

日本小児臨床薬理学会雑誌

第36巻

第1号

令和5年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 36 No.1

2023

巻頭言

佐々木忠徳

投稿論文

3

■ 総説

小児在宅医療における薬局薬剤師の研究活動とその意義…………… 川名三知代 …… 3

■ 原著

新生児・乳児に対するカルシウム・リン製剤の同時投与時における吸収量低下リスクの検討
…………… 櫻井 愛・他 …… 9

早産児における新生児期の医薬品添加剤によるプロピレングリコール曝露量の検討
…………… 田邊 実香・他 …… 15

新生児に使用される医薬品含有添加剤の検討—先発・後発品などの比較— …… 宮本 董・他 …… 21

新生児薬物離脱症候群に影響する薬剤の使用実態調査…………… 川田 希帆・他 …… 31

「母乳と薬相談外来」受診した女性より出生した児の新生児合併症および成長に関する実態調査
…………… 田川 菜緒・他 …… 38

「母乳と薬相談外来」相談薬剤からみた母乳哺育に関する情報提供ニーズが高い薬剤の実態調査
…………… 青木 悟・他 …… 43

小児医療情報収集システムデータベースに基づく新生児におけるデクスメトミジンの処方実態
…………… 中山 絢愛・他 …… 49

小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性と安全性の後方視的検討…………… 堀内 萌衣・他 …… 55

AMR対策アクションプラン策定前後の小児科外来での抗菌薬処方実態と
AMRに対する保護者の認識調査…………… 伊藤 彩乃・他 …… 62

眼筋型重症筋無力症に対してジスチグミンを投与した1幼児例…………… 佐藤 誠一・他 …… 69

コハク酸エステル型ステロイドによる即時型アレルギー症状を呈した小児気管支喘息の1例
…………… 伊藤 綾花・他 …… 73

小児に対する抗菌薬の適正使用に向けた調査
—カルニチン製剤投与患者へのピボキシル基含有抗菌薬の処方状況— …… 下元 茉莉・他 …… 78

デカドロン®エリキシルの服薬コンプライアンス向上に関する検討…………… 河瀬 志保・他 …… 82

低年齢小児における錠剤の処方実態調査…………… 山田 寛子・他 …… 87

6歳未満の小児における服薬実態と保護者が薬剤師に求める情報：記述的横断研究
…………… 金加 愛海・他 …… 93

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

薬薬連携を通じたアドレナリン自己注射手技獲得に対する評価	門田 亜紀・他	100
小児アトピー性皮膚炎患者におけるfinger-tip unit (FTU) を基準とした ステロイド外用剤処方量の不足：記述的横断研究	松木 史・他	107
4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者に対するラコサミド単剤療法の使用経験	村社 計寿・他	114
小児T細胞性急性リンパ性白血病治療中に運動障害を発現した症例に対する薬剤因果関係の検討	小山佐知子・他	118
酵素補充療法からシャペロン療法へ移行し、3年経過した遅発型Fabry病の1例	伊東 優哉・他	122
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啓発活動を続ける意義の考察	大山かがり・他	126
三重県下の保険薬局における小児在宅医療の受け入れに関する実態調査	中川 裕司・他	133

第49回学術集会講演記録 143

小児医療を支える力 ～未来創発を目指した医薬品開発～	佐々木忠徳	145
小児用医薬品開発促進に向けた最近の取組み	崎山美知代	151
成人先天性心疾患の現状と将来の問題点 —長期予後と心不全—	丹羽公一郎	155
持続可能な病院運営のために薬剤師ができること ～後発医薬品／バイオシミラーの導入とタスクシフティング～	小池 博文	162

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地	230
令和5年論文審査協力者への謝辞	231
第50回学術集会のお知らせ	232
会則	233
投稿規定・執筆要項	235
大西記念小児臨床薬理学会賞	238
編集後記	

[巻頭言]

第49回日本小児臨床薬理学会学術大会を開催して

2022年11月4・5日の2日間、昭和大学上條記念館において、第49回日本小児臨床薬理学会学術大会を開催いたしました。準備に当たり新型コロナウイルスは第8波の影響もあり、当初基本対面としていましたが2021年同様、対面・Web参加のハイブリッド開催という苦渋の選択となりました。参加者の皆様には久しぶりの対面、東京での開催ということもあり多くの方が期待されていたと思われ、Web参加を含め921名の方に参加していただくことができました。今回のメインテーマは「小児医療を支える力」とさせていただきましたので、正に多くの方々に支えられ無事終えることができました。ここに改めて参加者並びにご指導ご協力いただいた全ての皆様に心より感謝申し上げます。

今回のメインテーマに加えサブタイトルとして“未来創発を目指した医薬品開発”といたしました。そのための産官学の協働をコンセプトに各領域の演者の講演・シンポジウムを企画いたしました。この学術大会を通して、わが国における小児医療の抱える問題や取り組むべき課題などが議論され、これからの方向性を少しでも見いだせたのではないかと思います。現在は医薬品の安定供給問題、薬価制度の在り方など問題が山積ではありますが、少子高齢化を抱えるわが国において、第8次医療計画や子ども・子育て支援などの政策も推進されており、わが国を支える多くの子どもたちに質の高い医療体制の構築や適応拡大、医療上必要な医薬品の供給を含む医薬品開発に向け、本学会の益々の発展することを祈念しています。

第49回日本小児臨床薬理学会学術集会

会長 佐々木忠徳

[総 説]

小児在宅医療における薬局薬剤師の研究活動とその意義

川名三知代

ココカラファイン薬局砧店

Research activities and their significance of community pharmacists
in home care medicine for children

Michiyo Kawana

Cocokarafine Pharmacy Kinuta

1. はじめに

医療技術は疾患ごとに専門化されることで高度に発展し、細やかな用量調節を要する医薬品も増え、薬剤師にも高度な専門性が求められている。一方で、治癒困難な患者は多くの疾患を抱えたまま療養の場を病院から在宅へと移し、在宅医療の現場では複数の専門的な知識のみならず、社会制度・死生学・倫理学・宗教学などの人文科学の知識も含めて総動員しなければならない多くの問題に直面する。そしてそれらを医師や看護師だけではなく、介護・福祉・教育・行政などの多様な専門家が関わる多職種連携の中で解決へと導いていかねばならない。

本稿では、小児在宅医療の現場にて、薬剤師が患児や家族のために専門的な知識を使って実践的課題に対応していく姿を示し、薬学研究における薬局薬剤師の研究活動のあり方や研究能力の考察を試みるが、この試みの学術的基盤として、まず、東京大学名誉教授の山脇直司編著の文献^{1,2)}の中から引用しながら、知識を使いこなす「統合知」や「教養」「リベラルアーツ」とは何かを述べておく。

『諸科学は、それが他の学問とどのような関連をもつのか、それが社会にとっていかなる意味をもつのかといった問いを欠いたまま、タコツボ的な専門主義の度合いを強めている。しかし他方、科学・技術が加速度的に進展する現代社会は、タコツボ的な専門知だけでは扱いきれない多くの諸問題を生み出しており、専門主義を超えた統合知を要求している』¹⁾

『教養教育というと、専門教育を学ぶ前に広く学問を俯瞰するものと捉える人が多い。しかし、専門教育と教養教育の関係は、それほど簡単なものではない。専門を学んでこそ可能になる教養教育が現実存在する。それは、自らの学問を他者に説明し、別の専門教育を受けた

他者と協力するといった能力を鍛える教育である』²⁾

『リベラルアーツが元来古代ギリシャに源流を有する考え方にもとづき、人間が奴隷ではなく自立した存在であるために必要とされる学問を意味していた……現代の人間は自由であると思われているが、実はさまざまな制約がある。人間を種々の拘束や制約から解き放って自由にするための知識や芸芸がリベラルアーツである』²⁾

振り返ってみると、「小児在宅医療における薬剤師の役割を、同職種や他職種にどのように伝えていけば良いのだろうか？」これが、筆者のクリニカルクエストだったのかもしれない。その役割とは、他の職種から求められて応じる役割ではなく、薬剤師の専門性に基づいて自立的に判断し、自ら他者に提示して得られる役割である。そのような役割や連携といった目に見えないものを書き残しておきたくて症例報告を書いていることを、6年制薬学ガイド³⁾の取材で話したところ、その記事に次のようなコメントが添えられた。

『医療現場には、さまざまな価値観や経験があります。そうした暗黙知と言われるようなものは、誰にもわかる情報として確立していないものも多く、それを書き出して共有していく。これもサイエンスであり研究です。(自治医科大学学長 元東京大学医学部附属病院院長 永井良三)』³⁾

つまり、患者との関わりの中で、薬剤師が何を考え、どのように行動したかを意識して症例報告を書くことは、薬剤師の暗黙知を書き出して共有していく研究となるのだろう。

2. 症例報告 1：小児在宅医療における散剤調剤の課題：小児用製剤開発に向けた提言⁴⁾

その研究の1つが、第45回日本小児臨床薬理学会学術集会で最優秀演題賞をいただいた内容をまとめた論文である。この論文では、分包が必要な内服薬が14種類処方されている難治性てんかんの4歳の患児の処方薬(図1. A)を、服用時点ごとにまとめてホチキスでとめて提供する薬学管理(図1. B)を紹介した。この患児は、気管切開とEDチューブの医療的ケアを必要とし、筋緊張が強く、筋弛緩薬でその痛みを緩和していた。しかし、筋弛緩薬には小児用製剤がないので、薬剤師は成人用の製剤を加工して、薬用量調節に対応する。患児のEDチューブは6 Fr. (外径約2 mm) しかないが1 m前後の長さがあり、このチューブが一度詰まってしまうと、自宅では交換できず、栄養や水分補給ができなくなり、救急搬送となりかねない。そのため、ダントロレンカプセルをカプセルごと粉碎してカプセルの破片がチューブに詰まる可能性を考慮し、1つひとつカプセルを外して中身を取り出して調剤する。チザニジンは作用時間が短く、筋緊張が強い時は定時より前倒しで注入することもあるため、他の処方薬とは混合せずに別包にする。14種類の内服薬の服用タイミングは1日4回あり、服用時点もさまざままで、家族が間違わずに投与できるように、散剤の薬包を服用時点ごとに仕分けしたうえでホチキスどめをする。このように薬剤師は、患児の疾患や病態・薬物動態・製剤学・医療機器の性状・トラブルが招くリスク・薬を管理する家族の負担や生活等を総合的に判断して調剤設計を行い、患者あるいは家族・処方医へ提案、了解を得て薬剤を調製し、自宅で医薬品を安全かつ円滑に使用できるように形態を工夫したうえで提供していることを示すこ

とができた。

また、成人用製剤は小児用製剤と比べて高用量であるため、成人用製剤を小児用へ加工する際は微量の調剤となりがちである。とくに安全域が狭く厳密に投与量を管理する必要があるハイリスク薬では、わずかな誤差が患児の体調に影響を与えかねず、加工した粉体の工学的性質を理解したうえで慎重に調剤機器を操作している。薬剤師が行う自家製剤は、個々の患者に対して薬価基準に収載されている医薬品では対応できない場合に、薬理学や製剤学等の知識に基づいた技術工夫を用いて、既存の医薬品を再製剤化して提供することで、小児用製剤が十分に開発されないという社会の課題に対応していることを、あらためて提示した。

3. 症例報告 2：小児在宅中心静脈栄養療法における薬剤師の役割⁵⁾

もう1つの症例報告は、小児在宅中心静脈栄養療法における薬剤師の役割に関するものである。小児医療の進歩により重症腸疾患をもつ患児も中心静脈栄養で成長できるようになった。しかし、細やかな薬用量調節を伴う小児の在宅中心静脈栄養療法に対応できる地域の保険薬局(以下、薬局)は極めて限られる。この研究は、中心静脈栄養療法の患児への対応について、成育医療のナショナルセンターである国立成育医療研究センター(以下、成育)の病院薬剤師の調整能力および所属機関の枠組みを超えた研究会活動が、安全・円滑に小児在宅医療を推進できる事実および地域医療にもたらす新しい価値を薬局薬剤師の立場で検証したものである。

在宅患者訪問薬剤管理指導は中心静脈栄養療法では週2回まで認められてはいるが、薬局で輸液を無菌調剤し



文献4) より引用して改変

図1 在宅患者訪問薬剤管理指導の実際

た後に患家にて投与するまで、病院内で投与する場合より長期間の保存となるため、薬局での無菌調剤では薬液汚染のリスクに対してより一層の注意を払う必要がある。また、無菌調剤設備は薬局によってさまざまであり、中心静脈栄養療法の処方に適う無菌調剤設備やその管理・運用方法の適否の判断、患児や家族の状況に応じた訪問薬剤管理指導計画の策定は、個々に臨機応変に判断して対応していくこととなる。成育の病院薬剤師と薬局薬剤師は、患児の在宅移行の際に処方を引き継ぐにあたり、退院前から連携して退院時処方を整理し、トラブル対応では、病院薬剤師と薬局薬剤師が協力して当面の対策を考え（図2）、薬局薬剤師は母親の不安に寄り添い、病院薬剤師は根本的解決に向けてメーカーに各種提案を行っていた。

また、この論文にて報告したりハビックス®K1号輸液の包装変更起因する液漏れ事例を検討した時点では、より多くの患児が使用するリハビックス®K2号輸液の同様の包装変更を数ヶ月後に控えていた。病院薬剤師がより広範囲へ及ぶ影響を予想したうえで調整能力を発揮し、リハビックス®K2号輸液の包装変更前にメーカーより当該輸液を使用する各病院・各薬局へ液漏れ対策を周知できた意義は大きい。その後、この事例研究をきっかけに、リハビックス®K1号・K2号輸液は、より改善された製品へと包装変更されており、現場の薬剤師の研究が、より使いやすい小児用製剤開発へ向けたエビデンスとなり得ることを示すこともできた。

4. 実態調査：医療的ケア児に対する薬学的ケアの実態および薬剤師の役割の考察⁶⁾

このような論文を書いてきたことがきっかけで、小児在宅医療の対象となる医療的ケア児の薬学的ケアについ

て全国的な実態調査を実施する機会が得られた。日本薬剤師会による医療的ケア児に対する薬学的ケアの実態調査は、医療的ケア児に対する薬学的ケアの全体像把握を目的とした抽出調査ではあるものの、全国42都道府県の207薬局からの回答より、全国各地で医療的ケア児に対する院外処方箋が発行され、薬局では幅広い年齢層の医療的ケア児に対応していることがわかった。その薬学的ケアは薬剤師の訪問と直結するものではないが、重症度が高い場合に在宅患者訪問薬剤管理指導のニーズが高いことも示された。

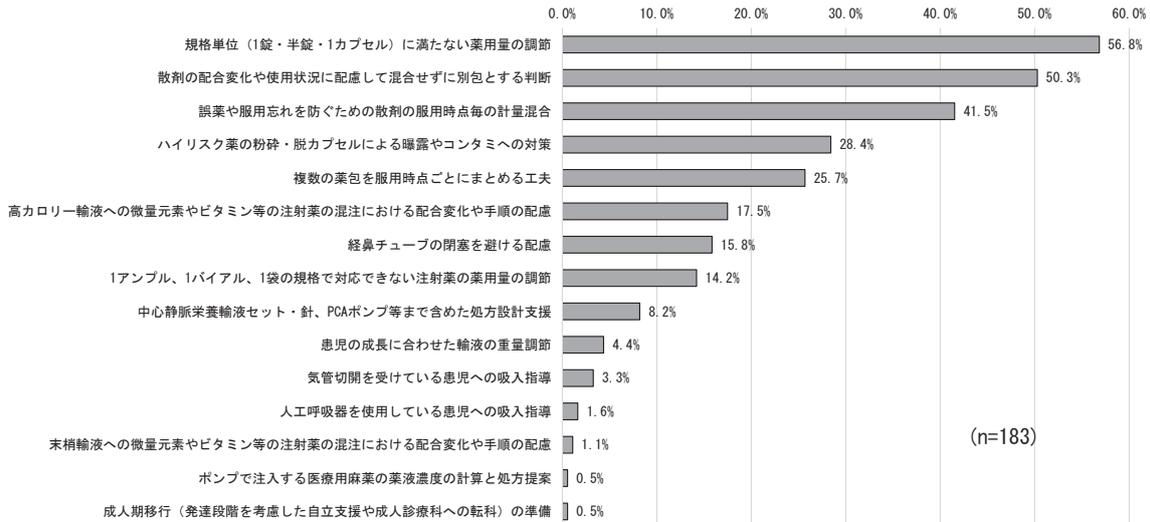
処方患者に提供する際の工夫（図3）については、「規格単位に満たない薬用量の調節」の回答割合が半数を超えており、「ハイリスク薬の粉碎・脱カプセルによる曝露やコンタミへの対応」の選択割合が高かったことから、薬剤師の製剤加工が医療的ケア児の薬物療法を支えていることが示された。また、「誤薬や服用忘れを防ぐための散剤の服用時点ごとの計量混合」や「複数の薬包を服用時点ごとにまとめる工夫」は家族による服薬管理の負担を軽減する薬学的ケアといえる。この研究から得られた「処方を患児に提供する際の工夫」を、医療的ケア児に対する薬学的ケアの具体例であるとした。

それらの薬学的ケアを行うにあたって連携した状況は、受診医療機関の主治医（27.9%）および訪問診療・往診を行う医師（27.9%）との連携を選択する割合が高く、病院薬剤部（26.8%）と訪問看護師（15.3%）との連携がそれに続く。医療的ケア別にみると（表1）、人工呼吸器管理の患児では訪問診療の医師との連携が強くみられる一方で、中心静脈栄養療法では受診医療機関の薬剤部や主治医との連携が強く、退院時カンファレンスへ参加する機会も多いことがわかった。



文献5) より転載

図2 ①③当面の対策および②負荷試験の様子（写真②はメーカー提供）



文献6) より転載

図3 処方患児に提供の際に薬剤師が工夫している行為 (複数回答)

表1 医療的ケア別の薬学的ケアを行う際の連携先

医療的ケア (人数)	退院時カンファレンス	病棟の薬剤師	訪問看護師	訪問診療・往診を行う医師	受診医療機関の主治医	受診医療機関の医療連携室	相談支援専門員
中心静脈栄養 (38)	47%	63%	39%	21%	58%	34%	11%
人工呼吸器 (38)	18%	24%	21%	66%	24%	13%	5%
TPPV (22)	18%	23%	18%	77%	18%	14%	5%
NPPV (16)	19%	25%	25%	50%	31%	13%	6%
経管投薬 (54)	11%	17%	11%	37%	11%	6%	6%
気管切開 (48)	17%	21%	17%	45%	19%	10%	21%
気管切開のみ (26)	15%	19%	15%	35%	31%	8%	0%

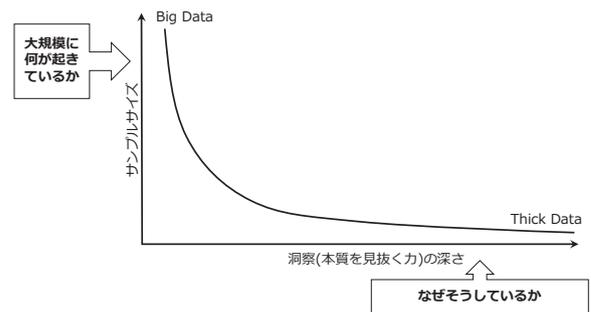
注) グレーのセルは回答割合が50%以上の連携先を示す。

文献6) より転載

5. 事例研究から得られる本質を見抜く知見

この全国規模の実態調査を通じて、症例報告の大切さをあらためて感じた。規模の大きい定量的なデータは、大規模に何が起きているかを知るには良い方法だが、数値で示せない「今後の可能性」につながるデータを見逃してしまうことが少なくない⁷⁾。上述の実態調査を度数で分析すれば、中心静脈栄養療法の薬学的ケアは、経管投薬の薬学的ケアより下位であるため、分析を単純な集計 (図3) にとどめていれば潜在的なニーズに気づかなかった可能性はあるだろう。また、中心静脈栄養療法の患児の薬学的ケアにおいて病棟の薬剤師との連携が強いことは示されたが、病棟薬剤師と薬局薬剤師が「どのように」連携しているかの詳細を知ることは難しい。

一方で、上述の症例報告²⁾からは、その領域において薬剤師の専門性が発揮され、病棟薬剤師と薬局薬剤師が協力して在宅移行を支えており、小児在宅医療に関わる薬剤師にとって在宅中心静脈栄養療法への対応が重要事項⁸⁾ であることも理解できる。このように規模の大きい



文献7) を参考に作成

図4 サンプルサイズと洞察の深さ

定量的なデータでは拾い上げることができない事象を、症例報告のような定性的なThick Dataで補うことで (図4)、人間的な洞察が加わった精度の高い判断が可能になると考えられる。

自然科学を基盤とする医学研究においては、症例報告は学術活動としては「もっとも弱いエビデンス・レベル」と位置付けられ、信頼性は低いと考える。だが最近私たちが経験した新型コロナウイルス感染症パンデミックでは、人類にとって未知の感染症に対して、世界各国の臨床現場の最前線から次々と寄せられる症例報告が集積・分析され、世界中で共有されていく様を目の当たりにした。症例報告は、新たな事象を理解するための最初のエビデンスとなり、高いエビデンスが得られない状況下での臨床判断に多くの示唆を与えてくれる。

そして、症例報告が社会的な事象や人々の関わりといった社会的な側面の考察を含む場合、それは社会科学の考え方⁹⁾では事例研究（図5）になり得る。

研究・論文とは、研究者が自ら設けた問いに対して、研究者自身が答えていく形式にあてはめて有益な情報を世の中に残す作業である。研究者が自ら設ける問いには、what = 何を / where = どこで / who = 誰が / why = なぜ / how = どのように / how many/much = どれだけのタイプがある。注目する事象を研究者が制御（介入 / 操作）できる場合は、実験によってその事象が「どのように」「なぜ」起こるのか検証できるだろう。しかし私たち薬局の薬剤師が取り扱う事象は、それを制御できない場合が多く、他のリサーチデザインを考える必要がある。事象の全体像や現状把握のために広範囲に行うサーベイ系のリサーチデザインは、ある一時点において「誰が」「何が」「どこで」「どれだけ」起こっているのか調査するのに適しているが、「どのように」「なぜ」を知るには不向きである。一方で事例研究は「どのように」や「なぜ」を問う研究に適したリサーチデザインである。

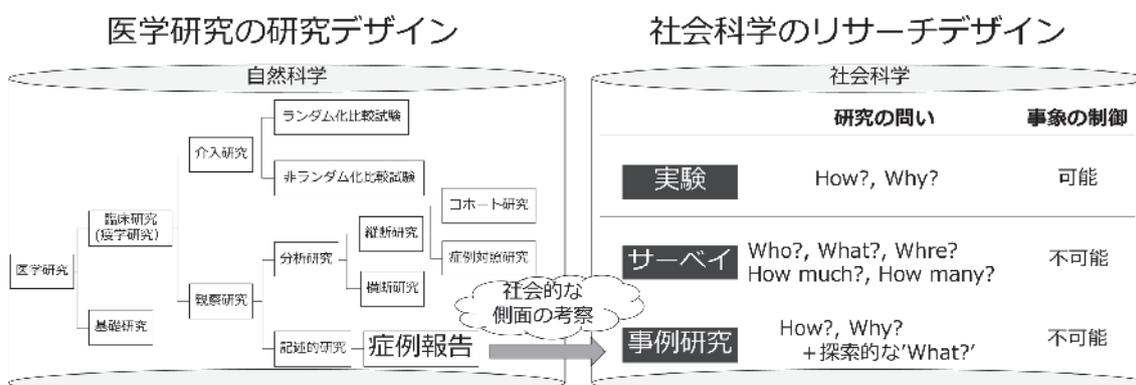
自ら設けた問いのタイプに適した研究デザインやリサーチデザインを選ぶことは、研究を進めるうえで、とても重要なことである。

6. 薬局薬剤師による研究活動の発展のために

筆者は質的研究⁸⁾を通じて社会科学のリサーチデザインの考え方を学んだことで、測定可能なものを測定不可能なものよりも重視するという定量化バイアス⁷⁾にとらわれることなく自由に考えられるようになった。暗黙知という考え方に触発されて人文科学の文献^{1, 2, 10)}を調べ、古来より哲学者たちが論じてきた「知」のあり様を知ることで、学問全体を俯瞰して考えるようになった。冒頭で述べた「教養」「統合知」「リベラルアーツ」にはさまざまな解釈があり、時代に応じたさまざまな定義が議論されているが、筆者が一連の小児在宅医療における薬剤師の役割研究を経験して得たイメージを図6に示す。つまり、学問領域を自由に横断的に俯瞰・融合する技術が「リベラルアーツ」であり¹⁰⁾、これが自在にできる能力を「教養」と呼び、それは溢れかえる専門知識から「統合知」を生み出す力なのだろう。

では、薬学はと考えると、薬学は創薬・製薬を原点とし、「いかなる学問であるか」という問いを繰り返しながら、有機化学、生物化学、物理化学の基礎学の上に応用学を築き、総合科学として発展してきた¹¹⁾。医薬分業が進展するにつれ、薬学は社会的視点をもつようになった。2015年には患者のための薬局ビジョン¹²⁾が策定され、薬局・薬剤師の業務は、薬剤の調製などの対物中心の業務から、患者・住民との関わり度の高い対人業務へとシフトを図ることが盛り込まれた。近年の在宅医療の推進に伴い、薬学研究もまた、地域社会の中での患者と家族の生活像に目を向け、さまざまな手法を取り入れながら図6の左から右にむかって社会適応させていかなければならないのだろう。

地域へ溶け込んだ薬剤師が、街の科学者の視点を活かし、自ら情報を集めて、医療現場の価値観や経験を研究して共有していこう。薬学や薬剤師が社会のニーズに応じていく姿を明確にすることは、患児や家族をとりまく



文献9) を参考に作成

図5 医学研究の研究デザインと社会科学のリサーチデザイン

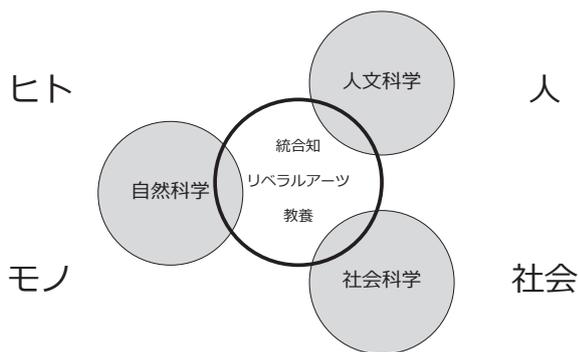


図6 薬局薬剤師による薬学研究の社会適応のために必要な能力

環境を改善する力になるはずである¹³⁾。

利益相反

筆者は本論文に関連して開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 山脇直司. はじめに ―本書の企図と構成. 山脇直司 (編). 教養教育と統合知. 東京大学出版会, 2018 ; p. i-vii.
- 2) 藤垣裕子. 後期教養教育と統合学 ―リベラルアーツと知の統合. 山脇直司 (編). 教養教育と統合知. 東京大学出版会, 2018 ; p.57-76.
- 3) 日本私立薬科大学協会. 6年制薬学ガイド2019. エニイクリエティブ, 2018 ; p.10-11. [https://www.anycr.net/_files/ugd/39d8af_a78073fdc13946ddb9fff3627709f51c.pdf (accessed 2023-03-26)]
- 4) 川名三知代, 初田 稔, 瀬高園子, 廣原正宜, 串田一樹, 石

- 川洋一. 小児在宅医療における散剤調剤の課題：小児用製剤開発に向けた提言. 日小児臨床薬理学会誌 2020 ; 32 : 21-27.
- 5) 川名三知代, 徳永秀美, 初田 稔, 廣原正宜, 串田一樹, 石川洋一. 小児在宅中心静脈栄養療法における薬剤師の役割. 日小児臨床薬理学会誌 2018 ; 30 : 42-47.
- 6) 川名三知代, 大場延浩, 高橋正夫, 他. 医療的ケア児に対する薬学的ケアの実態および薬剤師の役割の考察. 日薬師会誌 2022 ; 74 : 19-28.
- 7) Wang T. The human insights missing from big data. TEDxCambridge. [https://www.ted.com/talks/tricia_wang_the_human_insights_missing_from_big_data/transcript (accessed 2023-03-26)]
- 8) 川名三知代, 砂見緩子, 岸本成史, 渡邊真知子. 小児在宅医療における薬剤師の実践モデルの構築の試み. 薬誌 2023 ; 143 : 281-295.
- 9) 野村 康. 社会科学の考え方. 名古屋大学出版会, 2017 ; p.43-46.
- 10) 藤垣裕子. 技術知と社会知の統合 ―専門家のための教養教育としてのSTS. 山脇直司 (編). 科学・技術と社会倫理. 東京大学出版会, 2015 ; p.137-153.
- 11) 西川 隆. 東京帝国大学医学部薬学科. 薬事日報社, 2020.
- 12) 厚生労働省. 患者のための薬局ビジョン ～「門前」から「かかりつけ」, そして「地域」へ～. 2015年10月. [https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/vision_1.pdf (accessed 2023-03-26)]
- 13) 川名三知代. 薬局薬剤師の臨床研究が医療現場に与える影響 ～街の科学者の視点が, 患者を取り巻く環境を改善する～. 薬誌 2022 ; 142 : 219-224.

