

# 日本小児臨床薬理学会雑誌

第35巻 第1号

令和4年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 35 No.1

2022

巻頭言 ..... 平野 慎也

## 投稿論文

3

### ■ 総説

小児臨床薬理学を取り巻く諸問題と小児科医への臨床薬理学・薬物治療学教育の充実に向けた展望

..... 庄司 健介, 中村 秀文 ..... 3

### ■ 原著

小児集中治療室におけるバンコマイシン初期投与量の適正化の取り組み ..... 磯元 啓吾・他 ..... 10

新生児・乳児におけるミダゾラムによる逆説反応発現リスク因子の検討：症例対照研究

..... 櫻井 愛・他 ..... 17

新生児におけるトルバプタンの有効性および安全性の単施設後方視的観察研究

..... 丹沢 彩乃・他 ..... 21

11か月～3歳未満児におけるレボチロキシナトリウム錠の直接内服の検討 ..... 小田洋一郎 ..... 28

アドレナリン自己注射薬使用時に大腿裂創を生じた4歳男児例 ..... 吉浦 真登・他 ..... 34

医薬品添加物に用いられるデンプンと食物アレルギー発症リスクの検討 ..... 平島佳代子・他 ..... 38

神経性やせ症に対して薬学的介入を行い肝機能が改善した1例 ..... 小原 真美・他 ..... 43

小児リウマチ性疾患患者におけるメトトレキサート内服困難に関するアンケート調査

..... 鬼頭 敏幸・他 ..... 51

薬剤耐性（AMR）資材配布企画が地域薬剤師に与えた影響の調査研究：

小児薬物療法研究会でAMR対策に取り組む意義の考察 ..... 大黒 幸恵・他 ..... 56

地域薬剤師による薬剤耐性（AMR）普及啓発活動のための課題の調査研究：

より参加しやすい啓発企画へ向けた考察 ..... 遠藤 美緒・他 ..... 64

## 第48回学術集会講演記録

73

母体・胎児・新生児から子どもの薬をかんがえる ..... 平野 慎也 ..... 75

COVID-19のウイルス学的、医学的、社会的特徴と性質に迫る：

COVID-19を正確に理解する ..... 西條 政幸 ..... 80

発達期における麻酔薬の使用 ..... 濱場 啓史 ..... 86

医師に知っておいてもらいたい薬剤師業務 ..... 富野 浩充 ..... 90

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	135
令和4年論文審査協力者への謝辞	136
第49回学術集会のお知らせ	137
会則	138
投稿規定・執筆要項	140
大西記念小児臨床薬理学会賞	143
編集後記	

[巻頭言]

## 第48回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して

2021年10月23日（土）・24日（日）の2日間、神戸国際会議場において、第48回日本小児臨床薬理学会学術集会を現地およびWeb配信にて開催いたしました。当初は、大阪国際会議場での開催を予定しておりましたが、新型コロナウイルスワクチンの大規模接種センターとなったこともあり、急遽会場を変更しての開催となりました。

今回の学術集会では、成長と発達の段階にある児への薬物療法をあらためて考える場にしたいと思い、メインテーマを「母体・胎児・新生児から子どもの薬をかんがえる」としました。母乳への影響、麻酔薬が発達に与える影響、抗生剤の適正使用、新生児領域での薬物開発の国際連携、小児アレルギー疾患の最新の薬物療法、そしてまた病院薬剤師から医師の処方につながる裏話についての講演もいただき、一般演題およびポスター発表とともに、ご参加いただいた皆様には、非常に充実した内容であったと感じていただけたのではないかと自負しております。

コロナ禍のため、準備においてはいろいろと難しい点もありましたが、幸いにも開催当日は、新型コロナウイルス感染の第5波も落ち着いてきた時期で、緊急事態宣言、飲食店の時短営業も解除された直後で、2日間でおおよそ700名の方に参加していただくことができました。

多くの方々にご指導・ご協力をいただき、おかげをもちまして、無事に開催できましたこと、あらためて御礼申し上げます。誠にありがとうございました。

子どもに関わるすべての皆様に“子どもの薬”について今一度目を向けていただき、今後の小児薬物療法の発展のために少しでもお役に立つことができましたら幸いです。

日本小児臨床薬理学会の今後ますますのご発展を祈念しております。

第48回日本小児臨床薬理学会学術集会

会長 平野 慎也



## [総説]

小児臨床薬理学を取り巻く諸問題と小児科医への  
臨床薬理学・薬物治療学教育の充実に向けた展望庄司 健介<sup>1)</sup>, 中村 秀文<sup>2)</sup>

- 1) 国立成育医療研究センター小児内科系専門診療部感染症科  
2) 同研究開発監理部開発企画主幹

## 要旨

小児には成長・発達の要素があり、その薬物動態は成人に比べて複雑である。頻回の血中濃度採血は小児では困難なことが多く、小児薬物動態に関するデータは不足している。そのため、用量不足で効果が不十分であったり、逆に過剰な用量のため副作用が強くなり出たりすることもある。また、小児用剤形がない薬も多く、適切な剤形の検討も必要である。さらに、適応外使用されている医薬品も多い。適切に小児医薬品開発を行うためにも、また患者の状況に合わせて適切な薬剤を選択し適切な投与量・投与間隔で投与するためにも、臨床薬理学的知識は必須であるが、小児科医に対して臨床薬理学・薬物治療学に関する教育が十分に実施されていない。例えば小児科専門医の到達目標には臨床薬理学に関する項目が記載されていない。このような現状を改善していくためには、今後、この分野における臨床薬理学教育を充実させていくことが必要である。

キーワード：薬物動態学, 薬力学, 臨床薬理学, 添付文書, 適応外使用

## 緒言

「小児は大人のミニチュアではない」という表現が、医療現場ではよく用いられる。これは小児は特殊であり、大人用の医療をそのまま小児にもち込んでうまくいかないことが多い、という意味である。これは一部正しく、一部間違っていると感じている。例えば筆者（庄司）の専門である小児感染症領域で考えてみると、感染症診療の原則は成人も小児も同じである。これは丁寧に問診、診察をし、病歴や身体所見から感染臓器を絞り込み、起因菌を推定し、治療を決定するというプロセスである。一方で抗菌薬の薬物動態やそれに基づく投与量・投与間隔は成人と小児で大きく異なり、単純に成人用の投与量を体重換算で小児に当てはめるだけではうまくいかない。このように、成人と小児のどこが一緒で、どこが異なっているのかをしっかりと認識することは、小児に良

い医療を提供するうえで重要なポイントである。患者の状況に合わせて必要な薬剤を選択し、投与するというのはわれわれ医師が日常的に行っている医療行為である。そして、その薬剤の効果を最大化し、副作用を最小化するためには、患者の状況に合わせて適切な用法・用量を選択する必要がある。それを確実に行うためには臨床薬理学的な知識が必要であり、薬物動態が成人とは異なる小児を対象としている小児科医にとっては、その重要性はきわめて大きい。また、研究面では、薬物動態研究を実施する場合にも、臨床試験の立案で投与設計を行うにあたって臨床薬理学に関する知識は必須である。それにもかかわらず、小児科医に対しての臨床薬理教育が十分に行われておらず、小児科医の臨床薬理学の知識は必ずしも十分ではない。そこで本稿では、小児臨床薬理学を取り巻く諸問題について概説し、小児科医に対する臨床薬理教育の現状と、今後の展望について私見を述べる。

## 小児の臨床薬理を取り巻く諸問題

## 1. 小児の薬物動態の特徴

小児と一言でいっても体重が400 g程度しかない早産・超低出生体重児から、体重が80 kg以上ある思春期年齢の児まで、われわれ小児科医が対象とする範囲は幅広い。その薬物動態の特徴は、低年齢ほど成人からの差が大きいため、小児のなかでも新生児はとくに特殊な領域である。乳児、幼児期、学童期を経て、思春期に至るころにはほぼ成人と同じ薬物動態と考えてよい。薬物動態に関連する因子として Absorption: 吸収, Distribution: 分布, Metabolism: 代謝, Elimination: 排泄 (ADME) があるが、これらはすべて成長・発達の影響を受けるため小児の薬物動態は成人よりも複雑である (図1)<sup>1, 2)</sup>。例えば、内服抗菌薬の吸収に大きな影響を与える胃酸 pH は生後すぐには中性であり、その後徐々に酸性度を増し<sup>3)</sup>、ペニシリン系内服抗菌薬の吸収に影響を与える。他にも、とくに水溶性薬物の分布容積に影響を与える総体重に占める水分量の割合は、生後すぐの新生児では約80%であるが、加齢に従い徐々に低下し、12歳の時点ではほぼ成人並みの約60%程度となる<sup>4)</sup>。このため、水溶

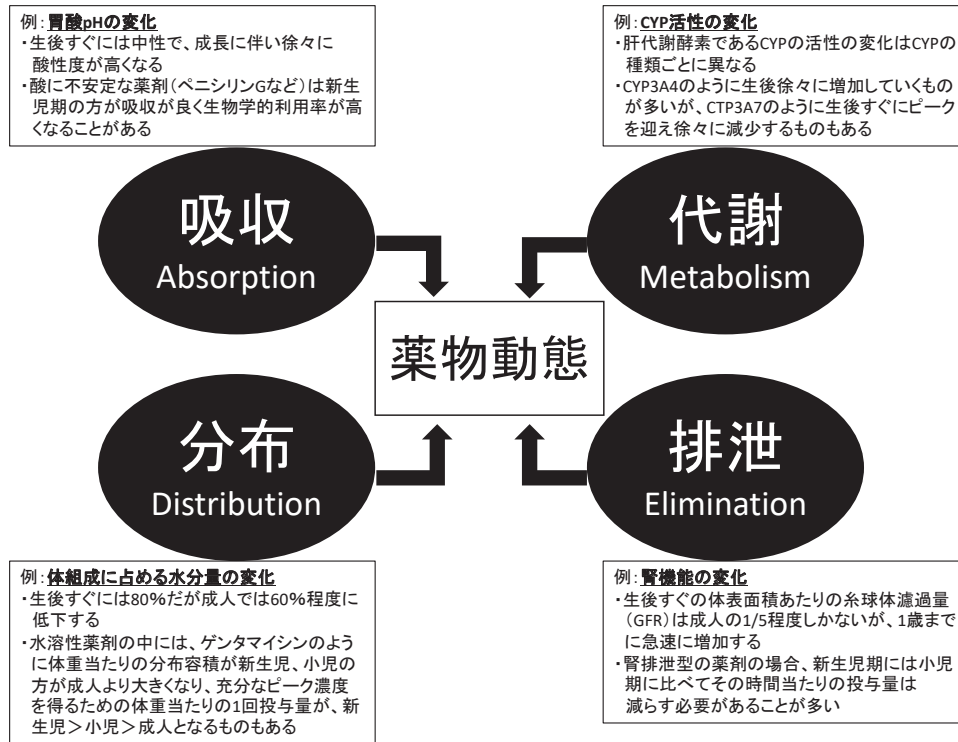


図1 薬物動態に関わる因子と年齢による変化の例

表1 新生児の抗菌薬投与量の日齢による違い

	体重≤2000g		体重>2000g	
	生後日数≤7日	生後日数 8-28日	生後日数≤7日	生後日数 8-28日
アンピシリン	50mg/kg×2	75mg/kg×2	50mg/kg×3	50mg/kg×3
セファゾリン	25mg/kg×2	25mg/kg×2	25mg/kg×3	25mg/kg×3
セフォタキシム	50mg/kg×2	50mg/kg×3	50mg/kg×2	37.5mg/kg×4

性薬剤の中には体重当たり同じ量で投与すると、その最高血中濃度が年少児のほうが低くなるものもある。ピーク血中濃度が効果と関連するアミノグリコシド系抗菌薬は、新生児のほうが年長児や成人より体重当たりの1回投与量（総投与量ではない）が多く設定されているのはこの理由による<sup>5)</sup>。他にも、腎排泄型の薬剤の排泄に大きな影響を与える腎機能については、例えば糸球体濾過量（glomerular filtration rate: GFR）は生後すぐでは成人の1/5-1/10程度であるが、生後最初の数週間でそこから2倍程度になる<sup>1, 6)</sup>。これは、新生児では年長児に比べて腎排泄型の薬剤の1回投与量を減らす、または投与間隔を伸ばす必要があることを示している。また、βラクタム系抗菌薬のように、腎排泄型でかつ半減期が比較的短い薬剤では、生後すぐの状況に適した用法・用量をそのまま継続しているといずれ不十分な血中濃度となってしまうことがある。実際に多くの抗菌薬で、生後7日目

以内に比べて、生後8日目以降では投与回数を増やすことが推奨されている（表1）<sup>5, 7)</sup>。代謝・排泄の発達による変化により、小児と成人で投与量が違う薬も多くある。例えばバンコマイシンの成人患者に対する初回治療薬物モニタリング（Therapeutic drug monitoring: TDM）までの推奨維持投与量は20 mg/kg 1日2回（40 mg/kg/日）であるが、小児期には15-20 mg/kg 1日4回（60-80 mg/kg/日）と、体重当たりの腎排泄能が高い小児期のほうが高く設定されている<sup>8)</sup>。他にも、肝臓における薬物代謝酵素であるシトクロームP450（CYP）の活性はその種類により年齢による変化が異なることが知られている。CYP3A4のように生後徐々に増加していくものが多いが、CYP3A7のように生後すぐにピークを迎え徐々に減少するものもある。このように小児の生理学的発達に関する知識は新生児、小児に効果的な薬物療法を行ううえで重要である。

小児臨床薬理学の概要については中村の総説にまわっている興味のある方はぜひ読んでいただきたい<sup>9)</sup>。

## 2. 小児用剤形の問題

小児に対する効果的な薬物療法を実施するためには適切な剤形の選択も重要である。経口投与の場合、成人では多くの場合で錠剤、またはカプセル剤を選択すればよい。しかしながら発達の過程にある小児(とくに乳幼児、新生児)では、錠剤またはカプセル剤の内服ができないことも多く、散剤、液剤など、その子の発達過程と嗜好に合わせた剤形の選択が必要となる。本邦では小児用製剤がない薬剤も多く、医療現場では剤形変更によって対応していることが多いが<sup>10)</sup>、剤形変更では吸収率に影響が出たり、味の面で内服が難しくなったりとさまざまな問題が生じる可能性がある。例えば、小児においてメキシリン耐性黄色ブドウ球菌の治療に使用されることがあるクリンダマイシンは、欧米では小児に使用可能な液剤が利用可能であるが<sup>11)</sup>、本邦では内服薬はカプセル剤しかない<sup>12)</sup>。本剤を脱カプセルするとその苦みのために小児に内服されることは実質困難であり、点滴製剤での治療継続が必要となり入院が長期化することもある。これらの例からもわかるように、可能な限り小児を対象とした剤形の開発を実施することが望ましく、例えば欧州の小児用製剤開発のガイドラインでは、開発時点で小児が内服しやすいように薬剤のにおい、味などに配慮すべきことが記載されている<sup>13)</sup>。一方で本邦では小児用製剤開発に関する法令やガイドラインがなく、また採算性の面でも製薬企業に不利なことが多く、小児用製剤開発の大きな課題となっている。その中で筆者の所属する国立成育医療研究センターでは、製剤ラボを立ち上げ、製薬会社との共同研究が進められている<sup>14)</sup>。最近ではこの製剤ラボでの予備検討の結果を踏まえ小児に内服しやすいバクタ®配合錠のミニタブレットが開発され、市販が開始された<sup>15)</sup>。今後もこのような取り組みを加速していく必要がある。このように小児患者に対して適切な剤形選択を行うためにも、小児の成長・発達について正しく理解し、薬の溶出や吸収のみならず子どもの受容性・服用性についても適切な評価をする必要がある。

## 3. 小児の適応外使用についての課題

適応外使用とは、添付文書上で承認を受けている効能、効果以外を目的とした使用、あるいは添付文書上で禁忌とされている適応への使用のことである。小児で一般的に使用されている薬剤でも、添付文書上に小児適応が記載されていないことは多い。2001年4月から2015年3月の期間中に本邦で承認された1125の薬剤のうち、277(24.6%)の薬剤にしか小児適応が記載されていなかったと報告されている<sup>16)</sup>。欧米では、成人での医薬品開発

時に小児における開発を要請する権利を規制当局に与え、また製薬企業側にも小児医薬品開発に関するインセンティブを与えることで小児医薬品開発の促進を図ってきており<sup>17-20)</sup>、小児の適応外使用は減少し、新薬開発数も増加している<sup>21)</sup>。一方で本邦ではこのような取り組みが遅れており、小児の適応外使用はいまだ大きな問題である。厳密には適応外ではないが、添付文書上に「小児での安全性は確立していない」と記載されている、また小児の用量の記載がない、などの小児類用薬も多い。このような問題を解決するためにも、産官学が一体となった協力体制のもとで小児医薬品開発・評価を進めていく必要がある。その中で大きな役割を果たすと思われるのが、小児臨床薬理学の十分な知識をもった小児科医の存在である。次項でも述べるが、小児を対象とした薬物開発・治験を行う際には小児の成長・発達に伴う薬物動態の変化に深い理解をもつ専門家の参加が不可欠である。小児の治験は、先行して行われた成人の治験の結果を元に設定されることが多いが、成人の治験スケジュールをそのまま小児に適応しても上手くいかないことが多い。例えば、薬物動態を明らかにするための血中濃度採血については、成人で行われるような1人の患者からの頻回採血は、小児においては困難なことが多い。これは体格が小さく循環血液量が成人よりも少ないことに起因する採血量の制限、採血時に泣いて暴れてしまったり血管が細く採血が難しい等の採血手技の困難さ、保護者が自分の子どもが研究のために何度も針を刺されるということに対して抵抗を感じるなど、複数の因子が関わっている。また、適切な投与量の探索においても、成人の投与量を単純に体重当たりで換算し減らしただけではその薬剤のポテンシャルを十分には引き出せないことが多い。実際に筆者も、製薬会社から提示された小児治験の案が小児では実施不可能と思える内容であり、確認してみるとその案を作成したメンバーの中に小児に詳しい医療従事者が参加していなかったという経験している。小児科医は小児医療のプロであり、小児の成長・発達の変化に精通している。その小児科医が臨床薬理学について薬剤師や薬物動態の専門家と共通言語で話すことができる程度の知識を身に付けることができれば、小児用医薬品開発についても大きな力を発揮できると考えられる。

## 4. 小児薬物動態研究の現状と課題

前項でも述べたように、小児薬物動態研究は成人に比べると実施のハードルが高く、そのデータは現状では十分にあるとは言い難い。現在、小児には造血幹細胞/固形臓器移植や、血液濾過透析/体外式膜型人工心肺など、さまざまな高度先進医療が提供されているが、これらの患者は、通常の患者と比べて異なる薬物動態を呈する可能性があり、標準的な投与設計では十分な薬剤曝露を達

成できているという保証はない。例えば、庄司らは小児肝移植後の患者ではバンコマイシンについて標準的な抗菌薬投与量では十分な抗菌薬曝露が達成できない可能性を報告している<sup>22)</sup>。他にもECMO使用中の患者ではメロペネムの薬物動態が通常とは異なり、十分な薬物曝露を達成するためにはより高用量または長時間投与が必要な可能性があるといったことも報告している<sup>23)</sup>。このように、小児、その中でも特殊な薬物動態を示す可能性のある患者集団では、その集団に対する薬物動態研究を実施すべきであるが、治験であれ、臨床研究であれ、小児における薬物動態研究の困難さは先述の通りである。これを乗り越えるための1つの手法として注目されているのが母集団薬物動態解析である。これは、個々の患者から得られるデータをまとめ、患者母集団全体における特徴を解析するための方法論である<sup>24)</sup>。従来の手法と異なり、母集団薬物動態解析では1人の患者あたりの採血点は最低1点からでよく、また採血タイミングも個々の患者で一致している必要はなく、むしろバラついての方が望ましい。この特性から、1人の患者から頻回の採血の実施が現実的には難しい小児の薬物動態研究を実施するのに適した方法であると考えられている(図2)。また、母集団薬物動態解析法ではそれにより構築された薬物動態モデルを使ったシミュレーションを実施することも可能である。臨床面では個々の患者に適切な投与設計を行うことができ、研究面においては頻回採血が難しいさまざまな条件下での投与後の血中動態の予測に利用することができる。例えば治験の際に、先行して実施された成人のデータを用いたシミュレーションを実施し、小児治験の際の初期投与量を決定するために活用できる。図3にシミュレーション活用の利点を示した。実際に日米EUの規制当局はそれぞれ母集団薬物動態解析に関するガイドラインを出しており、その積極的な活用を推奨している<sup>25-27)</sup>。このように母集団薬物動態解析は小児の臨床、研究、治験において大きな可能性を秘めた手法であるが、その実施には高度な専門的知識と技術を要する。この母

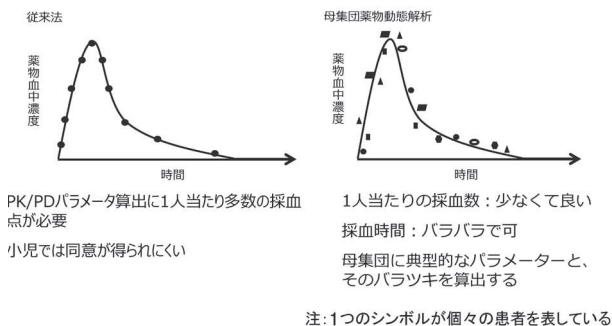


図2 薬物動態解析における従来法と母集団薬物動態解析の比較

集団薬物動態解析が実施可能な人材をいかに養成するか、ということも小児臨床薬理の発展と薬物治療の最適化を考えるうえで重要な課題である。

## 小児科医に対する臨床薬理学・薬物治療学教育の現状

### 1. 医学部での教育

日本の医学部は6年制であり、一般的には1-2年目で基礎教養科目学び、2-3年目に基礎医学を、3-4年目に臨床医学科目を学び、4年目以降に病院での臨床実習が行われる。医学部教育において、大学ごとのカリキュラムのうち、すべての大学で共通して取り組むべき内容を抽出、体系的に整理したものが「医学教育モデル・コア・カリキュラム(平成28年度改訂版)」である<sup>28)</sup>。この中で薬物治療に関しては「薬物治療の基本原則」という項目にまとめられており、その内容を表2に示した。それをみるとわかるようにかなり多くの項目が網羅されており、小児に関連する内容としても「⑨年齢や臓器障害に応じた薬物動態の特徴を考慮して薬剤投与の注意点を説明できる」との記載があり、一見十分にみえる。しかしながら実際には臨床に即した臨床薬理学・薬物治療薬を学生に十分に教えている大学は少ない。また、学生時代には自分が主体的に患者に薬剤を処方するというのではなく、教科書的な知識と臨床現場での必要性をリンクさせることは難しい。そこで、実際の現場での臨床薬理学教育も重要となってくる。

### 2. 初期研修医、小児科後期研修医の教育

医学部卒業後の進路としては、2年間各診療科をローテーションする卒後臨床研修を行ったのち、それぞれの専門に分かれた後期研修を3年間行うのが一般的であり、この5年間で医師としての基礎が形成される。卒後臨床研修での到達目標については厚生労働省のウェブサイト公開されている<sup>29)</sup>。ここにはII. 経験目標のA. 経験すべき診察法・検査・手技 (5) 基本的治療法という項

・現実には難しいさまざまな条件下での投与設計を試すことができる

患者側	投与設計
<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢</li> <li>腎機能</li> <li>性別</li> <li>人種差</li> <li>病態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与量</li> <li>投与間隔</li> <li>投与速度</li> <li>投与期間</li> </ul>

臨床面：特定の患者における投与設計  
研究面：臨床試験を企画する際の投与量の設定。他国のデータを国内に外挿する場合など

図3 シミュレーションの利点



表2 コア・カリキュラムに記載されている薬物治療の基本原則の内容

<p>ねらい：診療に必要な薬物治療の基本（薬理作用、有害事象、投与時の注意事項）を学ぶ。</p> <p>学修目標：</p> <p>①薬物（オピオイドを含む）の蓄積、耐性、タキフィラキシー、依存、習慣性や嗜癖を説明できる。</p> <p>②主な薬物アレルギーの症候、診察、診断を列挙し、予防策と対処法を説明できる。</p> <p>③薬物によるアナフィラキシーショックの症候、診断、対処法を説明できる。</p> <p>④各臓器系統（中枢・末梢神経、循環器、呼吸器、消化器、腎泌尿器、血液、内分泌等）に作用する薬の薬理作用、適応、有害事象、投与時の注意事項を説明できる。</p> <p>⑤抗微生物薬の薬理作用、適応、有害事象、投与時の注意事項を説明できる。</p> <p>⑥抗腫瘍薬の適応、有害事象、投与時の注意事項を説明できる。</p> <p>⑦麻酔性鎮痛薬・鎮静薬の適応、有害事象、投与時の注意事項を説明できる。</p> <p>⑧主な薬物の有害事象を概説できる。</p> <p>⑨年齢や臓器障害に応じた薬物動態の特徴を考慮して薬剤投与の注意点を説明できる。</p> <p>⑩薬物動態的相互作用について例を挙げて説明できる。</p> <p>⑪処方箋の書き方、服薬の基本・アドヒアランスを説明できる。</p> <p>⑫分子標的薬の薬理作用と有害事象を説明できる。</p> <p>⑬漢方医学の特徴や、主な和漢薬（漢方薬）の適応、薬理作用を概説できる。</p> <p>⑭ポリファーマシー、使用禁忌、特定条件下での薬物使用（アンチ・ドーピング等）を説明できる。</p>
--

目に「薬物の作用，副作用，相互作用について理解し，薬物治療（抗菌薬，副腎皮質ステロイド薬，解熱剤，麻薬，血液製剤を含む。）ができる」と記載されている。しかし，この内容について体系的に学ぶ機会があるというわけではなく，実際の現場では先輩医師から口伝という形で実際にon-the-job trainingとして学んでいるというのが現実である。また，C. 特定の医療現場の経験という項目には（4）周産・小児・成育医療という項目があり，こちらには「周産期や小児の各発達段階に応じて適切な医療の提供ができる」と記載はあるものの，こちらについても臨床薬理学に特化した内容はなく，卒後臨床研修で小児科をローテートする1-3ヵ月程度の期間中に，それについて深く学ぶことは難しい。さらに，小児科における後期研修については，日本小児科学会がその分野別到達目標を策定しているが，小児保健や成長・発達，栄養などの総論的項目に並んでアレルギー，感染症などの各論的内容が並んでいるものの，残念ながら臨床薬理学に関する項目は現在のところ含まれていない<sup>30)</sup>。庄司は小児科後期研修終了後しばらくしてから米国に薬物動態研究を学ぶために留学したが，その際に約半年ほど留学先のカリフォルニア大学サンディエゴ校の薬学部で講義と実習に学生と共に参加する機会があった。ここでの体験は自分にとって衝撃的で，自分がそれまでいかに薬剤そのものや薬物動態について理解しないまま薬を処方していたかについて痛感させられた。もちろん，医

師が臨床薬理学や薬物動態学について薬剤師と同等の知識をもつことは難しいが，ある程度のレベルに到達することで，薬剤師と共通言語を用いた議論ができるようになる。私自身も，留学から帰国後，薬剤師と積極的なディスカッションができるようになり，自身の臨床プラクティスが大きく改善した実感を得ている。このような経験を通じて，現状の医師に対する臨床薬理学教育の不足と，今後，この問題を解決していくために活動していくことの重要性を認識した。

### 小児臨床薬理学・薬物治療学教育の充実にむけた展望

最後に，現状を踏まえたうえで，今後どのように充実させていけばよいのかについて考えてみたい。実現が難しいことも含まれているかもしれないが，それも含めて今後の議論のきっかけになればと願う。まず初期臨床研修期間中には，到達目標に記載されている項目を体系的に学ぶ機会が提供されるべきではないかと考える。例えば生物学的利用率，クリアランス，分布容積，Time above MIC，Area Under the Concentration-Time Curve (AUC)，C<sub>peak</sub>などのPK/PD関連パラメーターの意味についてはこの段階で押さえておきたい内容である。これらについて学ぶ機会を例えばe-learningで設けることができれば，全国の初期研修医に均質な教育を提供することができる。より重要になってくるのは後期研

修以降での教育である。小児科後期研修医には、臨床薬理学に関わる小児の発達特性を理解し、それに合わせた効果的な処方ができるようになってほしい。そのためにはまず小児科医の到達目標に小児臨床薬理学に関する項目が入るべきではないかと考える。現在、医師向けの臨床薬理学に関する教育コンテンツについては、日本小児科学会、日本臨床薬理学会、小児臨床薬理学会などがそれぞれ個別に活動をしているが、例えばそれぞれの学術集会で臨床薬理学に関するコラボレーションセミナーを開催するというのはどうだろうか。また、その内容を録画したものを学会のウェブサイトに掲載し、オンデマンド配信を行ったり、e-learningの教材として活用するという方法も考えられる。これらの受講を専門医申請、または更新の際のポイントに加えることができればそれがインセンティブとなり、より多くの医師に参加してもらうことが可能となる。個々の病院レベルでは、われわれ医師よりも薬物動態学に詳しい薬剤師に医師に対する教育の一端を担っていただければと思う。医療現場では医師は医師の、薬剤師は薬剤師の勉強会をよく実施しているのではないだろうか。そのような場で、テーマによってお互いが参加する形にしてみるとよい。医師にとっては臨床薬理学を学ぶとても良い機会になると思われるし、薬剤師にとっても小児の発達生理学や疾患学、病態生理と臨床薬理学の臨床実践を学ぶ良い機会になり得ると思われる。またこのような活動を通じて顔の見える関係をつくっておくと、お互いに臨床の現場での相談もしやすくなり、チーム医療の質の向上という効果も得られる可能性がある。一方、薬剤師の中でも臨床に役立つ実践的な臨床薬理学の知識と経験が豊富な薬剤師は少ないと感じている。国立成育医療研究センターでは、薬剤師レジデントの症例報告会に、臨床薬理学専門医制度の指導医が、時に担当科の小児科医と共に参加し、指導に当たっている。また、今年度からは臨床薬理学、薬物動態学に詳しい小児科医・薬剤師が若手の医師・薬剤師と勉強会を開始する予定である。このような活動が、小児臨床薬理学教育に役立つことを期待している。

## 結 論

小児臨床薬理学関連領域には、臨床、研究の両面において解決すべき問題が多く存在している。小児科医が臨床薬理学的知識をもつことはこれらの解決につながる可能性があり、小児科医への臨床薬理学教育体制の充実が重要である。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 参考文献

1) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey

- DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-1167.
- 2) van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 2018; 58: S10-S25.
- 3) Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British J Clinical Pharmacol* 2015; 79: 395-404.
- 4) Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JSt, et al. *Nelson Text book of Pediatrics* 20th edition: Fig 55-1.
- 5) Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy* 27th Ed, American Academy of Pediatrics, 2021.
- 6) Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *AAPS Pharm-Sci* 2000; 2: E3.
- 7) Cantey JB, Sauberan J, Nelson JD. *Nelson's Neonatal Antimicrobial Therapy*. American Academy of Pediatrics.
- 8) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本TDM学会・日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会・日本TDM学会TDMガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—抗菌薬. *TDM臨床実践ガイドライン* 2022.
- 9) 中村秀文. 薬物治療に役立つ臨床薬理学の基礎知識. *日小児会誌* 2022; 126: 462-469.
- 10) 石川洋一. 厚生労働省研究事業. 小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究. 総括・分担研究報告書
- 11) Pfizer. Cleocin Pediatric®. Available from: [<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?format=PDF&id=628> (accessed 2022-04-12)]
- 12) ファイザー株式会社. *クラシン®カプセル* 添付文書. Available from: [<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=15717> (accessed 2022-04-12)]
- 13) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Paediatric Committee (PDCO). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Available from: [[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf) (accessed 2022-04-12)]
- 14) 石川洋一. 小児に適した剤形の必要性和小児用製剤の開発. *Organ Biology* 2018; 25: 51-55.
- 15) 国立成育医療研究センター. 合成抗菌剤「バクタ®配合錠」の小型錠剤形についてシオノギファーマ株式会社との共同リリース. Available from: [[https://www.ncchd.go.jp/press/2020/pr\\_20200828.html](https://www.ncchd.go.jp/press/2020/pr_20200828.html) (accessed 2022-04-12)]

- 16) 中川雅生, 土田尚, 河田興, 他. 本邦における小児医薬品開発推進のための提言. 日本小児会誌. 2016; 120 : 1453-1461.
- 17) Food and Drug Administration. Pediatric Research Equity Act (PREA). Available from: [<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea> (accessed 2022-04-12)]
- 18) Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. Available from: [<https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007> (accessed 2022-04-12)]
- 19) Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). Available from: [<https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia> (accessed 2022-04-12)]
- 20) European Medicines Agency. Paediatric Regulation. Available from: [[https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation#:~:text=The % 20Paediatric % 20Regulation % 20came % 20into,aged % 20% 20to % 2017 % 20years.](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation#:~:text=The%20Paediatric%20Regulation%20came%20into,aged%20%20to%2017%20years.) (accessed 2022-04-12)]
- 21) Milne CP, Davis J. The pediatric studies initiative: after 15 years have we reached the limits of the law? Clinical therapeutics 2014; 36: 156-162.
- 22) Shoji K, Saito J, Nakagawa H, Funaki T, Fukuda A, Sakamoto S, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Pediatric Liver Transplant Recipients. Microbiol Spectr 2021; 9: e0046021.
- 23) Saito J, Shoji K, Oho Y, Aoki S, Matsumoto S, Yoshida M, et al. Meropenem pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation and continuous haemodialysis: a case report. J Glob Antimicrob Resist 2020; 22: 651-655.
- 24) 笠井英史. Population Pharmacokinetics—試験デザイン, 解析方法に関する留意点—. 臨床薬理 2003; 34: 267-270.
- 25) 厚生労働省. 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン. Available from: [<https://www.pmda.go.jp/files/000229625.pdf> (accessed 2022-04-12)]
- 26) Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry. Available from: [<https://www.fda.gov/media/128793/download> (accessed 2022-04-12)]
- 27) European Medicines Agency. Reporting the results of population pharmacokinetic analyses Available from: [<https://www.ema.europa.eu/en/reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses#current-effective-version-section> (accessed 2022-04-12)]
- 28) 厚生労働省. 医学教育モデル・コア・カリキュラム (平成28年度改訂版). Available from: [[https://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/chousa/koutou/033-2/toushin/1383962.htm](https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/033-2/toushin/1383962.htm) (accessed 2022-04-12)]
- 29) 厚生労働省. 臨床研修の到達目標. Available from: [<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/rinsyo/keii/030818/030818b.html> (accessed 2022-04-12)]
- 30) 日本小児科学会. 小児科医の到達目標—小児科専門医の教育目標—. 日小児会誌 2015; 119: 751-798.

[原 著]

## 小児集中治療室における バンコマイシン初期投与量の適正化の取り組み

磯元 啓吾<sup>1)</sup>, 大竹 正悟<sup>2)</sup>, 藤田 愛美<sup>1)</sup>, 多々見 俊輔<sup>1)</sup>, 陣田 剛志<sup>1)</sup>,  
藤原 康浩<sup>1)</sup>, 垣尾 尚美<sup>1)</sup>, 黒澤 寛史<sup>3)</sup>, 笠井 正志<sup>2)</sup>, 合田 泰志<sup>1)</sup>

1) 兵庫県立こども病院薬剤部, 2) 兵庫県立こども病院感染症内科, 3) 兵庫県立こども病院小児集中治療科

Efforts to optimize the initial vancomycin administration in pediatric intensive care units

Keigo Isomoto<sup>1)</sup>, Shogo Otake<sup>2)</sup>, Megumi Fujita<sup>1)</sup>, Syunsuke Tatami<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Jinda<sup>1)</sup>,  
Yasuhiro Fujiwara<sup>1)</sup>, Naomi Kakio<sup>1)</sup>, Hiroshi Kurosawa<sup>3)</sup>, Masashi Kasai<sup>2)</sup> and Yasushi Goda<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

2) Division of Infectious Diseases Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

3) Division of Pediatric Critical Care Medicine, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

### 要旨

小児に対するバンコマイシン (VCM) は、15 mg/kg 1日4回を基本とした投与量が推奨されているが、当院集中治療室ではトラフ値20  $\mu$ g/mL以上となる症例が散見された。そこで2020年4月から集中治療室に入室した患者を対象に初期投与設計マニュアルを導入し、効果を評価した。初回投与量を目的により3段階に分類し、15 mg/kg 1日4回で開始する症例を限定した。トラフ値20  $\mu$ g/mLを超えた件数の割合変化および導入前後1年間の初回目標トラフ値達成率、マニュアル遵守率を3ヵ月ごとに算出した。トラフ値20  $\mu$ g/mL以上の割合は8.5%から3.9%へ有意に減少した ( $P=0.024$ )。達成率は42.8%から72.7%、遵守率も28.6%から91.7%へ上昇し、強い相関を示した (相関係数: 0.89)。集中治療室でVCMを投与する場合は、腎機能の評価だけでなく、患者の特性を踏まえ投与設計を行う必要がある。

キーワード: 薬物治療モニタリング, トラフ値, 循環動態, 遵守率, 相関係数

### 緒言

バンコマイシン塩酸塩 (vancomycin, 以下VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, 以下MRSA) や他の耐性グラム陽性菌に対する標準的な治療薬であり、小児領域でも多く使用される<sup>1)</sup>。VCMの主な副作用である腎機能障害は、VCMトラフ値15 ~ 20  $\mu$ g/mL以上と関連しており<sup>2)</sup>、

適切な治療と副作用の回避のためには薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring, 以下TDM) が重要である<sup>3)</sup>。本邦では2016年に抗菌薬TDMガイドラインが改訂され<sup>4)</sup>、小児のVCM初期投与設計について生後1 ~ 12か月および7 ~ 12歳では1回15 mg/kgを6時間ごと、1 ~ 6歳では1回20 mg/kgを6時間ごと、13 ~ 17歳では1回15 mg/kgを8時間ごとの投与が推奨されている。2020年には日本化学療法学会がソフトウェア「Practical AUC-guided TDM for vancomycin (PAT)」<sup>5)</sup>を公開し、成人ではarea under the time concentration curve (以下AUC) に基づいた投与設計が推奨されており、目標AUC / 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, 以下MIC) を400 ~ 600としている。しかし、小児に対しては成人と同様の投与設計のように定まったものがなく、当院でもトラフ値に基づいたTDMを継続している。

当院集中治療室ではこれまで抗菌薬TDMガイドラインの推奨量に沿ってVCMが投与されてきたが、トラフ値20  $\mu$ g/mL以上となる症例が散見された。抗菌薬TDMガイドライン<sup>4)</sup>での推奨量は循環動態や腎機能が保たれている児への投与量であり、集中治療室に入室するような循環動態が不安定な患者に対する初期投与設計について検討した報告は少ない<sup>6)</sup>。今回、集中治療室に入室した患者におけるVCMの血中濃度を適正化するためにVCM初期投与設計マニュアルを作成し、その効果を評価した。

## 方法

### 1. 研究デザイン

本研究は、単一施設前後比較研究である。兵庫県立こども病院小児集中治療室は2016年に開設し、現在PICU病棟14床およびHCU病棟11床を有している。年間の入室患者数は1,000例前後であり、呼吸不全や循環不全、中枢神経系の異常、心停止蘇生後、外科術後管理等を行っている。

### 2. 調査期間および対象患者

2019年4月～2021年3月に当院の集中治療室でVCMが投与された15歳以下の患者を対象とした。また、2019年度（2019年4月～2020年3月）を介入前、2020年度（2020年4月～2021年3月）を介入後と定義した。

### 3. 介入内容

今回、抗菌薬TDMガイドライン<sup>4)</sup>やPediatric & Neonatal Dosage Handbook 26<sup>th</sup> Edition<sup>7)</sup>等を参考にし、集中治療室におけるVCM初期投与設計マニュアル(図1)<sup>4, 7, 11)</sup>を作成し、2020年4月に運用を開始した。VCM初期投与設計では、投与目的を①予防投与、②一般的な感染症、③グラム陽性球菌による血液培養陽性例・縦隔炎・細菌性髄膜炎を疑う症例等に分け、それぞれの初回目標トラフ値を6～10  $\mu\text{g/mL}$ 、6～15  $\mu\text{g/mL}$ 、10～20  $\mu\text{g/mL}$ と設定した。初回目標トラフ値の下限は、AUC/MIC 400以上と同等であるとされるトラフ値6  $\mu\text{g/mL}$ <sup>8)</sup>とし、循環動態が不安定であることや血中濃度測定タイミングが早いことも考慮して低めの設定とした。これにより1回15 mg/kg 1日4回で投与開始する症例を③の疾患群に限定した。特に生後1か月未満の患者で投与量を調整する血清クレアチニン値(Creatinine, 以下Cre)の基準は、Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 26<sup>th</sup> Edition<sup>7)</sup>を参考にCre $\geq 0.70$ の場合とした。初回の血中濃度測定タイミングは、小児の場合は4回目投与直前(6時間ごとであれば2日目)が推奨されている<sup>4)</sup>が、集中治療室入室患者の循環動態の変動や病状から、早期に目標トラフ値での管理を行うために投与開始2日目の血中濃度測定が必要と考えた。したがって、1日2回投与では3回目投与直前、1日3回投与では4回目投与直前、1日4回投与では5回目投与直前とした。また、血中濃度測定タイミングは、投与時間の30分前までを許容した。新規患者にVCMが処方された際に薬剤師が初回投与量および投与状況を確認し、マニュアルが遵守されていない場合は、感染症内科と協議し必要に応じて集中治療医に連絡した。

### 4. 調査項目およびアウトカム

年齢、性別、体重、VCM初期投与量・回数、治療開始前のCre、白血球数、体温、投与開始時の投与目的、

VCM血中濃度、血中濃度初回測定タイミングおよびそのトラフ値について電子診療録を用いて後方視的に調査した。VCMの血中濃度は、当院の臨床検査部で化学発光免疫測定(Chemiluminescent Immunoassay: CLIA)法を用いて測定した。

主要アウトカムは、介入前後のVCM使用患者におけるトラフ値が20  $\mu\text{g/mL}$ を超えた件数の割合変化とした。

副次アウトカムは、(1)介入前後における初回目標トラフ値の達成率(初回トラフ値が各投与目的の目標トラフ値範囲内となった症例/VCMが投与された全症例 $\times 100$ (%))の変化、(2)介入後におけるVCM初期投与設計マニュアル遵守率(マニュアルでの推奨量で投与された症例/VCMが投与された全症例 $\times 100$ (%))の変化とし、それぞれを3ヵ月ごとに算出した。なお、Cre $\geq 0.7$  mg/dLやeGFR $\leq 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>の減量基準に該当する症例、高度な腎機能障害(腎機能代替療法実施患者を含む)を考慮した症例、前回VCM使用時の血中濃度推移から初回投与量を調整している症例は、マニュアルで設定した以上に投与量を減量し、2回目投与直前にトラフ値を測定した場合もあるため、対象から除外した。

### 5. 統計学的評価

介入前後の解析について、カテゴリ変数に対してはフィッシャーの正確確率検定、連続変数に対してはマン・ホイットニーのU検定を使用し、いずれも有意水準は両側検定で $P < 0.05$ とした。主要アウトカムに対してはフィッシャーの正確確率検定を使用し、有意水準を両側検定で $P < 0.05$ とした。副次アウトカムの介入後(1)および(2)については、ピアソンの積率相関係数を算出した。全ての統計学的処理はEZR ver.1.54 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を使用した。

### 6. 倫理規定

本研究における研究内容や個人情報の保護に関する事項は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また、本研究は当院の倫理委員会で承認を得ている(承認番号 R3-44)。

## 結果

### 1. 対象とした全患者の背景

主要アウトカムの調査対象とした患者における血中濃度測定件数は、介入前が282件、介入後が283件であった(表1)。副次アウトカムの調査対象とした患者の背景を表2に示す。当院集中治療室でVCM投与を行った件数は介入前63件、介入後46件であった。男児例は介入前が35件(55.6%)、介入後が24件(52.2%)であり、介入前後

バンコマイシン初期投与設計マニュアル

1 投与開始時の対応

(1) 初期投与量

投与目的	① 予防投薬		② 通常対応(empirical)		③ GPC血培陽性例、縦隔炎、細菌性髄膜炎症例等	
	正常	腎機能低下例	正常	腎機能低下例	正常	腎機能低下例
目標トラフ値	6~10 µg/mL		6~15 µg/mL		10~20 µg/mL	
生後7日未満	7.5mg/kg×2回	下表参照 (Cre≥0.70)	10mg/kg×2回	下表参照 (Cre≥0.70)	15mg/kg×2回	下表参照 (Cre≥0.70)
7日~1か月未満	10mg/kg×2回		10mg/kg×3回		15mg/kg×3回	
1か月以上~13歳未満		eGFR 30 ≤50: 5mg/kg×2回	eGFR 30 ≤50: 6.5mg/kg×2回	15mg/kg×4回	eGFR 30 ≤50: 10mg/kg×2回	
13歳以上~18歳未満		eGFR <30: 5mg/kg×1回	10mg/kg×3回	eGFR <30: 6.5mg/kg×1回	15mg/kg×3回	eGFR <30: 10mg/kg×1回
18歳以上	15mg/kg×2回		20mg/kg×2回			

Cre (mg/dL) : 血清クレアチニン値

eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) : 推算糸球体濾過量 (5 次式(2 歳以上 19 歳未満)、5 次式(3 か月以上 2 歳未満)、血清シスタチン C に基づく GFR 推算式を使用)

腎機能低下例の目安 : eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 50 未満、尿量 (直近 8 時間) 1mL/kg/hr 未満  
生後 1 か月未満は Cre 0.7 以上

※ 標準体型から著しく外れる症例の腎機能の評価はシスタチン C を用いることを検討する

腎機能障害 (Cre ≥ 0.70) のある新生児

Cre	① 予防投与	② 一般的な感染症	③ GPC血培陽性例、縦隔炎、肺炎球菌髄膜炎症例等
0.7以上~1.0未満	10mg/kg×1回	15mg/kg×1回	20mg/kg×1回
1.0以上~1.3未満	7.5mg/kg×1回	10mg/kg×1回	15mg/kg×1回
1.3以上~1.6未満	5mg/kg×1回	6.5mg/kg×1回	10mg/kg×1回
1.6以上	7.5mg/kg、48時間毎	10mg/kg、48時間毎	15mg/kg、48時間毎

※ 体重 2kg 以下の低出生体重児は感染症内科にコンサルトすること

(2) 血中濃度測定タイミング

投与翌日勤帯

1 日 2 回投与時 ; 3 回目投与直前、1 日 3 回投与時 ; 4 回目投与直前、

1 日 4 回投与時 ; 5 回目投与直前

ただし、日勤帯の測定となるよう測定タイミングや投与時間を調整する

2 初回投与量の確認について

薬剤部で新規患者の投与状況を確認する

投与状況に疑義がある場合、感染症内科と協議し、必要に応じて主治医へ連絡する

※ 該当診療科 : 集中治療科

文献4), 7)-11) を参考に作成した。

図1 バンコマイシン初期投与設計マニュアル

で有意な差は認めなかった ( $P=0.85$ )。年齢の中央値は介入前が0歳5か月、介入後が0歳6か月で有意差は認めなかった ( $P=0.13$ )。体重の中央値は介入前が4.4 kg、介入後が5.9 kgで有意差は認めなかった ( $P=0.35$ )。治療開始前のCreの中央値は介入前が0.24 mg/dL、介入後が0.29 mg/dLであり、介入後の患者が有意に高値であった ( $P=0.021$ )。白血球数および体温の中央値は介入前が $100 \times 10^2 / \mu L$ 、 $37.1^\circ C$ 、介入後が $102 \times 10^2 / \mu L$ 、 $37.3^\circ C$

で有意差は認めなかった ( $P=0.77, 0.75$ )。VCMの投与量における 1回投与量、投与回数、1日投与量の中央値は介入前が14.8 mg/kg/回、4回/day、46.6 mg/kg/day、介入後が14.9 mg/kg/回、3回/day、44.9 mg/kg/dayでいずれも有意差は認めなかった ( $P=0.60, 0.15, 0.31$ )。血中濃度を測定しなかった3例および腎機能悪化のためにVCM投与を1回で中止した1例は初回目目標トラフ値達成率の評価から除外しており、評価対象症例の血中濃度

表1 血中濃度測定件数および割合

トラフ値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	2019年度(介入前)		2020年度(介入後)	
	測定件数 n=282	割合	測定件数 n=283	割合
40.0以上	1	0.4%	0	0.0%
25.0-40.0未満	8	2.8%	5	1.8%
20.0-25.0未満	15	5.3%	5	1.8%
6.0-20.0未満	238	84.4%	247	87.2%
6.0未満	20	7.1%	26	9.2%
20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上	24	8.5%	10	3.6%

表2 患者背景 (副次アウトカム)

	2019年度(介入前)	2020年度(介入後)	P値*
対象件数(件)	63	46	
男児(件)	35 (55.6%)	24 (52.2%)	0.85
年齢†	0歳5か月[0歳1か月-1歳5か月]	0歳6か月[0歳2か月-4歳1か月]	0.13
体重(kg)†	4.4 [3.0-7.4]	5.9 [3.0-10.1]	0.35
血清クレアチニン値(mg/dL)†	0.24 [0.19-0.32]	0.29 [0.23-0.37]	0.021
白血球数( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )†	100 [61-145]	102 [60-148]	0.77
体温( $^{\circ}\text{C}$ )†	37.1 [36.3-38.0]	37.3 [36.0-38.0]	0.75
1回投与量(mg/kg/回)†	14.8 [13.5-15.2]	14.9 [13.9-15.2]	0.60
投与回数(回/day)†	4 [2-4]	3 [2-4]	0.15
1日投与量(mg/kg/day)†	46.6 [30.2-59.2]	44.9 [28.7-57.8]	0.31
血中濃度初回測定タイミング (n回目投与直前)†	4 [3-4]	4 [3-4]	0.13

\* カテゴリー変数はフィッシャーの正確確立検定、連続変数はマン・ホイットニーのU検定を使用し統計解析した。

† 中央値 [四分位範囲]

測定タイミングの中央値はともに4回目投与前で有意差は認めなかった ( $P=0.13$ )。

VCM投与開始時の疾患および投与目的を表3に示す。①～③いずれの投与目的についても介入前後で症例数に有意差はなかった ( $P=0.69, 0.41, 0.84$ )。

## 2. マニュアル導入後のVCMトラフ値の変化

VCMトラフ値測定結果を表1に示す。主要アウトカムであるトラフ値が20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えた件数の割合は介入前8.5%、介入後3.5%であり、介入後は有意に減少した ( $P=0.014$ ; オッズ比0.39 [95%信頼区間0.16-0.88])。また、目標トラフ値(トラフ値6～20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)であった件数の割合は介入前84.4%、介入後87.3%と増加したが介入前後で有意差は認めなかった ( $P=0.34$ )。

## 3. 目標トラフ値の達成率およびマニュアル遵守率

副次アウトカム (1)：初回目標トラフ値の達成率は介入前を3ヵ月毎に評価すると25.0～57.1%とばらつきを

認め、年間平均で46.0%であった。介入後の初回目標トラフ値の達成率は、マニュアル導入直後の3ヵ月は42.8%で介入前と同程度であったが、経時的に上昇し72.7%に至った (図2)。

副次アウトカム (2)：介入後のVCM初期投与設計マニュアルの遵守率は、マニュアル導入直後の3ヵ月は28.6%と低値であったが、91.7%へ経時的に上昇した (図3)。VCM初期投与設計マニュアルの遵守率と、初回目標トラフ値の達成率の相関係数は0.89であり、強い正の相関を認めた。

## 考 察

今回、小児集中治療室におけるVCM初期投与設計マニュアル導入の効果を評価した。本研究では、VCM初期投与設計マニュアルの導入により、集中治療室におけるトラフ値が20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えた件数の割合が8.5%から3.5%へ有意に減少した。さらに、VCM初期投与設計マニュアル遵守率の上昇に相関して、初回目標トラフ値

表3 バンコマイシン投与目的別対象件数および患者背景

疾患	2019年度(介入前) N=63	2020年度(介入後) N=46	
周術期抗菌薬	25 (39.7%)	16 (34.8%)	
細菌性髄膜炎・脳室-腹腔シャント感染	8 (12.7%)	8 (17.4%)	
縦隔炎	6 (9.5%)	1 (2.2%)	
グラム陽性球菌血液培養陽性	4 (6.3%)	1 (2.2%)	
敗血症性ショック	3 (4.8%)	4 (8.7%)	
カテーテル関連血流感染	2 (3.2%)	3 (6.5%)	
その他	15 (23.8%)	13 (28.2%)	
上記疾患群を分類した投与目的	2019年度(介入前)	2020年度(介入後)	P値*
①予防投与	25 (39.7%)	16 (34.8%)	0.69
②一般的な感染症	17 (27.0%)	16 (34.8%)	0.41
③グラム陽性球菌血液培養陽性例・縦隔炎・細菌性髄膜炎を疑う症例等	21 (33.3%)	14 (30.4%)	0.84

\*フィッシャーの正確確率検定で統計解析を行った。

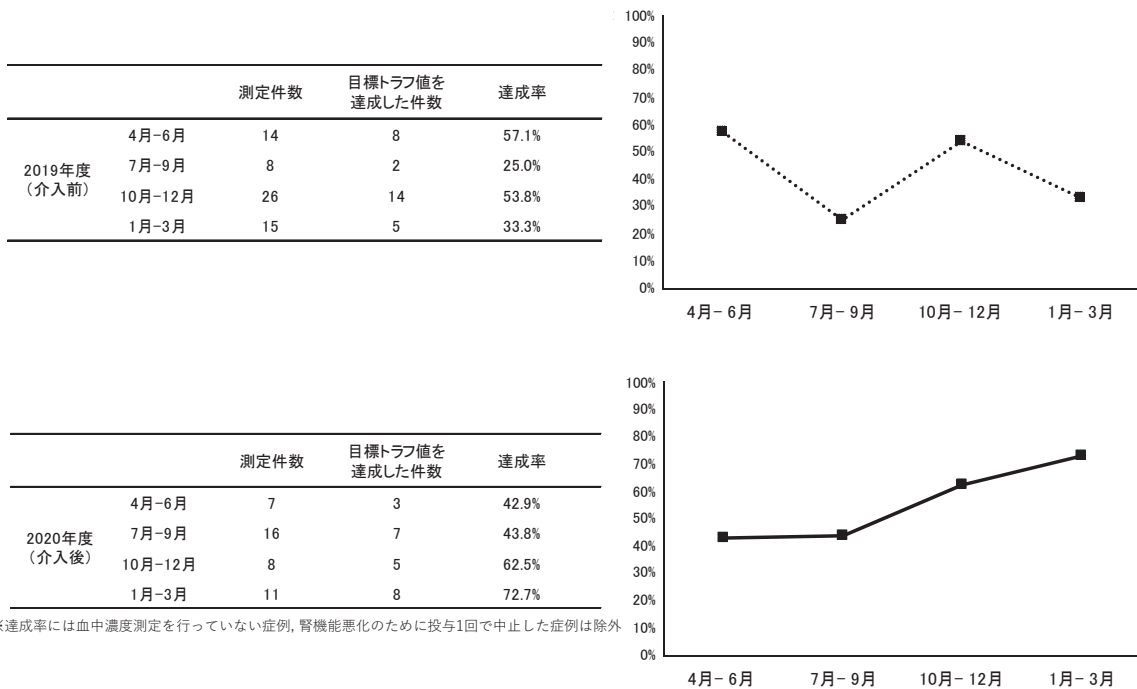


図2 介入前後の初回トラフ値の達成率

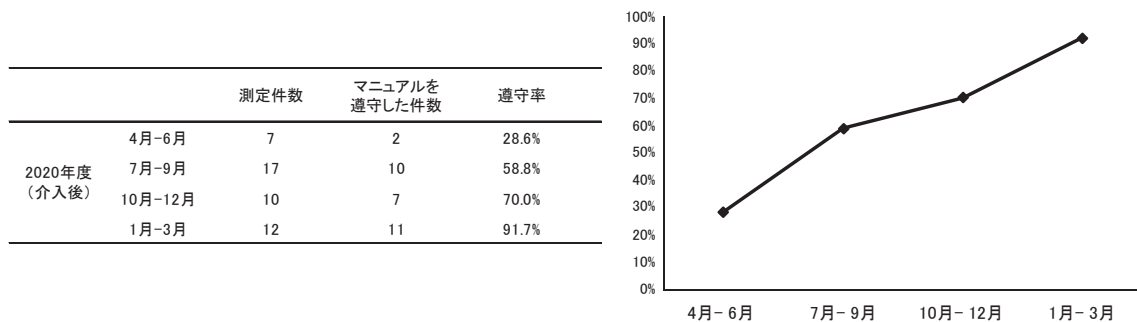


図3 介入後のバンコマイシン初期投与設計マニュアルの遵守率



達成率も上昇した。

今回の検討から以下2点のことが示唆された。

1点目は、集中治療室入室中の小児患者の場合、抗菌薬TDMガイドラインの推奨量では過量投与となる可能性である。小児のVCM半減期は、新生児6～11時間、乳児3.0～4.1時間、幼児2.2～3.0時間との報告<sup>12)</sup>があり、成人に比べ乳幼児の半減期が短いため、高用量のVCMが必要である。しかし、集中治療室に入室する患者は、先天性心疾患や低体重等を背景にもつ児が多く、さらに腎機能の発達が乏しい児や循環動態が不安定な児への治療介入が行われることが多い。実際、既報でもVCM投与による腎機能障害のリスク因子としてICU入室、利尿薬の投与<sup>13)</sup>、VCMの高用量投与<sup>14)</sup>、集中治療領域下における体外式膜型人工肺の使用<sup>15)</sup>が報告されている。そのため、当院集中治療室入室患者に対しては従来と比較して低用量の初期投与設計を行うことで、副作用発現が懸念されるトラフ値が $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となる症例を減少させることができた。しかし、MRSA血液培養陽性や敗血症性ショックなどの疾患では、介入前の投与量と同様の $15 \text{mg/kg/回}$  1日4回で投与を開始するため、介入後もトラフ値 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となる症例が一定数認められた。本研究では、Creが有意に高値であった介入後もトラフ値 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となる症例が減少したが、介入前 $0.24 \text{mg/dL}$ 、介入後 $0.29 \text{mg/dL}$ と臨床的には大きな問題にならない差であるとともに、投与開始時に $\text{Cre} \geq 0.7 \text{mg/dL}$ や $\text{eGFR} \leq 50 \text{mL/min/1.73 m}^2$ の減量基準に該当する症例は除外したため、従来の推奨量が過量となる可能性については循環動態の不安定性による影響が大きいと考えた。しかし、トラフ値 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となる症例が有意に減少したにもかかわらず、目標トラフ値範囲の症例が有意に増加していない。その点は、低用量とした初期投与設計で目標トラフ値未満の症例も介入前7.1%から介入後9.2%に増加していることが影響したと考えており、さらなる調査介入は今後の課題である。また、本マニュアルでは疾患群ごとに投与量を分類した。①予防投与、②一般的な感染症では初回目標トラフ値をAUC/MIC 400と同等であるとされるトラフ値 $6 \mu\text{L/mL}$ 以上と低めに設定することで副作用を回避可能なトラフ値を達成することができた。一方でトラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満で治療失敗が多いという報告もあるため<sup>2)</sup>、初回トラフ値が予測よりも低値だった場合は注意が必要である。③グラム陽性球菌による血液培養陽性例・縦隔炎・細菌性髄膜炎を疑う症例等の重症患者では全身性炎症や集中治療における治療介入により拡張腎クリアランスが引き起こされるという報告もあり<sup>16)</sup>、VCM  $15 \text{mg/kg}$  1日4回投与としているが、病態に合わせた投与量設定が集中治療室ではより重要である。

2点目は、集中治療室入室患者に対するVCM初期投与設計マニュアル導入の有効性である。マニュアルを作成

した場合、導入するだけでなく遵守率の向上が非常に重要であるため、カンファレンスでの周知や処方オーダー時の確認を含め頻回に各医師への連絡等を行った。また、当院ではVCM処方を電子診療録上でセット化しており、そのセット内容への推奨量コメント追加を行った。その結果、マニュアル遵守率の向上に伴い、初回目標トラフ値の達成率の顕著な上昇を認めた。今回のようにマニュアルの効果を得るためには、薬剤師および集中治療科医師が連携して取り組む医療体制が重要である。

本検討には4点の研究限界がある。1点目は本研究が単一施設前後比較研究であり、複数の交絡因子があるが症例数の関係で単変量解析のみ行っている点である。当院では2016年度から抗菌薬適正使用支援チームが発足し、2019年度から薬剤師が集中治療室のVCM投与患者全例へのTDMによる介入を開始した。その他として感染症内科医師による抗菌薬選択の推奨や、集中治療科医師による慎重なモニタリングも交絡因子と考える。2点目は集中治療室に入室した患者全例を対象としているため、患者重症度に差があり循環動態がある程度保たれている患者も一部含まれている点である。しかし、表3で示したとおり投与された患者は敗血症を疑う患者や術後患者への周術期予防投与目的で使用されており、多くは循環動態が不安定な患者であった。3点目は今回の初回トラフ値測定は、抗菌薬TDMガイドライン<sup>4)</sup>等と採血タイミングが異なっており、定常状態前での評価となっているため、効果や副作用の予測は困難となる可能性がある点である。しかし、早期にTDM介入を行うことは、本検討でトラフ値 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となる症例の減少にもつながったことから、副作用予防においては有用である可能性が示唆された。4点目は初回投与設計を低めに設定したことによる患者長期予後の詳細な評価ができていない点である。上述したとおり、小児においてはトラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満で治療失敗が多いことも報告されている<sup>2)</sup>。本研究期間中、介入後に28日以内の感染症患者死亡を1例認めたが $\beta$ ラクタム系抗菌薬への感受性が良好の*Bacillus cereus*菌による髄膜炎の症例であり、この症例のVCM初回トラフ値は $19.1 \mu\text{g/mL}$ であった。したがって、トラフ値が低いことによる治療失敗ではないと判断した。その他、死亡例などの明らかな治療失敗例は認めなかったが、今後はマニュアル遵守症例について感染症再発例や、集中治療室再入室例などを詳細に検討する。

## 結 論

今回、循環動態のVCMトラフ値への影響を考慮し従来の推奨よりも低用量とした初期投与マニュアルを作成し、トラフ値 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となる症例を減らすことができた。小児集中治療室においてVCMを投与する場合は腎機能による減量基準だけでなく、対象患者の特性を

踏まえ初期投与設計を実施する必要があることが示唆された。

#### 著者役割

磯元啓吾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。大竹正悟、藤田愛美、多々見俊輔、陣田剛志、藤原康浩、垣尾尚美、黒澤寛史、笠井正志は構想およびデザイン、データ取得、データ分析および解釈において相応の貢献がある。また、論文作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与し、出版原稿の最終承認を行なった。

合田泰志は構想およびデザイン、データ取得、データ分析および解釈において相応の貢献がある。また、論文の作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲および統括を行い、出版原稿の最終承認を行なった。

#### 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

#### 引用文献

- 1) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55.
- 2) Moriyama H, Tsutsuura M, Kojima N, et al. The optimal trough-guided monitoring of vancomycin in children: Systematic review and meta-analyses. *J Infect Chemother* 2021; 27: 781-785.
- 3) 佐藤正一, 齊藤佳子, 佐藤洋子. 塩酸バンコマイシンの薬物治療モニタリング (TDM) の必要性と注意点について. *日臨微生物誌* 2005; 15: 111-119.
- 4) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本TDM学会. 抗菌薬TDMガイドライン改訂版. 杏林舎 2016: 39-62.
- 5) 公益社団法人日本化学療法学会. バンコマイシンTDMソフトウェアPAT Practical AUC-guided TDM for vancomycin AUC-guided dosing & monitoring 普及を目指して. [[http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm\\_vancomycin.html](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_vancomycin.html)(accessed 2021-12-05)]
- 6) Thomas CA, Picone A, Menon S, Willis BC. Empirical Vancomycin Dosing in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease and the Impact of Cardiopulmonary Bypass on Trough Concentrations. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 1341-1346.
- 7) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook an extensive resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients*, 26th ed. Zuid-Holland : Wolters Kluwer, 2019 : 2188-2193.
- 8) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 626-633.
- 9) Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol* 2018 ; 22 : 483-484.
- 10) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 718-725.
- 11) Tkachuk S, Collins K, Ensom MHH. The relationship between vancomycin trough concentrations and AUC/MIC ratios in pediatric patients: A qualitative systematic review. *Pediatr Drugs* 2018; 20: 153-164.
- 12) Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, Kraus DM. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 32-51.
- 13) McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Dev-eikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 2011; 158: 422-426.
- 14) Sinclair EA, Yenokyan G, McMunn A, Fadrowski JJ, Milstone AM, Lee CK. Factors associated with acute kidney injury in children receiving vancomycin. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1555-1562.
- 15) Moffett BS, Hilvers PS, Dinh K, Arikian AA, Checchia P, Bronicki R. Vancomycin-associated acute kidney injury in pediatric cardiac intensive care patients. *Congenit Heart Dis* 2015; 10: E6-E10.
- 16) Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Vande Walle J, De Paepe P, De Cock PA. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 25-39.

