管理できるデータベースとその情報を分析できる情報処理環境(小児医療情報収集システム)を構築・整備している。(令和2年7月末時点で医療情報を約55万人分、問診情報を約10万人分蓄積)

この小児医療情報収集システムにより収集した膨大な情報(ビッグデータ)を解析し評価することで、より精度の高い小児での医薬品使用実態の把握及び安全性評価並びに開発推進など小児での臨床開発の推進に貢献していきたいと考えている。

小児医療情報収集システムウェブサイト<<https://pharma-net.ncchd.go.jp/>>

シンポジウム2

小児薬物療法に必要な情報の成人との相違

石川 洋一

明治薬科大学薬学教育研究センター臨床薬学部門小児医療薬品評価学教授

「小児は成人の縮小版ではない」と言う言葉は、今や多くの医療従事者が知るところとなっている。小児の薬物動態は成人と異なる。しかもそれが新生児から学童まで、その年齢での成長と発達によって変化をして行く。薬物動態の変化はそのまま医薬品の効果の変化、薬用量の変化、副作用の変化に繋がる。そのため成人では臨床試験も成人と言う一つの集団に対して行われるが、小児ではその年齢によって検査値の基準値も変化し、効果、副作用の研究もその年齢毎の母集団を考慮して実施しなければならない。添付文書の小児の項の年齢分類による記載をみればその複雑さが分かる。

年齢によって成人と異なる小児に特徴的な疾患も発症し、免疫力も変化するため感染症もその原因微生物も年齢によって変化していく。新生児期・乳児期・幼児期では特に食生活も異なり、そのため投与可能な医薬品の剤形も異なるという状況も発生する。

このようなことから、一人の小児の健康状態、疾患の治療、臨床試験などを考えるときに、参考とすべきその小児と同じ母集団の過去の診療データは、成人と異なりとても量の少ないものとなる。

実際に小児の臨床試験を行おうとすると、一つの小児病院にいる小児の年齢、疾患の状態が共通している症例はごくわずかで、成人と同じレベルで症例を収集しようとする膨大な医療施設の協力を得る必要が生じる。

ここでどうしても小児の医療にはITシステムが必要となる。全国に散らばる数少ない医療情報を正確に集めて一つの大きな医療データを作っていくにはITシステムの最新の力が必要なのである。その際には、臨床チーム、研究者が成人の治療方法から判断して必要と考えていなかった項目の情報が必要となることもあるため、その患者の持つ全てのデータ収集が必要となるであろう。

小児の医療データには、生まれてからの電子カルテや診療所、薬局のレセプトデータはもちろんの事、生前の母体内での情報も必要である。母子手帳の情報から、予防接種カレンダー、お薬手帳等分散している情報を全て集めて小児の大きなデータベースを構築し、それを駆使して治療を進めて行くことが出来れば、医療チームにとって大きな力となる。

今回はそのような小児の治療・臨床試験の未来に向けたIT活用と現状についてディスカッションを進めたい。

シンポジウム 2

小児薬物療法に対する情報システム支援のあるべき姿

土屋 文人

一般社団法人 医薬品安全使用調査研究機構 設立準備室室長

かつて処方せんが手書きであった頃、薬剤師の能力は医師が記載した薬品名（らしきもの）をいかに判読するかで図られたことがあった。オーダーリングシステムの導入は薬剤師からその判断能力を不要なものとした功績は極めて高いものといえよう。初期のオーダーリングシステム出会っても、医師が処方する際の支援として、①販売名の五十音による選択、②薬効による選択、③医師の汎用医薬品として登録された医薬品からの選択の3つの選択方法が設定されていたのだが、なぜか①の五十音による選択をする医師が殆どであった。手書き文字の誤読等による薬剤師のエラーはオーダーリングシステムの導入により大幅に減少したが、今度は薬品名が類似している場合に、医師が選択エラーをするという新たなリスク要因が加わることになってしまった。医薬品の類似名称による誤選択は患者の死亡事故も招くこととなった。この名称類似による誤選択は、販売名の類似性を医薬品の承認前に回避する仕組みが構築されたが、このシステム導入前に承認された医薬品の販売名を類似していることを理由に強制的に変更させる権限は厚労省にはない。そもそも特許庁が似ていないから承認した商標は知的財産権であるため、特許庁が似ていないと判断して認められた商

標を厚労省が後から否定することは極めて困難であり、厚労省は名称変更を働きかけても、外資の製薬企業は都的財産権をたてに変更することを拒否し、厚労省の要請に対応して販売名を変更したのはいずれも内資の製薬企業のみであった。

名称類似のみならず、本来、ヒューマンエラーを防止することを得意とする情報システムが、新たなエラーを生み出してしまった例は医師のみならず薬剤師においても、コンピュータによるチェックがかけられていると思ったらチェックがなされていなかった例を含め多数発生している。また、最近では一般名処方に関するエラーも少なからず発生している。

人間工学の世界ではシステム設計をする際にそれを使用する人に合わせてシステム設計がなされるのが基本である。「人間中心設計」と呼ばれるこの設計思想が、ことオーダーリングシステムや電子カルテといった医療の世界においては必ずしも確立しておらず、「コンピュータ中心設計」となっていることを、このICTが発展している時代に変更しなくてよいのであろうか。本シンポジウムではそれらの点を含めて検討を行いたい。

共催教育セミナー 1

共催：ノーベルファーマ株式会社

静注用フェノバルビタール製剤開発とその後の10年

河田 興

摂南大学薬学部実践薬学分野

適応外薬、未承認薬と医師主導治験

適応外薬とは、厚生労働省が認めた承認薬を適応症以外の疾患や用法用量で使用される薬で、未承認薬とは海外で承認されたものの本邦では承認がない薬を指す。薬機法上の承認申請を前提に実施する臨床試験を治験という。医師主導治験は、2003年に旧薬事法が改正されて以来、医師自ら治験を企画・立案し、治験を実施し、適応外薬などの承認を取得し、臨床で適切に使えるようにすることを目的で行われてきた。

静注用フェノバルビタール製剤開発の経緯

フェノバルビタールは、抗けいれん作用と催眠・鎮静作用をもつ薬剤である。100年以上前から今に至るまで重要な医薬品として使用されているが、国内においては、静注用製剤が販売されていない上に、新生児けいれんの効能・効果、用法・用量設定されている抗けいれん薬はなく、筋注用製剤を静注している実態があった。

静注用フェノバルビタール製剤の必要性について、2004年に日本小児科学会から新生児けいれんに対する要望書が提出され、2005年に新生児けいれんに対する希少疾病用医薬品指定を受けた。添加剤を含有しない新規製

剤で新生児けいれんに対する医師主導治験を実施し、2008年10月に「新生児けいれん及びてんかん重積状態」の効能・効果で、静注用フェノバルビタール製剤として承認された。

新生児領域における適応外薬の問題点とこの10年の歩み

10年以上前の開発当時、種々の標準療法が適応外使用、もしくは使用できない現実があった。カフェイン（未熟児無呼吸発作）、NO吸入療法（新生児遷延性肺高血圧症）、イブプロフェン（未熟児動脈管開存症）などがこれに相当する。各所の努力によりこの10余年で早産児・新生児へこのような適切な医療が承認された。2020年改訂のNeonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life（8版）では新生児けいれんの第一選択薬としてフェノバルビタールが記載され、最近のレベチラセタムとの比較試験でもその第一選択薬としての有効性が確認されている。低体温療法時のフェノバルビタール代謝排泄遅延が認識されている。有効で安全な医療を提供する上で、新生児領域においては今なお標準療法が適応外使用であるものは多く、大きな課題である。

共催教育セミナー 2

共催：第一三共株式会社

思春期から青年期のてんかん —小児科・成人科診療連携の重要性—

高橋 章夫

独立行政法人国立病院機構 洪川医療センター 脳神経外科

てんかんとは、てんかん性発作を引き起こす持続性素因を特徴とする慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の発作性の症状（てんかん発作）が反復性に起こるものである。有病率は一般人口1000人あたり5-7人で、発病は全年齢層にみられるが、とりわけ乳幼児と高齢者に多い。てんかん発作には、脳の局所から電氣的なてんかん性放電が生じて起こる焦点起始発作と、発作開始時の臨床症状が、両側大脳半球全般の同期した発作放電に基づく全般起始発作、起始不明に分けられる。治療の主体は抗てんかん薬の服用であるが、発作型により、有効な抗てんかん薬が異なるため、正確にてんかんを診断することは極めて重要である。近年、従来の抗てんかん薬に加えて、より副作用や他の薬剤との相互作用が少ない新規抗てんかん薬が使用できるようになった。治療薬の選択肢が増えたことは患者、治療者双方に福音であるが、その特性を十分理解した上で、従

来薬との併用や切り替えを考えていく必要があり、てんかん診療における薬剤師の役割は非常に重要と考えられる。また、一般にてんかんは生涯にわたって治療を続ける必要があるlife-long disease であるため、それぞれのライフステージにおいて、その特徴により治療戦略を変えていかなくてはならない。今回焦点を当てる思春期から青年期のてんかんは、患者が生物学的、心理社会的に非常に不安定な年代であり、かつ日本の医療構造においては、多くの患者が小児科から脳神経内科など成人の診療科への移行を迫られるため、さまざまな治療上の問題が生じやすいことが知られている。本セミナーでは、この年代特有の問題を論じるとともに、てんかん患者の約20%を占める薬剤抵抗性てんかんに対する外科的治療にも触れ、てんかん診療におけるチーム医療や医療連携の重要性について概説する。