[原 著]

新生児・乳児に対するカルシウム・リン製剤の 同時投与時における吸収量低下リスクの検討

櫻井 愛¹⁾, 高田 龍平¹⁾, 雨宮 貴洋¹⁾, 垣内 五月²⁾, 高橋 尚人²⁾, 鈴木 洋史¹⁾

1) 東京大学医学部附属病院薬剤部

2) 同・小児・新生児集中治療部

Research on the risk of reduced absorption of co-administered calcium and phosphorus in neonates and infants

Ai Sakurai¹⁾, Tappei Takada¹⁾, Takahiro Amemiya¹⁾, Satsuki Kakiuchi¹⁾, Naoto Takahashi²⁾ and Hiroshi Suzuki¹⁾

1) Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital

2) Department of Pediatric and Neonatal Intensive Care, The University of Tokyo Hospital

要旨

未熟児骨減少症に対して用いられる経口用カルシウム (Ca) 製剤とリン (P) 製剤に関して、両剤を同時刻に投与した際の吸収量低下リスクを評価した。両剤を2時間以上ずらして投与した群では、併用開始前後で平均血清Ca値および血清P値の有意な変動は認められなかった。一方、同時刻投与群における平均血清Ca値は、併用開始前と比較して併用開始後に有意に低下 ($p=0.037$) していることが明らかとなり、平均血清P値も同様の結果であった ($p=0.022$)。体重に着目してさらなる解析を行った結果、併用開始時の体重が2500 g以下の同時刻投与群の患児において、併用後の平均血清Ca値が有意に低下していることが判明した ($p=0.016$)。以上の結果から、経口Ca製剤と経口P製剤を同時投与する場合には、併用開始時の体重を考慮すること、とくに体重が2500 g以下の場合には血清Ca・P検査の測定頻度を増やし、慎重にモニターすることが重要であると考えられた。

キーワード：未熟児骨減少症，未熟児くる病，低出生体重児，薬物間相互作用

緒 言

未熟児骨減少症は低出生体重児に認められる骨代謝異常で、主な原因はカルシウム (Ca) やリン (P) の不足である。未熟児骨減少症患児は母体から十分なCaとPの供給がされる前に出生するため、骨が脆弱化し、骨折や成長障害等の誘因となることから、CaとPを用いた治療を早期に開始することが必要となる¹⁾。

東京大学医学部附属病院 (以下、当院) の新生児集中

治療室 (NICU) や新生児治療回復室 (GCU) では、未熟児骨減少症の予防・治療として、出生直後はCaとPを点滴により投与し、状態が安定した後は、経口でCaとPを投与している。CaとPを経口で同時に投与した場合、吸収性の悪いリン酸カルシウムが生成しやすいことが知られているため²⁾、当院では、CaとPの相互作用の予防を目的として、Ca製剤とP製剤を2時間以上の間隔を空けて投与を行ってきた。また、経口Ca製剤および経口P製剤は両剤とも1日の投与量を複数回に分割することが添付文書上で推奨されているため^{3,4)}、当院では両剤ともに複数回に分けて投与を行っていた。

ところが、退院後も同様に2時間以上の間隔を空けて両剤の投与を複数回行った場合、投与回数が非常に多くなることから、保育者から薬剤投与の負担が大きいという訴えがあった。そこで、2014年から、血清Ca値およびP値が安定しない一部の超低出生体重児を除いて、医師の判断に基づき両剤の同時投与を可能とする運用に変更した。

しかしながら、低出生体重児において、Ca製剤とP製剤を同時に投与した際の両薬剤の吸収量低下を評価した報告はないため、両薬剤の併用がどの程度吸収量低下に影響するかは不明である。そこで本研究では、同時投与時におけるCaとPの吸収量低下リスクの高い患児をあらかじめ見つけることが未熟児骨減少症予防・治療を成功させるために重要であると考え、当院のNICU・GCUにおける経口Ca製剤と経口P製剤併用患児を抽出し、患児情報や臨床検査値を用いてCa・Pの吸収量低下リスクの高い患児を同定することを目的とした。

対象と方法

1. 対象期間および対象患児

2014年5月から2021年1月までに当院NICUおよびGCUに入院し、経口Ca製剤として乳酸カルシウム[®]を、経口P製剤としてホスリボン[®]を併用開始した患児を後ろ視的に抽出し、両剤の投与時間を2時間以上ずらして投与した患児（以下、別時刻群）と同時刻に投与した患児（以下、同時刻群）に群分けを行った。

2. 調査項目

両群において併用観察期間、在胎週数、併用開始時日齢、併用終了時日齢、出生体重、併用開始時体重、出生身長、在胎不当過小児（SGA）の有無の比較を行った。また、CaやPの吸収に関連する情報として、Ca製剤投与量とP製剤投与量（併用期間中の総投与量を投与期間と体重で除した値）、投与Ca量／投与P量比、ビタミンD（アルファロール[®]）投与量、母乳使用患児数・強化母乳使用患児数および骨代謝に関連する検査値（血清Ca・血清P・ALP・I-PTH・尿Ca/Cre比・%TRP）に関して、両群間で比較を行った。血清Ca値に関してはAlb値で補正した値を用いた。検査値に関しては、Ca製剤とP製剤の併用による検査値の変化量に関して比較検討した。なお、基本的には併用開始時および終了時と同日の検査値を用いて評価を行ったが、併用開始時および終了時と検査日が異なる場合には、直近の検査日の検査値を用いることとした。

統計

統計学的検討にはMicrosoft社のExcel[®]を使用し、併用前後の検査値比較にはpaired-t test、2群間の検定にはStudent's-t test、3群間の検定にはKruskal-Wallis testを用いて、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

3. 倫理的配慮

本研究は、東京大学医学部倫理委員会〔承認番号2529-(13)〕の承認を得た後に、オプトアウト方式で患児情報の収集を行った。得られた患児情報を匿名化し、東京大学医学部倫理委員会が定める倫理指針を遵守して解析を行った。

結果

カルテ情報を基に調査した結果、対象期間内にCa製剤とP製剤を併用していた患児は87例であった（図1）。別時刻群患児は48例（男児26例、女児22例）、同時刻患児は23例（男児14例、女児9例）であった。両群に同一患児が5例含まれていたが、本研究の症例数を考慮して、同一患児を除外対象とはせずに調査を行った。また、併用投与を継続している段階で退院となり、併用後に調査対象としている検査値の測定を一度も行っていない患児については除外患児とし、87例中21例が該当した。

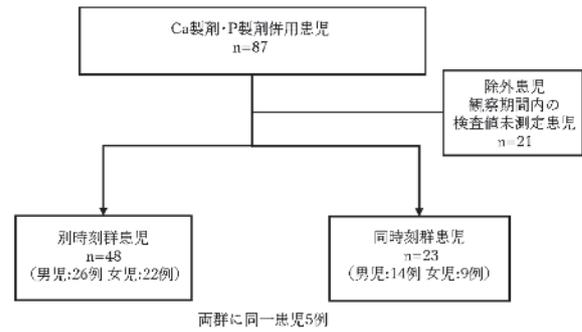


図1 対象患児群抽出フロー

患児背景情報に関しては、両群におけるパラメータの平均値±標準偏差を表1に示した。併用開始時の体重が別時刻群で 2072 ± 503 g、同時刻群で 2404 ± 375 gであり、同時刻群で有意に低かった（ $p = 0.003$ ）。その他の患児背景および併用開始前の調査対象検査値に関しては有意差は認められなかった。

CaとPの挙動に影響を与える可能性のある検査値であるALP、I-PTH、尿中Ca/Cre比、%TRPに関して、両群におけるCa製剤とP製剤の併用開始前後の比較を行った結果、有意差は認められなかった（表2）。

表2および図2においては、別時刻群と同時刻群それぞれの血清Ca・P値の変動を示した。併用前の検査値で併用後の検査値を除いた相対比を倍率変化（以下、fold change）として表した結果、別時刻群における平均血清Ca値には、併用開始前後で有意な変化は認められなかった（併用前：10.29 mg/dL、併用後：10.41 mg/dL、fold change：1.015）。同様に、別時刻群における平均血清P値においても、併用開始前後の有意な変化は認められなかった（併用前：6.12 mg/dL、併用後：6.29 mg/dL、fold change：1.040）。一方、同時刻群における平均血清Ca値は、併用開始前と比較して併用開始後に有意に低下（ $p = 0.037$ ）していることが明らかとなった（併用前：10.31 mg/dL、併用後：10.07 mg/dL、fold change：0.978）。また、同時刻群における平均血清P値も同様に、併用開始前と比較して併用開始後に有意に低下（ $p = 0.022$ ）していることが認められた（併用前：6.34 mg/dL、併用後：5.89 mg/dL、fold change：0.934）。さらに、fold changeに関しても両群とも併用前後で比較を行ったが、平均血清Ca値・P値と同様に、別時刻群では併用後に有意な変化がなく（fold change of Ca $p = 0.150$, fold change of P $p = 0.183$ ）、同時刻群で併用後に有意に低下した（fold change of Ca $p = 0.049$, fold change of P $p = 0.028$ ）（図2）。

別時刻群と同時刻群の間で併用開始時の患児体重に有意差があったことから、体重がCaとPの吸収量低下リスクとなる可能性を考慮して、両群で患児を併用開始時の

表1 Ca製剤とP製剤の併用患児背景

	別時刻群患児	同時刻群患児	p-value
症例数	48 (男児:26例 女児:22例)	23 (男児:14例 女児:9例)	—
併用観察期間(日)	23.5±15.3	18.1±18.8	0.237
在胎週数(週)	27.1±3.1	27.0±2.8	0.895
併用開始時日齢(日)	76.9±36.0	87.0±41.7	0.323
併用終了時日齢(日)	99.4±37.6	104.1±43.7	0.658
出生体重(g)	795.2±334.2	868.0±366.2	0.425
併用開始時体重(g)	2072±503	2404±375	0.003*
出生身長(cm)	32.3±4.5	32.8±4.7	0.681
SGA患児	20例(42%)	8例(35%)	—
Ca製剤投与量(mg/kg/day)	65.8±31.3	63.6±33.1	0.789
P製剤投与量(mg/kg/day)	40.0±20.0	38.9±16.7	0.778
投与Ca量/P量比	1.70±0.61	1.70±0.63	0.968
ビタミンD投与量(μg/kg/day)	0.09±0.06	0.08±0.04	0.425
母乳使用患児数	44例(92%)	21例(91%)	—
強化母乳使用患児数	7例(15%)	0例(0%)	—
併用開始前血清Ca値(mg/dL)	10.29±0.56	10.31±0.60	0.866
併用開始前血清P値(mg/dL)	6.12±0.96	6.34±1.10	0.427
併用開始前ALP(IU/L)	1557±882	1524±680	0.863
併用開始前I-PTH(pg/mL)	167±312	186±420	0.849
併用開始前尿中Ca/Cre比	0.49±0.38	0.46±0.26	0.679
併用開始前%TRP(%)	89.4±11.1	91.0±5.90	0.420

値は平均値±標準偏差で示した。 * $p<0.05$

表2 Ca製剤とP製剤の併用前後における検査値の比較

	別時刻群患児検査値比較			同時刻群患児検査値比較		
	併用前	併用後	p-value	併用前	併用後	p-value
血清Ca値(mg/dL)	10.29±0.56	10.41±0.50	0.186	10.31±0.60	10.07±0.49	0.037*
血清P値(mg/dL)	6.12±0.96	6.29±1.21	0.345	6.34±1.10	5.89±1.03	0.022*
ALP(IU/L)	1557±882	1572±772	0.836	1524±680	1578±663	0.615
I-PTH(pg/mL)	167±312	155±365	0.658	186±420	116±126	0.440
尿中Ca/Cre比	0.49±0.38	0.50±0.34	0.787	0.46±0.26	0.61±0.47	0.141
%TRP(%)	89.4±11.1	90.9±9.30	0.194	91.0±5.90	92.3±4.30	0.381

併用前後における調査対象検査値を平均値±標準偏差で示した。 * $p<0.05$

体重別に1500 g未満, 1500-2500 g, 2500 g以上に群分けをして, Ca製剤・P製剤の平均投与量, 血清Ca・P値の併用前後の検査値比較を行った(表3)。同時刻群においては, 併用開始時の体重が1500 g未満の患児に該当するものはいなかった。結果として, 同じ群同士では低体重の患児群の方が体重当たりの平均投与量が多い傾向が見られたが, 有意差は認められなかった(表3a, b)。さらに, 両群を比較すると, 同じ体重群同士では体重当たりの平均投与量に有意差は認められなかった。しかし, 別時刻群のどの体重群においても, Ca製剤とP製剤の併用に伴う平均血清Ca・P値の変動は認められなかった(表3c, d) 一方で, 同時刻群の1500-2500 gの患児群において, 平均血清Ca値が併用開始前と比較して併用開始後に有意に低下していることが判明した(併用前: 10.45 mg/dL, 併用後: 10.10 mg/dL, fold change: 0.958,

$p=0.016$) (表3c, 図3)。平均血清P値に関しては, どの体重群でも有意差は認められなかった(表3d, 図3)。加えて, 同時刻群の体重別で併用前後のfold changeの比較においても, 血清Ca値・P値と同様の傾向が認められた(同時刻群患児1500 g-2500 g群 fold change of Ca $p=0.018$, fold change of P $p=0.185$, 同時刻群患児2500 g以上群 fold change of Ca $p=0.792$, fold change of P $p=0.086$) (図3)。

考 察

Caは消化管内でリン酸イオンと結合して難溶性の第二リン酸カルシウム(CaHPO₄)、第三リン酸カルシウム(Ca₃(PO₄)₂)を生成して, Pの吸収を阻害することが知られており, 実際にその薬理効果を狙い, 成人においてP吸着剤として沈降炭酸カルシウムが使用されている²⁾。

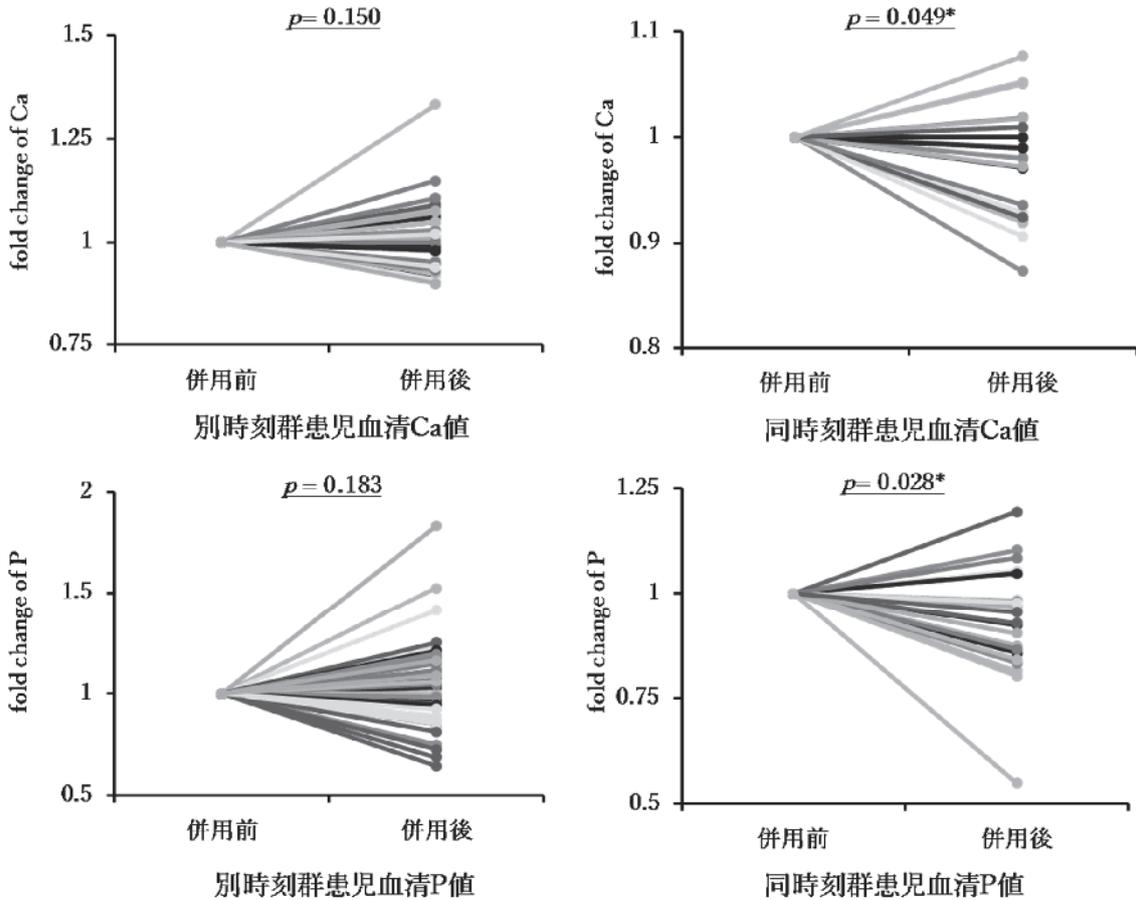


図2 別時刻群と同時刻群における血清Ca・P値の変動
 両群の血清Ca値・P値について、併用前の検査値で併用後の検査値を除いた相対比をfold changeとして表し、対象患児の併用前後での検査値の変化を示した。実際の併用前後の平均値は表2を参照。
 * $p < 0.05$

表3 併用開始時の体重で群分けをした際のCa・P投与量と血清Ca・P値の比較

(a)					(b)			
	別時刻群 体重1500g未満	別時刻群 体重1500g-2500g	別時刻群 体重2500g以上	<i>p</i> -value	症例数	同時刻群 体重1500g-2500g	同時刻群 体重2500g以上	<i>p</i> -value
症例数	5例	35例	8例	—		14例	9例	—
Ca製剤平均投与量 (mg/kg/day)	90.6 ± 35.6	64.4 ± 31.5	56.6 ± 19.4	0.142		68.0 ± 32.7	56.7 ± 34.4	0.441
P製剤平均投与量 (mg/kg/day)	54.0 ± 34.7	39.3 ± 18.6	35.5 ± 11.5	0.233		41.0 ± 12.9	35.7 ± 21.8	0.521

(c)				(d)			
	併用前血清Ca値 (mg/dL)	併用後血清Ca値 (mg/dL)	<i>p</i> -value		併用前血清P値 (mg/dL)	併用後血清P値 (mg/dL)	<i>p</i> -value
別時刻群体重1500g未満	10.22 ± 0.47	10.30 ± 0.84	0.753	別時刻群体重1500g未満	5.64 ± 0.81	6.14 ± 0.80	0.736
別時刻群体重1500g-2500g	10.3 ± 0.47	10.37 ± 0.49	0.728	別時刻群体重1500g-2500g	6.14 ± 0.80	6.40 ± 1.12	0.197
別時刻群体重2500g以上	10.10 ± 0.91	10.66 ± 0.23	0.131	別時刻群体重2500g以上	6.40 ± 1.55	6.36 ± 1.61	0.938
同時刻群体重1500g-2500g	10.45 ± 0.54	10.10 ± 0.54	0.016*	同時刻群体重1500g-2500g	6.48 ± 1.16	6.16 ± 1.05	0.110
同時刻群体重2500g以上	10.09 ± 0.66	10.01 ± 0.43	0.703	同時刻群体重2500g以上	6.13 ± 1.01	5.40 ± 0.85	0.110

(a) (b) 両群の併用開始時の体重別に分けた群の症例数とCa・Pの投与量を平均値 ± 標準偏差で示した。
 (c) (d) 体重別に分けた群の併用前後での血清Ca値・P値を比較した。値は平均値 ± 標準偏差で示した。
 * $p < 0.05$

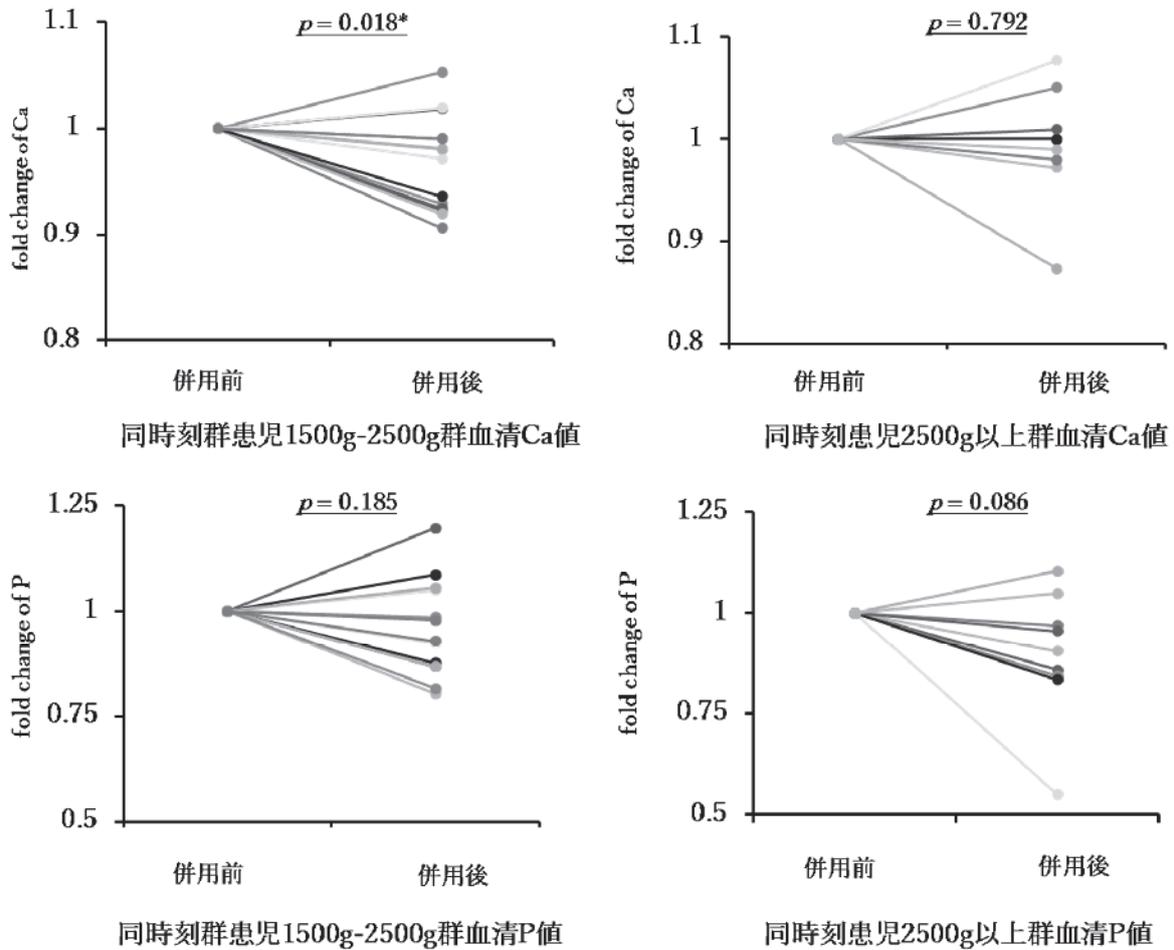


図3 同時刻群の体重別血清Ca・P値の変動
 同時刻群を体重別に分けた群の血清Ca値・P値について、併用前の検査値で併用後の検査値を除いた相対比をfold changeとして表し、対象患児の併用前後での検査値の変化を示した。実際の併用前後の平均値は表3 (c) (d)を参照。* $p<0.05$

また、食事のPと薬物としてのCaを同時投与した際に実際にPの吸収が低下した報告⁵⁾もあり、その吸収量低下の程度はCaの塩の種類等によることが知られている⁶⁾。

一般に、妊娠第3期に母体からCa・PといったミネラルやビタミンDが胎児に供給され、骨の石灰化が急速に進行し、胎生期の80%のミネラルが胎児に蓄積されるといわれている。低出生体重児は、この時期を子宮内で過ごさないため、潜在的なミネラル不足の状態にあると考えられる^{7,9)}。また、低出生体重児では、胆汁酸や睪リパーゼの分泌が悪いため、Caの吸収が悪く、さらに、腎臓や肝臓におけるビタミンDの活性化障害や反応組織での感受性低下も認められる¹⁰⁾。加えて、低出生体重児では生後急速な体の発育によるCa・Pの需要が増大することが明らかとなっている¹¹⁾。したがって、低体重児では、早期産の影響でCa・Pの体内貯蔵が少ないだけでなく、臓器の未熟性、生後の栄養摂取障害、急速な発育に伴う需要の増大が要因となり、CaとPの摂取量への依存性が

高くなるため、同時投与の影響によるCaやPの吸収量低下に血清中濃度が影響しやすいものと考えられる(表3c, d, 図3)。

生体内におけるCaとPの恒常性は複雑に制御されており、血清Ca値・P値が低下した場合、通常はI-PTH等の副甲状腺ホルモンの分泌量変動を介して尿中のCa・Pの再吸収量を調節することで、血清Ca値・P値が一定に保たれている^{8,9,11)}。しかしながら本研究の結果では、血清Ca・P値の濃度だけが有意に低下しており、他の検査値では有意な差は認められなかった(表2, 図2)。その理由として、同時刻群の平均観察期間が約18日間と短期間であったために、ホルモン分泌に対するフィードバックが不十分であった可能性が考えられる。また、I-PTH等の検査値は個人差が大きいため、集団にすると有意な差が出にくかったことも考えられる。

本研究において、Ca製剤とP製剤を別時刻に投与した場合においても、血清Ca値とP値の有意な上昇が認められなかった理由としては(表2, 図2)、入院中はCaやP

等の微量元素が含まれている強化母乳を両剤併用前に投与するため、血清Ca・P値が安定して推移する状況となっていることが多く、Ca・Pの消失分を補充する形で、医師がCa製剤とP製剤の投与量を設定しているためであると考えられる。また、同時刻群において血清Ca値・P値の有意な低下は認められたものの、併用後の平均血清Ca値・P値が基準値を下回ることはなかった(表2, 図2)。この点も強化母乳を両剤併用前から投与していたことで、血清Ca・P値が安定して推移する状況となっていることが理由として考えられる。今回の研究結果からCa製剤とP製剤の服用方法として、医師の判断に基づいて同時投与を行うことは、服薬コンプライアンスを維持するうえで有用であると考えられる。一方で、併用時の体重が2500 g以下の場合には、血清Ca・P値の変動に注意して慎重にモニターすることが重要である。加えて、同時刻群で血清Ca・P値共に有意な低下が認められたが、同時刻群の体重1500 g-2500 g群では血清Ca値のみが有意に低下し、血清P値では有意差が認められなかった(表2, 表3c, d)。この理由として、血清Ca値は個人差が小さかったため、体重別に群分けした場合でも有意に低下した一方で、血清P値は個人差が大きかったため、体重別に群分けを行い、症例数を限定したことで、有意差が認められなかったと推察される。

本研究の限界として、患児の消化管におけるリン酸カルシウムの生成量や消化管からのCa・Pの吸収量を定量していない点が挙げられる。これらを定量することは実臨床において生体への影響が大きく困難であることから、血清Ca・P値の変動を指標として本研究を行った。また、骨減少症の病状に関する情報も重要であると考えられるが、各患児の骨減少症所見に関する医師のカルテ記載が、Ca製剤とP製剤併用時期と必ずしも一致していなかったことから、本研究では骨減少症所見を結果に含められていない。

本研究により、Ca製剤とP製剤を同時に服用した際に低体重であることが、Ca・P吸収量低下に伴う血清Ca・P値低値のリスク因子となっている可能性が示された。治療開始前の体重に着目することで、血清Ca・P値低下を引き起こすリスクの高い患児の事前予測ができる可能性が考えられ、本研究は薬物間相互作用マネジメントの指針の1つとして有用であると考えられる。

結 論

低出生体重児に対して経口Ca製剤・P製剤を同時投与する場合には、併用開始時の体重を考慮すること、とくに体重が2500 g以下の場合には血清Ca・P検査の測定頻度を増やし、骨減少症の発症を未然に防ぐべく慎重にモニターすることが重要である。

著者役割

櫻井 愛, 高田龍平, 兩宮貴洋は、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。また、垣内五月, 高橋尚人, 鈴木洋史は、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) 新生児医療連絡会 (編). NICUマニュアル 第5版. 金原出版, 2014 : 377-379.
- 2) 扶桑薬品工業株式会社. カルタン[®]錠500インタビューフォーム 2020年12月改訂 (第9版).
- 3) 健栄製薬株式会社. 乳酸カルシウム[®]水和物「ケンエー」インタビューフォーム 2008年10月改訂 (第2版).
- 4) ゼリア新薬工業株式会社. ホスリボン[®]配合顆粒インタビューフォーム 2016年5月改訂 (第3版).
- 5) Heaney RP, Nordin BE. Calcium effects on phosphorus absorption: implications for the prevention and co-therapy of osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 239-244.
- 6) Lau AH, Kuk JM, Franson KL. Phosphate-binding capacities of calcium and aluminum formulations. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 19-22.
- 7) Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Semin in Fetal Neonatal Med* 2020; 25: 101068.
- 8) Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104: 560-566.
- 9) Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12: 332-339.
- 10) 玉井 晋. 未熟児くる病. *小児診療* 2002 ; 65 : 659-661.
- 11) 新宅治夫. 未熟児くる病. *小児診療* 2014 ; 77 : 958-960.