[原 著]

# 新生児・乳児におけるミダゾラムによる 逆説反応発現リスク因子の検討：症例対照研究

櫻井 愛, 雨宮 貴洋, 鈴木 洋史

東京大学医学部附属病院薬剤部

Research on the risk factors for the development of paradoxical reactions with  
midazolam in newborns and infants: a case-control study

Ai Sakurai, Takahiro Amemiya and Hiroshi Suzuki

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital

## 要旨

新生児急性期医療において鎮静目的に使用されるミダゾラムの投与に伴い、逆説反応の発現が一定頻度で認められ、臨床上の課題となっている。本研究では、ミダゾラムの投与開始前の段階で、患者情報から逆説反応発現リスク因子を同定することを目的とした。ミダゾラム投与患者をレトロスペクティブに抽出し、日齢、性別、身長、体重、体表面積、疾患情報、投与期間および投与開始直前の臨床検査値に関して、逆説反応発現群と非発現群間で単変量解析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、ミダゾラム投与開始前のC反応性蛋白（オッズ比：1.348, 95%信頼区間：1.037-1.753,  $p=0.026$ ）およびカリウム（オッズ比：2.973, 95%信頼区間：1.223-7.229,  $p=0.016$ ）が逆説反応発現リスク因子として抽出された。これらのリスク因子が高値を示す患者においては、代替薬への切り替えやより緊密な患者状態のモニター等、適切なリスク管理を行うことが重要であると考えられる。

キーワード：副作用、カリウム、C反応性蛋白

## 緒 言

ミダゾラムはベンゾジアゼピン（BZD）受容体に作用することで、抑制系神経伝達物質のγ-アミノ酪酸（γ-aminobutyric acid, GABA）の作用を増強し、鎮静、催眠、抗不安作用を示す水溶性注射剤である<sup>1)</sup>。小児の鎮静に適応がある薬剤は少ない中、ミダゾラムは修正在胎45週以上の小児に対して適応があり<sup>1)</sup>、優れた鎮静効果を有するため第一選択薬として使用される。ミダゾラムを適正に使用するためには、副作用マネジメントが重

要となるが、ミダゾラムの投与に伴い、治療上の障害ともなる攻撃性・叫びなどの過興奮や不随意運動等の逆説反応の発現が6%の患者で認められ<sup>2)</sup>、事前に予測することは困難であり、臨床上の課題となっている。

本来脳機能を抑制的に調節するGABAが、生後日齢が低い段階では興奮性伝達物質として働き<sup>3)</sup>、逆説反応発症の条件となる可能性が示唆されている。一方で、2歳以上の小児においても逆説反応の報告例<sup>4)</sup>があることを考慮した場合、明確な発症機序は不明である。また、痙攣の既往がある患者にミダゾラムを投与した際に、ミダゾラム由来の不随意運動と基礎疾患の痙攣の鑑別が困難となり、原病の治療が遅延した症例を認めている。したがって、逆説反応発現のリスク因子を事前に把握することができれば、代替薬への切り替え等の適切なリスク管理を行うことが可能となる。現状、逆説反応を反映するバイオマーカーとして臨床応用されているものはないことから、現時点で逆説反応の発現を予測することは困難である。そこで、簡便で安価な方法で逆説反応のリスク因子を同定することができれば、临床上非常に有益である。

これらの背景から、患者の診療情報を用いて、あらかじめ逆説反応発現リスク因子を同定することができれば、コストベネフィットに優れ、本研究の目的に合致する。本研究では、新生児集中治療室におけるミダゾラム投与患者を対象として、患者の診療情報を用いて逆説反応発現リスク因子を同定することを目的とした。

## 対象と方法

### 1. 対象患者と調査項目

2011年10月から2014年9月までの東京大学医学部附属病院・新生児集中治療室の入院患者を対象とした。本研

究では事前にサンプルサイズを決めずに、調査期間の入院患者の中でミダゾラム使用患者を抽出し、日齢、性別、身長、体重、体表面積、投与期間および投与開始直前の臨床検査値の調査を行った。疾患情報については、主病名を調査した。調査期間内に同一患者に間隔をあけて複数回のミダゾラム投与が行われた場合は、初回投与時の患者情報を使用することとした。

臨床検査値としては、血液検査として日常診療において測定される臨床検査値の中で、患者全体の9割以上で測定されているAlbumin (Alb), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cre), Sodium (Na), Potassium (K), Chloride (Cl), Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Total Bilirubin (TBil), Lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), White blood cell (WBC), Red blood cell (RBC), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct) およびPlatelet (PLT) の16種類を採用した。なお、検査値の抽出タイミングは、ミダゾラム投与前の24時間以内に測定されているものとした。

## 2. 逆説反応の判定

逆説反応の判定については、以下の基準に合致する場合に「逆説反応あり」とした。

- 1) ミダゾラム投与開始後に過興奮や不随意運動を発症し、逆説反応の原因として、ミダゾラムによる影響が疑われると主治医がカルテ記載をしている場合。
- 2) カルテに特記されていないが、逆説反応発現の時間推移とミダゾラム投与歴を照合した際に、投与開始後に過興奮や不随意運動を発症し、休止に伴ってこれらの症状の回復が認められると看護師が経過記録表に記載している場合。

## 3. 統計的検定

逆説反応発現群と非発現群の2群間比較において、量的データに対してはMann-Whitney U-testを用い、質的データに対してはFisher's exact testを用いて行った。臨床検査値を用いて2群間の区別が可能であるかを、受信者動作特性 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲線を用いて解析した。臨床検査値間の多重共線性を評価するために、相関係数を解析した。逆説反応発症の有無を目的変数に、単変量解析で $p < 0.05$ を認めた項目を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行い、ミダゾラムによる逆説反応発現リスク因子の探索を行った。有意水準は $p < 0.05$ として、統計解析にはBellCurve for Excel (Social Survey Research Information Co., Ltd.) およびR version 3.4.3 (R Development Core Team) を用いた。

## 4. 倫理的配慮

本研究においては人を対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針を遵守し、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た後に、オプトアウト方式で患者情報の収集を行った (承認番号: 2529)。

## 結 果

### 1. 逆説反応発現患者の背景因子

調査期間内に新生児集中治療室に入院となった患者数は603名であり、その中でミダゾラム使用患者は92名であった。カルテ情報を基にして、ミダゾラムによる逆説反応発現の有無、日齢、性別、身長、体重、体表面積および投与期間について表1にまとめた。逆説反応は10名の患者で発症し、症状の内訳は過興奮6例、不随意運動4例であった。方法に記載した逆説反応の判定基準 1) の該当者は7名、2) の該当者が3名であった。日齢、性別、体重、体表面積および投与期間については、逆説反応発現との間に有意な相関性は認められなかった。一方、身長に関しては、発現群の方が非発現群よりも低い傾向が認められた ( $p = 0.021$ )。次に、逆説反応発現群における疾患情報として主病名を調査した結果、呼吸器疾患4名、心疾患3名、外科疾患2名および先天奇形1名となり、特定の傾向は認められなかった。

### 2. 逆説反応発現リスク因子の解析

ミダゾラム使用患者において、逆説反応発現に寄与する患者変数を抽出するため、単変量解析を行った (表2)。その結果、CRPとKにおいて有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。多変量ロジスティック回帰分析では、用いる変数同士は互いに相関が低い方が良かったため、各検査値間の相関性を調べた。その結果、CRP-Kの相関係数は-0.070となり、多重共線性は低いと考えられた。そのうえで、多変量ロジスティック回帰分析を実施した結果 (表3)、

表1 ミダゾラム使用患者の特徴

	発現群	非発現群	p値
例数	10	82	
日齢 (日)	34.4 ± 5.52	39.0 ± 27.0	0.592
男性	4	52	0.181
女性	6	30	
身長 (cm)	39.92 ± 9.94	44.9 ± 5.79	0.021
体重 (g)	2091 ± 1030	2576 ± 904	0.118
体表面積 (m <sup>2</sup> )	0.14 ± 0.05	0.17 ± 0.04	0.053
投与期間 (日)	2.60 ± 2.95	2.94 ± 7.82	0.893

日齢、身長、体重、体表面積および投与期間に関しては、平均値 ± 標準偏差で記載した。

日齢については、実臨床で用いられる出生後の日数を使用した。逆説反応発現群において、身長が非発現群と比較して有意に低いことが明らかとなった ( $p = 0.021$ )。

表2 逆説反応発現群と非発現群における臨床検査値を用いた単変量解析

	発現群	非発現群	p値
BUN (mg/dL)	12.6 ± 10.1	11.2 ± 9.0	0.206
Cre (mg/dL)	0.66 ± 0.23	0.62 ± 0.32	0.686
AST (U/L)	57.1 ± 53.7	55.6 ± 90.1	0.960
ALT (U/L)	9.0 ± 3.3	13.7 ± 14.0	0.290
LDH (U/L)	607 ± 318	544 ± 460	0.677
TBil (mg/dL)	7.06 ± 5.35	5.82 ± 4.99	0.462
Alb (g/dL)	3.06 ± 0.72	3.18 ± 0.55	0.547
CRP (mg/dL)	2.11 ± 3.42	0.53 ± 1.28	0.016
Na (mmol/L)	139 ± 4	136 ± 4	0.299
K (mmol/L)	4.9 ± 1.1	4.3 ± 0.6	0.012
Cl (mmol/L)	103 ± 5	103 ± 6	0.759
WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	17.3 ± 5.8	14.0 ± 7.4	0.167
RBC (×10 <sup>4</sup> /μL)	444 ± 95	429 ± 71	0.546
Hb (g/dL)	15.7 ± 4.1	14.8 ± 3.2	0.415
PLT (×10 <sup>4</sup> /μL)	20.9 ± 10.2	30.9 ± 48.5	0.520
Hct (%)	45.6 ± 11.2	42.8 ± 8.4	0.331

平均値±標準偏差で記載した。  
ミダゾラム投与開始前のCRPおよびKにおいて、有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。

表3 多変量ロジスティック回帰分析による逆説反応発現に影響を及ぼす因子解析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
CRP (mg/dL)	1.348	1.037-1.753	0.026
K (mmol/L)	2.973	1.223-7.229	0.016
身長 (cm)	0.926	0.834-1.028	0.148

ミダゾラム投与開始前のCRPおよびKにおいて、有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。

ミダゾラム投与開始前のCRP (オッズ比: 1.348, 95%信頼区間: 1.037-1.753,  $p = 0.026$ ) およびK (オッズ比: 2.973, 95%信頼区間: 1.223-7.229,  $p = 0.016$ ) が逆説反応発現リスク因子として抽出された。次に、ミダゾラム投与開始前のCRPおよびKを用いて、逆説反応発現の予測能をROC曲線を用いて解析した。その結果、CRPのカットオフ値は0.06 mg/dLであった (ROC曲線下面積0.594, 感度70.0%, 特異度48.8%)。また、Kのカットオフ値は4.36 mmol/Lであった (ROC曲線下面積0.694, 感度70.0%, 特異度61.0%)。

## 考 察

本研究における包括的な患者情報の調査から、ミダゾラムによる逆説反応発現リスク因子としてKおよびCRPが抽出された。逆説反応とKの関係性については詳細不明であるが、逆説反応発現に脳内神経伝達物質のGABAが関与する可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。GABAは抑制性の神経伝達物質として働き、催眠・鎮静作用を引き起こす。脳内の神経伝達に寄与するBZD受容体は、GABA<sub>A</sub>受容体およびクロロイオン (Cl<sup>-</sup>) チャンネルと複合体を形成している。ミダゾラムがBZD受容体に結合する

と、BZD受容体とGABA<sub>A</sub>受容体との相互作用に基づき、GABA<sub>A</sub>受容体におけるGABA親和性を増し、間接的にGABAの鎮静作用を増強するとされている<sup>6)</sup>。GABAがGABA<sub>A</sub>受容体に結合すると、Cl<sup>-</sup>チャンネルを開口させてCl<sup>-</sup>の流入による膜電位の過分極により、その抑制機能を発揮する<sup>3)</sup>。神経細胞膜には細胞内から細胞外へCl<sup>-</sup>を運ぶ排出型のK<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter (KCC2) と、反対に細胞外から細胞内にCl<sup>-</sup>を運ぶ取り込み型のNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-2 Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC1) が存在し、Cl<sup>-</sup>のホメオスタシスを維持している<sup>7)</sup>。一般に、成熟した脳ではKCC2の発現がNKCC1と比較して増加するため、神経細胞内のCl<sup>-</sup>濃度が低下し、GABAは抑制的に作用する。一方で、発達初期の段階ではNKCC1がKCC2よりも優位に働き、神経細胞内のCl<sup>-</sup>が高濃度で維持されるため、GABAが抑制性ではなく興奮性に作用することが知られている<sup>3)</sup>。さらに、細胞外K値が上昇すると、NKCC1が活性化することが明らかにされている<sup>8)</sup>。したがって、本研究で観察されたK値の上昇が直接的に逆説反応発現リスクになっている可能性が考えられた。

本研究では、逆説反応発現群において逆説反応を発現する以前からCRPが高値傾向にあることが明らかとなった。CRPが逆説反応にどのように影響するかは明らかではないが、薬物代謝においてミダゾラムはCytochrome P450分子種のうち、CYP3A4およびCYP3A5に代謝を受けることが知られている<sup>9)</sup>。体内で炎症や感染が起ると、肝臓において急性期蛋白質の合成が優先されるため、CYP3A4発現は低下することが明らかにされている<sup>10)</sup>。実際に、Cytochrome P450分子種の発現が炎症や感染に伴って減少し、薬物のクリアランスが低下することで、薬物毒性の頻度が増加したことが報告されている<sup>10)</sup>。したがって、炎症反応によりミダゾラムの血中濃度が増加し、副作用が発現しやすい状況となっている可能性が示唆された。一方で、CRPとともに炎症反応により高値を示すWBCに関しては、発現群と非発現群間において有意差は認められなかった (表2)。その理由として、WBCは炎症反応以外に血友病などの造血器疾患や薬物の影響により増減することが知られている。これに対して、CRPは炎症マーカーとして感染症や膠原病などのさまざまな炎症性疾患に応じて上昇する。また、両検査値の上昇には、一般にタイムラグがあることが知られている。例えば、感染の初期段階にマクロファージから分泌される顆粒球コロニー刺激因子が好中球放出を促すため、血液中WBCは短時間で増加する<sup>11)</sup>。一方、CRPはマクロファージから産生されるインターロイキン-6 (IL-6) を肝臓に受容した後に合成されることから<sup>12)</sup>、WBCよりも遅れて上昇する。このような患者の背景疾患や服薬の状況により、両検査値の時間推移は必ずしも一致しないものと考えられる。

本研究では、KおよびCRPがミダゾラムによる逆説反

応発現リスク因子として抽出されたが、KまたはCRPが高値を示す患者が非発現群の中に含まれており、すべての患者に対して統一的に評価するまでには至っていない。同程度のKやCRPを示す患者でも反応性が異なることから、患者自身の何らかの遺伝的な要因の関与も想定される。例えば、過去に一卵性双生児において、ともにミダゾラムによる逆説反応を認めた症例<sup>13)</sup>が報告されていること、またGABA<sub>A</sub>受容体における $\alpha 1$ -サブユニットの101位のヒスチジンからアルギニンへの置換は、ジアゼパムに対する反応を強く低下させる<sup>14)</sup>ことなどを併せて考えると、遺伝子変異による応答性変化も逆説反応発現に寄与している可能性が考えられる。

本研究の考慮すべき事項として、単施設における後方視的調査のため、症例数が少なく、検出力が低いと考えられる。また、患者経過記録により本研究内容に対して併用薬が影響する可能性は低いことを確認しているが、ミダゾラムの投与継続中に発現した逆説反応がミダゾラム自身によるものであるか、併用薬の影響により相乗的な発現によるものであるかなどを特定することはできていない。さらに、患者情報の中で本研究で解析対象としていない他の項目がミダゾラムによる逆説反応発現リスク因子となる可能性も考えられる。今後、このようなリスク因子を排除した前向きな検討により、本研究結果が検証されることが期待される。

## 結 論

本研究により、実臨床で頻繁に測定される臨床検査値を用いて、ミダゾラムの投与開始前の段階でKおよびCRPが高値であることが逆説反応発現リスク因子となっていると考えられた。これらのリスク因子が高値を示す患者においては、他の薬剤を用いた治療の可能性を考慮するとともに、ミダゾラムを投与する場合には、より緊密な患者状態のモニターを行うことで、逆説反応の発症、重症化を未然に防ぐことにつながると考えられる。

## 著者役割

櫻井愛、雨宮貴洋、鈴木洋史は、研究の着想と企画、データの取得、分析、解析に実質的に貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

1) ドルミカム<sup>®</sup>注射液10 mgインタビューフォーム 2019年7月作成 (第2版)。

- 2) Zhu C, Zhang S, Wei R. Safety and efficacy of different administration order on paradoxical reactions following midazolam in children: a randomised, controlled trial. Research Square 2019; 14 October, PREPRINT (Version 1). [https://doi.org/10.21203/rs.2.15831/v1]
- 3) Fukuda A. Chloride homeodynamics underlying modal shifts in cellular and network oscillations. *Neurosci Res* 2020; 156: 14-23.
- 4) Golparvar M, Saghaei M, Sajedi P, Razavi SS. Paradoxical reaction following intravenous midazolam premedication in pediatric patients - a randomized placebo controlled trial of ketamine for rapid tranquilization. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 924-930.
- 5) Voepel-Lewis T, Mitchell A, Malviya S. Delayed post-operative agitation in a child after preoperative midazolam. *J Perianesth Nurs* 2007; 22: 303-308.
- 6) Skerritt JH, Johnston GA. Enhancement of GABA binding by benzodiazepines and related anxiolytics. *Eur J Pharmacol* 1983; 89: 193-198.
- 7) Fukuda A, Muramatsu K, Okabe A, et al. Changes in intracellular Ca<sup>2+</sup> induced by GABA<sub>A</sub> receptor activation and reduction in Cl<sup>-</sup> gradient in neonatal rat neocortex. *J Neurophysiol* 1998; 79: 439-446.
- 8) Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 490-503.
- 9) Pacifici GM. Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease-a review. *Int J Pediatr* 2014; 2014: 309342.
- 10) Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1687-1693.
- 11) Christopher MJ, Link DC. Regulation of neutrophil homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 3-8.
- 12) Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem* 2009; 48: 111-136.
- 13) Short TG, Forrest P, Galletly DC. Paradoxical reactions to benzodiazepines--a genetically determined phenomenon? *Anaesth Intensive Care* 1987; 15: 330-331.
- 14) Benson JA, Low K, Keist R, Mohler H, Rudolph U. Pharmacology of recombinant gamma-aminobutyric acid A receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated alpha-subunits. *FEBS Lett* 1998; 431: 400-404.

[原 著]

## 新生児におけるトルバプタンの有効性および 安全性の単施設後方視的観察研究

丹沢 彩乃<sup>1)</sup>, 齊藤 順平<sup>1)</sup>, 甘利 昭一郎<sup>2)</sup>, 大穂 祐介<sup>1)</sup>,  
諫山 哲哉<sup>2)</sup>, 伊藤 裕司<sup>2)</sup>, 山谷 明正<sup>1)</sup>

1) 国立成育医療研究センター薬剤部, 2) 国立成育医療研究センター新生児科

Single-center retrospective study of the efficacy and safety of tolvaptan in neonates

Ayano Tanzawa<sup>1)</sup>, Jumpei Saito<sup>1)</sup>, Shoichiro Amari<sup>2)</sup>, Yusuke Oho<sup>1)</sup>,  
Tetsuya Isayama<sup>2)</sup>, Yushi Ito<sup>2)</sup> and Akimasa Yamatani<sup>1)</sup>

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

2) Division of Neonatology, Center for Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine  
National Center for Child Health and Development

### 要旨

バソプレシンV2受容体拮抗薬のトルバプタン (TLV, サムスカ<sup>®</sup>) は水のみを排泄させる点で従来の利尿薬とは異なる。本研究では従来の利尿薬では効果不十分な体液貯留などに対しTLVが投与された新生児21名について、TLV投与後の尿量、電解質、肝機能、腎機能検査値の変化を評価するとともに、安全性評価の観点からサムスカ<sup>®</sup>の添付文書にある「重大な副作用」の発現状況を調査した。尿量については投与前と比較しTLV投与後1, 3, 7日で有意に増加したが、24%の児では十分な効果は得られなかった。電解質、肝機能および腎機能検査値は有意な変化を認めなかったが、2例 (10%) において高ナトリウム血症を認めた。一方、重大な副作用はいずれの症例でも認めなかった。今回の結果から、TLVは新生児においても安全に尿量を増加させることが期待できるが、効果や副作用の予測因子およびリスク因子の解明について更なる検討が必要である。

キーワード：バソプレシンV2受容体の拮抗薬、利尿薬、体液貯留、小児

### 緒 言

トルバプタン (TLV) は集合管主細胞の血液側細胞膜にあるバソプレシンV2受容体の選択的拮抗薬であり、アクアポリン2の細胞膜への誘導を阻害して水再吸収を選択的に抑制する<sup>1)</sup>。ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬および抗アルドステロン薬とは異なり、TLVは電

解質の尿中排泄を増加させないことが特徴である。本邦では成人の心不全や肝不全による体液貯留、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症および常染色体優性多発性のう胞腎などの適応を有しており、米国や欧州においても成人の心不全に伴う低ナトリウム血症や抗利尿ホルモン分泌不全症候群の治療薬として承認されている<sup>1)</sup>。しかしながら、小児における有効性と安全性は確立していない。これまでに小児における有効性と安全性の報告はいくつかあるが<sup>2,4)</sup>、新生児における情報は限られる。2018年2月から2021年6月に小児うっ血性心不全患者に対して第3相臨床試験が実施されたが、新生児および6か月未満の乳児は含まれていない<sup>5)</sup>。さらに、成人では急激な血清ナトリウム濃度の上昇の影響と考えられる浸透圧性脱髄性症候群が報告されていることから、TLV開始後24時間以内の血清ナトリウム濃度が12 mEq/mL以上の急激な上昇とならないように注意喚起されているが<sup>1)</sup>、小児・新生児におけるTLV投与後の血清ナトリウム濃度の変化に関する情報は乏しい。

当センターの新生児科では、先天性心疾患等による体液貯留をきたした新生児で従来の利尿薬では十分な効果を得られない場合、内服が可能な症例ではTLVが選択されている。そこで、本研究では新生児におけるTLVによる尿量の変化および電解質、肝機能、腎機能に及ぼす影響を検討することを目的とし、当センターにおいてTLVを使用した症例を調査した。

## 対象と方法

### 1. 対象とデザイン

本研究は、単施設、後方視的観察研究として、2017年4月から2021年3月に国立研究開発法人国立成育医療研究センターに入院した新生児のうち、日齢28までにTLV（サムスカ<sup>®</sup>顆粒1%）を投与された患者を対象とした。投与開始から7日間の経時的な変化を観察するため、投与期間が7日未満の患者は除外した。

### 2. データの収集と有効性および安全性の評価

データは診療録から抽出した。在胎週数、性別、出生体重、主病名、併用薬、TLV開始時の体重および日齢、TLVの投与量および投与期間を抽出した。また、尿量、水分バランス、尿浸透圧、血清ナトリウム濃度、血清カリウム濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清クレアチニン（SCr）については、TLV投与前および投与後1日、3日、7日について抽出した。投与前をベースラインとし、投与後1日、3日、7日の変化について検討した。なお、尿浸透圧は氷点降下法、ASTおよびALTはJSCC標準化対応法、SCrは酵素法による測定値を用いた。血清ナトリウム濃度および血清カリウム濃度については、血液ガス分析装置（ABL90 FLEXシステム；ラジオメーター株式会社）による動脈血または足底採血の測定値を用いた。新生児期のSCrは在胎週数および日齢により大きく変動することが知られていることから<sup>6,7)</sup>、SCrについてはTLV開始時の日齢が15未満と15以上に分類し検討した。

また、安全性を評価するために、TLV投与開始後24時間以内の血清ナトリウム濃度の変動についても同様に評価した。さらに、サムスカ<sup>®</sup>の添付文書の「重大な副作用」に記載されている高ナトリウム血症、血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシー、肝性脳症、汎血球減少、血小板減少の有無について調査した。

### 3. TLV反応性の定義

これまでの成人や小児の報告<sup>8,9)</sup>を参考に、投与1日後に投与前から10%以上の尿量増加を得た症例を反応例とした。

### 4. 統計解析

全ての統計解析はEZR ver.1.55<sup>10)</sup>（統計ソフトR ver. 4.1.2）を使用した。連続型データについては正規性の有無により平均値±標準偏差（standard deviation, SD）または中央値（範囲）で表し、投与後1日、3日、7日の尿量、水分バランス、尿浸透圧、血清ナトリウム濃度、血清カリウム濃度、AST、ALT、SCrのベースラインからの変化については、対応のあるt検定またはWilcoxon符号付き順位検定を用いて比較した。有意水準は5%

とし、検定の多重性に伴うp値の補正にはBonferroni法を用いた。

### 5. 倫理的配慮

本研究の実施は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、国立研究開発法人国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：2021-080）。

## 結果

### 1. 患者の背景

調査期間にTLVが処方された新生児は42例で、このうち投与期間が7日未満であった21症例を除外し、残り21症例を本研究の対象とした。対象新生児の背景をTable 1に示した。対象者のうち、3例が早産児であり、7例が低出生体重児、1例が極低出生体重児だった。21例のうち2例は他の利尿薬を併用せずTLVのみの投与だった。

### 2. TLV投与前の臨床データおよび臨床検査値

ベースラインの尿量は $2.8 \pm 1.6$  mL/kg/h、水分バランスは $26.5 \pm 44.6$  mL/kg/dayだった。血清ナトリウム濃度は $134.8 \pm 2.1$  mEq/L、血清カリウム濃度は $4.0 \pm 0.3$  mEq/Lで正常範囲内だった。ASTの中央値（範囲）は30(17-86) IU/L、ALTの中央値（範囲）は11(4-48) IU/Lだった。SCrの中央値（範囲）は0.6(0.3-0.8) mg/dLだった。尿浸透圧については5例のみで測定されており、2例は200 mOsm/L以下の低張尿だった。

### 3. TLVによる臨床変化

尿量は投与後1日（ $5.0 \pm 2.9$  mL/kg/h,  $p=0.018$ ）、3日（ $5.0 \pm 2.1$  mL/kg/h,  $p=0.010$ ）、7日（ $4.5 \pm 1.6$  mL/kg/h,  $p=0.015$ ）でベースライン（ $2.8 \pm 1.6$  mL/kg/h）から有意に増加した（Fig. 1A）。水分バランスは投与後1日（ $-34.1 \pm 65.8$  mL/kg/day,  $p<0.01$ ）、3日（ $-31.3 \pm 39.2$  mL/kg/day,  $p<0.01$ ）、7日（ $-6.6 \pm 34.1$  mL/kg/day,  $p=0.026$ ）でベースライン（ $26.5 \pm 44.6$  mL/kg/day）から有意に低下した（Fig. 1B）。21例中16例（76%）はTLVに反応したが、5例（24%）は反応不良だった。反応不良群の水分バランスは投与後1日、3日、7日のいずれもベースラインから有意な変化を認めなかった。血清ナトリウム濃度は、投与後1日（ $136.7 \pm 5.8$  mEq/L,  $p=0.33$ ）、3日（ $136.7 \pm 5.9$  mEq/L,  $p=0.42$ ）、7日（ $137.0 \pm 5.6$  mEq/L,  $p=0.25$ ）でベースライン（ $134.8 \pm 2.1$  mEq/L）から有意ではないものの上昇傾向を認めた（Fig. 1C）。血清カリウム濃度は、投与後1日（ $3.9 \pm 0.4$  mEq/L,  $p=0.96$ ）、3日（ $3.9 \pm 0.3$  mEq/L,  $p=0.25$ ）、7日（ $3.8 \pm 0.2$  mEq/L,  $p=0.25$ ）でベースライン（ $4.0 \pm 0.3$  mEq/L）から有意な変化を認めなかった（Fig. 1D）。尿浸透圧変



Table 1 Demographic and clinical characteristics of the patients

Variables, mean ± SD or median (range) or no. (%)	
n	21
Sex : male	15 (71.4)
Gestational age (weeks)	38.2 ± 2.2
Birth weight (g)	2,653 ± 569
Birth weight Z score	-0.6 ± 1.2
Diseases	
Congenital heart disease	16 (76.2)
Congenital diaphragmatic hernia	2 (9.5)
Persistent pulmonary hypertension of the newborn	2 (9.5)
Necrotizing fasciitis	1 (4.8)
PNA at tolvaptan starting (days)	13.0 (3–27)
PMA at tolvaptan starting (weeks)	40.0 ± 2.0
Body weight at tolvaptan starting (g)	2,694 ± 569
Starting dosage of tolvaptan (mg/kg/day)	0.2 (0.05–0.40)
Maximum dosage of tolvaptan (mg/kg/day)	0.2 (0.15–1.0)
Duration of tolvaptan treatment (days)	17 (7–146)
Concomitant medication (diuretic)	19 (90.5)
Furosemide (2–4 mg/kg/day)	19 (90.5) <sup>†</sup>
Spironolactone (1–2 mg/kg/day)	2 (9.5) <sup>†</sup>
Carperitide (0.05 μg/kg/min)	1 (4.8) <sup>†</sup>

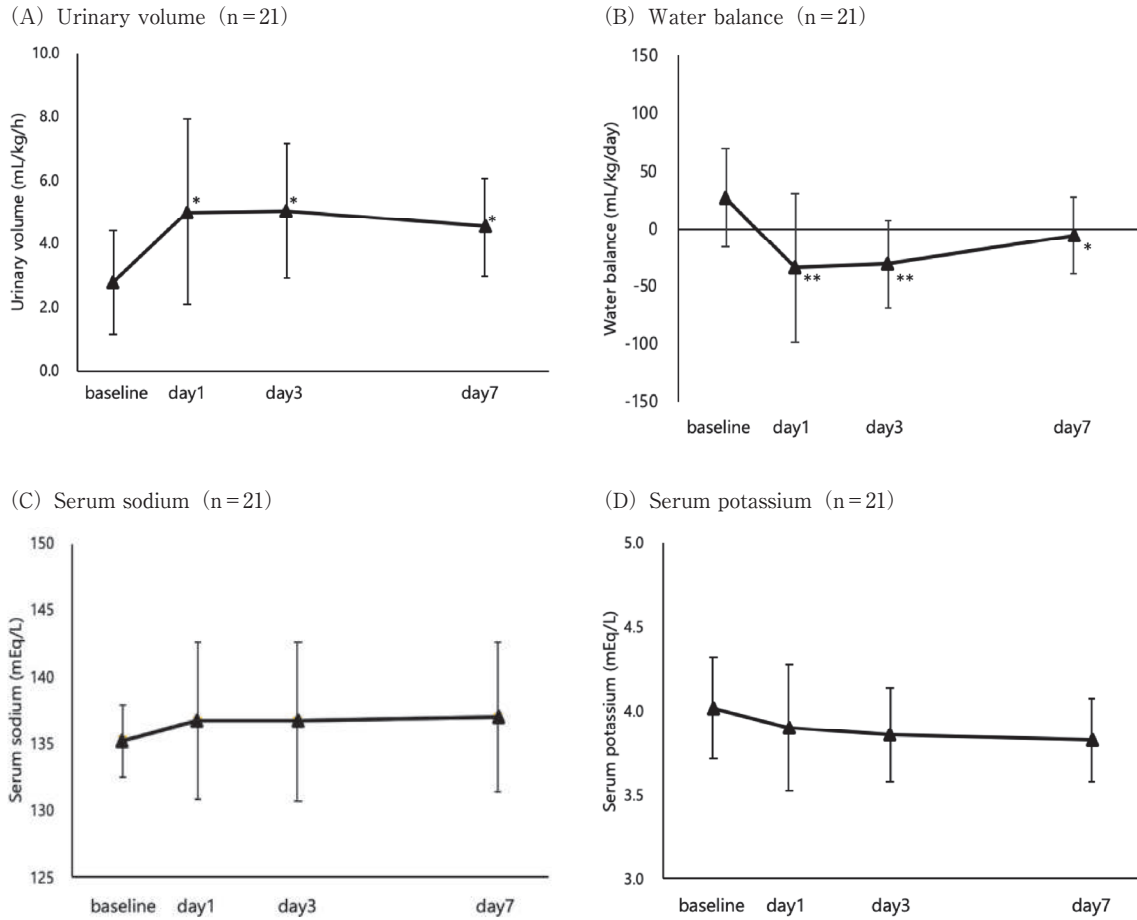
SD, standard deviation; PNA, postnatal age; PMA, postmenstrual age.

<sup>†</sup> Values are overlapping data.

化については、全例で測定されておらず11例(反応群9例, 反応不良群2例), 13点で測定されていた。11例のうち投与前後で測定されていたのはわずか1例であり, 投与前後で評価することができなかった。ベースラインで測定されていたのは反応群が3例, 反応不良群が2例だった。ベースラインの最低値は反応群が149 mOsm/L, 反応不良群が187 mOsm/Lだった。

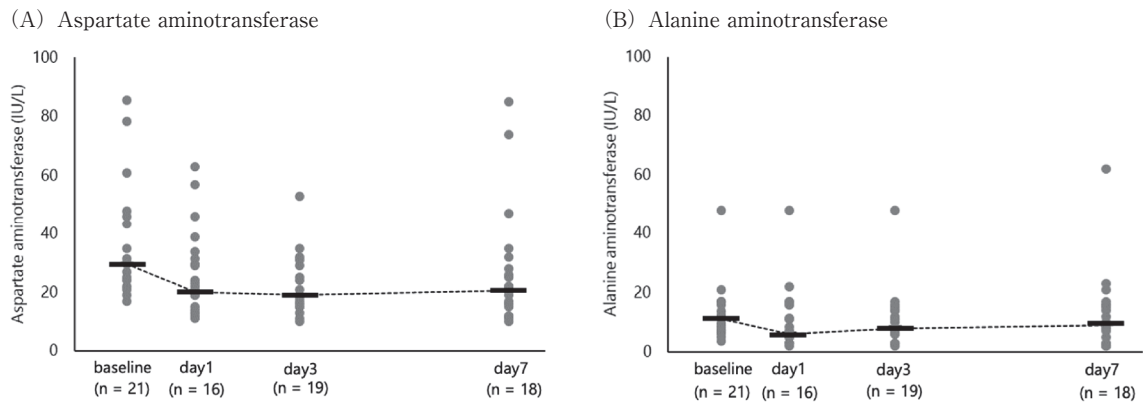
AST, ALTの投与後1日, 3日, 7日におけるベースラインからの変化をFig. 2に示す。ASTおよびALTはいずれも有意な上昇は認められなかった。TLV投与後の最大値はASTが85 IU/L, ALTが62 IU/Lであり, ベース

ラインからの変化はAST, ALTいずれも最大で2.3倍であった。SCrの投与後1日, 3日, 7日におけるベースラインからの変化をFig. 3に示す。TLV開始時の日齢が15未満は12例, 日齢15以上は9例であり, SCrは両群ともに有意な上昇は認めなかったが, 日齢15未満の群では, 12例中5例(42%)がベースラインから1.5–1.9倍の一過性の上昇(最大値は1.27 mg/dL)を認めた。そのうち2例は出生後の上昇から低下に転じた後に再度上昇していた。一過性の上昇を認めた5例はいずれも経時的に低下した。



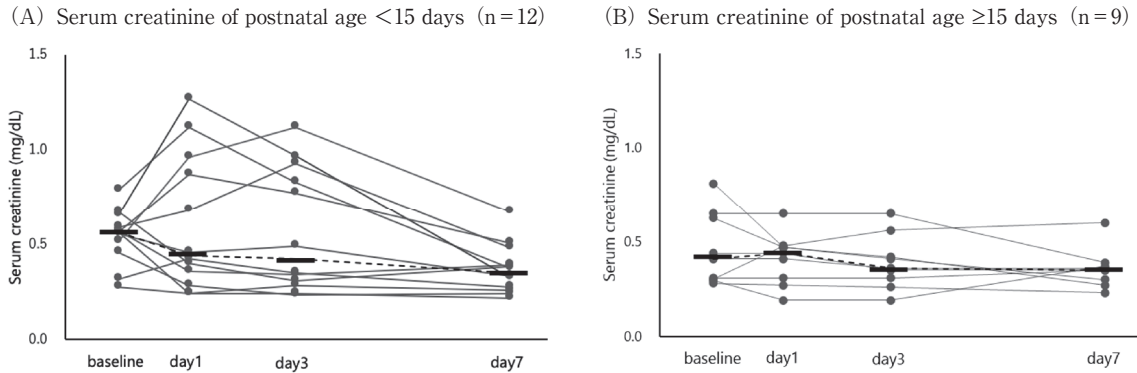
Values are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation. The differences in the values compared with that at baseline were tested using a paired t-test. \* $p < 0.05$  (related to baseline), \*\* $p < 0.01$  (related to baseline).

Fig. 1 Changes in the parameters with the tolvaptan administration



The closed circles show the data of the patients. The thick lines show the median. The differences in the values compared with that at baseline were tested using a Wilcoxon signed rank test.

Fig. 2 Changes in hepatic function with the tolvaptan administration



The closed circles show the data of the patients. The thick lines show the median. The differences in the values compared with that at baseline were tested using a Wilcoxon signed rank test.

Fig. 3 Changes in renal function with the tolvaptan administration

#### 4. 安全性評価

TLV投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が12 mEq/L以上上昇した症例はなく、最大上昇値は7.7 mEq/Lだった。反応群と反応不良群の血清ナトリウム濃度の上昇値はそれぞれ $2.6 \pm 3.7$  mEq/L、 $0.4 \pm 3.7$  mEq/Lであり、7.7 mEq/L上昇した症例は反応群だった。浸透圧性脱髄性症候群を疑うような麻痺やけいれんなどの症状を認めた症例はなかった。また、21例のうち2例（10%）が145 mEq/L以上の高ナトリウム血症をきたした。いずれもTLV開始時に他の利尿薬を併用しておらず、ベースラインの血清ナトリウム値はそれぞれ140 mEq/L、141 mEq/Lであった。2例ともナトリウムの投与量を減量することで、血清ナトリウム濃度は経時的に低下した。血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシー、肝性脳症については、21例いずれも認められなかった。白血球数については、 $8.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下に低下した症例はなく、赤血球数は血小板数の最低値はそれぞれ $295 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、 $11.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ であったが、18例（86%）はTLV投与前後で濃厚赤血球製剤や濃厚血小板製剤が投与されていた。有害事象の発症および悪化によりTLVを中止した症例はなかった。

#### 考 察

今回対象となった21症例のうち、16症例（76%）においてTLV開始後24時間で10%以上の尿量増加を認めた。血清ナトリウム濃度は上昇傾向にあったが、ベースラインから12 mEq/Lを超える上昇は認めず、中止が必要となる有害事象を認めた症例はなかった。

血清ナトリウム濃度が上昇傾向であったことはこれまでの報告と一致している<sup>2, 4, 8, 9</sup>。TLVは既知の副作用として血清ナトリウム濃度が上昇すると注意喚起されているが、これはナトリウムの排泄には影響せず水利尿の

みを増加させるTLVの薬理作用に基づくと考えられる。一方で、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬はナトリウムの排泄を増加させると同時に水分を排泄する。このことから、他の利尿薬を併用せずTLV単剤では血清ナトリウム濃度が高値となる可能性が考えられた。本研究で高ナトリウム血症をきたした2例は、いずれも他の利尿薬を併用していなかったことからTLVの単剤投与による影響は否定できない。さらに、成人における高ナトリウム血症のリスク因子はベースラインの血清ナトリウム濃度が140 mEq/L以上であることが報告されている<sup>11</sup>。高ナトリウム血症をきたした2例はいずれもベースラインが140 mEq/L以上であったことから、新生児においても同様の可能性があると考えられた。本研究では、血清ナトリウム濃度の急激な上昇（TLV投与後24時間以内の12 mEq/L以上の上昇）はなく、重度の電解質バランスの崩れを認めていないが、新生児では口渴を訴えられないことから、血清ナトリウム濃度や水分バランスの定期的なモニタリングが必要と考えられた。

また、既報においてTLVは反応性に差があることが報告されており<sup>2, 8, 9</sup>、本研究でも同様にTLVの反応性に差を認めた。今村らや東らは高い尿浸透圧（今村らの報告では352 mOsm/L以上）がTLVの反応予測因子であることを報告しており<sup>2, 8</sup>、成人よりも未熟な尿濃縮能力<sup>12</sup>である新生児では十分な効果を期待できない可能性が考えられたが、TLVに反応した割合は成人や小児の既報と同程度であった<sup>2, 8, 9</sup>。尿浸透圧については、後方的検討のために投与前後で十分なデータを収集することができず、尿量と尿浸透圧の相関を見出すことができなかった。しかしながら、反応群における尿浸透圧の最低値が反応不良群と同程度であったことから、TLVの反応性には尿浸透圧以外の因子も影響する可能性が考えら

れた。

AST, ALTは有意な上昇を認めず, これまでの新生児の報告<sup>13)</sup>と同程度であったことから, 臨床上問題となる変化はなかったと考えられた。ただし, 小児において肝酵素の上昇が報告されていることから<sup>14)</sup>, 定期的なモニタリングの必要があると考えられた。成人において, TLVは腎機能に影響を及ぼさないことが報告されているが<sup>15)</sup>, 反応不良例ではSCrが上昇したとの報告もある<sup>16)</sup>。本研究でSCrが一過性の上昇を認めた5例は全てTLV開始日齢が15未満であり, 反応群が4例, 反応不良群が1例であった。SCrが上昇した症例はいずれもヘマトクリット値の変動や血清ナトリウム濃度の急激な上昇を認めなかったことから脱水による影響は少ないと考えられた。出生直後の新生児のSCrは母体のSCrに影響され, また腎臓の未熟性により尿管管からクレアチニンが吸収されるため, 生後数日間でSCrは上昇し, その後緩やかに低下する<sup>6, 7, 17)</sup>。日齢15未満の群でのみ一過性の上昇がみられたことから, TLVとは関係のない出生後の自然経過とも考えられるが, 出生後の上昇から低下に転じた後に再度上昇している症例もあることからTLVによる影響は否定できない。成人と同様に, 新生児においてもSCrの上昇に注意する必要があると考えられた。汎血球減少および血小板減少について重篤な異常値は認められなかったが, TLV投与前後で赤血球や血小板の輸血が実施されていたことからTLVの影響を評価することができなかった。

本研究は, 単施設による後方視的検討であり, 症例数も少ないことから結果の一般化には限界がある。また, TLV投与群のみの検討であることからTLV以外の要因による尿量の変化を区別できていない。本研究では90%の症例が他の利尿薬を併用しており, TLV単剤の効果を評価できていない。真の有効性を評価するためにはTLV非投与群との比較や, 併用薬および他の治療などの交絡因子を考慮した検討が必要と考える。さらに, 本研究はTLV投与後7日間について観察しているため, 長期投与における有効性および安全性は確認できていない。十分な効果を得られなかった症例ではTLVの投与量が不十分であった可能性もあるが, 投与量と尿量の関係については解明できておらず, 新生児における至適投与量や投与期間も明らかとなっていないことから更なる検討が必要である。

## 結 論

今回対象となった新生児においては, 76%がTLV開始後24時間でベースラインよりも10%以上の尿量増加を認めた。重篤な有害事象は認めず, 新生児集団においてもTLVは安全に尿量を増加させることが期待できるが, 十分な効果を得られない症例や高ナトリウム血症をきたす症例もあり, 要因の解明およびリスク因子の特定が望

まれる。そのためには, 新生児集団での前方視的な有効性, 安全性および薬物動態の更なる検討が必要である。

## 著者役割

丹沢彩乃は研究の着想と企画, データの習得, 分析, 解析の実質的な貢献をし, 論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。齊藤順平, 甘利昭一郎, 大穂祐介, 諫山哲哉, 伊藤裕司, 山谷明正はデータの分析, 解析の実質的な貢献をし, 論文執筆および最終版を承認している。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 大塚製薬株式会社. サムスカ<sup>®</sup> インタビューフォーム 2021年7月改訂 (第22版).
- 2) Higashi K, Murakami T, Ishikawa Y, et al. Efficacy and safety of tolvaptan for pediatric patients with congestive heart failure. Multicenter survey in the working group of the Japanese Society of Pediatric Circulation and Hemodynamics (J-SPECH). *Int J Cardiol* 2016; 205: 37-42.
- 3) Katayama Y, Ozawa T, Shiono N, Masuhara H, Fujii T, Watanabe Y. Safety and effectiveness of tolvaptan for fluid management after pediatric cardiovascular surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 622-626.
- 4) Kojima T, Kanai A, Yoshida S, Kobayashi T, Sumitomo N. Efficacy and safety of tolvaptan after pediatric congenital heart disease surgery. *Heart Vessels* 2021; 36: 717-723.
- 5) Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Tolvaptan in Pediatric Congestive Heart Failure (CHF) Patients With Volume Overload. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255226> (accessed 2022-01-24)]
- 6) Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 83-89.
- 7) Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 931-938.
- 8) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients-association between non-responders and chronic kidney disease. *Circ J* 2013; 77: 397-404.
- 9) Kerling A, Toka O, Rüffer A, et al. First experience with Tolvaptan for the treatment of neonates and infants with capillary leak syndrome after cardiac sur-

- gery. BMC Pediatr 2019; 19: 57.
- 10) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-458.
  - 11) Hirai K, Shimomura T, Moriwaki H, et al. Risk factors for hypernatremia in patients with short- and long-term tolvaptan treatment. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 1177-1183.
  - 12) 五十嵐隆. 小児腎疾患の臨床 改訂第7版. 診断と治療社, 2019: 7-9.
  - 13) Victor S, Dickinson H, Turner MA. Plasma aminotransferase concentrations in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96: F144-145.
  - 14) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter Study of Long-Term Safety of Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 16: 48-58.
  - 15) Otsuka T, Sakai Y, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. The effects of tolvaptan on patients with severe chronic kidney disease complicated by congestive heart failure. Clin Exp Nephrol 2013; 17: 834-838.
  - 16) Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, et al. Tolvaptan can improve clinical course in responders. Int Heart J 2013; 54: 377-381.
  - 17) Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol 2009; 24: 265-274.

[原 著]

## 11 か月～3 歳未満児における レボチロキシナトリウム錠の直接内服の検討

小田 洋一郎

茅ヶ崎市立病院小児科

Direct oral administration of levothyroxine sodium tablets among  
children aged 11 months to less than three years

Yoichiro Oda

Department of Pediatrics, Chigasaki Municipal Hospital

### 要旨

〔対象と方法〕赤ちゃん煎餅またはラムネ菓子を食べることができることを条件に、レボチロキシナトリウムを散剤から錠剤に切り替えた3歳未満の13例の先天性甲状腺機能低下症児について、前後の甲状腺機能と家族の感想を診療録から後方視的に検討した。〔結果〕全例で安全に切り替えができていた。検討できた9例で変更前後の甲状腺機能に有意な変動を認めなかった。また錠剤の有効成分含有量を補間するために交互に不均等投与した患者と毎日均等投与した患者のTSH, FT4値に有意な差を認めなかった。家族の感想もおおむね好意的であった。〔考察〕3歳未満の児で錠剤の直接内服が可能であったのは、錠剤をなめたりかんだりしても味が悪くないこと、有効成分含有量が少ない錠剤で用量の調整ができたことなどの条件がそろっていたためと考えられる。〔結論〕赤ちゃん煎餅やラムネ菓子を食べていれば11か月から錠剤を直接内服することが期待できる。

キーワード：先天性甲状腺機能低下症、錠剤、不均等投与

### 緒 言

本邦で小児向けに口腔内崩壊錠（OD錠）や咀嚼錠（チュアブル錠）など口腔内で溶かして服用する錠剤が上市されているが種類は少ない。

一般的に錠剤を服用可能であるのはおおむね3-6歳以降<sup>1,2)</sup>とされるが個人差が大きく、年少者で服薬可能な児もいれば年長者でも難しい児もいる。また、本邦では小児用の剤形としては散剤や液剤が好まれる傾向にある<sup>3)</sup>。

年少者の錠剤服用を難しくするもう1つの理由は薬剤の有効成分含有量である。本邦で上市されている錠剤の多くは成人の1回量ないし1回量の半量で、年少者の細かい薬用量の調節には向いていない。

新生児マススクリーニングで発見される先天性甲状腺機能低下症は、レボチロキシナトリウムで治療される<sup>4)</sup>。以前は、レボチロキシナトリウム錠を粉砕して治療に用いていたが、2009年にレボチロキシナトリウムの散剤であるチラーヂン<sup>®</sup>S散0.01%が発売された<sup>5)</sup>。この散剤は水に溶けずザラザラしていて飲ませにくいという保護者の声をよく耳にする。あえて錠剤粉砕を継続している施設は少なからずあり、調剤する薬剤師の負担となっている<sup>6)</sup>。

レボチロキシナトリウムの錠剤は、2012年にあすか製薬よりチラーヂン<sup>®</sup>S錠12.5 μgが発売され、12.5 μg, 25 μg, 50 μg, 75 μg, 100 μgと種類がそろい、より細かい用量設定をすることが可能になった<sup>5)</sup>。またレボチロキシナトリウムは水にほとんど溶けず、錠剤を砕いても苦みはない。

1歳の症例が「兄のラムネを奪って食べる」という話を聞き、試しにレボチロキシナトリウム錠を処方したところ、錠剤をなめかみ砕いて飲み込んだということであった。全面的に錠剤に切り替えたところ子どもは喜んで服用し、調剤の待ち時間も短縮されたと感謝された。この経験をきっかけに、乳幼児であってもラムネ菓子や赤ちゃん煎餅を食べる患者には積極的にレボチロキシナトリウムの錠剤をそのまま与えるように指導してきた。理解できる患者には「ラムネのお薬」と説明した。今回、3歳未満を対象としてレボチロキシナトリウム錠をそのまま服用させた患児について、ラムネ菓子や赤ちゃん煎餅を食べるといった切り口から錠剤の直接内服さ

せることの是非を後方視的に検討した。

## 対象と方法

2006～2018年の間に茅ヶ崎市立病院小児科にて治療した先天性甲状腺機能低下症症例のうち、3歳未満でレボチロキシナトリウムを散剤から錠剤に切り替えた13例を対象とした。ラムネ菓子または赤ちゃん煎餅のいずれかを食べていることを確認してから切り替えていたので、症例は全ていずれかの喫食経験がある。錠剤は家庭でそのまま服用させるように指導した。レボチロキシナトリウムを散剤から錠剤へ切り替えた時には、おおむね5%程度減量して処方したが、投与量を調整する必要のある症例ではさらに投与量を増減した。診療録を後方視的に検討し、散剤から錠剤へ剤形変更した前後ならびに錠剤の投与方法ごとの甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離サイロキシン（FT4）値を比較検討した。また、錠剤の内服を開始してから一般に錠剤服用が難しいとされている6歳までの期間の診療録の記載から家族の感想と誤嚥等の危険なイベントの有無を評価した。

レボチロキシナトリウムは朝食前に服用するように指導し、おおむね1～3ヵ月の受診間隔で午後の外来受診時に血液検査を行った。レボチロキシナトリウムの投与量は必要に応じて適宜調整した。処方においては、毎日同量の錠剤を内服する方法と、用量の調整のため多い量と少ない量の錠剤を交互に内服する方法のいずれかを行った。チラーヂン®S錠12.5 μg発売以前は、25 μg錠が最小の規格であった。

TSH、FT4はSiemens社のCentaur XPを用い、化学発光免疫法で院内にて測定した。成人の基準値はTSHが0.38～3.64 μIU/mL、FT4が0.95～1.74 ng/dLである。

剤形変更による検査値の変動について、前後6回のTSH、FT4測定を検討した。剤形変更後5回のみ検査している1例を含め9例が解析可能であった。うち1例は先

天性中枢性甲状腺機能低下症の症例で、FT4のみを検討した。

経過中に錠剤の有効成分含有量の制約のためレボチロキシナトリウムを日ごとに異なる量を交互に不均等投与した児について、TSHとFT4を朝多い量を内服した日の検査結果（不均等H群）と朝少ない量を内服した日の検査結果（不均等L群）を毎日同量内服している児の検査結果（均等群）と比較した。不均等投与の評価については、標本数を増やす目的で、錠剤に変更してから6歳未満までの測定値を検討した。また、レボチロキシナトリウムを減量・中止している時期の採血や、期間が短く各群の検討ができないものを除外した。

統計学的検討はR (x64 ver.3.5.1)<sup>7)</sup>を用いpaired t検定、Tukey-Kramer検定を行った。信頼水準は0.05とした。

## 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、茅ヶ崎市立病院倫理委員会の承認（倫委2021-19）を得て行い、オプトアウトを行った。

## 結果

13例の患者背景を表1に示した。全例マスキリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症症例で、中枢性は2例あった。散剤から錠剤に変更前後6回のTSH、FT4測定値を図1に示した。

症例ごとの前後6回のTSHとFT4の平均値、不偏分散をコンプライアンス不良の1例を除いて比較した。TSH、FT4の平均値はそれぞれ前 $3.48 \pm 0.90 \mu\text{IU/mL}$ から後 $3.20 \pm 1.02 \mu\text{IU/mL}$ 、前 $1.58 \pm 0.11 \text{ ng/dL}$ から後 $1.59 \pm 0.13 \text{ ng/dL}$ と推移し、いずれもpaired t検定で有意差を認めなかった（それぞれ、 $P=0.33, 0.38$ ）。また、TSHとFT4の不偏分散はそれぞれ、前 $1.64 \pm 0.65$ から後 $6.51 \pm 5.58$ 、前 $0.0239 \pm 0.0085$ から後 $0.0527 \pm 0.0447$ と増加

表1 レボチロキシナトリウム錠を直接内服させた3歳未満13例の内訳

患者	切り替え年齢	切り替え前処方	切り替え後処方	検査値の変動を解析	食べていたもの	備考
1	0歳11か月	30μg 散	(12.5+25)/25μg錠 交互	○	赤ちゃん煎餅	
2	0歳11か月	なし	25μg錠		赤ちゃん煎餅	切り替え前がない
3	1歳3か月	30μg 散	25μg錠		ラムネ菓子	観察期間不足
4	1歳4か月	40μg 散	12.5+25μg錠		ラムネ菓子	観察期間不足
5	1歳5か月	30μg 散	25μg錠		ラムネ菓子	中枢性甲状腺機能低下症/観察期間不足
6	1歳10か月	36μg 散	25/50μg錠 交互	○	ラムネ菓子	
7	2歳0か月	30μg 散	25μg錠	○	ラムネ菓子	
8	2歳0か月	40μg 散	12.5+25μg錠	○	ラムネ菓子	
9	2歳1か月	30μg 散	25μg錠/50μg錠 交互	○	ラムネ菓子	
10	2歳8か月	50μg 散	50μg錠	○	ラムネ菓子	コンプライアンス不良
11	2歳8か月	50μg 散	50μg錠	○	ラムネ菓子	
12	2歳11か月	35μg 散	25μg錠/50μg錠 交互	FT4のみ	ラムネ菓子	中枢性甲状腺機能低下症
13	2歳11か月	45μg 散	50μg錠	○	ラムネ菓子	

傾向を示すものの、いずれもpaired t検定で有意差を認めなかった(それぞれ、 $P=0.082, 0.30$ )。

また、不均等投与の検討では、不均等H群(17検体)、不均等L群(20検体)、均等群(50検体)が得られた(図2)。TSHは不均等H群で $3.12 \pm 1.49 \mu\text{IU/mL}$ 、不均等L群で $2.84 \pm 4.34 \mu\text{IU/mL}$ 、均等群で $3.31 \pm 3.13 \mu\text{IU/mL}$ であった。またFT4は不均等H群で $1.57 \pm 0.14 \text{ ng/dL}$ 、不均等L群で $1.58 \pm 0.24 \text{ ng/dL}$ 、均等群で $1.55 \pm 0.21 \text{ ng/dL}$ であった。TSH、FT4ともにTukey-Kramer検定で3群に有意な差を認めなかった。(TSH、FT4ともに3群のどの組み合わせも $P>0.9$ )なお、TSHが $15 \mu\text{IU/mL}$ を超える外れ値の2検体を除いて検討しても3群に有意な差を認めなかった。

診療録に記載のあった親の感想は、表2に示すように錠剤に肯定的な意見が多かった。また、観察期間中に誤嚥などの事故はニアミスを含め認めなかった。

### 考 察

今回の検討でOD錠やチュアブル錠でなくても錠剤を

口腔内にかむなどして溶解できれば、錠剤のまま飲み込む訓練なしに服用させることができることが確認できた。個人差はあるが赤ちゃん煎餅は離乳後期に、ラムネ菓子はおおむね1歳代で食べることができるので、おおむね1歳前後で適切な形態と有効成分含有量の錠剤があれば錠剤の服用が可能と思われた。本邦では、このような低年齢での報告は調べ得た限り存在しない。

2008年にWHOのexpert forumは、液剤は安定性や細菌汚染の懸念があり、また保管や輸送に費用がかかるので、小児用の薬剤としては1-4 mmの小型錠剤(mini-tablets)や可溶性錠剤の開発が望ましいと提案している<sup>8)</sup>。2009年にThomsonらは2歳児の46%、5歳児の86%が3 mm径の小型錠剤を飲み込むことができたと報告し<sup>9)</sup>、2012年にSpomerらは6-12か月児が2 mm径の小型錠剤を飲み込むことができ、甘い液剤よりも優れていたと報告している<sup>10)</sup>。また、海外では錠剤内服訓練のプログラムも研究されている<sup>11)</sup>。