共催 WEB セミナー

共催：エーザイ株式会社

乾癬における Relationship Centered Care とは

安田 正人

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学 講師

小児 IBD 治療の最前線

石毛 崇

群馬大学大学院医学系研究科 小児科学 講師

プレナリーセッション

未熟児動脈管開存症におけるイブプロフェンとインドメタシンの治療の有効性と副作用についての比較

外山真理奈¹⁾, 浅原 章裕¹⁾, 岩本 悠花¹⁾, 澤井 勇希¹⁾, 寺岡 知香³⁾, 望月 千枝¹⁾, 平野 慎也²⁾

大阪母子医療センター薬局¹⁾, 大阪母子医療センター新生児科²⁾, 大阪急性期・総合医療センター薬局³⁾

背景

動脈管開存症（以下PDA）の薬物治療では、インドメタシン（以下IND）が従来より使用されてきたが、2018年に承認されたイブプロフェン（以下IBU）は、INDと同程度の有効性を有し、腎機能に与える影響は少ないと言われている。

目的

PDA治療のためにINDあるいはIBUが投与された新生児の症例についてその有効性と腎機能に与える影響を比較検討する。

対象と方法

2017年4月から2020年3月の期間において、在胎週数28週未満あるいは出生体重1000g未満で出生し、大阪母子医療センター NICUにて、PDA治療のためにIBUあるいはINDが投与された症例を対象とした。各薬剤投与前と投与3日後のBUN (mg/dL), Crn (mg/dL), 尿量 (mL/kg/hr), および動脈管閉鎖の有無について検討した。検定には連続変数はwilcoxon順位和検定を、名義変数にはFisher's exact検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

結果

対象症例は16例あり、IBU, INDの投与症例はそれぞれ8例ずつであった。

在胎週数と出生体重は、IBU群 (23週3日～31週5日 (中央値26週3日), 398g～882g (533g)), IND群 (25週3日～29週1日 (26週4日), 564g～942g (691g)) で、出生体重においてIND群がIBU群に比べて有意に大きかった ($p = 0.02$)。投与前のBUNの中央値 (IBU, IND) は (12.65, 13.45; $p = 0.75$), Crnは (0.97, 0.98; $p = 0.67$)、8h尿量は (3.31, 4.12; $p = 0.24$) で両群に差はみられなかったが、投与3日後のBUNの中央値 (IBU, IND) は (16.7, 31.45; $p = 0.02$)、Crnは (0.85, 1.64; $p = 0.003$) で有意にIND群が高かった。投与3日後 (48～72時間後) の尿量 (IBU, IND) (3.95, 3.41; $p = 0.63$)、閉鎖率 (IBU, IND) は (62.5% (5/8), 87.5% (7/8); $p = 0.26$) で両群に差はみられなかった。

結論

28週未満あるいは1000g未満の症例ではINDあるいはIBUの投与で、閉鎖率や投与前後の尿量に差はみられなかったが、腎機能にあたる影響はINDに比べIBUの方が少なく、より安全に使用できると考えられた。

プレナリーセッション

発熱性好中球減少症小児におけるバンコマイシン薬物体内動態モデルの構築：
Augmented renal clearance の影響島本 裕子^{1,2)}, 水野 知行³⁾, Ruud Verstege¹⁾, Upton Allen⁴⁾, 伊藤 真也^{1,5)}

Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children¹, 国立循環器病研究センター薬剤部², Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine³, Division of Infections Disease, The Hospital for Sick Children⁴, Department of Pediatrics, University of Toronto⁵

目的

発熱性好中球減少症 (FN) は血液腫瘍治療における深刻な合併症であり, 治療薬のひとつとして抗菌薬バンコマイシンが広く用いられている. 一方, FNを含む炎症性の病態では腎クリアランスが亢進する現象である Augmented renal clearance (ARC) が報告されており, ARCはバンコマイシンの薬物動態に影響を及ぼすとされている (Pediatr Nephrol. 2020; 35 (1) : 25-39). しかしながら, FN小児におけるバンコマイシン体内動態については情報が不足している. そこで我々はFN小児におけるバンコマイシンの薬物体内動態を明らかにすることを目的に, 薬物動態モデルの構築を行った.

方法

2009年から2014年の期間, The Hospital for Sick Childrenにおいて造血幹細胞移植後にバンコマイシンで治療を受けた0-17歳の小児を対象とした. NONMEMによる母集団薬物動態解析には2-コンパートメントモデルを用い, GFRの算出にはSchwartz式 (2009) を用いた.

結果

165症例, 276検体の血中濃度を用いた解析の結果, バ

ンコマイシンクリアランスのモデル式において, 体重, 受胎後週数 (PMA), GFR, 体温が共変量として抽出された. バンコマイシンクリアランスは5.99 L/h/70kgであり, 非FN患者における過去の報告よりも大きな値を示した. GFRの中央値は143 mL/min/1.73m²であり, 130-160 mL/min/1.73m²は29 %, さらに >160 mL/min/1.73m²は34%であった. ARCの定義としてGFR > 130 mL/min/1.73m², GFR > 160 mL/min/1.73m²がこれまでに報告されており, 本研究の母集団は34-63%がARCであることが観察された.

考察

FN小児において観察されたバンコマイシンクリアランスの増大は, ARCによるものである可能性が考えられた. また, ARC発現時は炎症による心拍出量の増加や血管透過性の亢進によりGFRや腎血流量が増大し, 薬物の腎クリアランスが増大するとされている. 炎症反応に伴うバンコマイシンクリアランスの変動は, 本研究で見いだされた体重, 年齢, 腎機能, 体温を共変量として用いることで, より詳細に記述できると考えられる.

プレナリーセッション

医薬品添加物に用いられるデンプンと食物アレルギーの検討

近藤佳代子¹⁾, 勅使河原深雪²⁾, 柘植 郁哉³⁾, 近藤 康人⁴⁾

社会医療法人財団新和会八千代病院薬剤部/小児アレルギーセンター¹⁾, 藤田医科大学医学部小児科²⁾,
社会医療法人財団新和会八千代病院小児科/小児アレルギーセンター³⁾,
藤田医科大学ばんだね病院小児科/総合アレルギーセンター⁴⁾

目的

演者らは、医薬品添加物の乳糖について、夾雑物による食物アレルギーの発症リスクについて報告した(第44回小児臨床薬理学会)が、乳糖に次いで医薬品添加物として汎用されているものとしてデンプンがある。そのデンプンに含まれる食物由来の夾雑物が原因と考えられる食物アレルギーによるアナフィラキシーを経験した。

今回、医薬品添加物として使用されている食物由来のデンプンに残留している食物アレルギーについて患者血清を用いて検討した。

方法

日本薬局方トウモロコシデンプンと日本薬局方バレイショデンプンをそれぞれ15gずつPBS30 mLに混和し、4℃下で25日間転倒混和後、遠心後上清を0.45 μmフィルターで濾過し抗原液とし、含有タンパクを定量した。

次にELISAとimmunoblot法で、トウモロコシデンプンにはトウモロコシアレルギーの患者血清を、バレイショデンプンにはジャガイモアレルギーの患者血清を反応させ、健常コントロールとの反応性を比較確認した。

結果

得られた抗原液の含有タンパク量はそれぞれ、バレイ

ショデンプン0.02 mg/mL、トウモロコシデンプン0.11 mg/mLであった。ELISAでは、患者血清の反応は、正常コントロール群と比較においてバレイショデンプン、トウモロコシデンプンのZスコアはそれぞれ、4.04と2.43であった。ImmunoblotではバレイショデンプンとトウモロコシデンプンともにIgE陽性バンドがみられた。

考察

添加物としてデンプンを含有する医薬品についてPMDAのデータを確認したところ、トウモロコシデンプンは743件、バレイショデンプンは121件であった。今回の結果から、医薬品用に精製されているデンプンについても、食品由来タンパクの含有が確認されたことから、微量で反応する食物アレルギーの患者については、処方調剤する際使用されている添加物を確認する必要があると思われる。また、乳糖同様に散薬を分包する際に賦形剤としてデンプンを用いる際は、患者の既往についてより慎重に確認する必要があると考えられる。トウモロコシ、ジャガイモともに食物アレルギーの患者の割合は少ないと思われるが、そのような患者が存在することを認識しながら、患者情報の収集、処方、調剤を行うことによって、より安全な医療の提供ができるのではないかと考える。

ランチオンセミナー

共催：塩野義製薬株式会社，武田薬品工業株式会社

注意欠陥／多動性障害治療剤グアンファシン塩酸塩徐放錠の製造販売後調査 (特定使用成績調査) 中間解析結果の報告

日置 理紗

シオノギファーマコビジランスセンター株式会社 PMS・薬剤疫学部

グアンファシン塩酸塩徐放錠について，市販後に特定使用成績調査（以下，本調査）を2017年8月より武田薬品工業株式会社と共同で実施している。今回，本剤投与

開始6ヵ月後までのデータを対象に中間解析を実施し，本調査における副作用の発現割合，患者背景情報別の安全性及び有効性の解析結果を報告する。

ビバンセカプセルの適正流通管理の現状について

芳岡 正

塩野義製薬株式会社 ヘルスケア戦略本部 CNS マーケティンググループ

ビバンセカプセルは小児期のAD/HD治療薬として，2019年12月3日に発売された。本剤は覚醒剤原料に指定され，厳格な流通管理を求められることから，発売前日の2019年12月2日より，「ADHD適正流通管理システム」