[原 著]

早産児における新生児期の医薬品添加剤による プロピレングリコール曝露量の検討

田邊 実香¹⁾, 片山 義規²⁾, 三宅沙央莉³⁾, 小西 麗子¹⁾,
向井 啓¹⁾, 小森 浩二¹⁾, 河田 興¹⁾

- 1) 摂南大学薬学部実践薬学研究室
- 2) 社会医療法人愛仁会高槻病院新生児科
- 3) 同・薬剤科

Propylene glycol exposure by neonatal pharmaceutical additives in preterm Infants

Mika Tanabe¹⁾, Yoshinori Katayama²⁾, Saori Miyake³⁾, Reiko Konishi¹⁾,
Akira Mukai¹⁾, Koji Komori¹⁾ and Kou Kawada¹⁾

- 1) Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University
- 2) Department of Neonatology, Takatsuki General Hospital
- 3) Department of Pharmacy, Takatsuki General Hospital

要旨

【目的】早産児を対象に医薬品添加剤によるプロピレングリコール (PG) 曝露量を検討した。

【方法】2020年-2021年に愛仁会高槻病院NICUへ入院した胎期間28週未満 (10名) と胎期間28週以上 (20名) の計30名の早産児で、新生児期の医薬品によるPG曝露量、総合ビタミン剤 (総剤) とビタミンK₂シロップ剤 (シ剤) によるPG量を後方視的に検討した。

【結果】30名のPG曝露量の中央値 (最小値-最大値) は829 (20.8-2555) mgで、胎期間28週未満の児では1561 (663-2002) mg, 28週以上の児では31.2 (20.8-2555) mgであり、有意差があった (p=0.0043)。総剤 (16名) とシ剤 (26名) による曝露量は、1491 (653-2545) mgと20.8 (10.4-41.6) mg (シ剤: 20.8 mg/mL換算) であった。

【結論】早産児は医薬品添加剤であるPGに曝露されていた。

キーワード: 低出生体重児, 超早産児, 中心静脈栄養, 添加剤, ビタミンK

緒 言

医薬品に含有されている添加剤には、医薬品の溶解性や吸収性を高めたり、医薬品の品質を維持する目的がある。しかし、新生児・早産児の発達において添加剤は有害である可能性が指摘され、欧州では2011年から新生児・早産児に対する医薬品からの添加剤曝露についての

検討がされている¹⁾。新生児・早産児に使用されている医薬品には多くの添加剤が含有しており、多くの新生児・早産児が医薬品投与によって有害である添加剤に曝露されている²⁾。

とくに難水溶性薬物の溶剤であるプロピレングリコール (PG) は、医薬品の添加剤として使用され、乳酸アシドーシス、腎機能障害、急性腎不全、心毒性 (不整脈、低血圧、心肺停止) 等の有害事象を引き起こすとする報告がある¹⁾。新生児と小児では、PGの多量投与と有害事象の関連性があり、中枢神経の有害事象 (昏睡やけいれん) が多いとする報告がある³⁾。早産児に頻用されている総合ビタミン剤⁴⁾、ビタミンK製剤⁵⁾、時に使用される抗けいれん剤⁶⁾ などでのPG曝露が報告されている。

本邦では、新生児に対するPGなど医薬品添加剤の許容量は設定されておらず、児の摂取量についても限られた報告^{7, 8)} しかなく安全性については明らかでない。欧州医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) は、「小児用医薬品の添加剤としてのPGの曝露量は、患者の特性、および報告された有害事象との相関関係は確立されておらず、小児において1日あたり数百 mg/kgを超える用量のPGについての安全性への懸念が高まりつつある。しかし、入手可能なデータが限られているため、明確な結論を出すに至らないとし、PGの小児への安全性を検討するための曝露期間と量の面で通常の臨床使用を反映させた検討が必要である」と結論づけている¹⁾。

本研究では新生児集中治療室 (NICU) で管理された

早産児の新生児期に投与された主なPG含有医薬品として静脈用総合ビタミン剤と経口ビタミンK₂シロップ剤の投与量およびそのPGの含有量から、各早産児における生後30日までのPG量を算出し、その曝露量について検討した。

対象と方法

対象

2020年から2021年に社会医療法人愛仁会高槻病院（以下本院）で出生し、出生時の在胎期間が34週未満の生存退院児30名を対象とした。診療録等で投与量や投与期間が明確に記載されていない児は除外し、生存退院例の在胎期間28週未満の児10名、在胎期間28週以上の児20名で検討した。在胎期間28週未満の児と在胎期間28週以上の児の2群に分け、性別、出生体重、出生時の在胎期間、総合ビタミン剤静脈内への投与期間、ビタミンK₂シロップ剤の経口投与回数、主に経管栄養による哺乳量100 mL/kg到達日齢、呼吸窮迫症候群（RDS）合併の有無、未熟児動脈管開存症（PDA）合併の有無、PGの曝露について後方的に検討した。気管挿管して人工サーファクタント投与を行った場合をRDS、インドメタシンを治療量で投与した場合もしくは外科的処置を行った場合をPDAとした。

調査内容

NICUで入院加療中に、日齢28までに使用されたPG含有医薬品について、静脈用総合ビタミン剤（ビタジェクト®注キット）、経口ビタミンK₂シロップ剤（ケイツーシロップ0.2%®）等の投与量を処方箋や診療録などの記録を基に調査した。また、ビタミンK₂シロップ剤については日齢30までの投与量を調査した。総合ビタミン剤を静注した投与期間および日齢30までのビタミンK₂シロップ剤の経管・経口投与回数（1回または2回）から、各々の1日あたりのPG曝露量、1日最大PG曝露量、総PG曝露量について検討した。ビタミンK製剤は、全例で日齢30までに3回投与し、全例初回はケイツーN静注®を静注投与していた。静注できる場合には静注し、それ以外ではビタミンK₂シロップ剤が経管もしくは経口投与されていた。また、ビタミンK₂シロップ剤の投与量は出生体重が1.5 kg以上の児は、1回投与量が2 mg（1 mL）、1.5 kg未満の児では1回投与量は1 mg（0.5 mL）を投与されていた。なおPGの含有量については、ビタジェクト®注キットは、インタビューフォームに記載されている1000 mg/5 mLとし、ビタミンK₂シロップ剤は製剤に含有されているPG量の記載は不明なため、海外で使用されているK₁筋注製剤の含有量20.8 mg/mLで代用し⁵⁾換算した。それら曝露量を在胎期間が28週未満の児とそれ以上の児について両群で比較検討した。PG含有製剤による有害事象として、日齢30までのバイタルサインの

変化、中枢神経系症状、血液検査上の肝障害、腎障害の発生を診療録から後方的に調査した。

統計解析

各調査項目をMicrosoft Excel 2019（日本マイクロソフト株式会社、東京）に集計後、JMP Pro15®（SAS Institute Japan株式会社、東京）を使用し、カイ二乗検定またはWilcoxon検定を行った。p値<0.05を統計学的有意差ありとした。

倫理的配慮

社会医療法人愛仁会高槻病院倫理審査委員会での承認（承認番号2021-79）、および摂南大学人を対象とする研究倫理委員会での承認（承認番号2021-059）を得て実施した。

結果

対象

診療録等で投与量や投与期間が明確に記載されていない除外基準に該当する児はおらず、30名について検討した。対象の背景を中央値（最小値-最大値）または、症例数（%）を表1に示した。NICUに入院した早産児30名の在胎期間は30.5（23.7-33.4）週、在胎期間28週未満の児では26.1（23.7-27.4）週、在胎期間28週以上の児では32.7（29.4-33.4）週であった。出生体重は全体では1.26（0.47-2.53）kg、在胎期間28週未満の児では0.86（0.47-1.00）kg、在胎期間28週以上の児で1.54（0.76-2.53）kgであった。超低出生体重児は11例（36.7%）で、在胎期間が28週未満全例と在胎期間28週以上の児1例であった。呼吸管理を要したRDSの児は全体で14例（47%）、その内、在胎期間28週未満の児は10例（100%）、在胎期間28週以上の児では4例（20%）であった。PDAの児は、退院時動脈管が開存していた児（1例）を含め全体で6名（20%）、その内在胎期間28週未満の児は4名（40%）、在胎期間28週以上の児は2名（10%）であった。RDSとPDA両方合併していた児は、5例（17%）であった。また、哺乳量100 mL/kgに到達した日齢は全体では7（3-30）日、在胎期間28週未満の児は10（7-30）日、在胎期間28週以上の児では5.5（3-14）日であった。

PG曝露量とPG含有医薬品使用者数

PG曝露量とPG含有医薬品を使用した症例数について中央値（最小値-最大値）または、症例数（%）を表2に示した。全例で総合ビタミン剤もしくは、ビタミンK₂シロップ剤のいずれかを投与されていた。今回の対象では総合ビタミン剤とビタミンK₂シロップ剤以外にロラゼパム注等の他のPG含有医薬品が投与された児はいなかった。両剤とも投与された児は13名（在胎週数28週未満：7名、在胎週数28週以上：6名）であった。総合ビタ

表1 対象

	全体(n=30)	在胎期間28週未満(n=10)	在胎期間28週以上(n=20)
性別(男)	17 (56.7%)	5 (50%)	12 (60%)
出生体重(kg)†	1.26 (0.47-2.53)	0.86 (0.47-1.00)	1.54 (0.76-2.53)
在胎期間(週)†	30.5 (23.7-33.4)	26.1 (23.7-27.4)	32.7 (29.4-33.4)
哺乳量100ml/kg到達日齢(日)†	7 (3-30)	10 (7-30)	5.5 (3-14)
呼吸窮迫症候群	14 (46.7%)	10 (100%)	4 (20%)
動脈管開存症	6 (20.0%)	4 (40%)	2 (10%)
超低出生体重児	11 (36.7%)	10 (100%)	1 (0.05%)

†: 中央値(最小値-最大値)

表2 PG曝露量とPG含有医薬品使用者数

	全体(n=30)	在胎期間28週未満(n=10)	在胎期間28週以上(n=20)
PG曝露量(mg)†	829 (20.8-2555)	1561 (663-2002)*	31.2 (20.8-2555)*
体重あたりPG曝露量(mg/kg)†	994 (8.23-2555)	1923 (1402-2372)**	21.5 (8.23-2555)**
総合ビタミン剤	16 (53%)	10 (100%)	6 (30%)
ビタミンK ₂ シロップ剤	26 (87%)	7 (70%)	19 (95%)

PG: プロピレングリコール, †: 中央値(最小値-最大値)

*: p値=0.0043, **: p値=0.0004

ミン剤を投与された児は16名(53%)で、その内在胎期間28週未満の児は10例(100%)、在胎期間28週以上の児は6名(30%)であった。日齢30日までに1回でもビタミンK₂シロップ剤を投与された児は26名(87%)で在胎期間28週未満の児は7名(70%)、在胎期間28週以上の児は19名(95%)であった。検討した児30名のPG曝露量の中央値(最小値-最大値)は829(20.8-2555)mgで、在胎期間28週未満の児では1561(663-2002)mg、在胎期間28週以上の児では31.2(20.8-2555)mgであり、在胎期間28週未満とそれ以上で有意な差がみられた(p値=0.0043)。体重あたりのPG曝露量は全体では994(8.23-2555)mg/kgで、在胎期間28週未満の児は1923(1402-2372)mg/kg、在胎期間28週以上の児は、21.5(8.23-2555)mg/kgであり、有意な差がみられた(p値=0.0004)。

総合ビタミン剤によるPG曝露量

総合ビタミン剤が投与された児の総合ビタミン剤によるPG曝露量の中央値(最小値-最大値)を表3に示した。総合ビタミン剤を投与された児16名の投与期間は9.5(3-14)日で、在胎期間28週未満の児は9.5(6-14)日、在胎期間28週以上の児は9.0(3-13)日であった。体重あたり

の曝露量は16名では227(50.4-500)mg/kg/日、在胎期間28週未満の児は200(50.4-404)mg/kg/日、在胎期間28週以上244(70.6-500)mg/kg/日であった。1日最大曝露量は、266(126-380)mg/日、在胎期間28週未満の児は239(126-307)mg/日、在胎期間28週以上の児は、334(268-380)mg/日であった。体重あたりの最大曝露量は16名では350(165-500)mg/kg/日、在胎期間28週未満の児で315(165-404)mg/kg/日、在胎期間28週以上の児で、439(315-500)mg/kg/日であった。総曝露量は16名で1491(653-2545)mg、在胎期間28週未満の児で1550(653-1992)mg、在胎期間28週以上の児で1490(974-2545)mgであった。体重あたりにすると、16名では、1873(635-2372)mg/kgで、在胎期間28週未満の児で1909(1380-2372)mg/kg、在胎期間28週以上の児で1586(635-2322)mg/kgであった。

ビタミンK₂シロップ剤のPG曝露量

ビタミンK₂シロップ剤が投与された児のビタミンK₂シロップ剤による曝露量の中央値(最小値-最大値)を表4に示した。生後1ヵ月までにビタミンK₂シロップ剤を投与した児26人の日齢30までの投与回数は1(1-2)回

表3 総合ビタミン剤によるPGの曝露量

	全体(n=16)	在胎期間28週未満(n=10)	在胎期間28週以上(n=6)
投与期間(日)	9.5 (3-14)	9.5 (6-14)	9.0 (3-13)
1日曝露量(mg/日)	173 (38.3-380)	152 (38.3-307)	186 (53.7-380)
体重あたりの曝露量(mg/kg/日)	227 (50.4-500)	200 (50.4-404)	244 (70.6-500)
1日最大曝露量(mg/日)	266 (126-380)	239 (126-307)	334 (268-380)
体重あたりの最大曝露量(mg/kg/日)	350 (165-500)	315 (165-404)	439 (315-500)
総PG曝露量(mg)	1491 (653-2545)	1550 (653-1992)	1490 (974-2545)
体重あたりの総PG曝露量(mg/kg)	1873 (635-2372)	1909 (1380-2372)	1586 (635-2322)

PG: プロピレングリコール, 中央値(最小値-最大値)

表4 ビタミンK₂シロップ剤による曝露量

	全体(n=26)	在胎期間28週未満(n=7)	在胎期間28週以上(n=19)
投与回数(回)†	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)
1回投与した児(人)	21	7	14
1回投与時のPG曝露量(mg)†	20.8 (10.4-20.8)	10.4 (10.4-10.4)	20.8 (10.4-20.8)
2回投与した児(人)	5	0	5
2回投与時のPG曝露量(mg)†	20.8 (10.4-20.8)	0	20.8 (10.4-20.8)
総PG曝露量(mg)†	20.8 (10.4-41.6)	10.4 (10.4-10.4)	20.8 (10.4-41.6)
体重あたりの総PG曝露量(mg/kg)†	12.9 (7.3-26.1)	11.5 (10.5-22.0)	13.6 (7.3-26.1)

PG: プロピレングリコール(PG含有量は20.8mg/mLとした); †: 中央値(最大値-最小値)

であった。1回投与した児は21名で、在胎期間28週未満の児は7名、在胎期間28週以上の児は14名であった。1回投与時のPG曝露量は20.8 (10.4-20.8) mgであり、在胎期間28週未満の児全てが出生体重1.5 kg未満で0.5 mL投与されており、PG曝露量は10.4 mgであった。在胎週数28週以上の児は12名で出生体重が1.5 kg以上あり、通常量1 mLが投与されていたため、結果としてPG曝露量は20.8 (10.4-20.8) mgであった。2回投与した児は、5名で、全て在胎期間28週以上の児であった。2回目投与時のPG曝露量は20.8 (10.4-20.8) mgであった。5名中3名は出生体重1.5 kg以上あり、通常量1 mLが投与されていた。1回投与された児と2回投与された児を含めた26名の総PG曝露量は20.8 (10.4-41.6) mgであり、体重あたりでは12.9 (7.3-26.1) mg/kgであった。

PGの摂取による有害事象

明らかなPG製剤によると思われる有害事象は観察されなかった。

考 察

NICUに入院する早産児は、合併症や発達上のリスクが高く、必要な治療に対して複数の医薬品が使用され、その医薬品にも多くの添加剤が使用されている。とくに重症児においては、数多くの医薬品が使用されており重症でない児と比較し1日に多量の添加剤に曝露されていることが知られている⁹⁾。本研究では、早産児の標準的な治療に使用されている医薬品に添加されているPGの1日曝露量について検討するため、死亡例を除外した胎期間28週未満の児10名、在胎期間28週以上の児20名を対象とした。

PGは静脈投与や経腸管的にも速やかで広範な吸収が起これ、その後急速に体内に分布され、アルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) で代謝される¹⁰⁾。新生児・早産児では、ADHとALDH等の酵素活性が低いため、PGの半減期は、成人の約3.38倍であり、蓄積性が高くなることが報告されている^{6, 11, 12)}。PGは、多くの新生児・早産児に使用されているビタミンK製剤や総合ビタミン剤、抗けいれん薬等の医薬品に多く含有されている。これらの医薬品による含有製剤によるPGの新生児への投与量が欧州で設定されている1日

摂取許容量 (1 mg/kg/day)¹⁴⁾ を超えているという研究結果もある¹³⁾。新生児への1日摂取許容量については34 mg/kg/dayとする報告もある¹⁴⁾。

2018年に日本で行われた処方箋に基づいた単施設の観察研究⁸⁾では、PG含有医薬品としてフェノバルビタールエリキシルによるPG曝露が多かったが、本研究の対象となった児では総合ビタミン剤とビタミンK₂シロップ剤以外のロラゼパム注、フェノバルビタールエリキシル等のPG含有医薬品は使用されていない。

本研究の対象となった児30名のPG曝露量、体重当たりのPG曝露量で在胎期間28週未満の児と在胎期間28週以上の児において有意な差がみられた (p値=0.0043, 0.0004)。これは、在胎期間28週未満の児は在胎期間28週以上の児と比較し、総合ビタミン剤の投与期間が長期となったことが関連していた。

本研究の対象となった在胎期間28週未満の児では全例において日齢28までの間で総合ビタミン剤が使用されていた。考えられる理由としては主に以下の2つがある。1つ目は、在胎期間28週未満の児 (超早産児) は種々の栄養素の蓄積がほとんどない状態で出生し、消化管蠕動運動や消化液の分泌能も低く十分な経腸栄養量に達するには約2-3週間の期間が必要である。2つ目は出生後必須栄養素の補充がない場合、代謝的に危機に陥る可能性がある。これらを防止するため、生後直後から経静脈栄養を開始する必要がある¹⁵⁾。

総合ビタミン剤が投与された児については、総合ビタミン剤による投与期間、1日曝露量、体重あたりの1日曝露量、総曝露量、体重あたりの総曝露量においては、在胎期間28週未満の児と28週以上の児に差はみられなかった。これは在胎期間28週未満の児10例とも超低出生体重児でRDSを合併しており、哺乳量100 mL/kg到達日齢が在胎期間28週未満の児の中央値が10日と28週以上の児の5.5日より長いものの、28週以上においても比較的長期の経静脈栄養を要した児については、28週未満の児と同様のPG曝露があったことを示していた。

ビタミンK₂シロップ剤またはビタミンK₂静注は、ビタミンK欠乏性出血症を予防するため出生後、生後1週間、生後1ヵ月の3回投与する「3回法」がガイドラインで推奨されてきた。しかし、2021年の小児科学会の全国調査¹⁶⁾で3回法を行ったにも関わらず11例の頭蓋内出血がみられたため、2021年11月に、出生後と生後1週間、その後は生後3ヵ月まで週1回、ビタミンK₂シロップ剤を投与する「13回法」が推奨された¹⁷⁾。

本研究の対象の児全例が内服および静注の製剤で、3回法を実施されていたが、本院では2022年3月より、本院で出生した児全てで「13回法」が行われている。ビタミンK₂静注の「ケイツー N静注[®]10 mg」にはPGが含有されていないが、ビタミンK₂シロップ剤「ケイツーシロップ0.2%[®]」にはPGが含有している。しかし、その

PG含有量は明らかにされていない。新生児においてのPGの半減期は16.9時間であり、とくに代謝能が低い早産児では、さらに半減期が延長している可能性があり蓄積性も懸念される^{6, 11, 12)}。よって、とくに早産児に「13回法」を実施する際は添加剤であるPGについても曝露量を考慮する必要がある。そのため、ビタミンK₂シロップ剤に含有しているPG量の開示が求められる。

本研究の1つ目の制限として、ビタミンK₂シロップ剤に含有されているPG量が不明である点である。本研究では海外のビタミンK₁筋注に含有されているPG量 (20.8 mg/mL) を参照した⁵⁾ため、ビタミンK₂シロップ剤に含有しているPG量と大きく異なる可能性がある。2つ目の制限として、PGの副作用について後方視的にしか検討できていないことである。PGの副作用として、高浸透圧による肝障害、腎障害等が懸念されている¹⁸⁾が、本研究では後方視的検討ではあるが、明らかな有害事象については認めなかった。

結 論

在胎期間28週の児は在胎期間28週以上の児と比較し、総合ビタミン剤により多くのPGに曝露される。またビタミンK₂シロップ剤のPG含有量の開示が求められる。

著者役割

田邊実香は、薬学生として、河田の指導の下、論文の構想、デザイン、データの収集・分析・解釈を行い、論文を作成した。河田 興は、論文の構想、デザイン、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。小森浩二、向井 啓、小西麗子、は考察に関わる指導、または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。片山義規、三宅沙央莉はデータの収集と分析と解釈、および論文全体の批判的校閲に関与した。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部. 医薬品安全情報 Vol.12 No.11 (2014/05/22). プロピレングリコール : 小児用医薬品の添加物としての安全性. [http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/11140522.pdf (accessed 2022-04-27)]
- 2) Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. Arch Dis Child 2015; 100: 694-699.
- 3) Nelsen JL, Haas CE, Habtemariam B, et al. A Prospective Evaluation of Propylene Glycol Clearance and Accumulation During Continuous-Infusion Lorazepam in Critically Ill Patients. J Intensive Care Med 2008; 23:

- 184-194.
- 4) MacDonald MG, Fletcher AB, Johnson EL, Boeckx RL, Getson PR, Miller MK. The potential toxicity to neonates of multivitamin preparations used in parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 169-171.
 - 5) Akinmboni TO, Davis NL, Falck AJ, Bearer CF, Mooney SM. Excipient exposure in very low birth weight preterm neonates. *J Perinatol* 2018; 38: 169-174.
 - 6) Chicella M, Jansen P, Parthiban A, et al. Propylene glycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2752-2756.
 - 7) Saito J, Nadatani N, Setoguchi M, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medications: a multi-center nationwide observational study in Japan. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7: 23.
 - 8) Saito J, Akabane M, Ishikawa Y, et al. Potentially Harmful Excipients in Neonatal Medications: An Observational and Cross-Regional Comparison of Japan and Europe. *Neonat Pediatr Med* 2018; 4: 172.
 - 9) Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 256-259.
 - 10) NTP-CERHR NIH Publication No.04-4482. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Propylene Glycol. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/egpg/propylene/pg_monograph.pdf (accessed 2022-04-27)]
 - 11) European Medicines Agency. Reflection paper: Formulations of choice for the pediatric population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf (accessed 2022-04-27)]
 - 12) Valeur KS, Hertel SA, Lundström KE, Holst H. The Cumulative Daily Tolerance Levels of Potentially Toxic Excipients Ethanol and Propylene Glycol Are Commonly Exceeded in Neonates and Infants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122: 523-530.
 - 13) European Medicines Agency. Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use (CHMP EMA/CHMP/704195/2013). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf (accessed 2022-04-27)]
 - 14) Allegaert K, Vanhaesebrouck S, Kulo A, et al. Prospective assessment of short-term propylene glycol tolerance in neonates. *Arch Dis Child* 2010; 95: 1054-1058.
 - 15) 新生児臨床研究ネットワーク. 在胎28週未満の超早産児のためのNICUマニュアル (Ver.1.1). [<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/NICUManualJ.pdf> (accessed 2022-04-27)]
 - 16) 早川昌弘, 森岡一朗, 東海林宏道, 日下 隆. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の現状調査. *日小児会誌* 2021; 125: 99-101.
 - 17) 新生児と乳児のビタミンK欠乏性出血症発症予防に関する提言. [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20211130_VK_teigen.pdf (accessed 2022-04-27)]
 - 18) Kulo A, Smits A, Naulaers G, Hoon JD, Allegaert K. Biochemical tolerance during low dose propylene glycol exposure in neonates: A formulation-controlled evaluation. *Daru* 2012; 20: 5.

[原 著]

新生児に使用される医薬品含有添加剤の検討 —先発・後発品などの比較—

宮本 董, 小西 麗子, 向井 啓, 小森 浩二, 河田 興

摂南大学薬学部実践薬学研究室

Comparison of additives for brand-name and generic drugs in neonates

Sumire Miyamoto, Reiko Konishi, Akira Mukai, Koji Komori and Kou Kawada

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

要旨

【目的】新生児で医薬品を使用する際にほとんど添加剤への考慮をしていない。新生児で使用される医薬品について、添加剤の含有の有無や量の違いを調査する。

【方法】「新生児室・NICUで使う薬剤ノート(改訂5版)」に記載のある277の医薬品(注射薬162, 内服薬75, 外用薬40)について、新生児へ有害とされるパラベンやベンジルアルコール等の9種の添加剤含有について調査した。特に先発品と後発品の違いを検討した。

【結果】対象医薬品で添加剤含有品は72(注射剤29, 内服薬26, 外用薬17)であった。後発品は93(注52, 内25, 外16)で、先発もしくは後発品で添加剤含有品は32(各々13, 9, 10)で、添加剤の含有に違いがあったものは27(各々12, 6, 9)であった。内服薬や外用薬では添加剤の定量的な情報がほとんどなかった。

【考案】新生児で使用する医薬品について添加剤を考慮することで、より安全な薬物療法を提供できる可能性がある。

キーワード: サッカリンナトリウム, 安息香酸ナトリウム, 塩化ベンザルコニウム, プロピレングリコール, ポリソルベート80

目 的

新生児で使用される医薬品にはさまざまな添加剤が含まれており、その中には新生児もしくは小児において有害な添加剤も含まれている^{1,3)}。新生児に対して有害とされる添加剤9種(パラベン, サッカリンナトリウム, 安息香酸ナトリウム, ベンジルアルコール, 塩化ベンザルコニウム, プロピレングリコール, ポリソルベート80, エタノール, ソルビトール)については、小児集団にお

ける有害事象の報告がある。パラベン^{1,4)}では高ビリルビン血症や過敏症などを、サッカリンナトリウム^{1,4)}は蕁麻疹や光線過敏症を、安息香酸ナトリウム^{1,4)}は核黄疸などを起こす可能性が報告されている。また、ベンジルアルコール^{1,5)}は代謝性アシドーシスや脳室内出血、Gaspung症候群などを、塩化ベンザルコニウム^{1,4)}は耳毒性や喘息患者に対する気管支収縮などを、プロピレングリコール^{1,4)}は中枢神経系抑制や耳障害などを起こす可能性が報告されている。ポリソルベート80^{1,4)}は血小板減少や肺機能低下、腹水、肝・腎不全、血管障害による肝毒性を、エタノール^{1,3)}は乳酸アシドーシスや低血糖などを、ソルビトール^{1,4)}は下痢や栄養吸収不良を引き起こす可能性が報告されている。

新生児における添加剤の薬物動態は成人とは異なるだけでなく、病態の影響も受ける可能性がある^{6,8)}。そのため新生児で使用される医薬品では、とくに添加剤に対する注意が必要である。しかし、実際には有害な添加剤が含まれる医薬品がどの程度使用されているのかや、含有される添加剤量などの定量的な情報の詳細な表記がない医薬品が多いために、どの位の量が使用されているのかの実態は不明である。年齢に応じ、小児、とくに新生児用の医薬品の製剤を開発する際には、添加剤に関する配慮が不可欠である。また、新生児の薬物療法に関わる薬剤師や医師が医薬品を選択する際には添加剤について考慮する必要があるが、添加剤について判断する情報も限定的である。医薬品を採用する際にも先発品、後発品を選択する際にも添加剤について考慮されることはほとんどない。そこで本研究では、新生児に使用されている医薬品について添加剤の含有の有無・含有量ともに先発品と後発品でその違いがあるのかを検討した。

方 法

一般的に国内の新生児に使用されている医薬品として「新生児室・NICUで使う薬剤ノート（改訂5版）」（以下、薬剤ノート）に記載のある医薬品277（注射薬162, 内服薬75, 外用薬40）において検討した。新生児へ有害である可能性が指摘されている添加剤（以下、潜在的有害添加剤）9種類（パラベン, サッカリンナトリウム, 安息香酸ナトリウム, ベンジルアルコール, 塩化ベンザルコニウム, プロピレングリコール, ポリソルベート80, エタノール, ソルビトール）の含有について調査した。医薬品に含有されている添加剤の種類や定量的な情報は、2022年4月の添付文書またはインタビューフォームを確認した。とくに先発品と後発品の潜在的有害添加剤の含有の有無や含有量の違いを検討した。