米国やEUでは小児医薬品の開発が法制化されており、成人向けの新薬だけでなく小児適応の医薬品の開発がす

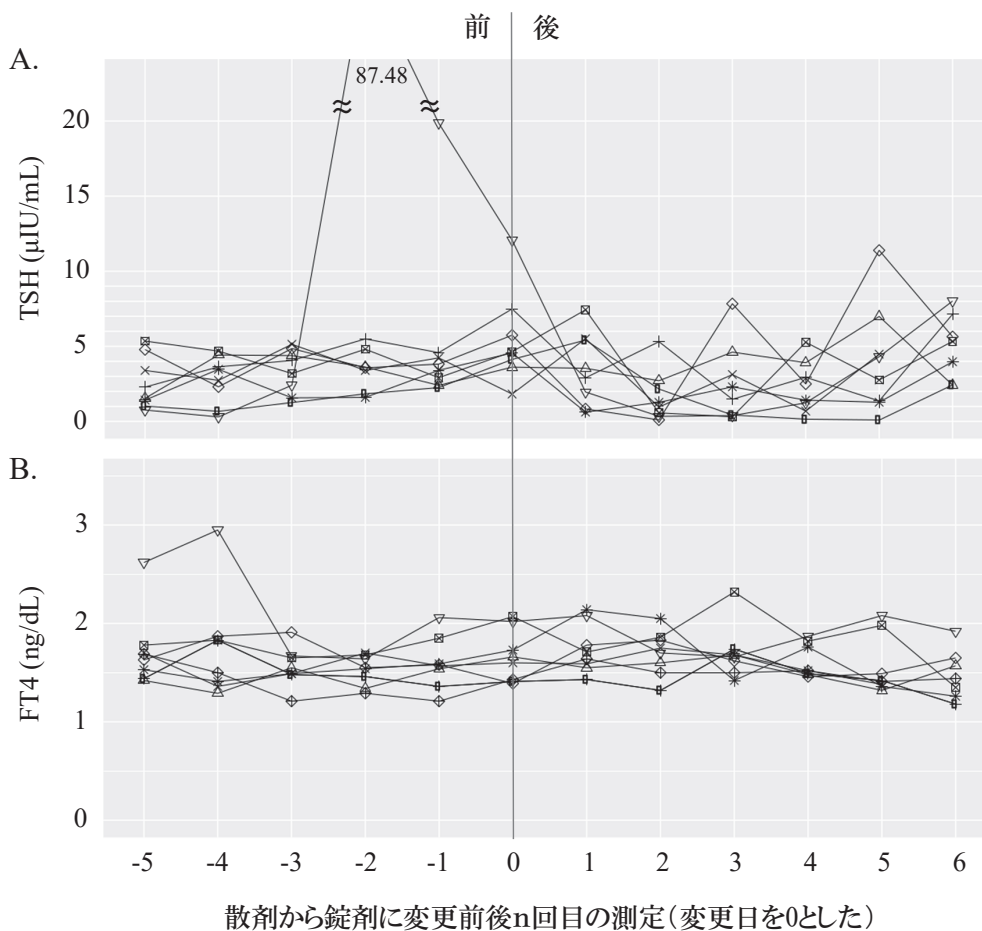


図1 レボチロキシナトリウムを散剤から錠剤に変更した前後6回の甲状腺検査値の変動  
レボチロキシンを散剤から錠剤に変更した前後6回(検査間隔はおおむね1~3か月ごと)の甲状腺検査値をグラフにした。変更前後の平均値、不偏分散にpaired t検定で有意な変化を認めなかった。



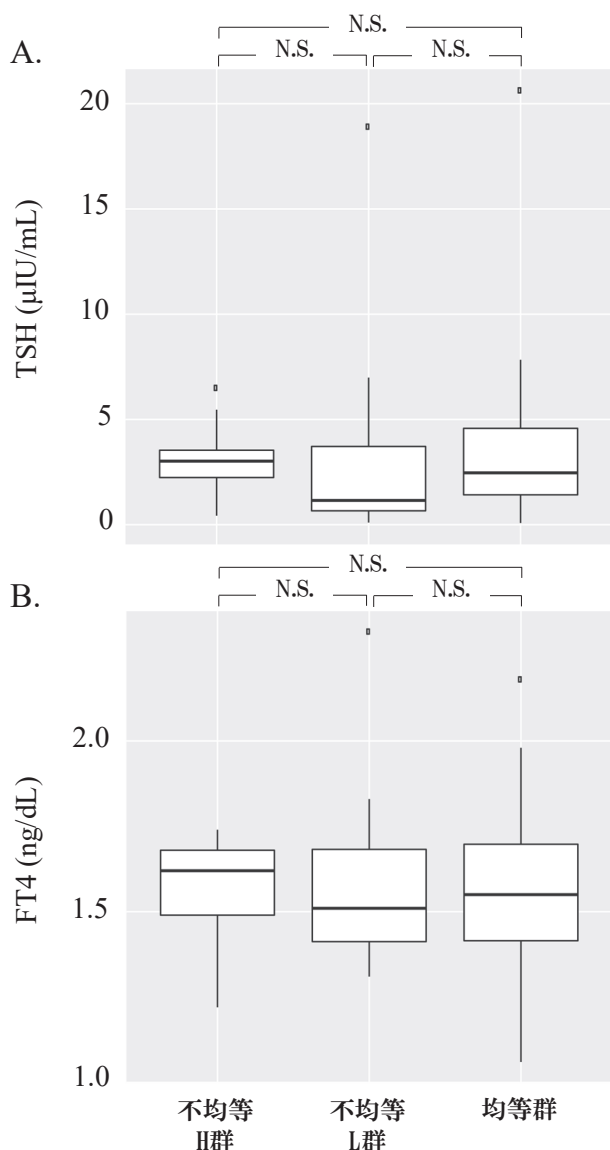


図2 錠剤の内服方法（不均等投与と均等投与）による甲状腺検査値の比較

日ごと交互に異なる量を服用した場合の朝多い量を内服した日の検査値（不均等H群）、朝少ない量を内服した日の検査値（不均等L群）、毎日同量を服用した場合の検査値（均等群）を箱ひげ図で示した。観察期間は錠剤に切り替えかえて6歳未満とした。Tukey-Kramer検定で各群間に有意差を認めなかった。

すめられているという<sup>12)</sup>。本邦でも日本薬剤学会の取り組みなど小児製剤開発の動きはあるものの<sup>13)</sup>、まだまだ小児向けの製剤は患者に届いていないのが現状である。例えば先天性甲状腺機能低下症と並んで新生児マススクリーニングの対象となっている先天性副腎過形成の治療薬は2剤とも成人向けの錠剤しかなく粉砕して使用している。多くの重要な薬剤で乳幼児に適した剤形・有効成分含有量の薬剤がなく、開発が待たれている<sup>14,15)</sup>。

ガイドライン上の記載はどのようになっているである

表2 レボチロキシナトリウムを散剤から錠剤に変更した時の家族の感想

肯定的な意見
・薬を喜んで飲むようになった
・薬を与えるのが楽になった
・朝食前の日課になった
・本人が薬を催促するようになった
・薬局での調剤の待ち時間が短縮された
否定的な意見
・最初は喜んでいたが錠剤も服用を嫌がるようになった（ただし散剤には戻さない）

うか。2021年の日本のガイドライン<sup>4)</sup>には「日本ではL-T4は散剤（チラーゼン<sup>®</sup>S散）が利用できる。しかし錠剤のみ利用可能な場合には、錠剤をそのまま服用できる年齢になるまでは、粉砕して投与することが可能である」と記載されており、錠剤が内服可能になるまでは、散剤ないし粉砕した錠剤を少量の水、水が難しい場合には母乳またはミルクに溶いて投与することを推奨している。欧州のガイドライン<sup>16)</sup>では「LT4錠剤を砕いて水または母乳に溶かし、スプーンを使って投与する」と記載されており、錠剤のまま処方して家庭で砕いて溶かして飲ませることを推奨しており、医療機関での錠剤の粉砕は非推奨となっている。同様の記載は2008年の米国のガイドライン<sup>17)</sup>にも認められている。錠剤の規格は国によってさまざまである。海外でのレボチロキシナトリウム製剤は、12.5 μg錠または割線入りの25 μg錠が錠剤の最小単位である。また製薬会社によっては液剤、ドライシロップ剤を販売している。

レボチロキシナトリウムの血中半減期は6-7日<sup>5)</sup>と長いので、成人領域ではコンプライアンス不良の患者に週1回の投与で補充することが試みられ、成果を上げている<sup>18)</sup>。したがって1日おきに異なる用量としても甲状腺機能の変動は軽微であると考えられる。実際、今回の検討でも1日おきに異なった量を内服した6歳未満児でTSH, FT4値は3群で有意な差を認めなかった。

1日おきに異なる用量にする方法は、レボチロキシナトリウムの有効成分含有量の刻みの荒さを補完するよい方法と思われる。古い症例では25 μg錠/50 μg錠を交互としているが、12.5 μg錠が販売されてからは12.5 μg錠を用いて細かく調整した。25 μg錠と50 μg錠を交互に内服すると平均37.5 μgとなり、平均との変動幅は33%になる。12.5 μg錠の登場で、12.5 μg錠+25 μg錠と25 μg錠を交互の内服で平均31.25 μgとの変動幅は20%、12.5 μg錠+25 μg錠と50 μg錠の交互の内服で平均43.75 μg、12.5 μg錠+50/2との変動幅は14%となった。12.5 μg錠に割線があるかあるいは半量の6.25 μg錠があれば、煩雑な不均

等投与を回避して連日同量の投与で調節可能になる。

診療録の後方視的振り返りではあるが、家族にはおおむね好意的に受け入れられていた。先天性の甲状腺機能低下症の家族は、患児の脳障害を防ぐために甲状腺ホルモンを服用する必要があると説明されている。散剤では袋に残ったりこぼれたりすることがあり、これをストレスに感じている家族は少なくないと思われる。口に錠剤を入れることで規定量内服できるのは簡便で確実である。また、調剤時の手間・所要時間が軽減され、薬局窓口での待ち時間を短縮できる利点もある。

最も注意すべきは、子どもに薬をラムネ菓子のように説明すると、保護者が目を離した際に大量に誤飲するリスクが高まることである<sup>19)</sup>。このことは、レボチロキシナトリウム錠のみならず家庭内に存在するあらゆる錠剤についての危険を意味する。今回の症例では経験しなかったが、こういった可能性について保護者に説明して、家庭での薬品の管理を徹底するように促しておくことも大切である。

先天性甲状腺機能低下症は新生児マススクリーニングの対象疾患で、おおむね年に400名が発見され<sup>4,20)</sup>、レボチロキシナトリウムで治療されている。レボチロキシナトリウムの散剤は水に溶けにくく、必ずしも飲ませやすいとはいえない。ラムネ菓子や赤ちゃん煎餅を指標にする今回の方法は、レボチロキシナトリウムのように錠剤をかみ砕いた後の味が悪くなければ、錠剤の評価が低い日本でも十分に普及する可能性がある。今回は後ろ向きの検討であるので、前向きな検討でこの戦略の有効性を確かめる必要がある。

## 結 語

レボチロキシナトリウム錠は口の中で溶解しても苦くないので、ラムネ菓子や赤ちゃん煎餅を食する11か月から3歳未満の児では、錠剤を直接服用することが可能であることが示された。不均等投与を回避して連日の同量の投与で細かい用量調整をするためには、最小の12.5  $\mu$ g錠に割線を入れるか、あるいは半分の6.25  $\mu$ g錠があるとよりよいと思われた。

この方法を普及させるには、前向きな検討が必要である。

## 著者役割

主著。

## 利益相反

なし。

## 文 献

- 1) 小嶋純. 小児用の経口薬剤: Acceptability and palatability. *Yakuzaigaku Zasshi* 2015; 135: 245-247.
- 2) 嘉屋道裕, 浅井萌子, 原崎正士, 他. 小児における錠剤服薬

コンプライアンスの変化と錠剤処方による改善効果の検討. *日小児臨薬理学会誌* 2013; 26: 102-105.

- 3) 原田努. 3.小児用製剤の課題と解決に向けて. *小児臨* 2019; 72: 725-729.
- 4) 日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会, 日本マススクリーニング学会. 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン (2021年改訂版). [[http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027\\_2.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027_2.pdf) (accessed 2022-01-24)]
- 5) あすか製薬. 医薬品インタビューフォーム 甲状腺ホルモン製剤 日本薬局方 レボチロキシナトリウム錠 レボチロキシナトリウム散剤. [[https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/470007\\_2431004F1056\\_1\\_V12\\_1F.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/470007_2431004F1056_1_V12_1F.pdf) (accessed 2020-01-24)]
- 6) 山本秀紀, 寺山恵子, 立花広志. 保険薬局における粉碎調剤の実態調査. *日小児臨薬理学会誌* 2021; 34: 42-46.
- 7) R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. The R Foundation. [<https://www.R-project.org/> (accessed 2019-08-06)]
- 8) 17th Meeting, Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. "Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children". World Health Organization. [[https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Dosage\\_form\\_reportDEC2008.pdf](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Dosage_form_reportDEC2008.pdf) (accessed 2021-01-24)]
- 9) Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 2009; 123: e235-238.
- 10) Spomer NI, Klingmann V, Stoltenberg I, Lerch C, Meissner T, Breikreutz J, et al. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch Dis Child* 2012; 97: 283-286.
- 11) Patel A, Jacobsen L, Jhaveri R, Bradford KK. Effectiveness of pediatric pill swallowing interventions: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135: 883-889.
- 12) Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics* 2014; 134: 361-372.
- 13) 寺下敬次郎, 安東勝浩, 堀脇茂, 他. 小児の服薬アドヒアランスの向上を指向した剤形設計としてのマイクロOD錠. *PHARM TECH JAPAN* 2016; 32: 1417-1426.
- 14) 原田努. 小児用製剤の課題と解決に向けて. *小児臨* 2019; 72: 725-729.
- 15) 石川洋一. 小児用医薬品を取り巻く環境-開発を妨げる諸問題. *小児臨* 2019; 72: 713-717.

- 16) van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
- 17) Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-2303.
- 18) Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 870-875.
- 19) 厚生労働省. 医薬品等の誤飲防止対策の徹底について(医療機関及び薬局への注意喚起及び周知徹底依頼): 厚生労働省医政局総務課長・厚生労働省医薬食品局総務課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 (2013年1月4日 医政総発0104第1号/薬食総発0104第2号/薬食安発0104第1号).  
[<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/i-anzen/hourei/dl/130104-1.pdf> (accessed 2022-01-24)]
- 20) 総務省統計局. 日本の統計 第2章 人口・世帯 2-15 出生・死亡数と婚姻・離婚件数. [<https://www.stat.go.jp/data/nihon/zuhyou/n210201500.xlsx> (accessed 2022-01-28)]

[原 著]

## アドレナリン自己注射薬使用時に 大腿裂創を生じた4歳男児例

吉浦 真登<sup>1,2)</sup>, 熊本 崇<sup>1)</sup>, 在津 正文<sup>1,2)</sup>, 樋口 大空<sup>3)</sup>,  
阪本 雄一郎<sup>3)</sup>, 松尾 宗明<sup>1)</sup>

- 1) 佐賀大学医学部附属病院小児科
- 2) 国立病院機構嬉野医療センター小児科
- 3) 佐賀大学医学部附属病院救急科

A case of thigh laceration by adrenaline auto-injector use in four-year-old boy

Masato Yoshiura<sup>1,2)</sup>, Takashi Kumamoto<sup>1)</sup>, Masafumi Zaitu<sup>1,2)</sup>, Masahiro Higuchi<sup>3)</sup>,  
Yuichiro Sakamoto<sup>3)</sup> and Muneaki Matsuo<sup>1)</sup>

- 1) Department of Pediatrics, Saga University Hospital
- 2) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Ureshino Medical Center
- 3) Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saga University Hospital

### 要旨

アドレナリン自己注射薬はアナフィラキシーの治療薬として処方され、一般社会においても広く認知されつつある。アナフィラキシー時には迅速なアドレナリン自己注射薬の使用が推奨されているが、アドレナリン自己注射薬を使用する者は非医療者であることがほとんどであり、近年、誤射や使用による外傷の報告が散見される。今回乳アレルギーによるアナフィラキシーの治療のためのアドレナリン自己注射薬使用時に大腿裂創を生じた4歳男児例を報告する。乳の誤摂取による咽頭痛・全身の紅潮出現時に母が抱えた状態で、父が児の右大腿にアドレナリン自己注射薬を使用した。その際児が足を動かし4 cmの裂創を生じ、縫合処置を要した。アドレナリン自己注射薬の使用の際、特に小児への使用には保護者に対する説明の中で具体的な注射部位の保定の指導が必要である。

キーワード：アナフィラキシー，食物アレルギー，外傷

### 緒言

アドレナリン自己注射薬はアナフィラキシー治療において、重要な薬剤であり、一定以上の重症度のアレルギー症状が出現した場合、ためらわずに投与することが推奨されている<sup>1,2)</sup>。食物アレルギー・アナフィラキシーを有する児の増加に伴い、アドレナリン自己注射薬の処方数は経年的に増加している<sup>3)</sup>。一方で処方数の増加に伴

い、アドレナリン自己注射薬の誤った使用や事故例の報告が近年散見されるようになった<sup>4,5)</sup>。アドレナリン自己注射薬の添付文書やアナフィラキシーガイドラインにおいても誤使用の防止に対する注意喚起がなされており<sup>6,7)</sup>、手指等への誤注射のリスクや小児に対する使用時の注射部位の保定も説明し、指導することになっているが、実施者は保護者など非医療者であり、説明されたとおりに実施できない場合も多々あると思われる。

今回アナフィラキシー時にアドレナリン自己注射薬を使用した際、保定できずに動いたため大腿に裂創を生じた4歳男児例を報告する。なお本症例報告に際して保護者から書面による同意を得ている。

### 症例提示

症 例：4歳5か月，男児。

主 訴：大腿部裂創。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：乳と卵に対する食物アレルギーがあり、乳は完全除去、卵は加熱加工品のみ摂取していた。1歳時に乳によるアナフィラキシーの既往があり、その時よりアドレナリン自己注射薬（エピペン®0.15 mg）を処方されていたが使用経験はなかった（初回処方時およびその後2回の期限切れの処方の際、使用法について説明を受けている）。

現病歴：受診当日7歳の姉が飲んでいたボトルコーヒーと牛乳を混ぜたものを約10 mL誤って摂取した。その10分後に「のどが痛い、痒い」と訴え、全身紅潮も出現し

たため母親に後ろ向きに抱っこされた状態で、父親が左手で児の右膝を保定し右手で右大腿外側中央にアドレナリン自己注射薬を使用された。その際、児本人が暴れ、右大腿部に裂創を生じたため救急車で当院救急外来を受診した。

受診時の状態と経過：受診時のバイタルサインは血圧108/76 mmHg, 脈拍数121回/分, 呼吸数25回/分, SpO<sub>2</sub> 100% (室内気)であった。意識は清明で、咳嗽、喘鳴などの呼吸器症状や腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状はなく、咽頭痛は消失しており、顔面紅潮を認めた。救急隊接触時に見られた顔面以外の紅潮、腹部の膨疹は受診時には消退していた。右大腿外側には4 cmの裂創を認め (図1)、使用したアドレナリン自己注射薬の針先は図2に示すように90度に折れ曲がっていた。創部は真皮にまで達していたが活動性出血はなく、6-0ナイロン8



図1 受診時の患児の右大腿部  
大腿外側中央から背側に向けて4 cmの裂創を認める。



図2 使用後のアドレナリン自己注射薬  
持参した使用後のアドレナリン自己注射薬 (エピペン® 0.15 mg) の針先は90°に折れ曲がっており、ニードルカバーに収納されていない。

針で単結紮縫合を施行した。創部処置後にはアレルギー症状も消失しており、二相性アナフィラキシーについて注意喚起を行い、2時間の経過観察の後に帰宅した。乳摂取時のアナフィラキシーは全身紅潮、咽頭痛が存在し、グレード2と考えられた<sup>7)</sup>。その後、創部の感染徴候なく経過し、10日後に創部を抜糸し保護者に再度アドレナリン自己注射薬練習器を用いて注射方法・保定方法について説明しフォローを終了した。

## 考 察

今回乳によるアナフィラキシーの治療のためのアドレナリン自己注射薬使用時に保定できずに動いたため右大腿に裂創を生じた4歳男児例を報告した。

アドレナリン自己注射薬はアナフィラキシーに対する第一選択薬であり<sup>7)</sup>、本邦でアドレナリン自己注射薬は食物および薬物等によるアナフィラキシーに対して2005年3月に保険適応が追加となり、2011年9月には保険収載された<sup>8)</sup>。2012年12月に東京調布市で生じた食物アレルギーの小学生児童の死亡事例で、アドレナリン自己注射薬の使用の遅れがあった可能性があったため、2013年7月に日本小児アレルギー学会と厚生労働省から「一般向けエピペン®注射の適応」が明示された<sup>9)</sup>。その後本邦では、アドレナリン自己注射薬を積極的に処方し、使用することが推奨され、アナフィラキシーショックが疑われた場合には比較的早期にアドレナリン自己注射薬を使用するように指導している。このことによりアドレナリン自己注射薬の処方例は経年的に増加しており、貝沼らの報告によると、アドレナリン自己注射薬 (エピペン®) は、2017年度には87,637人に対して116,758本、そのうち15歳未満には42,852人に対して67,788本が本邦で処方されている<sup>3)</sup>。早期のアドレナリン投与はアナフィラキシーに対応するうえで重要であるが<sup>1, 2, 7, 9, 10)</sup>、それに伴い誤った使用例や事故例の報告が散見されるようになった<sup>4, 5)</sup>。本邦においてもアドレナリン自己注射薬誤射の症例報告は散見されるが、使用時に生じた外傷の報告は限られており、われわれの調べた限りでは2例の学会報告のみであった<sup>11, 12)</sup>。このうち古川らの報告では、2歳の女兒に母親1人でアドレナリン自己注射薬を使用しようとして、児が動いたため右大腿外側に2 cmの挫傷を生じている<sup>11)</sup>。小児の場合、注射を実施するのはほとんどが保護者や学校関係者という非医療者であり、注射行為を実施する際は慌てた状態で施行せざるを得ず、うまく保定できずに裂傷や針の埋没などの外傷を生じる可能性は常にある。海外の報告ではBrownらが、アドレナリン自己注射薬による筋肉注射の際に裂傷や針の埋没をした22例の症例を提示している<sup>13)</sup>。それによれば、男児が多く (男児20例/女児2例)、実際にアナフィラキシーが生じた場所は自宅などの医療機関外がほとんどであり、アドレナリン自己注射薬の実施者は母親が多かった。そ

の報告中の8歳の男児のアナフィラキシー症例では、父親が上半身を押さえ、小児科医が患者の膝を保定したうえで左大腿部にアドレナリン自己注射薬を実施したが、注射中に患者が脚を持ち上げたため筋膜深部に達する5 cmの裂傷が生じている。われわれの症例でも母親と父親の2人で保定と実施を行ったが、それでも患者が動くことにより裂創が生じている。非医療従事者が慌てている状態でも安全に保定できるような説明と指導が必要である。

アドレナリン自己注射薬の医療用医薬品添付文書の「適用上の注意」の欄には「注射時に投与部位が動くことと注射部位を損傷したり、針が曲がって抜けなくなったりするおそれがあるので、投与部位をしっかりと押さえるなど注意すること」と注意喚起がされているが、具体的な保定方法については記載がない<sup>6)</sup>。日本アレルギー学会によるアナフィラキシーガイドラインには介助者が2人の場合、1人の介助者が大腿近位部と膝関節を保定し、もう1人の介助者がアドレナリン自己注射薬を実施している写真が掲載されている<sup>7)</sup>。また、介助者が1人の場合、片手で膝関節を固定した写真を掲載している。エピペン<sup>®</sup>の販売元であるマイランEPD合同会社作成のエピペンサイトでは介助者が1人の場合、大腿近位部を保定した写真を掲載している<sup>14)</sup>。また、動画投稿サイトやネット上には数多くのアドレナリン自己注射薬の使用者講習の動画や写真が掲載されているが、独自の保定方法を指導しているものも見受けられる。Posnerらはアドレナリン自己注射薬実施の際に介助者が1人のシチュエーションで効果的な保定方法を7つ、患児の体型に合わせて紹介している<sup>15)</sup>。このように一貫した保定方法は確立されておらず、今後適切な保定方法に関して協議し、ある程度統一した方法で説明、指導していく必要がある。

向田らはアドレナリン自己注射薬を処方した食物アレルギーの139例のうち、アナフィラキシーを起こした24例中6例(25%)しかアドレナリン自己注射薬を使用していなかったことを報告している。この際、不使用の理由は注射行為への不安が最も多かった<sup>16)</sup>。このことから医療者以外の実際の注射行為は、かなり難しいことを理解したうえで外傷の危険性や保定方法を説明することが重要であるが、説明することにより実際に使用する際には不安が増強し未使用例が増えてしまう懸念もある。アドレナリン自己注射薬使用による外傷の危険性を啓発するのみでなく、不安を取り除くために適切に説明することが必要になる。アナフィラキシーの治療の際の早期のアドレナリン自己注射薬はためらわずに使用すべきであり、むしろそのためにも誤射や外傷の可能性についても説明し、安全に施行できるように保定方法も含めて繰り返し指導する必要がある。

## 結 論

アドレナリン自己注射薬使用時に右大腿に裂創を生じた4歳男児例を報告した。アドレナリン自己注射薬は必要時にはためらわずに使用すべきであるが、そのためにもアドレナリン自己注射薬による外傷を防ぐことは重要であり、初回処方時に保護者に対する具体的な保定方法の説明と、再処方時にも繰り返し保定方法を指導する必要がある。

## 著者役割

吉浦真登は筆頭著者として論文の構想・データの収集・分析および解釈を行い、論文を作成した。出版原稿の最終承認を行った。熊本崇、在津正文、樋口大空、阪本雄一郎はデータの収集・分析および解釈、知的内容に関わる校閲に貢献した。松尾宗明は論文執筆を指導し、批判的校閲に関与した。著者全員は出版原稿の最終承認を行った。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 一般社団法人日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫 (監修). 食物アレルギー診療ガイドライン2021. 協和企画, 2021.
- 2) 「食物アレルギーの診療の手引き 2020」検討委員会. 食物アレルギーの診療の手引き 2020. [https://www.food-allergy.jp/care-guide2020/ (accessed 2021-12-22)]
- 3) 貝沼圭吾, 野田龍也, 西岡祐一, 他. 「食物アレルギー診療ガイドライン」改訂に向けて レセプト情報・特定検診等情報データベース (NDB) を用いたアレルギー疫学研究 2017年度のアドレナリン自己注射剤 (エピペン) 処方状況. 食物アレルギー研会誌 2021; 21: 80-81.
- 4) 大場邦弘, 小花奈津子, 林健太, 川口隆弘, 石川涼子. エピペン<sup>®</sup>を右母指に誤注射した生来健康な10歳男児例. 日小児アレルギー会誌 2016; 30: 623-626.
- 5) 柳田紀之, 飯倉克人, 小倉聖剛, 他. アドレナリン自己注射薬を誤射した3例. アレルギー 2015; 64: 1341-1347.
- 6) マイランEPD合同会社. エピペン<sup>®</sup>注射液0.15 mg/エピペン<sup>®</sup>注射液0.3 mg添付文書. 2018年3月改定 (第13版). [https://www.mylan.co.jp/-/media/mylanjp/documents/epd\_products/epipen.pdf?la=ja-jp (accessed 2021-12-25)]
- 7) 日本アレルギー学会Anaphylaxis対策特別委員会 (編). アナフィラキシーガイドライン. 2014. [https://anaphylaxis-guideline.jp/pdf/guideline\_slide.pdf (accessed 2021-12-25)]
- 8) マイランEPD合同会社. エピペン<sup>®</sup>注射液0.15 mg/エピペン<sup>®</sup>注射液0.3 mg医薬品インタビューフォーム. 2018年4月改訂 (第2版). [https://www.mylan.co.jp/-/media/mylanjp/documents/epd\_products/if\_epipen.pdf?la=ja-jp

- (accessed 2021-12-25)]
- 9) 日本小児アレルギー学会. 「一般向けエピペン<sup>®</sup>の適応」 [https://www.jspaci.jp/gcontents/epipen/ (accessed 2021-12-25)]
  - 10) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
  - 11) 古川真弓, 佐々木真利, 松下祥子, 他. アドレナリン自己注射剤 (エピペン<sup>®</sup>) の使用部位に縫合が必要な挫傷を生じた一例. *日小児アレルギー会誌* 2015; 29: 569.
  - 12) 久保麻美, 坂本知恵, 川尻美和, 山岸篤至. エピペン指導の在り方を考える～当院で経験したエピペン有害事象から～. *日小児難治喘息・アレルギー会誌* 2015; 13: 175.
  - 13) Brown JC, Tuuri RE, Akhter S, et al. Lacerations and Embedded Needles Caused by Epinephrine Autoinjector Use in Children. *Ann Emerg Med* 2016; 67: 307-315.
  - 14) マイランEPD合同会社. エピペンサイト. エピペンを処方された患者様とご家族のためのページ. [http://www.epipen.jp/howto-epipen/use.html (accessed 2021-12-13)]
  - 15) Posner LS, Camargo CA Jr. Update on the usage and safety of epinephrine auto-injectors, 2017. *Drug Healthc Patient Saf* 2017; 9: 9-18.
  - 16) 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<sup>®</sup>) を処方した食物アレルギー小児例の検討. *アレルギー* 2014; 63: 686-694.

[原 著]

## 医薬品添加物に用いられるデンプンと 食物アレルギー発症リスクの検討

平島 佳代子<sup>1,6)</sup>, 塚本 久之<sup>1)</sup>, 勅使河原 深雪<sup>2)</sup>,  
小林 貴江<sup>3)</sup>, 柘植 郁哉<sup>4)</sup>, 近藤 康人<sup>5)</sup>

- 1) 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
- 2) 藤田医科大学医学部小児科
- 3) 春日井市民病院小児科
- 4) 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
- 5) 藤田医科大学ばたね病院小児科／総合アレルギーセンター
- 6) 藤田医科大学大学院医学研究科

Examination of the risk of developing food allergies caused  
by starch as a pharmaceutical additive

Kayoko Hirashima<sup>1,6)</sup>, Hisayuki Tsukamoto<sup>1)</sup>, Miyuki Teshigawara<sup>2)</sup>,  
Takae Kobayashi<sup>3)</sup>, Ikuya Tsuge<sup>4)</sup> and Yasuto Kondo<sup>5)</sup>

- 1) Social Medical Corporation the Foundation, Shinwakai, Yachiyo Hospital, Department of Pharmacy / Pediatrics Allergy Center
- 2) Fujita Health University School of Medicine, Department of Pediatrics
- 3) Kasugai Municipal Hospital Department of Pediatrics
- 4) Social Medical Corporation the Foundation, Shinwakai, Yachiyo Hospital, Department of Pediatrics / Pediatric Allergy Center
- 5) Fujita Health University, Bantane Hospital, Department of Pediatrics/General Allergy Center
- 6) Fujita Health University Graduate School of Medicine

### 要旨

筆者らは医薬品添加物の乳糖に含有される食品由来の夾雑物を原因とした食物アレルギーの発症リスクについて報告したが、医薬品添加物として用いられるデンプンにも、食品由来タンパク質が夾雑物として含有されたためにアナフィラキシー症状を発症したと考えられる症例を経験した。今回、トウモロコシデンプンを添加物として使用した医薬品を摂取したことでアナフィラキシーを発症したトウモロコシアレルギー患者の体験を契機に、医薬品添加物のデンプン（ジャガイモとトウモロコシ）に食物由来のタンパク質が存在するかを検討した。医薬品添加物のデンプンからは、銀染色で原料となる食物と同じ分子量の位置にバンドを示すタンパク質が検出され、immunoblotによって患者血清IgEとの反応性が確認されたことから、医薬品添加物のデンプンにはIgE結合能を有する原料食品由来のタンパク質が存在することが判明した。含有するタンパク質量は微量と考えられるが、アナフィラキシーの原因となりうることから、重症のア

レルギーの既往がある場合、患者に医薬品を処方、調剤する際には、患者情報の収集を慎重に行い、使用されている添加物についても考慮する必要があると考えられる。

キーワード：医薬品添加物、食物アレルギー、デンプン

### 背景

食物アレルギーとは、「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」と定義されており<sup>1)</sup>、経口摂取した原因食物のタンパク質やペプチドが消化管から吸収され、血液循環により各臓器に運ばれ症状を呈し、場合によっては全身症状を引き起こすと考えられている。

本来、医療用医薬品は品質管理されて製造されており、医療用成分以外のものが混入することはないと考えられ



ているが、医薬品添加物として用いられる乳糖の場合、製造過程で牛乳由来の夾雑物が存在するため、使用されている薬剤についてアナフィラキシーの報告もあると添付文書に記載されている薬剤もある<sup>2)</sup>。また、薬剤アレルギーの原因としてカゼインやゼラチンについて報告もある<sup>3)</sup>。筆者らは、医薬品添加物の乳糖について食物アレルギーとの関係を検討し、含有されるタンパク質による食物アレルギーの発症リスクについて報告した<sup>4)</sup>。

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。医薬品添加物のトウモロコシデンプンが原因と考えられるアナフィラキシー症例を経験し、デンプンに食品由来トウモロコシアレルゲンが含まれていた可能性が考えられたことから、医薬品添加物のデンプンとしてジャガイモやトウモロコシについてアレルギーとなりうるタンパク質が存在するかを検討した。

## 目的

医薬品添加物として使用されているバレイショデンプンおよびトウモロコシデンプンに残留している食物由来タンパク質の存在を確認するとともに、IgE反応性を確認することにより食物アレルギーの原因物質となりうるか検討した。

## 方法

### 1. 患者血清

immunoblot, ELISAには、医師により食物アレルギー陽性と診断され、バレイショデンプンを摂取してアナフィラキシーを発症したジャガイモアレルギー患者、トウモロコシデンプンを原因としたアナフィラキシーを発症したトウモロコシアレルギー患者の血清を用いた。

＝患者背景＝

症例1：8歳男性 主訴 アナフィラキシー

total IgE 2514 IU/mL, ジャガイモIgE 100 Ua/mL以上、皮膚テスト結果：PRICK-TO-PRICKによりジャガイモの膨疹径12×8 mm, トリイのスクラッチエキスのジャガイモ25×10 mm, 生食0×0 mm, トリイのスクラッチエキスヒスタミン10×8 mm, ジャガイモのスクラッチエキスで陽性コントロールの1/2以上となり陽性と判定した。既往にアトピー性皮膚炎があり、片栗粉粘土の使用により掻痒症状を発症。低年齢時はフライドポテトなど食べられていたが、成長に伴いジャガイモを摂取することに症状を呈するようになった。その後片栗粉の摂取によりアナフィラキシーを発症し、アドレナリンを使用した<sup>5)</sup>。

症例2：41歳女性 主訴アナフィラキシー

total IgE 2263.2 IU/mL, トウモロコシIgE 0.77 Ua/mL. 既往歴にコーンスターチ使用グローブで歯科処置を受けた際にアナフィラキシーを呈しアドレナリンを使用した。テオドール錠<sup>®</sup>, プロテカジン錠<sup>®</sup> (添加物にトウ

モロコシデンプン) 服用で蕁麻疹発症歴あり。耳鼻科処方の方のアドナ錠<sup>®</sup> (添加物にトウモロコシデンプン), トランサミンカプセル<sup>®</sup> (添加物にトウモロコシデンプン), サワシリンカプセル<sup>®</sup>を使用によりアナフィラキシーを呈しアドレナリンを使用した。抗ヒスタミン剤を常用していることから、皮膚テストは実施なし。

### 2. タンパク抽出液の作成

文献 (6) の手順を参考に以下の方法で行った。

医薬品添加物に用いられるデンプンとして、日本薬局方バレイショデンプンと日本薬局方トウモロコシデンプンをそれぞれ15 gずつPBS (リン酸緩衝生理食塩水) 30 mLに混和し、4℃で2.5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含有されるタンパク質を溶出し、エバポレーターで濃縮したものを抗原液とした。

抽出したタンパク質が食品由来か確認するため、比較用に粗抗原液を作成した。ジャガイモは薄くスライスし150℃未満の温度で乾燥するまで加熱した。トウモロコシは、150℃で30分間加熱後、可食部だけ取り分けた。それぞれ約5倍量のPBSとミキサーでホモジナイズし4℃で一晩程度混和したのち、遠心分離後上清をφ0.45 μmフィルターでろ過した。

### 3. タンパク濃度の測定

タンパク抽出液のタンパク濃度は、Thermo Scientific<sup>TM</sup> Pierce<sup>TM</sup> BCA Protein Assay Kitを測定試薬とし、マイクロプレートリーダー Wako SUNRISE Rainbowを用いて測定した。

### 4. SDS-PAGE

文献 (6) の手順を参考に以下の方法で行った。

タンパク抽出物のイムノプロットは、Invitrogen<sup>TM</sup> NuPAGE<sup>TM</sup> 4 to 12%, Bis-Tris, 1.0 mm, Mini Protein Gel, 2D-wellを用いたSDS-PAGEによる電気泳動後、タンク (ウェット) 式によりPVDF膜にタンパク質を転写し、SuperBlock<sup>TM</sup> (PBS) Blocking Bufferでブロッキングした後、30倍に希釈した血清と一晩程度静置し反応させB114 Buffer (PBS containing 0.1% BRIJ, Sigma-Aldrich) で洗浄後、抗ヒトIgE AP標識抗体 (2000倍希釈) を室温で3時間反応させ、B114で1回洗浄し、AP Buffer (1M TRIS 50 mL, 1M NaCl 50 mL, 1M MgCl<sub>2</sub> 2.5 mL, up to 500 mL H<sub>2</sub>O) で3回洗浄後、BCIP/NBT 1-Component Phosphatase Substrateで10分間発色させた。

### 5. ELISA法<sup>7)</sup>

文献 (8) の手順を参考に以下の方法で行った。

96穴イムノプレートにデンプン上清液を100 μL/well分注し、4℃で一晩程度静置し、SuperBlock (PBS)

Blocking Bufferでブロッキングし、洗浄後、5倍希釈血清4℃で一晩程度反応させた。洗浄後、抗ヒトIgE ビオチン標識抗体 (1000倍希釈) を室温で1時間反応させ、洗浄後、ストレプトアビジンHRP標識 (5000倍希釈) を加え、室温で1時間反応させた。

洗浄後、TMB基質液100  $\mu$ L/wellを加え室温で遮光しながら30分反応させた後、1N塩酸100  $\mu$ L/wellを加え反応を停止して450 nmにおける吸光度を測定した。

患者血清のELISA反応性は、非アレルギー者10名を健常コントロール群として比較しZ-スコアを算出して検討した。

倫理的配慮

本研究は院内倫理委員会の承認を得て実施した (当院は審査番号発行なし)。患者、非アレルギー者から採血した血清は抗原反応性を確認する研究目的に使用することについて、主治医により同意取得した。

結果

得られた抗原液の含有タンパク質の量はそれぞれ、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。

食品由来のタンパク質との同等性を確認するため、銀染色を行ったところ、デンプンから抽出した抗原液と食品のジャガイモ、トウモロコシから作成した粗抗原液は一部同じ位置にバンドが認められた。

Immunoblotでは、健常コントロール2名ではいずれもバンドがみられなかったが、症例1ではバレイショデンプンで、症例2ではトウモロコシデンプンで、IgE陽性を示すバンドが認められた (図1, 図2)。

ELISA法では、非アレルギー者10名の吸光度を測定した。吸光度の平均値 $\pm$ 標準偏差は、バレイショデンプンで $0.035 \pm 0.010$ , トウモロコシデンプンで $0.037 \pm 0.012$ であった。測定した患者血清の吸光度はバレイショデンプン0.077, トウモロコシデンプン0.065で、健常コント

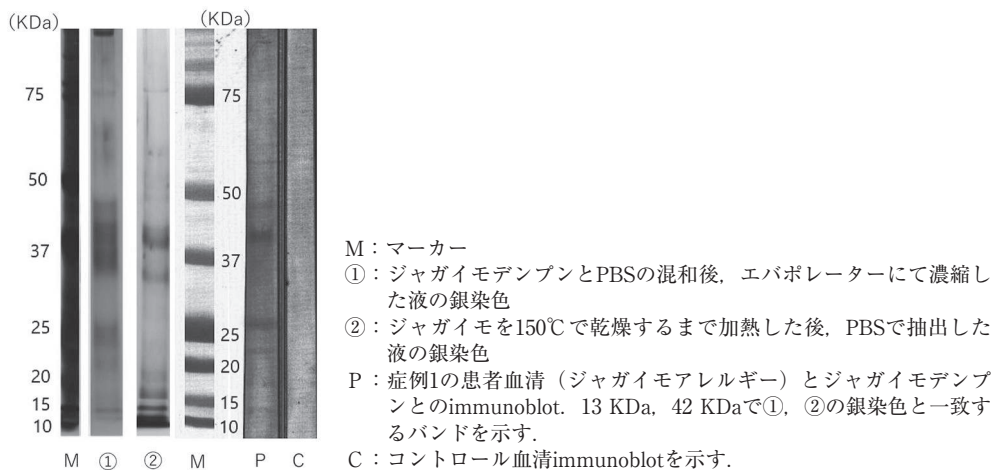


図1 ジャガイモの銀染色とimmunoblotの比較図

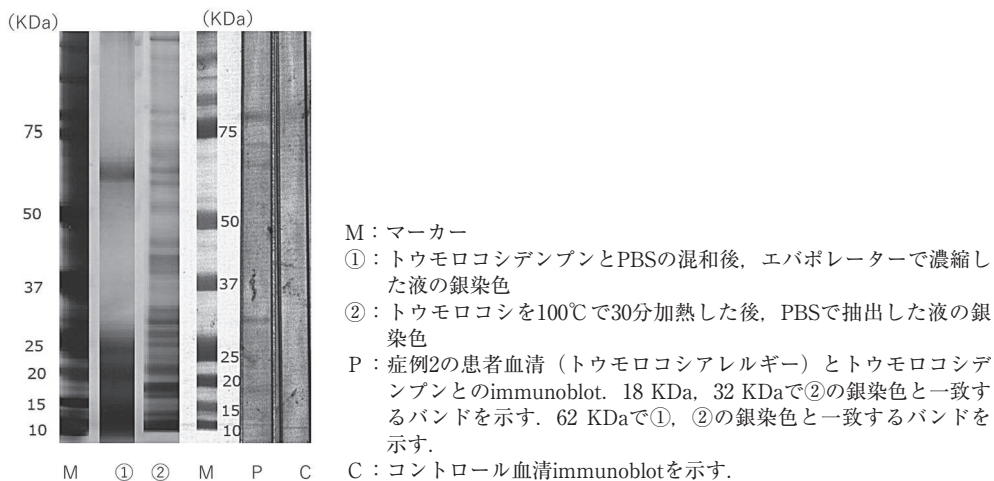


図2 トウモロコシの銀染色とimmunoblotの比較図

ロール群と比較したZスコアはバレイショデンプン、トウモロコシデンプンでそれぞれ、4.04と2.43であった。

## 考 察

食品を原因とするアナフィラキシーは特異的IgE抗体が関与する<sup>9)</sup>。卵や牛乳のように認知度は高くないが、ジャガイモやトウモロコシを原因とするアナフィラキシー発症の報告が存在し<sup>10, 11)</sup>、これらアレルゲンとなりうる食品を原材料として医薬品添加物のデンプンは製造されている。

銀染色でバレイショデンプンにはジャガイモ由来タンパク質が、トウモロコシデンプンにはトウモロコシ由来タンパク質が含有されることが示唆された。ELISA法では症例1, 症例2はともに健常コントロールとの比較で、Zスコアが2より大きく有意のIgE結合性を示した。

Immunoblotでも患者血清とデンプンでIgE結合を示すバンドが検出され、銀染色とバンドの位置が一部一致した。このように、食物アレルギーの発症機序であるIgE反応性が示されたことは、医薬品として服用したこれらデンプンが含まれることで、食物アレルギーを発症する原因物質となりうるということが考えられた。

食品とデンプンの銀染色のバンドが完全に一致しなかった理由として、医療用デンプンは製造される際に粉末化するために高温加熱されている。そのため、粗抗原液を作成する際に近い温度で加熱したが全く同じ環境にはできなかったため、加熱によるタンパク質の変性が同等とならず、一部一致しない現象が発生したと考えられた。

また、15 g/30 mLの溶液からバレイショデンプンで0.02 mg/mL、トウモロコシデンプンで0.11 mg/mLのタンパク質が抽出されたことから、少なくともバレイショデンプンには0.04 mg/g、トウモロコシデンプンには0.22 mg/gの水溶性タンパク質が含有することが判明した。

消費者庁は食品の原材料表示において、アレルギーを誘発する濃度に関して、数ng/mL濃度レベルまたは数ng/g濃度レベルであれば症状を呈さないが、数 $\mu$ g/mL濃度レベルまたは数 $\mu$ g/g濃度レベル以上の特定原材料等の総タンパク量を含有する食品については症状を誘発する恐れから、表示が必要と考えられるとの見解を示している<sup>12)</sup>。今回の検討では、PBSによる抽出液の結果であることから、これら医薬品添加物のデンプンには水溶性のタンパク質だけでも、症状をきたしうる10  $\mu$ g/mL量以上のアレルゲンが原料食材由来のタンパク質として存在すると考えられた。

医薬品添加物が関与する症例として、抗ヒスタミン剤による医療用成分が薬物アレルギーの原因と考えられた症例が、実際は服用した抗ヒスタミン剤に医薬品添加物として含有するトウモロコシデンプンへ反応したトウモ

ロコシの食物アレルギーであったとの報告もある<sup>13)</sup>。

症例1のジャガイモアレルギーの児は、重症度が年々上昇し、以前は摂取できていた片栗粉にも8歳ごろよりアレルギー症状を起こすようになっていた。片栗粉でアナフィラキシーを起こして以来、念のためバレイショデンプン含有薬剤を使用しないように指導していたため、今まで医薬品添加物のバレイショデンプンに反応したことはない。しかし、今回の検討結果より、医薬品添加物のバレイショデンプンによりアレルギー症状を発症する可能性が明らかになった。もし、保護者への指導や繰り返し注意喚起をしていなかった場合、アレルギー症状を起こしていた可能性は十分にあったと考えられる。

添加物としてデンプンを含有する医薬品についてPMDAの医療用医薬品検索データを添付文書、組成、デンプンで検索したところ、3366件確認された。バレイショデンプンは251件、トウモロコシデンプンは2259件であった<sup>14)</sup>。その他、コムギデンプン、コメデンプン、亜鉛華デンプン、アクリル酸デンプン、半消化体デンプン、アルファー化デンプンなどが医療用添加物として使用されている。医薬品添加物は多岐にわたり日本薬局方に記載されていないものを含めると489種に及ぶ<sup>15)</sup>。医薬品を製造する際に用いられる添加物による職業性アレルギーに関する報告もある<sup>16)</sup>。

特異的IgEは特定のタンパク質構造に反応することから、バレイショアレルギーの患者はバレイショデンプンに含まれるタンパク質に、トウモロコシアレルギーの患者はトウモロコシデンプンに含まれるタンパク質にそれぞれ注意が必要である。医薬品には添付文書に添加物として用いられた物質が組成の項目に記載されている。

医薬品を服用したことで、アレルギー症状を呈した場合、医療用成分に反応した薬剤アレルギー、医薬品添加物に反応したアレルギー、医薬品添加物に夾雑物として含まれる食品由来タンパク質が原因の食物アレルギー、どのアレルゲンでアレルギー症状を呈したのか原因を検討する必要がある。

それにより、添加物が原因であった場合は治療に必要な薬剤を中止することなく、原因となる添加物が含まれていない同効薬に変更し治療継続することが可能となる。症例2の場合、患者既往の情報がなかった場合にはサワシリンカプセル<sup>®</sup>の成分によるアモキシシリンの薬物アレルギーと判断される可能性もあったと考えられる。その場合、その後ペニシリン系抗生剤は使用できなくなる恐れがあった。

食品由来タンパク質を夾雑物として含有する医薬品添加物が使用されている医薬品を用いる際は、食品由来タンパク質の含有を念頭に置き、微量で反応する食物アレルギーの患者について、慎重に処方、調剤する必要があると思われる。

また、乳糖同様に錠剤を粉碎調剤したり、散薬を分包

調剤する際に賦形剤としてデンプンを用いる場合は、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。

さまざまなアレルギーをもつ患者の場合、医薬品に含まれる添加物について薬剤師の特別な配慮を求めている報告もある<sup>17)</sup>。上記をふまえ、医療用医薬品に用いられる添加物の組成を認識しながら、アレルギーの既往がある場合の患者情報の収集、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。

### Limitation

医薬品添加物として用いられるデンプンのうち、バレイショデンプン、トウモロコシデンプンに次いでコムギデンプンが使用されているが、コムギデンプンについて入手できなかったため、小麦アレルギーとコムギデンプンに含有されるタンパク質についての検討はできなかった。

### 利益相反

本研究において、開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) 海老澤元宏. 食物アレルギーの診療の手引き2017 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患等実用化研究事業免疫アレルギー疾患等実用化研究事業. 「食物アレルギーの診療の手引き2017」検討委員会, 2018.
- 2) 第一三共株式会社. イナビル<sup>®</sup>吸入粉末剤20 mg添付文書 2019年6月改訂 (第1版).
- 3) 公益財団法人日本医療機能評価機構医療事故防止事業部. 医療事故情報収集等事業 第51回報告書. 2017.
- 4) 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.
- 5) Kobayashi T, Kawabe T, Kondo Y. et al. Anaphylaxis due to potato starch (possibly caused by percutaneous sensitization). *Asia Pac Allergy* 2021; 11: e14.
- 6) Nakamura H, Nakamura M, Shimizu N, Matsunaga K, Kondo Y. Analysis of allergens in corn-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 103-105.
- 7) Thermo Scientific. Thermo Scientific Pierce Assay Development Technical Handbook, Version 2. United States: Thermo Fisher Scientific Inc, 2011.
- 8) Kondo Y, Tsuge I, Urisu A. et al. IgE Cross-reactivity between Fish Roe (Salmon, Herring and Pollock) and Chicken Egg in Patients Anaphylactic to Salmon Roe. *Allergol Int* 2005; 54: 317-323.
- 9) 日本アレルギー学会Anaphylaxis対策特別委員会. アナフィラキシーガイドライン. 一般社団法人日本アレルギー学会, 2014.
- 10) Martín-Muñoz M F, Diaz-Perales A, Cannabal J, Quirce S. Anaphylaxis to hidden potato allergens in a peach and egg allergic boy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017; 49: 45-48.
- 11) Pauls J D, Cross D. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to corn. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 853-854.
- 12) 消費者庁. Q&A 別添アレルギーを含む食品に関する表示. [[https://www.caa.go.jp/policies/policy/food\\_labeling/food\\_labeling\\_act/pdf/food\\_labeling\\_cms101\\_200716\\_12.pdf](https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/food_labeling_act/pdf/food_labeling_cms101_200716_12.pdf). (accessed 2021-5-25)]
- 13) Kalikyan Z. Is It Drug or Food Allergy? A Case Report. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2020; 19: 545-549.
- 14) PMDA独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品の添付文書情報. [[https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) (accessed 2021-5-25)]
- 15) 徳永裕司. 医薬品添加物規格 2018. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課医薬品添加物規格検討委員会, 2018.
- 16) Maniu C M, Faupel U, Siebenhaar G, Hunzelmann N. Maize: a new occupational allergen in the pharmaceutical industry. *Allergy* 2010; 65: 930-931.
- 17) Nagel-Edwards KM, Ko JY. Excipient choices for special populations. *Int J Pharm Compd* 2008; 12: 426-430.

[原 著]

## 神経性やせ症に対して薬学的介入を行い 肝機能が改善した1例

小原 真美<sup>1)</sup>, 朝賀 純一<sup>1,2)</sup>, 長澤 佳昭<sup>1)</sup>, 佐藤 文彦<sup>1)</sup>,  
吉岡 靖史<sup>3)</sup>, 八木 淳子<sup>3)</sup>, 工藤 賢三<sup>1,2)</sup>

- 1) 岩手医科大学附属病院薬剤部
- 2) 岩手医科大学薬学部臨床薬学講座臨床薬剤学分野
- 3) 岩手医科大学医学部神経精神科学講座

A case of improved hepatic function by pharmaceutical intervention for anorexia nervosa

Mami Obara<sup>1)</sup>, Junichi Asaka<sup>1,2)</sup>, Yoshiaki Nagasawa<sup>1)</sup>, Fumihiko Sato<sup>1)</sup>,  
Yasuhito Yoshioka<sup>3)</sup>, Junko Yagi<sup>3)</sup> and Kenzo Kudo<sup>1,2)</sup>

- 1) Department of Pharmacy, Iwate Medical University Hospital
- 2) Division of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Department of Clinical Pharmacy,  
School of Pharmacy, Iwate Medical University
- 3) Department of Neuropsychiatry, Iwate Medical University

### 要旨

思春期の神経性やせ症 (anorexia nervosa : AN) は、極度の栄養不足と脱水から、肝逸脱酵素の上昇、腎不全、便秘、脱毛など全身に多様な症状が出現する。また、低栄養状態の持続によって低身長・骨粗鬆症などの後遺症が懸念される。本症例におけるANの10代女兒は、経腸栄養剤であるエンシュア・H<sup>®</sup>の経口摂取継続中にALT、ASTが上昇した。要因としてカルニチンおよびセレン不足の可能性が考えられたため、薬剤師がカルニチン製剤の補充、カルニチンおよびセレンを含有するイノラス<sup>®</sup>配合経腸用液への変更を提案した。変更後、ALT、ASTは改善した。以上のことから栄養不良状態が長期化すると予想される場合の治療開始時にはカルニチンおよびセレンなどの微量元素を確認し、適正な経腸栄養剤を選択するべきである。また、児童精神科においても薬剤師が介入できる余地は多くあるため、薬剤師がチーム医療へ参加することは意義があると考えられる。

キーワード：児童精神科、薬剤師、経腸栄養剤、カルニチン、微量元素

### 緒言

近年若年者の摂食障害 (eating disorders) は増加している。摂食障害は主に神経性やせ症 (anorexia nervosa : AN)、神経性過食症 (bulimia nervosa : BN) と過

食性障害 (binge eating disorder : BED) に大別される。ANは、低体重であるにもかかわらず顕著なやせ願望や肥満恐怖を示し、過食と排出行動を有さない拒食を特徴とする摂食制限型と、過食と排出行動を有しながら低体重を維持している過食・排出型があり<sup>1)</sup>、摂食障害の90%を女兒が占めている<sup>2)</sup>。思春期以前に極端な低栄養状態に陥ると思春期に入っても身長伸びがみられず、低身長となることがある。また、エストロゲン分泌低下により骨成熟が不完全で早期に骨粗鬆症を発症したり病的骨折を生じるリスクも高い。初経が高校生以降になっても発来しない (無月経・不妊症リスク) など成人女性になる前のさまざまなリスクがある。以上のことから小児の摂食障害を早期に発見し治療を開始することは非常に重要である<sup>3)</sup>。治療としては、認知行動療法、対人関係療法、入院行動療法、心理教育、栄養カウンセリング、運動管理、薬物療法などがある<sup>2)</sup>。栄養管理においては、高カロリー輸液による経静脈栄養剤、経腸栄養剤の投与など薬剤を使用する例もしばしばみられる。経静脈栄養および経腸栄養を長期継続することによる微量元素不足やカルニチン欠乏症の報告は散見される<sup>4,6)</sup>。また、ビタミン様物質に分類されるカルニチンは肝臓、腎臓、脳などで生合成されており、長鎖脂肪酸のβ酸化によるエネルギー代謝などのさまざまな生理・生化学的作用を有しており、生体に必須な成分である<sup>4)</sup>。そのため経口、経管、経静脈のいずれの栄養療法においても、開始前には欠乏症が報告されている成分を測定し欠乏症の有無を確認す

る必要がある。そして、栄養剤の長期使用が予想される場合には、カルニチン、微量元素、ビタミンが含有されている適切な栄養剤の選択を行い、経時的にモニタリングを行いながら必要な成分を補充することが重要である。

今回、児童精神科病棟において経腸栄養剤の長期使用に起因してALT、ASTが上昇したANの患児に、薬剤師が介入しカルニチンおよびセレンを補充したことによりALT、ASTが改善した1例について報告する。

なお、本症例報告に際して患児および保護者から書面による同意を得ている。

### 症例提示

**症 例：**X年5月に入院となった、14歳女児。

**主 訴：**①自分が太っていると思っている（中学入学以降）、②食べ物を口にすると太る、③食べるのが怖い

**入院時身体所見：**身長155.4 cm、体重33.8 kg、肥満度-30%（やせすぎ）

**入院時検査所見：**BUN 31.2 mg/dL、ALT 38 U/Lと軽度のBUN上昇とALT上昇を認めていた（表1）。

**既往歴：**乳幼児期の検診において、発達の遅れや多動の指摘はとくになかった。3歳4か月で保育園に入園したが、友達から遊びたくないと言われたことをきっかけに登園渋りがあった。5歳の時に別の保育園で空きが出たため、転園した。転園後の登園渋りはなかった。性格は優しい。好きな遊びは滑り台や砂遊びで体を動かすことはあまり得意ではなかった。また、自分から遊びの仲間に入っていくことはあまり得意ではなかった。学童期は、小学校入学当初は登校渋りがあったが、半年ぐらいてからは自力で登校できていた。成績は普通で、友達も多く仲良くできていた。得意なことは絵を描くことで、保育園時代には絵のコンテストで賞を受賞したこともあった。苦手なことは片付けであり、自室に物が散乱していた。小学校以降の物が捨てられず、バッグに詰め込み、ため込んでおり、机の周りにも物が多く勉強できない状態であ

あった。しかし、お金に関してはしっかり管理できていた。得意教科は国語、音楽、図工であり、苦手教科は理科、社会、体育であり、運動が苦手であった。こだわりとして、ピンクや花柄の服を好み、体を締め付けるような服が苦手であった。服のタグや靴下は気にしない。音やにおいに対する過敏さはなかった。その他、薬物アレルギーはないが、バナナを食べると口がかゆくなる。アトピー、喘息、熱性痙攣なし。生まれつき側弯症で転びやすいという特徴があったが、通院により現在は改善している。初潮は11歳だが、現在は止まっている。

**家族歴：**父親（会社員）は、患児が小学4年生のころからうつ病で仕事を半年休職したことがある。父親と母親は別居しており、患児は母親と暮らしている。

**診 断：**摂食障害、うつ病、社会性不安障害、全般性不安障害、強迫性障害、トラウマ障害

**介入経過：**中学入学以降に自分が太っている、食べ物を口にすると太る、食べるのが怖いとのことで当院児童精神科に紹介となり入院（Day -227）となった。入院後、抑うつ症状に対してDay -225にセルトラリン25 mg/day、Day -212にオランザピン1.25 mg/dayが開始となった。栄養不良状態にはDay -220から-179にビタミンB<sub>1</sub>・糖・電解質・アミノ酸輸液のビーフリード<sup>®</sup>500 mL×2（420 kcal/day）の投与を行いながらDay -207から経腸栄養剤であるエンシュア・H<sup>®</sup>250 mL（375 kcal/day）とエネーボ<sup>®</sup>250 mL（300 kcal/day）の経口摂取が開始となり、その後、経口摂取のみへ変更となった。徐々にALT、ASTの上昇を認め、Day -182にはALT 619 U/L、AST 280 U/Lまで上昇した。薬剤性肝障害を疑い、Day -186から-165に内服薬を全て中止した。経腸栄養剤の経口摂取も拒否するためDay -176から経腸栄養剤はエンシュア・H<sup>®</sup>750 mL（1125 kcal/day）のみを経鼻胃管から投与することとなった。薬剤中止後ALT、ASTは改善傾向となったが、抑うつ状態は継続していたためDay -164にエシタロプラムシユウ塩塩 5 mg/dayが開始となり、Day -154に10 mg/dayへ、Day -143には15 mg/day

表1 入院時（Day -227）検査所見

TP	7.3	g/dL	LD	183	U/L	Zn	117	µg/dL
Alb	5.2	g/dL	γGT	31	U/L	WBC	5.28	x10 <sup>3</sup> /µL
Na	141	mmol/L	T-Bill	0.9	mg/dL	RBC	4.22	x10 <sup>6</sup> /µL
K	4.5	mmol/L	D-Bill	0.4	mg/dL	Hb	13.9	g/dL
Cl	101	mmol/L	I-Bill	0.5	mg/dL	Ht	39.9	%
Ca	10	mg/dL	TG	45	mg/dL	PLT	250	x10 <sup>3</sup> /µL
IP	4	mg/dL	CK	90	U/L	NEUT%	44	%
<b>BUN</b>	<b>31.2</b>	<b>mg/dL</b>	CRP	0.1以下	mg/dL	LYM%	46.7	%
CRE	0.66	mg/dL	HDL-C	58	mg/dL	TSH	0.07	µIU/mL
UA	5.4	mg/dL	LDL-C	92	mg/dL	FT4	1.03	ng/dL
AST	24	U/L	TC	159	mg/dL	FT3	1.23	pg/mL
<b>ALT</b>	<b>38</b>	<b>U/L</b>	Mg	2.3	mg/dL			

まで増量した。増量後再びALT, ASTが上昇傾向となったため、Day -118には中止となった。中止後ALT, ASTの減少傾向が認められたためDay -112に再度10 mg/dayで開始した。薬剤開始後ALT, ASTは高値横ばいのままであったためDay -105に中止となった。Day -104から-22に内服薬を全て中止したが、ALT, ASTは改善しなかった(図1)。薬剤師の介入時 (Day0), 体重は35 kgであり、入院時からの体重増加が乏しかった。その原因としてALT, ASTの上昇があり、ANに対する薬剤治療ができず、体重増加を目的とする精神療法に難渋していたことも挙げられた。また、このとき体重減少を抑制するために患児は行動制限として自室内のみ

の活動となっており、リハビリなどの運動療法は開始されていなかった。栄養カウンセリングについては、入院当初は未摂取ではあったものの食事の配膳は行われていたため、医師の指示のもと栄養士が面談を行っていた。しかし、その後食事が中止となったため栄養士の面談も中止となっていた。以上のことから、介入時に医師から薬剤師にALT, AST上昇の原因検索の依頼があり、再度治療経過および服用薬剤、過去の薬剤使用歴を確認した。薬学的な検討を行った結果、①リフィーディング症候群による肝機能悪化、②絶食による脂肪肝、③絶食による胆汁うっ滞、④服用薬剤であるエスシタロプラムシュウ酸塩による肝障害、⑤エンシュア・H®の長期使