を稼働させ，適正な流通の管理に努めている。本講演ではシステム稼働後の状況を中心に，発売後の状況を報告する。

一般演題

静岡県小児科医会予防接種協議会による HPV ワクチン接種推進プロジェクト

田中 敏博

静岡厚生病院小児科／静岡県小児科医会予防接種協議会

背景

定期接種であるHPVワクチンについて、2013年6月に積極的接種勧奨の差し控えの措置がとられてから7年が経過した。その有効性と安全性に関する科学的なデータは積み重ねられてきている。しかし、全国的には接種率が極端に低迷したままの状態である。静岡県小児科医会に設置された予防接種協議会では、HPVワクチンを取り巻く現状に対して危機感を共有し、その打開に向けた活動に取り組んでいる。

目的

静岡県内で、医療関係者と一般市民の双方における子宮頸がんとHPVワクチンに対する理解を深め、HPVワクチンの接種率の回復、向上を目指す。

方法

1) 定期的を開催する協議会で、各地域の状況を報告し合い、HPVワクチンに関する情報を共有する。2) 子宮頸がんとHPVワクチンに関する勉強会を開催する。3) 各医療機関でHPVワクチンを接種するごとにインター

ネット上で登録し、その推移をグラフ化して公開する。

結果

1) 対象者への接種の呼び掛けのコツや、自治体が積極的勧奨接種を差し控えた状況の中での定期接種であることの通知の方法の工夫など、情報交換を重ねている。2) 2018年以降、主催、共催、後援により、医療関係者対象の勉強会、講演会、シンポジウム等を開催。3) 2018年12月よりシステムを稼働した。2020年7月3日現在、病院および開業の小児科、産婦人科、内科、計25施設が参加し、うち19施設より1150接種分のデータが登録されている。2018年は127接種だったが、2019年は急激に伸びて502接種、2020年はここまで約半年で357接種となっている (<https://evermedica01.jp/hpv/share/graph>)。重篤な有害事象の報告はない。

結論

HPVワクチンの接種を推進するためには、地域として専門科の枠組みを超えて、工夫をしながら根気よく取り組みを重ねていくことが大切である。

一般演題

ニュースレターを掲示することによる内服抗菌薬処方の変化

木村 誠¹⁾, 石橋 和人³⁾, 宍戸亜由美⁴⁾, 笠井 正志⁵⁾, 野津 寛大⁶⁾, 石田 明人²⁾

一般財団法人神戸市小児救急医療事業団 神戸こども初期急病センター薬事グループ¹⁾,
 一般財団法人神戸市小児救急医療事業団 神戸こども初期急病センター小児科²⁾,
 神戸こども初期急病センター小児科 (現: にここハウス医療福祉センター)³⁾,
 兵庫県立こども病院 (現: 国立循環器病研究センター)⁴⁾, 兵庫県立こども病院⁵⁾,
 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⁶⁾

背景

平成30年5月, 神戸こども初期急病センター (以下, 事業団) は平成29年度厚労省科学研究宮入班「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AMR対策事業協力機関となり, 同年10月よりニュースレターを発行し診察室等に掲示した. 当事業団の医師だけでなく, 神戸市医師会や神戸大学の医師も協力し診察をしている.

目的

ニュースレターを毎月発行し掲示することによる内服抗菌薬処方の変化を調査する.

1. 来院患児数に対する処方割合の変化
2. 医師の所属別, 年代別の処方割合の変化
3. 内服抗菌薬処方の種別内訳の変化

方法

調査期間はニュースレターを掲示する1年前 (平成29年10月1日) から掲示開始1年後 (令和元年9月30日) までとした. ニュースレターはAMRに関するトピックスや前々月の第3世代セフェム系抗菌薬 (CDTR-PI) の処方状況を掲載した. 調査期間に来院した患児を対象に内服抗菌薬 (CDTR-PI, CAM, AMPC, FOM) の処方件数を集計し, 来院患児数に対する処方割合, 医師の所

属別, 年代別の処方割合, 内服抗菌薬処方の種別内訳を調査した. 平成29年10月1日から翌年9月30日までを掲示前, 平成30年10月1日から翌年9月30日までを掲示後とし比較した.

結果

掲示前後の来院患児数に対する内服抗菌薬処方割合は6.1%→5.2%. 医師所属別の処方割合は, 事業団4.9%→4.1%, 医師会10.3%→8.5%, 大学2.9%→2.7%. 医師年代別の処方割合は, 20代5.7%→2.0%, 30代3.8%→3.3%, 40代4.1%→4.3%, 50代22.7%→11.1%, 60代以上9.7%→8.3%. 内服抗菌薬処方の種別内訳はCDTR-PI 41.6%→22.5%, AMPC35.1%→50.7%, CAM 15.6%→18.6%, FOM 7.7%→8.2%であった.

考察

当事業団は多くの医師が出務するため, ニュースレターを毎月掲示することによる啓発を試みた. 結果, 内服抗菌薬の処方割合は減少し, 特に50代医師の処方割合が22.7%から11.1%へと大きく減少させた. CDTR-PIを処方する割合が全抗菌薬処方の41.6%から22.5%に減らすことが出来た. ニュースレターで最新情報を提供することにより抗菌薬適正使用につながると考えられる.

一般演題

少量の散剤を分包した際の分包内重量の評価

染谷 健次¹⁾, 八島 秀明¹⁾, 荒木 拓也^{1,2)}, 山本康次郎^{1,2)}

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

背景

散剤の調剤において、少量の薬剤を分包する場合、混和、分包、服用の各過程で生じる損失や混和、分包時に生じる包装間の成分重量誤差が問題になることがある。調剤指針では、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、これまで「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年には、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」と追記された。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の報告は限られている。少量で分包した場合、包装紙重量（約0.6g）の寄与が大きくなり、包装紙を含めた既存の評価法では、製剤量のばらつきを過少評価する恐れがある。これまで我々は分包の過程において、既存の評価法で1包0.2gでの分包精度を検討し、1包量が少量となる程、ばらつきが大きくなる可能性を報告している。しかし、実臨床では服用の過程において散剤が包装紙への付着することでさらなるばらつきおよび損失が想定される。そこで今回、包装紙込重量及び分包品から取り出せる製剤量を測定し、それぞれの分包精度を評価した。

方法

倍散用結晶 (EFC) 乳糖3, 6, 9または30gを秤取し、各々

1包あたり0.1, 0.2, 0.3, 1gとなるように30包に分包後、1包ずつの包装紙込重量を測定した後、内容物を取り出して服用可能量を測定し、変動係数および損失率を算出した。また、EFC乳糖を精密に空包に0.1, 0.2, 0.3g入れ、取り出して包装紙への付着量を算出した。

結果

包装紙込重量で算出した変動係数は、1包量が大きくなるほど、変動係数が大きくなる傾向であった。一方、内容物を取り出した服用可能量で算出した変動係数は、1包0.1, 0.2, 0.3, 1gではそれぞれ4.4%, 3.5%, 4.3%, 2.5%であり、1包1gに比べ、1包0.1-0.3gでばらつきが大きい傾向がみられた。損失率は、1包0.1, 0.2, 0.3, 1gではそれぞれ10.0%, 6.3%, 4.3%, 1.3%, 包装紙への付着量は、5 mg程度であった。

考察

1包中の薬剤が少量となるほど包装紙重量の寄与が大きくなるため、包装紙込重量では内容物のばらつきを反映していないと思われる。少量の薬剤を分包する場合には、実際に内服可能な薬剤量の変化を考慮する必要がある。

一般演題

アセレント[®]注 100 μ g とビタミン[®]注射液 500 mg の配合変化について

佐野 良輔¹⁾, 竹田 恭子¹⁾, 松浦 優里¹⁾, 宮武 未来¹⁾, 寺山 恵子¹⁾,
立花 広志¹⁾, 久保井 徹²⁾

独立行政法人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¹⁾,
独立行政法人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²⁾

目的

アセレント[®]注100 μ g (以下アセレント注) 添付文書 5.適用上の注意には、「還元剤 (ビタミンC等) との混合によりセレンの沈殿が生じるおそれがあるため配合変化に十分注意すること。」とある。そこで今回、ビタミンCの注射剤であるビタミン[®]注射液500 mg (以下ビタミン注射液) を使用して、セレンとビタミンCの配合変化を確認した。

方法

初めに、アセレント注とビタミン注射液の直接混合による配合変化について確認した。ビタミン注射液をシリンジ1 mLにて0.4 mL, 0.2 mL, 0.1 mL計量し、同様にアセレント注を2 mL (セレン100 μ g) 計量した。そしてアセレント注を計量したシリンジにそれぞれ加えた。転倒混和後、25℃, 暗所にて24時間静置して配合変化の有無を確認した。次に、5%ブドウ糖液を用いてビタミン注射液を希釈し、希釈液とアセレント注の配合変化について確認することとした。5%ブドウ糖液によりビタミン注射液 (0.1 mL) を1, 10, 100, 1000倍希釈した。アセレント注を2 mL計量しそれぞれの希釈液に添加して転倒混和後、25℃, 暗所にて24時間静置して配合変化の有無を確認した。さらに、配合変化確認後のそ

れぞれの希釈液を0.22 μ mフィルターにてろ過した液についてもビタミン注射液を2 mL加え転倒混和後、25℃, 暗所にて24時間静置して配合変化の有無を確認した。

結果

ビタミン注射液とアセレント注の直接混合では、ビタミン注射液の添加量に関係なく赤色の沈殿を確認した。ビタミン注射液と5%ブドウ糖液を用いた希釈による配合変化は、1, 10倍の希釈溶液では24時間後に赤色沈殿を確認し、100, 1000倍の希釈溶液からは赤色の沈殿は確認されなかった。ろ過液の結果については、1, 10倍の希釈溶液では24時間後に赤色沈殿は確認されず、100, 1000倍の希釈溶液からは赤色の沈殿は確認された。