薬剤ノートに記載のある医薬品について、形状と規格ごとに品目数を数えた。例えば、医薬品数はアミカシン硫酸塩の場合、アミカシン硫酸塩100 mg/mLで「1」とした。また、製品数は屋号を含め名前（商品名）の違うものは別の製品として数え、単位は「品」とした。分類については、注射剤、内服薬（散剤・顆粒剤・水剤・錠剤・内用液）、外用薬（吸入薬・坐剤・軟膏・クリーム・スプレー・消毒薬・造影剤）とした。

添加剤の種類や定量的な情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページ上の「医療用医薬品 情報検索」で、薬剤ノートに記載のある一般名で検索し、該当した医薬品のなかから薬剤ノートに記載の形状と規格に該当する製剤について、それぞれの添付文書またはインタビューフォームから品目と添加剤についての情報を特定した。

薬剤ノートに記載の医薬品・製品数、潜在的有害添加剤を含有する医薬品・製品数を数え、潜在的有害添加剤の含有が確認できた製品は、潜在的有害添加剤ごとに注射剤、内服薬、外用薬に分類して品目数とともに記載した。また、潜在的有害添加剤の含有を確認できたものの、

定量的な情報が無い医薬品を品目数とともに記載した。

内服薬と外用薬においては、潜在的有害添加剤の定量的な情報が確認できた製品についても記載した。

先発品と後発品の比較は、先発品と後発品のどちらも同じ形状・規格で存在する医薬品について行った。先発品および後発品が存在する医薬品で、先発品または後発品に潜在的有害添加剤の含有が確認できた医薬品の比較を行った。有害添加剤の含有の有無や含有量、種類の違いで比較し、違いがみられた医薬品を品目数とともに記載した。

先発品もしくは後発品のみ存在する医薬品で潜在的有害添加剤を含有するけれども代替がないものは、先発品と後発品の比較とは別に記載した。

結 果

検討対象となる薬剤ノートの記載医薬品は注射剤162, 内服薬75, 外用薬40, 計277で、そのうち後発品があるものがそれぞれ52, 25, 16, 計93であった。また、潜在的有害な添加剤を含む医薬品数と製品数（品）を表1に示した。潜在的有害添加剤を含有する医薬品は、注射剤29, 内服薬26, 外用薬17, 計72であった。潜在的有害添加剤を1つ以上含む製品は、注射剤65品/457品, 内服薬46品/252品, 外用薬70品/264品, 計181品/973品であった（表1）。

表2には潜在的有害添加剤を含む医薬品の製品数を示した。パラベンが53品, プロピレングリコールが46品, エタノールが40品と多く、この3種の添加剤では外用薬はそれぞれ32品, 22品, 22品で、外用薬で含有されるものが多く、注射剤の品目では、ベンジルアルコール16品, プロピレングリコール12品, ポリソルベート80 12品と多かった（表2）。

各添加剤が含有している代表的製品では、パラベンは、アミカシン硫酸塩注射液100 mg「サワイ」やヘパリンナトリウム注1万単位/10 mL「ニプロ」などの注射剤や

表1 潜在的有害添加剤を含む医薬品数と製品数

	計	注射剤	内服薬	外用薬
医薬品	277	162	75	40
先発・後発品が共に存在する医薬品	93	52	25	16
先発品のみ存在する医薬品	178	109	46	23
後発品のみ存在する医薬品	6	1	4	1
有害添加剤を含有する製品がある医薬品	72	29	26	17
先発・後発品が共に存在する医薬品	32	13	9	10
先発品のみ存在する医薬品	36	16	14	6
後発品のみ存在する医薬品	4	0	3	1
製品（品）	973	457	252	264
有害添加剤を1つ以上含む製品（品）	181	65	46	70

医薬品数は一般名で数えた数、製品数は商品名で数えた数（品）を表す

表2 添加剤別の潜在的有害添加剤を含む製品数（品）

添加剤	計	注射剤	内服薬	外用薬
①パラベン	53	8	13	32
②プロピレングリコール	46	12	12	22
③エタノール	40	7	11	22
④ベンジルアルコール	28	16	0	12
⑤ポリソルベート80	19	12	2	5
⑥ソルビトール	18	10	4	4
⑦サッカリンナトリウム	17	0	16	1
⑧安息香酸ナトリウム	11	2	9	0
⑨塩化ベンザルコニウム	7	0	0	7

ヒルドイドクリーム0.3%やゲンタシン軟膏0.1%，ロコイドクリーム0.1%などの外用薬に含有されていた。

プロピレングリコールは、セルシン注射液5 mgやロラピタ静注2 mg，ビタジェクト注キットなどの注射剤やケイツーシロップ0.2%などの内服薬，ヘパリン類似物質クリーム0.3%「YD」などの外用薬に含有されていた。

エタノールは、セルシン注射液5 mgやアレビアチン注250 mgなどの注射剤やジゴシンエリキシル0.05 mg/mLやインクレミンシロップ5%などの内服薬，ポビドンヨードフィールド外用液10%「明治」などの外用薬に含有されていた。

ベンジルアルコールは、ロラピタ静注2 mgやヘパリンNa注1万単位/10 mL「モチダ」などの注射剤やエンベシドクリーム1%などの外用薬に含有されていた。

ポリソルベート80は、グラン注射液75やビタジェクト注キットなどの注射剤やロタリックス内用液，レボフロキサシン点眼液1.5%に含有されていた。

ソルビトールは、ケイツーN静注10 mgなどの注射剤やインクレミンシロップ5%やケイツーシロップ0.2%などの内服薬，エスクレ坐剤「250」などの外用薬に含有されていた。

サッカリンナトリウムは外用薬のガストログラフィン経口・注腸用やジスロマック細粒小児用10%，バリキサドライシロップ5000 mg，カロナール細粒20%などの散剤やシロップ剤に含有されていた。

安息香酸ナトリウムは、注射剤ではジアゼパム注射液，内服薬ではケイツーシロップ0.2%などに含有されていた。

塩化ベンザルコニウムは、ミドリリンP点眼液やベネトリン吸入液0.5%などの外用薬に含有されていた（別表参照）。

潜在的有害添加剤の含有量が不明な製品は、注射剤では1品（ロラピタ静注），内服薬が44品，外用薬が69品で

あった（表3）。また、注射剤以外で潜在的有害添加剤の含有量が記載されている医薬品は内服薬で2品（ロタリックス内用液，ロタテック内用液），外用薬で1品（ガストログラフィン経口・注腸用）であった。注射剤は潜在的有害添加剤含有量が1品（ロラピタ静注）以外は全て記載があった。

潜在的有害添加剤の含有が先発品もしくは後発品で確認できた医薬品は32（注射薬13，内服薬9，外用薬10）であった。その中で、先発品と後発品で添加剤に違いがあったものはアミカシン硫酸塩注射液やヘパリンナトリウム注，ジアゼパム注射液，総合ビタミン剤，レボフロキサシン点眼液1.5%，ゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1%，ポビドンヨード7.5%など27（注射剤12，内服薬6，外用薬9）であった（表4）。

先発品もしくは後発品のみ存在する医薬品で潜在的有害添加剤を含有するけれども代替がないものは、ロラピタ静注2 mgやベネトリン吸入液0.5%など34品（注射剤11品，内服薬16品，外用薬7品）であった（表5）。

考 察

後発医薬品は、ジェネリック医薬品と呼ばれ、先発品と同じ有効成分・品質・効果・安全性が同等な薬で、先発品と比べて価格が安いほか、味や飲みやすさ、保管方法などが異なっている。先発品と製品名が違うだけのオーソライズドジェネリックを除き、添加物や製造方法が異なることが多い。日本の後発医薬品使用割合は、2014年の48.7%から2021年9月の79.2%に増加している。

医薬品添加剤は有効成分と共に医薬品を形作る重要な構成成分で、医薬品の飲みやすさ（苦み、臭気のマスキング等）や安定性の向上、有効成分の安定した放出等の有用性を提供するほか、製剤化を容易にするなどの面がある。添加剤の量に関しては、使用前例の範囲（分量・投与経路）で使用することが決められている。例えば、プロピレングリコールの経口摂取許容量は2.08 gと規定

表3 含量が不明な潜在的有害添加剤を含む製品 (添加剤)

	製品	有害添加剤
注射剤 (1品)	ロラピタ静注 2mg	②
内服薬 (44品)	ジスロマック細粒小児用 10%	⑦
	ファンギゾンシロップ 100mg/mL	①-1, ①-3, ③, ⑥, ⑧
	アシクロビル顆粒 40% 「サワイ」	②
	ビクロックスシロップ 8%	①-1, ①-3, ③, ⑦
	オセルタミビル DS3% 「サワイ」	⑦
	バリキサドライシロップ 5000mg	②, ⑦, ⑧
	ジゴシンエリキシル 0.05mg/mL	①-3, ①-4, ③
	ヘマンジオールシロップ小児用 0.375%	②, ⑦
	トラクリア小児用分散錠 32mg	②
	トリクロリールシロップ 10%	①-1, ③
	デパケンシロップ 5%	①-1, ①-3, ②, ③
	カロナル細粒 20%	⑦
	エペリゾン塩酸塩錠 50mg 「アメル」	②
	チザニジン顆粒 0.2% 「日医工」	⑤
	インクレミンシロップ 5%	③, ⑥, ⑧
	フロリネフ錠 0.1mg	⑧
	ケイツーシロップ 0.2%	①-2, ②, ⑥, ⑧
	アルファロール内用液 0.5µg/mL	③
	調剤用パンピタン末	⑦, ⑧
	エルカルチン FF 内用液 10%	⑦, ⑧
		など
外用薬 (69品)	ベネトリン吸入液 0.5%	⑨
	エスクレ坐剤 「250」	①-1, ①-3
	デスマプレシン・スプレー10 協和	⑨
	レボフロキサシン点眼液 1.5% 「キッセイ」	⑤
	ミドリン P 点眼液	⑨
	ヒルドイドクリーム, 軟膏, ローション, フォーム 0.3%	①-1, ①-3
	ヘパリン類似物質クリーム 0.3% 「アメル」	①-1, ①-3, ③
	ゲンタシン軟膏 0.1%	①-1, ①-3
	エンベシドクリーム 1%	④
	ラミシールクリーム 1%	④
	ロコイドクリーム 0.1%	①-1
	イソジンフィールド液 10%	③
		など

①：パラベン (1：メチル, 2：エチル, 3：プロピル, 4：ブチル), ②：プロピレングリコール, ③：エタノール, ④：ベンジルアルコール, ⑤：ポリソルベート 80, ⑥：ソルビトール, ⑦：サッカリンナトリウム, ⑧：安息香酸ナトリウム, ⑨：塩化ベンザルコニウム

表4 先発品と後発品で潜在的有害添加剤に違いがある医薬品

医薬品	先発品	後発品
アミカシン硫酸塩 100mg/mL (注射剤)	なし	①-1 : 0.45 mg/mL, ①-3 : 0.05 mg/mL ※「NikP」以外
ジアゼパム 5mg/mL, 10mg/2mL (注射剤)	セルシン注射液 ② : 0.4mL/mL, ③ : 0.1mL/mL, ④ : 0.015mL/mL, ⑧ : 42.8mg/mL ホリゾン注射液 10mg ② : 0.8mL, ③ : 0.2mL, ④ : 0.03mL, ⑧ : 102.4mg	ジアゼパム注射液 「タイヨー」 ② : 400mg/mL, ③ : 0.18mL/mL, ④ : 20mg/mL, ⑧ : 40.75mg/mL
ヘパリンナトリウム 10000 単位/10mL (注射剤)	ヘパリンナトリウム注 N1 万 単位「AY」 なし ヘパリンナトリウム注 1 万単 位「ニプロ」 ①-1 : 0.26mg/mL, ①-3 : 0.14mg/mL ヘパリン Na 注 1 万単位「モ チダ」 ④ : 100mL	なし
高カロリー輸液用総合ビタミン剤 (注射剤)	マルタミン注射用 ② : 10mg オーツカ MV 注 ⑤ : 40mg, ⑥160mg	ダイメジン・マルチ 注 ⑤ : 60mg ビタジェクト注キッ ト ② : 1g, ⑤80mg
アジスロマイシン水和物 10% (細粒)	⑦	⑦ ※アジスロマイシン 細粒小児用 10% 「タカタ」「トーワ」 のみ
オセルタミビルリン酸塩 30mg/g (ドライシロップ)	なし	⑦
レボフロキサシン水和物 1.5% (点眼液)	なし	⑤ ※レボフロキサシン 点眼液 1.5%「キッセ イ」「ニプロ」「ニッ トー」「わかもと」 「JG」のみ

医薬品	先発品	後発品
ヘパリン類似物質 0.3% (クリーム)	①-1, ①-3	ヘパリン類似物質クリーム 0.3% 「アメル」 ①-1, ①-3, ③ ヘパリン類似物質クリーム 0.3% 「ラクール」 ③ ヘパリン類似物質クリーム 0.3% 「YD」 ①-1, ①-3, ②
ゲンタマイシン硫酸塩 0.1% (軟膏)	①-1, ①-3	①-1, ①-3 ※ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1% 「タイヨー」のみ
ポビドンヨード 7.5% (消毒薬)	なし	③ ※ポビドンヨードスクラブ液 「イワキ」 「ケンエー」、ポビドンスクラブのみ など

①：パラベン (1：メチル, 2：エチル, 3：プロピル, 4：ブチル), ②：プロピレングリコール, ③：エタノール, ④：ベンジルアルコール, ⑤：ポリソルベート 80, ⑥：ソルビトール, ⑦：サッカリンナトリウム, ⑧：安息香酸ナトリウム, ⑨：塩化ベンザルコニウム

されており、乳児・幼児に限定して用いられる製剤の場合は、投与される上限年齢の標準体重で換算を行うとしている。小児・新生児用に開発された薬剤は極めて限定的で、成人用製剤に含有される添加剤が新生児で安全である保障はない。

新生児で有害とされる添加剤には、パラベンやサッカリンナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、プロピレングリコール、ポリソルベート80、エタノール、ソルビトールがある¹⁻⁵⁾。

エストニアの報告¹⁾では、入院している生後28日未満の新生児の307名/348名 (88%) に潜在的有害添加剤9種 (パラベン、サッカリンナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、プロピレングリコール、ポリソルベート80、エタノール、ソルビトール) の少なくとも1つの曝露を受けており、ラトビア²⁾の報告では、使用した医薬品106品のうち潜在的有害添加剤9種を1つ以上含む医薬品は29品 (27.4%) で、早産児82名/102名 (80.4%)、満期産児118名/194名 (60.8%) の新生児で1つ以上の潜在的有害添加剤を含む薬剤が投与されているとしている。日本で行われた多施設研究³⁾では、323名の児のうち潜在的有害添加剤9種を1つ以上

含む医薬品を投与された児は282名 (87.3%) であった。それぞれの国で使用されている医薬品に含まれる添加剤の種類や含有量に違いはあるが、いずれの国でも多くの新生児が潜在的有害添加剤の曝露を受けている。しかし、医薬品含有添加剤による有害事象があまり意識されていないがゆえに、同等の成分であれば規格が小さいものや価格が低いもの、用量調整しやすい剤形、味がよいものなどが選択されており、添加剤への考慮はほとんどされていない。新生児においては、とくに潜在的有害添加剤曝露による有害事象が起こる可能性を考慮して、医薬品選択時に添加剤について考慮すべきである。

本研究で先発・後発品で比較を行った結果、アミカシン硫酸塩注射液やヘパリンナトリウム注、レボフロキサシン点眼液1.5%、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1%、ポビドンヨード10%などは、先発品または後発品の一方には潜在的有害添加剤が含まれているがもう一方には含まれていない医薬品であることが明らかとなった。また、総合ビタミン剤やジアゼパム注射液などのように先発・後発品に同じ潜在的有害添加剤が含まれていてもその含有量が違う場合や含まれている添加剤の種類が違うものもある。注射剤はロラピタを除き潜在的有害添加剤の定

表5 先発品もしくは後発品のみ存在する医薬品で潜在的有害添加剤を含有する製品のみの医薬品

医薬品	有害添加剤
注射剤 (11 品)	
ジゴキシシン 0.25mg/mL	ジゴシン注 0.25mg ②：415mg, ③：86mg, ④：21mg
ロラゼパム 2mg/mL	ロラピタ静注 2mg ④：20.8mg, ②：適量
エポエチン ベータ 750 国際単位/0.5mL	エボジン皮下注シリンジ 750 ②：0.250mg
ピリドキサルリン酸エステル水和物 10mg/mL	ピドキサル注 10mg ④：7.5mg ピリドキサル注 10mg 「イセイ」 ④：7mg
メナテトレノン 10mg/2mL	ケイツー-N 静注 10mg ⑥：100mg など
内服薬 (16 品)	
アシクロビル 8% (シロップ)	ビクロックスシロップ 8%, アシクロビルシロップ 8% 「MEEK」 ①-1, ①-3, ⑦ アシクロビルシロップ 8% 「タカタ」 ①-1, ①-3, ②
トリクロホスナトリウム 10% (シロップ)	トリクロリールシロップ 10% ①-1, ③
溶性ピロリン酸第二鉄 (シロップ)	インクレミンシロップ 5% ③, ⑥, ⑧
メナテトレノン 2mg/mL (シロップ)	ケイツーシロップ 0.2% ①-2, ②, ⑥, ⑧
アルファカルシドール 0.5µg/mL (液剤)	アルファロール内用液 0.5µg/mL ③
調剤用バンピタン末 (散剤)	調剤用バンピタン末 ⑦, ⑧
レボカルニチン 100mg/mL (液剤)	エルカルチン FF 内用液 10% ⑦, ⑧ など
外用薬 (7 品)	
サルブタモール硫酸塩 0.5% (吸入液)	ベネトリン吸入液 0.5% ⑨
抱水クロラール 250mg (坐剤)	エスクレ坐剤 「250」 ①-1, ①-3, ⑥
ゲンタマイシン硫酸塩 0.1% (クリーム)	ゲンタシンクリーム 0.1% ①-1, ①-4
ヒドロコルチゾン酪酸エステル 0.1% (クリーム)	ロコイドクリーム 0.1% ①-1 など
①：パラベン (1：メチル, 2：エチル, 3：プロピル, 4：ブチル), ②：プロピレングリコール, ③：エタノール, ④：ベンジルアルコール, ⑤：ポリソルベート 80, ⑥：ソルビトール, ⑦：サッカリンナトリウム, ⑧：安息香酸ナトリウム, ⑨：塩化ベンザルコニウム	

量的な情報を確認できた。しかし、内服薬や外用薬はロタリックス内用液やロタテック内用液、ガストログラフィン経口・注腸用を除き、ほぼ全ての医薬品が潜在的有害添加剤の含有量が不明であった。これらの情報から注射剤については医薬品選択時に添加剤の含有の有無と、その含量および児への曝露量について検討が可能であるが、内服薬や外用薬については、定量的な情報がない医薬品においては、含有の有無しかわからず、限界があると考えられる。

注射剤や内服薬に含まれる潜在的有害添加剤の曝露を考慮することは大切であるが、外用薬からの潜在的有害添加剤の吸収も有害事象発生に大きく影響すると考えられる。アトピー性皮膚炎の0～3歳の児では尿中パラベン濃度が高く、パラベン曝露によりアトピー性皮膚炎の有病率が増加することが示唆されている⁹⁾。新生児は角層が薄く、アトピー性皮膚炎の児以上に新生児・早産児では外用薬を使用した際に尿中パラベン濃度が高くなる可能性がある。新生児、とくに早産児においては軟膏やクリームなどの外用薬に含有されるパラベンの曝露の影響は大きく、有害事象の可能性も考慮して使用する必要がある。

米国の平均年齢5歳の気管支喘息患者の検討¹⁰⁾では、アルブテロール吸入をベンザルコニウム含有製剤で治療を受けた患者群がベンザルコニウム含有のない製剤を使用した対照群に比べて有意に呼吸補助が必要な期間やアルブテロール連続吸入時間が長いことが報告されている。この検討では、アルブテロール2.5 mgに添加剤としてベンザルコニウムが50 μ g含まれた製品を使用していたが、日本で使用されているベネトリン吸入液0.5%に含まれるベンザルコニウムの量は不明である。無症状の被験者の気管支収縮を誘発するベンザルコニウムの閾値は約300 μ gである¹¹⁾ので、1回吸入では気管支収縮誘発のリスクは低いと考えられるが、反復吸入する場合には注意が必要である。トロピカミド/フェニレフリン塩酸塩点眼薬にもベンザルコニウムは含有されている。ベンザルコニウムの慢性治療による点眼剤からの曝露の報告^{12, 13)}がある。本研究の薬剤ノートに記載のあるベンザルコニウム含有点眼剤のトロピカミド/フェニレフリン塩酸塩は、眼底検査時の散瞳を目的に使用されるものであり、慢性的には投与されず、有害事象発症のリスクは低いと考えられるが、その含有量についての表示を求めたい。

プロピレングリコールについては、ロラゼパム注について報告がある¹⁴⁾。新生児の半減期は10.8～30.5時間と成人の約5倍で、プロピレングリコール含量(0.8 mL/ロラゼパム2 mg)の多い医薬品として、投与量依存的に高浸透圧による乳酸アシドーシスや徐脈、痙攣などが報告されている。本邦において承認されているロラピタ®静注2 mg中のプロピレングリコール含有は適量と記載

されており不明である。新生児へ使用する際にはプロピレングリコール曝露量については注意を要する医薬品であり、含量の記載が望まれる。

また、トリクロリールシロップのように先発品、後発品の選択の余地がなく、潜在的有害添加剤を含む製品しか選択できないものもあるため、医薬品選択時に添加剤を考慮するうえで、内服薬や外用薬についての添加剤の定量的な情報が求められる。

新生児においては複数の医薬品が同時に使用されることも多く、それぞれの医薬品含有添加剤の総量についても考慮しなければならない。

結 論

新生児に潜在的に有害な添加剤を含有する医薬品は約1/4あり、先発品と後発品で添加剤の含有量や種類に違いがあった。医薬品選択の際に、潜在的有害添加剤の含有の有無や含有量についても考慮する必要がある。

著者役割

宮本 董は、薬学生として、河田の指導の下、論文の構想、デザイン、データの収集・分析・解釈を行い、論文を作成した。河田 興は、論文の構想、デザイン、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。小森浩二、向井 啓、小西麗子は考察に関わる指導、または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Lass J, Naelapää K, Shah U, et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr* 2012; 12: 136.
- 2) Sviestina I, Mozgis D. A retrospective and observational analysis of harmful excipients in medicines for hospitalised neonates in Latvia. *Eur J Hosp Pharm* 2018; 25: 176-182.
- 3) Saito J, Nadatani N, Setoguchi M, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medications: A multi-center nationwide observational study in Japan. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7: 23.
- 4) Rowe RC. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed. Pharmaceutical Press, 2009: 888.
- 5) Centers for Disease Control. Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 290-291.
- 6) European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben (EMA/CHMP/SWP/272921/2012) 2015. [https://www.ema.europa.

- eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-exipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf (accessed 2022-04-27)]
- 7) Marek E, Kraft WK. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014; 76: 90-97.
 - 8) De Cock RF, Knibbe CA, Kulo A, et al. Developmental pharmacokinetics of propylene glycol in preterm and term neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 162-171.
 - 9) Arafune J, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Increased prevalence of atopic dermatitis in children aged 0-3 years highly exposed to parabens. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 11657.
 - 10) Pertzborn MC, Prabhakaran S, Abu-Hasan M, et al. Continuous albuterol with benzalkonium in children hospitalized with severe asthma. *Pediatrics* 2020; 145: e20190107.
 - 11) Zhang YG, Wright WJ, Tam WK, Nguyen-Dang TH, Salome CM, Woolcock AJ. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. II. Benzalkonium chloride. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1405-1408.
 - 12) Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)* 2022; 36: 361-368.
 - 13) Suchi ST, Gupta A, Srinivasan R. Contact allergic dermatitis and periocular depigmentation after using olatadine eye drops. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56: 439-440.
 - 14) Lim TY, Poole RL, Pageler NM. Propylene Glycol Toxicity in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19: 277-282.

(補足) 別表 添加剤ごとの製品名と製品数 (品)

添加剤	添加剤を含む薬
バラベン 53品	<p>〈注射剤〉8品 アミカシン硫酸塩注射液 100mg「サワイ」、アミカシン硫酸塩注射液 100mg「日医工」、アミカシン硫酸塩注射液 100mg「F」、アミカシン硫酸塩注射液 100mg「NP」、キシロカイン注射液 2%、リドカイン注射液 (2%)、ヘパリンナトリウム注 1万単位/10mL「ニプロ」、デカドロン注射液 1.65mg/0.5mL</p> <p>〈内服薬〉13品 ハリゾンシロップ 100mg/mL、ファンギゾンシロップ 100mg/mL、ピク ロックスシロップ 8%、アシクロビルシロップ 8%「MEEK」、アシクロビ ルシロップ 8%「タカタ」、ジゴシンエリキシル 0.05mg/mL、トリクロリ ールシロップ 10%、バレリンシロップ 5%、デバケンシロップ 5%、パ ルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」、バルプロ酸ナトリウムシロ ップ 5%「DSP」、バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」、ケイツーシ ロップ 0.2%</p> <p>〈外用薬〉32品 エスクレ坐剤「250」、ヒルドイドクリーム 0.3%、ヘパリン類似物質クリ ーム 0.3%「アメル」、ヘパリン類似物質クリーム 0.3%「YD」、ヒルドイ ドソフト軟膏 0.3%、ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%、ヒルドイド ローション 0.3%、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」、ヘパ リン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「YD」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「日医工」、ヘパ リン類似物質ローション 0.3%「ラクール」、ヒルドイドフォーム 0.3%、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「YD」、ヘパリン類似物質外用スプ レー0.3%「テイコク」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「日新」、ヘ パリン類似物質外用スプレー0.3%「TCK」、ヘパリン類似物質外用スプ レー0.3%「日医工」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「サトウ」、ヘ パリン類似物質外用スプレー0.3%「ニットー」、ヘパリン類似物質外用 スプレー0.3%「日本臓器」、ヘパリン類似物質外用泡状スプレー0.3%「PP」、 ゲンタシン軟膏 0.1%、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%「タイヨー」、ゲ ンタシンクリーム 0.1%、テビナシールクリーム 1%、テルピナフィン塩 酸塩クリーム 1%「JG」、ロイドクリーム 0.1%</p>
サッカリンナトリウム 17品	<p>〈注射剤〉0品 〈内服薬〉16品 ジスロマック細粒小児用 10%、アジスロマイシン小児用細粒 10%「タカ タ」、アジスロマイシン小児用細粒 10%「トーワ」、ピク ロックスシロップ 8%、アシクロビルシロップ 8%「MEEK」、オセルタミビル DS3%「サ ワイ」、バリキサドライシロップ 5000mg、ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%、ベネトリンシロップ 0.04%、バルプロ酸ナトリウムシロップ 5% 「日医工」、コロナール細粒 20%、コロナール細粒 50%、アセトアミノ フェン DS 小児用 20%、アセトアミノフェン DS 小児用 40%、調剤用バ ンピタン末、エルカルチン FF 内用液 10%</p> <p>〈外用薬〉1品 ガストログラフィン経口・注射用</p>
安息香酸ナトリウム 11品	<p>〈注射剤〉2品 ジアゼバム注射液 5mg「タイヨー」、ジアゼバム注射液 10mg「タイヨー」</p> <p>〈内服薬〉9品 ハリゾンシロップ 100mg/mL、ファンギゾンシロップ 100mg/mL、バリ キサドライシロップ 5000mg、ベネトリンシロップ 0.04%、インクレミ ンシロップ 5%、フロリネ錠 0.1mg、ケイツーシロップ 0.2%、調剤用 バンピタン末、エルカルチン FF 内用液 10%</p> <p>〈外用薬〉0品</p>
ベンジルアルコール 28品	<p>〈注射剤〉16品 ゲンタシン注 10、ゲンタマイシン硫酸塩注射液 10mg「F」、ゲンタマイ シン硫酸塩注射液 10mg「日医工」、ジゴシン注 0.25mg、アデホスールコ ーワ注 10mg、トリノシン S 注射液 10mg、セルシン注射液 5mg、セルシ ン注射液 10mg、ジアゼバム注射液 5mg「タイヨー」、ジアゼバム注射液 10mg「タイヨー」、ロラビタ静注 2mg、ヘパリン Na 注 1万単位/10mL 「モチダ」、ビドキサル注 10mg、ビドキサル注 30mg、ビドキサ ール注 10mg「イセイ」、シメチジン注 200mg「NP」</p> <p>〈内服薬〉0品 〈外用薬〉12品 タオンクリーム 1%、エンベシドクリーム 1%、クロトリマゾールクリ ーム 1%、ラミシールクリーム 1%、テビナシールクリーム 1%、テルピナ フィン塩酸塩クリーム 1%「イワキ」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1% 「日医工」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1%「サワイ」、テルピナフィ ン塩酸塩クリーム 1%「タイヨー」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1% 「MEEK」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1%「ファイザー」、テルピナ フィン塩酸塩クリーム 1%「F」</p>
塩化ベンザルコニウム 7品	<p>〈注射剤〉0品 〈内服薬〉0品 〈外用薬〉7品 ベネトリン吸入液 0.5%、デスマブレンシ・スプレー10 協和、デスマブ レンシ点鼻スプレー0.01%「ILS」、ミドリリン P 点眼液、オファミック点眼 液、サンドール P 点眼液、ミドレリン P 点眼液</p>