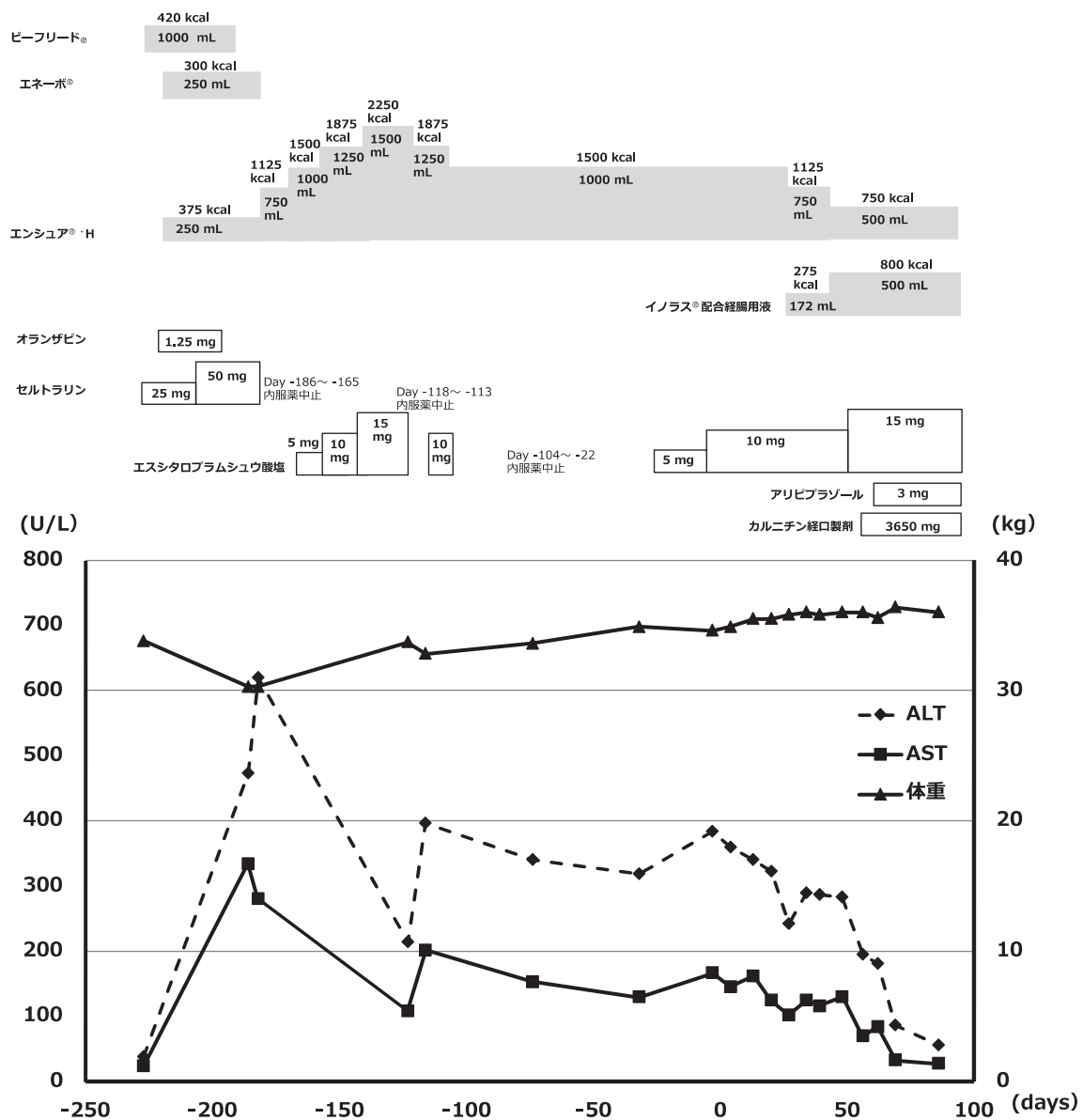


図1 ALT・ASTの変動および薬剤使用歴と体重変動  
 薬剤師の介入日をDay 0とした。介入後、カルニチン、セレンの補充によりALT 56 U/L, AST 27 U/LとALTは軽度高値であったが、肝機能はほぼ正常値まで改善した。体重は36 kg台のままであった。

用による微量元素不足の5つの可能性が考えられた。患児は経腸栄養開始から半年以上が経過していること、経腸栄養剤の投与により腸管蠕動運動もあること、リフィーディング症候群に特徴的なK、Pの低下がみられなかったことから、リフィーディング症候群の可能性は低いと考えられた。また、 $\gamma$ -GTPやT-Bilが正常値であったことから絶食による脂肪肝や胆汁うっ滞の可能性も低いと考えられた(図2)。さらに、その他肝機能障害に関与していると報告のあった亜鉛(Zn)と鉄(Fe)に

ついてDay -150に測定したところZnは78  $\mu$ g/dL(基準80-130  $\mu$ g/dL)とほぼ正常値、Feは77  $\mu$ g/dL(基準40-180  $\mu$ g/dL)と正常値であった<sup>5)</sup>。薬剤性の可能性も考えられたが、薬剤師介入前のDay -104から-22に薬剤の休薬を行ったにもかかわらず、ALT、ASTは高値横ばいのままであった。以上のことからエンシュア・H<sup>®</sup>の長期使用による微量元素不足の可能性が最も高いと考えられた。エンシュア・H<sup>®</sup>は院内採用の他の経腸栄養剤と比較してセレン(Se)、クロム(Cr)、ヨード(I)、

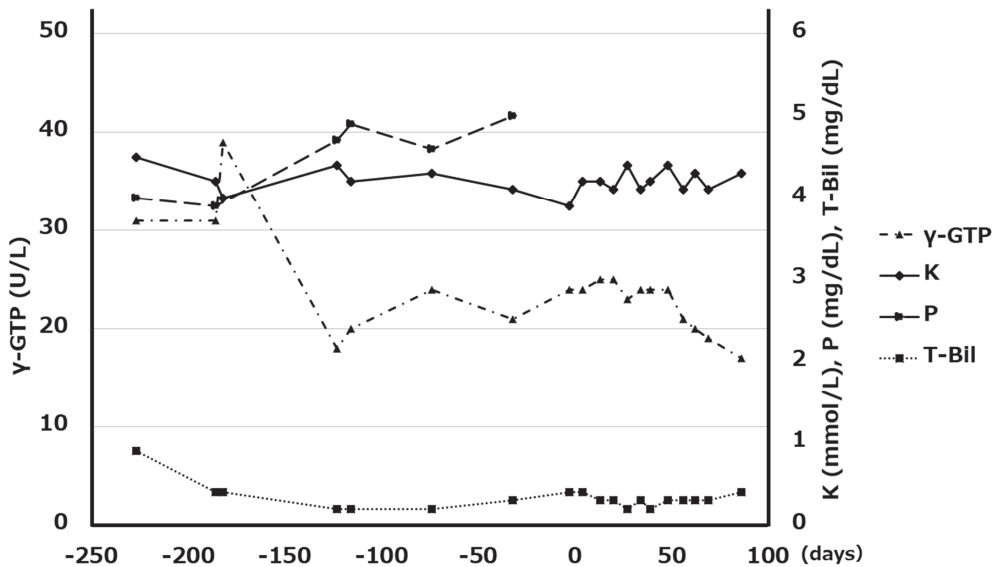


図2 その他検査値

リフィーディング症候群に特徴的である、K、Pの低下はみられなかった。また、胆汁うっ滞や脂肪肝の際に上昇する $\gamma$ -GTPやT-Bilの上昇も認められなかった。

表2 経腸栄養剤エンシュア・H<sup>®</sup>およびイノラス<sup>®</sup>配合経腸用液の100 kcal当たりの組成表<sup>22, 23)</sup>

	エンシュア <sup>®</sup> ・H 250 mL(375 kcal)	イノラス <sup>®</sup> 配合経腸用液 187.5 mL(300 kcal)		エンシュア <sup>®</sup> ・H 250 mL(375 kcal)	イノラス <sup>®</sup> 配合経腸用液 187.5 mL(300 kcal)
たんぱく質 (g)	3.5	4	Vit.A ( $\mu$ gRE)	75.1	94.4
脂質 (g)	3.5	3.2	Vit.D ( $\mu$ g)	0.5	1.67
糖質 (g)	13.7	13.2	Vit.B1 (mg)	0.15	0.12
食塩相当量 (g)	0.2	0.23	Vit.B2 (mg)	0.17	0.18
水分 (g)	51.7	46.9	Vit.B6 (mg)	0.2	0.16
Na (mg)	80	90	ナイアシン (mgNE)	2.0	1.8
CL (mg)	136	139	パントテン酸 (mg)	0.5	0.67
K (mg)	148	184	葉酸 ( $\mu$ g)	20	26.7
Mg (mg)	20	41	Vit.B12 ( $\mu$ g)	0.6	0.5
Ca (mg)	52	89	Vit.C (mg)	15.2	22.2
P (mg)	52	111	Vit.K ( $\mu$ g)	7.0	8.3
Fe (mg)	0.9	1.2	Vit.E (mg)	3.0	2.49
Cu (mg)	100	100	ピオチン ( $\mu$ g)	15.2	5.6
Zn (mg)	1.5	1.33	カルニチン (mg)	—	16.7
Mn ( $\mu$ g)	200	444			
Se ( $\mu$ g)	—	5.6			
Cr ( $\mu$ g)	—	4.4			
I ( $\mu$ g)	—	14.4			
Mo ( $\mu$ g)	—	3.3			

イノラス<sup>®</sup>に含まれていて、エンシュア・H<sup>®</sup>に含まれていない成分は、セレン(Se)、クロム(Cr)、ヨード(I)、モリブデン(Mo)、カルニチンである。



モリブデン (Mo), カルニチンが含まれていなかった (表 2). カルニチンとセレンの欠乏が原因で肝機能障害および, ALT, ASTが上昇するとの報告があったため<sup>6-8)</sup>, 医師にカルニチンとセレンの血中濃度測定をDay 19に依頼した. 長期間微量元素の投与が行われていなかったことから, 最初にセレンの欠乏症を疑い, Day 20にセレンの血中濃度測定を行った. その結果, セレンは  $7.8 \mu\text{g/dL}$  (患児年齢の基準  $8.0 \mu\text{g/dL}$ 以下) であり, 基準値を下回っていた (図3). セレンの補充は経口製剤がないため, セレンを含有している経腸栄養剤イノラス<sup>®</sup>配合経腸用液への変更提案を行った. セレンは基準値を下回っているが, 下限値を大幅に下回っていたわけではなかったため, カルニチンについてもDay 48に測定を行った. 結果は, 総カルニチン濃度  $32.5 \mu\text{mol/L}$  (基準  $45-91 \mu\text{mol/L}$ ), 遊離カルニチン濃度  $26.5 \mu\text{mol/L}$  (基準  $36-74 \mu\text{mol/L}$ ), アシルカルニチン濃度  $6.0 \mu\text{mol/L}$  (基準  $6-23 \mu\text{mol/L}$ ), アシルカルニチン/遊離カルニチン比は  $0.2$  (基準  $0.4$ 超過) とカルニチン欠乏症が発症す

る可能性がきわめて高い状態であり, カルニチンの補充が推奨される値であった<sup>4)</sup> (図3). そのため, 添付文書上の最大投与量である  $100 \text{ mg/kg/day}$  でカルニチン経口製剤の投与を提案した. 患児は, 全ての使用薬剤の急な変更に対する拒否が強かったため, Day 27にカルニチンおよびセレンを含有している経腸栄養剤イノラス<sup>®</sup>  $172 \text{ mL}$  ( $275 \text{ kcal/day}$ ) とエンシュア・H<sup>®</sup>  $750 \text{ mL}$  ( $1125 \text{ kcal/day}$ ) で投与を開始し, Day 34にイノラス<sup>®</sup>  $500 \text{ mL}$  ( $800 \text{ kcal/day}$ ) とエンシュア・H<sup>®</sup>  $500 \text{ mL}$  ( $750 \text{ kcal/day}$ ) へ切り替えを行った (図1). イノラス<sup>®</sup>  $500 \text{ mL}$  ( $800 \text{ kcal/day}$ ) に含まれるセレンは  $45 \mu\text{g}$  であり, セレン不足時の補充 (小児の場合  $2 \sim 5 \mu\text{g/kg/day}$ ) には不十分であったが, 不整脈などの症状が出現していなかったことから点滴による早急な補充ではなく, 経口摂取の方法を選択した. また, 患児の年齢におけるセレンの食事摂取基準としての推奨量は  $25 \mu\text{g/day}$  であり<sup>9)</sup>, イノラス<sup>®</sup>  $500 \text{ mL}$  ( $800 \text{ kcal/day}$ ) に含まれるセレンは, 推奨量以上の投与量となるため時間を要したとしてもセ

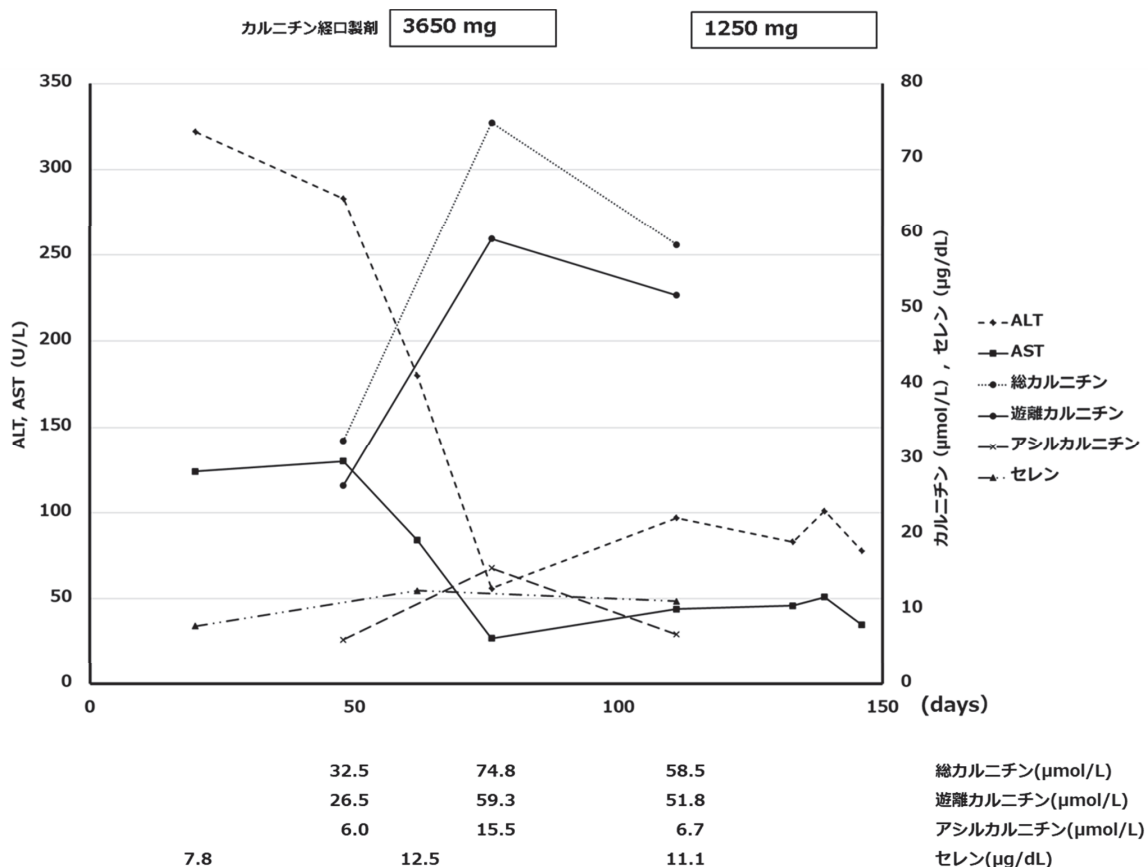


図3 カルニチン, セレンの測定結果およびカルニチン, セレン補充後の経過  
セレン, カルニチンはともに低値を示していた. Day 27に経腸栄養剤をエンシュア・H<sup>®</sup>からイノラス<sup>®</sup>に変更しカルニチンおよびセレンの補充を開始した. さらに, Day 62にカルニチン経口製剤を補充したことでカルニチン, セレンともに正常値まで回復した. カルニチン, セレンが改善したため, Day 84にカルニチン経口製剤を中止したが, 再びALT, ASTが上昇傾向となった. Day 119にカルニチン経口製剤を  $35 \text{ mg/kg/day}$  で補充を再開しALT, ASTは改善傾向となった.

レンの上昇は見込めると考え経過観察を行った。一方で、イノラス<sup>®</sup>500 mL (800 kcal/day) に含有されるカルニチンは133 mgと微量であるため、Day 62にカルニチン経口製剤を100 mg/kg/dayで補充を開始した (図1)。Day 62にはセレン12.5  $\mu$ g/dL, Day 76には総カルニチン濃度74.8  $\mu$ mol/L, 遊離カルニチン濃度59.3  $\mu$ mol/L, アシルカルニチン濃度15.5  $\mu$ mol/Lといずれの値も正常値となった (図3)。また、Day 86には、ALTは56 U/L, ASTは27 U/Lとなり、ALTは軽度高値ではあったもののほぼ正常値まで改善した。その他の検査値異常はみられず、精神疾患の治療としてエスシタロプラムシウ酸塩を10 mg/dayから15 mg/dayに増量、アリピプラゾール3 mg/dayを追加することが可能となった (図1)。追加後は患児のトラウマに対する治療なども開始することができ、精神療法を進めることも可能となった。

今回の症例においては、補充後1ヵ月おきにカルニチン、セレンの値を測定し確認を行った。また、カルニチン、セレン、ALT、ASTが改善したため、Day 84にカルニチン経口製剤を中止したが、Day 111にカルニチンの値が再び低下傾向となり、ALTおよびASTも上昇傾向となった (図3)。Day 119にカルニチン経口製剤を35 mg/kg/dayで補充を再開したところALT、ASTは改善傾向となった。以上のことから、今回の症例におけるALT、ASTの上昇にはカルニチン欠乏が優位に影響していた可能性が考えられる。

## 考 察

摂食障害は、摂食に関連した行動の持続的な障害によって特徴づけられる精神障害である。摂食障害は身体的な健康を悪化させるだけでなく、深刻な社会孤立、学業上の問題、職業上の問題などの社会的機能障害を生じることが多い<sup>3,10)</sup>。摂食障害の中でもANは栄養失調ややせの程度により、さまざまな身体症状 (低体温、低血圧、徐脈、骨粗鬆症、血球減少、電解質異常、歩行困難、意識障害、無月経など) や精神症状 (記憶力低下、抑うつ症状、自傷行為など) を呈し、重篤になるほど内科的合併症の頻度が高くなる。肝機能異常はANの20～50%程度にみられると報告されており、ANの極期または、栄養開始後のいずれの時期にも生じる可能性がある<sup>11-14)</sup>。肝機能異常をきたす患者の危険因子として、これまでに15歳未満の発症、低血糖、重度の脱水、低体重などが報告されている。また、ANにおける肝機能異常の原因として栄養療法開始前には、 $\beta$ 酸化障害やリポタンパク合成障害に基づく低栄養性脂肪肝、低酸素や低還流によるhypoxic hepatitis (shock liver)、ヘモグロビン合成障害や鉄利用障害による肝内鉄沈着などがある。近年ではautophagyの関与も報告されている<sup>14-18)</sup>。一方で、栄養療法開始後にはリフィーディング症候群による肝機能障害が起り得る。その他にもカルニチン欠乏、ビタミン

欠乏および低血糖や微量元素不足による影響を考察している報告や<sup>19,20)</sup>、大豆由来脂肪乳剤による肝機能障害の報告もある<sup>21)</sup>。今回の症例においては、栄養療法開始から半年以上が経過しており、リフィーディング症候群にみられるK、Pの低下は確認されなかったことから、リフィーディング症候群の可能性は極めて低いと考えられた。薬剤性の可能性も考えられたが、薬剤の減量および中止を行ってもALT、ASTが改善することはなかった。以上のことから考察としてこれまでに報告されているカルニチン欠乏症および微量元素不足によるALT、AST上昇の可能性が最も高いと考えられた。また、今回の症例において、患児は食事摂取をしておらずエンシュア・H<sup>®</sup>のみで栄養管理を行っていた。エンシュア・H<sup>®</sup>の原材料は主に大豆であるが、イノラス<sup>®</sup>の原材料は濃縮乳である。今回の症例において関与は不明であるが、大豆由来の成分が肝機能へ影響していた可能性も考えられる。

カルニチン欠乏の基準は、遊離カルニチンが20  $\mu$ mol/Lより少ない場合にはカルニチン欠乏症が発症している、あるいはいつ発症してもおかしくない状態であり、遊離カルニチンが20以上36  $\mu$ mol/Lより低い場合、あるいはアシルカルニチン/遊離カルニチン比が0.4より高い値の場合にはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である<sup>4)</sup>。今回の患児では、カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態であった。カルニチンが欠乏していた場合、添付文書上の補充用量は30～100 mg/kg/dayである<sup>4)</sup>。摂食障害など長期間の栄養管理が必要な場合における経腸栄養剤やTPN (Total Parenteral Nutrition: 中心静脈栄養) へのカルニチン補充療法の投与量については、現在のところガイドラインなどは存在しないが、カルニチン含有経腸栄養剤の投与中の患者では、0.8～6.5 mg/kg/dayの投与量でカルニチン血中濃度が保たれているとの報告もある<sup>4)</sup>。また、カルニチン欠乏をきたした場合には20～30 mg/kg/dayの補充を行うことで改善するとの報告もある<sup>4)</sup>。こうした事例をもとに投与量を決め、その後の臨床経過や血中カルニチン2分画検査などから投与量を調節する必要があるとされている<sup>4)</sup>。今回の症例においては、長期的にカルニチンが補充されていなかったこと、ALT、ASTの上昇が認められていたことから早期にカルニチンを補充する必要があると考えたため、添付文書上の最大量である100 mg/kg/dayで補充を開始することとした。カルニチン以外にも、TPNや経腸栄養剤投与時の微量元素不足、とくにセレン欠乏症により肝機能障害が生じた例が報告されている<sup>6)</sup>。セレン不足時の補充は、小児の場合2～5  $\mu$ g/kg/dayであり、経口および静脈内投与が推奨される。また、定期的に血清セレン値を測定し、過剰にならないように注意する必要がある<sup>9)</sup>。セレン欠乏による心筋症や不整脈などが出現していた場合には、

点滴による投与が推奨されると考える。

ANの患者においては、欠乏症が報告されているカルニチンやセレンの測定を早期から行い、TPNや経腸栄養を行う際にはカルニチンや微量元素、ビタミンなどの補充も検討する必要がある。近年、経腸栄養剤の種類は多岐にわたる。患者の状態を把握し、適正な経腸栄養剤を選択することも薬剤師の役割として重要と考える。また、今回の症例患児は食事を一切摂取していなかったため、多職種カンファランスにおいて自宅へ退院した際に食事が十分に摂取できなかったことを想定し栄養剤についても検討が行われた。患児のこだわりとして入院中と退院後で栄養剤が変更となることで服用を拒む可能性があること、経済状況を考慮すると食品としての栄養剤ではなく、医薬品である経腸栄養剤でカロリーコントロールすることが望ましいと考え、入院中から医薬品である経腸栄養剤を使用することとした。以上のことから食事について栄養士が介入することは難しかったと考えられるが、多職種で連携を行い患児の栄養剤を決定するに至った。今後は経腸栄養剤を使用する場合にも薬剤師と栄養士が協働してモニタリングしていくことも課題であると考えられた。

現在、医療技術の高度化・医薬分野の発展にあわせて、より高度なスキルをもった薬剤師が病棟業務を行い多職種と一丸となりチーム医療を行うことは日常となっている。一方で、小児において精神および行動の障害といった疾病が増加しているにもかかわらず<sup>22)</sup>、児童精神科という特殊な領域においては薬剤師の介入がほとんど行われていないのが現状である。しかし、児童精神科では薬剤を服用している患児は多く、常に薬剤の副作用と効果を評価しながら治療が進められている。そこには医師や看護師だけでなく、薬学的視点で薬効・副作用を評価する薬剤師の役割というのは重要であると考え、児童精神科では薬物療法よりも認知行動療法や心理療法の占める割合が大きいものの、今回の症例を通して薬剤師が介入できる余地は多くあると感じた。そのため、児童精神科領域における薬剤師は多職種の取り組みについての理解を深め、積極的にチーム医療へ参加し薬剤師の活躍の場を広げていく必要がある。そして、今後児童精神科領域においても薬剤師の活躍が期待されるべきだと考える。

## 結 語

今回の症例のようにANの患者においては、さまざまな欠乏症が生じる可能性がある。カルニチンや微量元素など欠乏症が報告されている成分については早期から測定を行い、補充を検討していく必要があるだろう。また、精神症状だけでなく、定期的な血液検査で経過を診ながら身体症状にも注意していく必要があると考える。

## 謝 辞

本症例報告の論文作成にあたり、ご指導を賜りました先生方、またご協力して頂いた患者様やそのご家族の方、病院職員の皆様に心より感謝申し上げます。

## 著者役割

小原真美は論文の構想・作成、データの取得、分析を行い、論文を作成し、出版最終承認を行った。論文の知的内容を執筆（改定）し最終承認を行った。

朝賀純一は論文の指導者として構想・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。

長澤佳昭、佐藤文彦、吉岡靖史、八木淳子、工藤賢三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。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 濱谷沙世, 松本一記. 摂食障害における強迫. 精神医学 2021; 63: 905-912.
- 2) 鈴木太. 児童青年期の摂食障害と行動療法的家族療法. 児童精医と近接領域 2021; 62: 21-28.
- 3) 作田亮一. 子どもの摂食障害の問題点. 女性心身医 2020; 24: 288-291.
- 4) 日本小児医療保健協議会栄養委員会（編）カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018. [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207\_shishin.pdf (accessed 2021-04-26)]
- 5) 福沢嘉孝, 恒川幸司. 各種慢性肝疾患における主な微量元素（亜鉛・鉄・銅）解析とその臨床的意義. 亜鉛栄養治療 2013; 3: 53-61.
- 6) 伊藤明美, 水落雄一郎, 嘉村由美子, 太田美穂, 竹山廣光, 祖父江和哉. 在宅中心静脈栄養導入3年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した1例. 静脈経腸栄養 2011; 26: 121-125.
- 7) Okamoto K, Nozaki T, Komaki G, et al. A Case of Anorexia Nervosa with Serum Carnitine Deficiency and High Creatine Phosphokinase Concentration during Nutritional Rehabilitation. Jpn J Psychosom Med 2021; 41: 369-375.
- 8) 高柳正樹. カルニチンの臨床. 生物試料分析 2012; 35: 281-292.
- 9) 日本臨床栄養学会（編）セレン欠乏症の診療指針 2018. 日臨栄会誌 2018; 40: 239-283.
- 10) 北島翼, 作田亮一. 神経性やせ症. 小児内科 2021; 53: 612-617.
- 11) Fong HF, Divasta AD, DiFabio D, Ringelheim J, Jonas MM, Gordon CM. Prevalence and Predictors of Abnormal Liver Enzymes in Young Women with Anorexia

- Nervosa. *J Pediatr* 2008; 153: 247-253.
- 12) Rosen E, Sabel AL, Brinton JT, Catanach B, Gaudiani JL, Mehler PS. Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016; 49: 151-158.
  - 13) Tsukamoto M, Tanaka A, Arai M, et al. Hepatocellular injuries observed in patients with an eating disorder prior to nutritional treatment. *Intern Med* 2008; 47: 1447-1450.
  - 14) 澁木太郎, 川副広明, 水田敏彦. 著名な肝逸脱酵素上昇を来した神経性食思不振症の1例. *肝臓* 2018; 59: 647-652.
  - 15) Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology* 2008; 135: 840-848.
  - 16) Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012; 32: 1039-1052.
  - 17) Sakada M, Tanaka A, Ohta D, et al. Severe steatosis resulted from anorexia nervosa leading to fatal hepatic failure. *J Gastroenterol* 2006; 73: 189-193.
  - 18) Rosen E, Bakshi N, Watters A, Rosen HR, Mehler PS. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2977-2981.
  - 19) 佐藤康弘, 福土審. 摂食障害の合併症状. *心身医* 2020; 60: 26-30.
  - 20) Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 113-117.
  - 21) 和田基. 大豆油由来脂肪乳剤の問題点. *外科と代謝・栄養* 2017; 51: 73-77.
  - 22) 市川宏伸, 小倉加恵子. なぜ, メンタルヘルスなのか? *小児内科* 2017; 49: 639-644.
  - 23) 経腸栄養剤エンシュア・H<sup>®</sup>インタビューフォーム 2019年12月改定 (第14版).
  - 24) 経腸栄養剤 (経口・経管両用) イノラス<sup>®</sup>配合経腸用液インタビューフォーム 2020年9月改定 (第4版).

[原 著]

## 小児リウマチ性疾患患者における メトトレキサート内服困難に関するアンケート調査

鬼頭 敏幸<sup>1)</sup>, 草深 和歌奈<sup>1)</sup>, 鈴木 聖也<sup>1)</sup>, 楠 隆<sup>2)</sup>, 北川 好郎<sup>3)</sup>,  
松林 正<sup>4)</sup>, 安岡 竜平<sup>5)</sup>, 篠木 敏彦<sup>6)</sup>

1) 愛知学院大学薬学部疾患病態学, 2) 滋賀県立小児保健医療センター, 3) 愛知医科大学小児科,  
4) 聖隷浜松病院小児科, 5) 浜松医科大学小児科, 6) NHO 三重病院小児科

### Questionnaire survey on taking difficulty of methotrexate prescription in the patients with Pediatric rheumatic disease

Toshiyuki Kitoh<sup>1)</sup>, Wakana Kusafuka<sup>1)</sup>, Seiya Suzuki<sup>1)</sup>, Takashi Kusunoki<sup>2)</sup>, Yoshiro Kitagawa<sup>3)</sup>,  
Tadashi Matsubayashi<sup>4)</sup>, Ryuhei Yasuoka<sup>5)</sup>, Toshihiko Shinoki<sup>6)</sup>

- 1) Laboratory of Pediatrics, Aichi Gakuin University School of Pharmacy
- 2) Shiga Medical Center for Children
- 3) Department of Pediatrics, Aichi Medical University
- 4) Department of Pediatrics, Seirei Hamamatsu General Hospital
- 5) Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
- 6) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Mie Hospital

#### 要旨

若年性特発性関節炎 (JIA) を中心とした小児リウマチ性疾患でメトトレキサート2mg錠剤・カプセルの内服経験のある患者, 家族からのアンケートを実施した. 平均年齢14.3歳 (2.1-24歳), 内服開始平均年齢7.0歳, 平均罹病期間7.3年, 平均内服期間5.3年, 計31例 (男3例, 女28例) について解析した. JIA病型は, 多関節型15例, 少関節型14例, 全身型1例, 他に若年性皮膚筋炎1例であった. 内服状況は, 指示量を「問題なくできている」18例 (60%), 「できていない」7例 (23%), 「どうにかできている」6例 (20%) であった. 内服方法は, 「錠剤・カプセルのまま」19例, 「薬局/自宅で粉碎」8/2例, 「回答なし」2例で, 2/3がそのまま内服, 1/3が粉碎したうえで内服していた. 要望で多いものは, 苦さ, 悪心, 嘔気, 嘔吐などの副作用をなくしてほしいというものであった. 甘味のあるコーティングがされ, 小腸内溶解錠, 顆粒ができれば, 上記副作用を軽減し内服が容易になるかもしれない. 用量の変更では, 高用量の5mgの要望よりは, 現行の2mgの半量, 1mgの要望が多かった. より少ない分量で高用量の製剤の開発により, 高用量の内服が容易になるかもしれない. 製剤の改善で内服が可能になることが患者への負担軽減になるという患者の声と具体的な改善の方向性を企業に伝え, 小児製剤の改善に

反映させていく必要がある.

キーワード: 若年性特発性関節炎, メトトレキサート, 内服困難, 小児用剤形, コーティング

#### 緒言

若年性特発性関節炎 (JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis) は16歳未満に発症した小児のリウマチ性疾患である. JIAにおいて, メトトレキサート (MTX: methotrexate) の内服が必須の治療法である. MTXは, 葉酸代謝拮抗薬でありDNA合成に必要な葉酸代謝酵素を阻害し細胞増殖を抑え, 比較的少量で免疫抑制作用を示す. 関節リウマチによる炎症を強力に抑えることができ, 臨床試験では中等度以上の改善率は60.4%となっている<sup>1)</sup>. 若年性皮膚筋炎においても, 追加の免疫抑制薬として, 時に使用されている<sup>2)</sup>.

本邦において, MTXの最大用量は永らく8mg/週が上限となっていたが, 2011年の添付文書の改訂により16mgが上限となった. 2016年にガイドラインの改訂が行われた理由には, 高用量承認後, 成人関節リウマチRAに対して8mg/週を超えてMTXが投与された症例の有効性と安全性を調査する特定使用成績調査の最終解析

結果がまとまったこと、またC-OPERA試験<sup>3)</sup>をはじめとして高用量MTXの有効性や安全性に関する新たなエビデンスが2011年以降公表されたためである。一方、小児患者では、MTXの副作用の発現については、8割以上の施設で内服ができない症例を経験していることがわかり<sup>4)</sup>、内服コンプライアンスが大きな問題となっていることが明らかになっている<sup>5)</sup>。

MTXの投与量は4～10 mg/m<sup>2</sup>であり、週1回早朝空腹時の内服が薦められている。10 mg/m<sup>2</sup>で換算すると、3歳児で6 mg/週、小学校1年生で8 mg/週、小学校3年生で10 mg/週、中学校1年生で15 mg/週の用量となる<sup>6)</sup> (図1)。現在、2 mg用量の錠剤、カプセル剤でのみ供給されている。幼少患者においては、錠剤、カプセル剤のままの内服は困難で、粉碎・脱カプセルされて内服することになる。

臨床の場でも、種々の要因で内服困難に陥る患者も多く経験している。きめ細かな用量調整のためには、粉碎、脱カプセルが必要とされるが、薬剤師への暴露の問題で、安全キャビネット内での実施が要求される。施設によっては家庭での用量調整を強いている事例も見聞している。このような状況でも、治療のために、保護者は種々の工夫をして内服させているのが現状である。本剤は極めて苦く、副作用として服用後の嘔気、嘔吐、全身倦怠感などを生じ、幼少患者だけでなく内服困難を生じうる。

MTX内服の中断・中止は、治療の妨げになる。苦くなくて飲みやすい薬剤を製造販売するのは、製薬企業の務めだと思われる。患者・保護者の思いを正確に把握して、問題点を明らかにし、小児製剤開発への足掛かりの資料として、正確に企業に伝えることが、内服継続が可能になる製剤上の改善に資すると期待してアンケートを実施した。

## 対象と方法

本研究は、東海小児リウマチ・膠原病研究会（代表世話人：鬼頭敏幸）に参加する小児リウマチ専門施設に打診し、調査に協力可能な施設において実施した。愛知学院大学薬学部倫理委員会、各施設の倫理審査委員会からの実施承認を取得し実施した。施設を受診し、診察時に、本研究計画について保護者が十分に理解し、保護者（アセント取得可能な本人）による同意が可能なMTX内服経験のある小児リウマチ性疾患患者を対象とした。MTX内服経験のある患者と保護者に対して、外来受診時、担当医から別添説明文書に基づいて説明を行った上で、本研究への参加についての同意・アセントを得た。アンケート用紙には研究説明の実施者名、同意取得日、同意者名等を記録した。同意が得られた場合には、アンケート用紙（表1、2）に回答を依頼した。アンケート回答は、添付封筒にて研究代表者に送付してもらい回収した。

## 結果

図2に示すように解析対象は、平均年齢14.3歳、内服開始平均年齢7.0歳、平均罹病期間7.3年、平均内服期間5.3年、計31例（男3例、女28例）について解析した。JIA病型は、多関節型15例、少関節型14例、全身型1例、他に若年性皮膚筋炎1例であった。

表3に服用にあたって指摘された問題点を示した。用量の変更で改善できる点では、より高用量の5 mg錠の開発要望よりは、現行の2 mg錠（カプセル）の半量、1 mg錠の要望が多かった（図3）。個々の意見としては、飲みにくい苦味に加え、錠剤の色が黄色のため、服用を嫌がる理由につながるため、白色等目立ちにくい色を希望する意見があった。縦長の剤型が飲みづらいため、小さく丸い形状など飲みやすい形状を希望する声があっ

○体表面積と薬用量比  
成人：1.7m<sup>2</sup> MTX 16mg max  
単純化すると

- ・小児の体表面積 MTX10mg/m<sup>2</sup>
- ・3歳 0.3m<sup>2</sup> 3mg
- ・7歳 0.5m<sup>2</sup> 5mg
- ・10歳 1 m<sup>2</sup> 10mg
- ・成人 1.7m<sup>2</sup> 最大 16mg



全長 14.7 mm  
長径 12.0 mm  
短径 5.5 mm  
厚さ 4.0 mm  
直径 7.1 mm  
厚さ 3.2 mm

「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能・効果、用法・用量の追加について、2008年9月24日承認。

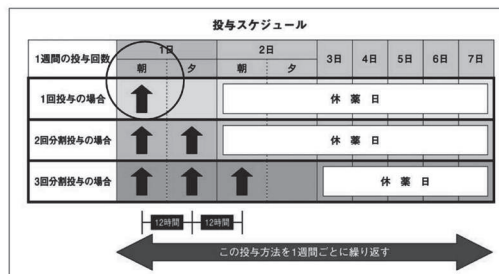


図1 日本で市販されているメトトレキサート製剤

表1 メトトレキサート内服に関するアンケート内容 (1/2)

<p>患者さんについて 現在の年齢は 歳 月 男・女 ; ○で囲むか記入してください。 若年性特発性関節炎 病型・全身型・少関節型・多 関節型、SLE, その他( ) ・発病したのはいつですか。 才 月、 ・メトトレキサート内服の開始は 才 月、 内服期間は 年 月 ・何歳から何歳まで内服していますか。 才 月から才 月まで 現在の内服に関して教えてください。 ・お薬はどのような形で飲んでいきますか。 ・錠剤・カプセルのまま ・自宅で、潰して (カプセルを外して) ・薬局から粉の形でもらって ・その他 記載してください</p>	<p>内服で困っていることがありましたら記載してください。 ・飲むときの問題点 ・苦くて飲めない ・量が多くて飲みきれない ・見ただけで吐き気を催す ・何にまけても嫌がって飲まない ・その他 記載してください ・ 飲んだ後の問題点。 ・飲んだ後気持ち悪くなる 指示された量を内服できていますか。 ・できていない : 以下の理由でできていない 飲むために工夫して効果がありましたか ○○しても効果なし</p>
--	---

表2 メトトレキサート内服に関するアンケート内容 (2/2)

<p>くすりをどう改善してほしいか? どうしたら改善するか。 ・内服に関する点: 例: ・苦い味をしないようにしてほしい。 ・分量が多い、少なくしてほしい。 ・口の中でサッと溶けるとよい。 ・その他 最も困った点 (自由記載) 例: 嫌がって飲まないんです。</p>	<p>メトトレキサート内服に関して薬の量で改善してほしいこと ・小容量で何個も飲まないといけないのはつらい。 ・例: 新しい用量があった方がよいですか。 ・現在9mg内服で2mg 4.5錠 ですが、4mg 2個と1mg錠 1個の方がましです。 ・5mg製剤があったら、5x1錠+2x2錠 計3錠の方がましです。 ・3mg製剤があったら、3x3錠 計3錠の方がましです。 ・現在10mg内服で2mg 5錠 ですが、5mg製剤があったら、5mg 2個で2個の方がましです。 ・理由</p>
---	--

平均年齢	16.24歳
内服開始年齢	7.81歳(1.4-15.0 Y)
罹病期間	9.00年(2.1 - 24Y)
内服期間	6.45年(0.4M - 22Y)
内服継続中	8例
薬 (MTX) prescription	
▷錠剤・カプセルのまま	19
▷薬局から粉の形でもらって	8
▷自宅で潰して	2
▷回答なし	2

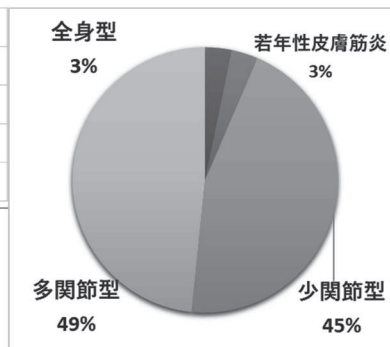


図2 アンケート回答データ  
31例 (男3例, 女28例) の主な内服方法の回答と, 病型を示す.

た. 剤型を小さくして欲しい, 錠剤数を減らして欲しい, 調整をしやすくするため他規格用意して欲しい, 苦味をなくして欲しい, 黄色の薬は目立つため白色にし, などの意見があった.

表3 アンケート回答データ  
服用にあたっての問題点

どのような問題点がありますか？

▷苦くて飲めない	4
▷量が多くて飲みきれない	3
▷見ただけで吐き気	7
▷何に混ぜても嫌がる	4
▷飲んだ後に気持ち悪くなる	6

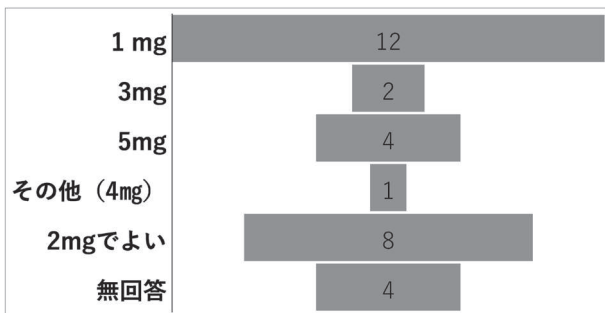


図3 要望したいメトトレキサート製剤の用量  
「現在、メトトレキサート製剤は用量が2 mgのみですが、他の用量の製剤があった方がよいと思いますか？」の問いに関する回答数を示す。

### 考察およびまとめ

MTXには2 mgカプセルと、2 mg錠剤が存在する。錠剤は割線があり半分に割れるため、1 mg単位の調節ができる。低年齢児に対しては、錠剤をぬるま湯で溶解した後内服させる（簡易懸濁療法）も試みられている<sup>7)</sup>。

また、低年齢や基礎疾患のためにカプセルや錠剤を内服することが困難だった場合、脱カプセルや錠剤を粉砕して処方していたが、2015年の「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」ではMTXは健康被害を起こす危険薬剤（ハザードドラッグ）と呼称され、粉砕化や脱カプセルは被曝の可能性があり推奨されていない<sup>8)</sup>。患児が低年齢の場合、妊娠可能年齢である母親が直接の内服介助者となることが多いため、今後啓蒙が必要であると考えられる。

他にも、アドビアランス低下につながる要因として、錠剤の大きさや剤型などがある。1錠中にMTX2 mgを含有する錠剤、カプセル製剤の全組成は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤を含んで、それぞれ、250 mg, 170 mgである。MTX有効成分はたった1%なので、苦味の改善のため、苦味をマスキングし小児が飲みやすい有核錠の開発を提案したい。

今後の薬剤開発の展望としては、以下のような可能性があると考えられる。甘味のあるコーティングがされ、

小腸内溶解錠、顆粒ができ、内服を容易にする。最小の賦形剤使用で高用量の内服を容易にする。甘味コーティングされた有核剤を開発する。できれば、ミニタブレット有核製剤をマイクロデイスペンサーで計量して内服できるようにする、などである。

患者の声を、企業に伝え、製剤の改善で内服が可能になることの方が患者への負担軽減になるように思われた。適正なMTX治療の確立に向け、処方医に対するアンケート調査<sup>9)</sup>だけでなく、今後、患者の会などからのアンケートの拡大、全国的な症例集積による実態調査が望まれる。さらに、学会活動を通じて、希少疾病用医薬品への指定<sup>10)</sup>へつなげていきたい。

### 謝辞

アンケートに回答していただいた患者、患者家族に深謝します。

### 利益相反

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

### 著者役割

鬼頭敏幸はアンケート調査の企画立案、草深和歌奈、鈴木聖也はアンケート作成、結果の解析を担当した。楠 隆、北川好郎、松林 正、安岡竜平、篠木敏彦らは、自施設において被験者に対する同意取得、アンケートを実施した。

### 文献

- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049.
- Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs* 2017; 19: 423-434.
- Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 75-83.
- Patil P, Parker RA, Rawcliffe C, et al. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 403-407.
- 谷論美, 岸崇之, 宮前多佳子, 他. 関節型若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの使用状況と限界. *小児リウマチ* 2018; 9: 22-25.
- 森雅亮, 横田俊平. 関節症状を伴う若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得. *日小児会誌*



- 2010; 114: 415-425.
- 7) 日本小児リウマチ学会研究計画委員会JIAワーキンググループ. メトトレキサート (MTX) を安全に服用するために (PDF) [<http://www.praj.jp/activities/MTXEx-poMeasures.html>] (accessed 2022-02-15)]
  - 8) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会 (編). がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015年版. 金原出版, 2015.
  - 9) 清水正樹, 梅林宏明, 井上祐三朗, 他. 若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート治療の現状 中堅小児リウマチ医の会におけるアンケート調査. 小児リウマチ 2015; 6: 23-27.
  - 10) 厚生労働省. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概要. [<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>] (accessed 2022-02-15)]

[原 著]

## 薬剤耐性 (AMR) 資材配布企画が地域薬剤師に与えた 影響の調査研究：小児薬物療法研究会で AMR 対策に取り組む意義の考察

大黒 幸恵<sup>1, 13)</sup>, 川名 三知代<sup>2, 13)</sup>, 三浦 哲也<sup>3, 13)</sup>, 江藤 不二子<sup>4, 13)</sup>,  
鈴木 康大<sup>5, 13)</sup>, 遠藤 美緒<sup>6, 13)</sup>, 大山 かがり<sup>7, 13)</sup>, 川下 晃代<sup>8, 13)</sup>,  
中井 啓<sup>9, 13)</sup>, 赤羽 三貴<sup>10, 13)</sup>, 小村 誠<sup>11, 13)</sup>, 石川 洋一<sup>12, 13)</sup>

- 1) さくら薬局岡古正寺店, 2) 日本薬剤師会, 3) 三浦薬局, 4) 綾部薬局, 5) 入江薬局花畑店
- 6) 国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター, 7) ヒューメディカ新つるみ薬局
- 8) 一般財団法人緑風会緑風会薬局, 9) 宮城県立こども病院薬剤部, 10) 独立行政法人国立病院機構下志津病院
- 11) 国立成育医療研究センター 薬剤部, 12) 明治薬科大学小児医薬品評価学, 13) 小児薬物療法研究会

A study of issues for the promotion of antimicrobial resistance (AMR) countermeasures activities on community pharmacists : Consideration of significance for the promotion of AMR countermeasures by Japan Study Group for Pediatric Pharmacotherapy

Sachie Daikoku<sup>1, 13)</sup>, Michiyo Kawana<sup>2, 13)</sup>, Tetsuya Miura<sup>3, 13)</sup>, Fujiko Eto<sup>4, 13)</sup>,  
Yasuhiro Suzuki<sup>5, 13)</sup>, Mio Endo<sup>6, 13)</sup>, Kagari Oyama<sup>7, 13)</sup>, Akiyo Kawashimo<sup>8, 13)</sup>,  
Kei Nakai<sup>9, 13)</sup>, Miki Akabane<sup>10, 13)</sup>, Makoto Komura<sup>11, 13)</sup> and Yoichi Ishikawa<sup>12, 13)</sup>

- 1) Sakura pharmacy Nagaoka-koshoji branch 2) Japan Pharmaceutical Association
- 3) MIURA Pharmacy 4) Ayabe Pharmacy
- 5) Irie Pharmacy Hanahata Store
- 6) AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital
- 7) Shintsurumi Pharmacy Humedica Association
- 8) The Ryokufukai Foundation Ryokufukai pharmacy
- 9) Department of Pharmacy, Miyagi Children's Hospital 10) Shimoshizu Hospital
- 11) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development
- 12) Department of Pediatric Medication, Meiji Pharmaceutical University
- 13) Japan Study Group for Pediatric Pharmacotherapy

### 要旨

本邦では全抗菌薬使用量の約9割が外来経口抗菌薬であり、特に抗菌薬の使用頻度が高いとされる小児領域においては保険薬局の薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) 対策への関与が重要である。2020年、AMR臨床リファレンスセンターの依頼を受け、小児薬物療法に興味をもち、メーリングリストを中心に有志で情報交換を行っている小児薬物療法研究会会員が所属する保険薬局の薬剤師向けに、AMR啓発資材配布を企画し、実施後の意識変化およびその要因を検討する調査を実施した。その結果、資材配布は薬局薬剤師のAMR対策アクションプランの認知度を向上させ、企画参加の動機は薬剤師

としての責任感が一番高い割合を示した。さらに、参加をきっかけに薬局内でのAMR教育やAMR対策を意識した服薬指導など参加者自身や周囲の行動や意識に変化がみられた。小児医療を守る使命感や活動への興味が変化の度合いを強め、小児薬物療法研究会でAMR対策に取り組む意義と活動の波及効果が確認できた。

キーワード：抗菌薬適正使用、薬局薬剤師、普及啓発、地域医療

## 緒言

薬剤耐性菌は1980年以降増加しており<sup>1)</sup>、薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）対策に関する問題は国際的な課題となっている。2015年に世界保健機関（World Health Organization：WHO）総会にて、AMRに関するグローバル・アクション・プランが採択され、これを受けて本邦では2016年に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」<sup>2)</sup>（以下、AMR対策アクションプラン）が策定され、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物薬の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6つの分野に関する目標や具体的なアクションが定められた。2017年にはAMR臨床リファレンスセンターが設立され、AMR対策を推進するためのさまざまな取り組みが行われている。

本邦では全抗菌薬使用量の約9割が外来経口抗菌薬であり<sup>3)</sup>、外来診療において患者や家族に接する保険薬局（以下、薬局）の薬剤師が、抗菌薬処方 of 適正性確認やAMR対策の啓発に積極的に関与することが期待されている<sup>4)</sup>。特に小児では1.5歳で抗菌薬の使用量が多く、この年代の発熱頻度の高さが使用量と関連する可能性もあるが、小児に対して抗菌薬を処方するのは小児科に限らないことも指摘されている<sup>5)</sup>。また、小児領域においては「目の前の患児とその家族、そして未来の子どもたちを耐性菌から守り、かつ有効な抗菌薬を未来に残すこと」を抗菌薬適正使用の目的と掲げ、薬局薬剤師の理解と協力も求められている<sup>6)</sup>。小児科以外の処方にも関わり得る薬局薬剤師が地域の抗菌薬適正使用に貢献することは、将来の小児医療を守ることに繋がることも期待される。これらの状況を踏まえ、小児薬物療法に関心をもつ薬剤師（病院および薬局）や医師等1300名で構成される小児薬物療法研究会では、AMR対策関連の研修会の企画等に継続的に取り組んでいる。2020年8月にはAMR臨床リファレンスセンターが実施する啓発資料配布事業へ日本薬剤師会の推薦を受けて協力し、研究会内に啓発資料配布の企画グループを立ち上げて広報・周知したが、今後、AMR対策啓発活動を継続していくうえで、今回の配布企画の実行性を評価する必要があると考えた。

三浦らの研究<sup>7)</sup>では、薬局薬剤師545名においてAMRという言葉は93.4%で認識されているが、具体的なAMR対策を講じたことのある者の割合は8.1%に留まっていた。さらに、AMRに関する患者啓発用資料についての認識割合は、ポスターが51.9%、パンフレットが23.3%、抗微生物薬適正使用の手引きダイジェスト版が17.4%であったが、それらを活用している薬剤師は5%以下に留まっていた。加藤らの研究<sup>8)</sup>では、薬局薬剤師44名におけるAMRという言葉の認識は93.2%、『AMR対策アクションプラン』の言葉の認識は43.2%、AMRに関する患者啓発用資料の認知度は27.3%であるが、実際に資料を活用した者の割合は9%であった。これらの

先行研究からは、薬局薬剤師がAMRに関する言葉や啓発資料を認識していることとAMR対策啓発の具体的な行動を起こすことは必ずしも結び付かず、実行性には別の要因が関係していると思われる。

そこで今回、AMR対策啓発資料の配布企画が薬局薬剤師の行動や意識の変化へ与えた影響と要因を検討することを目的とし、小児薬物療法研究会に所属する薬局薬剤師にアンケート調査を行ったので報告する。

なお、本稿は小児薬物療法研究会で実施した「薬剤耐性（AMR）資料配布企画が地域薬剤師に与えた影響と地域薬剤師による普及啓発活動のための課題の調査研究」のうち、「薬剤耐性（AMR）資料配布企画が地域薬剤師に与えた影響」について解析したものである。

## 方法

### 1. AMR対策啓発資料の配布企画（以下、配布企画）

2020年8月17日～9月18日を配布企画への参加応募期間とし、小児薬物療法研究会のメーリングリスト（Mailing List：ML）にて参加を募った。その際、AMR臨床リファレンスセンターから提供される啓発資料内容や配布に関する質疑応答（Question and Answer：Q&A）などの詳細な説明、および上司や職場に対してAMR臨床リファレンスセンターと小児薬物療法研究会連名の依頼状を作成しメール添付にて送信した。2020年11月に、会員や会員の声かけに応じた325の薬局・薬店において、患児やその保護者だけでなく来局する全ての一般市民を対象に、AMR啓発資料：「知ろうAMR、考えようあなたのクスリ 薬剤耐性」リーフレット（200部）、テレビアニメ「はたらく細胞」<sup>®</sup>コラボレーション啓発ツール（A2ポスター（2枚）A4リーフレット・クリアファイル・シール）（各200部）を配布した。

### 2. 調査対象と調査方法

配布企画終了後の2020年11月24日～12月31日に小児薬物療法研究会の会員のうち薬局薬剤師（配布企画参加者と不参加者の両方）を対象として、MLにて周知する形で、無記名方式のアンケート調査を実施した（表1）。問1の設問にて、本研究の目的や調査方法に同意を得られた会員より、インターネット上で回答を得た。

なお本稿では、配布企画が調査対象者や所属する薬局内および周囲の薬剤師の行動や意識変化に与えた影響と要因を検討するため、表1の設問のうち、問1～6および問10～13について記述する。

### 3. 解析方法

調査結果は、百分率（回答数/当該設問の回答者数）で示した。

回答者全体の解析のうち「AMR対策アクションプランについて知っていますか」への回答状況（以下、アク

表1 アンケート調査の項目 (本稿では、下線で示す問1～6および問10～13の回答を使用)

**問1. 本調査へのご協力について**

1. この研究に参加することに同意いたします、2. この研究に参加することに同意しません

(全体)

**問2. 所属企業の規模をグループの保険薬局数で教えてください。**

1. 10店舗以下、2. 11～50店舗以下、3. 51～100店舗以下、4. 101店舗以上、5. 把握していない

**問3. 回答者の年代を教えてください。**

1. 20歳代、2. 30歳代、3. 40歳代、4. 50歳代、5. 60歳代、6. 70歳代以上

**問4. AMR対策アクションプランについて知っていますか。**

1. 今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた、2. AMR啓発資料配布事業で内容を知った、  
3. 内容は説明できないが、言葉は知っている、4. 知らない

**問5. AMR啓発資料配布事業への協力依頼がMLで配信された時に参加しようと思いましたか。**

1. 積極的に参加、2. 配布事業の詳細がわかれば参加、3. 参加できない、4. わからない、5. その他: (自由記載)

**問6. 今回のAMR啓発資料配布事業に参加しましたか。**

1. はい 参加しました ⇒問 10 にスキップします、2. いいえ 参加しませんでした

(不参加者のみ)

**問7. AMR資料配布事業へ参加されなかった方へ: 今回のAMR啓発資料配布事業に興味はありましたか**

1. 興味があった、2. 興味がなかった

**問8. 参加しなかった・できなかった理由を教えてください。(複数回答可)**

1. 興味がなかった、2. 多忙、3. 人手が少ない、4. 配布方法がわからない、5. 同僚や上司への配慮、  
6. 近隣の医療機関医師への配慮、7. 自分の知識不足、8. 患者の反応、9. 会社の方針、10. 無償だったため、  
11. 新型コロナウイルス感染症流行に伴い資材の直接配布が難しいため、12. その他: (自由記載)

**問9. AMR啓発資料配布事業へ参加できなかった理由を解消するためには何が必要ですか**  (自由記載) ⇒問 17 にスキップします

(参加者のみ)

**問10. AMR資料配布事業に参加された方へ: 参加を決めた理由を教えてください。(複数回答可)**

1. AMR活動に興味があったから、2. 小児薬物療法研究会からの依頼(依頼状)があったから、  
3. AMR臨床リファレンスセンターの依頼(依頼状)があったから、4. 配布資料を事前に確認することができたから、  
5. Q&Aが作成され配布方法に対して不安なく行えると感じたから、6. 将来の子どもたちを守るために頑張りたいと思ったから、  
7. 薬剤師として取り組まなければならないと思ったから、8. 会社の方針、9. その他: (自由記載)

**問11. 今回のAMR資料配布前にはあらかじめ行ったことはありますか? (複数回答可)**

1. 近隣医療機関・医師へ広報、2. 薬局内でAMRについて教育、3. 上司や社内への協力要請、4. 患者から予想される質問のリサーチ、  
5. 何も行わなかった、6. その他: (自由記載)

**問12. 配布企画参加後のご自分の行動の変化はありましたか。(複数回答可)**

1. AMRに関する情報を収集した、2. 服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった、  
3. 抗菌薬の処方意図について以前より疑義照会する件数が増えた、4. 医師とAMR対策について話をした、  
5. これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った、6. 配布の前後も変わらなかった、7. その他: (自由記載)

**問13. 配布企画参加後の同僚・薬局内の意識の変化はありましたか。(複数回答可)**

1. AMRについて興味を持つようになった、2. 抗菌薬処方に対する調剤時、服薬指導時の意識が変化した、  
3. 薬局内でAMR対策について話し合いを持つ機会が増えた、4. AMR対策に関わる取り組みを薬局内で始めた、  
5. AMRについての市民講座や患者向けの勉強会の開催を検討した、6. その他: (自由記載)

**問14. 実際に行ってみて、配布に関して問題はありましたか。**

1. はい、ありました、2. いいえ、ありませんでした ⇒問 17 にスキップします

**問15. 配布に関して問題があった方へ: 配布に関してどのような問題がありましたか。(自由記載)**

**問16. 配布に関して問題があった理由を教えてください。(複数回答可)**

1. 多忙、2. 人手が少ない、3. 興味が無い、4. 同僚や上司への配慮、5. 近隣の医療機関・医師への配慮、6. 自分の知識不足、  
7. 患者の反応、8. 会社の方針、9. 新型コロナウイルス感染症流行に伴い資材の直接配布が難しいため、10. その他: (自由記載)

(全体)

**問17. 次回、同様の依頼があった時には参加しますか。**

1. 今後積極的に参加、2. 機会があれば参加、3. 啓発方法(資材配布でなければ)が変われば参加、4. 参加できない、5. わからない、  
6. その他: (自由記載)

**問18. AMR啓発活動について、今回このような資料配布でしたが、どのような方法であればより参加しやすく効果的だと思いますか。(複数回答可)**

1. パンフレットなどの説明資材の配布(資材内容:説明のみ)、2. パンフレットなどの説明資材の配布(資材内容:簡単なクイズ形式)、  
3. パンフレットなどの説明資材の配布(資材内容:折り紙やゲームなど遊べる・活用できる)、4. ポスター掲示、5. 動画掲示、  
6. 「AMR啓発について」追記した服薬情報提供書のひな型の共有、7. 地域・薬局での勉強会の開催、8. その他: (自由記載)

シンプランの認知度)については、「今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた」「AMR啓発資料配布事業で内容を知った」「内容は説明できないが、言葉は知っている」「知らない」の各選択肢への回答数のうち、参加者と不参加者を対比して、Fisherの正確率検定 (IBM SPSS Statistics version26) を用いて95%信頼区間で統計処理し、有意水準は5%とした。

配布企画参加者の回答の解析については、問11:参加者が資材配布前にはあらかじめ行ったこと(以下、配布前の行動)・問12:配布企画参加後の参加者自身の行動の

変化(以下、自身の変化)・問13:配布企画参加後の同僚や薬局内の意識・行動の変化(以下、同僚や薬局内の変化)に関する各選択肢を行動・意識変化の評価指標とみなし、「今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた」「AMR活動に興味があったから」「小児薬物療法研究会からの依頼(依頼状)があったから」「AMR臨床リファレンスセンターの依頼(依頼状)があったから」「配布資料を事前に確認することができたから」「Q&Aが作成され配布方法に対して不安なく行えると感じたから」「将来の子どもたちを守るために頑張りたい

と思ったから」「薬剤師として取り組まなければならないと思ったから」「会社の方針」を行動・意識変化に影響を与えた要因として、当該要因を選択した群と選択しなかった群を対比し、Fisherの正確確率検定（IBM SPSS Statistics version26）を用いて95%信頼区間で統計処理し、有意水準は5%とした。

#### 4. 倫理規程

本研究は、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、明治薬科大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：202029）。

### 結 果

#### 1. 回答率

アンケートの回答者数は137名。調査期間直前（2020年10月末）の小児薬物療法研究会所属の薬局薬剤師数は355名であり回答率は38.6%であった。

#### 2. 調査対象者の背景

回答者の所属企業の規模（同一グループの薬局数）は、1～10店舗が48.9%（67/137）、11～50店舗が13.9%（19/137）、51～100店舗が6.6%（9/137）、101店舗以上が29.9%（41/137）、把握していないが0.7%（1/137）であった。回答者の年代は、20歳代が2.2%（3/137）、30歳代が30.7%（42/137）、40歳代が27.0%（37/137）、50歳代が27.0%（37/137）、60歳代が13.1%（18/137）であった。

#### 3. 調査結果

回答者総数137名のうち、「今回のAMR啓発資料配布事業に参加しましたか。」（問6）への回答状況より、参加者が59.1%（81/137）、不参加者が40.9%（56/137）であった。

問4：「今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた」と回答したのは、回答者全体の51.1%（70/137）、参加者の66.7%（54/81）、不参加者の28.6%（16/56）であり、「AMR啓発資料配布事業で内容を知っ

た」と回答したのは、回答者全体の34.3%（47/137）、参加者の32.1%（26/81）、不参加者の37.5%（21/56）であった。一方、「内容は説明できないが、言葉は知っている」の回答数は、参加者の0%および不参加者の23.2%（13/56）であり、「知らない」の回答数は、参加者の1.2%（1/81）および不参加者の10.7%（6/56）であった。アクションプランの認知度と参加者・不参加者のクロス集計を表2に示す。