考察

ビタミン注射液とアセレント注を混合することで濃度依存的に赤色の沈殿が生じる可能性が示唆された。ビタミン注射液を2.5 mg/mL以下に希釈することで目視にて確認できる配合変化は起こさない可能性が示唆され、臨床で使用される高カロリー輸液との配合変化は起こさないと考えられる。

一般演題

当院におけるインフルエンザ治療薬の使用実績
—最近2年間で劇的に変化した使用実績の検証—

岡山 敦子, 茶谷 優香, 佐野 直美

社会医療法人真美会中野こども病院

背景と目的

当院は小児内科専門の二次救急告示病院で、時間外診療の件数も多い。パロキサビルマルボキシルは、発売後当院でも多く使用された。しかし昨年日本小児科学会等が12歳未満の小児に対する積極的な投与を推奨しないとの提言を示した。これらのことが、当院での使用実績にどのように影響したか検証を行った。

対象と方法

診療録より2016年9月から2020年5月までの各シーズンで、インフルエンザ治療薬が処方された患者を抽出し、院外処方、時間外院内処方、入院処方の処方区分で、各薬剤の1) 使用実績の総数2) 年齢別の使用実績3) A型B型それぞれの使用実績の割合4) ペラミビルの連日投与の件数、について後方視的に検討した。

結果

1) 処方総数は2016/17 1,622件, 2017/18 2,243件, 2018/19 2,399件, 2019/20 1,723件であった。全シーズンで時間外院内処方が最も多く、オセルタミビルが最も処方されていた。2018/19ではオセルタミビルに次いでパロキサビルが多く使用され、吸入タイプは激減した。2019/20にはパロキサビルの使用は減り、ラニナミビル

が増加した。ペラミビルは外来、入院とも年々使用が増加していた。

2) 全処方区分において0～9歳までオセルタミビルが最も使用されており、吸入タイプは小学校高学年になるにつれ増加している。2018/19シーズンではパロキサビルは4歳以上で幅広く使用されていた。

3) A型B型で使用実績に大きな差はなかった。

4) ペラミビルの連日投与は、外来は2017/18に1名, 2019/20に4名, 入院は2016/17に1名, 2017/18に9名, 2018/19に27名, 2019/20に26名だった。

考察

パロキサビル発売によるオセルタミビルの大幅な処方減はなく、A型B型とも低年齢では圧倒的に選択されていた。パロキサビル発売後、吸入製剤の使用頻度は明らかに減少したが、治療指針に従い、高学年においてオセルタミビルとラニナミビルの選択が増加した。熱性けいれんの救急搬送が多い当院では、ペラミビルの使用が増えただけでなく、解熱しない患者に対して、反復投与が必要な例も増えていたことが分かった。小児では、年齢や重症度、個人の服薬のレベルに応じ、剤型や投与方法を適切に選択し、より効果的な治療に結びつけることが大切である。

一般演題

ケトン食療法中でのてんかん患者における 調剤方法の情報共有に関する取り組み

押賀 佑子¹⁾, 文 靖子¹⁾, 山口 みほ¹⁾, 春岡 美姫¹⁾, 黒岩祐里香¹⁾, 齋藤裕里奈¹⁾,
早川 格²⁾, 山谷 明正¹⁾

国立成育医療研究センター薬剤部¹⁾, 国立成育医療研究センター神経内科²⁾

目的

てんかんのケトン食療法は高脂質・低炭水化物食の抗てんかん作用に着目した治療法であり、平成28年度診療報酬において「てんかん食」として承認された。治療には厳密な低炭水化物が重要であり、ケトン食療法中は内服薬の乳糖・でんぷんによる賦形を禁止することが多い。ケトン食療法は保険適応が広がったことに起因し、急速に広まりつつある治療方法ではあるが、これまでに多くの症例で用いられていた治療法ではなく、薬剤師がケトン食療法について必ずしも精通しているとは限らない。今回、「Rp1. フェノバル原末 ○mg」「ケトン食療法中. 乳糖・でんぷん 賦形 禁」というコメントが記載された院外処方において、フェノバル散10% を使用し調剤を行ったケースがあった。この背景には1、「賦形禁」のみに注意がいくってしまう。2、「ケトン食療法」という治療が浸透していないので、コメントの意図が酌めない。という点があげられた。そこで、薬業連携の一環として今回、お薬手帳にケトン食療法患者における調剤方法の情報共有を行うシール（ケトン食療法シール）を作成し、この問題点を解決するための取り組みを開始したので報告する。

方法

既存のラベルシール作成ソフトを用いて、ケトン食療

法の目的・調剤上の注意事項・当院以外の処方を受けた場合の対応について簡潔に記載した。ケトン食療法シールは退院指導時にお薬手帳の1ページ目と退院処方が記載されたページにそれぞれ添付することを保護者に説明し、承諾された方に実施した。

結果

2019年11月・2020年4月、ケトン食療法を行っている患者は5名であり、その全員が乳糖・でんぷんの賦形を禁止していた。退院時、患者5名にシールを配布し、配布を拒否した患者はいなかった。ケトン食療法シールを配布し保護者へ調剤上の問題点を説明したところ、「もっと早くシールを作成して欲しかった。他院を受診した際に、医師と調剤薬局の疑義照会で1時間ほど待たされた。」(1名)という意見が聞かれた。これにより保護者も当院以外の医療機関への情報伝達方法に困っていたことが判明し、今回の取り組みにより改善、薬剤管理の質の向上が認められたと考えられる。

考察

今回の取り組みが、当院薬剤部と調剤薬局間の薬業連携のみならず、クリニック・診療所と調剤薬局間の診薬連携、病院薬局間の病薬連携の一助となった可能性がある。

一般演題

PNAC 患児への ω 3系脂肪酸製剤 (オメガベン) 投与例

岡田 沙知, 門居 久嗣, 高見 麻友, 安部美樹子, 遠藤 正憲

近江八幡市立総合医療センター薬剤部

背景

当院の小児病棟は31床 (GCU含む), NICUは9床 (2020年3月) からなり, 小児・新生児のための医療を提供している。

日本国内で認可されている静脈注射用脂肪酸製剤はすべてダイズ油由来であり, 腸管不全関連肝障害の原因の一つとして考えられている。オメガベンは ω 3系脂肪酸であり, 抗炎症作用や肝機能改善作用があり, 腸管不全関連肝障害を改善することが報告されている。今回, 当院でオメガベンの使用を行った3例を報告する。

症例①

在胎39週1日, 出生時体重4030g。特発性乳児腹水, 長期絶食及びTPNによる静脈栄養合併胆汁うっ滞 (PNAC) のため, 日齢74に入院。その後cyclic TPN開始。日齢76から脂肪酸製剤投与開始。イコサペント酸エチル (日齢82-98) 投与。日齢95から脂肪酸製剤中止し, オメガベン投与開始。肝機能改善みられ, 日齢235に中止。その後増悪なく経過し, 退院。

症例②

在胎24週1日, 出生時体重618g。早産低出生体重児, PPHN (新生児遷延性肺高血圧症) のため入院。血便あり,

絶食のためTPN開始。日齢5より脂肪酸製剤投与開始。肝機能悪化傾向あり, 日齢203よりオメガベン投与開始 (日齢212-221, 緊急転院のため中止)。肝機能障害改善傾向あり, 日齢269に中止。その後増悪なく経過し, 退院。

症例③

在胎32週2日, 出生時体重1958g。早産低出生体重児, 消化管閉鎖疑い, 胎便性腹膜炎のため入院。日齢2よりTPN開始。日齢9より脂肪酸製剤投与開始。軽度肝機能障害があり, 経腸栄養が十分進まず, TPNを継続する可能性が高く, それに伴うPNACの進行が考えられ, 日齢43よりオメガベン投与開始。投与開始1ヶ月頃より胆汁うっ滞と肝機能障害改善がみられ, 日齢88に中止。その後増悪なく経過し, 退院。

考察

当院で治療した3例はいずれも明らかな有害事象はなく, 肝機能の改善がみられた。適応外使用であるが, 投与量 (0.5g/kg/日・週3日投与で開始し, 2週目から1g/kg/日・週3日投与, 3週目から1g/kg/日・週5日で投与) も問題なく使用されていた。また, 当院では薬剤入庫後, 薬剤部で管理・分注を行っている。開封後2週間は細菌の発生が認められないことを培養にて確認している。

一般演題

新生児の中心静脈栄養無菌調製・監査時における業務効率改善への取り組み

松田 璃沙¹⁾, 江島 怜那¹⁾, 喜田 孝史²⁾, 田中 亮¹⁾, 村津 圭治¹⁾,
松井 尚美¹⁾, 山下 大輔¹⁾, 別府 博仁¹⁾, 本田 芳久¹⁾

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター¹⁾, 独立行政法人国立病院機構 南和歌山医療センター²⁾

目的

NICU（新生児集中治療室）では、超低出生体重児や長期にわたる輸液療法を要する児などに対して、中心静脈栄養（TPN）を実施している。京都医療センター（当院）ではこれまで、組成の計算方法や手技の特殊性のためTPNの処方監査、調製、交付までをNICU担当薬剤師（2～3名）のみで行っていた。しかし、NICU担当薬剤師への業務負担の偏り、急な調製依頼に対応する際の業務シフトへの影響、調製後監査者の人員確保の難しさなどが問題点として挙げられた。そこで、業務改善を早急に行う必要があり、新生児用TPN調製が可能な薬剤師を増加させ、より安全で効率的な処方監査・調製を実施するための取り組みを行ったので報告する。