添加剤	添加剤を含む薬
プロレングリコール 46品	<p>〈注射剤〉12品 バソレーター注 1mg、ジゴシン注 0.25mg、セルシン注射液 5mg、セル シン注射液 10mg、ジアゼバム注射液 10mg「タイヨー」、アレビアチン 注 250mg、ロラビタ静注 2mg、エボジン皮下注シリンジ 750、テタノブ リン筋注用 250 単位、マルタミン注射用、ビタジェクト注キット、ヘプ スプリン筋注用 200 単位</p> <p>〈内服薬〉12品 アシクロビル顆粒 40%「サワイ」、アシクロビルシロップ 8%「タカタ」、 バリキサドライシロップ 5000mg、ヘマンジオルシロップ小児用 0.375%、トラクリア小児用分散錠 32mg、デバケンシロップ 5%、エベ リゾン塩酸塩錠 50mg「アメル」、エベリゾン塩酸塩錠 50mg「トーワ」、 エベリゾン塩酸塩錠 50mg「TCK」、ケイツーシロップ 0.2%、ビドキサ ール錠 10mg、ビドキサル錠 20mg</p> <p>〈外用薬〉22品 ヘパリン類似物質クリーム 0.3%「YD」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニットー」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」、ヘパ リン類似物質ローション 0.3%「YD」、ヘパリン類似物質ローション 0.3% 「日医工」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「YD」、ヘパリン類似物 質外用スプレー0.3%「テイコク」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3% 「日新」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「TCK」、ヘパリン類似物 質外用スプレー0.3%「日医工」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「サ トウ」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「ニットー」、ヘパリン類似 物質外用スプレー0.3%「ニプロ」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3% 「PP」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「ファイザー」、タオンクリ ーム 1%、テビナシールクリーム 1%、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1%「イワキ」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1%「日医工」、テルピナ フィン塩酸塩クリーム 1%「JG」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1%「ト ーワ」、ポビドンヨードゲル 10%「イワキ」</p>
ポリソルベート 80 19品	<p>〈注射剤〉12品 エスポー注射液 750、エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」、 グラン注射液 75、グランシリンジ 75、フィルグラスチム BS 注 75 μg シ リンジ「モチダ」、フィルグラスチム BS 注 75 μg シリンジ「F」、フィル グラスチム BS 注 75 μg シリンジ「NIG」、フィルグラスチム BS 注 75 μg シリンジ「NK」、ダイメジン・マルチ注、ビタジェクト注キット、オー ツカMV注、プレベナー13 水性懸濁注</p> <p>〈内服薬〉2品 ロタリックス内用液、ロタテック内用液</p> <p>〈外用薬〉5品 レボフロキサシン点眼液 1.5%「キッセイ」、レボフロキサシン点眼液 1.5%「ニプロ」、レボフロキサシン点眼液 1.5%「ニットー」、レボフロ キサシン点眼液 1.5%「わかもと」、レボフロキサシン点眼液 1.5%「JG」</p>
エタノール	<p>〈注射剤〉7品</p>
40品	<p>バソレーター注 1mg、ジゴシン注 0.25mg、セルシン注射液 5mg、セル シン注射液 10mg、ジアゼバム注射液 5mg「タイヨー」、ジアゼバム注射 液 10mg「タイヨー」、アレビアチン注 250mg</p> <p>〈内服薬〉11品 ファンギゾンシロップ 100mg/mL、ピク ロックスシロップ 8%、アシク ロビルシロップ 8%「MEEK」、ジゴシンエリキシル 0.05mg/mL、トリク ロリールシロップ 10%、バレリンシロップ 5%、デバケンシロップ 5%、 バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」、バルプロ酸ナトリウムシ ロップ 5%「DSP」、インクレミンシロップ 5%、アルファロール内用液 0.5 μg/mL</p> <p>〈外用薬〉22品 ヘパリン類似物質クリーム 0.3%「アメル」、ヘパリン類似物質クリーム 0.3%「ラクール」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニットー」、ヘ パリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「YD」、ヘパリン類似物質ローション 0.3%「日医工」、ヘパ リン類似物質ローション 0.3%「ラクール」、ヘパリン類似物質外用スプ レー0.3%「YD」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「テイコク」、ヘバ リン類似物質外用スプレー0.3%「日新」、ヘパリン類似物質外用スプレ ー0.3%「TCK」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「日医工」、ヘパ リン類似物質外用スプレー0.3%「サトウ」、ヘパリン類似物質外用スプレ ー0.3%「ニットー」、ヘパリン類似物質外用スプレー0.3%「ニプロ」、ヘ パリン類似物質外用スプレー0.3%「PP」、ヘパリン類似物質外用スプレ ー0.3%「ファイザー」、テルピナフィン塩酸塩クリーム 1%「トーワ」、 イソジンフィールド液 10%、イソジンフィールド液 10%、ポビドンフ ィールド 10%、ポビドンヨードフィールド外用液 10%「明治」</p>
ソルビトール 18品	<p>〈注射剤〉10品 コアテック注 5mg、ワソラン静注 5mg、ベラバミル塩酸塩静注 5mg、テ タノブリン IH 静注 250 単位、献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g/10mL、献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20mL、献血ヴェノグロ ブリン IH5%静注 2.5 g/50mL、献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g /100mL、ケイツーN 静注 10mg、オーツカ MV 注</p> <p>〈内服薬〉4品 ハリゾンシロップ 100mg/mL、ファンギゾンシロップ 100mg/mL、イン クレミンシロップ 5%、ケイツーシロップ 0.2%</p> <p>〈外用薬〉4品 エスクレ坐剤「250」、ヘパリン類似物質外用泡状スプレー0.3%「ニット ー」、ヘパリン類似物質外用泡状スプレー0.3%「日本臓器」、ヘパリン類 似物質外用泡状スプレー0.3%「PP」</p>

[原 著]

新生児薬物離脱症候群に影響する薬剤の使用実態調査

川田 希帆¹⁾, 寺岡 知香¹⁾, 森井絵莉香¹⁾, 赤路 敦子¹⁾, 石川 佳澄¹⁾,
北川 直¹⁾, 沖山光都子¹⁾, 山東真寿美¹⁾, 下辻 恒久¹⁾, 藤田 敬子¹⁾,
河田 興³⁾, 白石 淳²⁾, 小垣 滋豊²⁾

- 1) 大阪急性期・総合医療センター薬局
2) 大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科
3) 摂南大学薬学部実践薬学研究室

A clinical survey effects of medicine on neonatal abstinence syndrome

Kiho Kawata¹⁾, Chika Teraoka¹⁾, Erika Morii¹⁾, Atsuko Akaji¹⁾, Kazumi Ishikawa¹⁾,
Nao Kitagawa¹⁾, Mitsuko Okiyama¹⁾, Masumi Sandou¹⁾, Tsunehisa Shimotsuji¹⁾, Keiko Fujita¹⁾,
Kou Kawada³⁾, Jun Shiraishi²⁾ and Shigetoyo Kogaki²⁾

- 1) Department of Pharmacy, Osaka General Medical Center
2) Department of Pediatrics, Osaka General Medical Center
3) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

要旨

【目的】新生児薬物離脱症候群（以下、症候群）に関与する薬剤の服用状況とその発症を明らかにすることを目的に、大阪急性期・総合医療センター（以下、当センター）で出産した母体と新生児の症候群発症について検討した。

【対象および方法】当センターにおける2017年から2021年までの出産数と、出産した精神疾患既往または現病歴のある母体数と、妊娠第3三半期以降に症候群に影響を与える薬剤を服用していた母体とその新生児について検討した。母体の人数、分娩時の母体年齢、母体疾患名、分娩方法、服用薬剤名、分娩後に授乳を中断した人数、新生児の症候群発症について診療録などの記載を元に後方視的に調査した。

【結果】5年間で当センターにおいて出産した母体のうち、精神疾患の既往または現病歴があり症候群に影響を与える薬剤を服用していたのは、全体の約3.9%（208例/5279例）であった。服用薬剤で最も多かったのは、ゾルピデム、アリピプラゾール、エチゾラムであった。薬剤服用母体208例のうち12例で症候群が認められた。うち2例では薬物治療を要した。薬剤服用母体208例のうち、カベルゴリンを服用し、母乳育児を中断した人数は28例であった。

キーワード：新生児不適応症候群、多剤併用、ベンゾジアゼピン、SSRI、MARTA

緒言

新生児薬物離脱症候群（Neonatal Abstinence Syndrome：以下、症候群）は妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎児へと移行し、出産を契機に胎児への曝露が中断されることで発生する症候群である。原因薬剤は欧米ではオピオイドが代表的ではあるが、本邦では向精神薬（抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗てんかん薬）によるものが多い¹⁾。

海外では、妊婦の1.8%が抗うつ薬を使用しており、3%がベンゾジアゼピン系薬剤を使用しているという報告がある^{2,3)}。本邦では、正確な実態の把握はされていないが、平成5、6年に磯部らにより、抗てんかん薬、精神神経用薬による症候群の調査が行われており、厚生省の研究結果として報告されている。それによると、平成5年度は、大学病院80施設および主要なNICU 111施設を対象に行われ（回収率63.4%）、17施設より42例の報告があった。平成6年度は再調査と磯部のスコアを用いた症候群の前方視的調査の結果が報告されており、平成5年度の42例を含む77症例が報告されている⁴⁾。抗てんかん薬や抗精神病薬などが症候群に影響を与えるかの個別の報告^{5,6)}は見られるが、今回、新生児薬物離脱症候群に影響を与える薬剤全体像としての服用実態を捉えることを目的に調査を行った。

目的

今回の検討では、症候群に關与する薬剤の服用状況把握を目的に、大阪急性期・総合医療センター（以下、当センター）で出産した母体および新生児の症候群発症について検討する。

対象

当センターで2017年1月から2021年12月までに出産した精神疾患既往または現病歴のある母体と、そのうち分娩時に症候群に影響を与える薬剤を服用していた母体から出生した新生児を対象とした。

方法

2017年から2021年までの5年間の診療録などの記載を元に後方視的に調査した。2017年から2021年の当センターの分娩件数、そのうち精神疾患の既往または現病歴のある母体の人数、精神疾患既往または現病歴のある妊娠第3三半期以降から分娩時の間に症候群に影響を与える薬剤を服用していた母体の人数、分娩時の母体年齢、初産婦の割合、当センター精神科の共観があった母体の人数、母体の精神疾患診断名、母体の服用薬剤名、母体の薬剤服用数、分娩後カベルゴリンを内服し授乳を中断した人数を調査した。

新生児については、精神疾患の既往または現病歴があり薬剤を服用していた母体から出生した新生児の数、出生時の在胎週数、出生体重、分娩方法（帝王切開／経陰分娩）、早産児の数、新生児集中治療室（以下、NICU）入室の有無、アプガースコア、症候群発症の有無、症候群に対する薬物治療の有無、症候群を発症した新生児の母体が服用していた薬剤名、薬剤服用数、母乳中断の有無、NICU入室時の新生児の症状を調査した。

母体の既往歴または現病歴については分娩台帳から抽出し、分娩台帳に精神疾患の記載がある母体を精神疾患既往または現病歴のある母体とした。母体が服用していた症候群に影響を与える薬剤については、厚生労働省ホームページに「新生児薬物離脱症候群を発症する可能性の高い薬物」として記載されている薬剤を対象とした。また、当センターのNICU入室基準は、在胎週数36週未満の場合、出生体重2200g未満の場合、何らかの呼吸補助が必要な場合、または点滴加療を必要とする場合、生後24時間以内発症の早発黄疸、その他注意深い観察を有する場合である。

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、大阪急性期・総合医療センター倫理委員会の承認を得た後に、病院のホームページに「情報公開文書」を掲載して研究概要を公表するオプトアウト方式で患者情報の収集を行った（承認番号：2021-094）。

結果

2017年から2021年に当センターで分娩した母体は5279例であった。そのうち、精神疾患既往または現病歴のある母体は539例であった。母体539例の母体年齢の中央値（範囲）は33（18-48）歳であった。初産婦の人数（割合）、当センター精神科の共観があった人数（割合）はそれぞれ、278例（51.6%）、294例（54.5%）であった（表1）。

精神疾患既往のある母体539例のうち、分娩時に症候群に影響を与える薬剤を服用していた母体は208例であった。薬剤服用母体208例の母体年齢の中央値（範囲）は33（18-48）歳であった。初産婦の人数（割合）、当センター精神科の共観があった人数（割合）はそれぞれ102例（49.0%）、162例（77.9%）であった（表1）。

薬剤服用母体208例の精神疾患診断名の内訳は、不安神経症（不眠を含む）が82例、うつ病は49例、統合失調症29例、てんかん28例、解離性障害／パーソナリティー障害20例、双極性障害17例、注意欠如・多動症（Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder: ADHD）6例、他32例であった（重複あり）（図1）。薬剤服用母体208例の服用薬剤で最も多かったのは、ゾルピデム41例、次いでアリピプラゾール35例、エチゾラム34例であった（図2）。非ベンゾジアゼピン系ではゾルピデムに次いで、エスゾピクロンが31例であった。多元受容体作用抗精神病薬（Multi-acting Receptor Targeted Antipsychotics: MARTA）を含む非定型抗精神病薬では、アリピプラゾールに次いで、クエチアピン28例、リスペリドン23例、オランザピン6例、プロナンセリン6例であった。抗うつ薬では、セロトニン再取り込み阻害薬／ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant: SSRI / NaSSA）はセルトラリン15例、エスシタロプラム8例、ミルタザピン7例であった。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors: SNRI）はデュロキセチン5例、ベンラファキシン3例であった。三環系、四環系抗うつ薬はアモキサピン2例、ミアンセリン2例、クロミプラミン1例であった。抗てんかん薬ではレベチラセタム14例、ラモトリギン9例、カルバマゼピン6例、バルプロ酸ナトリウム3例であっ

表1 母体背景

	精神疾患既往母体	薬剤服用母体
例数	539 例	208 例
母体年齢の中央値（歳）	33（18-48）	33（18-48）
初産婦（割合）	278 例（51.6%）	102 例（49.0%）
精神科共観数（割合）	294 例（54.5%）	162 例（77.9%）

た。その他の薬剤では、スボレキサント13例、トラゾドン12例、ラメルテオン5例であった(図2)。

薬剤服用母体208例の服用薬剤数の中央値(範囲)は2(1-9)剤であった。2剤以上の多剤併用率は72.6%であった。1剤のみの服用は57例、2剤が66例、3剤が43例、4剤以上が42例であった。服用薬剤数が最も多かった母体は9剤であった(図3)。

薬剤服用母体208例のうち、カベルゴリンを服用し、母乳育児を中断した人数は28例(13.5%)であった。母乳を中断した母体が服用していた薬剤の内訳を示した(図4)。

薬剤服用母体208例から出生した新生児は214例であった(双子6組を含む)。新生児214例の在胎週数、出生体重の中央値(範囲)は38.6(27.6-42.0)週、2870(936-4106)gであった。新生児214例の経膈分娩例数、早産児数、NICU入室例(割合)は各々158例(73.8%)、16例(7.4%)

46例(21.5%)であった。アプガースコアの中央値(1分値/5分値)は8/9点であった(表2)。

薬剤服用母体から出生した新生児214例のうち、症候群を発症した新生児は12例(双子1組を含む)であった(表2)。症候群を発症した新生児12例の在胎週数、出生体重の中央値(範囲)は38.1(36.0-40.6)週、2657(2022-3360)gであった。症候群を発症した新生児12例の経膈分娩例、早産児数、NICU入室例(割合)は各々7例(58.3%)、1例(8.3%)、12例(100.0%)であった。アプガースコアの中央値(1分/5分)は8/9点であった。

症候群を発症した新生児の母体11例が服用していた薬剤の内訳、症候群に対する薬物治療の有無、母体のカベルゴリン服用の有無を示した(表3)。単剤服用例は1例のみで、2剤服用例は3例、3剤以上服用例は7例であった。抗てんかん薬を服用している1例(④)を除き、全例でベンゾジアゼピン系を服用していた。2例の新生児が症

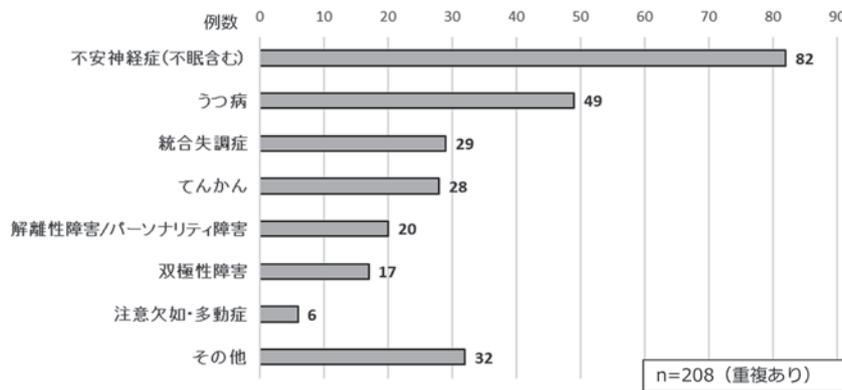


図1 薬剤服用母体の精神疾患診断名
薬剤服用母体208例の精神疾患診断名の内訳を示す。

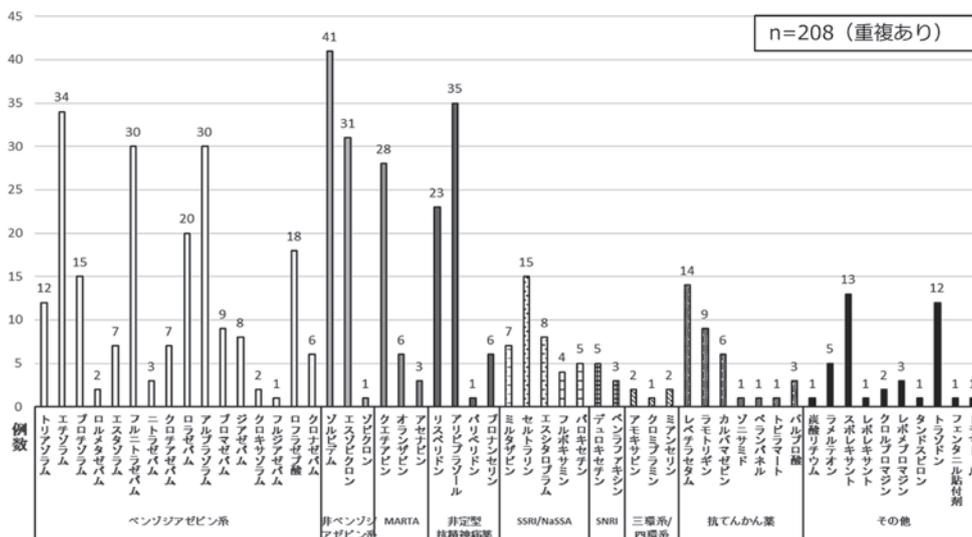


図2 薬剤服用母体の使用薬剤(分娩時)
薬剤服用母体208例の服用していた薬剤の内訳を示す。

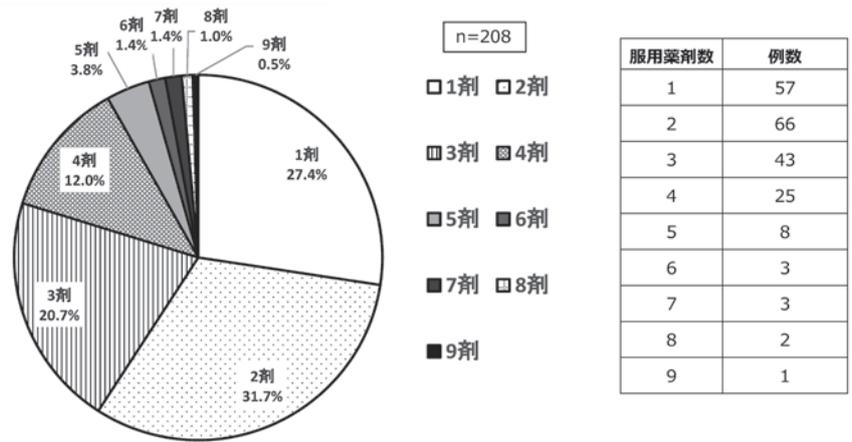


図3 母体の多剤内服
左に、薬剤服用母体208例の服用していた薬剤数の割合を示す。右に服用薬剤数ごとの例数の内訳を示す。

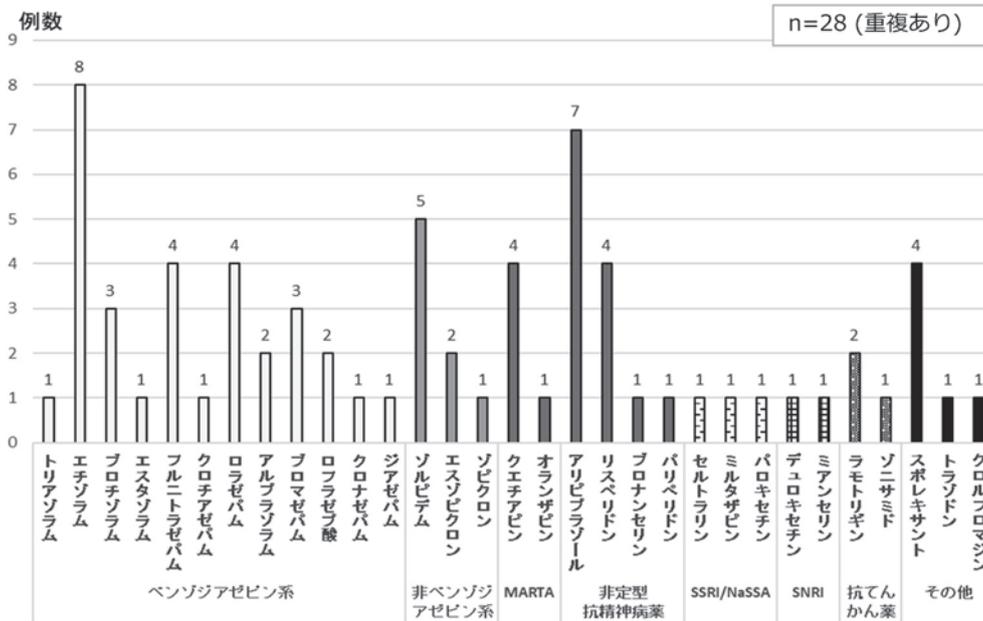


図4 カベルゴリン内服母体の薬剤服用内訳
母乳を中断した母体の服用していた薬剤の内訳を示す。

候群に対して薬物治療を要した。表3の⑥の発症例では、ジアゼパム投与後、フェノバルビタールを約12ヵ月投与された。表3の⑦の発症例では、ジアゼパム投与後、フェノバルビタールを約2ヵ月投与された。また、カベルゴリンを服用し、母乳育児を中断したのは3例で、うち2例では、母の希望で完全人工乳での育児であった。また、表3に症候群を発症した新生児のNICU入室時に見られた症状を示した。

考察

今回の検討では、当センターで過去5年間に分娩した母体のうち、精神疾患の既往または現病歴があり妊娠第

3三半期以降から分娩時の間に症候群に影響を与える薬剤を服用していた人数と母体の服用薬剤について検討した。5年間の全分娩のうち、精神疾患の既往または現病歴があり、薬剤を服用しながら分娩に至ったのは208/5279例(3.9%)であった。当センターと同規模施設での同様の処方調査報告がほとんどないため、比較検討することはできなかった。

母体の服用薬剤に関しては、今回、ベンゾジアゼピン系薬剤が多く服用されていた。ベンゾジアゼピン系薬剤は、欧米各国に比べ日本で処方数が非常に多いことが報告されている⁷⁾。現在はベンゾジアゼピン系薬剤による口唇口蓋裂のリスクは否定されており⁸⁾、妊娠判明後に

表2 新生児背景

	薬剤服用母体の新生児	症候群症例
例数	214 例	12 例
在胎週数の中央値 (週)	38.6 (27.6-42.0)	38.1 (36.0-40.6)
出生体重の中央値 (g)	2870 (936-4106)	2657 (2022-3360)
経膈分娩例 (割合)	158 例 (73.8 %)	7 例 (58.3 %)
早産児 (割合)	16 例 (7.4 %)	1 例 (8.3 %)
アプガースコアの中央値 (点) (1分/5分)	8/9	8/9
NICU 入室例 (割合)	46 例 (21.5 %)	12 例 (100.0 %)

表3 症候群症例の薬剤服用, 児の治療, 母乳の中止, 新生児の症状

母体の分娩時服用薬剤 (母体 n=11,新生児 n = 12 (双胎 1 組含む))	新生児の薬物治療の有無	カベルゴリン服用の有無	NICU 入室時の新生児の症状
① アルプラゾラム	なし	あり	呼吸障害/ 易刺激性/傾眠/ 筋緊張低下/ 異常四肢
② ロフラゼブ酸 (屯用) /アリピプラゾール	なし	なし	無呼吸/ 弱い啼泣
③ プロチゾラム/リスペリドン	なし	なし	筋緊張低下/ 甲高い啼泣/振戦/ 短時間睡眠
④ レベチラセタム/ラモトリギン	なし	なし	一過性多呼吸
⑤ ロフラゼブ酸/アルプラゾラム/パロキセチン	なし	なし	易刺激性/ 筋緊張低下/ 過剰なモロー反射
⑥ アルプラゾラム/トラマドール/フェンタニル貼付剤	あり	なし	一過性多呼吸/ 易刺激性/ 連続的啼泣
⑦ クロナゼパム/エスゾピクロン/ デュロキセチン/クロルプロマジン	あり	あり	傾眠
⑧ フルニトラゼパム/プロチゾラム/ プロナンセリン/ピペリデン	なし	なし	連続的啼泣
⑨ プロチゾラム (屯用) /エチゾラム (屯用) / フルジアゼパム/半夏加茯苓丸	なし	なし	傾眠/ 哺乳量低下
⑩ エチゾラム/ロフラゼブ酸/ エスゾピクロン/ゾルピデム	なし	なし	易刺激性/振戦
⑪ エチゾラム/アルプラゾラム/プロチゾラム/ ロラゼパム/アリピプラゾール	なし	あり	傾眠

あわててベンゾジアゼピン系薬剤を中止することはかえって危険な場合もあるとされ⁹⁾, ベンゾジアゼピン系薬剤を服用している不安神経症やうつ病の母体が多く見られたと考えられる。

抗精神病薬では, 第2世代非定型抗精神病薬のアリピプラゾール, リスペリドンなどの服用が多く見られた。従来の第1世代定型抗精神病薬ではドパミンD₂受容体遮

断作用により薬剤性高プロラクチン血症が起こり, 排卵障害, 無月経, 乳汁漏出の原因となることがあり妊孕性は下がる。第2世代抗精神病薬は第1世代抗精神病薬よりも副作用頻度が少なく, 近年第2世代抗精神病薬が統合失調症の治療の中心となり, 統合失調症女性の妊娠が従来よりも多くなってきている¹⁰⁾と考えられる。リスペリドンでは, 1日2~4 mg以下の量であれば線条体のド

パミンD₂受容体の遮断は65-78%とされ、プロラクチン値を上昇させることなく抗精神病効果をもたらすことができる¹¹⁾ ため、リスペリドンなどの非定型抗精神病薬を服用している母体が多かったと考えられる。

抗うつ薬では、SSRIやNaSSAの使用が多く見られた。SSRIやNaSSAはうつ病の第一選択薬であるためと考えられる。SSRI服用母体から出生した新生児において、重篤な新生児呼吸障害である新生児遷延性肺高血圧症発症のリスクがあることが報告されている¹²⁾ ため、出生後の新生児の呼吸状態には注意が必要であるとされているが、今回、呼吸障害が見られた児はいなかった。

抗てんかん薬については、催奇形性のリスクが報告されている従来の抗てんかん薬に比べ、レベチラセタムやラモトリギンなどの催奇形性のリスクの低い新規作用機序の薬剤の使用が多く見られた。催奇形性のリスクの低い薬剤が第一選択される妊娠期の薬物治療により、妊娠を継続できるようになったためと考えられた。これらの薬剤による症候群の発症リスクは低いと報告されている。また、その他の薬剤ではスポレキサントやラメルテオンなどのベンゾジアゼピン系薬剤以外の新規作用機序の睡眠薬の服用が多く見られた。現在まで両薬剤の催奇形性の報告はなく、比較的安全に使用できる催眠導入剤として広く用いられるようになってきている。

症候群を発症した新生児の母体は11例中1例を除き、2-5剤の多剤を併用していた。6剤以上の併用母体から出生した新生児は見られなかった。併用薬剤が多くなると、症候群のリスクが高くなるといわれている¹³⁾ が、本検討において各薬剤の実際の服用頻度については診療録からは調査できず、全ての薬剤を定期的に服用していなかった可能性はある。また、症候群を発症した症例の母体の1例を除く全例がベンゾジアゼピン系薬剤を服用していたことが示された。