問5：「AMR啓発資料配布事業への協力依頼がMLで配信された時に参加しようと思いましたか。」については、参加者では、「積極的に参加したい」が69.1%（56/81）、「配布事業の詳細がわかれば参加」が27.2%（22/81）、「わからない」が3.7%（3/81）、その他が1.2%（1/81）であった。不参加者では、「配布事業の詳細がわかれば参加」が50.0%（28/56）、「参加できない」が16.1%（9/56）、「わからない」が21.4%（12/56）であり、その他は12.5%（7/56）であった。

問10：「AMR資料配布事業へ参加された方へ：参加を決めた理由を教えてください。（複数回答可）」（以下、参加を決めた理由）については、「薬剤師として取り組まなければならない」が91.4%（74/81）、「将来の子どもたちを守るためにがんばりたい」が67.9%（55/81）、「AMR活動に興味があった」が61.7%（50/81）であり、「小児薬物療法研究会の依頼状があったから」が55.6%（45/81）、「AMR臨床リファレンスセンターの依頼状があったから」が24.7%（20/81）、「配布資料を事前に確認することができたから」が19.8%（16/81）、「Q&Aが作成され配布方法に対して不安なく行えると感じたから」が12.3%（10/81）、「会社の方針」が8.6%（7/81）であった（図1）。

問11：配布前の行動については、「薬局内でAMRについて教育」が44.4%（36/81）、「上司や社内への協力要請」が40.7%（33/81）、「近隣医療機関・医師への広報」が30.9%（25/81）、「患者から予想される質問のリサーチ」が7.4%（6/81）、「何も行わなかった」は27.2%（22/81）であった。

問12：自身の変化については、「服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった」が67.9%

表2 アクションプランの認知度と参加者・不参加者別のクロス集計

アクションプランの認知度	参加者81名中 各項目の選択割合(人数)	不参加者56名中 各項目の選択割合(人数)	p値
今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた	66.7% (54)	28.6% (16)	0.000*
AMR啓発資料配布事業で内容を知った	32.1% (26)	37.5% (21)	0.584
内容は説明できないが、言葉は知っている	0.0% (0)	23.2% (13)	0.000*
知らない	1.2% (1)	10.7% (6)	0.019*

\* p<0.05

(55/81), 「AMRに関する情報を収集した」が39.5% (32/81), 「これまでもAMR対策活動を行ってきたので今後も継続したい」が37.0% (30/81), 「医師とAMR対策について話をした」が16.0% (13/81), 「抗菌薬の処方意図について以前より疑義照会する件数が増えた」が4.9% (4/81), 「配布前後で何も変わらなかった」が9.9% (8/81)であった。

問13: 同僚や薬局内の変化については, 「AMRについて興味をもつようになった」が56.8% (46/81), 「抗菌薬処方に対するの調剤時, 服薬指導時の意識が変化した」が50.6% (41/81), 「薬局内でAMR対策について話し合いを持つ機会が増えた」が25.9% (21/81), 「AMR対策に関わる取り組みを薬局内で始めた」は8.6% (7/81), 「AMRについての市民講座や患者向けの勉強会の開催を検討した」は4.9% (4/81), 「配布前後で何も変わらなかった」13.6% (11/81)であった。

参加者のうち, 行動・意識変化の評価指標と影響要因についてクロス集計し, 当該要因を選択した群と選択しなかった群で評価指標の選択率に有意差が確認できた要因は「将来の子どもたちを守るために頑張りたいと思ったから」(表3), 「AMR活動に興味があったから」(表4), 「小児薬物療法研究会からの依頼(依頼状)があったから」(表5)であった。

考察

1. 配布企画が薬局薬剤師へ与えた影響

表2より, アンケート調査実施時点での本研究におけるAMRという言葉の認知度は94.9%と推測され, 三浦らによる報告<sup>7)</sup>の93.4%と同等であった。また, 配布企画以前の本研究におけるAMR対策アクションプランの内容の認知度は51.1%であり, 江藤らによる報告<sup>9)</sup>の15% (14/91)より高かったが, 配布企画によって, さ

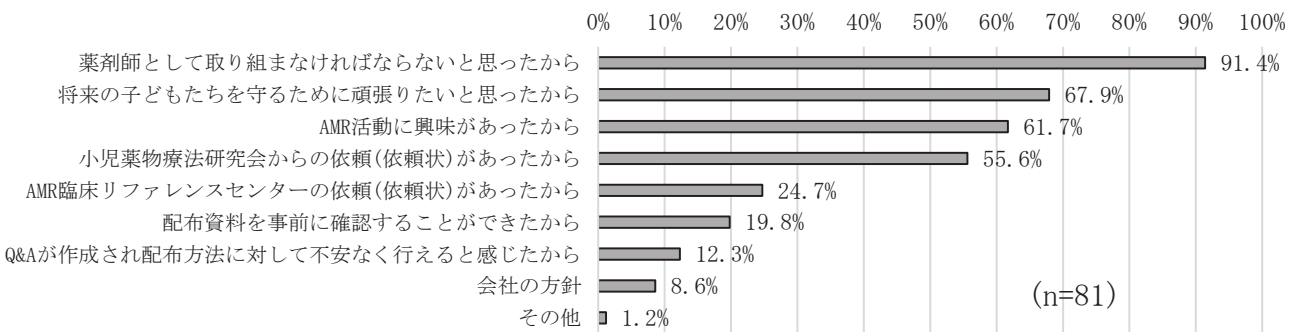


図1 「AMR資料配布事業へ参加された方へ: 参加を決めた理由を教えてください。(複数回答可)」に対する回答割合

表3 【将来の子どもたちを守るためにがんばりたいと思ったから】の選択状況と行動・意識変化の評価指標のクロス集計

行動・意識変化の評価指標	当該要因を選択した55人中 各評価指標のマーク率(人数)	当該要因を選択しなかった26人中 各評価指標のマーク率(人数)	p値	
配布前の行動	【薬局内でAMRについて教育】	52.7% (29)	26.9% (7)	0.034*
	【上司や社内への協力要請】	36.4% (20)	50.0% (13)	0.333
	【近隣医療機関・医師への広報】	32.7% (18)	26.9% (7)	0.797
	【患者から予想される質問のサーチ】	5.5% (3)	11.5% (3)	0.380
	【何も行わなかった】	25.5% (14)	30.8% (8)	0.605
自身の変化	【服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった】	72.7% (40)	57.7% (15)	0.208
	【AMRに関する情報を収集した】	34.5% (19)	50.0% (13)	0.227
	【これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った】	45.5% (25)	19.2% (5)	0.028*
	【医師とAMR対策について話をした】	16.4% (9)	15.4% (4)	1.000
	【抗菌薬の処方意図について以前より疑義照会する件数が増えた】	5.5% (3)	3.8% (1)	1.000
	【配布の前後で何も変わらなかった】	5.5% (3)	19.2% (5)	0.103
同僚や薬局内の変化	【AMRについて興味を持つようになった】	54.5% (30)	61.5% (16)	0.635
	【抗菌薬処方に対するの調剤時, 服薬指導時の意識が変化した】	54.5% (30)	42.3% (11)	0.347
	【薬局内でAMR対策について話し合いを持つ機会が増えた】	32.7% (18)	11.5% (3)	0.057
	【AMR対策に関わる取り組みを薬局内で始めた】	10.9% (6)	3.8% (1)	0.420
	【AMRについての市民講座や患者向けの勉強会の開催を検討した】	3.6% (2)	7.7% (2)	0.590
【配布の前後で何も変わらなかった】	10.9% (6)	19.2% (5)	0.318	

\* p<0.05

表4 【AMR活動に興味があったから】の選択状況と行動・意識変化の評価指標のクロス集計

行動・意識変化の評価指標		当該要因を選択した50人中 各評価指標のマーク率(人数)	当該要因を選択しなかった31人中 各評価指標のマーク率(人数)	p値
配布前の行動	【薬局内でAMRについて教育】	46.0% (23)	41.9% (13)	0.819
	【上司や社内への協力要請】	50.0% (25)	25.8% (8)	0.038*
	【近隣医療機関・医師への広報】	30.0% (15)	32.3% (10)	1.000
	【患者から予想される質問のリサーチ】	8.0% (4)	6.5% (2)	1.000
	【何も行わなかった】	26.0% (13)	29.0% (9)	0.801
自身の変化	【服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった】	72.0% (36)	61.3% (19)	0.338
	【AMRに関する情報を収集した】	46.0% (23)	29.0% (9)	0.163
	【これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った】	54.0% (27)	9.7% (3)	0.000*
	【医師とAMR対策について話をした】	18.0% (9)	12.9% (4)	0.757
	【抗菌薬の処方意図について以前より疑義照会する件数が増えた】	6.0% (3)	3.2% (1)	1.000
同僚や薬局内の 変化	【配布の前後で何も変わらなかった】	4.0% (2)	19.4% (6)	0.049*
	【AMRについて興味を持つようになった】	66.0% (33)	41.9% (13)	0.040*
	【抗菌薬処方に対する調剤時、服薬指導時の意識が変化した】	58.0% (29)	38.7% (12)	0.112
	【薬局内でAMR対策について話し合いを持つ機会が増えた】	30.0% (15)	19.4% (6)	0.434
	【AMR対策に関わる取り組みを薬局内で始めた】	8.0% (4)	9.7% (3)	1.000
同僚や薬局内の 変化	【AMRについての市民講座や患者向けの勉強会の開催を検討した】	4.0% (2)	6.5% (2)	0.635
	【配布の前後で何も変わらなかった】	6.0% (3)	25.8% (8)	0.018*

\* p<0.05

表5 【小児薬物療法研究会の依頼があったから】の選択状況と行動・意識変化の評価指標のクロス集計

行動・意識変化の評価指標		当該要因を選択した45人中 各評価指標のマーク率(人数)	当該要因を選択しなかった36人中 各評価指標のマーク率(人数)	p値
配布前の行動	【薬局内でAMRについて教育】	37.8% (17)	52.8% (19)	0.187
	【上司や社内への協力要請】	48.9% (22)	30.6% (11)	0.115
	【近隣医療機関・医師への広報】	28.9% (13)	33.3% (12)	0.809
	【患者から予想される質問のリサーチ】	13.3% (6)	0.0% (0)	0.031*
	【何も行わなかった】	26.7% (12)	27.8% (10)	1.000
自身の変化	【服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった】	77.8% (35)	55.6% (20)	0.054
	【AMRに関する情報を収集した】	53.3% (24)	22.2% (8)	0.006*
	【これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った】	37.8% (17)	36.1% (13)	1.000
	【医師とAMR対策について話をした】	15.6% (7)	16.7% (6)	1.000
	【抗菌薬の処方意図について以前より疑義照会する件数が増えた】	6.7% (3)	2.8% (1)	0.625
同僚や薬局内の 変化	【配布の前後で何も変わらなかった】	6.7% (3)	13.9% (5)	0.456
	【AMRについて興味を持つようになった】	68.9% (31)	41.7% (15)	0.023*
	【抗菌薬処方に対する調剤時、服薬指導時の意識が変化した】	53.3% (24)	47.2% (17)	0.657
	【薬局内でAMR対策について話し合いを持つ機会が増えた】	26.7% (12)	25.0% (9)	1.000
	【AMR対策に関わる取り組みを薬局内で始めた】	8.9% (4)	8.3% (3)	1.000
同僚や薬局内の 変化	【AMRについての市民講座や患者向けの勉強会の開催を検討した】	4.4% (2)	5.6% (2)	1.000
	【配布の前後で何も変わらなかった】	13.3% (6)	13.9% (5)	1.000

\* p<0.05

らに85.4%へ向上したことが分かる。

また、配布企画に参加した薬剤師の67.9%が「服薬指導時に、よりAMR対策を意識するようになった」と回答しており、啓発が薬剤師の服薬指導を通じて一般市民へ伝わる可能性が示された。

## 2. アクションプランの認知度が行動・意識変化に与えた影響

AMR対策アクションプランの内容を「今回のAMR啓

発資料配布事業の前から内容を知っていた」と回答したのは、参加者の66.7%不参加者の28.6%と参加者でその割合が高く、「AMR啓発資料配布事業で内容を知った」と回答した群では同様の傾向はみられなかった。さらに、「言葉だけ知っている」「知らない」と回答したのは、不参加者での割合が高い。以上より、「今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた」ことが、参加という行動に結びつきやすいことが示唆された。しかし、「今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知ってい

た」を選択した群と選択しなかった群で行動・意識変化の評価指標のマーク率に有意差は確認できず、AMR対策アクションプランの内容を知っていたことが具体的な行動や意識変化に直結するものではないと考えられる。

### 3. 行動・意識変化に影響を与えた要因と小児薬物療法研究会でAMR対策に取り組む意義

図1に示す参加を決めた理由のうち、「薬剤師として取り組まなければならないと思ったから」「将来の子どもたちを守るために頑張りたいと思ったから」「AMR活動に興味があったから」は、薬剤師個人の責任感・使命感・興味といった内発的要因に関わる選択肢であり、「小児薬物療法研究会からの依頼があったから」「AMR臨床リファレンスセンターの依頼があったから」「配布資料を事前に確認することができたから」「Q&Aが作成され配布方法に対して不安なく行えると感じたから」「会社の方針」は、参加という行動を後押しする外発的要因に関わる選択肢である。回答割合をみると内発的要因に関わる選択肢が外発的要因に関わる選択肢のいずれよりも高かった。また、参加を決めた理由として「薬剤師として取り組まなければならないと思ったから」と回答した割合は91.4%であり、今回の設問の中では薬剤師としての責任感が一番高い割合を示した。

参加者の半数以上が、自身の変化について「服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった」(67.9%)、同僚や薬局内の変化について「AMRについて興味をもつようになった」(56.8%)、「抗菌薬処方に対する調剤時・服薬指導時の意識が変化した」(50.6%)と回答しており、配布企画が薬剤師個人のAMR対策活動への理解を深めると同時に周囲の協力を促し、その変化が一般市民へ伝わる可能性が高まることが示唆された。

表3より「将来の子どもたちを守るために頑張りたいと思ったから」を選択した群は選択しなかった群と比較して、資料配布前の準備について「薬局内でAMRについて教育」(マークあり：52.7%、なし：26.9%)、自身の変化について「これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った」(マークあり：45.5%、なし：19.2%)の項目で有意差がみられ、将来の小児医療を守る使命感が活動の継続化に関係し、資料配布企画が自らの知識や情報を薬局内へ伝える機会となったことがうかがえる。

表4より「AMR活動に興味があったから」を選択した群は選択しなかった群と比較して、資料配布の前の準備について「上司や社内への協力要請」(マークあり：50.0%、なし：25.8%)、自身の変化について「これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った」(マークあり：54.0%、なし：9.7%)、同僚や薬局内の変化について「AMRについて興味をもつよ

くなった」(マークあり：66.0%、なし：41.9%)の項目で有意差がみられ、自身のAMR対策活動への興味が活動の継続化に関係し、組織の上層部への働きかけと同僚・薬局内への興味の広がりという変化を生んだ可能性が読み取れる。

表5より「小児薬物療法研究会の依頼があったから」を選択した群は選択しなかった群と比較して、資料配布前の準備について「患者から予想される質問のリサーチ」(マークあり：13.3%、なし：0.0%)、自身の変化について「AMRに関する情報を収集した」(マークあり：53.3%、なし：22.2%)、同僚・薬局内の変化について「AMRについて興味をもつようになった」(マークあり：68.9%、なし：41.7%)の項目で有意差がみられ、事前準備のために自ら学ぶ姿勢・態度が薬局内や同僚の興味を喚起したと考えられる。一方で「AMR臨床リファレンスセンターからの依頼があったから」を選択した群と選択しなかった群では同様の差はみられなかった。

つまり、小児薬物療法研究会に所属する薬局薬剤師が、研究会からの依頼という外発的要因に後押しされ、AMR活動に参加し、自ら学ぶ姿勢・態度が周囲の薬剤師のAMR活動への興味を喚起したと考えられる。AMR活動への興味の喚起によって活動の継続化と周囲へ影響を与える薬剤師が増加し、ここに将来の小児医療を守る使命感が結びつくことで活動の継続化と周囲への働きかけが強まることが予想される。このような波及効果が期待できることが小児薬物療法研究会でAMR対策に取り組む意義であると考えられる。

### 4. 本研究の限界と課題

本研究では、配布企画に参加した薬剤師の67.9%が「服薬指導時によりAMR対策を意識するようになった」と回答し、薬局からのAMR対策啓発資料配布が、一般市民への啓発に繋がる可能性は示されたが、患者への具体的な影響を追うことはできていない。

本研究にて明らかにできなかった部分については、今後の課題とする。

### 結 論

小児薬物療法研究会で取り組んだ保険薬局における一般市民向けのAMR資料配布企画は、薬局薬剤師のAMR対策アクションプランの内容の認知度を向上させ、アクションプランの内容を知っていたことが、参加という行動に結びつきやすいことが示された。参加の動機は薬剤師としての責任感が一番高い割合を示した。

参加者自身は配付前に、組織上層部への協力要請や薬局内でAMR教育等の事前準備行動を起し、参加により、自身も周囲もAMR対策をより意識して服薬指導を行う変化があり、資料配布が薬局薬剤師の行動や意識の変化のきっかけとなることが示された。



また、「将来の小児医療を守る使命感」や、「AMR対策活動への興味」など、共通の目的意識をもって活動する小児薬物療法研究会所属の薬局薬剤師が、「研究会からの依頼」という外発的要因に後押しされることで、今回の企画に参加し、そして自ら学び取り組む姿勢・態度が、周囲の薬剤師のAMR啓発に対する意識や行動に良い影響をもたらす波及効果も確認できた。小児薬物療法研究会でAMR対策活動に取り組む意義が明らかとなり、さらに、この活動を継続していくことが重要である。

これまで、薬局薬剤師のAMRに関する認識やAMR対策を推進する活動の実施状況を調査した結果は報告されていた<sup>7,8,9)</sup>が、AMR対策啓発資材配布が地域の薬局薬剤師の意識や行動に与えた影響とその要因について調査した研究はこれまでになく、新規の知見と考える。

## 謝 辞

本研究の実施にあたりAMR啓発資材を提供いただきました国立国際医療研究センター病院AMR臨床リファレンスセンター具芳明先生（現：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合臨床感染症学分野）、藤友結実子先生、スタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。

また、2020年度AMR啓発資材配布企画にご参加くださいました地域の薬局・薬店の皆様、本調査にご協力くださいました小児薬物療法研究会の会員の皆様には厚く御礼申し上げます。

## 著者役割

大黒幸恵は、研究の着想と企画、データの取得、分析、解析に実質的な貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。川名三知代は、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、校閲し最終版を承認している。石川洋一は、論文の責任指導者として研究の着想と企画、論文の校閲に関与し、論文の最終版を承認している。三浦哲也、江藤不二子、鈴木康大、遠藤美緒、大山かがり、川下晃代、中井 啓、赤羽三貴、小村誠は、研究の着想と企画、データの取得、分析、解析、論文の校閲に貢献し、論文の最終版を承認している。

## 利益相反

全ての著者に関して、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) The Review on Antimicrobial Resistance. Tracking Drug-Resistant Infections Globally: final Report and Recommendations, 2016. [[https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final % 20paper\\_with % 20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) (accessed 2021-12-01)]
- 2) 平成28年4月5日 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. [<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf3> (accessed 2020-9-22)]
- 3) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, et al. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist*. 2016; 7: 19-23.
- 4) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *J Infect Chemother* 2019; 25: 22-27.
- 5) 日本薬剤師会. 薬剤耐性 (AMR) 対策. [<https://www.nichiyaku.or.jp/activities/amr/index.html> (accessed 2021-12-01)]
- 6) 厚生労働科学研究費新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「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 (H29-新興行政-一般-002) 宮入班.本邦小児に対する外来での抗菌薬適正使用のプログラム実践ガイダンス 2020. [[https://www.byouin.metro.tokyo.lg.jp/shouni/renkei/pdf/koukin\\_gairai.pdf](https://www.byouin.metro.tokyo.lg.jp/shouni/renkei/pdf/koukin_gairai.pdf) (accessed 2021-10-01)]
- 7) 三浦哲也, 中原靖明, 山本晃之, 寺戸功, 中川明人, 山本武史. 山口県内の薬剤師におけるAMRの認識と今後の課題. *日薬師会誌* 2019; 71: 19-22.
- 8) 加藤溪, 満田正樹, 久保健児. 薬剤耐性対策アクションプランに関する薬剤師の意識・行動調査～病院薬剤師と保険薬局薬剤師の比較～. *日病薬師会誌* 2020; 56: 568-573.
- 9) 江藤不二子, 馬場寛子, 大黒幸恵, 谷尻純子, 諸美弥子, 石川洋一. 抗菌薬の適正使用推進に向けた地域の保険薬局・病院薬剤師の認知度調査. *日小児臨薬理会誌* 2019; 32: 103-108.

[原 著]

## 地域薬剤師による薬剤耐性 (AMR) 普及啓発活動のための 課題の調査研究：より参加しやすい啓発企画へ向けた考察

遠藤 美緒<sup>1,13)</sup>, 中井 啓<sup>2,13)</sup>, 江藤 不二子<sup>3,13)</sup>, 川下 晃代<sup>4,13)</sup>,  
大黒 幸恵<sup>5,13)</sup>, 川名 三知代<sup>6,13)</sup>, 三浦 哲也<sup>7,13)</sup>, 大山 かがり<sup>8,13)</sup>,  
鈴木 康大<sup>9,13)</sup>, 赤羽 三貴<sup>10,13)</sup>, 小村 誠<sup>11,13)</sup>, 石川 洋一<sup>12,13)</sup>

- 1) 国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター, 2) 宮城県立こども病院, 3) 綾部薬局
- 4) 一般財団法人緑風会緑風会薬局, 5) さくら薬局長岡古正寺店, 6) 日本薬剤師会, 7) 三浦薬局
- 8) ヒューメディカ新つるみ薬局, 9) 入江薬局花畑店, 10) 独立行政法人国立病院機構下志津病院
- 11) 国立成育医療研究センター, 12) 明治薬科大学小児医薬品評価学, 13) 小児薬物療法研究会

A study of issues for antimicrobial resistance (AMR) public awareness activities  
by community pharmacists: A consideration for a more participatory public awareness plan

Mio Endo<sup>1,13)</sup>, Kei Nakai<sup>2,13)</sup>, Fujiko Eto<sup>3,13)</sup>, Akiyo Kawashimo<sup>4,13)</sup>,  
Sachie Daikoku<sup>5,13)</sup>, Michiyo Kawana<sup>6,13)</sup>, Tetsuya Miura<sup>7,13)</sup>, Kagari Oyama<sup>8,13)</sup>,  
Yasuhiro Suzuki<sup>9,13)</sup>, Miki Akabane<sup>10,13)</sup>, Makoto Komura<sup>11,13)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>12,13)</sup>

- 1) AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital
- 2) Miyagi Children's Hospital 3) Ayabe Pharmacy 4) The Ryokufukai Foundation Ryokufukai pharmacy
- 5) Sakura Pharmacy Nagaoka-koshoji branch 6) Japan Pharmaceutical Association 7) Miura Pharmacy
- 8) Shintsurumi Pharmacy Humedica Association 9) Irie Pharmacy Hanahata Store 10) Shimoshizu Hospital
- 11) National Center for Child Health and Development
- 12) Department of Pediatric Medication, Meiji Pharmaceutical University, Japan
- 13) Japan Study Group for Pediatric Pharmacotherapy

### 要旨

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 対策の推進は喫緊の課題であり、一般市民への啓発は重要な活動の1つである。小児薬物療法研究会では、AMR臨床リファレンスセンターの依頼を受け、薬局薬剤師から一般市民へのAMR対策啓発資材配布企画を実施した。本企画の参加者および不参加者を対象にアンケートを実施し、薬局薬剤師がAMR対策の啓発活動に参加するうえでの課題と企画の改善点を調査した。回答者数は137名 (参加81名, 不参加56名) であった。不参加の理由では、近隣の医療機関・医師や同僚・上司への配慮が多く挙げられていた。今後希望する啓発活動では、参加者では配布資材として簡単なクイズ形式や折り紙・ゲームなど遊べたり活用できるもの、という回答が不参加者に比べて有意に多かった。本調査より、薬局薬剤師が一般市民への啓発活動を行ううえで、医療者教育および地域での医師との連携や企業組織内の調整に関する課題が確認された。また、啓発資材としては能動的な資材が有用である可能性が示唆された。

キーワード：薬剤耐性対策, 教育啓発, 薬局薬剤師,  
Antimicrobial Resistance

### 緒言

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) は、新たな抗菌薬の開発の減少に伴い世界的な脅威となっており、AMRに起因する死亡者数は2013年時点で何も対策を講じない場合2050年には世界で年間1,000万人と想定されている<sup>1)</sup>。AMR対策の推進は国際社会における喫緊の課題であり、日本においても2016年に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (以下、アクションプラン)」<sup>2)</sup> が決定されて以降、さまざまな取り組みが行われている。その1つとして普及啓発・教育があり、AMR対策の推進には、医療従事者に限らず一般市民のAMRに対する理解も重要とされているが、2019年に実施された日本の一般市民を対象とした抗菌薬に関する意識調査では、正しい知識をもつ人の割合は23.1%と、同様の調査が行われている欧州連合諸国の回答43.0%と比較して低

い<sup>3)</sup>。2021年の調査においても正解の割合（18.0%）に変化はなく<sup>4)</sup>、日本の一般市民へのAMRに関する啓発活動は、今後も重要な課題の1つである。また、本邦における抗菌薬使用状況に関するレセプト情報を用いた研究では、外来抗菌薬の処方機会は小児に多いことが報告されており<sup>5)</sup>、小児の中では特に1～5歳以下の処方量が多い<sup>6)</sup>。そのため、一般市民の中でも、小児およびその保護者は重要な啓発対象である。2020年8月、厚生労働省委託事業 AMR臨床リファレンスセンターでは、薬局薬剤師から一般市民へのAMR対策の啓発資材の配布事業を企画した。啓発資材の配布は、日本薬剤師会からの推薦で小児薬物療法研究会の会員に参加を募ることとなった。小児薬物療法研究会は、2013年3月小児薬物療法認定薬剤師研修委員の認定薬剤師を発起人として開始され（事務局 国立成育医療研究センター薬剤部）、小児薬物療法に関心のある医師・薬剤師・薬学生など、1,300名を越える参加者がメーリングリストでの情報交換を中心にさまざまな質疑応答に活用している<sup>7)</sup>。

AMR対策啓発資材配布企画の参加者募集にあたっては、小児薬物療法研究会の会員を対象に、小児薬物療法研究会とAMR臨床リファレンスセンター連名の依頼状を送付した（応募期間：2020年8月17日～9月18日）。その後、参加を希望した会員の所属する薬局にAMR対策啓発資材を送付した。啓発資材としては、「知ろうAMR、考えようあなたのクスリ 薬剤耐性」リーフレット（200部）、TVアニメ「はたらく細胞」コラボレーション啓発ツール（A2ポスター2枚、A4リーフレット・クリアファイル・シール各200部）がAMR臨床リファレンスセンターから提供された。2020年11月（AMR対策推進月間）、参加薬局において来局患者等（小児患者やその保護者に限らず全来局者）の一般市民を対象にAMR対策啓発資材の配布を行った。

今回、小児薬物療法研究会としては初めて一般市民に対するAMRの啓発活動に協力したが、全ての会員が参加できたわけではない。薬局薬剤師が今回のような啓発活動に参加する際に何らかの問題を抱えている可能性も考えられたが、このことに関してこれまでに日本において検討した研究はわれわれの調査した限り実施されていない。また、実際に啓発活動を行った薬剤師の立場で感じた問題点を明らかにすることで、今後より効果的な啓発活動につながることを期待される。そこで今回、啓発資材配布企画参加者および不参加者を対象にアンケートを実施し、地域の薬局薬剤師がAMR対策の啓発活動に参加するうえでの課題と啓発企画の改善点を調査し、その解決に向けた考察を薬剤師の視点から報告する。

なお、本稿は小児薬物療法研究会で実施した「薬剤耐性（AMR）資料配布企画が地域薬剤師に与えた影響と地域薬剤師による普及啓発活動のための課題の調査研究」のうち、地域薬剤師による普及啓発活動のための課

題について解析したものである。

## 対象と方法

薬局でのAMR対策啓発資材配布後、小児薬物療法研究会所属の薬局薬剤師（啓発資材配布参加者および不参加者）を対象として、無記名方式のアンケート調査（表1）を実施した。小児薬物療法研究会の会員メーリングリストにて周知し、インターネット上で回答を得た。調査期間は、2020年11月24日～12月31日とした。

本稿では、啓発活動に参加するうえでの課題および啓発企画の改善点を検討するため、表1の調査項目のうち、問1-4、6-9、14-18を解析対象とした。統計解析では、参加状況（問6）と回答者の年代（問3）および所属企業規模（問2）については、ピアソンのカイ2乗検定を実施し有意水準を0.05とした。アクションプランの認知度（問4）と回答者の年代（問3）および回答者の所属企業規模（問2）、アクションプランの認知度（問4）と不参加者における企画への興味（問7）については、アクションプランの内容の認知度（質問項目1・2と3・4）で2群にわけてピアソンのカイ2乗検定を実施し有意水準を0.05とした。なお、所属企業規模については、いずれも「把握していない」を除外して解析した。参加状況（問6）と今後希望する企画（問17）については、その他を除外した7項目でFisherの正確確率検定を実施し、有意水準はBonferroni法で調整を行い $p=0.05/7$ とした。統計解析ソフトは、IBM SPSS Statistics version26を用いた。

本研究は、明治薬科大学研究倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号 202029）。

## 結果

アンケート回答者数は137名であり、啓発資材配布企画参加81名（59.1%）、不参加56名（40.9%）であった。アンケートの回答率は38.6%（2020年10月時点小児薬物療法研究会所属薬局薬剤師 355名より算出）であった。

### 1. 回答者の背景について

参加状況別の回答者の年代および所属企業規模（グループの薬局数）について図1に示す。参加・不参加別に、年代（ $p=0.167$ ）、所属企業規模（ $p=0.172$ ）に関して有意な差は認めなかったが、不参加に占める回答者数と割合は、年代別では50代（20名 35.7%）で、所属企業規模別では51-100店舗（5名 8.9%）と101店舗以上（21名 37.5%）で参加を上回っていた。

アクションプランの認知度と回答者の年代および企業規模について表2に示す。アクションプランの内容の認知度で2群に分けて比較したところ、年代（ $p=0.894$ ）および企業規模（ $p=0.793$ ）のいずれについても有意な差はなかった。

不参加者（56名）において、「今回の企画へは不参加

表1 アンケート調査の項目

**問1. 本調査へのご協力について**

1. この研究に参加することを同意いたします、2. この研究に参加することに同意しません

**問2. 所属企業の規模をグループの保険薬局数で教えてください。**

1. 10店舗以下、2. 11~50店舗以下、3. 51~100店舗以下、4. 101店舗以上、5. 把握していない

**問3. 回答者の年代を教えてください。**

1. 20代、2. 30代、3. 40代、4. 50代、5. 60代、6. 70代以上

**問4. AMR対策アクションプランについて知っていますか。**

1. 今回のAMR啓発資料配布事業の前から内容を知っていた、2. AMR啓発資料配布事業で内容を知った、3. 内容は説明できないが、言葉は知っている、4. 知らない

**問5. AMR啓発資料配布事業への協力依頼がMLで配信された時に参加しようと思いましたか。**

1. 積極的に参加、2. 配布事業の詳細がわかれば参加、3. 参加できない、4. わからない、5. その他: (自由記載)

**問6. 今回のAMR啓発資料配布事業に参加しましたか。**

1. はい 参加しました⇒質問 10 にスキップします、2. いいえ 参加しませんでした⇒質問 7 にスキップします

**問7. AMR資料配布事業へ参加されなかった方へ：今回のAMR啓発資料配布事業に興味はありましたか？**

1. 興味があった、2. 興味がなかった

**問8. 参加しなかった・できなかった理由を教えてください。(複数回答可)**

1. 興味がなかった、2. 多忙、3. 人手が少ない、4. 配布方法がわからない、5. 同僚や上司への配慮、6. 近隣の医療機関医師への配慮、7. 自分の知識不足、8. 患者の反応、9. 会社の方針、10. 無償だったため、11. 新型コロナウイルス感染症流行に伴い資材の直接配布が難しいため、12. その他: (自由記載)

**問9. AMR啓発資料配布事業へ参加できなかった理由を解消するためには何が必要ですか？(自由記載) ⇒質問 17 にスキップします**

**問10. AMR資料配布事業へ参加された方へ：参加を決めた理由を教えてください。(複数回答可)**

1. AMR活動に興味があったから、2. 小児薬物療法研究会からの依頼(依頼状)があったから、3. AMR臨床リファレンスセンターの依頼(依頼状)があったから、4. 配布資料を事前に確認することができたから、5. Q&Aが作成され配布方法に対して不安なく行えると感じたから、6. 将来の子どもたちを守るために頑張りたいと思ったから、7. 薬剤師として取り組まなければならないと思ったから、8. 会社の方針、9. その他: (自由記載)

**問11. 今回のAMR資料配布前にあらかじめ行ったことはありますか？(複数回答可)**

1. 近隣医療機関・医師へ広報、2. 薬局内でAMRについて教育、3. 上司や社内への協力要請、4. 患者から予想される質問のリサーチ、5. 何も行わなかった、6. その他: (自由記載)

**問12. 配布企画参加後のご自分の行動の変化はありましたか。(複数回答可)**

1. AMRに関する情報を収集した、2. 服薬指導時にもAMR対策を意識して説明するようになった、3. 抗菌薬の処方意図について以前より疑義照会する件数が増えた、4. 医師とAMR対策について話をした、5. これまでもAMR対策の活動を行ってきたので今後も継続しようと思った、6. 配布の前後も何も変わらなかった、7. その他: (自由記載)

**問13. 配布企画参加後の同僚・薬局内の意識の変化はありましたか。(複数回答可)**

1. AMRについて興味を持つようになった、2. 抗菌薬処方に対するの調剤時、服薬指導時の意識が変化した、3. 薬局内でAMR対策について話し合いをもつ機会が増えた、4. AMR対策に関わる取り組みを薬局内で始めた、5. AMRについての市民講座や患者向けの勉強会の開催を検討した、6. その他: (自由記載)

**問14. 実際に行ってみて、配布に関して問題はありましたか。**

1. はい、ありました⇒質問 15 にスキップします、2. いいえ、ありませんでした⇒質問 17 にスキップします

**問15. 配布に関して問題があった方へ：配布に関してどのような問題がありましたか。(自由記載)**

**問16. 配布に関して問題があった理由を教えてください。(複数回答可)**

1. 多忙、2. 人手が少ない、3. 興味がない、4. 同僚や上司への配慮、5. 近隣の医療機関・医師への配慮、6. 自分の知識不足、7. 患者の反応、8. 会社の方針、9. 新型コロナウイルス感染症流行に伴い資材の直接配布が難しいため、10. その他: (自由記載)

**(全体)**

**問17. 次回、同様の依頼があった時には参加しますか。**

1. 今後積極的に参加、2. 機会があれば参加、3. 啓発方法(資材配布でなければ)が変われば参加、4. 参加できない、5. わからない、6. その他: (自由記載)

**問18. AMR啓発活動について、今回このような資料配布でしたが、どのような方法であればより参加しやすく効果的だと思いますか。(複数回答可)**

1. パンフレットなどの説明資材の配布(資材内容:説明のみ)、2. パンフレットなどの説明資材の配布(資材内容:簡単なクイズ形式)、3. パンフレットなどの説明資材の配布(資材内容:折り紙やゲームなど遊べる・活用できる)、4. ポスター掲示、5. 動画掲示、6. 「AMR啓発について」追記した服薬情報提供書のひな型の共有、7. 地域・薬局での勉強会の開催、8. その他: (自由記載)

本稿では、問1-4, 6-9, 14-18の回答を使用した。

であったが、啓発資材配布企画に興味はあったか」という質問では、49名(88%)が啓発資材配布企画に興味があったと回答し、アクションプランの内容の認知度と不参加者における企画への興味に関して有意な差はみられなかった( $p=0.594$ )。

2. 啓発資材配布企画不参加理由および理由の解消方法について：企画不参加者56名  
啓発資材配布企画に参加しなかった・できなかった理

由については、近隣の医療機関・医師への配慮22名(39%)、同僚や上司への配慮21名(38%)が多かった(図2)。また、新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease 2019: COVID-19)流行に伴い資材の直接配布が難しい13名(23%)、多忙11名(20%)、会社の方針10名(18%)、自分の知識不足10名(18%)なども挙がっていた。なお、年代・企業規模別の回答では、いずれの年代・所属企業規模においても、近隣の医療機関・医師への配慮(50代11名、40代5名、11-50店舗3名、51-100店

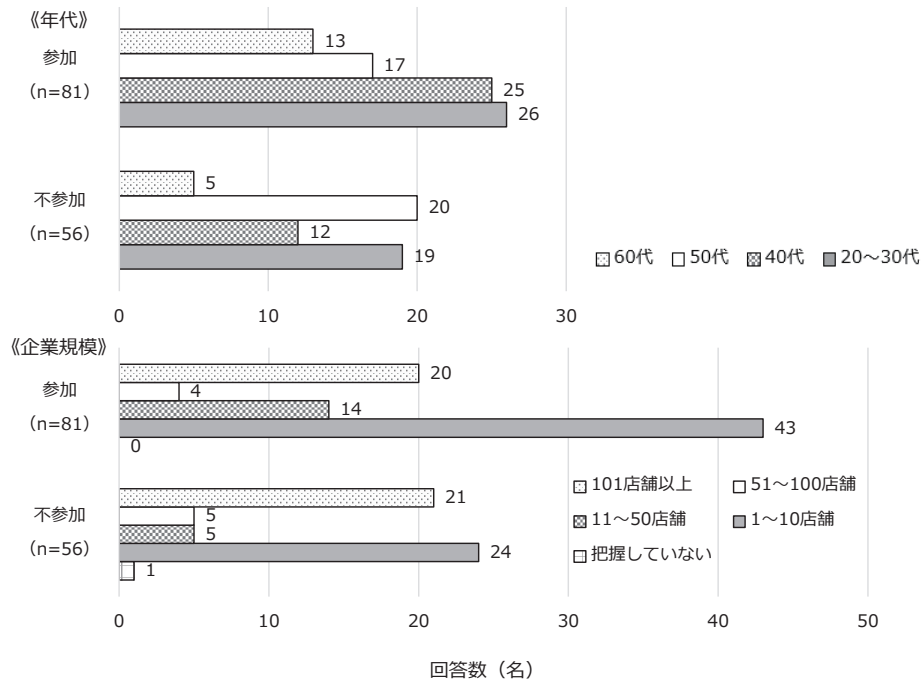


図1 参加状況別の回答者の年代及び所属企業規模（グループの薬局数）：全体 137名

表2 年代別・所属企業規模別・不参加者企画興味別のアクションプラン認知度

調査項目	年代：全体 (n=137)				所属企業規模：全体 (n=137)					不参加者(n=56)の企画への興味	
	20~30代 (n=45)	40代 (n=37)	50代 (n=37)	60代 (n=18)	1~10店舗 (n=67)	11~50店舗 (n=19)	51~100店舗 (n=9)	101店舗以上 (n=41)	把握していない (n=1)	興味あり (n=49)	興味なし (n=7)
1. 企画の以前から内容を知っていた (n=70)	18	22	19	11	40	13	1	16	0	14	2
2. 企画で内容を知った (n=47)	19	10	13	5	16	4	6	20	1	19	2
3. 内容は説明できないが言葉は知っている (n=13)	4	3	5	1	9	0	2	2	0	11	2
4. 知らない (n=7)	4	2	0	1	2	2	0	3	0	5	1

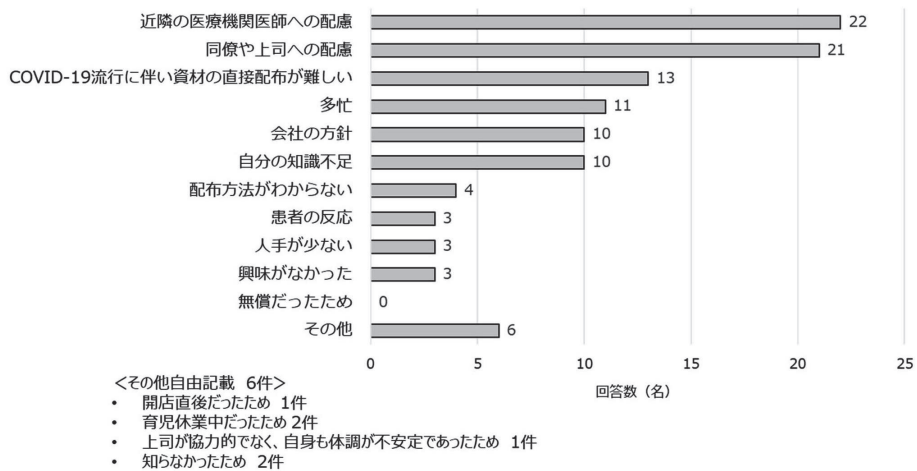
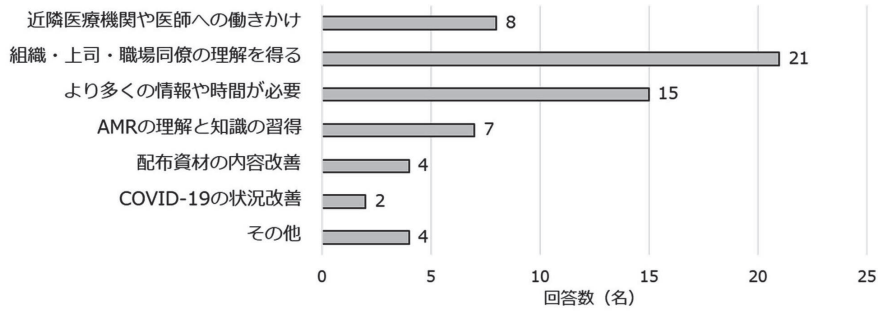


図2 啓発資材配布企画に参加しなかった・できなかった理由（複数回答可）：不参加 56名



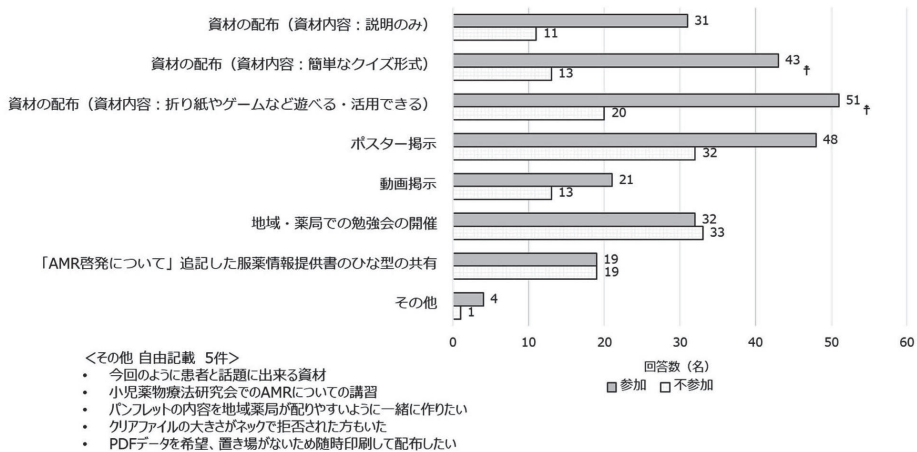
<配布資料の内容改善 自由記載 4件>

- もっと親近感のあるキャラクターが良かった
- ポスターや資料設置は空間リソースを食うので参加しにくい
- 配布資料の数を希望数にする
- SNSで視認性向上

<その他 自由記載 4件>

- 開店直後だったため、周囲の状況把握中であった
- 声掛けを行うターゲットを絞る
- 自身の職場復帰
- 不明

図3 啓発資料配布企画へ参加できなかった理由を解消するためには何が必要か (自由記載から分類集計)：不参加 56名



<その他 自由記載 5件>

- 今回のように患者と話題に出来る資料
- 小児薬物療法研究会でのAMRについての講習
- パンフレットの内容を地域薬局が配りやすいように一緒に作りたい
- クリアファイルの大きさがネックで拒否された方もいた
- PDFデータを希望、置き場がないため随時印刷して配布したい

図4 AMR啓発活動について、どのような方法であればより参加しやすく効果的か (複数回答可)：全体 137名

†： $p < 0.05/7$

舗2名、101店舗以上10名) もしくは、同僚や上司への配慮 (20-30代8名、60代2名、1-10店舗11名) が理由として多く挙げられていた。

これらの啓発資料配布企画へ参加できなかった理由を解消するためには何が必要かについては、組織・上司・職場同僚の理解21名 (38%) という回答が最も多かった (図3)。その内訳としては、会社・上司 (14名)、同僚 (3名) だけでなく、地域薬剤師会への声掛け (4名) という意見もあった。その他、より多くの情報や時間が必要15名 (27%)、近隣医療機関や医師への働きかけ8名 (14%)、AMRの理解と知識の習得7名 (13%) など参加できなかった理由を解消するために必要なこととして挙がっていた。また、次回、同様の依頼があった時に参加するかについては、今後積極的に参加が6名、機会があれば参加が24名、啓発方法が変われば参加が10名、わからないが16名であり、参加できないは0名であった。

### 3. 啓発資料配布実施時の問題点について：企画参加者81名

啓発資料を配布した参加者の81% (66/81) は配布に関して問題なかったと回答したが、19% (15/81) は問題を感じており、その内訳 (自由記載回答) として資料に関すること (サイズやキャラクターに関して) が8名、業務の時間配分に関するものが4名、配布対象の選択に関するもの、薬剤師間の情報共有に関する課題、COVID-19の影響により配布困難であったことが各1名であった。また、問題があったと感じた理由 (複数回答可) は患者の反応 (9名)、多忙 (5名)、近隣の医療機関・医師への配慮 (4名)、同僚や上司への配慮 (3名)、自分の知識不足 (2名)、COVID-19流行に伴い資料の直接配布が難しい (2名)、興味がない・人手が少ない・会社の方針・その他物理的問題 (各1名) であった。次回、同様の依頼があった時に参加するかについては、今後積極的に参加が59名、機会があれば参加が18名、わからないが4名であり、啓発

方法が変われば参加および参加できないは0名であった。

#### 4. 今後希望する啓発活動について：全体137名

今後希望する啓発活動として、参加者と不参加者の比較では、参加者においては、資材配布・簡単なクイズ形式（ $p=0.001$ ）、資材配布・折り紙やゲームなど遊べたり活用できたりするもの（ $p=0.002$ ）、という回答が不参加者に比べて有意に多かった（図4）。一方、不参加者では、勉強会開催33名（59%）の回答が参加者に比べて多い傾向があった（ $p=0.036$ ）。その他、参加者、不参加者ともにポスター掲示（参加48名、不参加32名）の回答も多く挙がっていた。

#### 考 察

本調査の結果では、薬局薬剤師が啓発資材配布企画へ参加できない理由として、「近隣の医療機関・医師への配慮」と「同僚や上司への配慮」が多く挙がっていた。企画への参加状況については、回答者の年代や所属企業規模で有意な差はみられなかったが、50代および51-100店舗と101店舗以上で不参加に占める回答者数および割合が参加を上回っていた。ただし、参加できない理由においては、いずれの年代・企業規模でも「近隣の医療機関・医師への配慮」もしくは「同僚や上司への配慮」が最も多い理由として挙がっていたことより、参加できない理由については回答者の背景によらず共通の課題があると考えた。

AMR対策の推進のために、2016年に決定されたアクションプランでは、普及啓発・教育分野において、「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する」ことが目標として掲げられている<sup>2)</sup>。目標策定後、一般市民や各職種へさまざまなAMR対策に関わる教育啓発の施策が実施されているところである<sup>8)</sup>。AMRに関する認知度と企画の参加状況の関連について、本研究のアンケート調査から地域薬剤師に与えた影響を解析した検討においては、企画周知以前のアクションプランの認知度は回答者全体の約5割であり、参加者では不参加者に比べ認知度が有意に高い結果が得られている（大黒幸恵ら、日小児臨薬理会誌 2022; in press.）。また、本稿の結果からは、アクションプランの内容の認知度と年代および企業規模について有意な差はみられなかった。不参加の理由としては、同僚や上司への配慮に加え、自身の知識不足とする回答も約2割にあったことから、一般市民への啓発活動を実施するためには、薬剤師の教育啓発も必要である状況が確認できた。これらのことより、企画への参加にあたっては、年代や所属企業規模にかかわらず、AMR対策に関わる認知度を現状の5割程度からさらに向上させる働きかけが必要であることが示唆された。e-learningなど既存の学習資材の案内を提示したり、研究会として定期的にAMRに関する講習

会の機会を設けたりすることで、継続的に市民啓発の意義を周知することが重要と考える。不参加者においても約9割は啓発資材配布企画に興味があり、企画への興味に関してはアクションプランの内容の認知度による差を認めなかったことより、知識の有無にかかわらず企画への興味は生じていたことがうかがえる。そのため、これらの教育啓発により知識不足からの参加へのためらいが改善されることが期待される。

また、今回の調査では、日本のアクションプランが決定され5年経過した現在においても、全回答者の19%（26/137；企画不参加理由および参加者の資材配布時の問題点より）にあたる薬局薬剤師が、AMR対策の普及啓発活動に参加するうえでは近隣の医療機関・医師への配慮が必要と考えていることが確認された。2018年に実施された全国の診療所医師を対象とした調査でも、過去1年間に基礎疾患のない患者（小児に限定せず）が受診し感冒と診断した場合に41%以上に抗菌薬を処方したと回答した医師が約2割程度みられたことが報告されている<sup>9)</sup>。抗菌薬の適正使用に関しては、日本医師会雑誌でも特集されていることもあるが<sup>10, 11)</sup>、全ての医師の処方行動の変容には至っていない可能性が示唆され、AMR対策の行動変容につながるさらなる施策が必要であることを改めて認識した。一方で、参加できない理由の解消として、「近隣の医療機関・医師への働きかけ」という回答（8名）が、参加できない理由としての「近隣の医療機関・医師への配慮」の回答（22名）ほど多くないことから、薬局薬剤師個人から医師への働きかけは難しいことが推察された。医師との連携に関しては、薬剤師個々のつながりのみでなく、地域単位で薬剤師会と医師会との連携手段なども検討すべきと考えた。

不参加の理由を解消するために必要なこととしては「組織・上司・職場同僚の理解を得る」（21名）という回答が最も多く、次いで「より多くの情報や時間が必要」（15名）が上位に挙がっていた。企画への参加にあたり社内での調整にはより多くの情報と時間が必要と考えられ、今回の募集告知から応募締め切りまでの期間（約1ヵ月）は短かった可能性がある。今後の企画においては、募集期間を2ヵ月程度設定し準備期間にあてられるように配慮するとともに、所属する組織や上司への依頼状に加え、地域薬剤師会へ協力を依頼できるよう研究会としてつながりを構築することが重要と考える。不参加の場合でも今後同様の依頼があった場合に参加できないとする回答はなかったことから、課題を解決することで企画への参加につながる可能性があることが示唆された。

啓発活動に参加した際の企画内容の課題に関しては、啓発資材を配布した約2割で何らかの問題があったと回答し、その理由として「患者の反応」という回答が最も多かった。今回の啓発資材配布は小児患者やその保護者に限らず全ての一般市民を対象としており資材配布患者

の年齢は不明であるが、自由記載の回答では、資料のサイズやキャラクターに関する指摘があり、受け取る側の一般市民の反応として、資料提供側の改善点につながると考える。参加者においても不参加者と同様に、今後同様の依頼があった場合に参加できないとする回答はなかったことから今後の継続的な啓発活動への参加が期待される。

小児薬物療法研究会として今後望む啓発活動としては、実際に啓発資料配布企画に参加した薬剤師では不参加者に比べて「簡単なクイズ形式」や「折り紙やゲームなど遊べる・活用できる」という回答が多いことから、資料配布時により興味を引きコミュニケーションがとれる資料、帰宅後の継続した啓発機会につながる資料が求められていることが推察された。小児患者家族に対して抗菌薬適正使用に関するパンフレットを配布した際の知識変化・意識変容を調査した報告では、パンフレット配布によって小児患者家族の知識は改善したものの意識に関しては変化が認められなかったことが報告されている<sup>12)</sup>。今回の調査で、「簡単なクイズ形式」や「折り紙やゲームなど遊べる・活用できる」という回答が多かった背景として、特に、小児薬物療法研究会の薬局薬剤師が啓発活動を実践する中では、パンフレットのみの受動的な学習効果では継続した啓発につながりにくい状況だったことを認識していた可能性があると考えた。本結果から、今回の企画時の啓発資料の形態として、リーフレットに加えてクリアファイルとシールを含んでいたことは、参加者のニーズに一部沿っていた可能性がある。今後の啓発資料の形態については、AMRの説明だけでなく簡単なクイズ形式や自宅でも活用可能な資料などを含めることが効果的である可能性がある。一方で、不参加者の希望する啓発活動では「地域・薬局での勉強会の開催」が多い傾向があった。保育園や幼稚園の保護者を対象に施設単位で薬剤師がAMR対策のための講演を実施した報告では、保護者の認識が改善されたことが報告されている<sup>13)</sup>。啓発活動を企画する側としては、このような勉強会の際に活用できるツールを提供することも有用と考える。また、参加・不参加の両方で「ポスター掲示」の回答が多く挙がっていた。ポスターの掲示によって、薬局内でも来局者の目に留まり啓発につながることが推察された。ただし、不参加者の回答の背景には、不参加の理由としても挙がっていたCOVID-19の流行に伴い資料の直接配布が難しいという时期的な影響も含まれていると考える。そのため、昨今の社会情勢においては、感染症の流行状況と合わせて啓発方法が選択できるような手法を検討することも重要であることが示唆された。

一般市民へのAMRの啓発活動に関して、薬剤師が関わることにより参加者の知識向上が認められたことは過去に報告されていることから<sup>14)</sup>、薬局薬剤師のAMR対策の普及啓発活動への参加が、アクションプランの「普

及啓発・教育」分野への貢献を通じ、子どもたちの将来の医療環境を改善すると考える。そのため、今回明らかとなった課題について、継続して小児薬物療法研究会として取り組んでいきたい。

## 結 論

本調査結果より、AMR対策の一環として継続的な一般市民への啓発は不可欠であるが、それと同時に、医療者への教育啓発の両輪の施策が重要であることが再確認された。特に、地域での啓発においては、薬局薬剤師と医療機関・医師のAMR対策に関わる連携も必要であり、各地域の薬剤師会と医師会も含めて研究会としてモデルケースを通じた施策を打ち出すことも一案である。

啓発活動を企画する際には、組織や職場内での了承に必要な調整期間を設け、啓発する側である薬局薬剤師自身の知識向上のためのツールを事前に提供すること、啓発資料としては受け取る側への配慮と能動的な資料を準備すること、さらに、地域や薬局での勉強会の開催時に活用できるツールを提供することが有用である可能性が示唆された。

## 謝 辞

本研究に際し、AMR啓発資料配布企画にご参加賜りました薬局薬剤師の先生方、アンケート調査にご協力賜りました小児薬物療法研究会の先生方に心より深謝申し上げます。また、資料提供元の国立国際医療研究センター病院AMR臨床リファレンスセンター具芳明先生（現：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合臨床感染症学分野）、藤友結実子先生、高橋理恵様、浅井雄介先生に厚く御礼申し上げます。

## 著者役割

遠藤美緒：論文の構想、データの取得、分析、解析を行い、論文を執筆した。

中井啓、石川洋一：論文の責任指導者として論文の校閲に関与し、論文の最終版を承認した。

江藤不二子、川下晃代、大黒幸恵、川名三知代、三浦哲也、大山かがり、鈴木康大、赤羽三貴、小村誠：論文の校閲に貢献し、論文の最終版を承認した。

## 利益相反 (Conflict of Interest : COI)

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) The Review on Antimicrobial Resistance. Tracking Drug-Resistant Infections Globally: final Report and Recommendations, 2016. [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\_Final % 20paper\_with % 20cover.pdf (accessed 2022-01-22)]
- 2) 平成28年4月5日 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-



2020.  
[<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujo-uhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf3> (accessed 2022-01-22)]
- 3) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 AMR臨床リファレンスセンター（厚生労働省委託事業）. 抗菌薬意識調査レポート2019. [[http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20190924\\_report.pdf](http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20190924_report.pdf) (accessed 2022-01-22)]
  - 4) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 AMR臨床リファレンスセンター（厚生労働省委託事業）. 抗菌薬意識調査レポート2021. [[http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20211004\\_report.pdf](http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20211004_report.pdf) (accessed 2022-01-22)]
  - 5) Hashimoto H, Saito M, Sato J, et al. Indications and classes of outpatient antibiotic prescriptions in Japan: A descriptive study using the national database of electronic health insurance claims, 2012-2015. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 1-8.
  - 6) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *J Infect Chemother* 2019; 25: 22-27.
  - 7) 小児薬物療法研究会. 小児薬物療法研究会へのお誘い — 令和3年4月1日. [<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/medicine/syonikenkyukai.pdf> (accessed 2022-01-22)]
  - 8) 厚生労働省. 薬剤耐性（AMR）対策について. [<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html> (accessed 2022-01-22)]
  - 9) 具芳明, 藤友結実子, 添田博, 他. 全国の診療所医師を対象とした抗菌薬適正使用に関するアンケート調査. *感染症誌* 2019; 93: 289-297.
  - 10) 日本医師会雑誌. 第137巻・第3号 目次. [<https://www.med.or.jp/cme/jjma/newmag/13703/13703.html> (accessed 2022-01-22)]
  - 11) 日本医師会雑誌. 第141巻・第5号 目次. [<https://www.med.or.jp/cme/jjma/newmag/14105/14105.html> (accessed 2022-01-22)]
  - 12) 草野泰造, 星野直, 黒崎知道, 阿部博紀, 石和田稔彦. 抗菌薬適正使用に関するパンフレット配布は、小児患者家族の知識変化・意識変容に有用か？ *小児感染免疫* 2019; 31: 327-334.
  - 13) 吉田真也, 松岡知子, 大橋健吾, 日野光記枝, 吉村知哲. 薬剤耐性対策を目的とした薬剤師の普及啓発・教育活動の評価 — 保育園・幼稚園の保護者を対象としたアンケート調査結果より —. *日病薬師会誌* 2020; 56: 1419-1424.
  - 14) Shehadeh MB, Suaifan GA, Hammad EA. Active educational intervention as a tool to improve safe and appropriate use of antibiotics. *Saudi Pharm J* 2016; 24: 611-615.