方法

当院における新生児用TPN調製が未経験である薬剤師15名を対象として、新生児用TPN調製に関する理解度についてプレテストを行い調査した。調査結果をもとに、勉強会の開催や、新生児用TPN調製マニュアルの作成・周知を行った。その後、理解度を確認するためにポストテストを行った。また、処方監査時に従来使用していたExcelシートを簡易なフォーマットへ変更し、配合変化情報や用法用量の注意点の記載も組み込んだ。改

善効果の判定として、Excelシート変更前後の処方監査に要する時間を比較した。

結果

プレテストの結果から、新生児における適正な薬剤秤取量や、成人用TPNとは異なる手技に関する間違いが多いことがわかった。それらの解説を中心とした講義の実施や、マニュアルの周知後、ポストテストにおいて理解度の向上が見られた。また、Excelシート改良後、処方監査の時間が大幅に短縮された。

考察

ポストテストの結果から、新生児用TPN調製を行う上で習得しておくべき知識や調製方法について、新生児用TPN調製未経験の薬剤師が十分に認識できたと考えられる。また、作成した新生児用TPN調製マニュアルは今後教育ツールとして生かせるものとなった。正しい手技や知識の周知により、安全性の高い調製が実現できると考える。さらに、処方監査時に使用するExcelシートを簡易化し、より迅速な処方監査システムを確立できたと考える。今後は、これら取り組みによる問題点を抽出し、改善策などを検討していきたい。

[講演 1-1]

日本における小児の医薬品開発と薬物療法適正化の最新状況

国立成育医療研究センター研究開発監理部

開発企画主幹

中村 秀文

我が国では、小児頻用医薬品の7割程度が適応外使用されている。日本小児科学会薬事委員会は、その解決のために様々な取り組みを続けてきた。AMED 研究等の枠組みも活用し、関連分科会に設置された薬事委員会/薬事担当学会代表と共に、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への開発要望の提出や、小児医薬品の安全対策、医師主導治験の推進などに、連携し取り組んでいる。さらに平成29年度から実施されたAMED事業において、日本小児科学会をハブとしたオールジャパン体制である小児医薬品開発ネットワークが構築され、令和2年には厚労省の補助事業としてその継続が決まった。このネットワークは平成22年度に発足した小児医療施設を中心とした「小児治験ネットワーク」とも密接に連携している。米国およびEUでは小児医薬品開発を義務化し企業にインセンティブを付与する法令が施行されており、小児の適応外使用の頻度は今では5割程度まで下がっている。我が国では、このような法令はないが、令和元年度に改正された医薬品医療機器法には「特定用途医薬品」が新たに規定され、小児医薬品開発を後押しする新たな仕組みが出来つつある。

小児科領域でも特に新生児は医薬品開発が遅れており、治験実施にも様々な障害がある。その改善のために国際的な新生児医薬品開発コンソーシアムである International Neonatal Consortium が様々な活動を行っている。また、世界的な課題である小児用剤形については、国内での検討も開始されており、欧州の European Paediatric Formulation Initiative と協調し、世界と連携した小児製剤検討を進めようとしている。これらの活動を含め海外ではさまざまな活動が行われているが、我が国でもこれらを念頭にさらなる取り組みを進めていく必要がある。

[講演 1-2]

小児薬物療法における薬物動態の考え方

群馬大学大学院医学系研究科 臨床薬理学講座
山本 康次郎

小児に対する薬物療法においては、汎用されている多くの医薬品が小児適応未承認であり、科学的根拠に基づいた処方設計が困難であることが問題となっている。このような状況の中で小児薬物療法を行うにあたっては、医薬品添付文書に記載された情報のみならず、幅広い薬学の知識に基づいた判断が要求される。

本講演では「小児薬物療法における薬物動態の考え方」と題してはいるが、そもそも「なぜ『薬物動態』なのか」「薬物動態をどのように考えるか」ということを中心に、薬物動態学の理論を小児薬物療法に応用する際の基本的な考え方を概説する。

小児薬物療法において考慮すべきことは、成人と薬物動態が異なることだけではない。薬物療法の意義と危険性を理解していないためにノンコンプライアンスや誤飲を引き起こす、錠剤や吸入剤など使用が難しい剤形があるなど、さまざまな問題点がある。これらの小児薬物療法に特有の問題点を考慮するのは当然であるが、それに加えて小児と成人の薬物動態の差異を考慮することにより、より適切・合理的な薬物療法の設計が可能となる。

小児の薬用量を決定する際、小児を対象とした臨床試験成績に基づく根拠があればそれを参考にすることができるが、根拠となる情報が見当たらない場合には成人に対する薬用量を参考に決定することになる。その方法の1つとして、「成人で有効とされる血中薬物濃度に維持すれば、小児でも同様の薬理作用が得られるだろう」という推測の下に、小児と成人の薬物動態の差異を補正する方法がある。この前提は常に正しいとは限らないが、小児薬用量決定の有力な手段の一つである。そして、これを実行するために小児と成人における薬物動態の決定因子の差異を理解する必要があり、薬物動態理論に基づいて目標とする血中薬物濃度を得るための薬用量を決定することができる。

本講演では、薬物動態学の理論に関する基本的な事項と、薬物動態の決定因子に関する小児と成人の差異について概説する。

[講演 1-3]

授乳と薬物療法

国立成育医療研究センター
妊娠と薬情報センター
肥沼 幸

近年の医療技術の進歩により妊娠が難しいとされていた疾患でも妊娠を希望することができるようになり、高齢出産の割合が年々増加する中で、妊娠・授乳中に投薬治療を必要とする女性は増加している。授乳中には母乳哺育のメリットと薬剤使用によるリスクを正しく評価し、適切な投薬治療が行われるべきであるが、薬剤使用に対して不安を感じている母親は多い。

妊娠と薬情報センターでは2012年2月から授乳中の母親を対象に電話での授乳相談を開始し、相談例は7500件を超えている。授乳相談例の解析から、慢性疾患のみではなく、授乳中の母親が様々な疾患に罹患し、投薬治療を必要とする状況があることがわかった。授乳相談後に行っているアンケート調査では、授乳相談を受けたいと考えた理由として、薬剤の添付文書記載や薬局で渡された薬の説明書きをみて不安になったからという回答が多かった。医師から授乳中に安全に使用できると説明を受けていても、授乳婦自身がインターネットなどで安全性情報を確認している頻度が高いことがわかった。また、医療者の説明が十分ではなかったからという回答も多く、授乳中の母親への投薬治療に関して正しい知識を有する医療者は未だ少ないことが推察された。

医療用医薬品の添付文書記載については2017年に改訂が通知され、2019年4月から新記載要領が適用され、「9.6 妊婦」、「9.6 授乳婦」がそれぞれ独立して記載されることになった。授乳中の薬剤使用に関しては乳汁移行性のみではなく、児への影響や臨床使用経験等を考慮した記載とするように指導されている。ただし、2024年までの移行措置期間には、新旧の記載が混在することに注意して対応する必要がある。

本日は、授乳中の薬剤使用の基本的な考え方から薬剤の母乳移行に関する最新知見についてお話させていただく。この講演が日常診療で授乳婦を診療するにあたっての一助となれば幸いである。

[講演 1-4]

小児薬物療法の個別化とファーマコゲノミクス

理化学研究所生命医科学研究センター

ファーマコゲノミクス研究チーム

曳野 圭子

要旨：演者は、シカゴ大学小児集中治療部でのフェローとして米国の臨床現場で診療をする中でのクリニカルクエスチョンであった薬物反応の個人差をより理解するために、同時に所属したシカゴ大学臨床薬理・ファーマコゲノミクス講座でのフェローシップにおいて、ファーマコゲノミクス研究を臨床応用する 1200 Patients Project に参画し、ファーマコゲノミクスをどのように実際の薬物治療に役立てていくかということを実体験した。当時、シカゴ大学はファーマコゲノミクスの臨床応用を試みる世界でも数少ない施設の 1 つであったが、その後、欧米ではファーマコゲノミクスの実臨床への応用は着実に進み、Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) のガイドラインを用いる病院のみでも世界各国から計 46 カ所（米国、36；欧州、7；オーストラリア、1；エジプト、1；中国、1）が登録されている。近い将来、この流れが日本にも訪れるであろうことは疑う余地もないが、現時点では日本の臨床現場においてファーマコゲノミクスがどのくらい認知されているかという問題があり、また CPIC から出されている 24 のガイドラインにおいても、アレル頻度が低い日本人では使用できないもの、小児でのエビデンスが限られているものもあり、日本で臨床応用するための課題は山積しているのが現状であると考え。現在、理化学研究所生命医科学研究センター・ファーマコゲノミクス研究チームでは、将来的に日本の小児医療現場でのファーマコゲノミクスの臨床応用を実現するために、小児病院・大学小児科との共同研究も開始している。本シンポジウムでは、我々の研究と合わせて、小児におけるファーマコゲノミクスの最新の知見と世界の動向も紹介したい。

[講演 1-5]

薬物治療支援とファーマコメトリクス

～シミュレーションデータを実践利用する時代に向けて～

(1) 山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部

(2) 自治医科大学附属病院薬剤部

牛島 健太郎⁽¹⁾、大柿 景子⁽²⁾、大友 慎也⁽²⁾

小児患者に代表される special population に対する薬物治療では、治療エビデンスや用量設定根拠数が乏しいために用量設定に苦慮することが多い。このような場面における用量設定では経験則や帰納法に委ねることが多い。また、血中薬物濃度測定において、予期せぬ値（一般に言う異常値）が出現した場面では、その原因究明も課題である。このように実例を1つ1つ積み重ねること自体が診療チームにおけるエビデンスとなり次の患者の薬物治療に繋がることは言うまでもない。