カベルゴリンを服用し、母乳育児を中断した母体について服用薬剤ごとの著明な特徴は見られなかった。非ベンゾジアゼピン系のゾルピデムやエスゾピクロンを服用している母体ではカベルゴリンを服用し、母乳を中断した人数が少ない傾向が見られたが、その他の薬剤では、薬剤の種類に関係なくカベルゴリンが服用されていた。比較的多くの薬剤が母乳育児との両立が可能と考えられているが、当センターでは母体の母乳育児の希望の有無に応じて、母、精神科医、産科医、助産師、小児科医等により、カベルゴリン服用について検討される。

また、薬剤服用母体から生まれた新生児のうち、12例(5.6%)が症候群を発症し、うち2例で薬物治療を要した。2例のうち、1例はオピオイド使用症例であり、もう1例は多剤併用症例であり、両症例ともに症候群発症のリスクが高かったことが考えられる。症候群を発症し、薬物治療を行った1例は12カ月の薬物治療が行われたが、こ

れは母体の精神状態により児の啼泣があやしきれず、通常の治療より長く薬物投与が必要となった。発症した新生児12例の離脱スコアや呼吸障害については今回検討できなかったため、今後の課題である。

本研究の限界は、後ろ向き検討で診療録などの記録に基づく調査である。したがって、母体へ使用されている薬剤のうち、実際の服用の有無やタイミングについては検討できず、とくに屯用での処方の場合には実際の服用頻度や服用量、服用期間が不明であること、薬剤服用歴が記載されていない母体に関しては服用薬剤の確認がとれなかったことが挙げられる。新生児については、過去の記録による調査であり、症状が観察されたとしても記録がない児の症状は検出できない可能性がある。また、離脱スコアを用いた評価ができていないため症候群の判定が不正確な可能性がある。他にも、帝王切開や無痛分娩の際の麻酔薬やオピオイドについては検討できていないこと、薬剤を使用していない対象群がないため母体精神疾患の病状が児へ与える影響や薬剤以外の嗜好品等による影響を今回検討できていないため服用薬剤以外による症状発現の可能性を除外できていないこと、出産後の人工乳か母乳かなどの授乳実態が不明であることなども挙げられる。また、今回の検討は当院のみの単施設での研究であり症例の偏りが生じている可能性がある。

結 論

2017年から2021年の5年間で当センターにおいて出産した母体全体の約3.9%の208例が向精神薬を服用しながら出産しており、主な服用薬剤は、ゾルピデム、アリピプラゾール、エチゾラムであった。そのうち12例で症候群が認められ、2例は薬物治療が行われた。

著者役割

川田希帆、寺岡知香：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。

河田 興、白石 淳、小垣滋豊：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。

森井絵莉香、赤路敦子、石川佳澄、北川 直、沖山光都子、山東真寿美、下辻恒久、藤田敬子：論文の校閲に貢献し、論文の最終版を承認した。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児離脱症候群 (令和3年4月改訂). [https://www.pmda.go.jp/files/000240116.pdf]
- 2) Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk

- of stillbirth and infant mortality. JAMA 2013; 309: 48-54.
- 3) Kieviet N, Dolman KM, Honig A, The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9: 1257-1266.
 - 4) 磯部健一, 石井真美, 日下 隆, 他. 薬物内服中の母親から出生した新生児の管理の現状. 厚生省心身障害研究班, ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究報告書平成6年度. 1995.
 - 5) 井上翔太, 吉田裕輔, 横井太郎, 川村陽一, 黒木康富. 母乳の中断による新生児薬物離脱症候群の再燃が疑われた早産児例. 日周産期・新生児会誌 2022 ; 58 : 329-333.
 - 6) 中山栗太, 宇都宮剛, 増田祥行, 他. 妊婦が内服しているどの種類の向精神薬と出生した児の新生児薬物離脱スコアが関連しているのか. 日新生児成育医会誌 2021 ; 33 : 567-573.
 - 7) 村崎光邦. わが国における向精神薬の現状と展望 —21世紀を目指して—. 臨精薬理 2001 ; 4 : 3-27.
 - 8) 伊藤直樹. 抗不安薬. 伊藤真也, 村島温子 (編). 妊娠と授乳 —薬物治療コンサルテーション— 改訂第3版. 南山堂, 2020.
 - 9) 日本精神神経学会, 日本産科婦人科学会 (監修). 精神疾患を合併した, 或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド. 精神誌 2022 ; 124 : 117-118.
 - 10) 伊藤真也, 村島温子 (編). 妊娠と授乳 —薬物治療コンサルテーション— 改訂2版. 南山堂, 2014.
 - 11) 大久保善朗, 須原哲也. 受容体占有と抗精神病作用 —PET/SPECTを用いた抗精神病薬の薬効評価. 精神誌 2001 ; 103 : 329-340.
 - 12) Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; 348: f6932.
 - 13) 河田 興, 酒見好弘, 古賀寛史, 他. 母体セロトニン再取り込み阻害薬, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬による新生児不応症候群の発症要因 (特に併用薬) についての検討. 日小児臨薬理会誌 2019 ; 32 : 82-88.
 - 14) 日本精神神経学会, 日本産科婦人科学会 (監修). 精神疾患を合併した, あるいは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド 各論編. 日本精神神経学会, 日本産科婦人科学会, 2021.
 - 15) 伊藤真也, 村島温子 (編). 妊娠と授乳 —薬物治療コンサルテーション— 改訂2版. 南山堂, 2014.
 - 16) Huybrecht KF, Palmsten K, Mogun H, et al. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. Gen Hosp Psychiatry 2013; 35: 265-271.
 - 17) Toh S, Li Q, Cheetham TC, et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001-2007: a population-based study of 585,615 deliveries. Arch Womens Ment Health 2013. 16; 149-157.
 - 18) 高田宏宗, 柳田 誠, 富岡孝仁, 他. 精神疾患合併妊娠137例における胎児・新生児の合併症と服薬との関連性について. 総病精医 2013 ; 25 : 287-294.
 - 19) 大分県「母乳と薬剤」研究会 (編). 母乳とくすりハンドブック 改訂第3版. 大分県医師会, 2017.

[原 著]

「母乳と薬相談外来」受診した女性より 出生した児の新生児合併症および成長に関する実態調査

田川 菜緒^{1,2)}, 神谷 太郎³⁾, 青木 悟^{1,2)}, 若林 仁美^{1,2)}, 小林 麻美^{1,2)},
中山 泰葉^{1,2)}, 瀬上 真美²⁾, 嶋村 弘史^{1,2)}, 水野 克己³⁾

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

Influences of neonatal complications and physical growth for medication during pregnancy and breastfeeding

Nao Tagawa^{1,2)}, Taro Kamiya³⁾, Satoru Aoki^{1,2)}, Hitomi Wakabayashi^{1,2)}, Mami Kobayashi^{1,2)},
Yasuha Nakayama^{1,2)}, Mami Segami²⁾, Hiroshi Shimamura^{1,2)} and Katsumi Mizuno³⁾

- 1) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University
- 2) Department of Pharmacy, Showa University Hospital
- 3) Department of Pediatrics, Division of Internal Medicine and Pediatrics, Showa University School of Medicine

要旨

【背景】昭和大学病院では「母乳と薬相談外来」(以下、当外来)を開設し、母乳哺育を希望する薬物療法施行中の母親からの相談に応需している。対象者が薬物治療を行っている場合、薬物の母乳移行または母の養育能力による児への影響を早期に発見するため、一か月健診前の受診を促している。

【目的】当外来の活動により集積した相談事例から、出生した児の状況についての実態を把握するため調査した。

【対象・方法】2012年1月から2021年12月に当外来を受診した女性、およびそれより出生した児について、相談記録と診療録を用い後方視的に調査した。

【結果】全相談件数210件、当院出生児193例であった。神経系分類の薬に関する相談が最も多く、それら児の一ヶ月前健診(以下、早期健診)の受診率は25%に留まった。また、離脱症状を認めたものの体重増加不良を疑う症例はいなかった。

【結論】早期健診の受診率が向上できるよう、引き続き積極的な介入が必要である。

キーワード：母乳と薬、薬物離脱、妊婦、母乳哺育、成長

背景

昭和大学病院では2012年より母乳と薬相談外来(当外来)を開設し、医師、薬剤師、助産師が共同して、薬と母乳に関する適切な情報の提供と支援を行っている。当外来の対象は、授乳婦のみならず産後に母乳育児を希望する妊婦も対象としており、産前より適切な母親の薬物治療の支援を行っている。当外来を受診する女性の多くは、基礎疾患を有するハイリスク妊婦であり、とくに精神疾患を有する場合は、それら治療薬による乳汁を介した薬物暴露による、新生児・乳幼児の傾眠や哺乳不良などの有害事象に注意が必要である¹⁾。そのため、われわれは定期的なモニタリングの必要性について事前に患者へ説明を行い、一か月健診より前に早期受診することを推奨している。

妊娠後期における薬物や嗜好品の胎児暴露は新生児薬物離脱症候群(または新生児適応不良症候群)を引き起こすとされ、厚生労働省より公表されている重篤副作用疾患別対応マニュアル「新生児薬物離脱症候群」²⁾に一覧が示されている。とくに、抗てんかん薬やセロトニン再取り込み阻害剤、抗うつ薬を服用した妊婦より出生した児の薬物離脱症候群が問題となる^{3,4)}。そこで当外来は、対象者が抗てんかん薬や抗精神病薬などを内服している場合、出生児の適切な管理支援を行うため、早期より新生児薬物離脱症候群に関する情報の共有を医療者間で行っている。

このような活動により集積した相談事例から、出生し

た児の状況について確認し、把握することを目的に調査を行ったので報告する。

対象と方法

2012年1月1日から2021年12月31日までの間に当院における母乳と薬相談外来を受診された女性，およびその女性より出生した児を対象とし，診療録を用い後方視的に調査を行った。調査項目は，母については基礎疾患，使用薬剤とそのWHO's ATC分類，授乳の有無など，児については出生在胎期間，出生体重，Apgarスコア，新生児薬物離脱スコア（Finneganスコア），NICU入院歴の有無，健診時における身体情報（日齢，性別，身長，体重，母乳哺育状況）とした。さらに，出生体重と各健診時測定体重との差を，健診時日齢で除して体重増加量（g/日）を算出した。なお，連続尺度および順序差尺度についての平均値，標準偏差（以下，SD），中央値（範囲）はJMP Pro16.0（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用い算出した。

倫理的配慮

診療情報は個人が特定されないよう匿名化を行い，患者のプライバシー保護を行った。なお，本調査は昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号：21-217-A）。

結果

母の背景および相談薬剤

2012年1月1日から2021年12月31日までの間に当院で受けた母親からの相談件数は全210件であった。そのうち出生後の経過を追うことができたのは，当院で出生を確認できなかった児，または他院で出生した児を除く193例であった（図1）。母乳と薬相談外来を受診した女性のうち156例（74.3%）が産前に相談し，それら女性の相談時の在胎期間の中央値は233日であった（表1）。また，1回の相談につき相談する薬剤数の中央値は2剤であり，最大8剤であった。相談のあった薬剤のうち，N05精神抑制薬についての相談が最も多く，次いでL04免疫抑制薬，H02全身用副腎皮質ステロイドに関する相談が多かった（表2）。

児の合併症および成長

母乳と薬相談外来を受診した母より出生した児の出生時の体重，身長，頭囲および胸囲の平均値（SD）はそれぞれ2928.4 g（455），49.4 cm（2.56），33.2 cm（1.83），31.3 cm（1.96）であった。

NICU管理となったのは48例（24.9%）であった。なお，当院におけるNICU入室基準は表3に示す通りである。NICU管理となった要因として，在胎36週未満または体重2200 g未満が最も多く14例であった。明らかな先天性

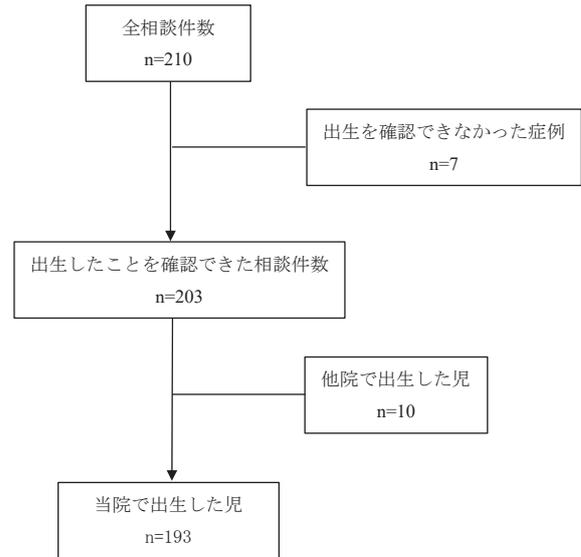


図1 調査対象症例

表1 母乳と薬相談を受診した母の背景（n=210）

	n (%)
産後相談者数	54 (25.7)
産前相談者数	156 (74.3)
第1子出産時相談者	144 (68.6)
第2子出産時相談者	43 (20.5)
第3子出産時相談者	15 (7.1)
第4子出産時相談者または不明	1 (0.5)
産前相談時の在胎日数* (日)	233 (146-280)
相談薬剤件数* (件)	2 (1-8)
帝王切開	64 (33.2)
経膣分娩	129 (66.8)

*中央値（最小-最大）

異常は口唇口蓋裂のみであり3例であった（表4）。うち1例は抗てんかん薬を出生前より内服していたが，催奇形性のリスクが低いとされるラモトリギンであり，その他症例も，催奇形性リスクの低いと考えられる短時間型ベンゾジアゼピン系薬や徐放性カリウム製剤などの内服薬の使用であった^{5,6)}。

新生児薬物離脱症候群発症の可能性のある非オピオイド系薬物として，重篤副作用疾患別対応マニュアルに記載されている薬剤を服用していた母より出生した児は100例であった。そのうち離脱スコアを記録していた児は

表2 相談薬剤のWHO's ATC分類とその薬剤数

ATC 分類	薬剤分類件数
A01 口腔科用製剤	1
A02 胃酸関連疾患用薬	26
A03 機能的胃腸疾患用薬	1
A06 便秘薬	13
A07 止痢薬, 腸内抗炎症薬・抗感染薬	24
A11 ビタミン	4
A12 ミネラルサプリメント	3
B01 抗血栓薬	19
B03 抗貧血製剤	9
C01 心疾患治療	3
C02 降圧薬	6
C03 利尿薬	4
C05 血管保護薬	1
C07 ベータ遮断薬	3
C08 カルシウムチャネル遮断薬	1
C09 レニン・アンジオテンシン系作用薬	4
H01 下垂体・視床下部ホルモンと類似体	2
H02 全身用副腎皮質ステロイド	41
H03 甲状腺治療	16
J01 全身用抗菌薬	4
L01 抗悪性腫瘍薬	2
L03 免疫賦活薬	2
L04 免疫抑制薬	49
M02 関節・筋肉痛用局所薬	4
M05 骨疾患治療薬	1
N02 鎮痛薬	15
N03 抗てんかん薬	28
N05 精神抑制薬	121
N06 精神賦活薬	41
P01 抗原虫薬	5
R01 鼻用製剤	5
R03 閉塞性気道障害用薬	9
R05 咳と感冒用製剤	2
R06 全身用抗ヒスタミン薬	8

60例 (60.0%) であった。また、それら児の離脱スコアの中央値は3点で、スコアが最大値となるまでの日齢の平均は2.7日であった (表5)。

当外来では、母体が神経系分類の薬 (とくにN03抗てんかん薬, N05精神抑制薬, N06精神賦活薬) を内服する場合、薬物の母乳移行または母の養育能力による児への影響を早期に発見するため、早期健診を推奨している。調査対象となった児のうち、母が当該分類薬剤を使用していたのは100例 (51.8%) であった。また、それらうち早期健診を行った児は25例 (25%) であり、診察時の日齢の平均は14.6日であった。

母がN03分類薬のみ服用していた児、同様にN05分類薬

表3 NICU入室基準 (下記のいずれかに該当する新生児 (日齢28日未満) とする)

- 1) 在胎 36 週未満の早産児
- 2) 出生体重 2200g 未満の低出生体重児
- 3) Apgar スコア 1 分値 4 点未満かつ/または 5 分値 7 点未満の新生児仮死
- 4) 呼吸窮迫症状のある新生児
- 5) けいれん
- 6) 明らかな無呼吸発作
- 7) 低血糖
- 8) 胆汁性嘔吐
- 9) 先天異常 (循環動態に影響のある心疾患, 消化管疾患, 口唇口蓋裂など)
- 10) その他, 新生児科医師が必要と判断した場合

表4 母乳と薬相談外来を受診した母より出生した児 (n=193)

	人数
男児	105
女児	88
出生体重* (g)	2928.4 ±455
出生時身長* (cm)	49.4 ±2.6
出生時頭囲* (cm)	33.2 ±1.8
出生時胸囲* (cm)	31.3 ±2.0
Apgar スコア 1 分**	8 (1-10)
Apgar スコア 5 分**	9 (3-10)
NICU 管理となった児	48
NICU 管理となった要因	
在胎 36 週未満または体重 2200 g 未満	14
Apgar スコア 1 分値 4 点未満	4
Apgar スコア 5 分値 7 点未満	1
呼吸窮迫症状または無呼吸発作	12
先天異常	3
新生児嘔吐	5
その他	12

*平均±SD, **中央値 (最小-最大)

のみ服用していた児, N06分類薬のみ服用していた児における、早期健診時の1日あたりの平均体重増加量 (g/日) (SD) はそれぞれ、18.6 (4.7), 22.4 (16.7), 36 (19.8) であった。さらに、早期健診を実施した児の一か月健診時

表5 神経系用薬（N03分類, N05分類, N06分類）を服用していた母より出生した児の背景及び介入状況

	全体 (n=100)	N多分類 服用群 (n=33)	N03単一分類 服用群 (n=15)	N05単一分類 服用群 (n=46)	N06単一分類 服用群 (n=6)
在胎日数* (日)	274 (243-292)	272 (245-286)	280 (257-290)	276 (251-292)	271 (243-275)
出生時体重** (g)	2941±447	3036±390	3087±329	3049±455	2755±405
離脱スコアをつけた児 (例, %)	60 (60)	21 (63.6)	11 (73.3)	25 (54.3)	3 (50)
離脱スコア* (点)	3 (0-7)	3 (1-7)	3 (2-6)	3 (0-4)	3 (1-5)
離脱スコア最大時の日齢** (日)	2.7±1.6	2.9±1.9	2.4±1.7	2.7±1.2	2.7±1.5
早期健診を受診した児 (例, %)	25 (25)	6 (18.2)	3 (20)	15 (32.6)	2 (33.3)
早期健診時 体重増加量** (g/日)	20.8±30.6	24.3±13.9	18.6±4.7	22.4±16.7	36.0±19.8
一ヶ月健診時 体重増加量** (g/日)	33.6±10.0	31.9±7.1	33.1±2.9	33.4±11.8	36.2±16.1
一か月健診時の母乳哺育継続 (例, %)	71 (71)	20 (60.6)	14 (93.3)	35 (76.0)	2 (33.3)

*中央値 (最小-最大) **平均±SD

の体重増加量 (g/日) は、いずれの群においても30 g/日以上であった (表5)。

考 察

今回の調査では、当院における母乳と薬外来の活動に伴う児の成長についての状況を確認することができた。相談件数の最も多い薬剤は神経系分類の薬であり、これは精神疾患合併妊婦の割合が近年2.5%程度で推移⁷⁾していることに加え、当院が総合母子周産期母子医療センターを有する施設であり、神経疾患、精神疾患や膠原病を有するハイリスク妊婦を多く扱うことが寄与していると考えられた。周産期母子医療センターを有する他施設においても同様の傾向を示していた⁸⁻¹⁰⁾。それらの疾患を有する女性へのサポート環境を整備することは重要であり、早期からの介入が求められる。

新生児薬物離脱症候群が問題となる薬を飲んでいた女性より出生した児は100例であり、実際に離脱スコアを記録していたのは60例 (60%) で、それら児は経過観察のみで早期に症状の改善を認めた。いずれかの離脱症の徴候または症状を4点以上認めた児は13例 (21.7%) で、他施設の報告においても30%に認められることから⁴⁾、母が対象薬を服用していた場合は、積極的な離脱のスコアリングが必要であるといえる。しかしながら、今回の調査では離脱スコアが記録された対象者は60%に留まり、今後の改善が望まれる。

薬物の母乳移行による乳児の有害事象を検討した報告では、抗精神病薬で成長遅延の報告がなされている¹⁾。母が神経系分類の薬を服用していた児のうち、早期健診を実施していない児は75例 (75%) いたが、それらのうち18例はNICUにて管理されていたため、十分な管理がなされていたと考えられる。残りの過半数の症例については、内服薬の中断や自宅が遠方であったなどの要因も

考えられるが、早期健診の必要性について十分な理解が得られていなかった可能性がある。

N03分類薬のみを使用していた女性より出生した児のうち、早期健診を実施した3例では1日あたりの平均体重増加量はいずれも25 gを下回っていた。いずれもそれら児の出生体重は2500 g以上の正期産児であり、産後より母乳哺育を継続していたが、一か月健診時での平均体重増加量はいずれも30 g以上と良好であったため母乳育児継続による成長への影響の可能性は低いと考えられた。

母乳育児に関する妊娠中の考えについての調査 (平成27年乳児栄養調査) では、母乳育児を希望する者の割合は9割を超えているが¹¹⁾、いまだに薬を内服しているため母乳哺育の中断、または必要な母の薬物治療を中断してしまう事例は少なくない。児の発育のためにも母体の健康維持に必要な内服加療継続の有無は重要な問題となる。

適切な情報提供を行い、母乳哺育を継続しつつも児の成長遅延等にいち早く気づけるよう、早期健診の有用性について、今後も検討を続けていく。適切な母乳育児の実践と、母に安心して薬物治療を継続してもらうためにも、それらを支援する適切な環境整備が望まれる。

結 論

薬剤の影響による体重増加不良を疑う症例はいなかった。早期健診および離脱を呈する児への観察率が向上できるように、引き続き積極的な介入が必要である。

著者役割

田川菜緒, 神谷太郎, 青木 悟, 若林仁美, 小林麻美, 中山泰葉, 瀬上真美, 嶋村弘史, 水野克己は、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および改訂し、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。

引用文献

- 1) 榊原麻貴, 酒井隆全, 森 千与, 日野村靖, 後藤伸之, 大津史子. FAERSを用いた授乳中に発生した乳児の有害事象報告の現状と分析. 医薬品情報 2016 ; 18 : 114-122.
- 2) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群 (令和3年4月改訂). [https://www.pmda.go.jp/files/000240116.pdf (accessed 2023-01-15)]
- 3) Raffaelli G, Cavallaro G, Allegaert K, et al. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. Pharmacotherapy 2017; 37: 814-823.
- 4) Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 173-176.
- 5) Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. Acta Neurol Scand 2014; 130: 234-238.
- 6) Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 1203-1210.
- 7) 厚生労働省医政局地域医療計画課. 合併症を有する妊娠と周産期医療体制. [https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000134646.pdf (accessed 2023-03-16)]
- 8) 鈴木靖奈, 三浦あす美, 滝澤詠美子, 他. 診療科間における情報共有を可能とした妊娠・授乳と薬相談業務の取組. 日病薬会誌 2022 ; 58 : 408-415.
- 9) 香西祥子, 河西邦浩. 妊婦・授乳婦専門薬剤師により薬相談外来での190例の解析. 女性心身医 2020 ; 25 : 121-128.
- 10) 櫛屋敷裕子, 鈴木弘文, 蒲澤一行. 授乳婦の薬物治療における相談事例と今後の検討. 盛岡赤十字病紀 2016 ; 25 : 17-21.
- 11) 厚生労働省. 平成27年度乳幼児栄養調査結果の概要. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000134208.html (accessed 2023-03-16)]

[原 著]

「母乳と薬相談外来」相談薬剤からみた母乳哺育に関する 情報提供ニーズが高い薬剤の実態調査

青木 悟^{1,2)}, 神谷 太郎³⁾, 田川 菜緒^{1,2)}, 若林 仁美^{1,2)}, 小林 麻美^{1,2)},
中山 泰葉^{1,2)}, 瀬上 真美²⁾, 丸山 珠希⁴⁾, 縄田 修一^{1,2)}, 水野 克己³⁾

- 1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 2) 昭和大学病院薬剤部
- 3) 昭和大学医学部小児科学講座
- 4) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座

Survey of medicines with a high need for information on breastfeeding from the perspective of the medicines consulted in the “Breastfeeding and medication in the outpatient clinic”

Satoru Aoki^{1,2)}, Taro Kamiya³⁾, Nao Tagawa^{1,2)}, Hitomi Wakabayashi^{1,2)}, Mami Kobayashi^{1,2)},
Yasuha Nakayama^{1,2)}, Mami Segami²⁾, Tamaki Maruyama⁴⁾, Shuichi Nawata^{1,2)} and Katsumi Mizuno³⁾

- 1) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University
- 2) Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital
- 3) Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University
- 4) Department of Healthcare and Regulatory Sciences, School of Pharmacy, Showa University

要旨

授乳中の母親は、自身が使用する薬が母乳を介して子どもに好ましくない影響を与えることに対して大きな不安を感じており、薬物療法と母乳哺育の両立はできないと考えている場合が多い。当院では2012年に母乳と薬相談外来を開設し、薬物療法と母乳哺育に関する相談に応需してきた。本研究では、集積した事例から、情報提供が求められている薬剤を明らかにすることを目的とした。2012年1月から2021年12月の間に、当外来を受診した相談者の基礎疾患、相談薬剤、薬効別の相談件数について集計した。相談件数は203件、相談者数は199名であった。基礎疾患は、うつ病が最も多かった。相談薬剤は169種類あり、中枢神経系用薬が最も多かった。当外来では精神神経系疾患、自己免疫疾患に用いる薬剤の情報提供ニーズが高いことがわかった。これらの疾患では授乳期も薬物療法の継続が必要であることが多く、安易な治療中断を避けるためにもより質の高い情報の集積と提供が望まれる。

キーワード：母乳育児，外来診療，薬物療法，母乳の移行性

緒 言

母乳育児は、母乳成分の栄養学的利点だけでなく、母子間の愛着形成の観点においても非常に重要である¹⁾。母乳育児を希望される母親が多い中²⁾、授乳中の母親は、自身が使用する薬が母乳を介して子どもに好ましくない影響を与えることに対して大きな不安を感じており³⁾、薬物療法と母乳哺育の両立はできないと考えている場合が多いと推察される。

このような不安や、不適切な情報によって、本来継続すべき母親の薬物療法の中断や、授乳が断念されることが問題とされている。この状況を改善するためには、医療従事者がより適切で、有用な情報を提供することが求められる。

授乳中の服薬による乳幼児への影響に関して、母乳育児によって児への移行が確認されている薬剤の報告⁴⁾や、母乳哺育時の曝露の可能性のある乳幼児の有害事象の報告⁵⁾も存在する。

児への影響がとくに懸念される代表的な薬剤は中枢神経系薬剤である。厚生労働省が作成している「重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群」⁶⁾では、薬物治療を実施している妊婦の場合、出生後の児が新生児離脱症候群になるリスクが高いことが周知されている。この症候群では主に興奮時の振戦、易刺激性、不安興奮状態等の神経症状といった症状が生じるが、発症の

可能性が高い薬剤としてオピオイド系薬物、催眠・鎮静剤、抗うつ薬・抗不安薬、向精神薬、抗てんかん薬等が挙げられている。また、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を用いた研究⁵⁾では、授乳中に発生した児の有害事象報告のうち、神経系薬剤が被疑薬の事例が多い結果を示していた。これらの報告より、妊娠中・授乳中の薬物治療において、中枢神経系用薬は児への影響をとくに注意すべき薬剤であることがわかる。

このような過去の事例により、妊娠中、授乳中の服薬は、胎児、乳幼児への影響がより懸念、重要視されるようになり、医療者は慎重に使用する医薬品を検討する必要がある。

一方、櫛屋敷らの調査では、授乳婦からの服薬の相談事例のある薬剤の添付文書には、有益性投与の記載のみや、妊婦・授乳婦が安全に服用できるのかが明記されていない添付文書が全体の約3割存在することが報告されている⁷⁾。

添付文書上で情報の少ない薬剤であっても、これまでの研究により、児に影響なく安全に服薬できる薬もあることが判明してきている⁵⁾。これらのデータを蓄積した情報源として、Briggsらによる『Drugs in Pregnancy and Lactation』⁸⁾やHaleの『Hale's Medications & Mother's Milk』⁹⁾(以下、MMM)といった書籍、LactMed¹⁰⁾のようなデータベース等が存在し、妊娠期や授乳期の薬剤の使用について参考となる情報源となっている。また、日本国内で出版された書籍では、『妊娠と授乳』¹¹⁾が代表として挙げられ、海外での使用例が少ない薬剤の情報を参照する際、とくに有用な書籍である。

妊娠中、授乳中の服薬のリスク・ベネフィットのバランスを評価、判断するには、製薬企業が作成した情報源である添付文書やインタビューフォームと上述の専門的な情報源を併せて考える必要があり、服薬の適切性・安全性の評価を行うことは医療者にとっても困難である。