# 第48回日本小児臨床薬理学会 学術集会講演記録

## 会長講演

母体・胎児・新生児から子どもの薬をかんがえる…………… 平野 慎也……75

## 特別講演

COVID-19 のウイルス学的, 医学的, 社会的特徴と性質に迫る: COVID-19 を正確に理解する  
…………… 西條 政幸……80

発達期における麻酔薬の使用…………… 濱場 啓史……86

## 特別企画

医師に知っておいてもらいたい薬剤師業務…………… 富野 浩充……90

## 抄 録

特別講演1…96/特別講演4…97/シンポジウム1…98/シンポジウム2…102/  
大西記念学会賞記念講演…109/ランチョンセミナー…110/プレナリーセッション…112/  
一般演題…116



会長講演

母体・胎児・新生児から子どもの薬をかんがえる

平野 慎也

大阪母子医療センター新生児科

子どもへの薬物投与を考える時、直接的な暴露のみならず、さまざまな暴露経路を考える必要があります。子宮内の胎児では母体を通しての、新生児・乳児では母乳を通しての間接的な暴露も考えなければなりません。そして、子どもへの直接的・間接的な薬物投与は、児のその後の発育・発達に影響を及ぼすといっても過言ではありません。

そこで今回の学術集会のテーマを、発育・発達の観点から、子どもの薬について今一度、皆さんと共に考える機会をもてればと思ひ「母体・胎児・新生児から子どもの薬をかんがえる」といたしました。

ヒトの発育・発達は、胎児と呼ばれる時期から、出生後の新生児、乳児、幼児、学童、青年、成人とまったく切れ目がありません。私たち新生児科医・小児科医は、胎児期、新生児期、乳児期、学童期、そして青年期の入り口まで、発育・発達をフォローアップしています。

まず、胎児では、薬物の暴露は胎盤を通して起こります。胎児と母体は臍帯、いわゆる“へその緒”でつながっ

ているわけですが、そこには直接血管のつながりはなく、絨毛間腔で薬物のやりとりが行われています。母体に投与された薬剤は濃度勾配によって単純拡散し胎盤を通過し、胎児にその影響を及ぼすこととなります。胎児への影響は催奇形性や胎児毒性として現れます。図1は、胎児の器官形成期と妊娠中の母体に投与された薬剤の胎児への影響を示した図です。妊娠中の薬剤の胎児への影響は、催奇形性と胎児毒性に分けて考えることができます。妊娠約3～4週までは、“ALL or NONE”の時期であり、この時期に胎児が有害な薬に暴露された場合、受精卵が着床しないか、あるいは流産となります。妊娠が継続してきた場合では、その後の胎児の発育に薬の影響はないと考えられています。妊娠4週から約16～17週までは、中枢神経や心臓など重要な臓器が形成される時期です。とくに妊娠3～4週から7～8週ぐらいまでは絶対過敏期といわれ、催奇形性にとくに注意しなければいけない時期です。妊娠17週以降は催奇形性の心配はなくなるものの胎児毒性が問題となってきます。

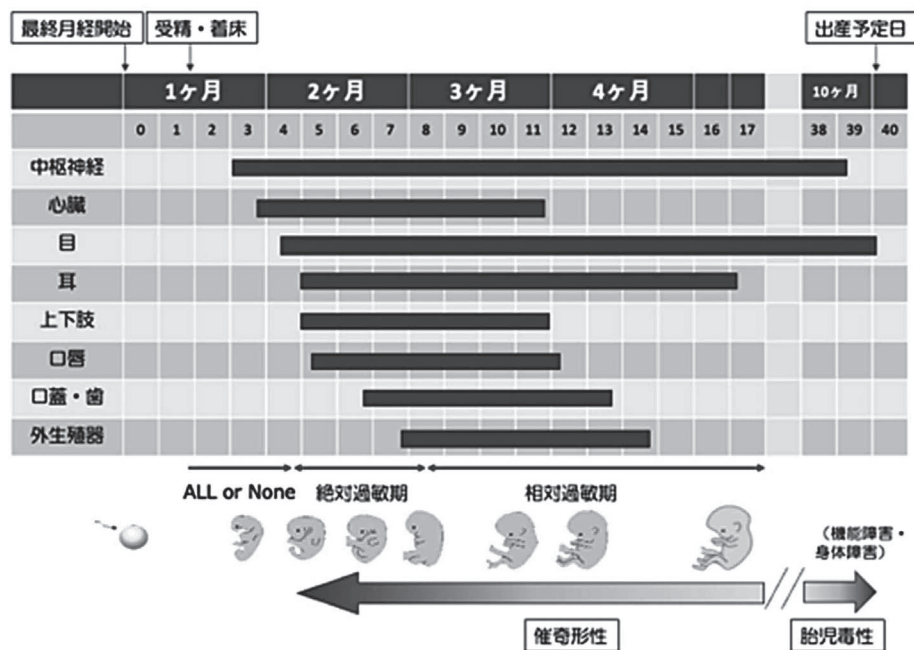


図1 胎児の器官形成期と妊娠中の母体に投与された薬剤の胎児への影響

催奇形性のある薬剤の1例として、睡眠導入剤としてのサリドマイドがあります。妊娠中に投与されたサリドマイドの副作用により、世界で約1万人の胎児が被害を受けたという薬害事件を知っていらっしゃる方も多いと思います。妊婦が安心して飲める安全無害な睡眠導入薬と宣伝広告されたこともあり、妊娠初期の絶対過敏期の時期にある母親がこの睡眠薬を服用したために引き起こされた悲劇でした。

また、胎児毒性という点からは、分娩間近の時期に投与された薬物によって胎児に引き起こされる病態があります。私たちが経験した例を紹介すると、予定日の1カ月前までは児は順調に経過していましたが、出生直前になって高度の三尖弁逆流等の所見がみられ、緊急帝王切開にて出生しました。出生後の新生児は遷延性肺高血圧症を合併し、高頻度人工換気など特殊な人工呼吸管理と強心剤の投与を必要とし、高度な集中治療を要した例でした。母親が服用した総合感冒薬に含まれていたNSAIDs (非ステロイド系抗炎症薬) が原因で肺高血圧症が引き起こされたと考えられました。

新生児薬物離脱症候群も胎児毒性の1つです。出産を機に、胎盤からの血流が急に途絶することによって新生児に引き起こされてくる病態です。最近では抗不安薬や抗精神薬を内服している母親も多くなり、そのような母親から出生した新生児には注意すべき病態となってきて

います。私たちが経験した症例は、抗不安薬や抗精神薬を10種類も服薬していた母親から分娩となった新生児で、強烈な無呼吸発作が起こり、気管挿管下の呼吸管理を要し、人工呼吸器からはすぐに離脱できたものの日齢16まで哺乳不良が残り、経管栄養を要した例でした。

さて、出生後、子どもは連続的に発育・発達を続けることになります。図2に示したスキャモンの発育曲線は成人(20歳)の発育量を100%とした場合の人の発育のスピードと程度を0歳から成人(20歳)まで示した曲線です。リンパ型、神経型、一般型、生殖型に分けられ、それぞれの発育のスピードには違いがあります。例えば、生殖型は思春期から急に発達し20歳で成人値に達します。脳、脊髄などの神経型は他に比べると一番早くから発達します。出生後から急速に発達し、その後ゆっくりとなり、12歳ごろには成人値に達します。扁桃や胸腺やリンパ節は、10～12歳で成人の180%とピークに達し、以後徐々に緩徐になり成人値に落ち着きます。身長や体重などの一般型は年齢とともにゆっくり発育します。このように年齢によって、またそれぞれの臓器によって発育、発達の種類は違います。

「子どもは大人のミニチュアではない」とよくいわれます。同じ体重でも成人と子どもの違いはあらゆるところにみられます。薬が体内に投与あるいは服用されてから体外に排泄されるまでの、いわゆる薬物動態学でいう

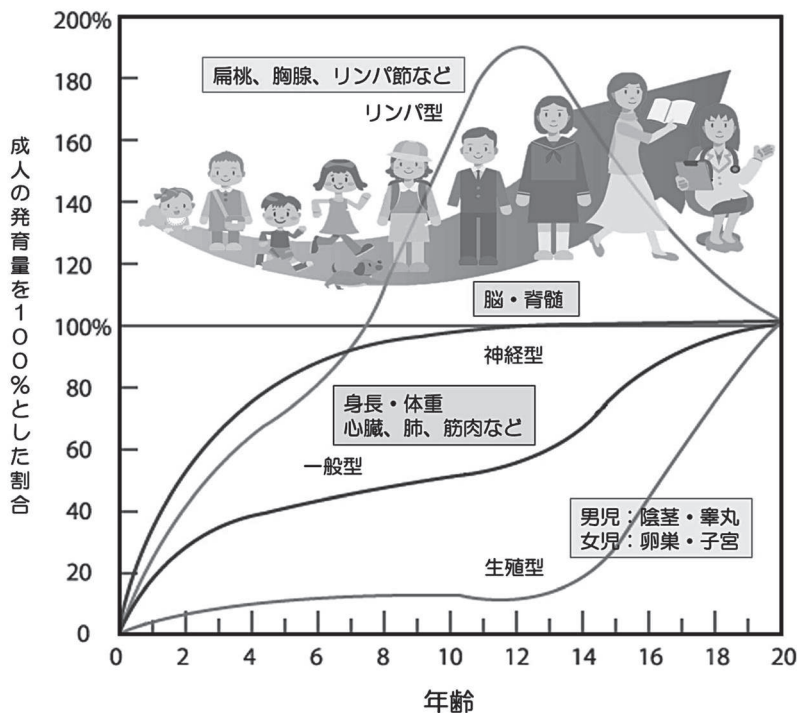


図2 スキャモンの発育曲線

ADME (Absorption, Distribution, Metabolize, Excretion) といわれるそれぞれのステージで違いがみられます<sup>1)</sup>。

まずはAbsorption (吸収) です。内服された薬は消化管で吸収され、全身に移行しますが、胃酸の分泌量は、新生児期には成人に比べ低く、胃内のpHは高く保たれています。フェノバルビタールなどの(弱)酸性の薬物は、pHが高いほど吸収されにくくなります。胆汁酸の分泌の違いも顕著で、胆汁酸値は生後3か月ごろまでは高値を維持し、生後1歳ぐらいまでに成人値に落ち着きます。胆汁酸は脂肪の吸収を助ける働きをもつので、脂溶性薬物の吸収において生後の日齢、月齢にも影響を受けやすいとされます。Distribution (分布) については、新生児・乳児は全身の水空間あるいは細胞外液の比率が成人と比較すると高く、投与薬物の分布に影響を与え、その血漿レベルを低下させることがあります。体内に投与された多くの薬物は肝臓で代謝 (Metabolism) されます。肝臓に発現するCYP (チトクロムP450) の各酵素はそれぞれのisoformによって成人に対する活性の程度に、年齢による大きな違いがあります。例えばCYP1A2はテオフィリンの代謝酵素ですが、その活性は年齢とともに上昇します。CYP3A4も同じく年齢とともにその活性は上昇します。UGT2B7は鎮痛や鎮静に使われるモルヒネを基質としますが、この酵素も生後1週間と10歳では大きく違います。より効果的に使用するにはこれらの酵素の年齢に依存する活性にも考慮した投与が必要となります。代謝された薬物の多くは最終的には主に腎臓から尿中に排泄 (Excretion) されます。クリアランスは腎臓などによる排泄能力の大きさを表しますが、腎機能を示す1つの指標である糸球体ろ過量 (Glomerular Filtration Rate (GFR)) に大きく影響します。体内の血中濃度に影響を与えます。生後2日では20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>ですが6～12歳までに一気に成人のレベル120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>に達します。

さて私たち新生児科医は出生体重1000 g未満の超低出生体重児、超早産児のケアに携わっているのですが、とくに急性期では、脳室内出血のような重篤な合併症を予防するために末梢静脈あるいは中心静脈に確保した静脈路から鎮静薬などを持続投与することがあります。超早産児は、脳の成長、発達も正期産に比べればかなり未熟です。例えば在胎25週の段階では、機能的でむだの少ない神経回路を作るためのシナプスの刈り込みが始まったところですが、在胎28週になって脳の情報伝達機能に関与する髄鞘 (ミエリン) が形成され始めます。MRI画像でも神経細胞のある灰白質、神経の連絡路のある白質の年齢による変化が確認できます<sup>2)</sup>。このような発達段階の非常に早期に出生し、鎮静薬をはじめ多くの投薬を受け

ながら集中的な呼吸および循環管理される新生児の発達予後はどのようなものなのでしょう。わが国の新生児医療の診療登録データベースから検討してみました。

新生児臨床研究ネットワークデータベースは、出生体重1500 g以下あるいは在胎32週未満の全国の周産期母子医療センター NICUに入院した児の診療データベースです。登録症例10,492例の3歳時の発達予後を見てみます。わが国においての代表的な発達検査である新版K式発達検査による発達指数は、85以上が正常と分類されますが、早産になればなるほどその平均値は低く (在胎28週で約85、在胎22週で約67)、また脳性まひ、視力障害、聴力障害、発達遅延 (発達指数70未満) のいずれかを含んだ神経発達障害は、早産になればなるほどその割合が多いことがわかりました (在胎28週で15%、在胎22週で55%)。

薬物動態的にも大人のミニチュアではない小児には、薬用量も小児用に考えなければなりません。小児薬用量は簡易的には、Youngの式などの年齢から算出するもの、Augsbergerの式などの体表面積から算出するもの、そしてVon Harnackの換算表など体表面積から算出するものが使われてきました。私が小児科研修医の頃、他の病院の当直や外来の手伝いに行った時は、体表面積から算出するVon Harnackの換算表を手帳に貼り付けポケットに忍ばせて診察したものです。しかし、小児の投与量を決めるにあたってこのようなあいまいな換算を使うべきではありません。小児科医師のいない病院でたまに受診される子どものためにVon Harnackの換算表が机に貼られ、今も実際に使われている場面に遭遇し驚きを覚えたことがあります。実際にこれらの換算式を用いて標準的な3歳の子どものテオフィリンの経口の投与量を比べてみると、体重当たりの1日投与量では換算の基準となっている年齢や、体重や、体表面積の違いで8.6～14.3と幅があることがわかりました。わが国のテオフィリンシロップの添付文書では8～16 mg/kg/日と記載されています。ちなみに現在の米国のPediatric dosage hand-bookでは20～24 mg/kg/日となっています。テオフィリンは新生児領域では未熟児無呼吸発作によく使われていましたが、現在ではカフェイン製剤が用いられています。テオフィリンは主にCYP1A2という酵素で代謝されますが、早産児ではその活性が弱いために70%くらいまでそのまま尿中に排泄されます。テオフィリンのクリアランスは、出生後成長に伴い増加してきます。テオフィリンは中毒域と治療域に近いこともあり、血中濃度のモニタリングをしながら管理が必要でしたが、最近ではNICUにも薬剤師がいてくれるようになり、安全に薬物療法もできるようになってきました。またテオフィリンは、子どもの喘息に気管支拡張剤として用いられます。

私が研修医の頃は、喘鳴のある子どもに $\beta$ 刺激剤を吸入して、そしてだめならルートを取ってテオフィリンの点滴をしたものです。小児では、喘息を含めたアレルギーは大きな疾患の1つですが、いまはそれらの管理も大きく変わってきています。

子どもは大人のミニチュアではないと感じるのは、薬物の代謝に関係するものだけではありません。やっと第5波も落ち着いてきた新型コロナウイルス感染ですが、新型コロナウイルスの感染に関しても子どもと大人の重症度には違いがみられています。大阪府の新型コロナウイルスの新規陽性者の報告数をみてみますと<sup>3)</sup> 第5波のデルタ株の感染ではそれまで多くなかった幼児の感染もみられるようになっていました。しかし、致命率はどうと、未就学児、就学児に死亡例は報告されていません。「どうして子どもは重症にならないの?」ということについては、新型コロナウイルス感染重症化における年齢依存性の相違についての仮説がいろいろと報告されています<sup>4)</sup>。ここで詳しくは述べませんが、成人を感染のハイリスクにする要因としては、加齢に伴う血管内皮損傷増加や肺に存在するACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) 受容体の発現量、その他成人で多い肥満や糖尿病などの疾患の合併など、加齢による要因が挙げられています。子どもを保護する因子としては免疫システムの違いや咽頭や肺、消化管の微生物叢の違いなどが挙げられています。

さて、子どもは麻疹、水痘などのウイルス感染ももちろんですが、熱があるからといっては診療の際に、薬を処方してもらって安心して帰るといふ親御さんも多いのではないのでしょうか。小児期等に使用される医薬品の薬剤群別割合を年齢群別に示したグラフ<sup>5)</sup>をみてみますと、0～4歳の乳児、幼児ではアレルギー用薬が多く(25.9%)、15～19歳では中枢神経用薬が多くなっており(21.6%)、年齢によるその構成割合も変化しています。抗生物質製剤は0～4歳の乳児・幼児では、他の年齢群よりはその割合(13.4%)は高くなっています。

感染症に対する抗菌薬の使用は、薬剤耐性菌とそれに伴う感染症の増加が問題となってきており、わが国でも2016年に薬剤耐性対策のアクションプランが策定され、対策がとられているところです。小児科の外来では、5歳以下、とくに1歳代に多く抗菌薬が処方されているという報告もあります<sup>6)</sup>。適正に抗菌薬を投与するというのは基本的な感染症診療の原則かと思えます。

さて、このような抗菌薬やアレルギー用薬であれ、薬が私たちに届くまでに、つまり薬物の開発(治験)は現在では厳格なステップを踏んでいく必要があります。

さまざま物質の性質や特徴を調べ、「薬の候補」を選び、動物で薬が試され、ヒトで安全性や有効性、そして用法

や用量が試され、それらの結果をもって製造販売承認に向けて厚生労働省に申請し、承認され、販売されます。

少し話しはそれるかもしれませんが、江戸時代の外科医、華岡青洲をご存知でしょうか。

奇しくも今日(10月23日)が誕生日です。華岡青洲はマンダラゲという植物に麻酔の効果のあることを見つけ、数種類の薬物と混合し、何回も動物実験を繰り返し、20年の時を経て、麻酔薬を完成させます。そして妻と母の強い申し出の下、人に使用、今でいう臨床試験を行いました。しかし、不幸にも妻の加恵は失明してしまいましたが、この通仙散という麻酔薬を用いて1804年に世界で初めて全身麻酔による乳がんの摘出手術を行っています。近代麻酔の父といわれる歯科医のモートンがアメリカでエーテルを用いて行った全身麻酔の40年も前のことです。日本麻酔学会はこの華岡青洲の業績をたたえて学会ロゴマークとしています。なぜここで華岡青洲を取り上げたかということ、この時代に薬の候補を見つけ、非臨床試験を繰り返し、ヒトに投与し有効性を確かめたといういわゆる治験のステップを踏んでいたということも驚きですが、実は華岡青洲は紀伊の国(和歌山県)の紀ノ川沿いの平山というところが出身地で、私が生まれ育った実家と目と鼻の先であり、小さい頃から聞きなじみのある名前でした。現在この生誕地は診療所であった春林軒も含んで黒川紀章氏設計の資料館、そして道の駅を併設して整備され、公開されています<sup>7)</sup>。

閑話休題。さてその治験ですが、小児、新生児の治験は成人に比べなかなか進みません。それは、薬の市場としての規模が小さい、1人当たりの投与量も少ない、新生児から思春期まで多様な幅広い対象に対応する必要がある、医薬品の剤形・用量など各年代に応じたきめ細かな対応が要求される、臨床試験の計画や同意取得等に小児特有の配慮を要する、などのさまざまな理由で製薬企業にとっては採算性が低く、開発の困難性が高いという世界共通の問題があります。そして、添付文書に小児・新生児の用法・用量の記載がないものの中には臨床の現場で使用されている(広義の)適応外使用も大きな問題です。副作用発生時の被害救済制度の対象外となることの多い小児・新生児への薬物療法は「Therapeutic Orphan: 治療上の見捨てられた孤児」といわれています。

新生児を対象に開発された薬物はそれほど多くありませんが、2003年のわが国の治験の活性化計画(全国治験活性化3カ年計画)にのって、新生児領域でも薬物が開発されてきました。鎮静・麻酔薬のフェンタニル、新生児けいれんに対するノーベルバルは医師主導治験で、無呼吸発作に対するドキサプラムは厚生労働省科学研究費の臨床研究として、動脈管開存症の治療薬のイブプロ





華岡青洲の石碑「活物窮理」

フェン、無呼吸発作の治療薬のカフェイン、新生児遷延性肺高血圧症の一酸化窒素吸入療法は製薬企業による治験と、日本小児臨床薬理学会や日本小児科学会からの治験活性化のための働きかけもあり、企業も新生児の医薬品開発に取り組んでいただけるようになってきました。そして、現在では新生児を対象とした薬物開発は、国際的に連携を取りつつ行われるようになってきています。

さて、最後に再び華岡青洲です。青洲の里にある銅像の横の石碑にも刻まれています「活物窮理」。

その意味はといいますと「治療の対象は生きた人間である。それぞれがそれぞれの発育・発達段階で異なる特質・特性をもっている。人を治療するのであれば、人の体についての基本理論を熟知したうえで深く観察し、患者自身とその病の特質を究めなければならない」。

この金言を胸に今一度、小児の成長、発達の視点から薬物療法についても考えていきたいと思います。

## 文 献

- 1) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, SLeeder J, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-1167.
- 2) Gholipour A, Rollins CK, Velasco-Annis C, et al. A normative spatiotemporal MRI atlas of the fetal brain for automatic segmentation and analysis of early brain growth. *Sci Rep* 2017; 7: 476.
- 3) 大阪府感染症センター [<http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/disease/corona.html>]
- 4) Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2021; 106: 429-439.
- 5) 中央社会保険医療協議会総会資料 2019. 4. 10. [<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000500775.pdf>]
- 6) 本邦小児に対する外来での抗菌薬適正使用プログラム実践ガイド  
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（宮入班 2020年3月）  
[[https://www.byouin.metro.tokyo.lg.jp/shouni/renkei/pdf/koukin\\_gairai.pdf](https://www.byouin.metro.tokyo.lg.jp/shouni/renkei/pdf/koukin_gairai.pdf)]
- 7) 道の駅 青洲の里 [<http://seishu.sakura.ne.jp/index.shtml>]

特別講演 2

COVID-19 のウイルス学的, 医学的, 社会的特徴と性質に迫る :  
COVID-19 を正確に理解する

西條 政幸

札幌市保健福祉局・保健所 医療政策

Understanding exactly how the virological, clinical, and social nature of COVID-19 is

Masayuki Saijo

Public Health Office, Health & Welfare Bureau, Sapporo Municipal Government

要旨

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行が世界で初めて確認されて約2年が経過した。原因ウイルスは重症急性呼吸器症候群 (SARS) の原因ウイルス SARS コロナウイルス (SARS-CoV-1) に性質が類似する SARS-CoV-2 である。SARS-CoV-1 は中国に生息するコウモリ由来ウイルスであり、SARS-CoV-2 も同様と考えられている。COVID-19 は致死率のとても高い感染症である。呼吸器症状を主とする感染症ではあるが、病態は呼吸器に関連するものばかりでなく、重症例では呼吸器以外の臓器でもウイルス増殖が確認される。つまり、COVID-19 はウイルス血症を伴う全身感染症である。COVID-19 の発見から1年もせずに、有効で臨床応用可能なワクチンが開発された。一方、COVID-19 流行が社会に影響を与えたさまざまな課題があらわになった。COVID-19 流行リスクは社会的・経済的弱者により多く患者が発生する傾向がある。COVID-19 流行対策において差別的対応があってはならない。適切なワクチン開発と政策で COVID-19 流行拡大阻止、ひいては根絶させることを期待したい。

キーワード：新型コロナウイルス感染症, COVID-19, 重症急性呼吸器症候群, SARS-CoV-2, コウモリ由来ウイルス

はじめに

2002年暮れから2003年6月にかけて中国南部、広東省を源に中国本土を主として、重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome; SARS) と命名された新興ウイルス感染症が流行した。当初原因は不明であったが、2003年2月にベトナム・ハノイ市やシンガポー

ルで香港から入国した者が肺炎症状を呈し、それぞれある病院に入院したが、その後当該患者入院先病院で医療従事者や患者が同様の症状を出し始めた。2003年5月にそれが新規ウイルス感染症 (SARS-CoV-1 による) ものであることが報告された<sup>1)</sup>。SARS の致死率は約10%であった。SARS は、SARS-CoV-1 がキクガシラコウモリから何らかの経路 (中間宿主としてハクビシンが考えられている) で人間社会に入り込んだことによる<sup>2)</sup>。SARS は動物由来ウイルス感染症である。

2019年12月、中国武漢で原因不明の重症肺炎 (新型コロナウイルス感染症, Coronavirus Disease 2019, COVID-19) の流行が確認され、その病原体が新規コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2) であることが確認された<sup>3)</sup>。2020年1月上旬にその事実が世界保健機関 (World Health Organization; WHO) に中国政府により報告された。2020年1月には日本では初めて北海道で COVID-19 患者が確認され、それから約2年が経過した今でも世界各国でも流行し続けている。高齢者ほど重い病態を呈し、致死率も高い感染症である。SARS-CoV-2 は、2002年11月から2003年6月にかけて流行した SARS の原因ウイルス SARS-CoV-1 とウイルス学的特徴において高い類似性を有する。SARS-CoV-2 の宿主もコウモリではないかと考えられている。

COVID-19 患者と向き合う仕事をしていると、COVID-19 は社会的弱者により大きな影響を与えているのではないかと推察される事例に遭遇する。本稿では COVID-19 の原因ウイルスとその病態を SARS のそれらと対比させながら解説するとともに、COVID-19 流行対策において重要な視点、患者に対する差別的思考・対応があってはならないという思いを強調したい。

## 病原体

コロナウイルスは、ニドウイルス目コロナウイルス亜科・コロナウイルス属に分類される陽性鎖のRNAウイルスであり、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ のグループに分類される。ウイルス粒子の中にはウイルスRNAゲノムが含まれ、ウイルス粒子表面にはspike (S) 蛋白質, membrane (M) 蛋白質, Envelope (E) 蛋白質が存在する。直径が約100 nmの球形のウイルスで、粒子表面に王冠 (crown:ギリシャ語でcorona) に見立てられる構造が認められる(図1)。ヒトに病気を起こすヒト由来コロナウイルスとして分離されているウイルスはhuman coronavirus (HCoV) -229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1の4種類がある。その他にも分離されていないだけで風邪症候群や下痢症の原因となるヒト由来コロナウイルスは数多く存在する。HCoV-229E, HCoV-NL63は $\alpha$ グループに、HCoV-OC43, HCoV-HKU1は $\beta$ グループに分類される。COVID-19, SARSの病原体は、それぞれSARS-CoV-2とSARS-CoV-1であり、 $\beta$ グループに分類される。SARS-CoV-2は、2002年11月から2003年6月にかけて流行したSARSの原因ウイルスSARS-CoV-1と高い類似する性質を有する。例えばウイルスが細胞に感染する際にウイルスの表面にあるspike (S) 蛋白質が細胞表面にある受容体もSARS-CoV-1同様にangiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) を利用する。COVID-19, SARSの病原体は、 $\beta$ コロナウイルス属に分類されるそれぞれSARS-CoV-2とSARS-CoV-1である。SARS-CoV-1の宿主はアジアに生息するキクガシラコウモリなどのコ

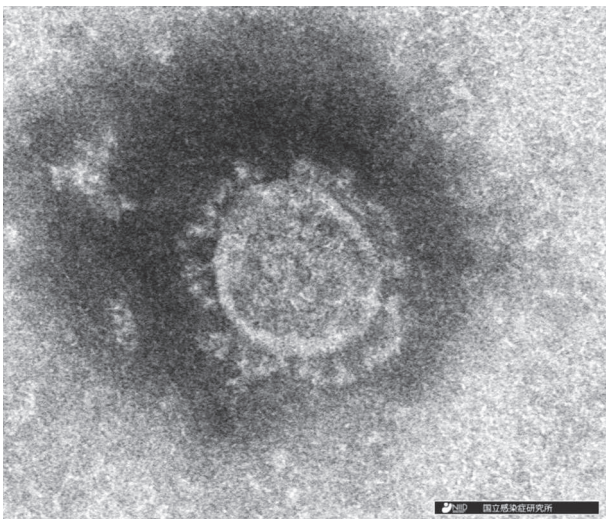


図1 SARS-CoV-2の電子顕微鏡所見  
(国立感染症研究所提供)

直径が約100 nmの球形のウイルスで、ウイルス粒子表面に王冠 (crown:ギリシャ語でcorona) に見立てられる構造が認められる。

ウモリであると報告された<sup>2)</sup>。SARS-CoV-2に近縁のウイルスがアジアのコウモリから検出されていることから<sup>4)</sup>、SARS-CoV-2の宿主もコウモリであると推測されている。

2019年暮れに、ある1人のCOVID-19患者が発生したと仮定して、それから2年以上が経過した現在までに相当多くの人々の間でSARS-CoV-2の伝播と増殖が繰り返されている。それは計り知れないほど多くのSARS-CoV-2増殖の結果である。その過程でSARS-CoV-2はヒトに対する増殖性、病原性、伝播性等の性質を少しずつ変異させて順化している。

SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, そして、中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome; MERS) の原因ウイルスであるMERS-CoV (ヒトコブラクダが宿主) は動物由来ウイルスであり、ヒトに致命率の極めて高い感染症を引き起こす<sup>1,3,5)</sup>。これらのウイルスはヒトに感染して疾患を引き起こす特徴を有するものの、引き起こす病態と重症度はヒト由来コロナウイルスのそれらとは大きく異なり、ヒトにとってはヒト由来コロナウイルス (HCoV) とは似て非なるウイルスである。

## 流行状況

### 1. COVID-19流行

2019年12月に中国武漢でCOVID-19流行が発生し、約2年が経過した現在 (2022年2月22日) の時点でWHOの発表によると、世界全体では約438百万人の患者が報告され、589万人の患者が死亡している [https://covid19.who.int/, 2022年2月23日アクセス]。ただし、実際の感染者はその数倍に及ぶと考えられる。

### 2. 日本におけるCOVID-19流行

日本におけるCOVID-19流行では、2020年1月から流行が始まり、患者の増加と減少を繰り返している(図2)。流行を繰り返すごとにその規模は大きくなり、新規患者数も増加している。2020年初期に流行時には、中国武漢で流行したSARS-CoV-2株によるもので、次いで世界各国 (欧米など) でのCOVID-19流行株に代わった。2021年4-6月に発生した流行 (いわゆる第4波) は英国で流行の原因となったアルファ ( $\alpha$ ) 株によるもので、次いで7月から9月の流行時にはインドで初めて確認されたデルタ ( $\delta$ ) 株による流行であった。日本では2021年初頭からCOVID-19ワクチン接種が開始されたことから、COVID-19の致命率は簡単には算出できなくなったものの、既存の株、 $\alpha$ 株、 $\delta$ 株と順に伝播性ととも病原性が高まっている。一方、オミクロン ( $\omicron$ ) 株によるいわゆる第6波では、 $\omicron$ 株のヒトからヒトへの伝播性がさらに高まっている一方、その病原性は低下していることが

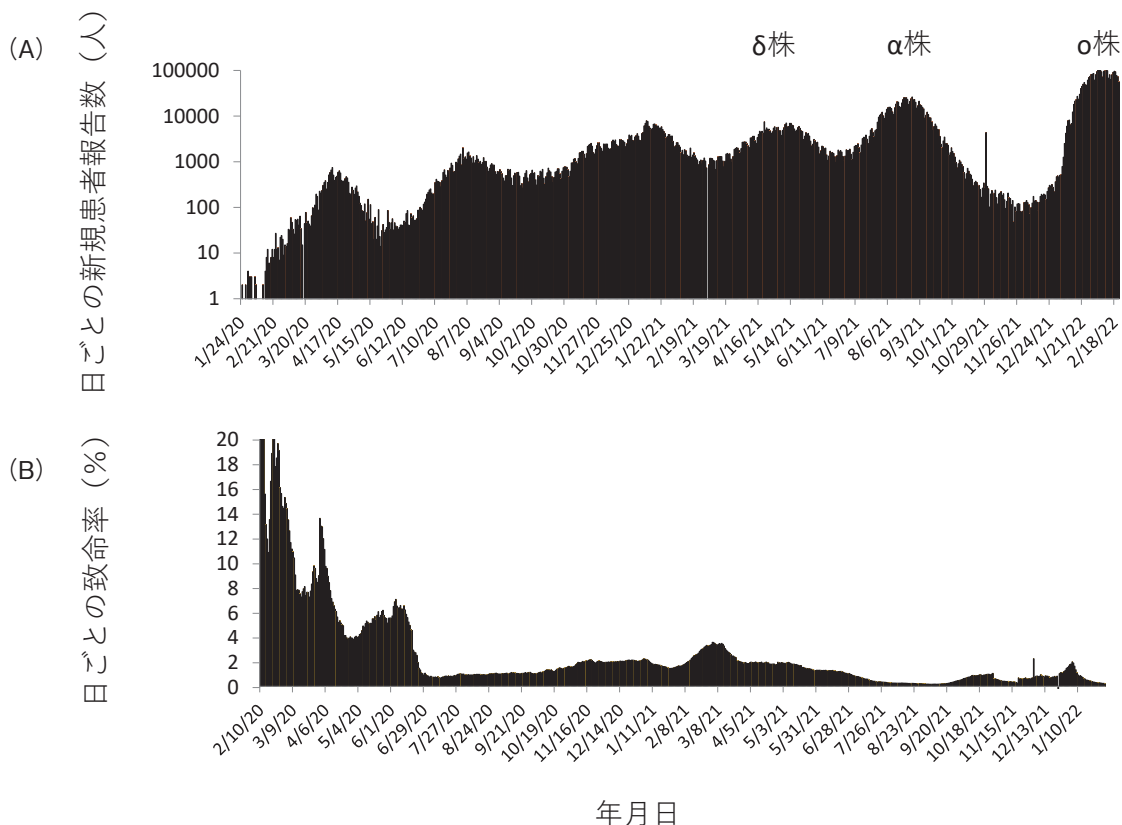


図2 2020年1月21日から2022年2月22日までの日本における1日のCOVID-19の新規患者報告数 (A) と日ごとの致命率 (B) (出典：WHO, <https://covid19.who.int/>). 日ごとの致命率は、ある連続する21日間 (3週間) に確認された患者総数で、それに続く21日間 (3週間) に死亡した患者の総数を除することで計算した。

示唆されている。

COVID-19ワクチン接種がなされる前の2020年のCOVID-19流行では致命率が2.4%で推移していたが、COVID-19ワクチン接種率が高まるにつれて致命率は徐々に低下し、現在では当初の10分の1程度で推移している (図2下)。

### 3. SARSの流行

SARSにおける人々の間 (多くの患者は中国国内で発生した) での流行は、SARS-CoV-1 に依るが、人間社会への進入経路は次のように推測されている。キクガシラコウモリを宿主とするSARS-CoV-1が、広東省で飼育されていたハクビシンのコロニーの中に入り込み、ハクビシンのコロニーでSARS-CoV-1感染が広がり、そのハクビシンを飼育または料理するための解体等の作業の中で人間がSARS-CoV-1に感染したと推測されている。SARS流行は約8ヵ月間続き、その間に約8,000人の患者が報告され、約800人の患者が死亡した。致命率は約10%であった。2003年12月から2004年1月にかけて、広東省で4名のSARS患者が確認され、そのウイルスの遺

伝子型が2003年6月に終息したときの原因ウイルスのそれと異なっていることが確認されている。2003年12月から2004年1月の流行はコウモリから新たに人間社会に入り込んだSARS-CoV-1による流行と考えられ、その意味では私たちは少なくともSARS流行を2度経験している。

### 4. COVID-19とSARSの特徴の相違

COVID-19とSARSの特徴をまとめた (表1)。ヒトからヒトへの伝播性のレベルの違いによりそれぞれの流行のスケールは大きく異なっているが、病原体の特徴の類似性、病原性の高さ、ヒトからヒトへの伝播機序 (スーパーブレッドイベントの存在)、病態・症状の特徴、多くの項目で類似性が認められる (表1)。

### COVID-19の症状・病態

COVID-19患者の多くは発熱、全身倦怠感、咳嗽、咽頭痛、関節痛など、いわゆるインフルエンザ様初期症状を呈する。徐々に呼吸不全症状を呈するようになり、入院治療を必要とする患者が多い。低酸素血症、意識障害、多臓器不全の病態を示し、死亡することもある。高齢で

表1 SARS, COVID-19の特徴の比較

カテゴリー	SARS	COVID-19
流行地	中国（南部）および非流行地での散発的流行	中国湖北省から世界規模
病原体	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2
宿主	キクガシラコウモリ	コウモリ？
中間宿主	ハクビシン	不明
病態	全身感染症（呼吸器症状が他の症状に比較して主体となる）	全身感染症（呼吸器症状が他の症状に比較して主体となる）
非ワクチン接種者における致命率	約10%	3-5%
ヒトからヒトへの伝播	接触感染/飛沫感染/Super spreaderの存在	接触感染/飛沫感染/Super spreaderの存在
パンデミックに発展する可能性	ポテンシャルあり	あり

あればあるほど致命率が高まる。胸部画像検査を実施すると多くの患者で肺炎の所見が認められる。

COVID-19患者死亡例の病理学的所見が報告されている。肺では肺胞への炎症細胞の浸潤やhyaline membraneの形成が認められ、腎臓の糸球体では微小血栓（micro-infarction）の所見、リンパ節では血球貪食像の所見が認められる<sup>6)</sup>。その他、睾丸、腎臓、脾臓、唾液腺などの臓器にウイルス抗原が免疫組織染色法で検出される<sup>7-10)</sup>。また、骨髄検査では多くの患者で血球貪食症候群の所見が認められ、サイトカインストームに伴う血球貪食症候群がCOVID-19の病態に大きくかかわっていることを示している<sup>11)</sup>。これらの成績は、重症COVID-19患者では、上咽頭など気道で増殖したSARS-CoV-2がウイルス血症により肺やその他の多くの組織に到達して、そこで増殖することを示唆している。COVID-19はSARS-CoV-2による全身感染症であり、この病態はSARSの場合とほぼ同様である。

## 治療薬・ワクチン開発

COVID-19に対する治療薬開発が進められている。ウイルスのRNA合成酵素阻害薬のremdesivir（Gilead Science）が、一定の治療効果が認められるとして抗ウイルス薬として臨床応用されている<sup>12)</sup>。また、RNAウイルスのウイルス性RNA合成酵素阻害薬であるmolnupiravir（Merck）、プロテアーゼ阻害剤nirmatrelvir-ritonavir（Pfizer社）にはCOVID-19患者の重症化予防において有効性を示されている<sup>13, 14)</sup>。これらの抗ウイルス薬の治療効果を得るためにはより早期に投与される必要がある。また、SARS-CoV-2に対する中和活性のある単クローン抗体による生物製剤（抗体薬）も開発・臨床応

用されている。

COVID-19に対するワクチン開発が強力に推し進められ、COVID-19流行が確認されてから1年もしないうちに、messenger RNAワクチン（Pfizer, Moderna）やチンパンジーアデノウイルスをベクターとしたCOVID-19ワクチン（AstraZeneca）、アデノウイルス26型をベクターとしてCOVID-19ワクチン（Johnson & Johnson/Janssen社）、不活化SARS-CoV-2ワクチン（Sinovax, Sinopharm）等が世界的に用いられている<sup>15-18)</sup>。現時点（2021年12月）では、日本国内ではmessenger RNAワクチン（Pfizer, Moderna）やチンパンジーアデノウイルスをベクターとしたCOVID-19ワクチン（AstraZeneca）の使用が認可されている。これらのワクチンのCOVID-19患者の重症化予防効果は高く、有効なワクチンである。

## COVID-19 流行対策における倫理的課題

### 1. 「夜の街」という言葉を考える

COVID-19流行が拡大するたびに、COVID-19流行を抑える目的で繁華街の飲食店、カラオケ店、接待を伴う店などの開店時間の時短要請や酒類提供の自粛要請が繰り返されてきた。繁華街が流行の源のように捉えられている結果である。よく繁華街のことを「夜の街」という言葉で表現し、あたかも「夜の街」が流行の源のように表現されてきた。「夜の街」に生きる人は「夜の人」であり、結果的に繁華街で働く人が感染源になるかのように表現されている。「夜の人」の反対の言葉は「昼の人」であるが、人は「夜の人」と「昼の人」に区別できるのであろうか。筆者には「夜の街」という言葉は差別的表現と感じる。

## 2. SARS-CoV-2患者は不安の中で過ごす

1人ひとりのCOVID-19患者の生活環境, 社会的背景は異なる. 全てのCOVID-19患者は不安の中で過ごしている. COVID-19と診断された患者が乳飲み子を抱えている場合には, 子どもにSARS-CoV-2を感染させてしまうというリスクを知りながら授乳しなければならない. 介護を要する同居者がいる場合, それが親であったり子どもであったりする. 自宅で介護を担当している者がCOVID-19に罹患すると, 介護を要する方が外部からの介護支援を得ることができなくなる. そのため症状を呈するCOVID-19患者が介護を要する者に感染させてしまうリスクの中で介護しなければならない. それぞれのCOVID-19患者にはそれぞれの事情があり, その事情に合わせたきめ細やかな支援を提供することが必要である.

## 3. 差別はあってはならない

節足動物感染症を除き, 感染症の経路は「呼吸」する, 「飲食 (授乳を含む)」する, 「接触 (性行為を含む)」するという行為, 人が生きるうえで基本的な行為そのものである. つまり, 感染予防はある意味で「非人間的」な行為とならざるを得ず, 感染予防はとても困難な作業となる. その「非人間的」な施策の代表的なものの1つが「隔離」である. COVID-19流行対策において患者の「隔離」を実施したとしても実際にはその効果は乏しい. ワクチン接種以外に感染を予防 (発症を予防して個人を守る), 流行拡大を阻止することは不可能と言っても過言ではない. COVID-19に罹患する, SARS-CoV-2に感染するのは他の誰かの責任でも, 患者自身の責任でもない. COVID-19患者, その家族, 所属する集団を差別的に考えたり, 扱ったりしてはならない.

## 終わりに

私たちはCOVID-19流行に対峙する毎日を過ごしている. 筆者は, COVID-19はSARSの再来と捉えている. COVID-19は単なる呼吸器感染症ではなく, 重篤な全身感染症である. 武漢株からデルタ株までのSARS-CoV-2は, インフルエンザや風邪症候群の病原体には決してならない. COVID-19流行が確認されてから1年も経過しない時期からCOVID-19ワクチン接種が開始され, 2年経過する今日, 日本でも接種率がほぼ90%に達する状況にある. 画期的な出来事と考えている. COVID-19ワクチンは重症化阻止に対して有効性であり, 感染者が排出する感染性ウイルス量を低減させる効果もある. 世界各国で人々におけるワクチン接種率を高め, 定期的にワクチン接種を受けられる体制を構築することにより, 将来的には根絶も夢ではないと考えている. それには国際

的な協力に基づく有効で安全なワクチン開発, ワクチン接種政策の実施, サーベランスと検査体制の構築が適切になされる必要がある. 少しでも早く日常生活でマスクを装着する必要のない社会, COVID-19患者が差別されることなく, また, 隔離されることのない社会になることを望んでいる.

日本では2022年1月から症状が比較的軽いオミクロン株によるCOVID-19流行が続いている. 現在では病原性の極めて高い武漢株からデルタ株系統のSARS-CoV-2は検出されていない. もしデルタ株系統のSARS-CoV-2がすでに根絶されているとすれば, それだけでもCOVID-19根絶に向けた大きなステップといえる.

## 著者役割

本総説の執筆と最終稿の確認.

## 利益相反

本発表内容に関し, 開示すべき利益相反はない.

## 文 献

- 1) Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-1966.
- 2) Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310: 676-679.
- 3) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733.
- 4) Li LL, Wang JL, Ma XH, et al. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus with complex recombination isolated from bats in Yunnan province, China. *Emerg Microbes Infect* 2021; 10: 1683-1690.
- 5) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814-1820.
- 6) Adachi T, Chong JM, Nakajima N, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2157-2161.
- 7) Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology* 2021; 10: 13-23.
- 8) Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* 2021; 12: 2506.
- 9) Steenblock C, Richter S, Berger I, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat*

- 
- Commun 2021; 12: 3534.
- 10) Matuck BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, et al. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. *J Pathol* 2021; 254: 239-243.
  - 11) Nunez-Torron C, Ferrer-Gomez A, Moreno Moreno E, et al. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis in COVID-19: correlation of the autopsy findings of bone marrow haemophagocytosis with HScore. *J Clin Pathol* 2021; jclinpath-2020-207337.
  - 12) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826.
  - 13) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in non-hospitalized patients. *N Engl J Med* 2022; 386: 509-520.
  - 14) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* (in press)
  - 15) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-2615.
  - 16) Pilishvili T, Gierke R, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 vaccine among U.S. health care personnel. *N Engl J Med* 2021; 385: e90.
  - 17) Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 Safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 385: 2348-2360.
  - 18) Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 2187-2201.
-

特別講演 3

## 発達期における麻酔薬の使用

濱場 啓史

大阪母子医療センター麻酔科

### Anesthetic use in the developmental period

Hirofumi Hamaba

Department of Anesthesiology, Osaka Women's and Children's Hospital

#### 要旨

小児患者への検査、処置、手術の際はさまざまな工夫のもとで麻酔・鎮静が行われる。しかしながら麻酔薬を使用することによって、その後の長期的な神経学的合併症を引き起こす可能性が指摘されるようになり、昨今多くの議論がなされ研究が行われている。動物実験の結果の一方で、近年報告されたヒトに対する前向き研究では、短時間・単回の麻酔暴露であればその後の神経発達に異常をきたさないとしているが、より長時間や複数回の麻酔暴露についてなどいまだ明らかになっていない点が多い。最近では神経保護的な作用をもつ薬剤にも注目が集まっており、今後の研究に期待したい。しかしながら最も大切なことは、麻酔薬の影響を危惧するあまり適切な治療介入時期を逃すことのないように、リスク・ベネフィットを考慮して必要十分な麻酔を行うことである。

キーワード：鎮静薬、幼若脳、神経毒性、神経発達

#### 緒言

麻酔「anesthesia」はギリシャ語の「無感覚」という言葉に由来するとされ、1846年に米国の学者が提唱したといわれている。歴史としては、世界に先駆けて全身麻酔を行ったのは日本の華岡青洲であり、1804年にトリカブトやチョウセンアサガオなどを調合し乳癌の手術を行った。そして現代の麻酔に通ずる全身麻酔の基礎は、1846年にWilliam Mortonによって行われた公開実験で有名なエーテル麻酔が元となっている。当時は単一の薬剤のみで麻酔を完遂することがほとんどだったが、現在はさまざまな種類の薬剤が麻酔薬として用いられている。

全身麻酔は鎮静・鎮痛・筋弛緩（不動化）の3要素が重要とされており、手術・処置内容によって数種類の薬

剤をバランスよく組み合わせて麻酔管理を行う。鎮静薬を用いて無意識かつ無記憶の状態をつくり、手術中から手術後の経過を踏まえてオピオイドを軸とした鎮痛薬投与を行い、必要に応じて局所麻酔（神経ブロック、硬膜外麻酔、等）を併用し、さらなる鎮痛をはかる。また筋弛緩薬を用いることで術中の体動（手術侵襲に対する防御反射）を抑え、円滑な手術進行に寄与することができる。

さらに麻酔薬を用いる際に最も重要なこととして麻酔中の全身管理が挙げられる。麻酔中の患者は自己で気道を保つことができず、呼吸も抑制され、術前状態によってはショックに陥る。したがって適切な気道確保および呼吸補助、循環管理を行うことは麻酔を行ううえで必須となる。また手術中には出血や臓器の損傷など生体に好ましくないさまざまなストレスが生じうるが、その中でもストレスを緩和し身体への負担を可能な限り少なくすることが重要だと考える。

小児医療に携わるうえで、こういった麻酔薬の使用を避けて通ることは難しいことが多い。手術はもとより処置や検査の際も、不安や疼痛、不必要な体動を最小限に抑えるため、麻酔深度の差はあるがさまざまな工夫のもとで鎮静または全身麻酔が行われるからである。年間数百万人もの小児が麻酔を受けるといわれ、実際に欧米では7人に1人が3歳までに全身麻酔を受けている<sup>1)</sup>。そのような中で2016年12月にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration；FDA）より、「3歳未満の小児や妊娠第三半期に、全身麻酔薬や鎮静薬を繰り返しまたは3時間以上用いると、小児の脳発達に影響を及ぼす恐れがある」という警告が出されたことより<sup>2)</sup>、発達期の脳に対する麻酔薬の影響について広く一般に認識されるとともに、臨床現場でもさまざまな議論が生じている。



## 神経発達に対する麻酔薬の影響：基礎研究

神経回路というものは、胎生期から盛んに行われるシナプス形成とその刈り込み作業を経て成熟した回路へ構築されていく。その過程において、神経伝達物質である  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) や、N-methyl-D aspartate (NMDA) 等が重要とされるが<sup>3,4)</sup>、多くの静脈麻酔薬および吸入麻酔薬はGABA受容体もしくはNMDA受容体を介するアゴニスト、アンタゴニストとして作用している<sup>5)</sup>。したがってそれらの受容体に関わる麻酔薬が神経発達に影響を与える可能性は十分に考えられ、実際に基礎研究ではさまざまな麻酔薬によって神経細胞アポトーシスをはじめとするさまざまな神経学的変化を引き起こすことが分かっている。

動物実験は1990年代から多く行われてきたが、Ikonomidouらによる胎仔および新生ラットに対するNMDA受容体拮抗により脳に広範なアポトーシスを起こしたという報告や<sup>6)</sup>、Jevtovic-Todorovicらによる、生後7日のラットに対して笑気・ミダゾラム・イソフルランという小児麻酔でよく使用される薬剤を投与することで、脳神経のアポトーシスが増加し成長後の迷路試験で成績が低下するという報告が有名である<sup>7)</sup>。対象を霊長類とした研究でも、新生仔期アカゲザルへのイソフルラン暴露によるアポトーシス増加や、成長後の不安行動増加や親和的行動減少などが生じると報告されており<sup>8,9)</sup>、こういった結果から動物実験に関して麻酔薬による神経毒性は確定的なものとされている。

しかしながら、これらの報告をそのままヒトに当てはめて考えることは容易ではない。齶歯類における数時間の麻酔暴露はヒトでの数十時間に相当するともいわれ<sup>10)</sup>、臨床使用量を考慮すると相対的に膨大な暴露となる。また妊娠期間や神経回路成熟の過程、シナプス形成のピーク等も大きく異なる<sup>11)</sup>ため、動物での暴露時期がヒトにおけるいつに相当するのかを考える必要がある。その他にも動物実験における麻酔中の呼吸・循環管理の問題なども考慮すると、麻酔薬以外に影響を及ぼした因子が存在する可能性も否定できないだろう。

## 神経発達に対する麻酔薬の影響：臨床研究

動物実験に加え、2000年代以降ヒトでの多くの後ろ向き研究が行われるようになった。それぞれの後ろ向き研究結果にはばらつきは認めるが、FDAからの警告にもあったように麻酔薬暴露による神経障害の可能性を指摘するものが多くみられ、麻酔科医・医療現場だけでなく小児の保護者にとっても混乱を招く要因となっている。そうした中で、近年前向き研究を含めた大規模な臨床研究結果が相次いで報告されている。

GAS trial (General Anesthesia compared to Spinal

Anesthesia) は、2007年から2013年にかけて、7ヵ国28施設で行われた多施設無作為比較研究である。在胎26週以上、修正60週未満で鼠径ヘルニア手術を受ける患者について、363名が脊髄くも膜下麻酔や仙骨硬膜外麻酔等の区域麻酔群、359名がセボフルランを用いた全身麻酔群(麻酔暴露時間の中央値は54分)に割り付けられた。2016年の中間報告では2歳時のBayley乳幼児発達指数について両群間で有意差はなく<sup>12)</sup>、2019年の最終報告では5歳時の知能指数においても両群間で有意差を認めなかった<sup>13)</sup>。

PANDA study (Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment) は2009年から2015年に行われた多施設コホート研究で、年齢差36カ月以内の家庭環境が同一である兄弟姉妹間での比較を行っている。同胞のうち片方のみが3歳までにセボフルラン、もしくはイソフルランを用いて鼠径ヘルニア手術を受けた105組について解析が行われ、8歳から15歳時の知能指数、そして記憶・学習・運動・言語・空間認識・注意力など全てにおいて有意差を認めなかった<sup>14)</sup>。

MASK study (Mayo Anesthesia Safety in Kids) は、3歳以下で全身麻酔を受けた997名を対象とし、単回暴露、複数回暴露、非暴露群の3群に分け、8～12歳または15～20歳での神経心理学的検査を評価している。知能指数については3群間に有意差はなかったが、神経心理学的評価における処理速度と微細運動能力において複数回暴露群のみで低下を認め、複数回暴露による行動障害や学習障害との関連が示唆された<sup>15)</sup>。

これらの研究結果からは、麻酔薬が発達期の脳に長期的影響を及ぼす可能性は否定することはできないが、幼少期における単回・短時間の麻酔暴露であれば長期的な影響はないだろうと解釈できる。しかしながら複数回の暴露や長時間手術に対する懸念、集中治療領域などにおける長時間の鎮静等の問題は解明しておらず、今後の研究が待たれる。

## 臨床で麻酔薬を使用する際の注意点

過去さまざまな研究が行われてきたなかで、発達期の脳に対して投与された麻酔薬が何らかの長期的影響を及ぼす可能性があることは否定できない。したがって、われわれはその影響を最小限とし、発生しうる神経障害から脳を保護する必要がある。そのためにはリスク・ベネフィットを考慮して適切な手術時期を選択し、使用する麻酔薬の種類やその投与量についても十分に検討すべきである。疾患をもつ患者にとって手術や検査は避けられないことが多いが、緊急を要するもの以外はその時期を遅らせる、または暴露を最小限とする努力を行う必要があるかもしれない。

しかしながら、適切な鎮痛管理が行われない場合に術後合併症が増加するという報告<sup>16)</sup>や、不十分な麻酔により成長後の生体反応や疼痛閾値に影響を及ぼす可能性も指摘されており<sup>17)</sup>、手術等の侵襲に対して適切な麻酔を怠ることは望ましくない。そのためには十分な麻酔を前提としたうえで中枢神経への作用を考慮した周術期管理が重要となるが、麻酔を併用することで鎮静薬の必要量を減らしたり、神経保護的作用を有するとされる薬剤の使用も考慮したい。なかでもデクスメトミジンは $\alpha_2$ アドレナリン受容体を選択的に結合して作用する鎮静薬で、集中治療領域を中心に小児から成人に幅広く使用されているが、従来の麻酔薬とは異なる作用機序から近年その神経保護作用が注目されており前向き臨床研究も進行中である。

その他にもMRIなどの検査麻酔では、事前の睡眠調整を行うことで麻酔薬の投与量を減らしたり、「swaddling；おくるみ」と呼ばれる固定具を使用し麻酔をせずに検査を行う方法<sup>18)</sup>など、状況は限られるがさまざまな管理法も研究されている。年長児には、鎮静を用いずに「distraction；気晴らし（映画や音楽等）」を取り入れて検査を行う方法も有効である。

## 結 論

大規模な前向き研究によって、単回・短時間の麻酔暴露については幼若脳に対する神経学的な影響を及ぼさないことが示されたが、複数回や長時間暴露による影響等まだ明らかになっていないことも多い。しかしながら手術や検査は患児の成長および発達のために避けて通ることができない場合が多く、その際に麻酔を控えるべきだという決定的な証拠はないため、麻酔薬による神経毒性の懸念から適切な介入時期が遅れてはならない。神経毒性のさらなる解明や、その毒性を緩和しうる保護的薬剤の研究・開発等が進むことを期待しつつ、麻酔薬が必要とされる状況では検査・手術のリスク・ベネフィットを考慮したうえで、より綿密な全身管理を行うことが重要である。

## 著者役割

濱場啓史は研究の企画、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。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Shi Y, Hu D, Rodgers EL, et al. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort. *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 513-519.
- 2) FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. [<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm> (accessed 2022-01-31)]
- 3) Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 728-739.
- 4) Kilb W. Development of the GABAergic system from birth to adolescence. *Neuroscientist* 2012; 18: 613-630.
- 5) Istaphanous GK, Ward CG, Loepke AW. The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 433-449.
- 6) Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70-74.
- 7) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23: 876-882.
- 8) Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 834-841.
- 9) Coleman K, Robertson ND, Dissen GA, et al. Isoflurane Anesthesia Has Long-term Consequences on Motor and Behavioral Development in Infant Rhesus Macaques. *Anesthesiology* 2017; 126: 74-84.
- 10) Shear TD. Is a weekend too long? *Anesthesiology* 2011; 115: 904-905.
- 11) Palanisamy A. Maternal anesthesia and fetal neurodevelopment. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21: 152-162.
- 12) Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 239-250.
- 13) McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019; 393: 664-677.

- 
- 14) Sun LS, Li G, Miller TLK, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* 2016; 315: 2312-2320.
  - 15) Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology* 2018; 129: 89-105.
  - 16) Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 1: 62-66.
  - 17) van den Bosch GE, van Dijk M, Tibboel D, de Graaff JC. Long-term Effects of Early Exposure to Stress, Pain, Opioids and Anaesthetics on Pain Sensitivity and Neurocognition. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 5879-5886.
  - 18) Heller BJ, Yudkowitz FS, Lipson S. Can we reduce anesthesia exposure? Neonatal brain MRI: Swaddling vs. sedation, a national survey. *J Clin Anesth* 2017; 38: 119-122.