しかし一方、薬物治療の恩恵を十分に提供できなかった患者さんがいることも事実である。対象患者が special population であるからこそ、precision dosing に目指した取り組み不可欠である。近年の医薬品開発では、開発段階の初期～中期で収集される情報を活用し、小児患者に対する推奨用量の算出、ならびに薬物動態、有効性および安全性情報のブリッジングが行われている。これはモデル&シミュレーションに基づく定量的な創薬手法であり、MID3 (model-informed drug discovery and development) と呼ばれている。新生児や小児のように、開発データの収集が限られる集団においては、モデル&シミュレーションが開発プログラムのリスクを低下させる唯一の方法かもしれない。

医療現場で安全な薬物治療を支援するためには、モデル&シミュレーションに基づいて提供される用量および安全性情報が、主治医および医療チームの意思決定に与えるインパクトを予測しておく必要がある。そして、Evidence-based である医療現場スタッフと生物統計学者の橋渡し、precision dosing 実現のために必要不可欠であると考えている。今回の講演では、血中薬物濃度測定において遭遇した異常値とその対応の実例を踏まえて、医療現場スタッフが欲した情報、そして生物統計学者に寄せた期待について紹介したい。

[講演 1-6]

小児における抗微生物薬の適正使用

国立成育医療研究センター 感染症科
診療部長
宮入 烈

世界的に多剤耐性菌が増えるなか、抗菌薬の開発は滞っており 2050 年には耐性菌による感染症が死因の一位になるという試算もなされている。国内でも生来健康な小児において多剤耐性菌による市中感染症が認められ、問題が実感される場所である。2016 年には日本政府も関係省庁・関係機関等が協働して集中的に取り組むべき「薬剤耐性菌（AMR）対策アクションプラン」を立てた。特に医療現場における抗微生物薬の適正使用は重要なターゲットであり 2020 年までに抗微生物薬の使用量を 2013 年から 3 分の 2 に減らす事が数値目標として掲げられた。

国内の調査では、小児への抗菌薬使用量は 2013 年から 2016 年にかけてほぼ不変であったが、以降は減少に転じている。適正使用を推進するための具体的な方策は医療セッティングごとに異なり、医師、薬剤師の連携が鍵となっている。病院内においては、学会によるガイドラインも整備され広域抗菌薬の許可制や届出制、使用基準の設定により大幅な改善が得られている施設も少なくない。外来における内服抗菌薬の適正使用にかかわる方策も複数実施され成果をあげつつある。外来における適正使用推進の一環として 2017 年 6 月には厚生労働省より「抗微生物薬の適正使用の手引き」第一版が発行され学童期以降の小児と成人を対象に、2019 年 12 月には乳幼児に対する指針を示した第二版が発行され、いわゆるかぜ症候群に対する、不必要な抗菌薬の投与を抑える事を目標に、急性上気道炎や急性胃腸炎について抗菌薬の適否を記載している。一部の地域では、救急外来や休日診療所を対象とした採用薬の整理や地域に特化したマニュアルの整備による適正使用の推進や、開業医がネットワークを構築し、調剤薬局から処方量データを抽出して各医院にフィードバックする取り組みが始まり成果がみられつつある。その一方で、小児に対する抗菌薬処方の半数は小児科以外の医師による処方であることも明らかになっており、小児科医と薬剤師を軸とした他科の診療医への啓発が重要である。

[講演 2-1]

薬剤師のこれからの医薬品情報管理とDX～小児の事例を中心に～

岡山大学病院 薬剤部

人工知能応用メディカルイノベーション創造部門

神崎 浩孝

情報通信技術 (ICT) や人工知能 (AI) が急速に発達してきている近年、ウェブを介して膨大な情報を素早く入手できる一方で、入手できる情報が増えることで、確度の高い情報へアクセスするには時間がかかることや、入手できる情報が偏っていることが課題としてあげられるようになった。例えば医薬品情報においては、添付文書等オンラベルの情報には素早くアクセスできる一方で、小児に対する使用例など、医療現場で行われている薬の使用実態などの情報は管理、蓄積されていない場合も多い。情報の管理、蓄積方法に関しては、デジタル化やクラウドサービスの発展とともに、完全に囲い込む時代から、共有することで価値を見出す時代へと変貌を遂げようとしている。つまり、デジタルトランスフォーメーション (DX) が加速する時代に突入しており、医薬品情報も例外ではない。

施設独自のデータを整理し、管理する＝データベースを構築するには、ヒト・モノ (技術)・カネといった様々なリソースが必要であることから、構築や維持継続が困難であった施設も多いのではないだろうか。岡山大学病院薬剤部では、問合せ事例や薬学的介入事例といった、院内の事例を収集し、データベースとして管理するためシステムとして、医薬品情報管理システム「AI-PHARMA (アイ・ファルマ)」を開発し (技術提供: 木村情報技術株式会社)、2020年4月より、全国の病院・薬局を対象にシステムの無償提供を開始した。本システムは、データベース構築のプラットフォームとなるシステムであり、これまで施設独自の医薬品関連情報に関するデータベース構築が困難であった医療機関・薬局や、データは収集されているものの利活用に至っていなかった施設に対して便益を提供するものである。本講では、AI-PHARMA と小児に関連した医薬品情報を例に、医薬品情報管理の在り方とDXについて議論を進める。

[講演 2-2]

小児薬物療法における TDM

国立成育医療研究センター薬剤部

齊藤 順平

小児薬物療法において実施される Therapeutic Drug Monitoring (TDM)では、(1) 患児背景・病態がどのように薬物動態に影響するかイメージできる、(2) 治療目標を明確にする、(3) 目標に向かってどのような設計をするのが最適か知っている (助言できる)、(4) 投与設計の結果と新たな患児の変化から再投与設計できる、という4つのステップが重要であると考えられる。特に小児では、成長とともに薬物動態が変化することから、薬物動態に影響を与える因子の定量的 (どれくらい変化しうるか、どの程度影響を与えるか) な理解が必要となる。水溶性の薬剤では、分布容積の変化、腎排泄の薬剤では、腎機能の発達 (新生児では受胎後週数の影響)、肝代謝の薬物では、薬物代謝酵素の発達など、各々の薬剤において薬物動態を規定する因子を知っておくことが薬物治療成功のカギとなると考えられる。また適切に投与計画を立てられるように、治療目標とその設定根拠、目標値 (トラフ値、ピーク値など) を理解しつつ、TDM 実施の理由 (予防、治療、アドヒアランス確認、治療域の設定等) を加味して計画を立てる必要がある。目標・参考血中濃度域など基本的な目標値は、成人と異なるというエビデンスはなく、成人で行われる TDM と考え方は変わらないが、成人と比較し個体間、個体内変動も大きいことから、より精緻に適切に TDM が行えるよう、患児の状態の情報共有と、薬物動態への理解が重要となってくる。

[講演 2-3]

小児がんに多職種で関わるために知っておきたいこと

国立成育医療研究センター 薬剤部
文 靖子

今や、2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで亡くなるといわれている。しかし、小児・思春期がんに注目するとその罹患率は成人と比較すれば、7,000-10,000人に1名程度と非常に少なくまた治療も専門医療機関に集約され治療することが多いため、なかなか治療中の患児と対峙する機会はないかもしれない。

小児がん患者は、1960年代では治癒が望める患者は少なく、治療の最適化を目指し治癒可能な治療体系を組み立てることに専念してきた。その結果、治療は目覚ましく進歩し現在では、7-8割近い小児がん患者の治癒が望めるようになってきた。米国では30人に1名はがん経験者であるという報告もあり、国内においても20人に1名はがん経験者という報告もある。そのため、小児領域では、「救命」に目を向ける時代から、その後の人生も支える治療に変化してきた。つまり、根治患者が増えたことで、がん経験者に気付かないうちに接している可能性も十分にある。

特に成長期にがん治療をする必要がある患者では、患児が治癒した後の人生を考慮した上で治療選択肢を考え患者家族と検討を重ね意思決定を支援するよう努める必要がある。小児・思春期がん患者が、その子らしい人生を歩み、成長、発達を経て成人し、就職や恋愛、結婚・・・とライフステージに応じた支援は大切である。また、がん経験者が相談する医療者は必ずしもがん治療をした施設ではない可能性もある。治癒しているとはいえ、既往に「小児がん」と聞くと症例経験の乏しい施設では戸惑うことも少なくない。しかし、治癒し成人となった小児・思春期がん経験者は、一般診療のために来院・来局することも今後増えてくることが予測される。今回のセッションでは、小児がん治療中における注意すべき点や治療が終えた小児がん経験者に対するサポートや晩期合併症について話をしていきたい。

[講演 2-4]

小児アレルギー疾患のセルフケアと薬物療法

群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野

滝沢 琢己

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎は、小児アレルギー疾患の代表的疾患である。小児期における有症率は、少ないものでも5%前後、アレルギー性鼻炎においては30%とする報告もあり、小児医療においては大きな位置を締める重要な疾患群であると言える。食物アレルギー以外は、慢性炎症をその病態に共通して有しており、治療戦略の骨子は、吸入ステロイドを中心とした抗炎症薬による慢性炎症の制御であるといえる。薬剤の投与は、気道、皮膚、鼻粘膜などの局所に加えて、内服による全身投与を組み合わせる。特に、局所への薬剤投与には、それぞれ特有のテクニックが必要である。更に、小児期にはアレルギーマーチと称される現象が認められ、多くの患者が複数のアレルギー疾患を抱え、局所投与も複数箇所へ渡ることが多い。このようなことから、小児アレルギー疾患の薬物療法をマスターし適切に行うことは、患者にとって非常に大きな重荷となっているといえる。また、薬物療法以外にも、抗原の回避、皮膚の保湿、保護、運動の工夫など疾患の増悪を予防するために様々な対策が疾患毎に必要なになる。このためには、まずは患児とその保護者に疾患について十分に理解してもらい、治療の意義に納得してもらった上で、必要なセルフケア、薬物療法の手技に習熟してもらう必要がある。医療者側も、患児と保護者の治療における肉体的・精神的負担について十分に理解・共感して指導教育に当たるべきである。日本小児臨床アレルギー学会の小児アレルギーエデュケーター制度は、小児アレルギー診療において、患者と医師の関係だけでは不十分になりがちな治療を多職種連携で支えるための仕組みであるといえる。本発表では、小児アレルギー診療の全般的な解説を行い、その課題を明らかにしたい。そして、アレルギーデューケーターを含む多職種連携による診療の実例を挙げて、その効果について評価したい。