産後の薬物治療と児の母乳哺育の両立を支援していくために、昭和大学病院小児科では2012年に「母乳と薬相談外来」を開設し、母の薬に関する相談を応需している。受診までの流れとして、外来の予約が入ると、まず薬剤師が先述の書籍^{8,9)}やデータベース¹⁰⁾から情報収集を行う。その情報をもとに、医師と共に薬物療法および授乳継続の可否を評価し、外来で医師から患者へ授乳継続の可否について説明する。薬剤師が同席し、患者の質問に対し、専門性を生かし対応することが可能である。そのうえで、患者は授乳継続の可否を選択することができる。なお、昭和大学病院で出産した母においては、「母乳と薬相談外来」の一環として児のフォローアップ健診を実施し、児の発育を出生直後から長期的にフォローを実施している。

本研究では、今後積極的に情報集積すべき薬剤の傾向を明らかにするために、過去10年間に集積した相談事例

を基に、相談のあった薬剤を集計・調査を実施した。

方法

2012年1月から2021年12月までに、昭和大学病院小児科「母乳と薬相談外来」を受診した患者(母)とその児を対象に、「母乳と薬相談外来」相談記録と診療録データを用いた後方視的調査を実施した。調査内容は、相談患者(母)の初回外来時の年齢、状況(妊娠・産後)、基礎疾患、相談薬剤(用法・用量、投与期間)とした。

相談件数の集計方法は、各児の妊娠・出産を契機とした初回相談を1件として集計した。

集計した相談薬剤の薬効分類について、『保険薬事典 Plus +』¹²⁾を用いて調査し、MMMのLactation Risk Categories (以下、LRC) (表1)を調査した。

本研究は、昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を受けている(承認番号:21-217-A)。

結果

1. 患者背景

2012年1月1日から2021年12月31日までの間に受けた全相談件数は210件であった。そのうち出生したことを確認できた相談件数は203件、相談患者数は199名であった。199名のうち4名は別子妊娠時にそれぞれ受診した。患者背景を表2に示す。初回相談時の患者状態ごとの集計結果は、妊婦155件、授乳婦47件、不明1件であり、先述した患者4名については、いずれも妊娠時の受診であった。

表1 LRCと各カテゴリの評価

LRC	評価
L1	Compatible (適合)
L2	Probably Compatible (おそらく適合)
L3	Probably Compatible (おそらく適合)
L4	Potentially Hazardous (潜在的な危険性)
L5	Hazardous (危険)

表2 患者背景

年齢 (歳, 平均値[標準偏差])	35.1 [4.7]	
属性	n	%
妊婦	155	76.3
授乳婦	47	23.2
不明	1	0.5
薬剤相談件数 (件, 中央値[範囲])	2 [1-8]	
n=203		

表3 基礎疾患について

疾病分類	疾患例	件数
精神および行動の障害	うつ病、パニック障害、統合失調症等	89
筋骨格系および結合組織の疾患	関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等	51
神経系の疾患	てんかん、片頭痛等	24
内分泌、栄養および代謝疾患	甲状腺機能低下症、バセドウ病、橋本病	15
消化器系の疾患	潰瘍性大腸炎、ヘルニア	14
妊娠、分娩および産褥	妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、産褥心筋症	10
呼吸器系の疾患	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、肺炎	9
血液及び造血器の疾患ならびに免疫機構の障害	抗リン脂質抗体症候群、子宮頸癌等	8
循環器系の疾患	高血圧、大動脈弁逆流症、脳梗塞等	7
尿路性器系の疾患	IgA腎症、ANCA関連腎炎、ネフローゼ症候群	6
耳および乳様突起の疾患	メニエール病、緑内障、アレルギー性結膜炎	4
皮膚および皮下組織の疾患	アトピー性皮膚炎、結節性紅斑	4
症状、徴候	頭痛、めまい、痙攣等	4
その他	生体腎移植後、先天奇形（脳動静脈奇形）	3

患者の平均年齢±標準偏差は35.1±4.7歳で、1人あたりの相談薬剤件数の中央値（範囲）は2件（1-8件）であった。

集計した基礎疾患について、国際疾病分類第10版（ICD-10）に基づき分類した結果を表3に示す。主な疾患は、精神および行動の障害89件、筋骨格系および結合組織の疾患51件、神経系疾患24件であった。疾患名ごとに集計した主な結果は、うつ病27件、パニック障害26件、関節リウマチ22件、てんかん15件、潰瘍性大腸炎13件、全身性エリテマトーデス12件であった。

2. 薬剤集計結果

相談薬剤とLRC調査結果を表4に示す。主な相談薬剤は、中枢神経系用薬230件、ホルモン剤66件、消化器官用薬60件であった。成分名別の集計結果では、プレドニゾロン40件、ゾルピデム22件、アルプラゾラム20件、エタネルセプト19件、レボチロキシン15件が上位の相談薬剤であった。

集計した薬剤全169剤のLRCを調査した結果、L1 14剤、L2 10剤、L3 50剤、L4 8剤、L5 2剤、N/D 55剤であった。

3. LRC L4・L5の薬剤に関する相談事例

危険性が高いとされているL4とL5の薬剤（表5）の相談のべ件数は21件だった。うち対応記録があったのは16件であり、対応した薬剤の内訳は、フルニトラゼパム（5件）、バルプロ酸ナトリウム（5件）、テルミサルタン（1件）、ベタヒスチンメシル酸塩（2件）、メトトレキサート（1件）、カルボプラチン（1件）、パクリタキセル（1件）の7剤だった。

4. LRC未分類の中枢神経系用薬について

LRC未分類の薬剤は55剤のうち、中枢神経系用薬15剤が最も多く、次に漢方製剤が9剤であった。この中枢神

経系用薬15剤の内訳は、催眠鎮静剤・抗不安薬4剤、抗てんかん剤1剤、解熱鎮痛消炎剤2剤、抗パーキンソン剤1剤、精神神経用剤5剤、その他の中枢神経系用薬2剤であった（表6）。

考 察

妊娠中または授乳中の女性を対象とした高儀らの調査³⁾では、妊娠中、授乳中に服薬する女性は、妊娠中69.8%、授乳中51.9%と多く存在する一方、7割以上の女性が妊娠中、授乳中の服薬に対して不安を抱いており、その主な内容は、「胎児や赤ちゃんへの影響がないか」であったことが明らかとなっている。服薬に対する不安が解消されなかった場合、妊婦・授乳婦は児への影響を考えて服薬の不要な中断や拒薬、もしくは授乳を中断してしまうことが懸念される。服薬の中断や拒薬は、妊婦、授乳婦が抱えている疾患の改善がみられない、あるいは症状の悪化といった事態につながる可能性がある。また、授乳の不要な中断により、母乳育児による白血病やアトピー性皮膚炎等のリスク低下のような疫学的利益を見が得られない可能性が推測される¹³⁾。

当外来での過去10年間の相談件数は全210件であり、そのうち203件で出生を確認することができた。中島ら¹⁴⁾は、国立成育医療センターに設置された「妊娠と薬情報センター」において、医師や薬剤師による相談応需により、情報不足の解消や相談者の誤解や認識の改善が実現されたことを報告している。また、患者の特性として不安の高い女性だけが不安を抱くわけではなく、妊娠末期の方が産褥期よりも状態不安が高いことが報告されている¹⁵⁾。

当外来では、精神科、リウマチ・膠原病内科、産婦人科と協同しており、長期間治療を要するような基礎疾患をもつ母親に不安をもちやすい妊娠期から十分に関わり

表4 相談薬剤について

薬効分類	相談 のべ件数	成分数	LRC					
			L1	L2	L3	L4	L5	N/D
中枢神経系用薬	230	54	1	16	18	4	0	15
精神神経用剤	96	26	0	12	7	2	0	5
催眠鎮静剤, 抗不安剤	80	10	0	0	5	1	0	4
抗てんかん剤	32	7	0	3	2	1	0	1
解熱鎮痛消炎剤	14	4	1	1	0	0	0	2
その他の中枢神経用薬	6	5	0	0	3	0	0	2
抗パーキンソン剤	2	2	0	0	1	0	0	1
ホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)	66	10	4	4	2	0	0	0
消化器官用薬	60	16	3	4	3	0	0	6
その他の代謝性医薬品	59	10	0	4	5	1	0	0
循環器官用薬	27	19	0	5	7	1	0	6
呼吸器官用薬	17	12	1	0	3	0	0	8
血液・体液用薬	17	7	0	4	1	1	0	1
漢方製剤	13	9	0	0	0	0	0	9
滋養強壯薬	11	2	1	0	0	0	0	1
ビタミン剤	10	4	2	0	0	0	0	2
化学療法剤	10	3	0	0	2	0	0	1
感覚器官用薬	9	8	0	0	6	1	0	1
アレルギー用薬	8	5	1	2	1	0	0	1
生物学的製剤	6	4	0	1	1	0	0	2
外皮用薬	3	2	0	0	1	0	0	1
腫瘍用薬	2	2	0	0	0	0	2	0
泌尿生殖器官及び肛門用薬	1	1	0	0	0	0	0	1
抗生物質製剤	1	1	1	0	0	0	0	0
計	550	169	14	40	50	8	2	55

※N/D=Non Data

表5 L4, L5の薬剤一覧

LRC	成分名 (相談のべ件数)
L4	アトモキセチン(1)、アピキサパン(1)、炭酸リチウム(1)、テルミサルタン(1) バルプロ酸ナトリウム(6)、フルニトラゼパム(5)、ベタヒスチンメシル酸塩(2)、メトトレキサート(2)
L5	カルボプラチン(1)、パクリタキセル(1)

表6 LRC未分類の中枢神経系用薬

薬効分類	成分名(相談のべ件数)
催眠鎮静剤, 抗不安剤	プロチゾラム(7)、プロマゼパム(6)、ロフラゼブ酸エチル(6)、フルタゾラム(1)
抗てんかん剤	ペランパネル(1)
解熱鎮痛消炎剤	ロキソプロフェン(3)、シメトリド・無水カフェイン(1)
抗パーキンソン剤	ビペリデン(1)
精神神経用剤	エチゾラム(13)、ペロスピロン(5)、クロチアゼパム(3) プロナンセリン(1)、レボメプロマジン(1)
その他の中枢神経用薬	タルチレリン(1)、レンボレキサント(1)

をもつことで、情報不足の解消や誤解や認識の改善を図ることが可能である。また、妊娠期に当外来を受診することで、相談者は授乳の可否を選択することができ、分娩直後より授乳を開始することが可能である。これらの要因が高いフォロー率につながったと考えられる。

今回のわれわれの調査では、相談の件数は中枢神経系用薬が最も多く、精神系疾患や自己免疫性疾患の治療薬等、服用の中止が困難な薬剤の情報ニーズが高いことがわかった。これは他施設の研究報告と同様の傾向を示しており^{7, 16, 17)}、当施設として特徴的な傾向は見られなかった。

薬効別集計では中枢神経系の薬剤が多くを占めていた一方、成分名別集計ではプレドニゾロンの相談の件数が多かった。プレドニゾロンは、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ネフローゼ症候群等自己免疫性疾患を中心にさまざまな疾患に用いられる治療薬である。一方、精神系疾患は治療薬の種類が多く、患者それぞれに合わせた薬剤を選択可能なため、同一薬剤の相談件数が少ないと考えられた。

MMM未収載薬剤については、日本国外での流通が少ない薬剤が含まれており、そのような薬剤を相談された場合は、添付文書および、他書籍やデータベースを用いて授乳の可否を判断する必要がある。一般的に薬剤を処方する際に参考とする添付文書であるが、妊婦・授乳婦は倫理的な観点により臨床試験から除外されるため、医薬品発売の時点では妊婦・授乳婦におけるヒトでのデータはなく、動物実験結果に基づくデータを用いることとなる。

2019年4月より添付文書の記載は単に乳汁移行が認められたという理由だけでは「授乳を避けさせること」との記載はせず、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている」のような記載がされるよう変更となり、現在は、全薬剤において有益性投与や、授乳を避ける旨が記載されている。

授乳中の服薬の安全性のデータを集積している日本の書籍として、『妊娠と授乳』が代表的である。この書籍では「安全、慎重、禁忌、未記載」の4段階で独自の分類がなされているほか、日本国外での流通が少ない薬剤の情報も記載されている¹¹⁾。

MMM未収載である中枢神経系薬15剤について、『妊娠と授乳』と各薬剤の添付文書での授乳婦への投与に関する記載内容を確認したところ、『妊娠と授乳』で症例報告等のデータが記載されていたのはロキソプロフェンとエチゾラムのみであった。ロキソプロフェンとエチゾラムのように国内での情報集積がある薬剤は、今回のように国内の情報を確認することが可能であるが、ほとんどの情報提供ニーズのある薬剤は、国内でのデータの集積が不十分であることがわかった。海外での情報集積が

期待できない薬剤については、国内での積極的な情報集積活動がとくに求められる。また、『妊娠と授乳』ではMMMとは異なり、分子量やM/P比といった薬剤の特性のデータが記載されておらず、各薬剤の情報量が乏しい。情報集積活動のほかに、薬剤データや研究報告を集約させたデータベースを国内でも構築することが必要であると考えられた。

本研究の限界として、母の薬物治療や授乳状況の継続的な評価を実施しているのが、一部のみで全てではないことが挙げられる。今後の課題として、授乳婦の使用における安全性の情報に乏しい薬剤について、使用実績および症例報告等情報の集積や、薬剤の母乳中濃度、児血中濃度の測定、児への長期的な影響を評価するための前向き調査等の積極的な情報集積活動を行い、より確実に母乳育児に関する情報提供を行える環境を整えていくことが求められる。

結 語

本研究では、授乳に関する情報が求められている薬剤の調査を実施した。当外来における相談薬剤の成分数は中枢神経系用薬が最も多く、そのうちLRC未分類の薬剤は28%（15剤）であった。海外で情報集積が期待できない薬剤については、日本国内での積極的な情報集積活動を行うと同時に、母乳を継続した場合の薬物の母乳中の濃度測定や患者の様子、およびフォローした内容について症例報告を行うなど積極的に情報発信していく必要がある。

著者役割

青木 悟は、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および改訂し、最終版を承認している。丸山珠希はデータ取得、データ分析および解釈において相応の貢献がある。神谷太郎、田川菜緒、若林仁美、小林麻美、中山泰葉、瀬上真美、縄田修一、水野克己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) 日本小児科学会栄養委員会, 新生児委員会による母乳推進プロジェクト報告, 日児誌, 2011 ; 115 : 1363-1389.
- 2) 厚生労働省. 平成27年度 乳幼児栄養調査結果の概要 第1部 乳幼児の栄養方法や食事に関する状況. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/0000134207.pdf (accessed

2023-03-05]

- 3) 高儀佳代子, 恩田光子. テキストマイニングを用いた妊娠・授乳中の服薬に対する不安についての分析. 医療薬学 2011 ; 37 : 111-117.
- 4) Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. JAMA Neurol 2020; 77: 441-450.
- 5) 榊原麻貴, 酒井隆全. FAERSを用いた授乳中に発生した乳児の有害事象報告の現状と分析. 医薬品情報 2016 ; 18 : 114-122.
- 6) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群. [https://www.pmda.go.jp/files/000240116.pdf (accessed 2022-07-06)]
- 7) 櫛屋敷裕子, 鈴木弘文. 授乳婦の薬物治療における相談事例と今後の検討. 森岡赤十字病院紀要 2016 ; 25 : 17-21.
- 8) Briggs GG, Towers CV, Forinash AB, et al. Briggs Drugs in Pregnancy & Lactation, 12th ed. Wolters Kluwer, 2022.
- 9) Hale TW. Hale's Medications & Mothers' Milk 2021, 19th ed. Springer Pub Company, 2021.
- 10) National Library of Medicine (US). Drugs and Lactation Database (LactMed®). [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/ (accessed 2022-07-06)]
- 11) 伊藤真也, 村島温子. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳. 3版, 南山堂, 2020.
- 12) 薬業研究会 (編). 保険薬事典Plus+ 令和4年4月版. じほう, 2022.
- 13) 中島 研. 妊婦・授乳婦の医薬品適正使用に向けたエビデンス構築. 薬誌 2019 ; 139 : 565-570.
- 14) 中島 研, 石井真理子, 櫛田賢次, 他. 相談者が予測する妊娠中の薬剤使用による先天奇形発生率とカウンセリングによる改善の評価. 日病薬師会誌 2009 ; 45 : 377-380.
- 15) 佐藤喜根子. 妊産褥期にある女性の不安の程度とその要因. 日助産会誌 2006 ; 20 : 74-84.
- 16) 鈴木靖奈, 三浦あす美. 診療科間における情報共有を可能とした妊娠・授乳と薬相談業務の取組み. 日病薬師会誌 2022 ; 58 : 408-415.
- 17) 香西祥子, 河西邦浩. 妊婦・授乳婦専門薬剤師による薬相談外来での190例の解析. 女性心身医 2020 ; 25 : 121-128.

[原 著]

小児医療情報収集システムデータベースに基づく 新生児におけるデクスメドトミジンの処方実態

中山 絢愛¹⁾, 中野 孝介²⁾, 中國 正祥²⁾, 出口 尚子²⁾, 三井 誠二²⁾,
小林 信二³⁾, 小西 麗子¹⁾, 向井 啓¹⁾, 小森 浩二¹⁾, 河田 興¹⁾

- 1) 摂南大学薬学部実践薬学研究室
2) 国立成育医療研究センター臨床研究センター
3) ネイチャーインサイト株式会社

Actual prescribing patterns of dexmedetomidine in neonates based on Pediatric Medical Information Collection System database

Ayame Nakayama¹⁾, Kosuke Nakano²⁾, Masayoshi Nakakuni²⁾, Naoko Deguchi²⁾, Seiji Mitsui²⁾,
Shinji Kobayashi³⁾, Reiko Konishi¹⁾, Akira Mukai¹⁾, Koji Komori¹⁾ and Kou Kawada¹⁾

- 1) Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University
2) Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development
3) Nature Insight Co., Ltd.

要旨

【目的】デクスメドトミジン塩酸塩 (DEX) は新生児へ鎮静目的で使用されているが、用法用量の設定はない。本研究では小児医療情報データベース10施設での新生児におけるDEXの処方実態を調査し、乳児や他の小児期と比較検討した。

【方法】2016年度から2020年度までの5年間の15歳未満の小児9,093名を対象とした。新生児は928名であった。新生児でのDEXの最大投与速度、連続処方日数、有害事象として中枢神経系の離脱症状について検討した。

【結果】新生児のDEXの最大投与速度の中央値は2.4 ($\mu\text{g}/\text{h}$) で、連続処方日数は1, 2日の処方が29.9%であった。一方で、8日以上 of 長期的な連続処方を受けた新生児は37.9%であった。DEX処方終了時の中枢神経系の離脱症状は、新生児34名 (3.7%)、乳児49名 (1.6%) で、新生児・乳児ともに睡眠障害が28名であった。

【考察】新生児においてDEXが鎮静に使用されている処方実態が明らかとなった。早産児・新生児における投与速度、長期投与の際の離脱症状の出現についての注意が必要であることが判明した。

【結論】今後、新生児のDEX使用時の投与量と安全性に関する検討が求められる。

キーワード：ミダゾラム、鎮静薬、薬物離脱症候群、人工呼吸、オピオイド

緒言

デクスメドトミジン塩酸塩 (DEX) はメドトミジンの活性右旋体で、1986年に見いだされた。DEXは選択性の高い α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、中枢神経系を介して鎮静作用をもたらす。主な有害事象として、徐脈と低血圧があり、他の鎮静薬と比べて呼吸抑制を引き起こすことが少ない。海外では小児に対して「集中治療における挿管下で人工呼吸中の患者の鎮静」の使用は推奨されていない¹⁾。本邦では2018年にプレセデックス静注液が小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の承認がなされた²⁾。また小児に対して磁気共鳴画像 (MRI) 撮像時の鎮静などの処置を想定した「非挿管での手術及び処置時の鎮静」の効能・効果の適応拡大要請に対し、2021年に特定医薬品指定を受けた³⁾。ただし、この適応の対象は1か月以降の乳児より年長の小児を対象としており、新生児及び早産児は含まれていない。

一方、新生児における鎮静は主に手術後と出生早期の呼吸障害による人工呼吸中もしくは離脱後に行われている。この新生児の鎮静に呼吸抑制が少ないDEXが使用され始めている。本邦で1か月以降の児に対して鎮静の用法用量が設定されているミダゾラム⁴⁾に比べ、作用機序として呼吸抑制が少ないDEXが新生児においてより安全性が高い可能性がある。海外においては、主に小児集中治療室の報告では術後患者の鎮静目的で新生児にも使用されており、DEX投与期間の増加に伴い、離脱症

状発症の報告がある⁵⁾。本邦では小児においてはDEXの使用実態は報告されているが、新生児における用法・用量、安全性についての検討が必要である。データ収集に使用した小児医療情報データベース (小児DB)⁶⁾ は、平成24年から厚生労働省からの補助事業として、成育医療研究センターが実施している小児と薬情報収集ネットワーク整備事業により構築された小児医療情報収集システムに集積されている医療情報のデータベースである。

本研究では、小児DBの協力医療機関のうち小児病院10施設の医療情報を利用することにより、新生児におけるDEXの使用実態を調査し、用量、使用期間、離脱時の神経系症状等について乳児や他の小児期と比較検討した。

対象と方法

小児DBからデータ期間が2016年4月1日～2021年3月31日のデータのうち、DEX処方時点において15歳未満であった9,093名を対象とした。使用開始年齢 (日齢, 月齢) が日齢0～27を新生児, 新生児期を除く月齢0～11を乳児, 1～6歳を幼児, 7～14歳を小児とした。新生児については病名を確認し、低出生体重児・早産児を判断した。

DEXの使用開始年齢 (日齢, 月齢) 別の患者数, 新生児での呼吸窮迫症候群の有無, DEX処方当日または翌日にオピオイド (モルヒネ塩酸塩, フェンタニル, レミフェンタニル) 併用の有無, 最大投与速度 ($\mu\text{g}/\text{h}$), 総投与期間 (日数), DEX処方終了日からその翌々日までの期間にミダゾラム処方の有無について検討した。呼吸窮迫症候群は人工サーファクタント使用例とした。また有害事象として中枢神経系の離脱症状について比較検討した。離脱症状は、DEX処方終了日と同日またはその翌日に発現した中枢神経症状 (興奮, 激越, 振戦, 易刺激性, 不機嫌, 睡眠障害) の病名記載があるものとした。離脱症状がある児にて、オピオイドの併用, DEXの連続処方日数について検討した。DEXの最大投与速度については、投与速度 ($\mu\text{g}/\text{h}$) が確認できた5施設で検討した。ただし、本小児DBでは各個人の体重の特定ができなかったため、新生児の体重として3 kgを使用した。

倫理的配慮

成育医療研究センター倫理審査委員会 (受付番号2021-232), 摂南大学人を対象とする研究倫理審査委員会 (承認番号2021-066) の承認を得て実施した。

結果

DEXが使用された9,093名中, 新生児は928名 (10.2%), 乳児3,161名 (34.8%), 幼児3,571名 (39.2%), 小児1,433名 (15.8%) であった。新生児の病名のうち低出生体重児139名 (15.0%), 極低出生体重児12名 (1.2%), 超低出生体重児7名 (0.8%), 早産児63名 (7.0%) であった。

DEXの使用開始年齢 (日齢, 月齢) 別の患者数について、投与開始時で月齢0の978名中, 日齢0～27の新生児が928名であった。DEXの投与開始時期は新生児では日齢0の98名 (10.6%) が最も多く, 日齢1は95名 (10.2%) であった (図1)。乳児では, 新生児期を含めた月齢0は978名 (30.9%) であり, 次に月齢1での使用498名 (15.8%) が多かった。DEXが処方された新生児のうち700名 (75.4%), 乳児2,391名 (75.5%) にオピオイドが併用されていた。新生児において呼吸窮迫症候群の児は62名 (6.7%) であった。

表1に投与速度が確認できた低出生体重児・早産児と

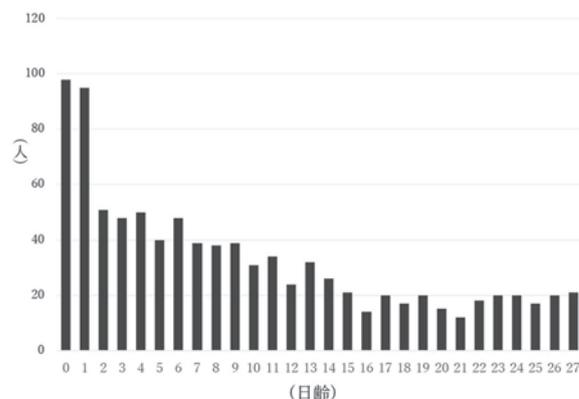


図1 新生児
デクスメトミジン使用開始日齢ごとの患者数
投与開始時期は、日齢0の98名 (11%) が最も多く、
日齢1は95名 (10%) であった。

表1 低出生体重児・早産児と新生児, 乳児のDEX最大投与速度 ($\mu\text{g}/\text{h}$)

	低出生体重児・早産児 (n=14)	新生児 (n=129)	乳児 (n=2144)
75%タイル値	3.2	4.0	5.6
50%タイル値	2.2	2.4	4.0
25%タイル値	1.7	1.6	2.4

表2 新生児・乳児のデクスメトミジン連続投与日数別人数 (%)

	1日	2日	3-7日	8-28日	29日以上	計
新生児	187	90	299	281	71	928
(%)	20.2	9.7	32.2	30.3	7.6	100
乳児	780	591	1183	524	83	3161
(%)	24.7	18.7	37.4	16.0	2.6	100

表3 ミダゾラムを使用した児 (DEX処方終了日から翌々日)

	新生児 (n=928)	乳児 (n=3,161)
終了日	619 (66.7%)	2,221 (70.3%)
終了翌日	525 (56.6%)	1,512 (47.8%)
終了翌々日	464 (50.0%)	1,216 (38.5%)

表4 有離脱症状 (中枢神経症状)

	新生児 (n=928)	乳児 (n=3,161)	幼児 (n=3,571)	小児 (n=1,433)
睡眠障害	28	28	12	*
精神運動興奮状態	6	20	28	5
その他	0	*	*	*

その他：易刺激性、興奮状態、振戦、非器質性睡眠障害

* 患者数3名未満

新生児、乳児のDEXの最大投与速度 ($\mu\text{g/h}$) を示した。新生児の50%タイル値は2.4 $\mu\text{g/h}$ であった。投与開始日齢と早産児の数から検討対象の比較的多くの新生児の体重はおおむね3 kg前後と推定し、3 kgで除した体重当たりの最大投与速度は0.8 $\mu\text{g/kg/h}$ となった。

DEXの連続処方日数は、新生児では1日187名 (20.2%)、乳児では1日780名 (24.7%) であり、新生児と乳児ともに1日での処方が最も多かった。1日と2日の処方をあわせると、それぞれ277名 (29.9%)、1,371名 (43.4%) であった。一方で、8日以上 of 長期的な連続処方を受けた児が新生児352名 (37.9%)、乳児607名 (18.6%) であり、新生児の方が乳児より長期的なDEX投与を受けている児が多く認められた (表2)。

DEX処方終了日にミダゾラムの処方があった児は、新生児619名 (66.7%)、乳児2,221名 (70.3%) であった。DEX処方終了翌日にミダゾラムを処方された児は、新生児525名 (56.6%)、乳児1,512名 (47.8%) で、翌々日にミダゾラムを処方された児は、新生児464名 (50.0%)、乳児1,216名 (38.5%) と減少した (表3)。乳児でも、DEX処方終了日からその翌々日にかけてミダゾラムを処方された児は減少していた。新生児では、DEX処方終了日からその翌日にかけてミダゾラムを処方された児

は減少していたが、翌日と翌々日にミダゾラムを処方された児を乳児と比較すると減少の程度は小であった。

DEX処方終了時の中枢神経系の離脱症状は全体で131名 (1.4%) 認められ、新生児34名 (3.7%)、乳児49名 (1.6%) で、幼児41名 (1.1%)、小児7名 (0.5%) であった (表4)。最も多かった症状は新生児、乳児ともに28名で睡眠障害であった。離脱症状を認めた児においてオピオイドを併用していた新生児・乳児は33名 (97.1%)、48名 (98.0%) と高率であった。離脱症状を認めた児のうち、DEXを3日以上 of 処方であった新生児は33名 (97.1%)、乳児は41名 (83.7%) であった。

考 察

DEXは、本邦において小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」の適応があり、新生児でも鎮静目的に使用されている。今回、小児DBに登録している10施設において新生児におけるDEXの処方実態を調査し、乳児や他の小児期と比較検討した。ただし、鎮痛・鎮静作用のあるオピオイドの併用が75%にあった対象における検討である。

DEXは選択性の高い α_2 アドレナリン受容体作動薬で

あり、広範な薬理作用を示す。DEXの主作用である鎮静作用は、脳内の青斑核に存在する中枢性 α_{2A} 受容体を介して効果を発現する⁷⁾。主な有害事象として、徐脈と低血圧があり、他の鎮静薬と比べて呼吸抑制を引き起こすことが少ない⁷⁾。