## 特別企画

アンサンブリングシンデレラ 医療原案

# 医師に知っておいてもらいたい薬剤師業務

富野 浩充

焼津市立総合病院薬剤師

## はじめに

「薬剤師さんが病名を知らずに調剤していることを知りませんでした」

とある勉強会で、講師の医師からそんな発言があった。

保険薬局に医療機関から提供される情報は処方箋のみで、そこに書かれている情報は、処方日・処方薬の他に、患者の氏名、生年月日（年齢）、性別、保険情報、処方元の医療機関と医師名くらいである。病名どころか身長体重の記載もない。独自に検査値を含めて記載する施設も増えているが、オーダーリングや電子カルテが普及してきた現在、パソコンを叩いてエンターキーを押せば、処方箋は自動で印刷される。助手やクラークが印鑑を押して患者に渡すから、印刷された処方箋を見なくても業務は回せる。手書き処方箋を書いたことのない医師もいるだろう。

処方箋に限らず、あまり調剤について知られていないのでは。そう思っていたところに、「病院薬剤師から見た医師処方の実態について」という講演依頼がきたため、薬剤師業務の中でも厄介な小児領域の調剤について話をさせていただいた。気軽に読める読み物として以下にまとめたので、ぜひ小児科医を目指す若手医師にご一読いただきたい。

(注1：一部内規によっては当てはまらない薬局もあることをご了承ください)

(注2：講演ではアンサンブリングシンデレラについても話しましたが、権利の都合上割愛させていただきました。こちらも合わせてご了承ください)

## 1. 小児科調剤の実際

### 1) 散剤

1 kg体重換算できっちり刻んでくる医師がいる。アモキシシリン270 mg分3だったり、カルボシステイン420 mg分3だったり。中には495 mg分3、という処方を受けたこともある。おおよその添付文書には体重あたりの処方量が書かれているため、単純に掛け算しているんだな、と想像できるが、そこまで刻んだとしても、分包誤差が出るから毎回同じ量はいかない。さらに、分包紙

に取り分けた薬の100%が患者の口に入るとは限らない。ざっと思いつくパターンを挙げてみる。

a：患者によるばらつき

b：機械にかけている間のロス

c：調剤者によるばらつき

まずaについては、患者の口に入る前に、分包紙（など）に残ってしまう薬がある。袋に粉が残っていても大方飲んでいけばいいや、という人もいれば、水で溶いて丁寧に飲む人もいる。とくに小児ではマスクングのためにアイスやヨーグルトに混ぜることもあるが、やり方によってばらつきやロスが出るし、混ぜる量によっては食べきれないこともある。また、混ぜてからの時間経過で力価の低下する組み合わせもある。

次にbについては薬包紙や機械にかけている間にくっついたりしてしまいロスが出る。特に冬場は乾燥や静電気のせい、特定の薬でロスが出やすいことがある<sup>1)</sup>。

cについては、薬剤師による技術が必要な分包機がある。Vマスやパッカー型の分包機を使用すると偏りが出やすい(図1)。

つまり、常に処方量の100%が患者の口に入るわけではないのだ。

では、薬剤師はどのくらいのばらつきを許容しているのか。

調剤指針<sup>2)</sup>には、

自動分割した散剤の重量誤差については、分包品の総重量から包装紙の重量を引いた値を実測値とし、実測値と散剤総重量の理論値から計算した調製工程における散剤損失量の割合が2%以下とする。

とある。つまり、患者に渡っている薬は処方量の98%ということもありうる。ちなみにこれは全体量の話であり、1包ずつでは基準が違う。同じ調剤指針には以下のように書かれている。

調製した薬剤の監査時には、分包されたものの中から、ランダムに1日分を取り、天秤を用いて秤量し、理論



図1 Vマス

値から大きくはずれていないかどうか（目安として  $100 \pm 10\%$ ）を確認する。

また、各施設の内規を見てみると、

- ・秤量誤差は分包機の精度・性能を考慮し、全量で2%、分包誤差は1日理論値の10%までを許容範囲とする。（高知大学医学部調剤内規<sup>3)</sup>）
- ・秤量誤差及び計量誤差：1g以上を秤量する場合の秤量誤差は $\pm 5\%$ 以内とし、1g未満を秤量する場合の秤量誤差は $\pm 0.02$ g以内とする。また、計量誤差は $\pm 10\%$ 以内とする。（長野県立こども病院薬剤部調剤内規<sup>4)</sup>）

とあり、調剤後のばらつきとして $\pm 10\%$ 以内に収めればよいとしている。1日量として $\pm 10\%$ の重量を許容しているということは、

ムコダインドライシロップ 300 mg 3x  
であれば、1日量は270～330 mgで払い出されている、

ということだ。

施設によって内規は違うため、この例が全てではないが、散剤調剤はばらつきやロスが前提であり、有効数字は処方量の±1割であることを覚えておいていただきたい。

また、施設によっては、分包品を採用していることがある。例えば(図2)のような製剤があるが、1回量を100 mgで割れるように処方してもらえればこちらが使える。これならロスもばらつきもなく、分包紙、薬包紙などの消費も抑えられるしコンタミもない。患者が保管することを考えたときも、場所も取らないし湿度や光にも強い。そのあたりも考慮して、どうしても570 mg分3にしたいのか、600 mg分3でもよいのか、一拍置いてからエンターキーを叩いていただけると嬉しい。決して薬剤師が楽をしたいだけではない。どの薬に分包品があるのか、何を採用しているのか聞かれて嫌がる薬剤師はいないだろう。



図2 サワシリン細粒10%

## 2) 水剤

Q. 水剤を処方するときには、割り切れる数にしたほうが薬剤師さんは楽なんですか？

A. 楽です。賦形の手間が減ります。ただし、内規によっては容器の目盛りに合わせるため、どちらでも変わらないケースもあります。

上記は、実際に小児科医から聞かれた質問だが、例を挙げつつ解説する。

例1 Mシロップ 5% 6 mL 分3 5日分  
30 mL取って、30 mL瓶に入れば終了。1回 2 mL or 1目盛り

例2 Mシロップ 5% 8 mL 分3 5日分  
60 mL瓶に40 mL取って、5 mLの水で賦形す

る → 1回3 mL

水剤は1回量が整数になるように、もしくは目盛りに合うように水（多くは水道水）で薄めている。患者が自分で量り取るため、分かりやすくする必要がある。例1のように、整数で割り切れれば賦形する必要がないため、調剤の手間は少なくすむ。

中には、こういう処方も飛んでくる。

例3 Mシロップ 5% 6.6 mL 分3 7日分

初期研修医の出した処方で、間違いではないため、調剤はする。体重11 kgなんだろう。

計算上、 $6.6 \times 7 = 46.2$  mL取ることになるが、50 mLメートルグラスの目盛り(図3)ではそこまで正確に量り取することはできず、46~48 mLがいいところだ。1回量を3 mLにしたいので、賦形量は、 $(9 - 6.6) \times 7 = 16.8$  mLとなる。これを(図4)のメートルグラスで量り取る。こちらは17 mLということだろう。小数点以下の正確性は厳しいことがお分かりいただけるだろうか。

水剤は、患者が1回分を量り取るのが前提だ。散剤の項目で挙げた「b: 機械のロス」や「c: 調剤者によるばらつき」は小さいが、「a: 患者によるばらつき」は大きくなる。(図5)を見ていただければわかるように、実際に取る1目盛りは1 mLくらいのズレは出てもおかしくない。

もちろん、正確さが必要な薬品はシリンジ投与したりするが、どこまで正確さが必要な薬品かを考えつつ、できれば整数なるべく桁数を少なくしてくれると嬉しい。

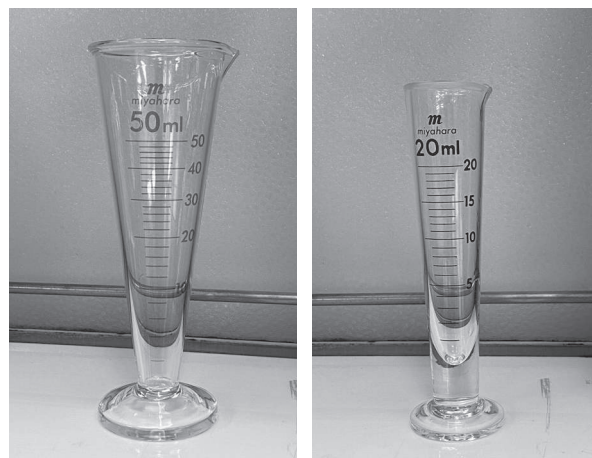


図3 50 mlメートルグラス 図4 20 mlメートルグラス

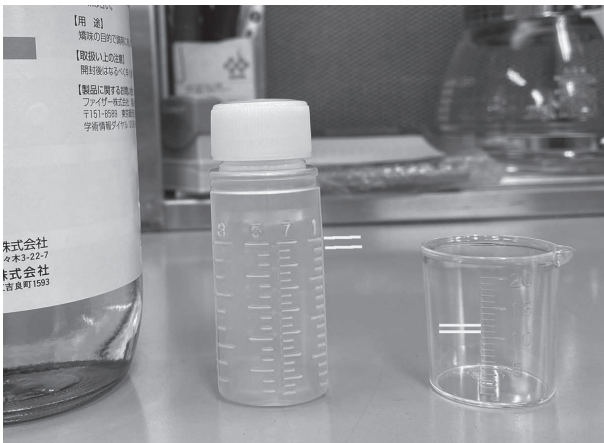


図5 水剤ボトル

### 3) 注射剤

同様に「どこまで細かく刻むか」という問題もあるが、一歩進んで「どこで刻んだら経営上都合が良いか」ということも頭においておくとよい。例えば当院のアンピシリン製剤は「ピクシリン0.5g」と「ピクシリン2g」が採用されているので、1回550mgを3回投与すると、0.5g製品を6バイアル使用することになる。もちろん治療上必要なら仕方ないが、500mgでもよいのならコストが半分になる。

さらに、1回500mgであれば、1バイアル全量を入れることになるため、計算による投与ミスがなくなる。キリの良い数字で処方できれば、キット製剤が使用できることもあり、看護師の負担が格段に減る。どちらにしろええようか迷っているのなら、キリの良い数字にしていたらと仕事がスムーズに進む。

他に特徴的な例として、タゾピペがある。ピペラシリン水和物が配合されているため、1Vを注射用水10mLで溶くと10mL以上にかさが増える。つまり、そこから5mL投与しても、正確に0.5V投与したことにはならない。このような薬品があることも覚えておくとよいだろう。

### 4) 粉碎～小児領域における逃げられない戦い

味のことでしょ。仕方ないじゃない。製剤については散剤やミニタブレットなど、この学会でも頑張ってるじゃない。

……ということではない。

1つ例を挙げる。

例) カチーフN 4T 7日分 粉碎

当院で数年前に毎週出していた定期処方だが、思い立って2ヵ月分ほどさかのぼって調べたところ、粉碎後重量が5.8～8.8gとばらついていた。そもそも錠剤は粉碎されることを前提としていないため、監査者は粉碎後の重量が妥当なものか分からない。添付文書に重量の記載がないものもあり、どこまで粉碎するかは調剤者の匙加減によるところが大きい。

このようなことで、散剤の項目で挙げたa～cのうち、c(調剤者によるばらつき)が大きくなる可能性がある。

近年、簡易懸濁法のおかげでだいぶ粉碎調剤の件数が減った。その分、薬剤師の技術が衰えてきているのかもしれない。

### 5) その他 ～こういう気遣いが嬉しい～

#### ■処方A

X日: アスピリン 0.05g 1x 3日分 (臨時処方)

X+3日: アスピリン 0.05g 1x 7日分 (定期処方)

#### ■処方B

X日: アスピリン 0.05g 1x 10日分

処方Aは2回調剤することになるが、これをまとめた処方Bは調剤が1回ですむ。それだけではなく、こちらは量り取るのが0.5gになり、誤差もロスも減る。0.15gを正確に量り取るのは難しく、処方Aのパターンだと、10日分調剤して7包捨てているケースもある。

院内規定で「臨時処方は7日以下」と決めていたり、DPCの都合で細かく刻むことを推奨する病院もあるため、すべての環境でできるとはいえないが、少量オーダーするとき、こういう部分を気にとめてもらえるると非常に助かる。

### 2. 調剤内規について

多くの施設では、調剤内規というローカルルールが定められている。

例えば、

- ・散剤の賦形
- ・水剤の1回量取り決め(目盛り or mL取り)
- ・麻薬払い出しルール
- ・薬袋の選択
- ・色線の付け方
- ・特殊な調剤をする製品について(いわゆる例外)など。

細かい施設では輪ゴムの留め方や薬袋への錠剤の入れ方、PTPシートへのはさみの入れ方まで決められている。

とくに散剤・水剤では、同じ処方でも病院/薬局によって、患者の口に入るものが違うことがある。

散剤の賦形

施設ごとに賦形のルールは違うが、実際どのような分布になっているか調査した。

・方法

散剤の賦形について、ゲーグルフォームにて薬剤師対象にアンケートを設置 (5) し、自身のWeb (6)、ツイッターを通して回答募集した。

期間：2016年6月～ (2021年10月時点), n=69

・結果

i) 回答者分類

薬局 (おもに調剤) 34



図6 賦形アンケートURL

薬局 (調剤+OTC半々)	5
薬局 (おもにOTC)	0
病院 (200床以上)	25
病院 (200床未満)	5

病院勤務者と保険薬局勤務者がおよそ3:4であった。

ii) 賦形剤のメインに使っているもの

乳糖	67
バレイショデンプン	1
乳糖+バレイショデンプン (1:1)	1

ほぼすべての施設で乳糖を選択している。

iii) 賦形対象剤形

詳細は (図8) に示す。

散剤はすべての施設で賦形対象であったが、細粒は6割、結晶とドライシロップは3割強、顆粒剤は17.8%の施設で賦形対象となっていた。

iv) 賦形する条件

X=薬品, Y=賦形剤, とした結果を (図9) に示す。大まかに次の3つに分かれた。

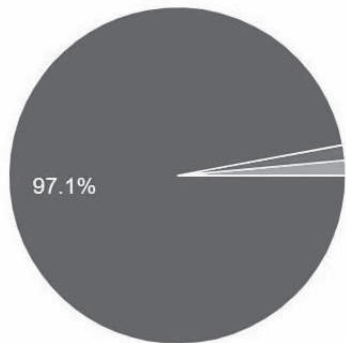
X+Y=固定: 1包が一定未満のときに, 1包のgを一定にそろえるタイプ

Y=固定: 1包が一定未満のときに, 規定量の賦形剤を加えるタイプ

その他: 1日量が1g未満だったら〜, 成人は賦形しない 他

賦形剤のメインに使っているものは何ですか

69件の回答



- 乳糖
- バレイショデンプン
- 乳糖+バレイショデンプン 1:1

図7 賦形剤

成人と小児で多少差が出たが, 1包が0.2g未満となるときに0.2g/包にする施設 (X+Y=0.2g) と, 1包が0.2g未満となるときに1包あたり0.2gの賦形剤を足す (Y=0.2g固定, 1包はX+0.2gとなる) 施設が多かった。

その他少数例では,

- ・1日0.5g未満で1日につき0.5g賦形
- ・0.1g/包以下のとき, あるいは錠剤の粉碎で0.33錠/包

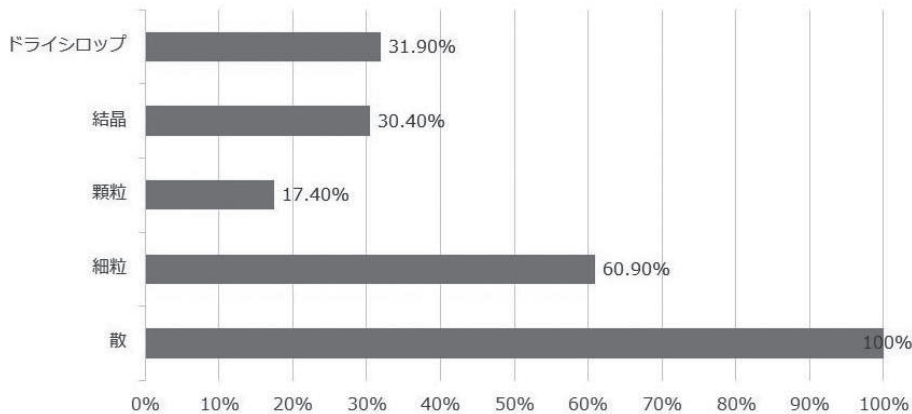


図8 賦形する薬品について



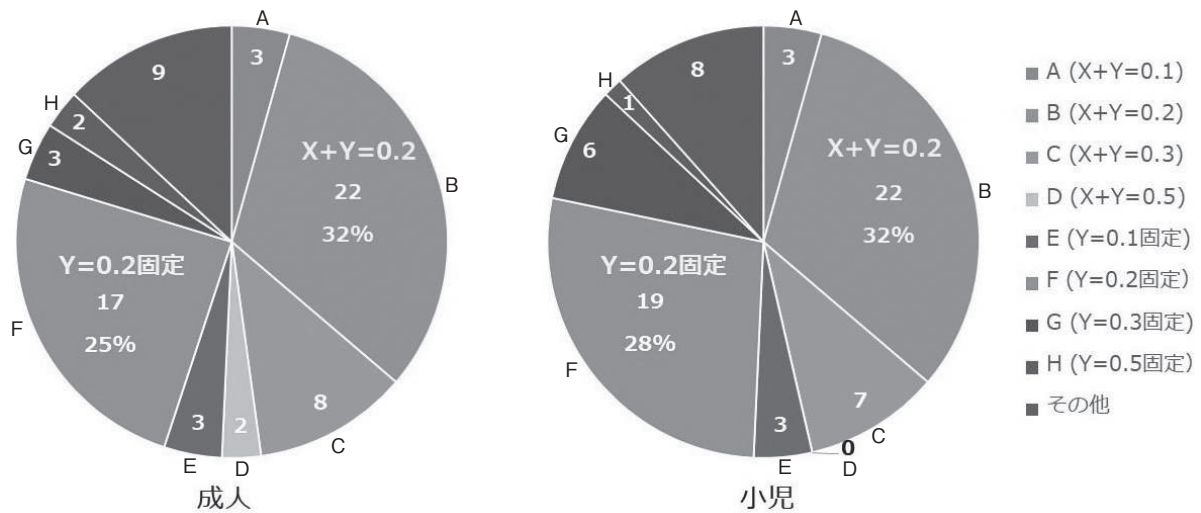


図9 賦形量

以下のときに、0.2g/包ぶんの賦形剤を追加する

- ・精神科のA医師のみ賦形を全てセルベックス細粒0.2g/包で行う。
- ・カフェイン水和物の調剤時は、同量の乳糖（結晶）を賦形する。

などが挙げられた。

### 3. まとめ

1包の重量が薬局ごとに違うことがお分かりいただけるだろうか。たとえばアスピリンは結晶製剤であるため、0.05g/1xで処方したときに、7割ほどの施設で賦形はされないが、残りの施設ではそれぞれのルールに従って、1包が0.2gや0.3gにかさ増しされる。当院では2014年まで小児も1包0.5gに賦形するルールだったため、単純に10倍にかさ増しされていた。

このように、同じものを処方したつもりでも患者の手に渡るときに1包0.5gになっていることもあれば、0.05gのままのこともある。水剤も同様に自経験からだけでも施設によって賦形のルールはもちろん、賦形剤として水道水を使う施設もあれば、単シロップを用いる病院もあった。

### 結語

このようなことを理解したうえで処方をしていただけ

ると、話が通じやすく、薬剤師として非常に助かる。

また、バラバラで独自に進化しがちな内規を全国的に統一できればよいのだが、機械や用具が豊富な施設もあれば貧弱な施設もあり、調剤の条件も違うため、いたし方ない面がある。とはいえ、細かすぎる条件が設定されている施設も少なくない。本学会のような小児に特化した学会がある程度の基準を示せたらよいのだが。

薬剤師側は今一度自施設の内規を見直してはいかだろうか。

### 文献

- 1) イーケプラ®ドライシロップ50%の小児用量調剤時における薬剤損失および分包重量偏差（医療薬学42（1）40-47（2016））石田志朗他
- 2) 第十三改訂 調剤指針 日本薬剤師会編 P39（薬事日報社）
- 3) [http://www.kochi-u.ac.jp/kms/hc\\_phrmc/medical/130315\\_tyouzainaiki.pdf](http://www.kochi-u.ac.jp/kms/hc_phrmc/medical/130315_tyouzainaiki.pdf)
- 4) <http://nagano-child.jp/wordpress/wp-content/uploads/2016/07/chozainaiki.pdf>
- 5) [https://docs.google.com/forms/d/13Jong-HggQ7ZsJcw-cZzjiBoywkb5XyvZhrwEvHPiMao/viewform?edit\\_requested=true](https://docs.google.com/forms/d/13Jong-HggQ7ZsJcw-cZzjiBoywkb5XyvZhrwEvHPiMao/viewform?edit_requested=true)（図6）
- 6) <http://torsades.chillout.jp/pha/anq.html>

## 特別講演 1

# 授乳中の薬物治療の考え方

村島 温子<sup>1)</sup>, 肥沼 幸<sup>1)</sup>, 齊藤 順平<sup>2)</sup>, 八鍬 奈穂<sup>1)</sup>, 伊藤 直樹<sup>1,3)</sup>, 山谷 明正<sup>1,2)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター, 2) 国立成育医療研究センター 薬剤部,  
3) 帝京大学 医学部小児科

内科医の立場で妊娠をサポートする母性内科医にとって授乳中の薬物療法は必須スキルである。薬の添付文書では母乳へわずかでも移行すれば授乳を中止するように記載されているが、母乳は、栄養面で優れているだけではなく、感染症を予防し、免疫機能や神経発達を促すなど、児にとって様々な利点がある。また、授乳することによって子宮収縮を促し、お母さんの乳がんや卵巣がんの発症リスクの減少や糖尿病などの予防につながることもわかってきている。母乳栄養のベネフィットと母乳を介して児が摂取することになる薬によるリスクを正しく理解した上で、母乳を継続するか、否かを定めるべきと考える。母親が服用した薬が母乳に移行し、それが児の消化管から吸収され、体に分布して初めて影響をうけることになる。母乳への移行には受動拡散と担体輸送の2つの方法があるが、前者は蛋白結合率、疎水性、イオン化特性が重要な因子であり、後者は乳腺トランスポーターの有無に依存する。母乳への移行のしやすさの指標は乳汁/血漿薬物濃度比 (M/P比)、母乳を介する薬剤曝露の指標は相対的乳児投与量 (RID) が用いられてい

る。RIDが10%以下であることが母乳栄養の是非を判断する目安である。RIDを算出するためには母乳中の薬剤濃度が必要であるが、測定されていない薬剤も少なくない。測定されている薬剤のほとんどのRIDは10%以下であり母乳栄養との両立が可能である。ただし、放射性物質や抗がん剤など、その薬剤の特性から母乳栄養を避けるべき場合もある。また、一部の抗てんかん薬やヨード剤は母乳中の濃度が高くなる傾向があり、リスクとベネフィットを熟慮しての判断が必要となる。また、新生児の薬物代謝・排泄能力が低いことに起因して、注意が必要な薬剤もある。平成29年の添付文書記載要領の改訂により、授乳婦の項については母乳栄養のメリットを尊重して判断できるような文言に変わりつつある。点眼薬は当然のこととして、自己免疫疾患などに頻用されている高分子タンパクである生物学的製剤においても有益性投与の文言に変わっている。当日は授乳中の母親への薬物治療の考え方 (総論) と頻用薬剤における安全性評価 (各論) を中心にお話ししたい。また、我々が取り組んでいる母乳中の薬剤濃度測定の結果もご紹介したい。

## 特別講演 4

## 小児アレルギー疾患治療の最前線

亀田 誠

大阪はびきの医療センター 小児科

小児アレルギー疾患には気管支喘息（以下BA）、アトピー性皮膚炎（以下AD）、アレルギー性鼻炎（以下AR）、アレルギー性結膜炎、食物アレルギーなどが含まれる。これらは小児慢性疾患の中で最も頻度の高い疾患群であり、生活の質（QOL）に多大なる影響を及ぼすと同時に、BAや食物アレルギーでは稀ではあるが致死的となることもある。このようなアレルギー疾患だが、薬物治療としては2000年代初頭に一大転換期とも考えられる時期があった。すなわち局所ステロイド薬の普及が各疾患のコントロールに大きな役割を果すようになった時期である。BAに対する吸入ステロイド薬、ADに対するステロイド外用薬の再認識、ARに対する点鼻ステロイド薬である。しかしこれらを含む治療によっても十分なコントロールが得られない場合もある。さらに喘息に関しては長期予後が必ずしもよくはなく、成人期以降により呼吸機能が低下する可能性があることも明らかになり、新たな治療の選択肢が求められている。このような中、近年になって新たな治療選択肢として生物学的製剤が使用可能となり、それらに対する反応性の違いから

各アレルギー疾患の病態の違い、それぞれの疾患内での病態の多様性が明らかになりつつある。例えば抗IgE抗体であるオマリズマブはBAやスギを抗原とする季節性重症ARに効果を発揮するがADへの有効性は高くない。ADに対して有効であるのは抗IL4/IL13受容体抗体であるデュピルマブであり、同時にBAへの効果も期待されるが、ARへの効果は必ずしも明らかではない。またBAを取ってみるとオマリズマブ、デュピルマブ、抗IL5抗体であるメボリズマブが使用可能であるが、その効果は症例によって異なる。またどのような症例にどの生物学的製剤が有効であるのかを評価すバイオマーカーは未だないという問題点が残る。生物学的製剤以外にも重要な役割を果す薬物があることも忘れてはならない。BAに対する長時間作用性吸入 $\beta$ 2刺激薬、ADに対する外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、そしてARに対するダニ、スギの舌下免疫療法などである。今回は、今までアレルギー疾患と一括りにされていた疾患群の病態がかなりの多様性を持っていることをふまえて、現在のアレルギー疾患治療最前線を紹介したい。

---

シンポジウム1

PICUにおいて抗菌薬適正使用の推進が進まないわけは、ない

伊藤 雄介

尼崎総合医療センター

当たり前の話であるが、PICUには重症な患者さんが多く入室する。そこで日常的に聞かれるのは「ショックだったので〇〇念の為を使いました」「重症化リスクが高いから△△しました」という言葉である。

演者はPICUでこそ抗菌薬適正使用の推進が可能だと考えている。その理由は以下の通りである。

- 慎重なモニタリング、24時間体制での治療変更が可能
- 気管挿管による痰培養、各種ラインからの血液培養、など確実な微生物検査が可能
- 多職種による診療に慣れている。カンファレンスでディスカッションできる。
- 専属の集中治療医が管理しているclosed ICUでは主治

医との立場と一歩離れた客観的な判断ができる

培養が確保できないからde-escalationができない、夜間や休日に急変したら困るから念の為の抗生剤が必要、など小児の抗菌薬の適正使用が進まないいくつかの理由をPICUではクリアしている。それにも関わらず、PICUでの抗菌薬の適正使用はなかなか進んでいない。

本シンポジウムではPICUでの感染症診療の難しさを集中治療医であり感染症医である演者の目線から解説し、抗菌薬適正使用を勧めるにあたって何が必要なのかということを皆様とディスカッションできればと考えている。

## シンポジウム1

## NICUにおける抗菌薬適正使用 出生時グラム染色と監視培養の有用性

堀田 将志, 福田沙矢香, 野崎 昌俊

大阪母子医療センター 新生児科

重篤な病態を基礎に有する児の多い新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit: NICU) では、抗菌薬投与者数が多く、また、抗菌薬のスペクトラムが広く、長期投与も多い。症状に乏しいため、感染症発症の判断が難しく、予防的に投与されることも多い。近年、感染症に対しては、抗菌薬使用対象者、抗菌薬の選択、使用量、使用期間を体系的に管理することでより効果的な治療を行い、さらには薬剤耐性に配慮することが求められている。NICUにおいても、抗菌薬使用状況、細菌検査、感染対策など現状を把握し、感染症診療の質向上にむけて検討を行う必要がある。今回、NICUにおける抗菌薬適正使用に関連して、早発性感染（先天性感染症）に対する胃液グラム染色の有用性について、遅発性感染症に対する監視培養の有用性について後方視的に検討をおこなった。

先天性感染については、出生直後からの対応が求められる。一方、母体の早期破水や絨毛膜羊膜炎はリスク因子であるが、必ずしも児が感染するわけではなく、適切な評価による抗菌薬使用が必要となる。穿刺羊水のグラム染色の有用性の報告は多く認めるが、母体への侵襲が大きく、また、全例に行うのは困難である。穿刺羊水に代わるものとして、出生直後の児の胃液が考えられるが、

児の胃液のグラム染色の有用性に関する報告は乏しい。我々は、先天性感染の予測に、児の胃液グラム染色が有用ではないかと考え、検討を行った。

また、遅発性感染症に対する監視培養の有用性に関してであるが、NICUにおける監視培養については、2021年のSugaらの報告によると、本邦の約94%のNICUで定期的な監視培養が実施されている。海外からの監視培養の詳細な実施状況の報告は乏しいが、監視培養は薬剤耐性菌等による感染症の拡大防止に有用であると多数報告されている。一方で、監視培養と抗生剤使用を含む感染症対策の関連については、2017年にIchikawaらが、NICUの全入院児において監視培養が遅発性の感染症の初期対応に有用である可能性があると報告しているが、それ以外、遅発性感染症に対する抗菌薬適正使用についてのエビデンスは乏しい。今回我々は、NICUに入院することの多い早産児において、NICUでの遅発性感染症の現状把握を行い、さらに、監視培養の有用性について検討した。

これら2つの検討をもとに、重篤な病態の多い他の小児専門領域とともに、NICUにおいても、感染症診療の質を向上させたい。

---

シンポジウム 1

## 小児がん・造血細胞移植患者における抗菌薬適正使用支援プログラム

松井 俊大

国立成育医療研究センター 小児がんセンター

薬剤耐性菌対策として抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP) は有効である。がん患者や造血細胞移植患者は、広域抗菌薬が長期間使用されることが多く、これらの患者に対するASPに注目が集まっている。近年、米国や欧州から発表された小児の発熱性好中球減少症 (FN) の診療ガイドラインでは、抗菌薬の中止やde-escalationにも言及がされており、小児がん・造血細胞移植患者におけるASPの重要性を認識することができる。本邦においてもFNの診療ガイドラインは存在するが、その診療は施設間で (場合によって担当医間で)、大きく異なり、ASPについての認識も施設間で差が大きいのが現状である。

一般的なASPと同様に、小児がん・造血細胞移植患者のASPも、前向き監査とフィードバックや、臨床ガイドラインの作成や投与量の適正化、培養結果モニタリング、耐性菌のモニタリング、臨床医の教育などにより構成される。しかし、ASPに対する理解の不足や、ASPによる稀な有害事象への懸念、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) とがん診療医とのコミュニケーションや信頼性の不足などにより、これらの患者に対するASPが上手く

進められない場合がある。一方で、がん・造血細胞移植患者に対してASPを行うことで、死亡率の減少や広域抗菌薬の処方量を減少による医療経済的な影響などの有効性が報告されており、それによる有害事象は稀とされている。

当院では、2008年に感染症科が発足して以降、広域抗菌薬の届け出・許可制や、院内採用抗菌薬の制限、ASTと小児がん専門医とが共同でFNの院内ガイドラインの作成、ASTと小児がん専門医とで週1回の広域抗菌薬使用中の全患者の個別評価などをASPとして行っている。これらの取り組みの結果、当院小児がんセンターの抗菌薬使用延べ日数 (DOTs)/1,000 患者日数は、カルバペネム系抗菌薬、抗緑膿菌薬、グリコペプチド系薬は有意に減少してきており、これにともなう有害事象は特に生じていない。

小児がん・造血細胞移植のような高度な専門性を有する診療科におけるASPは、ASTおよび専門診療科との相互理解が不可欠であり、小児がん診療医とASTが協力してASPに取り組むことで、有効かつ安全に抗菌薬適正使用を推進できる可能性があると考えられる。

## シンポジウム1

外来における内服抗菌薬適正使用  
～薬剤師との連携で進める取り組み～

大竹 正悟

兵庫県立こども病院 感染症内科

薬剤師を中心に構成されるAntimicrobial stewardship teamの取り組みにより入院患者に対する静注抗菌薬適正使用が進んだが、本邦における抗菌薬処方量の92.6%は内服抗菌薬である。つまり外来における内服抗菌薬の適正使用は最重要事項である。特に小児に対する抗菌薬処方では第3世代セフェム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬が大部分を占める。

Antimicrobial stewardship programの手法の1つとしてmonitoring and feedbackがある。しかし、地域の診療所は自施設の処方動向を自ら調査せざるを得ず、他施設の処方動向を認知し比較するのは困難である。そこで我々が着目したのが全国に約500施設所在する休日・夜間急病センター（以下、急病センター）である。急病センターは地域の診療所の医師を含む多数の医師が診療する。そのため急病センターにおける抗菌薬処方動向は地域の処方動向に類似すると仮定でき、それをfeedbackすることで他の医師の処方動向を認知・比較することが可能である。

我々は2017年より兵庫県姫路市、神戸市の急病センターで抗菌薬処方動向のモニタリングを開始した。また、2018年10月より前者では自施設独自のマニュアルを作成

し、後者では薬剤師と医師が連携し処方動向を「より認知しやすい」ポスターとしてfeedbackした。いずれの施設においても抗菌薬処方率は低下し、特に神戸市では第3世代セフェム系抗菌薬の不適切な処方が有意に低下した。これは医師の力だけでは困難であり、薬剤師との連携によって達成しえたと考えている。

また、適正使用の大きな課題の1つに市民教育があるが、我々は包括的教育の手法として乳児健診に着目した。2021年4月より神戸市の1歳6か月健診の受診案内に保護者向けのアンケート用紙を同封し、7月末の時点で223名から回答を得た。61.0%が児に抗菌薬を処方された経験があり、8.5%が抗菌薬の処方希望を医師に伝えたことがあった。また44.8%が抗菌薬に関する情報を得たことがあり、そのうち最も多い「受診した病院で医師・看護師から聞いた」に次いだのが「薬局で薬剤師から聞いた」であった。すなわち、病院に勤務する薬剤師でなくても抗菌薬適正使用に大きく関わることができると考えられた。

以上より、我々は外来における抗菌薬適正使用を通して耐性菌対策に取り組んでいるが、薬剤師との連携が不可欠である。

---

シンポジウム 2

## Global Challenges and Opportunities for Improving Neonatal Drug and Development

Jonathan M. Davis, Tamorah Lewis, Kelly Wade

Department of Pediatrics, Tufts Children's Hospital

### **Introduction:**

Neonates are often treated with drugs and biologics that are not approved for use in this population. In addition, there are few new products designed exclusively for neonates. This is due to: 1) gaps in understanding complex pathophysiology, 2) a small market with mostly rare diseases, 3) few appropriate animal models, 4) challenges in the design and execution of trials, and 5) difficulties with assessing longer-term safety and efficacy. Novel approaches are urgently needed since the smallest neonates are exposed to multiple drugs in the NICU with limited understanding of drug-drug interactions<sup>1</sup>. There must also be equitable racial/ethnic representation in neonatal clinical trials in order to ensure truly generalizable results<sup>2,3</sup>.

### **Legislative Efforts to Improve Pediatric Drug Development**

The most urgent need for novel therapies is in extremely preterm neonates who have the highest rates of morbidity and mortality. Legislative efforts in the US have required the study of drugs, biological and nutritional products through regulatory and clinical trials, quality improvement initiatives, and observational studies. The Pediatric Research Equity Act (PREA) requires industry to test the safety and efficacy of new drugs and biologics in children<sup>4</sup>. The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) provides financial benefits to companies who study new drugs in children. The use of alternative study designs, extrapolation, and RWD represent innovative methods to accelerate new product development<sup>5</sup>.

### **Neonatal Clinical Trial Infrastructure**

Neonatal research networks have offered operational efficiencies and coordination of multicenter trials. The Pediatric Trials Network (PTN; <https://pediatrictrials.org/>)

supports >100 clinical sites providing scientific, technical, and administrative infrastructure. Advanced PK modeling, minimal sampling techniques, left-over blood specimen analysis, and data mining of electronic health records (EHR) has enhanced drug safety. PTN partnered with the IDeA States to expand research opportunities to underserved and rural communities<sup>6</sup>. The Institute for Advanced Clinical Trials (I-ACT) for Children is a non-profit that supports innovative medical therapies for children (<https://www.iactc.org/>). I-ACT brings together research institutions, industry sponsors, and patient advocacy groups to promote pediatric clinical trials. In Europe, the Pediatric Clinical Research Infrastructure Network developed a toolkit to facilitate the conduct of neonatal clinical trials (<https://ecrin.org/projects/pedcrin/pedcrin-tools>). The toolkit addresses trial design, consent, outcome measures, data collection/analysis, formulations, and includes parents in protocol development.

Several international organizations are building global neonatal collaborations. The International Neonatal Consortium (INC) focuses on the measurement/assessment of clinical outcomes through data sharing and expertise to advance regulatory science. INC is engaging multiple global stakeholders in drug development processes. Connect 4 Children (c4c) is a large European network designed to facilitate product development for children. The goal of c4c is to establish a sustainable infrastructure to conduct multinational clinical trials (<https://conect4children.org/>). The Neonatal Research Network of Japan (NRNJ) promotes clinical research in neonates. Their comprehensive database covers >70% of very preterm neonates which permits benchmarking of global outcomes. Multiple high quality publications describe unique management strategies which result in excellent survival and outcomes.



## ***New Paradigms in Neonatal Clinical Trial Methodology***

Standardized approaches should be used to better understand the natural history of neonatal diseases. Innovative study protocols using adaptive, Bayesian, or platform designs and master protocols for multi-drug and multinational studies can reduce the number of neonates in a clinical trial (e.g. design of therapeutic trials of drugs for neonatal seizures)<sup>7</sup>. Other attempts to increase efficiency involve centralization of Institutional Review Boards (IRBs). Neonatal trials can include time-sensitive enrollment, complicated consent forms, long study durations (long-term follow-up), and complex endpoints. Neonatal studies can be hindered by inconsistencies and inefficiencies with local IRB review. A review of a single multisite clinical trial found that 50% of IRBs approved the protocol while 50% found major concerns regarding the comparator arm, inclusion criteria, and informed consent<sup>8</sup>. A central IRB (cIRB) provides consistent neonatal, regulatory, methodologic, and parent expertise to ensure the highest standards of research review<sup>9</sup>.

RWD and RWE are increasingly important in drug development, drug safety, and health care decisions<sup>10,11</sup>. RWD refers to health care data from electronic health records (EHR), claims and billing activities, clinical trials, and registries.

RWE is derived from RWD and can be generated by prospective, retrospective, observational, and randomized studies. The FDA has issued guidance for the use of RWD and RWE for drugs, biologics, and devices (<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>). The FDA recently funded a pivotal neonatal project supporting the use of RWD to generate RWE in neonates. This INC project supports the collection and systematic integration of neonatal data including global data from EHR, national neonatal databases, and clinical trials (<https://c-path.org/fda-awards-c-path-grant-to-use-real-world-data-to-generate-real-world-evidence-in-neonates/>). These data will be deposited into a RWD and Analytics Platform and provide a shared global data resource. This is critical for therapeutic advances and safety assessments.

Critically ill neonates have high rates of adverse events (AEs), morbidities, and mortality. Neonatal trials often report a high incidence of AEs and it is difficult

to distinguish a clinical illness from an investigational product. Standardization of AE data collection, reporting, and assessment is important for medication safety signals. International efforts have produced standard terminology for AEs mapped to larger medical dictionaries such as the Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA)<sup>12</sup>. The recently developed Neonatal Adverse Event Severity Scale (NAESS) guides investigators in assessing severity of neonatal AEs along with generic criteria for other AEs<sup>13</sup>. These standardization efforts will improve safety evaluations of drugs. Harmonization of consent language, PK/PD derived dosing recommendations, and clinically meaningful endpoints will ensure that research outcomes meet regulatory standards and improve survival and outcome. Consensus recommendations have been published describing key elements of safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies of medicinal product in neonates<sup>14</sup>. This manuscript has been used by multiple regulatory agencies to issue guidance for the conduct of neonatal clinical trials. A Neonatal Core outcome set of 12 conditions has been also proposed for neonates receiving care in high-resource settings<sup>15</sup>. Specific measurement tools and timing of measurements are needed to imbed this core outcome set into trials. Additional efforts have been focused within specific areas such as prevention/treatment of Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity<sup>16</sup>. This is crucial to better understand natural disease progression, define optimal time points for intervention, and develop clinically meaningful endpoints.

## ***“Team Science” and Key Stakeholder Engagement***

Multidisciplinary teams must bring together physicians, nurses, parents, researchers, sponsors, funding agencies, regulators, advocacy groups, and biostatisticians with shared data sources. Parents and patient advocacy groups are critical partners in neonatal drug development from trial design through trial completion (and dissemination of research results). Families and nurses have provided critical insight into inclusion criteria, consent processes, outcome measures, enrollment, participant engagement, retention, and the need for long-term follow-up.

Clinical pharmacologists provide important input into developmental physiology, pharmacogenomics, and

pharmacometrics. Neonates need rational dose selection based upon adequate PK/PD and safety studies. Fortunately, minimal blood sampling techniques, population PK, and pharmacometric modeling and simulation have made this work feasible<sup>17,18</sup>. Recent advances include the use of physiologically based modeling or machine learning approaches to improve predicted drug exposures in different age groups<sup>19</sup>. Maximizing a multi-disciplinary approach, the PTN recently used these methodologies to predict PK guided dosing of investigational treatments for children hospitalized with COVID-19<sup>20</sup>.

### **Advances in Genetic Diagnostics and Precision Therapeutics**

With advances in genetic diagnostics, more rare diseases are found at earlier ages and novel therapeutics are becoming more available. Families, advocacy groups, and rare disease networks are partnering with industry and researchers to promote drug development. Novel precision therapies for cystic fibrosis represents an excellent example of how advocacy and team science can lead to targeted drug development<sup>21</sup>. Advocacy for drug reform has fostered processes at FDA to facilitate the development and expedite the review of treatments for serious conditions and fill unmet medical needs<sup>22</sup>. These process include both financial incentives and “fast track, breakthrough therapy, and accelerated approval pathways” that allows surrogate measures of effectiveness while waiting for more definitive research<sup>23</sup>. In 2018, 73% of new drug approvals qualified for expedited review with 50% for drugs used to treat rare diseases. Since recent studies have indicated that many neonatal conditions have a genetic origin, these new diagnostic and approval methods should be harnessed to more rapidly advance drug development for neonates<sup>24</sup>.

It is clear that multiple ongoing efforts to improve neonatal drug development are underway. Everyone should consider areas where they can join ongoing efforts to advocate for further improvements, ultimately improving the care of neonates worldwide.

### **REFERENCES**

- 1) Stiers JL, Ward RM. Newborns, one of the last therapeutic orphans to be adopted. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 106-108.
- 2) Burris HH, Duncan AF. Rethinking how to persuade more parents from diverse or disadvantaged backgrounds to enroll infants in neonatal clinical trials. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e2032137.
- 3) Abdel-Rahman SM, Wimes MP, Curran T. A call to action: Issuing a diversity and Inclusion challenge to research organizations. *Clin Transl Sci* 2021; 14: 2095-2098.
- 4) Hwang TJ, Orenstein L, Kesselheim AS, Bourgeois FT. Completion rate and reporting of mandatory pediatric postmarketing studies under the US Pediatric Research Equity Act. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 68-74.
- 5) Green DJ, Zineh I, Burckart GJ. Pediatric drug development: Outlook for science-based innovation. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 376-378.
- 6) Annett RD, Chervinskiy S, Chun TH, et al. IDeA States Pediatric Clinical Trials Network for Underserved and Rural Communities. *Pediatrics* 2020; 146: e20200290.
- 7) Soul JS, Pressler R, Allen M, et al. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res* 2019; 85: 943-954.
- 8) Stark AR, Tyson JE. Inter-center variation in concerns about ethical research design: Neonatal Network experience with Institutional Review Board (IRB) review. • 159. *Pediatric Research* 1997; 41: 29.
- 9) Flynn KE, Hahn CL, Kramer JM, et al. Using central IRBs for multicenter clinical trials in the United States. *PLoS One* 2013; 8: e54999.
- 10) Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-2297.
- 11) Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional Evidence generation and FDA regulatory decision making: Defining and using “Real-World” Data. *JAMA* 2017; 318: 703-704.
- 12) Gipson DS, Kirkendall ES, Gumbs-Petty B, et al. Development of a pediatric adverse events terminology. *Pediatrics* 2017; 139: e20160985.
- 13) Salaets T, Turner MA, Short M, et al. Development of a neonatal adverse event severity scale through a Delphi consensus approach. *Arch Dis Child* 2019; 104: 1167-1173.
- 14) Ward RM, Benjamin D, Barrett JS, et al. Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates. *Pediatr Res* 2017; 81: 692-711.
- 15) Webbe JWH, Duffy JMN, Afonso E, et al. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for

- 
- neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 425-431.
- 16) Sheehan S, Baer G, Romine M, et al. Advancing therapeutic development for pulmonary morbidities associated with preterm birth. *Ther Innov Regul Sci* 2020; 54: 1312-1318.
- 17) Wilbaux M, Fuchs A, Samardzic J, et al. Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 909-935.
- 18) Bi Y, Liu J, Li F, et al. Model-informed drug development in pediatric dose selection. *J Clin Pharmacol* 2021; 61 Suppl 1: S60-69.
- 19) Tang BH, Guan Z, Allegaert K, et al. Drug clearance in neonates: A combination of population pharmacokinetic modelling and machine learning approaches to improve individual prediction. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60: 1435-1448.
- 20) Maharaj AR, Wu H, Hornik CP, et al. Simulated assessment of pharmacokinetically guided dosing for investigational treatments of pediatric patients with coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e202422.
- 21) Lopes-Pacheco M, Pedemonte N, Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov* 2021: 1-17.
- 22) Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 265.
- 23) Pregelj L, Hine DC, Kesselheim AS, Darrow JJ. Assessing the impact of US Food and Drug Administration breakthrough therapy designation timing on trial characteristics and development speed. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 1018-1024.
- 24) Maron JL, Kingsmore SF, Wigsby K, et al. Genomic medicine for ill neonates and infants (The GEMINI Study): A comparative analysis of whole genomic sequencing and a targeted genomic sequencing platform in critically ill neonates. *JAMA Pediatr* 2021; 15: e205906.
-

## シンポジウム 2

# 新生児用医薬品開発のための日本での活動と国際協力

楠田 聡

杏林大学 小児科

### <はじめに>

わが国の新生児医療水準は国際的に高い水準を維持している。しかしながら、わが国単独での新生児用医薬品開発は決して容易でない。そこで、国際的な新生児用医薬品開発促進のための組織であるINC (International Neonatal Consortium) と連携して活動している。

### <活動組織>

AMED研究班「小児医薬品開発の実用化国際連携に資するレギュラトリーサイエンス研究」(研究代表者: 中村秀文) の分担研究 (分担研究者: 平野慎也) として2016年から国内体制の整備およびINCとの国際連携を行っている。

### <国内体制整備>

わが国の新生児医療の専門家がINCのワーキンググループ (WG) に代表として参加して活動している。各WGは新生児用医薬品開発を世界的に促進するために重要な課題を設定し、その解決策の提示を目標に活動している。WGとしては、神経疾患、慢性肺疾患、壊死性腸炎、データベース、有害事象、循環動態、検査値、用語定義、疼痛管理、薬物離脱症候群、コミュニケーション、イノベーションがある。神経疾患、慢性肺疾患、壊死性腸炎、データベースについては、一定の成果が得られたため、成果を論文発表しその活動を終了している。

### <国際協力>

WGに所属する国内担当者は、オンラインで開催される会議で議論し、必要なデータを提供することで、INCの活動に国際協力している。また、1回/年、米国のFDAまたは欧州のEMAで開催される会議に参加している。

### <活動項目および担当者>

各WGの国内担当者は次の通りである。神経: 早川昌弘 (名古屋大学), 慢性肺疾患: 中村友彦, 小川 亮 (長野県立こども病院), 壊死性腸炎: 宮沢篤生 (昭和大学), データベース: 平野慎也 (大阪母子医療センター), 有害事象: 北東 功 (聖マリアンナ医科大学), 循環動態: 岩見裕子 (大阪市立総合医療センター), 検査値: 徳増裕宣 (倉敷中央病院), 平野慎也, 岩見裕子, 中村友彦, 小川 亮, 柳沢俊光 (長野県立こども病院), 細井健一郎 (杏林大学), 用語定義: 宮沢篤生, 難波文彦 (埼玉医科大学総合医療センター), 谷口英俊 (大阪大学), 疼痛管理: 早川昌弘, 薬物離脱症候群: 未参加, コミュニケーション: 岩見裕子, イノベーション: 中西秀彦 (北里大学)。

### <まとめ>

INCの各WGにわが国の専門家が参加することで、新生児用医薬品開発の体制整備が国際的に実施されている。

## シンポジウム 2

医薬品開発のための国際協力  
—規制当局の立場から—

佐藤 淳子

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 国際部

小児は、人のライフサイクルにおいて、青年期や壮年期等の他の年齢層に比して、最も医薬品を使用する機会が多い年齢層であると言えるであろう。しかしながら、医薬品の添付文書を見ると、日常的に小児に投与されている医薬品ですら、小児に対する用法・用量が記載されていない。その原因としては、小児に対する用法・用量を取得するためには、成人を対象とする臨床試験とは別に臨床試験を実施する必要があること、小児に適した剤形の開発、インフォームドアセント文書等の事務手続き関係の資料の追加等、様々な負荷が増大するが、それらに見合った収益は期待できない状況にある。結果として、小児を対象とした医薬品開発が十分進められているとは言えぬ状況にある。小児の中でも、新生児は、成人や年長小児と薬物動態学的特性が異なるにもかかわらず、臨床試験実施の困難性から、用法・用量が添付文書に記載されている医薬品が極限られている状況となっている。

小児医薬品開発における課題は数十年まえから認識され、その問題を解決するために、産官学等のStakehold-

erが強力を開始した。相互の理解深化から始まり、様々な議論、方策を実装した結果、解決に向けた希望の光が見えつつある問題もあるように感じる。一方で、問題解決に向け、さらなるアクションが取れる領域もあるように思う。例えば、その一つとして国際連携が挙げられよう。新生児領域においては、International Neonatal Consortium (INC) が組織され、日本のアカデミアや我々規制当局も参加し、欧米の関係者と議論を進めるに至っている。医薬品開発において、国際共同開発が主流となる今日、新生児を対象とする医薬品開発においても国際連携は必須と言えよう。PMDAは、規制当局において小児医薬品開発のための臨床試験が進められる環境を整備すべく、2018年より米国FDAと共催する形で、アジア等の規制当局担当者を対象としたトレーニングセミナーを提供している。このような活動を通して、日米欧のみならず、アジア等の新興国も含めた小児そして新生児医薬品の開発促進を目指したいと考えている。

---

シンポジウム 2

## International collaborative clinical trials in Japan for neonates from the perspective of pharmaceutical company

Linda L. Han

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Extremely preterm neonates born less than 28 weeks of gestational age are at risk for multiple complications associated with significant morbidity, mortality, and chronic sequelae that can persist into childhood and young adulthood. In spite of the well-recognized unmet need for neonatal drug discovery in this vulnerable population, industry-sponsored global clinical trials are few, with scientific, regulatory, and operational challenges to overcome.

Such challenges include, for example, the lack of clinically validated and meaningful study endpoints that are caregiver-informed and acceptable for regulatory decision making. In addition, regulatory agencies often require long-term characterization of treatment benefits for patients, extending well beyond NICU discharge, when attrition, variability in the home environment, and differential access to health care resources can confound outcome measures. All-cause deaths are often required in the primary outcome measure, diluting treatment effects and increasing sample size. Assessments of safety are complicated by high background rates of morbidity and mortality during the NICU hospitalization, and by inconsistencies in characterization and reporting of adverse events, especially in the setting of open-label studies.

From the pharmaceutical industry perspective, plan-

ning and execution of international clinical trials often focus on direct interactions and exchanges with site investigators and team members, but direct and indirect contributions from the wider neonatal community are also critical, and can be instrumental in mitigating some of the anticipated difficulties described above. These collaborators include pre-clinical experts, who provide evidence in support of mechanisms of drug action in animal models, parents of preterm infants, whose roles include sharing valuable insights into the meaningfulness and relevance of study endpoints, and clinicians, whose roles include guiding development and validation of outcome measures, and advising on best practices for optimizing collection of imaging data. Organizations comprised of multidisciplinary stakeholders also play an important role, advancing neonatal drug development by creating consensus policies and practices, establishing tools and resources, and promoting visibility and advocacy.

Anticipating the complexities associated with the conduct of clinical trials of extremely preterm infants, early and ongoing engagement with external partners is essential for establishing a framework of evidence, knowledge, and best practices in support of clinical trial development and execution, and facilitates further exchange of ideas, shared interests and collaborations.

大西記念小児臨床薬理学会賞受賞記念講演

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

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

1) 旭川厚生病院 小児科, 2) 旭川医科大学病院周産母子センター

ビタミンD (以下, VitD) は, カルシウム・リン代謝, 骨代謝に関わる脂溶性ビタミンである。紫外線照射により皮膚で合成されるほか, 魚やキノコ類等から食餌性にも摂取されるが, 日本では, 紫外線防護意識の高まりや食生活の変化等に伴いVitD欠乏が稀ではないことが報告されている。胎児のVitDは母体からの経胎盤の供給に依存しており, 出生早期の児のVitDは母体のVitD充足状況に強く影響される。また, 母乳のVitD含有は少なく, 母乳栄養児ではVitD欠乏のリスクが高いことが知られている。早産児では, これらに加え出生前の経胎盤移行が少ないこと, 母体の切迫早産管理や児の入院治療のため紫外線暴露が少ないこと等により, さらにVitD欠乏のリスクが高い。欧米では, 以前から早産児を含む新生児・小児への積極的なVitD投与が推奨されているが, その推奨量には国や推奨機関により大きな幅がある。VitD欠乏状況は緯度・気候等の地理的条件, 人種, 文化・宗教等の条件により影響を受けるため, 推奨投与量は各地域の状況を考慮したものであることが望ましい。日本では, 2014年に新生児・乳幼児用VitDサプリメントが発売され, 2016年にVitD充足状態の指標である血清25-hydroxyvitamin D (以下, 25OHD) 測

定が保険収載された。しかし, 国内における新生児, 特に早産児のVitD充足状態に関するデータは極めて少なく, また, 早産児に対するVitD補充の効果について検討した報告は認められない。本報告では, 高緯度・寒冷な地域に位置しVitD欠乏リスクが高い北海道道北地域において, 早産児を含む新生児・乳児延べ137名の臍帯血および血清25OHD値を測定しVitD欠乏状況を評価するとともに, 一部の早産児に対しVitDサプリメントの効果を検討した。早産児60名を含む新生児106名の臍帯血25OHD値は在胎週数, 出生体重・プロポーシオン, 季節に関わらず著しく低値であり, 全体の99%が12 ng/ml未満の欠乏状態, 52%は測定感度未満であった。また生後5ヶ月までの乳児期においても大半がVitD欠乏状態であった。VitD 400単位/日を投与した早産児13例の多くは20 ng/ml以上まで上昇したが, 3例では十分な上昇がみられなかった。当地域における新生児のVitD欠乏は深刻であり, 積極的なVitD投与が必要である。一方その至適投与量についてはさらなる検討が必要である。

本講演では, 早産児のVitD投与の効果等について, 現在までに蓄積されたデータを含めて報告したい。

---

ランチョンセミナー 1

共催：塩野義製薬株式会社

## 発達特性からみた ADHD 児と保護者への指導のポイントと 薬物療法の留意点

石崎 優子

関西医科大学小児科学講座

注意欠陥多動性障害 (ADHD) 児への対応は非薬物療法と薬物療法からなり、非薬物療法なくして単独の薬物療法だけでは十分な効果が得られない。非薬物療法として、生活面では発達特性に応じた環境調整、保護者へのペアレント・トレーニング、子どもへのソーシャル・スキル・トレーニング等があり、加えて教育場面では個別教育プログラムが作成される。いずれにおいてもその児の発達特性の理解が基本であるが、薬物療法もその延長線上にあり、ADHD児への薬物を処方するにあたっては、児の症状とともに患者・保護者の発達特性を考慮して薬物を選択する必要がある。なぜなら、薬物は医師が処方することで効果が得られるのではなく、患者が医

師の指導に沿って適切に服薬してはじめて効果を発揮するからである。そして小児では服薬管理は保護者にかかっているが、ADHDの遺伝性の面を考えると、医師・薬剤師は薬物の管理や服薬順守の上で、患者だけではなく保護者の発達特性を考慮する必要がある。この点において、発達障害児の親を対象に行うペアレント・トレーニングの技法は、ADHD児の服薬順守においても有効と考えられる。本講演では、ADHD児の治療薬の選択と発達特性に応じた服薬指導のポイントをペアレント・トレーニングから再考するとともに、ADHD適正流通管理システムにおける患者登録開始前後の処方を振り返り、ADHD治療薬を投薬する上での留意点を述べる。



---

ランチョンセミナー 2

共催：ノーベルファーマ株式会社／株式会社メディパルホールディングス

## 子ども達に治療薬を届ける小児科医の挑戦 ～小児の低亜鉛血症と消化器疾患での開発の取り組みから～

新井 勝大

国立成育医療研究センター 消化器科／小児炎症性腸疾患センター

新規に開発される薬剤の多くは成人患者に対する治験結果をもとに承認されるため、小児を対象とした治験を経て小児適用の取得に至る薬剤は限られている。

しかしながら、稀少難病や難治性の慢性疾患を多く診療している小児領域において、成人で承認された治療薬を同疾患の小児患者に対して使用できることの利点は大きく、新規開発薬剤における早期の小児適用の取得は世界的課題となっている。

近年、世界的な新規薬剤開発の流れの中で、成人で治験を実施している段階での小児開発の検討が重要視されるようになり、特に患者数が少ない疾患においては、グローバルでの開発も行われている。また、小児の薬事開発においては、効果と安全性のみならず、乳幼児でも服用可能な剤型の検討、更には小児用量の設定なども求め

られる。

演者等は、2021年に製造販売承認と薬価基準収載に至った低亜鉛血症治療薬であるノベルジン顆粒の開発と小児患者を対象とした医師主導治験を実施した。既承認のノベルジン錠に加えて、乳幼児を含む小児患者を対象に有効性と安全性を示したことで、ノベルジン顆粒の乳幼児での使用や体重当たりの用量設定が可能となった。

また、近年小児適用の取得のためにグローバルでの治験が進んでいるIBDをはじめとする消化器疾患の治療薬の開発にも参加してきた。

小児患者を対象とした薬事開発は、対象となる疾患をもった子ども達に、適正な有効性と安全性情報に基づいた治療を提供するための重要なステップであり、小児科医として積極的に取り組んでいく分野である。

プレナリーセッション

## 小児患者におけるテイコプラニン投与中の 肝障害発現に関連するリスク因子の検討

本木絵梨奈, 成田 一理, 三村 享, 小澤 秀介, 山折 大

信州大学医学部附属病院 薬剤部

### 背景・目的

テイコプラニン (TEIC) は临床上汎用されているグリコペプチド系抗菌薬であり, トラフ値と治療効果および副作用発現との関連性が示されている。成人において, 目標トラフ値は15-30  $\mu\text{g/mL}$ が推奨されているが, トラフ値20  $\mu\text{g/mL}$ 以上では肝障害のリスクが増加することが報告されている。そのため, TEIC投与時は定期的に肝機能検査を行うことが添付文書上で求められている。一方, 小児においてはトラフ値に依存する副作用発現の報告は不足しており, 安全性の面から目標トラフ値は10  $\mu\text{g/mL}$ 以上が推奨されているが, 十分な治療効果を得られないことが懸念されている。

本研究では, 小児患者におけるTEICの安全性を評価するために, TEICトラフ値と肝障害発現の関連性および肝障害発現に影響を及ぼすリスク因子を明らかにすることを目的とした。

### 方法

2010年1月から2019年12月までの期間に信州大学医学部附属病院においてTEICを投与された16歳未満の患者を対象とした。患者背景, 臨床検査値およびTEIC投与期間中のトラフ値, 投与量, 併用薬を診療録から後方視的に調査した。肝障害の評価はCTCAE version 5.0に基づき, TEIC投与開始後にALT値がGrade 2以上の上昇

を認めた症例を肝障害ありと判定した。さらに, 肝障害の有無で2群に分け, 肝障害発現に影響を及ぼすリスク因子を解析した。

### 結果

解析対象は146例で, 肝障害発現率は19.2%であった。肝障害あり群 (n=28) と肝障害なし群 (n=118) のトラフ値は, 中央値でそれぞれ22.0  $\mu\text{g/mL}$  (IQR: 18.1-25.6), 22.7  $\mu\text{g/mL}$  (IQR: 17.9-26.1) であり有意な差は認められなかった (P=0.61)。肝障害のリスク因子の解析では, 単変量解析において有意な差が認められた変数から多重共線性を考慮して, TEIC投与量, 造血幹細胞移植 (HSCT) 歴およびプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 併用の3変数を抽出した。これらの3因子を説明変数, 肝障害の有無を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った結果, HSCT治療歴およびPPI併用が独立したリスク因子として示された (P<0.05)。

### 考察・結論

小児患者において, TEIC投与中の肝障害発現はトラフ値との関連が認められなかった。また, HSCT治療歴のある患者やPPIを併用している患者では, より一層注意して肝機能検査値の変動をモニタリングする必要があることが示唆された。

## 日本人小児糖尿病患者におけるグルカゴン点鼻粉末剤の用量設定

那須 理佐<sup>1)</sup>, James Douglas E<sup>2)</sup>, Chigutsa Emmanuel<sup>2)</sup>, Garhyan Parag<sup>2)</sup>, 長井友紀子<sup>1)</sup>

- 1) 日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部,
- 2) イーライリリー・アンド・カンパニー

## 目的

グルカゴン点鼻粉末剤 (NG) は、糖尿病患者の重症低血糖に対する新たな治療選択肢を提供するために開発された、投与時の調製や注射、投与後の吸入や深呼吸を必要としない経鼻投与用製剤である。日本では2020年に「低血糖時の救急処置」の効能効果で承認・発売された。日本人成人糖尿病患者を対象とした第3相試験で、NG 3 mgの有効性、忍容性及びグルカゴン注射剤1 mgの筋肉内投与 (IMG) に対する非劣性が示された。一方、日本人小児患者を対象とした試験は実施されていない。そのため、PK/PDモデルによるシミュレーションを用いて日本人小児糖尿病患者におけるNG 3 mgの用量の妥当性を評価した。

## 方法

日本人小児患者にNG 3 mg及びIMG (体重25 kg未満は0.5 mg, 25 kg以上は1 mg) を投与したときのグルカゴン曝露量及び血漿中グルコース (PG) 反応を外国人小児患者及び日本人と外国人の成人患者におけるPK及びPG反応を基に構築した母集団PK/PDモデルを用いてシミュレーションを行った。また、治療成功 (グルカゴン投与後30分以内にPGが70 mg/dL以上に上昇した場合、又は最低値から20 mg/dL以上上昇した場合と定義)

割合についても評価した。予測されたCmaxでの安全性について、NGの臨床試験データ及び公表論文の情報を用いて評価した。

## 結果及び考察

シミュレーションから、3つの年齢層 (4歳以上8歳未満, 8歳以上12歳未満, 及び12歳以上18歳未満) のNG 3 mgのPGプロファイルの予測値は、IMGと同様であり、全ての年齢層でNG 3 mgによる治療成功割合は99%以上と予想された。日本人小児患者におけるNG 3 mg投与時のCmaxの予測値は成人患者の実測値よりも高値を示した。しかし、NGの臨床試験データから、Cmaxは発現割合の高い有害事象 (吐き気、嘔吐及び頭痛) の発現又は重症度と相関がないことが示された。さらに、日本人小児患者でのCmaxの予測値は、公表されているグルカゴンの過去の研究で、グルカゴン1 mg静脈内投与時に観察されたCmaxの1/5未満と十分に低く、この研究では重大な安全性上の懸念はないことが報告されている。

## 結論

PK/PDモデルによるシミュレーションより、日本人小児糖尿病患者において、NG 3 mgの安全性に重大な懸念はなく、有効性が高いことが示された。

プレナリーセッション

## 早産児無呼吸発作に対するカフェイン投与中の 血中濃度モニタリングの必要性

杉野 政城<sup>1)</sup>, 西岡 克文<sup>1)</sup>, 野口 裕太<sup>1)</sup>, 只友 蓉子<sup>1)</sup>, 川口 菜奈<sup>1)</sup>, 定村 孝明<sup>1)</sup>,  
中野 彰子<sup>1)</sup>, 久保井 徹<sup>1)</sup>, 岡田 仁<sup>2)</sup>, 伊藤 進<sup>2)</sup>, 日下 隆<sup>2)</sup>

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

### 背景

カフェインクエン酸塩注射液・経口液 (レスピア®) は早産児の無呼吸発作に対する治療薬である。投与量は初回量がカフェインクエン酸塩として20 mg/kg/day, 維持量が5-10 mg/kg/dayであり, 一般的に血中濃度モニタリングは不要である。これはカフェインの有効血中濃度の安全域が広い(5-30 mg/L)であるが, 我々は通常投与量にも関わらず中毒濃度(50 mg/L)を越えた複数の早産児例を報告し, 維持量10 mg/kg/dayでの投与が中毒濃度を越える可能性を報告した。このため, 我々は対象数を増やして投与量と血中濃度の相関性を検証し, 中毒濃度を越える投与量を調査する必要があると考えた。

### 目的

レスピア®投与量と血中濃度の相関性を検証し, 中毒濃度を越える可能性のある維持投与量を調査する。

### 対象及び方法

当院に入院しレスピア®を投与された早産児を対象とした。通常診療で保存された凍結血清を用いてカフェイン血中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し, 体重当たりの投与量との相関性を検証した。

### 結果

対象は24例 (在胎 $27 \pm 2.9$ 週, 体重 $991 \pm 297$  g), 総検

体数は272だった。体重当たりの投与量と血中濃度の間には正の相関関係を認め ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.72$ )。投与量8 mg/kg以上での血中濃度 ( $38.2 \pm 9.9$  mg/L) は, 投与量8 mg/kg未満での濃度 ( $23.3 \pm 5.1$  mg/L) と比較して有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。また, 投与量8 mg/kg未満では93% (151/163) が有効濃度内を示したが, 投与量8 mg/kg以上では77% (84/109) が有効濃度を越え15% (16/109) が中毒濃度を越えた。なお, 投与量9 mg/kg以上では17% (11/63) が, 10 mg/kg以上では23% (7/30) が中毒濃度を越えた。血中濃度と血清クレアチニン (Cr) 値の間には相関関係を認めなかった。中毒濃度を越えた症例は, 明らかな中毒症状を認めなかった。

### 考察・結論

投与量8 mg/kg以上では77%の検体で有効濃度を越え, 15%で中毒濃度を越えた。早産児におけるカフェイン排泄は主に尿中であり, 腎糸球体濾過量が主な調節因子である。今回の検証では腎糸球体濾過率を反映する血清Cr値と血中濃度に相関関係を認めず, 血清Cr値を用いて中毒濃度を予測することは不可能であった。また, 明らかな中毒症状を認めず, 症状から中毒濃度を予測することは不可能であった。今後, 対象症例の詳細な検討も必要であるが, 投与量8 mg/kg以上の際は血清Cr値や症状に関係なく血中濃度モニタリングを検討すべきである。

## プレナリーセッション

小児に使用される成人用経口製剤に関する使用実態調査  
—医療ビッグデータを用いた横断研究—百 賢二<sup>1)</sup>, 小林 麻美<sup>2,3)</sup>, 佐々木忠徳<sup>1,3)</sup>

1) 昭和大学 統括薬剤部, 2) 昭和大学薬学部病院 薬剤学, 3) 昭和大学病院 薬剤部

## 背景・目的

一般に、小児領域では臨床試験が組みづらいこと、患者数が少ないことから、小児用医薬品の開発は十分とは言えない。特に先天性疾患を含む不可逆的な疾患等に用いられる治療薬の多くは成人用量から外挿された投与量が設定され、薬局・病院薬剤部において成人用製剤の剤形変更（粉末化や脱カプセル）が行われている。過去にはアンケート調査などで小児用製剤としての開発ニーズが収集されてきているものの、情報量は十分とはいえない。そこで本研究では、医療ビッグデータを用い、本邦において小児患者に対して投与されている成人用経口製剤のうち、剤形変更が行われている医薬品を開発ニーズと想定し、その実態について調査した。

## 方法

医療ビッグデータは、株式会社JMDCより提供を受けた。具体的には、株式会社JMDCが保有する社会保健加入者およびその扶養者のうち、12歳未満の加入者466,701名から無作為に22,787名を抽出し、処方実態を調査した。

## 結果

対象患者のうち、9,644名（42.3%）に成人用経口製剤が投与されていた。これらのうち粉末化または脱カプセ

ルで調剤されていた患者は、514名（2.3%）であった。これらのうち、製薬企業から散剤またはシロップ剤が販売されていないために、成人用製剤を使用して調剤されていた患者は145名（0.6%）であり、具体的にはヒドロコルチゾン（n=9）、プロプラノロール（n=9）などであった。一方で、製薬企業から散剤またはシロップ剤が販売されているにもかかわらず、成人用経口製剤を粉末化または脱カプセルで調剤されていた患者は369名（1.6%）であり、具体的にはエナラプリル（n=18）、レボチロキシシン（n=14）、ワルファリン（n=11）などであった。