[講演 2-5]

コロナとその小児患者の診療を俯瞰する

静岡厚生病院 小児科

田中 敏博

2020年1月、「中国の武漢というところで怪しげな感染症が新たに発生したらしい」という情報が届きました。我が国における新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19。以下、コロナ) の騒動の始まりとして、横浜港に停泊したクルーズ船の連日の報道が記憶に残るところです。以来、あっという間の一年間でした。

この間、そんなことあり得ないだろう、二度とないだろうという事態を、世界中が経験し、引き続き予断を許さない状況です。ワクチンの開発および実際の接種が進んでいますが、まだまだその実力は不透明であると言わざるを得ません。

今もってニュースにならない日はないコロナですが、メディアや政治家や一部の国民が大騒ぎするように、かかってはならない恐ろしい感染症なののでしょうか？ 現在なされている様々な対策は適切なものなののでしょうか。このままの対応を続けていてよいのでしょうか？

コロナの騒ぎが始まってから半年以上、私はコロナの患者を診療する機会がなく、手探りでコロナという感染症のことを想像するしかありませんでした。しかし、2020年10月末以降、2021年3月初旬の今日までに、コロナと診断され、自宅または宿泊所療養となった、すなわち軽症または無症状の、小児 (0歳～中学生) 46人、高校生以上の大人30人、それらのご家族である濃厚接触者34人に、初回対面診療の後、遠隔診療という形で毎日対応する機会を当科で得ました。それにより、実際の患者の診療に基づく実感、手ごたえを持ってコロナを考えることが、今ではできるようになりました。

ここまでの実情と、私自身の診療経験を踏まえた上で、コロナという感染症を俯瞰してみたいと思います。

[講演 2-6]

小児用製剤の課題と展望

昭和大学 薬学部 基礎医療薬学講座 薬剤学部門
原田 努

5歳になるお子様をがんで亡くされたある母親に、闘病中に薬がうまく飲めなくて服薬に毎回1時間以上を要し、ベッドの上で泣きながら親子で苦勞したと伺ったことがある。小児用製剤なのに味が悪い製品もあるが、小児が服用する薬剤はそもそも小児用製剤がないことも多い。成人用の製剤を潰すなり溶かしたものであれば、大人が知らない酷い味であることは想像に難くない。小児にとって薬の味や飲みやすさは、服薬できるかどうかに関わる重要な問題であり、極端に言えば薬効と同等の意味があるといえるが、なぜ小児用製剤の開発は進まないのであろうか？メーカーにとっては、苦い薬の味を改善しつつ用量調節が可能な小児用製剤の設計は技術的ハードルが高いが、それ以上に治験が難しく経済的インセンティブがほとんどないことが問題である。さらに、そもそもの薬剤が、何人の患児においてどの程度問題で、どう改善すれば受け入れられ、小児用製剤を上市すれば成人用と合わせて2剤形採用されるのかなど、不確定な要素があまりに多すぎるのが問題解決を難しくしているといえる。

令和元年に成育基本法が施行され、成育医療等基本方針に「小児用薬剤の開発」が盛り込まれた。さらに翌2年には改正薬機法が施行され、医療上のニーズが著しく充足されていない「特定用途医薬品」として、小児の用法用量および剤形追加に対する助成や優先審査が行われることとなり、小児薬に注目が集まりつつある。欧州では2007年、米国では2012年から、新薬開発において小児薬の開発計画を提出することが義務となり、小児の適応外使用を80%から50%まで減少させ、小児製剤の開発も進んでいる。しかし、国内の医薬品において小児の効能・効果、用法・用量が添付文書に記載されている薬剤は未だ約30%で、小児用製剤は非常に少ないのが現状である。本講演が小児薬の問題を少しでも解決する動機やヒントになればと考えている。

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地

回数	開催年月	開催地	会長	所属
1	昭和49年(74年)8月	層雲峡	吉岡 一	旭川医大小児科
2	50年(75年)8月	旭川	吉岡 一	旭川医大小児科
3	51年(76年)8月	旭川	吉岡 一	旭川医大小児科
4	52年(77年)8月	旭川	吉岡 一	旭川医大小児科
5	53年(78年)5月	東京	吉岡 一	旭川医大小児科
6	54年(79年)10月	東京	伊藤 隆太	東邦大薬理学
7	55年(80年)11月	久留米	山下 文雄	久留米大小児科
8	56年(81年)11月	東京	小林 登	東京大小児科
9	57年(82年)7月	東京	福山 幸夫	東京女子医大小児科
10	58年(83年)7月	札幌	吉岡 一	旭川医大小児科
11	59年(84年)9月	名古屋	藤本 孟男	愛知医大小児科
12	60年(85年)10月	熊本	松田 一郎	熊本大小児科
13	61年(86年)8月	高松	大西 鐘壽	香川医大小児科
14	62年(87年)9月	大阪	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	神戸	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3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, 入江 徹美, 伊藤 真也, 伊藤 秀一, 伊藤 進,
伊藤 直樹, 岡崎 薫, 岡田 仁, 勝沼 俊雄, 河田 興,
日下 隆, 近藤 昌敏, 齊藤 順平, 佐藤 淳子, 清水 啓道,
瀧谷 公隆, 竹内 正宣, 田中 敏博, 中川 雅生, 中村 公俊,
中村 秀文, 平野 慎也, 富家 俊弥, 三浦 大, 宮地 泰士,
松倉 誠, 山谷 明正, 山本康次郎, 山元 俊憲

(敬称略)

以上29名

抄録掲載撤回・受賞辞退のお知らせ

この度、発表者からの申し出および共同演者全員の同意に基づき、下記の抄録掲載を撤回いたします。また、第46回日本小児臨床薬理学会学術集会における最優秀ポスター賞受賞の辞退を報告いたします。

記

日本小児臨床薬理学会雑誌第33巻1号掲載 抄録撤回

「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

日本小児臨床薬理学会雑誌2020; 33(1): 158

及び,

第46回日本小児臨床薬理学会学術集会における最優秀ポスター賞受賞の辞退

撤回及び辞退の理由

上記抄録の発表が「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」から逸脱（倫理審査委員会の承認及びオプトアウトの実施がなされていなかった）していることが判明したため、演題抄録を撤回し、最優秀ポスター賞受賞を辞退する。

以上より、この演題抄録は削除され、受賞が取り消された事をご報告いたします。

当学会では、今回の事態を厳粛に受け止め、本件及び再発防止のための該当指針の順守について学会員に周知させていただきます。

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誌編集委員長 河田 興

2021年7月8日

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：神戸国際会議場

〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1

開催形式：現地会場（神戸国際会議場）とWEB特設サイトを用いたハイブリッド形式

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

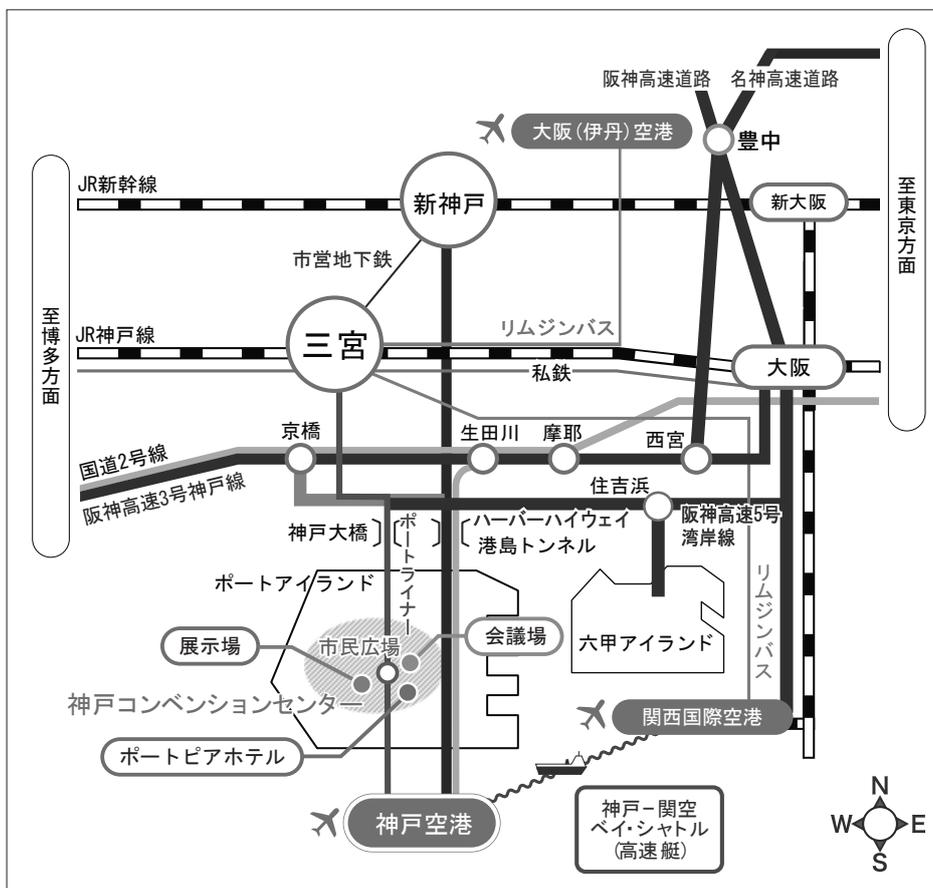
〒541-0042 大阪府大阪市中央区今橋4-4-7 京阪神淀屋橋ビル2階

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かんがえる

【会場案内図】



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-m@kagawa-u.ac.jp

〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川大学医学部小児科学講座内

日本小児臨床薬理学会編集室

電話：087-891-2171 ファクシミリ：087-891-2172

8. 著者校正

著者校正は原則として初稿のみとする。校正は印刷ミスのみについて行い、本文図表の大幅な変更は認めない。

9. 掲載料・別刷

掲載料は抄録については無料とする。その他については別に定める。別刷は希望があれば作成するが、その料金については著者負担とする。

10. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、本学会に帰属する。

11. 利益相反

利益相反に関しては、日本小児科学会が定める「利益相反に関する規則」(2017年7月30日施行)に則り、投稿時に有無について開示する。

執筆要項

1. 様式

- 1.1 原著論文の形式は表紙、要旨、本文(緒言、対象と方法、結果、考察、結論)、利益相反、著者役割、謝辞、文献、図説明文、表、図の順とする。
- 1.2 総説は、対象と方法、結果、考察などを除いて原著論文に準ずる。
- 1.3 短報も原著論文に準ずる。編集者へのレターでは特に指定の書式は定めない。
- 1.4 表紙に論文題名(英文併記)、著者名(英文併記)、所属(英文併記)を記載し、最後に著者の住所、電話番号およびE-mailアドレスを明記すること。著者の所属が複数の場合は上付き数字を著者名の後に付す。
- 1.5 要旨は和文なら400字以内、英文なら250語以内で、キーワード(論文題名にない単語で日本語もしくは英語で5語以内)を付ける。
- 1.6 図説明文は図○、またはFig.○とし、その図と説明文だけで内容が理解できるように書く。複数ある場合は本文中の記載順にアラビア数字(1, 2, …)を添える。これらには、必ず標題をつけ、必要ならば説明文を添える。
- 1.7 表の場合は上に表○、図の場合は下に図○をいれる。
- 1.8 表及び図はそれぞれ1点を1ページずつ添付する。いずれも鮮明な原図であること。表は完成形で作成する。

2. 原稿の記載

- 2.1 本文、図表を含めて、原著はA4判用紙12枚(約9600字:本誌刷り上がり6ページ)、総説はA4判用紙16枚(刷り上がり8ページ)、短報はA4判用紙8枚(刷り上がり4ページ)以内とする。
- 2.2 表、図は原則としてそれぞれ1点をA4判用紙0.5ページとみなす。
- 2.3 要旨、本文中に略語を用いる場合には、初出でその旨明記する。アルファベットであればフルスペリング、日本語訳などを記載する。
- 2.4 数字、記号は半角文字を使う。
- 2.5 人名は原則として原語を用い、実験動物名は片カナで書く。
[例] ラット、モルモット、ウサギ
- 2.6 日本で医薬品として認可され販売されている医薬品名は一般名(JANまたはINN)を用いる。塩の表示は必須としない。未発売の薬品名は原則として英米綴りの一般名を用い、普通名詞扱いとする。商品名の記載が必要ならば、最初に一般名が書かれたときに、括弧内に登録商標表示Rまたは®で示す。
[例] プラバスタチン(メバロチン錠®)
- 2.7 薬物動態パラメータ記号は、原則としてEur J Clin Pharmacol 1988; 35: 1-7.に記載された表記法に準ずる。
- 2.8 度量衡などの単位、投与経路などは原則として英文略称を用いる。
[例] mm, cm, mL, dL, L, g, kg, sec, min, h, Wk, Yr, LD50, N/10, PO, IV, SV, IM, IP, T1/2, Vd

3. 著者の論文作成の役割を記載する。

[例](著者名)は研究の着想と企画、データの取得、分析、解析に実質的な貢献をし、論文の知的内容を執筆(改訂)し最終版を承認している。

4. 利益相反(Conflict of Interest: COI)として、必要事項を以下の例を参考にして記載する。

4.1 開示すべき利益相反がない場合

[例] 発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

4.2 開示すべき利益相反がある場合: 著者名と開示する内容を記載する。

[例] 発表内容に関連し、開示すべき利益相反を以下に示す。

1. 役員・顧問：あり（著者名, XX 製薬）
2. 株保有状態：あり（著者名, XX 製薬）
3. 特許使用料：あり（著者名, XX 製薬）
4. 講演料・原稿料：あり（著者名, XX 製薬）
5. 受託研究費・共同研究費・奨学寄付金：あり（著者名, XX 製薬）
6. 寄付講座所属：（著者名, XX 製薬）

5. 文献の記載

- 5.1 文献は本文該当部の右肩に上付きで、引用順に番号を片括弧付きの算用数字で記し、本文最後の文献の項に1件ごとに算用数字で記す。
- 5.2 著者名は6人以下なら全員を記す。7人以上のときには、3名まで記載し、“著者名, 他”, “著者名, et al.”とする。著者と著者の間にはコンマを入れる。外国人著者名の姓と名の間にコンマを入れず、イニシアルには省略記号（ピリオド）をつけない。
- 5.3 雑誌名は和文誌では日本図書協会編「日本医学雑誌略名表」、英文誌はIndex Medicus採用の略誌名を用いる。
- 5.4 書式は雑誌では著者名, 表題, 雑誌名 年号（西暦）；巻：通巻頁（始め-終わり）. , 単行本では著者名, 引用箇所, 表題（必要があれば）, 編者, 本の表題, 版数, 発行所, 発行地, 発行年（西暦）；引用頁（必要があれば）
- 5.5 ウェブサイトからの引用の際は、URLとアクセスした年月日を記す。

5.6 凡例

和文献

- 1) 長谷川博司, 古田盛, 栗林俊治, 津田実, 薩川正広, 鈴木基浩, 他. 本邦における放射性同位元素を使用したヒトマスタ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。

〈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 (杏林大学医学部附属病院薬剤部)
2020年 33巻	野原 史勝 (旭川厚生病院小児科)

編集後記

日本小児臨床薬理学会雑誌34巻1号を会員の皆様にお届けいたします。本号は2020年9月25-27日に群馬大学医学部の山本康次郎教授が会長となり開催された第47回日本小児臨床薬理学会学術集会で発表されたものを中心に掲載しました。巻頭言のように、COVID-19感染拡大は学会、学術集会の運営にも大きな影響を及ぼしました。WEBによって自宅、勤務先などで学会参加が可能になることは学会出張が困難な方にとっては朗報ですが、一方、研究成果を発表し、討議し、より多面的な視点や意見を容易に得られる機会がどうしても縮小してしまう点はWEB開催の問題点です。これも新しい生活様式への適応過程の一つなのでしょう。

小児のCOVID-19感染による重症化は今のところないようですが、乳幼児の抱っこなどはRSウイルス同様、家庭や保育施設における感染拡大の要因になっていることでしょう。また、教育における対面授業の制限や、医療系学生の実習の空疎化によって、5年先、10年先の社会には大きな歪が生ずるかもしれません。教育・医療・保健・福祉といった人的資源に依存する仕組み故に生ずる中長期的な影響にも注意して暮らしたいものです。

今号の編集過程では、被験者へのオプトアウト、アイデンティティの攪乱、小児への薬物投与量設定と同意取得など臨床研究報告における倫理面の問題が浮き彫りになりました。学会として取り組まないといけない課題の一つです。

ご多忙の中、原稿のご執筆を賜りました諸先生、少しでも良い論文になるよう査読にご協力いただいた先生方、また学術集会開催にご協力された関係者、雑誌編集にご協力いただいた方々に感謝いたします。

COVID-19に大きな影響を受けたTOKYO2020後の五山送り火の夜に記す

2021年8月 河田 興

日本小児臨床薬理学会雑誌 第34巻第1号

発行日 2021年9月
発行者 中村 秀文
制作 (株)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

自己検査用グルコース測定器

グルテストアクア

高度管理医療機器 / 特定保守管理医療機器

認証番号:301AABZX00059A01 / 製造販売元:株式会社アークレイ ファクトリー



患者さんには
SMBG器

院内測定用 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:13B1X1014400011 / 製造販売元:PHC株式会社



院内使用には
POCT機

それぞれに合った
血糖測定システムを。

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ください。

販売
株式会社 三和化学研究所
名古屋市東区東外堀町35番地 〒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



TEIJIN

Human Chemistry, Human Solutions

患者さんの
Quality of Lifeの向上が
私たちの理念です。



帝人ファーマ株式会社 帝人ヘルスケア株式会社 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

PAD003-TB-2103-1

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/>

183864_A5

生菌製剤
ミヤBM[®]細粒
MIYA-BM[®] FINE GRANULES

生菌製剤
ミヤBM[®]錠
MIYA-BM[®] TABLETS

酪酸菌(宮入菌)製剤

効能・効果、用法・用量、使用上の注意等については
添付文書をご参照ください。

薬価基準収載

Miyarisan 製造販売元
ミヤリサン製薬株式会社

資料請求先：[学術部] 東京都北区上中里 1-10-3
TEL: 03-3917-1191 FAX: 03-3940-1140