## 考察

本研究では、粉末化、脱カプセルが行われている医薬品の投与を受けている患者のうち、72%（369/514名）は代替可能な小児用製剤があるにもかかわらず、成人用製剤が使用されていることを明らかにした。一方で、28%（145/514名）の患者では、小児用製剤が販売されておらず、成人用経口製剤を用いた投与が行われていることも明らかにした。小児に対して投与される頻度の高い製剤については小児用剤形の開発が求められる一方で、散剤やシロップ剤が販売されている医薬品については、分包誤差や安定性の観点から、成人用製剤を用いた粉末化や脱カプセルを避ける必要があると考えられた。

## 一般演題

# 母体アザチオプリンによる二次性Bリンパ球減少症 ～新生児マススクリーニングで発見された1例～

澤田 明久<sup>1)</sup>, 井上 雅美<sup>1)</sup>, 野崎 昌俊<sup>2)</sup>, 和田 和子<sup>2)</sup>, 藤田 宏<sup>3)</sup>, 位田 忍<sup>4)</sup>,  
光田 信明<sup>5)</sup>, 今井 耕輔<sup>6)</sup>

1) 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科, 2) 大阪母子医療センター 新生児科,  
3) 大阪母子医療センター 臨床検査部門, 4) 大阪母子医療センター 検査科,  
5) 大阪母子医療センター 産科, 6) 東京医科歯科大学茨城県小児周産期地域医療

### 背景

母体が自己免疫疾患の合併症妊娠において、免疫抑制剤アザチオプリンazathioprine (以下AZA) の長期服用例がまれにある。しかしAZAは細胞周期依存性の抗がん剤でもあり、胎児や新生児に対する特にBリンパ球の減少作用が懸念される。

### 症例

日齢21の女児。在胎38週2日、出生体重3005 g。日齢4の新生児マススクリーニング (以下マス) でTCR-rearrangement excision circles (TREC) 70.0 copy/ $\mu$ L, kappa chain REC (KREC) 0.0 copy/ $\mu$ Lと、Bリンパ球数を反映するKRECの低値を認め、当センター受診となった。病歴、身体所見に特記すべきことなし。初診時の白血球数9600/ $\mu$ L, リンパ球45%, IgG 604 mg/dL, IgM 2.9 mg/dL。またサブセット解析はBリンパ球2.6%, T 76.1%, NK 9.4%であった。

### 母親

32歳。21歳時に自己免疫性肝炎を発症、寛解後の現在もプレドニゾロン7.5 mg/日, AZA 50 mg/日の服用中である (直近の体重 52 kg)。

### 臨床経過

症例は男児ではなく、Bリンパ球は少数ながらも存在。また症例は混合栄養であり、母親はAZAを服用中であった。以上より原発性免疫不全症としての無ガンマグロブリン血症ではなく、母体AZAによる二次性Bリンパ球減少症と暫定診断し、母乳を中止して経過観察とした。日齢40でKREC 82.3 copy/ $\mu$ L, Bリンパ球22.8%, IgM 11.8 mg/dLと回復傾向にあり、日齢58で回復を再確認して、ロタウイルス生ワクチンを含むすべてのワクチンを解禁とした。

### 考察

AZAは胎盤通過性があり、マスでのKREC低値が各国から複数例報告されている。一方で母乳への移行は少ないとされ、授乳婦に対し授乳中止、注意して授乳可能との両方の記載がある。本児も初診時にBリンパ球を2.6%認めており、経胎盤移行が主たる要因であったと推察された。ただBリンパ球の減少が確認された児での母乳中止は妥当な判断で、本症例においても離乳食開始までの時期をより安全なものにできた可能性がある。結論として、マスでKREC低値を認めた場合、母体の免疫抑制剤、とくにAZAの内服による二次性Bリンパ球減少症を鑑別に挙げる必要がある。

## 一般演題

小児患者におけるオピオイド誘発性便秘症に対する  
ナルデメジンの有効性と安全性の検討三浦 里奈, 歌野 智之, 三浦 寄子, 千葉 杏子, 長谷川彩薫, 高藤由紀子,  
高橋 勇人, 丹沢 彩乃, 岩橋 香奈, 余谷 暢之, 山谷 明正

国立成育医療研究センター 薬剤部

## 背景・目的

オピオイド誘発性便秘症（OIC：Opioid-induced constipation）に対する薬物療法の一部としてナルデメジンが使用されるが，小児に対するナルデメジンの有効性や有害事象の情報は限られている．そこで，本研究では小児のOIC患者に対するナルデメジンの使用患者を調査し，有効性および安全性を検討することとした．

## 方法

2017年6月から2021年3月までに当院にてナルデメジンが投与された20歳未満のOIC患者を対象とし，診療録を用いて後方視的に検討を行った．有効性に関しては，排便回数を調査し，ナルデメジン投与開始後7日間の排便回数が3回以上かつナルデメジン投与前と比較して投与後で排便回数が7日間あたり1回以上増加した患者をレスポnderとして評価した．安全性に関しては，ナルデメジン投与後7日以内に発症した有害事象を調査し，CT-CAEv5.0を用いて評価を行った．

## 結果

対象患者32人の中央値（範囲）は，年齢が9歳（0歳7

か月-18歳），投与期間は15日（1日-460日）であり，投与量は0.2 mg/日（0.02-0.2 mg/日）であった．有効性に関しては，ナルデメジンを7日間以上投与し排便回数の評価が可能であった患者14人を対象とした．レスポnderの割合は14人中12人（86%）であり，このうち9人（64%）は緩下剤などを追加せずに排便を得られた．安全性に関しては，対象患者32人中4人（13%）でGrade2の下痢が認められ，このうち3人（9%）において下痢の悪化に伴いナルデメジンの投与を中止した．発汗や嘔吐などのオピオイド離脱症候群を疑う症状は認められなかった．

## 結論

本研究において，小児患者のOICに対してナルデメジンの投与により排便回数の増加が認められ，有効性が確認された．また，一部の症例においてナルデメジンの投与後に下痢の悪化が認められたが，比較的軽度であり，ナルデメジンの中止や厳重なモニタリング下において安全に投与可能であった．しかしながら今回の検討では，症例数が少なく有効性や長期的な安全性の評価にはさらなる症例の蓄積が必要である．

## 一般演題

# PGE<sub>1</sub>投与時の無呼吸症例に対するカフェインの使用実態調査

木口このみ<sup>1)</sup>, 丹沢 彩乃<sup>1)</sup>, 山谷 明正<sup>1)</sup>, 諫山 哲哉<sup>2)</sup>, 竹田 知洋<sup>2)</sup>, 岩橋 香奈<sup>1)</sup>,  
湖城 由佳<sup>1)</sup>

1) 国立成育医療研究センター 薬剤部, 2) 国立成育医療研究センター 新生児科

### 背景・目的

動脈管依存性先天性心疾患では、循環動態を維持するためにプロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤 (PGE<sub>1</sub>) を使用するが、新生児では高頻度に無呼吸が発現する。PGE<sub>1</sub>による無呼吸に対しアミノフィリンの有効性が報告されているが同効薬であるカフェイン (CAF) の有効性は明らかとなっていない。本研究では当院のPGE<sub>1</sub>投与時の無呼吸症例とCAF使用状況を調査した。

### 方法

対象は2016年4月から2021年3月に当院のNICU・GCUに入室し、先天性心疾患に対しPGE<sub>1</sub> ( $\alpha$ シクロデキストリン製剤およびリボ製剤) を投与し、72時間以内に無呼吸を発現した症例とした。PGE<sub>1</sub>開始前から挿管管理されていた症例および開始後72時間以内に手術目的で挿管管理された症例は除外した。在胎週数、出生体重、PGE<sub>1</sub>開始時の日齢、PGE<sub>1</sub>の投与速度、無呼吸の発現時期、無呼吸に対する治療、CAFの投与量および投与期間を診療録から後方視的に調査した。

### 結果

症例は28例で、各調査項目の中央値 (range) は在胎

週数38週 (34-39)、出生体重2342 g (1545-3376)、PGE<sub>1</sub>開始時の日齢0 (0-39)、PGE<sub>1</sub>開始投与速度5 ng/kg/min (3-20)、最大投与速度5 ng/kg/min (3-100)、最小投与速度5 ng/kg/min (2-10) だった。89% (26/28例) はPGE<sub>1</sub>開始後5時間以内に無呼吸が発現した。無呼吸に対する治療の内訳は、挿管管理11% (3/28例)、非侵襲的呼吸補助43% (12/28例)、CAF投与11% (3/28例)、刺激等36% (10/28例) だった。CAFの維持投与量は5-10 mg/kg、投与期間は9-23日だった。投与経路は2例が経静脈、1例が経口であった。経静脈投与した2例は無呼吸が改善したが、経口投与した1例は無呼吸が改善しなかった。

### 考察

既報では無呼吸発現時期はPGE<sub>1</sub>開始後40時間以内と報告されているが、本研究よりPGE<sub>1</sub>開始後早期に無呼吸が発現する可能性が示唆された。PGE<sub>1</sub>による無呼吸の発現機序は呼吸中枢の抑制と考えられており、メチルキサンチン薬が有効である可能性が知られている。本研究では症例数が少なくCAFの有効性を検討することはできなかった。PGE<sub>1</sub>の無呼吸に対するCAFの有効性については更なるデータの蓄積が必要である。



## 一般演題

## 小児患者の胸水に対するオクトレオチド投与の使用実績調査

堀内 萌衣, 丹沢 彩乃, 岩橋 香奈, 山谷 明正

国立成育医療研究センター 薬剤部

## 背景・目的

胸水の治療には、栄養療法、薬物療法、外科治療があり、小児においても適応外薬としてソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチド（以下、OCT）の使用が報告されているが確立された治療法はない。そこで今回、当センターにおける胸水に対するOCTの使用状況、効果および有害事象について調査した。

## 方法

対象は2018年4月1日から2021年3月31日に、OCTの静脈内持続投与を開始且つ終了し、胸腔または全縦隔にドレーンを留置していた患者とした。診療録から、年齢、体重、薬物療法、栄養療法、ドレーン排液量、血糖値、心拍数、血圧、肝機能検査値、消化器症状を後方視的に調査した。肝機能検査値、消化器症状については、CTCAEv5.0を用いて評価した。

## 結果

対象は33症例であり、年齢、体重、OCTの初回投与量、最大投与量、投与期間の中央値（四分位範囲）は、それぞれ月齢4（日齢26-年齢1）、3.9 kg（2.6-6.5）、0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ （0.5-0.6）、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ （0.5-2.0）、9日（6-20）であった。

97.0%（32/33症例）が他剤を併用し、93.9%（31/33症例）で栄養療法が行われていた。OCT投与前後のドレーン排液量、血糖値、心拍数、平均血圧の変化率の中央値（四分位範囲）は、-86.2%（-94.1-68.4）、-1.9%（-15.1-16.8）、-5.8%（-13.3-0.7）、1.6%（-9.3-12.9）であった。30.3%（10/33症例）でASTまたはALTが上昇したが、Grade3以上の症例は認められなかった。消化器症状は36.4%（12/33症例）で認められたが、症状の詳細を収集できずCTCAEv5.0での評価はできなかった。9.1%（3/33症例）が血便を認め、年齢や投与量との相関は見られなかった。

## 考察

本研究ではドレーン排液量が減少傾向であったことから、OCTによる治療の可能性を見出すことができた。AST、ALTは上昇傾向であり定期的な評価が必要であると考ええる。OCTは胃腸への血流量の減少、消化管運動抑制効果を有することから消化器症状を生じやすい。OCTによる壊死性腸炎は新生児に多く報告されているが、本研究では幼児にも血便を認めたことから、新生児に限らず消化器症状を注意深くモニタリングする必要があると考えられた。

## 一般演題

# 不妊治療中経口糖尿病治療薬を使用した1例

近藤佳代子<sup>1)</sup>, 山本 花菜<sup>1)</sup>, 塚本 久之<sup>1)</sup>, 岡本 治美<sup>3)</sup>, 鈴木 恭子<sup>2)</sup>, 吉村 俊和<sup>3)</sup>

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

### 背景

糖尿病治療薬は様々な作用機序のものが販売されており、患者負担の少ない経口薬の選択が一般的に行われる傾向にある。しかし、妊娠中の使用に関して、胎児に対する安全性は不明確な点も多く、安全性の確認されているインスリン療法へ妊娠前からの切り替えが推奨されている。今回、不妊症治療前から長期に経口治療薬を使用していた母体より、低出生体重児を経験したことより、その症例について考察を報告する。

### 症例

第1子分娩後2型糖尿病発症。近医にて治療開始し、コントロールがついたことを理由に第2子希望の不妊治療目的で当院に紹介受診。ルセオグリフロジン、サキサグリプチン、アトルバスタチン、ウルソデオキシコール酸などを使用していた。内科治療薬の是非について当院婦人科医からたびたび確認を取っていたが、インスリンへ変更にならなかった。その後妊娠陽性判定があり、第7週目に当院内分泌代謝内科へ転医。インスリンにて血糖コントロールを行い、妊娠後期に妊娠高血圧症候群を発症したため、第37週で帝王切開術により分娩となった。外表奇形はなかったが、出生時の体重が2118 gであったため、低出生体重児として入院となった。母親は先に退

院したが、不安を呈していた。産後ケア入院という形で再入院してもらい、LWミルク50 ml飲めるようになった時点で、母子ともに退院となった。

### 考察

児が低体重であった原因は、様々な要因が複合的に影響していると考えられ、6週目まで服薬していたことに関して、影響は不明である。当院では合併症がある女性の不妊治療を開始する際には、主治医へ妊娠の許可と使用中の薬剤についての検討を確認している。本症例では、添付文書の使用上の注意にはインスリンへの変更について記載されているが、禁忌とされていないため、近医が服用継続の判断をしたのではないかと考えられる。母親にとって、児に異常があることは精神的負担が大きく、その後の発育についても不安が残る。不妊治療という計画妊娠が可能である場合、できるだけ不安になるリスク因子は除外すべきであり、推奨される糖尿病治療について専門医でない医師へも周知が重要と考える。

### 結論

妊娠中の薬物療法について、専門でない医師、薬剤師への周知は困難であり、まずは添付文書のわかりやすい表記を各社検討する必要があると考えられる。

## 一般演題

COVID-19の患者および濃厚接触者とワクチン接種者における  
血清抗体価の検討

田中 敏博

静岡厚生病院 小児科

## 目的

新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) による感染症 (以下, COVID-19) の診断はPCR法を基本としているが, その侵淫状況を知るためには抗体価の探索も重要である. 本研究は, COVID-19の患者を中心に免疫保有状況を把握することを目的とする.

## 方法

当科で診療する自宅または宿泊施設で療養するCOVID-19の患者と濃厚接触者, および院内外の医療関係者を対象とした. 患者からは隔離期間明け早期に検体を採取した. 確保された血清検体を用いて株式会社タウンズで抗体価を測定した. 固相抗原としてSARS-CoV-2 coronavirus spikeglycoprotein S1 (以下, S1) とSARS-CoV-2 coronavirus nucleocapsid protein NP (以下, NP) のリコンビナントタンパク質 (武漢型) を使用したELISAプレートを用いて, 100倍希釈血清のIgMおよびIgG抗体価を測定した. 抗体価は, 健常人および陰性群と思われる検体の数値: -, それを明らかに上回る数値に達しているもの: +, その数値の2倍: 2+, その数値の3倍: 3+, それ以上: 4+, -と+の間の数値: ±, と表記した. 本研究は当院の倫理委員会で承認を得ている.

## 成績

患者106名 (0~70歳代), 濃厚接触者60名 (0~50歳代), 医療関係者54名 (20~60歳代) より検体を確保した. 患者検体では, NP-IgGで4+が3検体, 3+が35検体, 2+が16検体, +が22検体, ±が9検体, -が21検体. 濃厚接触者の検体では, NP-IgGで3+が3検体, 2+が1検体, +が3検体, ±が3検体, -が50検体. ワクチン未接種の医療関係者45名からの検体では, NP-IgGで2+が1検体, +が1検体, ±が3検体, -が40検体. ワクチン既接種の医療関係者9名からの検体では, S1-IgGで3+が3検体, 2+が3検体, +が3検体.

## 結論

NPに対するIgG抗体の動向が, PCR法を基本にした診断と概ね合致していた. 患者であっても抗体が陰性である場合, 濃厚接触者であっても抗体が陽性である場合が散見された. ワクチン未接種の医療関係者の抗体陽性率は濃厚接触者と同等であった. ワクチン接種者では, S1に対するIgG抗体が特異的に陽性となっていた.

《研究協力》株式会社タウンズ

## 一般演題

# 超早産児におけるドパミン投与量と感染症発症の関連についての検討

堀田 将志, 平田 克弥, 野崎 昌俊, 望月 成隆, 平野 慎也, 和田 和子

大阪母子医療センター 新生児科

### 目的

超早産児はその循環動態の不安定性からカテコラミンを使用されることも多い。ドパミンは新生児領域で最もよく使用されるカテコラミンのひとつだが、循環動態だけではなく、神経系、消化管平滑筋、インスリン分泌、糖新生など、さまざまな影響を及ぼし、炎症性サイトカインの産生や免疫系などもその一つである。超早産児において、ドパミンの循環動態以外への影響の報告は乏しく、今回、ドパミン投与量と感染症発症の関連について検討を行った。

### 方法

対象は、当院にて2009年7月から2018年12月に出生した胎週数28週未満の早産児である。新生児集中治療室滞在中の感染症発症とそれに関連する因子をカルテ情報から後方視的に収集し、感染症発症群と非発症群を比較し、コックス比例ハザードモデルを用いて解析を行った。さらにドパミン投与量の感染症発症に関するreceiver operating characteristic curve (ROC) 曲線を作成した。感染症の定義は、2008年のthe Centers for Disease Control and Prevention and National Healthcare Safety Networkの定義を用いた。

### 結果

対象児は、感染症発症群102例、非発症群156例の合計

258例であった。感染症発症に寄与する因子として、在胎週数 (hazard ratio [HR], 0.70; 95% confidence interval [CI] 0.55-0.89;  $p=0.004$ ) とドパミン総投与量 (HR, 1.04; 95% CI 1.02-1.07;  $p=0.002$ ) が有意であった。ROC曲線において、ドパミン総投与量7.271 mg/kgをカットオフとすると感度80.4%、特異度41.7%であった (area under the curve: 0.65; 95% CI 0.59-0.72)。

### 考察

これまで、動物実験においてドパミンによる炎症性サイトカイン誘導や免疫抑制の報告が、小児においてもドパミンと敗血症や術後感染との関連の報告がある。今回超早産児においても、それらの報告と同様、ドパミンと感染症発症に関連があることが明らかになった。ドパミンと同様に有意となった出生週数に関しては、既報でも遅発性感染症のリスク因子とされている。今後、多施設、前向き研究での検証が望まれる。

### 結論

多量のドパミン投与は超早産児の感染症発症を増加させる可能性があり、超早産児に対するドパミン投与量はできる限り最小限にとどめ、管理に当たっては感染症発症に注意すべきである。

---

## 一般演題

# 錠剤の粉碎及びカプセル剤の開封を伴う調剤業務の後ろ向き実態調査

大島 由規, 岡田 美香, 畦地 拓哉, 鎌部 厚美, 猿田 栞, 成井 聡美, 鈴木 桃子,  
西村 杏璃, 北田 立樹, 佐藤 邦義, 荒川隆太郎

順天堂大学医学部附属順天堂医院 薬剤部

### 背景と目的

小児医療においては、患者の状態に合わせた用法用量や投与方法に適した剤形が存在せず、錠剤の粉碎やカプセル剤の開封（以下、脱カプセル）を伴う処方が多く存在する。作業工程における調剤者の被爆や調剤時間延長に伴う患者の待ち時間増加などの問題があるが、医療現場の需要が不明なことから、製薬企業による新たな製剤開発には至らない現状がある。本研究では、順天堂大学医学部附属順天堂医院（以下、当院）における錠剤の粉碎及び脱カプセルを伴う処方の後ろ向き実態調査を行い、新規製剤開発の一助に繋げることを目的とする。

### 方法

当院で2019年1月1日～2020年8月31日までに処方された外来処方、入院処方の処方情報を調査対象とした。処方情報から、患者年齢、医薬品名、診療科、用法用量、薬剤数を抽出した。錠剤粉碎または脱カプセル調剤実施の判断は、処方箋における医師の粉碎または脱カプセル指示の記載有無を確認して行った。

### 結果

錠剤粉碎及び脱カプセルの全処方件数は17,143件（う

ち小児系診療科49%、その他診療科51%）、医薬品数は全251種類（小児系診療科115種類、その他診療科224種類）であった。また外来処方件数9132件（小児系診療科64%、その他診療科44%）、入院処方件数8011件（小児系診療科36%、その他診療科66%）であった。最も粉碎されている医薬品は、小児系診療科でタダラフィル錠（602件7%）、次いでカルベジロール錠（546件6%）であった。その他診療科ではボノプラザン錠（657件7%）、次いでエナラプリルマレイン酸塩錠（520件6%）であった。粉碎頻度が高い医薬品分類は、小児系診療科ではβ遮断薬やACE阻害薬、強心薬などの循環器用薬（3296件38.5%）であり、その他診療科は解熱鎮痛薬や抗精神病薬、抗てんかん薬などの中枢神経系用薬（2775件32%）であった。

### 考察

診療科、世代により錠剤粉碎や脱カプセル調剤される医薬品の数・種類の傾向が異なることから、臨床ニーズにより偏りがあることが示された。本研究における実態調査の結果が小児剤形を開発すべき製品検討の一助となることに期待する。

---

一般演題

## 小児における服薬アドヒアランスの向上を目的とした 単シロップの有用性の検討

谷田 繁夫, 萩原 大樹

福岡大学西新病院 薬剤部

### 目的

薬は疾患の治療手段であり、薬を服用できないことにより、疾患の重症化や入院期間の延長など患者のQOLに影響を及ぼす。そのため、服薬アドヒアランス向上は非常に重要であり、薬剤師が最も力を入れる業務の一つである。一方、小児は個人個人の個性が強く、服用方法・味の嗜好なども異なってくるため、薬を正確に服用するのは大人に比べ難しい。しかし、ジュースやアイスに混ぜたり、シロップ剤と混ぜたりすることで服薬アドヒアランスは向上するとの報告もある。今回、薬の服用を嫌がる小児に対して単シロップを処方することで服薬アドヒアランスが向上したかを検討した。

### 方法

2018年4月から2020年3月までの2年間で福岡大学西新病院（以下：当院）に入院した小児（0歳2か月～15歳）を対象とした。初回の服薬指導時に普段の粉薬の服用方法の確認し、粉薬の服用が苦手な小児には、主治医に単

シロップの処方依頼を行った。提案後の単シロップの処方確認と単シロップ使用後の服薬アドヒアランスを確認した。

### 結果

対象となった小児数は1272人であった。そのうち粉薬の服用に対して単シロップが処方された小児は202人であった。薬剤師が初回面談時に単シロップが必要だと判断した小児は125人（61.9%、125/202）であった。その125人全員に単シロップが処方された。その後、単シロップで粉薬の服用が可能になり、服薬アドヒアランスが向上した小児は120人（96.0%）であった。

### 考察

粉薬の服用が苦手な小児において、単シロップを使用することで服薬アドヒアランスの向上することが示唆された。

## 一般演題

鶏卵アレルギーの誘発リスクがあるとされる薬剤中の  
鶏卵由来タンパク質の分析法の検討羽鳥 真由<sup>1)</sup>, 八島 秀明<sup>1)</sup>, 荒木 拓也<sup>1,2)</sup>, 山本康次郎<sup>1,2)</sup>

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

## 背景・目的

鶏卵アレルギーは小児期に高頻度で見られる食物アレルギーの一つであり, その原因物質は卵白に含まれるオボアルブミン (OVA) もしくはオボムコイド (OVM) と報告されている。製造過程で鶏卵を使用した薬剤にはこれらの原因タンパク質が混入する可能性があり, 鶏卵アレルギー患者に使用した際にアレルギー反応を起こすリスクがあるとされている。添付文書上の記載では鶏卵アレルギー患者は一部の医薬品について, 禁忌もしくは慎重投与となっている。しかし, 薬剤中にアレルギーの原因タンパク質がどのぐらいの量, 混入しているかについては十分に評価されていない。従って, 鶏卵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。本研究では鶏卵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の適正使用の推進を目的に, 医薬品中に含まれる鶏卵由来タンパク質の分析法を構築し, いくつかの医薬品中の鶏卵アレルギー誘発タンパク質の分析を試みた。

## 方法

鶏卵の卵白部分を水に希釈した溶液または被検薬に対して常法により還元アルキル化処理を行い, タンパク質をトリプシンで断片化処理した。その後, 鶏卵アレルギーの原因タンパク質とされているOVAおよびOVM由来の断片化ペプチド量を解析した。ターゲットペプチドの選定には skyline software を用い, 分析には LC MS/MS (XEVO TQ MS, WATERS) を用いた。

## 結果・考察

鶏卵を水で希釈した溶液からは1000倍希釈までのサンプルにおいてOVAおよびOVMが検出された。これは被検薬1 mLあたりに卵白として約1 mgまでの混入を検出できることとなる。一方, 被検薬中の含量は検出下限未満であった。さらに, 被検薬に対して研究に用いた鶏卵1/1000個分の卵白を添加したサンプルにおいてはOVAおよびOVMが検出された。今後はOVAおよびOVMの標準品を用いた好感度かつ高精度な定量法の構築を進めていく予定である。

一般演題

小児での医薬品の適応外使用と剤形変更の経験報告  
～そこから感じる既存医薬品の小児適応の取得と  
小児用剤形・規格追加の必要性～

加藤千枝子, 甲斐 維子

神奈川県立こども医療センター 薬剤科

背景・目的

日本で承認されている医療用医薬品のうち、小児への使用に関しては添付文書に効能・効果、用法・用量が明確にされていないいわゆる適応外使用が全体の60～70%を占める。また、小児に対する用法・用量が記載されていても児の年齢や疾患により承認されている剤形のままでは服用できないことがある。今回、適応外使用や剤形変更が必要であった医薬品として先天性魚鱗癬におけるエトレチナート（チガソン®カプセル）と先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症におけるバルガンシクロビル（バリキサ®錠）について当センターでの使用経験を調剤・与薬方法の視点から報告する。

方法・結果

2011年12月から2020年6月までの間のエトレチナートとバルガンシクロビルの使用症例を後方視的に調査した。エトレチナートは、膿疱性乾癬で服用開始時の年齢が6歳7ヵ月でありカプセルで服用できた症例、先天性魚鱗癬で日齢6から服用開始した症例、膿疱性乾癬で3歳7ヵ月から服用開始した症例の3例であった。服用量が少なくカプセルでは服用できない後者2例についてはエトレチナートの催奇形性を考慮し、調剤時と与薬時の薬剤の飛散による曝露を避けるために脱カプセルは行わず簡易

懸濁法を用いていた。バルガンシクロビルは化学療法中など免疫抑制下におけるCMV感染症の予防・治療を除外すると先天性CMV感染症17例、後天性CMV感染症5例、先天性かどうか不明のCMV感染症4例の計26例であった。バルガンシクロビルは2018年12月にドライシロップが発売されるまでは450 mgの錠剤しかなく、服用量が少ない場合には剤形変更が必要であった。バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルに催奇形性、遺伝毒性及び発がん性があることが報告されているため、錠剤の粉碎は行わず簡易懸濁法を用いていた。退院後は保護者が与薬するので手技を安全かつ簡便にする工夫とシリンジ購入等の経済的負担も考慮した。

考察

製剤の剤形・規格が小児に適合していない医薬品は多く、剤形変更や簡易懸濁法を用いた場合には医薬品の特性や安定性に問題がないかの検証と調剤者・与薬者への安全性の配慮が必要になる。小児の薬物治療の有効性・安全性を確保し、調剤時・与薬時の問題を解決するためにも小児用医薬品の開発や既存の医薬品の小児適応の取得が強く望まれる。発表ではバリキサ®ドライシロップの使用経験についても報告する。



## 一般演題

小児多職種協働チームカンファレンスによる  
ポリファーマシーへの取り組み山澤 結季, 大内田奈々, 白石 由紀, 林 秀俊, 吉国 健司, 相良 優佳, 小倉 秀美,  
高橋 保彦

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 薬剤部

## 目的

近年ポリファーマシー対策が注目され、薬剤の総合的な評価及び変更の取り組みに対し薬剤総合評価調整加算、さらに2剤以上の減薬に至った場合に薬剤調整加算が算定可能となった。ポリファーマシーは単に薬剤数が多いことではなく、高齢者では薬物有害事象の増加、服薬アドヒアランスの低下等につながることで報告されている。小児においても同様にポリファーマシーは薬物有害事象発現のリスク要因となりうる。そこで今回JCHO九州病院（以下、当院）小児科では、ポリファーマシー対策として、医師・薬剤師・看護師・理学療法士による多職種協働チームカンファレンス（以下、カンファレンス）を実施したので報告する。

## 方法

調査期間は2020年7月から9月の3ヵ月間、当院をかかりつけとするレスパイト入院で、常用薬が6剤以上の患者を対象とした。その内、服薬管理者の希望があり薬剤師が薬剤調整の必要があると判断した患者についてカンファレンスを実施し、その内容について後方視的に調査した。

## 結果

対象患者14名の内、介入した患者は8名であった。介

入患者の平均年齢は11.9歳、平均薬剤数は13.8剤、退院時の平均薬剤数は11.0剤であった。全ての患者でカンファレンスによる薬剤の変更（減薬、用量変更等）があり、8名中7名に薬剤調整加算を算定した。薬剤調整から3ヵ月後・6ヵ月後の平均薬剤数はどちらも11.1剤であった。

## 考察

今回の取り組みにより改めて薬剤の効果や副作用を評価し、慢性的に処方されている薬剤を見直すことができた。また事前に服薬管理者への細かな情報の聞き取りを行い、さらに多職種でカンファレンスを行うことで、患者の幅広い情報収集が可能となり薬剤の変更につながった。薬剤調整後も薬剤数の大幅な増加なく経過したことから、カンファレンスでの薬剤変更は適切であったことが示唆される。しかし今後も患者の状態変化に合わせた定期的な薬剤の見直しは必要である。当院のようにレスパイト入院の患者を対象とすることで、小児においても積極的及び継続的にポリファーマシー対策を行うことが可能となり、薬物療法の適正化に貢献できると考えられる。今後はこの活動を継続・拡充するためにも、施設間情報連絡書や退院時薬剤情報提供書を用いるなどして保険薬局との連携も強化していきたい。

## 一般演題

# ペランパネル血中濃度高値により意識障害を認めたと考えられる1例

篠田 敦志, 宮澤 正幸, 喜古 康博

藤沢市民病院 薬局

### はじめに

ペランパネル（以下、PER）はAMPA受容体を選択的かつ非競合的に阻害し、部分発作と強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法で適応となっている。PER血中濃度の個人差は大きく、有効血中濃度は明らかになっていないが、てんかん診療ガイドライン2018では参考域の血中濃度として0.05-0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と記載されている。今回、PER血中濃度上昇により意識レベル低下が持続した症例を経験したので報告する。

### 症例

体重18 kgの6歳女児。生後4か月時にWest症候群を発症し、のちにSCN3A遺伝子変異が判明した。ACTH療法後も発作を認め、他院でバルプロ酸Na（以下、VPA）400 mg/日、クラナゼパム（以下、CZP）1.2 mg/日、ラコサミド（以下、LCM）170 mg/日、PER 6 mg/日の4剤でコントロールされていた。発熱、活気不良を主訴に当院に受診し、肺炎、気管支喘息大発作の診断で入院となった。入院時にE1-2V1M4と普段と比較し意識レベルの低下を認めた。入院後よりdI-イソプレナリン吸入、セフォタキシム注が開始となった。吸入は入院3日目に終了となり、以降は呼吸状態の悪化を認めなかった。入

院4日目にE3V2M4-5と普段の意識レベルを確認できなかったため、薬物血中濃度測定が施行された。内服1時間半後の測定でVPA 85.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CZP 0.0254  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、LCM 11.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PER 1.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血中アンモニア値98  $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、意識状態への関与が疑われPER 4 mg/日へ減量となった。抗菌薬は入院6日目に投与終了となった。入院6日目以降より徐々に意識反応や活気の回復が認められ、PERを減量したまま退院となった。

### 考察

PERはCYP3Aで代謝されるため、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等のCYP3A誘導剤との併用時において、血中濃度が低下することが知られている。本症例ではPER血中濃度に影響を与える併用薬はなく、また肝機能障害も認められなかった。前医ではPER、LCMの血中濃度測定が行われていなかったため入院前との比較が出来ず、PERの血中濃度上昇について十分な検証はできていない。しかし本症例のように、眩暈や意識レベルの低下を認めた際にはガイドライン上の推奨を鑑みPER血中濃度測定を早期に検討するべきであると考えられる。

## 一般演題

## COVID-19 病棟入院小児患者への薬剤師の指導介入

相賀 真由<sup>1)</sup>, 滝 元宏<sup>2)</sup>, 陳内 博之<sup>1)</sup>, 高橋 信<sup>1)</sup>, 五十嵐玲子<sup>1)</sup>

1) 東京都保健医療公社荏原病院 薬剤科, 2) 東京都保健医療公社荏原病院 小児科

## 背景・目的

新型コロナウイルス感染症（以下COVID-19）は2020年2月1日に感染症法上の「指定感染症」に指定され感染患者は入院が義務付けられたが、同年10月24日以降は法の改定により入院基準が緩和された。当院は日本でのCOVID-19感染患者の確認当初から入院受入れを開始して以降、感染病床数を増床し中等症以下に限定して継続して受入れを行っている。今回、COVID-19病棟に入院した小児患者について、各流行波により3期に分けて調査し、各期の特性について検討を行った。

## 対象・方法

調査期間内（入院日2020年3月から5月：第1期、7月から9月：第2期、12月から21年2月：第3期）にCOVID-19病棟に入院した患者のうち、0歳から15歳までの患者に対し、電子カルテより以下について調査を行った。

1) 患者背景 2) COVID-19 PCR検査結果, 臨床症状  
3) 家族のCOVID-19感染歴 4) 入院中の薬物治療, 退院処方 5) 薬剤師のカルテ記載内容

## 結果

全入院患者に対する小児患者の割合は第2期が最も多かったが、同時にPCR陰性での入院の割合も多かった。各期とも入院の同伴者は母親が最多だったが、第2期は

児のみの入院もあった。感染経路は第1期及び第3期は家庭内のみだが、第2期のみ保育園や塾での感染もみられた。無症状の児の割合は第2期が最も高かった。処方薬は全症例対症療法のみであり、第1期は抗アレルギー薬が最も処方頻度が高く、第2期は整腸剤、第3期は去痰薬だった。解熱剤は各期半数以上の児に対し予め処方されたが、入院中に発熱し解熱剤を使用した児は第2期に1例、第3期に2例のみであった。尚、流行初期はベッドサイドでの服薬指導を行っていなかったが、第2期の患者以降はほぼ100%服薬指導を行っており、第3期では退院指導算定割合も増えている。

## 考察

COVID-19病棟に入院する児は、養育者の入院に伴う社会的入院の者がある程度を占めていた。これは入院基準の緩和後も同様の割合だった。PCR陽性の児も各期を通して、無症状か軽症者のみで、有症であっても入院後に生じた症状は大半が上気道症状か消化器症状だった。要した薬剤に関しては、去痰薬と整腸剤、抗アレルギー薬が主であった。病棟での薬剤師の活動は標準予防策を徹底することで他疾患にて入院した児と同様に病棟業務を遂行することが可能であり、COVID-19であっても薬剤師を含め多職種によるチーム医療が可能ということが分かった。

## 一般演題

# 新生児に対するホスリボン®配合顆粒の服用方法の検討について

佐野 良輔<sup>1)</sup>, 竹田 恭子<sup>1)</sup>, 青野左知子<sup>1)</sup>, 松浦 優里<sup>1)</sup>, 宮武 未来<sup>1)</sup>, 寺山 恵子<sup>1)</sup>,  
山本 宏<sup>1)</sup>, 久保井 徹<sup>2)</sup>

1) 四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部, 2) 四国こどもとおとなの医療センター 新生児内科

### 目的

新生児、小児に散薬を服用させる際、白湯などに懸濁して服用させることがある。水溶性の低い散薬では水の温度や量により懸濁性を向上させるが、未熟児では1度に飲めるミルクの量が少ないため、散薬の服用に使用できる水分量が限られている。そのため、散薬の懸濁を難しくし、服薬準備に時間を要する。薬剤の利便性の低下は服薬コンプライアンスの低下を招くという報告がある。そこで今回当院NICU病棟で使用されている薬剤の中で懸濁に時間を要するホスリボン®配合顆粒を対象に、顆粒剤を粉砕した場合の懸濁性を検討した。

### 方法

当院に勤務する薬剤師12名を対象に、ホスリボン®配合顆粒0.3 gを白湯2 mLに懸濁させた。分包紙を開封し、分包紙内で懸濁した液をシリンジ内に充填するまでの時間を懸濁時間とした。懸濁液の重量を測定し、重量が理論値 (2.3 g) の90%未満のもの (2.07 g) については散薬の回収が不十分として除外した。ホスリボン®配合顆粒を粉砕したものも同様の方法で懸濁時間を測定し、その時間を比較した。さらに、ホスリボン®配合顆粒を粉砕したものを白湯1 mLで同様の測定を行い、白湯量の違いによる懸濁時間を比較した。有意差の検定は対応の

あるt検定で行い、有意水準を5%とした。

### 結果

ホスリボン®配合顆粒の懸濁時間の平均 (秒) は、 $137 \pm 56$ であり、粉砕調剤を行ったものでは、 $103 \pm 44$ であった。白湯1 mLでの懸濁時間の平均は $102 \pm 38$ であった。粉砕の有無による有意差は認められた ( $137 \pm 56$  vs  $103 \pm 44$ ,  $p < 0.0001$ ) が、白湯の量について有意差は認められなかった。 ( $103 \pm 44$  vs  $102 \pm 38$ ,  $p = 0.44$ )

### 考察

ホスリボン®配合顆粒を粉砕調剤することで、懸濁時間を短縮できる可能性が示唆された。白湯量による懸濁時間の比較において有意差は認められなかったことから、ホスリボン®配合顆粒を粉砕調剤したものでは少ない白湯量でも懸濁できる可能性が示唆された。今回、薬剤師を対象に検討を行ったが、シリンジの操作に不慣れた保護者では懸濁に必要な時間はさらに延長すると考える。ホスリボン®顆粒を粉砕調剤することで、懸濁に必要な時間を短縮することにより薬剤の利便性を高め、服薬コンプライアンスを向上させることができると考える。

## 一般演題

## 周産期・小児専門医療施設における AST 活動

飯野香菜子<sup>1)</sup>, 浅原 章裕<sup>1)</sup>, 岡本 裕也<sup>2)</sup>, 森永しのぶ<sup>2)</sup>, 木下 真柄<sup>3)</sup>, 野崎 昌俊<sup>3,4,5)</sup>,  
望月 千枝<sup>1)</sup>

- 1) 大阪母子医療センター 薬局, 2) 大阪母子医療センター 臨床検査部門,  
3) 大阪母子医療センター 感染管理室, 4) 大阪母子医療センター 感染症科,  
5) 大阪母子医療センター 新生児科

## 目的

大阪母子医療センターは、重篤な背景疾患や多彩な病態を合併した小児を対象とする周産期・小児専門病院であり、抗菌薬適正使用には難渋していた。2015年から感染制御チーム (ICT) による抗菌薬ラウンドを開始し、2017年に抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が設立され、抗菌薬適正使用の推進に努めてきた。2020年には感染症科が設置され、AST活動をさらに拡大している。今回、ASTの活動内容を評価し、今後の課題を検討する。

## 活動内容

ASTは医師3名、感染管理認定看護師1名 (専任)、感染制御認定薬剤師2名、臨床検査技師2名で構成され、抗菌薬ラウンドは各職種から1名で行っている。特定抗菌薬の使用が7日以上、血液/髄液培養陽性、術後感染、コンサルトのあった症例をラウンド対象とし、抗菌薬の選択や治療期間、培養検査の追加などASTで協議し、必要な場合にASTから推奨を行っている。その際、患者背景や病態を各専門領域の主治医と共有することに配慮している。術後感染予防抗菌薬については、各診療科と協議の上、セファゾリンへの統一化や内服抗菌薬の中止などを行った。また、AST主催で院内研修会を定期的に開催している。

## 方法

2017年度から2020年度におけるASTが主治医に直接

介入した件数、カルバペネム系抗菌薬のDOT (Day of Therapy) 及び緑膿菌耐性率、経口第3セフェム系抗菌薬の院内DOTの変化を調査した。

## 結果

介入件数は100件→62件→84件→190件と年々増加傾向にあった。カルバペネム系抗菌薬のDOTは18.8→13.2→12.8→15.9と、2019年度までは低下していたが2020年度には増加した。緑膿菌耐性率は19.6%→14.6%→8.7%→13.1%とDOTと同様な結果であった。経口第3セフェム系抗菌薬の院内DOTは18.9→11.5→9.6→6.2と減少した。

## 考察

AST活動を拡大したことにより介入件数は増加しており、院内の抗菌薬適正使用に貢献できていると言える。2020年度におけるカルバペネム系抗菌薬のDOTの増加は、病態に応じた治療期間の推奨が遵守されたことや、重症な免疫不全患者の増加が一因として考えられる。また、経口第3セフェム系抗菌薬のDOTの減少については、院内研修会による啓蒙や、抗菌薬ラウンドでの介入の成果だと考えられる。2021年度からは免疫不全患者にも積極的に介入しており、今後の動向に期待したい。専門領域が細分化されて治療方針が難しいことが多い小児専門病院においてもAST活動は有効である。

## 一般演題

# 川崎病治療における当院でのアスピリン服用時の工夫調査

十川 友那, 篠永 浩<sup>1)</sup>, 原田 典和<sup>1)</sup>, 加地 努<sup>1)</sup>, 濱本 諒<sup>2)</sup>, 大橋 育子<sup>2)</sup>, 佐々木 剛<sup>2)</sup>

1) 三豊総合病院 薬剤部, 2) 三豊総合病院 小児科

### 背景

川崎病とは、生後6ヶ月～6歳頃に発症しやすく、全身の血管炎を主病変とした血管炎症候群とされている。治療として、ガンマグロブリン製剤とアスピリンの併用療法が行われるが、アスピリンの苦味により拒薬を引き起こす事例もあるため、服用に関して患児一人一人に応じた工夫が必要となるケースも見られる。当院ではこれまで年齢問わずアスピリンの粉碎調剤を行い、配薬を行っていた。今回治療を行った患児の入院中における服用の工夫について調査を行ったため報告する。

### 方法

調査対象は2018年4月～2020年3月までに当院で川崎病と診断され治療を行った患児とし、電子カルテを用いて後ろ向きに調査を実施した。調査項目は服用状況の問題の有無および服用の工夫内容とし、年齢別の比較を行った。

### 結果

調査対象となった患児は生後4か月から6歳までの32名(男児15名, 女児17名)、平均年齢は1.6歳であった。服用状況に問題ありと判断された患児は14例、問題なしとされた患児は18例であった。問題ありと判断された患児は、家人から嗜好品や服用可能剤形についての聞き取り

を行い、嗜好品に混合した例はアイスに混合が4例、ヨーグルトに混合が2例、服薬補助ゼリーに混合が2例、単シロップに混合が1例、主食・副菜・デザートに混合が3例で内服継続が可能であった。嗜好品への混合は1歳未満の患児で1/10例、1歳児では3/10例、2歳児では4/5例、3歳児では2/4例、5歳児、6歳児でそれぞれ1/1例ずつ見られた。また粉碎調剤から錠剤への剤形変更で2例内服継続が可能であった。問題なしとされた患児は、粉碎されたアスピリンを少量の水で溶解し、スプーンやスポイトを使用して内服していた。

### 考察

川崎病の治療では長期間のアスピリン内服が前提となってくるため、服薬アドヒアランスの確認およびアドヒアランス向上への工夫が重要となる。今回の調査結果より、どの年齢層においても服用時に嗜好品を使用している事例が見られた。また低年齢層においても剤型変更により内服が可能になった事例も見られたため、すべてを粉碎調剤で払い出す必要性はないと思われた。年齢や生活環境により摂取できる嗜好品には限りがあるため、入院時に服用可能な剤形の聴取や嗜好品の摂取状況を確認した上で、無理のない服薬支援を行っていく必要があると考える。

## 一般演題

免疫グロブリン静注不応予測スコア高リスク川崎病患者における  
シクロスポリン A 初期併用に対する薬剤師介入例

高見 麻友, 門居 久嗣, 岡田 沙知, 遠藤 正憲

近江八幡市立総合医療センター 薬剤部

## 背景

川崎病急性期治療のガイドライン（2020年改訂版）では、旧ガイドラインに提示された急性期治療のアルゴリズムが改訂された。標準治療に加え、初期併用治療として免疫グロブリン静注（IVIG）不応予測スコア高リスク例に対しては、保険適用のあるプレドニゾロン（PSL）あるいはシクロスポリンA（CsA）の併用が推奨されている。一方で小児の症例では服薬に際し拒薬が問題となることがある。特にCsA液剤は特有の風味がある等の理由で拒薬事例があり、薬剤師の服薬指導による介入の必要性が見込まれる。今回、本ガイドラインが発行された2020年10月1日から2021年5月31日に当院小児科で川崎病と診断され、IVIG不応予測スコア高リスクでCsA液剤（5 mg/kg/日、5日間服用）の初期併用治療を行い、服薬指導による介入を行った3例を報告する。

## 症例①

1歳7ヶ月男児。第2病日に入院、川崎病と診断され、IVIG、フルルビプロフェン内服、CsA内服開始。内服開始後、服薬拒否あり。第3病日、服薬指導による介入。心エコー検査にて冠動脈病変なし。第4病日に解熱したが、再発熱あり第5病日にIVIG再投与。第6病日に解熱、第7病日にフルルビプロフェン終了、アスピリン（ASA）低用量内服に変更となり第13病日に退院。

## 症例②

4歳2ヶ月男児。第3病日に入院、第5病日に川崎病と診断され、IVIG、フルルビプロフェン内服、CsA内服開始。内服開始後、服薬拒否あり。第6病日、心エコー検査にて冠動脈病変なし。第7病日に発熱持続しておりIVIG再投与。第9病日、服薬指導による介入。追加治療としてインフリキシマブ投与。第11病日にフルルビプロフェン終了、ASA低用量内服に変更となり第14病日に退院。

## 症例③

3歳2ヶ月男児。第3病日に入院、第4病日に川崎病と診断され、IVIG、フルルビプロフェン内服、CsA内服開始となり、服薬指導による介入。心エコー検査にて冠動脈病変なし。第5病日に解熱、第10病日にフルルビプロフェン終了、ASA低用量内服に変更となり第11病日に退院。

## 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、冠動脈瘤の発生を認めなかった。今回のガイドライン改訂で示されたように、IVIG不応予測スコア高リスク例に対するCsAの初期併用療法は冠動脈瘤形成リスクを減少させると考えられた。一方でCsA液剤等による服薬拒否例があり、安定した服用のための服薬指導方法の検討が今後も必要であると考えられる。

一般演題

院内製剤であるセレン注射剤とアセレント注<sup>®</sup>の比較

岡田 沙知, 門居 久嗣, 高見 麻友, 遠藤 正憲

近江八幡市立総合医療センター 薬剤部

目的

必須微量元素の1つであるセレンは、通常の食生活では欠乏症をきたすことはない。しかし、セレンを殆ど含有していない経腸栄養剤や高カロリー輸液での長期の栄養補給によってセレン欠乏症になることが知られている。当院では血清セレン低値が認められた症例に対しセレン補充を目的に院内製剤のセレン注射剤を使用してきた。2019年、低セレン血症に対する国内初のセレン注射剤であるアセレント注<sup>®</sup>が発売され、以降当院では低セレン血症に対してアセレント注<sup>®</sup>が使用されている。今回、過去に使用してきた院内製剤のセレン注射剤とアセレント注<sup>®</sup>の使用例について調査をしたので報告する。

方法

対象は、2017年～2021年の間にセレン注射剤またはアセレント注<sup>®</sup>を使用した患者のうち、単回投与、投与中に別疾患で死亡した患者を除いた4名とした。基準値以下で投与開始となり、投与期間中に基準値に達したかを後方視的に観察した。また、セレン注射剤とアセレント注<sup>®</sup>における薬剤費、薬剤調製時間について比較した。

結果

セレン注射剤とアセレント注<sup>®</sup>の両薬剤において、投与により血清セレン値は正常値へと推移した。いずれの

症例でも静脈投与だけでなく経口投与も行われていた。また、両薬剤において副作用を認めた症例はなかった。セレン注射剤の調製に必要な亜セレン酸ナトリウムは約960円/gであり、薬剤費は約0.2円/mlであるが、院内製剤であるセレン注射剤はクラスIに分類され、原則患者に費用請求を行わない。アセレント注<sup>®</sup>は824円/mlであり、医薬品のため使用量に応じてレセプト請求を行う。また薬剤調製時間は、セレン注射剤で1年に2回程度、1回約2時間程度要していたがアセレント注<sup>®</sup>では不要となった。

考察

セレン注射剤とアセレント注<sup>®</sup>においてどちらも低セレン血症に対して効果があったと考える。また、セレン注射剤は医薬品ではなかったが、医薬品であるアセレント注<sup>®</sup>では副作用被害救済制度の利用及びレセプト請求を行うことが可能となった。また薬剤調製時間が不要となり、薬剤師の負担は大いに軽減された。現在アセレント注<sup>®</sup>は点滴静注または静脈内注射となっているが、セレン注射剤使用時より経口投与が行われており、アセレント注<sup>®</sup>においても倫理委員会を通し、経口投与が行われている。今後投与経路の適応範囲が広がることが望まれる。



## 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
49	4年(22年)11月	東京	佐々木忠徳	昭和大学薬剤部

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4年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。

石井真理子, 石川 洋一, 石崎 優子, 伊藤 秀一, 伊藤 真也  
伊藤 進, 伊藤 直樹, 入江 徹美, 勝沼 俊雄, 河田 興  
喜田 孝史, 日下 隆, 蔵谷 紀文, 見崎 知子, 小谷野耕佑  
近藤 昌敏, 庄司 健介, 瀧谷 公隆, 富家 俊弥, 中川 雅生  
中村 秀文, 平野 慎也, 松倉 誠, 宮地 泰士, 森 雅亮  
山谷 明正, 山本康次郎, 山元 俊憲

(敬称略)

以上28名

## 第49回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ

日時：2022年11月4日（金）～5日（土）

会場：昭和大学 上條記念館

〒142-0064 東京都品川区旗の台1-1-20

開催形式：現地会場（上條記念館）とWEB特設サイトを用いたハイブリッド形式

会長：佐々木 忠徳（昭和大学薬学部）

大会事務局：昭和大学薬学部内 第49回日本小児臨床薬理学会学術集会事務局

〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

運営事務局：株式会社コンベンションアカデミア

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-3 本郷UCビル4階

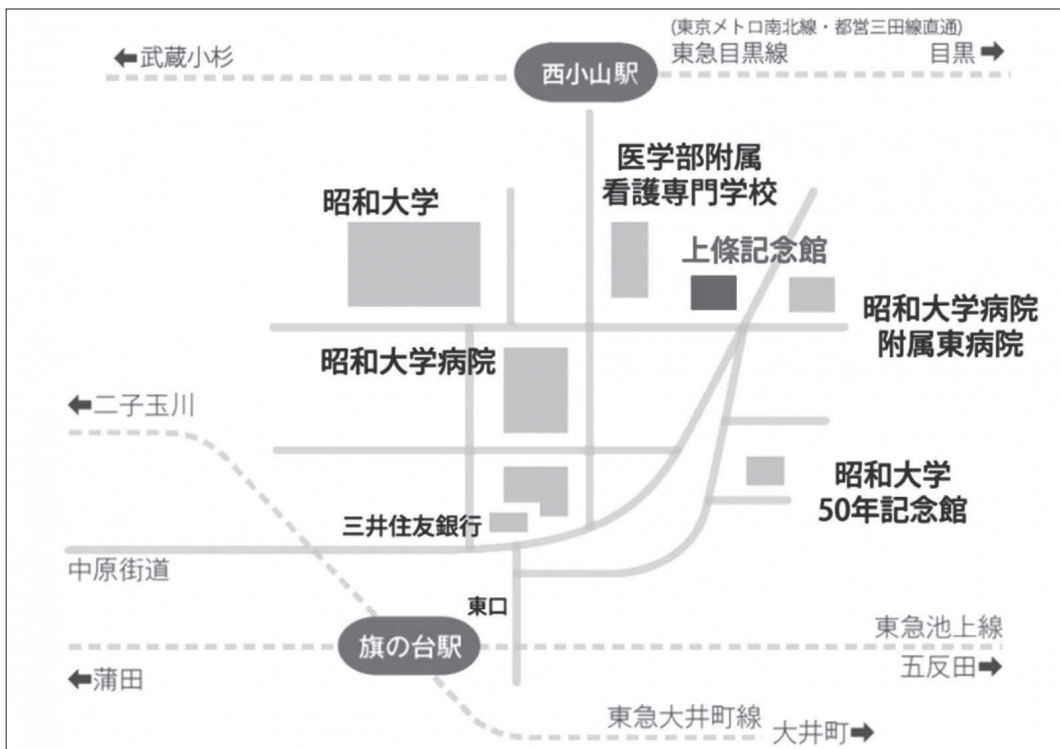
Tel 03-5805-5261 Fax 03-3815-2028

E-mail: jsdpt49@coac.co.jp

テーマ：小児医療を支える力 ～未来創発を目指した医薬品開発～

学術集会URL：<https://jsdpt49.jp/>

### 【会場案内図】



●旗の台駅（東急池上線／大井町線）から徒歩7分

●西小山駅（東急目黒線）から徒歩12分

# 日本小児臨床薬理学会会則

## (名称)

第1条 本会は、日本小児臨床薬理学会  
(JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS) と称する。

## (目的)

第2条 本会は、発達薬理学及びその関連領域の研究の進歩とその普及を図り小児の健康と福祉に寄与することを目的とする。

## (事業)

第3条 本会は、前条の目的を達成するために毎年1回、総会及び学会を開催する。  
2 日本小児臨床薬理学会雑誌を定期的に刊行する。

## (事務所)

第4条 本会の事務所は、運営委員長の指定するところに置く。  
(香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川大学医学部小児科学講座内)

## (会員の種別)

第5条 本会の会員の種別は、次のとおりとする。  
(1) 本学会で発表する者は正会員とする。正会員は、本会の目的に賛同し、所定の入会手続を行い会費を納入したものとする。  
(2) 特別会員は、本会の目的に賛同し、所定の入会手続を行い会費を納入したものとする。

## (役員)

第6条 本会には、次の役員を置く。  
(1) 会長 1人  
(2) 運営委員長 1人  
(3) 運営委員 若干人  
(4) 監事 2人  
(5) 顧問 若干人

## (学会会長)

第7条 会長は、運営委員会の推薦によって選出される。  
2 会長は、本会を代表し、総会及び学会を開催する。

(毎年、慣例なので学会会長は運営委員に推薦する。)

## (運営委員)

第8条 運営委員は、会員の中から選出される。  
2 運営委員は、運営委員会を組織し、本会の運営に関する事項を処理する。

## (運営委員長)

第9条 運営委員長は、運営委員の中から互選される。  
2 運営委員長は、必要に応じて運営委員会を招集し、その議長となり、運営委員会の業務を掌理する。

## (監事)

第10条 監事は、本会の運営と会計について監査する。

## (任期)

第11条 会長の任期は1年とし、その他の役員の任期は3年とする。ただし、再任を妨げない。

## (名誉会員)

第12条 名誉会員は、本会の趣旨に関して多大な功績のあった会員で、65歳以上に達した者はその資格を有する。運営委員及び学会員の推薦に基づき運営委員会及び総会で承認されたものとする。  
運営委員会に出席はできるが、議決権は有さない。会費は免除する。

(退会)

- 第13条 本会を退会しようとする者は、その旨を本会に申し出なければならない。
- 2 退会の際、未納の会費がある場合は、それを納入しなければならない。
  - 3 前項の場合において、未納の会費が2年以上のときは、2年分の会費を納入するものとする。

(会計)

第14条 本会の会計年度は、毎年9月1日から始まり翌年の8月31日に終わる。

(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、学会長経験者もしくは、学会運営に多大な功績があったと運営委員会が認めるものは名誉会員に、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ヵ月前までに提出し、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、令和3年11月12日から実施する。
  2. 本会則施行の日をもって平成26年10月4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24年10月5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22年11月3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13年6月18日施行の会則は廃止とする。
  6. 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。
  7. 本会の正会員の会費は年間5,000円である。
  8. 本会の特別会員の会費は年間50,000円である。
  9. 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)、謝辞、著者役割、利益相反、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: 265-272.

### 欧文献

- 2) Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Employment of vasopressin receptor antagonists in management of hyponatraemia and volume overload in some clinical conditions. J Clin Pharm Ther 2015; 40: 376-385. (雑誌名の後ろのコンマ無し)

### 単行本

- 3) 小坂樹徳. 糖尿病の診断・スクリーニングに用いられる指標とそれらの相互関係. 早藤弘 (編). 糖尿病2第3版. 日本臨牀 1997: 479-487.
- 4) 日本臨床薬理学会 (編). 臨床薬理学 第3版. 医学書院, 2011.
- 5) Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. NY: McGraw-Hill, 2006: 41-70.

### 訳書

- 6) トンプソンL, シュスター CR (著). 田所作太郎, 安東潔, 柳田知司 (訳). 行動薬理学. 岩崎学術出版社, 1972. [Thompson L, Schuster CR. Behavioral Pharmacology. Englewood Cliffs NJ: Prentice-Hall, Inc., 1968.] インターネット上の文書
- 7) 厚生労働省. 「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」の取りまとめについて.  
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k0gy.html> (accessed 2012-11-05)]

## 6. 原稿データフォーマット

電子ファイル名には著者の姓を入れる。[例] 香川 (本文), kagawa (figure)

原稿データは以下のフォーマットを推奨する。

本文ほか：マイクロソフトワード形式

表：マイクロソフトワード形式, またはマイクロソフトエクセル形式

図 (グラフ, 写真)：マイクロソフトパワーポイント形式, マイクロソフトワード形式, PDF形式 (ファイルに張り付ける際には解像度に留意)



# 大西記念小児臨床薬理学会賞

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ヵ月以内の範囲で延長できる。

## 〈2021, 2022年大西記念小児臨床薬理学会賞受賞論文〉

34巻 (2021年), 35巻 (2022年) 掲載論文の中から, 厳正なる選考の結果, 以下のとおり受賞者が決定しましたのでお知らせいたします。

### 2021年 34巻掲載

八島 秀明 (群馬大学医学部附属病院薬剤部)

「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」

### 2022年 35巻掲載

磯元 啓吾 (兵庫県立こども病院薬剤部)

「小児集中治療室におけるバンコマイシン初期投与量の適正化の取り組み」

## 〈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)
- 2021年 34巻 八島 秀明 (群馬大学医学部附属病院薬剤部)
- 2022年 35巻 磯元 啓吾 (兵庫県立こども病院薬剤部)

## 編集後記

2022年夏、3度目のマスク着用の猛暑です。大雨による被害とともに、新型コロナウイルス感染症に対応を続ける医療者の疲弊が心配です。

日本小児臨床薬理学会雑誌35巻1号を会員の皆様にお届けいたします。4編の総説、10編の原著論文を掲載しています。本号は2021年10月23、24日に平野慎也先生が会長となり開催された第48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。学術集会は会場を神戸国際会議場に移し、集会当日から会食が許されたタイミングとなり現地会場は盛況でした。会長講演やCOVID-19関連などいくつかの講演を総説として掲載しました。また、現地・Webで活発な議論・討議を経た学会発表についても、原著論文として掲載しています。

この10年余り学会として薬剤師教育に取り組んできました。資格を取得するだけでなく、さらに専門性を高めるためにも学会発表や論文執筆にチャレンジして欲しいです。一方で小児科医師への臨床薬理学・薬物療法に対する教育の必要性も強く感じています。アンサンブシンドレラとしての薬剤師の視点から医師への思いも本号には込められたと思います。

ご多忙の中、原稿のご執筆を賜りました諸先生、査読にご協力いただいた先生方、また学術集会関係者、雑誌編集にご協力いただいた方々に感謝いたします。

2022年8月 連日37度を超えるマスクの夏

河田 興

### 日本小児臨床薬理学会雑誌 第35巻第1号

発行日 2022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



## Better Health, Brighter Future


タケダは、世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献するために、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、社会的評価を向上させ、事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社  
[www.takeda.com/jp](http://www.takeda.com/jp)



KAITEKI Value for Tomorrow  
三菱ケミカルホールディングスグループ

 田辺三菱製薬

## この手で、 未来を。

感じる 描く 動かす  
創る 育てる 届ける  
そして 抱きしめる

健康で長生きできる未来を  
病とその不安を乗り越える未来を  
理想のその先にある未来を

一人ひとりの手で  
みんなの手で  
希望を信じるこの手で



田辺三菱製薬のシンボルマークは手のひらをモチーフにしています。

[www.mt-pharma.co.jp](http://www.mt-pharma.co.jp)

私たちがつくっている薬の多くは、  
ふだん接することはあまりない。  
けれどその薬があることで  
守られているふつうの暮らしが、きっとある。  
病気になってしまったとき、  
ちゃんと治療法があること。  
それはこの世界になくはない希望。  
当たり前の日々を守り抜くために、  
今日も新たなイノベーションを。

なんでもない1日を守れ。

創造で、想像を超える。



Chugai Innovation Lab

# 患者さんの Quality of Lifeの向上が 私たちの理念です。

**TEIJIN**  
Human Chemistry, Human Solutions



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

Norditropin®  
FlexPro®



ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

**ノルディトロピン®**  
**フレックスプロ® 注**

薬価基準収載

5mg

10mg

15mg

Norditropin® FlexPro®

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照下さい。



製造販売元(資料請求先)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

JP/NT/0916/0152  
2016年9月作成

**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/>