成人でのDEXの半減期は2～3時間程度であり、肝臓で速やかに代謝される⁴⁾。CYP450 (主にCYP2A6) が代謝に関与し、グルクロン酸抱合を受け、不活性代謝物となる⁷⁾。新生児において、これらの経路が十分に発達していないため、活性体濃度が高くなり、有害事象のリスクが高くなる可能性がある。そのため投与量には注意が必要である。Estkowskiら⁸⁾の報告では、最大投与速度の中央値が、新生児で0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、乳児で0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ であった。Carneyら⁹⁾は、新生児での投与速度を0.1-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ と報告している。本研究では、新生児の体重を3 kgとしたとき最大投与速度の50%タイル値からの換算値は新生児で0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ であった。他の報告と比較すると本研究では、比較的高用量のDEX投与を受けていた。ただし、本研究では児の個々の体重が特定できなかったため、新生児は3 kgとして求めたものであるため、実際の投与速度とは異なる可能性がある。

初期の研究では、DEXの薬物動態は小児と成人で類似しているとされていたが¹⁰⁾、年齢とともにDEXの血漿クリアランスが増加することがわかり、年齢別の投与量設定が必要であることが示唆された¹¹⁾。本邦では、修正在胎45週以上6歳未満の児に対して最大投与速度が1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ として投与量の設定がされているが¹³⁾、乳児より年齢層が低い新生児・早産児に対しては投与量の設定がされていない。さらに早産児では、DEXのクリアランスが0.3 L/h/kgであり、正期産児の0.9 L/h/kgと比較して低いことが報告されている^{11, 12)}。そのため、とくに早産児ではその投与量にはより注意する必要がある。低出生体重児・早産児に対してのDEX使用に関する研究は限られている。小児や成人で投与されている用量よりも少ない用量で検討され^{11, 13)}、O'Maraらは、人工呼吸器を使用した低出生体重児・早産児を対象とし、平均投与速度が0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ であったと報告した¹⁴⁾。本研究では、各個人の体重が特定できず低出生体重児・早産児の最大投与速度についての検討は行えなかった。

2018年DEXの小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の使用が世界で初めて日本で承認された²⁾。この承認申請に用いられた小児開心術後集中治療患者を中心としたDEXの国内第III相臨床試験では、DEX投与開始から投与24時間あるいは人工呼吸終了 (いずれか早いほう) までの期間にレスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) の投与を必要としなかった割合を有効性評価として使用した^{2, 15)}。77.0%の児にてミダゾラムの投与を必要としなかったことから、DEXの有効性を示した。Suら¹⁶⁾は、開心術後の児に対してDEX投与時

の補助的鎮静薬の使用量が減少することを報告している。本研究では、レスキュー鎮静薬としてミダゾラムの使用の有無については検討できなかったが、DEX処方終了日からその翌々日までの期間にミダゾラム処方の有無について検討した。これは、DEX処方終了後にDEXからミダゾラムに変更した、もしくはミダゾラムとDEXの併用からミダゾラム単独に変更したものと考えられる。DEX処方終了日にミダゾラムが処方された新生児は66.7%であった。DEX処方終了日からその翌日にかけてミダゾラムを処方された新生児は、乳児ほど大きくは減少していなかった。本検討では、約2/3の新生児においてミダゾラムがDEX処方終了日に処方されており、終了翌日や翌々日のミダゾラムの処方量は、乳児と比較してあまり減少していないことから、新生児では乳児よりミダゾラムを使用しより長期間の鎮静を行っていたと思われる。

今回の検討では、新生児で8日以上DEXの連続処方例が37.9%認められた。DEXの使用による長期投与後の離脱症状の報告がある^{17, 18)}。成人ではせん妄、高血圧、興奮の症状が多い¹⁹⁾。小児では、長期投与による離脱症状の高血圧・頻脈などを含めた発症頻度は約30%で、中枢神経系症状では興奮、発熱、睡眠障害の症状が多い^{5, 20)}。本研究では、小児DBにおいて血圧や頻拍の検討は行えず、新生児、乳児、幼児、小児での中枢神経系の離脱症状について病名で検索し比較した。新生児と乳児では睡眠障害、幼児と小児では興奮の症状が多かった。小児を対象とした他の報告⁵⁾と同様の症状であった。

DEXから離脱する際に考慮する要因の1つとして、DEXの離脱を開始する前のオピオイドの使用期間があると報告されている⁵⁾。本研究では、オピオイドの使用期間は検討できなかったが、中枢神経系の離脱症状を認めた児において、オピオイドを併用していた新生児は33名 (97.1%)、乳児は48名 (98.0%) でほとんどの児でオピオイドが併用されていた。今回の中枢神経系の離脱症状は、オピオイド使用による離脱症状の影響の可能性があるが、オピオイドの中止時期との検討は行えなかった。

Horvathら²¹⁾は、DEXを3日以上投与を受けた児の方が3日未満の投与を受けた児より離脱症状の発症が有意に多かったとしている。本研究において離脱症状ありの児の投与期間について検討では、3日以上投与を受けた新生児、乳児がそれぞれ97.1%と83.7%で、離脱症状を発症した児では、DEXの長期投与を受けていた。

今回の調査において、本邦においても新生児の鎮静にDEXが使用されている実態が明らかとなった。最大投与速度の50%タイル値の体重換算値は0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ であった。この値は比較的大きく、新生児や早産児において投与量については今後検討が必要である。また、本検討では、約2/3の新生児でミダゾラムがDEX処方終了日に処方されて鎮静薬の変換がされていただけでなく、

DEXの使用期間が8日以上処方例が37.9%で比較的長期投与が行われていた。新生児で使用例の3%に睡眠障害の離脱症状が認められた。

DEXは主な有害事象として徐脈と低血圧が知られているが、今回の検討では傷病名の記載からしか症状を確認することができず、その発症頻度などの検討は行えなかった。また、DEX投与時の体重や出生体重の検討が行えず、新生児の体重を3 kgとして投与速度を換算したために、50%タイル値の概算値でしか検討ができなかった。新生児におけるDEX使用時の有効性についての検討だけではなく、安全性についてはその投与量と主な有害事象である徐脈・低血圧との関係や、投与期間と睡眠障害などの中枢神経離脱症状の発症との関係について検討する必要がある。

さらに、本研究の限界は、処方情報を用いた結果であり実際に投与されたかどうかは不明であること、各個人の体重が特定できなかったこと、新生児及び低出生体重児・早産児の在胎期間週数が不明であること、オピオイド使用による離脱症状の影響を十分に検討できなかったことが挙げられる。

結 論

新生児においてDEXが鎮静に使用されている本邦の実態が明らかとなった。DEXの新生児に対する適正使用のためには、DEXの投与量と安全性に関するさらなる検討が必要である。

著者役割

中山絢愛は、薬学生として、河田の指導の下、論文の構想、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。河田 興は、論文の構想、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。小森浩二、向井 啓、小西麗子は、考察に関わる指導、または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。中野孝介、中國正祥、出口尚子、三井誠二、小林信二はデータの収集と分析と解釈、及び論文全体の批判的校閲に関与した。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める開示すべきCOIはない。

引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. 米国で承認された添付文書(その1). [https://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400001/10015900_21600AMY00007_S101_1.pdf (accessed 2022-06-17)]
- 2) ファイザー株式会社. プレセデックス® 小児ICU適正使用ガイドブック. [https://www.pfizermedicalinformation.jp/jajp/system/files/content_files/pcd05info_0_0.pdf?pmidf (accessed 2022-06-17)]
- 3) 厚生労働省. 「特定用途医薬品に係る基準への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価 (小児WG)」について. [https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000868371.pdf (accessed 2022-06-17)]
- 4) 丸石製薬株式会社. 添付文書; ドルミカム®注射液10 mg. [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124401A1052_2_03/ (accessed 2023-02-17)]
- 5) Haenecour AS, Seto W, Urbain CM, Stephens D, Laussen PC, Balit CR. Prolonged Dexmedetomidine Infusion and Drug Withdrawal In Critically Ill Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22: 453-460.
- 6) 国立研究開発法人成育医療研究センター. 小児DBに関する基本的情報. [https://www.ncchd.go.jp/center/activity/pharma-net/db01.html (accessed 2022-06-17)]
- 7) 国沢卓之. デクスメトミジンの薬物動態と薬力学. *日臨麻会誌* 2010 ; 30 : 181-189.
- 8) Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 112-118.
- 9) Carney L, Kendrick J, Carr R. Safety and Effectiveness of Dexmedetomidine in the Pediatric Intensive Care Unit (SAD-PICU). *Can J Hosp Pharm* 2013; 66: 21-27.
- 10) Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008; 100: 697-700.
- 11) Chrysostomou C, Schulman SR, Castellanos MH, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr* 2014; 164: 276-282.
- 12) Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 893-913.
- 13) ファイザー株式会社. 添付文書; プレセデックス® 静脈液200 µg. [https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/672212_1129400A1054_2_01.pdf (accessed 2022-06-17)]
- 14) O'Mara K, Gal P, Wimmer J, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17: 252-262.
- 15) Takeuchi M, Nemoto S, Suzuki Y, et al. Age-Specific Dose Regimens of Dexmedetomidine for Pediatric Patients in Intensive Care Following Elective Surgery: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Clinical Trial in Japan. *Pediatr Crit Care Med* 2021; 22: e546-e557.
- 16) Su F, Nicolson SC, Zuppa AF. A dose-response study of dexmedetomidine administered as the primary sedative in infants following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 499-507.

- 17) 榎本有希, 六車 崇. デクスメトミジン長期投与による離脱徴候. 日集中医誌 2015 ; 22 : 132-136.
- 18) Burbano NH, Otero AV, Berry DE, Orr RA, Munoz RA. Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease. Intensive Care Med 2012; 38: 300-307.
- 19) Bouajram RH, Bhatt K, Croci R, et al. Incidence of Dexmedetomidine Withdrawal in Adult Critically Ill Patients: A Pilot Study. Crit Care Explor 2019; 1: e0035.
- 20) Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. Pediatr Crit Care Med 2014; 15: 706-714.
- 21) Horvath R, Halbrooks EF, Overman DM, and Friedrichsdorf SJ. Efficacy and Safety of Postoperative Dexmedetomidine Administration in Infants and Children Undergoing Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. J Pediatr Intensive Care 2015; 4: 138-145.

[原 著]

小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性と 安全性の後方視的検討

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

Retrospective study for efficacy and safety of administration of octreotide
in children with pleural effusion

Mei Horiuchi, Ayano Tanzawa, Kana Iwahashi and Akimasa Yamatani

Department of pharmacy, National Center for Child Health and Development

要旨

小児の胸水に対し、ソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチドの有効性がこれまでに報告されている。今回、当センターにおける胸水に対するオクトレオチドの使用状況、胸水量の変化および有害事象について調査した。対象は33症例で、オクトレオチドの初回投与量、最大投与量、投与期間の中央値は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、9日であった。ドレーン排液量は有意に減少し、小児の胸水に対しオクトレオチドによる治療の可能性を見出すことができた。一方で、肝酵素の上昇を認めたことから肝機能の定期的な評価が必要であると考えられた。また、オクトレオチドは新生児や乳児において壊死性腸炎が報告されているが、本研究では消化器疾患を有する幼児でも消化管出血を認めた。新生児や乳児に限らず小児では、既往歴を踏まえて投与の是非を慎重に検討し、投与時は消化器症状を観察する必要があると考えられた。

キーワード：ソマトスタチンアナログ製剤、乳糜胸、
肝機能障害、壊死性腸炎

緒 言

小児の乳糜胸水の発生には、先天性と後天性がある¹⁾。先天性乳糜胸水は、リンパ管の未熟性や異形成が関与しており、後天性乳糜胸水は、胸部外科手術などによるリンパ系の損傷、静脈圧上昇によって生じる¹⁾。乳糜胸水は、呼吸不全、低栄養、電解質異常、免疫力低下などをきたし、時に致命的である。乳糜胸水の治療として、栄養療法や薬物療法による保存的治療や、外科治療が施行されており、薬物療法では、利尿薬や副腎皮質ホルモン

製剤、第XIII因子製剤、オクトレオチドの有効性が報告されているが^{2,4)}、明確な治療戦略は確立されていない。8個のアミノ酸からなるソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチドは、下垂体における成長ホルモンや甲状腺刺激ホルモンの分泌抑制、消化管におけるガストリン、コレシストキニン等のホルモンの分泌抑制、膵臓におけるグルカゴン、インスリンの分泌抑制作用を有する⁵⁾。オクトレオチドは乳糜胸水の適応を有さず、乳糜胸水を抑制する作用機序は明らかになっていないが、臓器血流の減少や消化管運動抑制によるリンパ流量の減少、リンパ組織の平滑筋収縮によるリンパ液漏出の減少などの機序が考えられている⁶⁾。国立成育医療研究センター（以下、当センター）の集中治療科のプロトコールでは、栄養療法を開始し無効であった際に、オクトレオチド、第XIII因子製剤、副腎皮質ホルモン製剤のいずれかを用いた薬物療法を開始する。5日間投与した後、胸水量が $6 \text{ mL}/\text{kg}/\text{day}$ 以下に減少した場合を有効とし、第XIII因子製剤は投与終了、オクトレオチドと副腎皮質ホルモン製剤は4日間かけて25%ずつ漸減し投与終了する。胸水量が $6 \text{ mL}/\text{kg}/\text{day}$ 以下に減少せず無効であった場合は、他剤の追加や変更、外科治療を検討する。これまでに小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性に関する報告は散見されるが¹⁾、その多くは症例報告であることからオクトレオチドが有効であった症例のみが報告されている可能性が考えられる。また、安全性の情報は限られるが、使用目的にかかわらず新生児および乳児に対するオクトレオチドの投与で壊死性腸炎が報告されている^{7,8)}。

本研究では小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性と安全性を検討することを目的とし、当センターでのオクトレオチドの使用状況、胸水の変化および有害事象

を調査した。

方 法

対象は、2018年4月1日から2021年3月31日に当センターにおいてオクトレオチドを持続静脈内注射にて投与開始かつ投与終了した患者で、オクトレオチドの投与開始時に胸腔または前縦隔にドレーンを留置していた患者とした。これまでのオクトレオチドの有効性に関する報告は、乳糜胸水の症例が多い^{4,9)}。乳糜胸水は、胸水中のトリグリセリド値が 110 mg/dL 以上かつ、細胞数が白血球 $1000/\text{mL}$ 以上で、その内リンパ球が80%以上であることで診断される⁴⁾。絶食/完全静脈栄養管理下では、トリグリセリド値の上昇を認めにくいこと、実臨床では検査値だけでなく経過全体を踏まえてオクトレオチド投与の可否が検討されることから、本研究では乳糜胸水の診断の有無は区別せず、胸水を認める患者を対象とした。対象期間内にオクトレオチドの投与を終了後、再開している症例については、成人のオクトレオチドの半減期が1.8時間であることから⁵⁾、投与間隔が2日以上の場合は別症例とした。

調査項目は、年齢、性別、体重、診療科、染色体異常、乳糜の診断の有無、先天性胸水/術後胸水、栄養療法、外科治療（胸管結紮、胸膜癒着、胸腔腹腔シャント）、薬物療法（オクトレオチドの初回投与量、最大投与量、投与期間）、胸水量に影響を及ぼす併用薬の有無（利尿薬、副腎皮質ホルモン製剤、第XIII因子製剤）、ドレーン排液量、血糖値、心拍数、平均血圧、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）、消化器症状、胆石症の有無とし、電子カルテを用いて後方視的に調査した。先天性胸水の75%は日齢7以内に症状が出現すると報告されていることから¹⁰⁾、本研究では日齢7以内に胸水を認めた症例を先天性胸水、術前には胸水を認めず術後から胸水を認めた症例を術後胸水とした。オクトレオチドの投与期間内に外科治療が施行された場合は、ドレーン排液量に影響を及ぼすと考えられることから、ドレーン排液量については、オクトレオチドの投与期間内に外科治療が施行された症例を除外した。

結果は中央値（四分位範囲）で表した。ドレーン排液量、血糖値、心拍数、平均血圧は、投与開始前日（以下、投与前）、投与1日後、1週間後、2週間後、投与終了時を調査し、各項目について投与前後で比較した。有害事象共通用語基準新生児用INC版v1.0は新生児の有害事象の評価に有用であるが¹¹⁾、ASTおよびALTの評価基準はまだ確立されていないことから、AST、ALTはCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0)を用い¹²⁾、消化器症状は有害事象共通用語基準新生児用INC版v1.0を用いて評価した¹¹⁾。AST、ALTのGrade評価に用いる正常値は、当センターの小児

臨床検査基準値を用いた¹³⁾。統計学的処理には、Easy R (EZR) version1.54を使用し、paired t-test, Wilcoxonの符号付き順位検定を行い、Bonferroni法で補正した。有意水準は5%とした。

本研究は当センターの倫理委員会の承認を受けて実施した。（承認番号：2021-097）

結 果

対象は31名33症例だった。2名は、対象期間内にオクトレオチドの投与を終了し、それぞれ13日後、17日後に投与を再開していた。対象症例の詳細を表1に示す。対象症例のオクトレオチド投与開始時の年齢は月齢4（日齢27・年齢1）、体重は 3.9 kg (2.6-6.5)であった。オクトレオチドの初回投与量は $0.5\text{ }\mu\text{g/kg/h}$ (0.5-0.6)、最大投与量は $1.0\text{ }\mu\text{g/kg/h}$ (0.5-2.0)、投与期間は9日 (6-20)であった。97.0% (32/33症例)は胸水量に影響を及ぼす併用薬を用いていた。先天性胸水は15.2% (5/33症例)、術後胸水は66.7% (22/33症例)、どちらも区別できなかった症例は18.2% (6/33症例)であった。乳糜は57.6% (19/33症例)、乳糜疑いは18.2% (6/33症例)、乳糜が否定的または胸水の性状に関する情報が得られなかった症例は24.2% (8/33症例)であった。

ドレーン排液量は、投与前が 336 mL/kg/day (15.6-45.7)、投与終了時が 4.4 mL/kg/day (1.1-12.7, $p=0.0003$)であり、投与前と比べて有意に減少した（図1a）。投与1日後は 22.1 mL/kg/day (12.6-44.0)、1週間後は 14.2 mL/kg/day (7.2-21.1)、2週間後は 5.2 mL/kg/day (3.7-16.1)であり、投与前と比較し有意な変化はなかったが減少を認めた（図1b）。87.1% (27/31症例)で投与終了時のドレーン排液量は投与前と比べて減少し、変化率は -89.3% ($-96.6\text{--}77.8$)だった。12.9% (4/31症例)で投与終了時のドレーン排液量は投与前と比べて増加し、変化率は 18.1% (9.7-26.2)だった。オクトレオチドの投与終了後に、5症例で外科治療、3症例で薬物療法の追加治療を行った。オクトレオチドの投与中に2症例が死亡した。

血糖値、心拍数、平均血圧の変化を表2に示す。血糖値はWilcoxonの符号付き順位検定、心拍数と平均血圧はpaired t-testを行い、Bonferroni法で補正した。血糖値は、データ欠如により投与前と投与後を比較することができなかった6症例を除外した。血糖値は、投与前と比較し、有意な変化は認めなかった。心拍数は投与前と比較し、投与後はいずれも低下傾向であったが、有意差は認めなかった。平均血圧は投与前と比較し、有意な変化は認めなかった。AST、ALTは、データ欠如により投与前と投与後を比較することができなかった1症例を除外した。AST、ALTは、オクトレオチドの投与期間内に、Grade1、2の上昇を認めた（表3）。ASTがGrade2の上昇を認めた2症例は、一過性骨髄異常増殖症および血球貪食性リンパ組織球症であり、一過性骨髄異常増殖

表1 患者背景

症例数		33
性別 男/女		17/16
年齢 [†]		月齢 4 (日齢 27-年齢 1)
体重 [†]		3.9kg (2.6-6.5)
診療科	新生児科	7 症例
	循環器/心臓血管外科	20 症例
	移植外科	6 症例
染色体異常		24.2% (8/33 症例)
	Down 症候群	3 症例
	Noonan 症候群	3 症例
	Miller-Dieker 症候群	1 症例
	1 番染色体短腕部分欠損	1 症例
乳糜胸水 (先天性/術後/不明)	診断された症例	19 症例 (2/13/4)
	疑われた症例	6 症例 (3/3/0)
	否定的もしくは不明な症例	8 症例 (0/6/2)
オクトレオチド	初回投与量 [†]	0.5µg/kg/h (0.5-0.6)
	最大投与量 [†]	1.0µg/kg/h (0.5-2.0)
	投与期間 [†]	9 日 (6-20)
薬物療法	併用薬あり	97.0% (32/33 症例)
	フロセミド	27 症例
	スピロノラクトン	19 症例
	トルバプタン	18 症例
	ヒドロクロロチアジド	11 症例
	第 XIII 因子製剤	15 症例
	副腎皮質ホルモン製剤	19 症例
栄養療法		93.9% (31/33 症例)
	禁食	7 症例
	制限食	24 症例
外科治療		6.1% (2/33 症例)
	結紮術	1 症例
	胸腔・腹腔シャント設置術 + 胸膜癒着療法	1 症例

[†]中央値(四分位範囲)で示した。

症の症例はALTもGrade2の上昇を認めた。

消化器症状は、21.2% (7/33症例) で認め、主な症状は嘔吐5症例、水様便3症例、消化管出血3症例だった。水様便を認めた1症例はデータの欠如によりGrade評価することができなかったが、その他の症例はGrade1, 2であった(表4)。消化管出血を認めた3症例の経過を図2で示す。症例1は、オクトレオチド投与開始8時間後から出血を認めたため、投与を中止した。その後は消化管出血を認めなかった。症例2は、投与開始10日後に出血を認め、輸血後に出血が消失したものの再燃したことからオクトレオチドを減量した。オクトレオチドの投与終

了後は消化管出血を認めなかった。症例3は、オクトレオチド投与開始4日前と1日前に十二指腸・空腸吻合部からの出血に対する止血術が施行された。投与開始10日後に出血を認めたため内視鏡検査を実施したが、出血点が特定されなかったことからオクトレオチドの投与は継続した。投与開始13日後以降は消化管出血を認めなかった。いずれの症例においても、消化管出血の出血量や出血点などの情報は得られなかった。

胆石症については、オクトレオチド投与中に腹部単純X線検査や腹部超音波検査を施行した症例は認めず、胆石症の有無に関する情報は得られなかった。

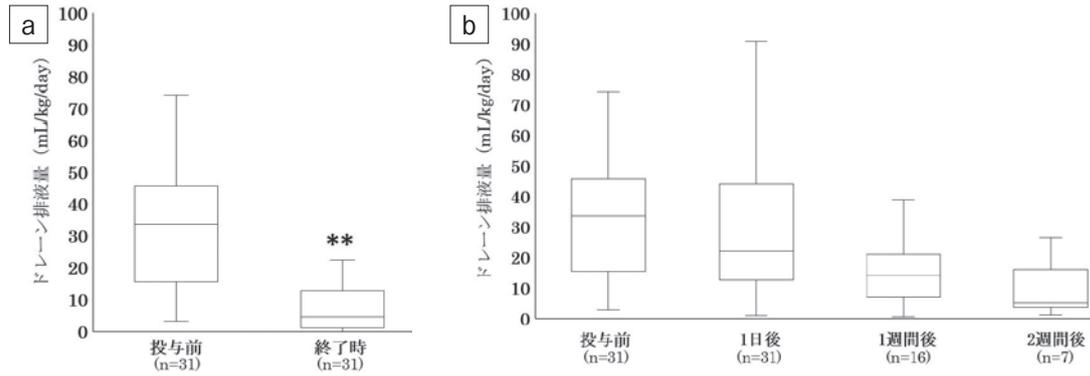


図1 ドレーン排液量の投与前後の推移

- 図1a 投与前と投与終了時のドレーン排液量の比較
- 図1b 投与前, 投与1日後, 1週間後, 2週間後のドレーン排液量の変化
オクトレオチドの投与期間内に外科治療が施行された2症例を除外した。
Wilcoxonの符号付き順位検定を行い, Bonferroni法で補正した. ** $p < 0.01$

表2 血糖値, 心拍数, 平均血圧の投与前後の推移

	投与前	1日後	1週間後	2週間後	終了時
血糖値[mg/dL]	n=27 102 (93-125)	n=21 112 (104-125)	n=19 105 (96-115)	n=9 97 (89-126)	n=27 97 (84-119)
p値	—	0.69	3.17	1.58	2.19
投与前からの変化率[%]	—	6.9 (-4.2-19.8)	4.0 (-14.2-20.2)	8.9 (-4.3-24.8)	-1.9 (-15.4-16.9)
心拍数[bpm]	n=33 136 (121-148)	n=33 127 (120-138)	n=22 126 (104-143)	n=10 133 (118-152)	n=33 124 (115-141)
p値	—	0.41	0.38	0.94	0.06
投与前からの変化率[%]	—	-1.8 (-7.8-3.4)	-3.8 (-15.5-2.7)	-1.3 (-12.4-5.0)	-4.0 (-12.5-5.8)
平均血圧[mmHg]	n=33 56 (49-64)	n=33 57 (51-63)	n=22 57 (53-63)	n=10 57 (49-59)	n=33 58 (51-65)
p値	—	0.79	1.63	3.80	1.36
投与前からの変化率[%]	—	1.9 (-2.1-10.7)	5.1 (-5.7-15.7)	4.7 (-1.5-8.8)	2.1 (-7.9-11.5)

中央値(四分位範囲)で示した。

表3 肝機能のGrade評価

	投与前 [†]	投与後 [†]	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
AST	26 U/L (20-37)	30 U/L (24-57)	25.0% (8/32 症例)	6.3% (2/32 症例)	0%	0%
ALT	12 U/L (8-24)	17 U/L (11-36)	15.6% (5/32 症例)	3.1% (1/32 症例)	0%	0%

[†]中央値(四分位範囲)で示した。

表4 消化器症状のGrade評価

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
嘔吐	15.2% (5/33 症例)	0%	0%	0%
水様便	6.1% (2/33 症例)	0%	0%	0%
消化管出血	3.0% (1/33 症例)	6.1% (2/33 症例)	0%	0%

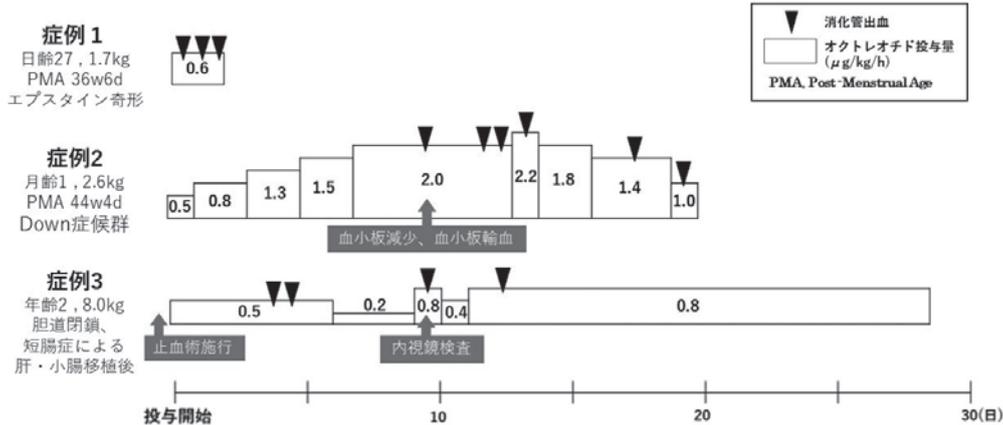


図2 消化管出血を認めた症例の経過

考 察

本研究では、オクトレオチドを投与した症例において、胸水のドレーン排液量減少を認めた。血糖、心拍、血圧に影響を及ぼさなかったが、嘔吐、水様便、消化管出血などの消化器症状を認め、消化管出血を認めた1症例が投与中止となった。オクトレオチドの投与中に2症例が死亡したが、病理解剖の結果、それぞれの症例はEBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症による血管内皮障害、リンパ管の還流障害によるリンパ漏の影響と報告されており、オクトレオチドの影響は低いと考えられた。

本研究では、ドレーン排液量が増加した症例や、オクトレオチド投与終了後に追加治療を行った症例も認めたが、80%以上の症例でドレーン排液量の減少を認め、オクトレオチド投与終了時のドレーン排液量は、投与前と比べて有意に減少した。多くの症例で食事療法や他剤を併用していたため、オクトレオチドの薬効のみを反映していないが、本研究でもこれまでの報告と同様に¹⁾、小児の胸水治療においてオクトレオチドが有効であると考えられた。

血糖値、心拍数、平均血圧については臨床問題となる変化は認めなかったが、AST、ALTはGrade1、2の上昇を認めた。オクトレオチドが肝臓へ影響を及ぼす機序は明らかになっていないが、臓器血流が減少することから肝臓および門脈血流も減少する可能性がある^{14,15)}。

オクトレオチドの投与により肝臓の血流が通常よりも減少することで肝細胞が障害され、AST、ALTが上昇する可能性があると考えられた。Grade2を認めた症例は、一過性骨髄異常増殖症および血球貪食性リンパ組織球症による肝機能異常、血球貪食性リンパ組織球症の症例では、ASTのみがGrade2の上昇を認めたため溶血の影響も考えられたが、オクトレオチドが影響した可能性は否定できない。オクトレオチドを投与する際は、AST、ALTを定期的に評価する必要があると考えられた。

オクトレオチドの適応症である先天性高インスリン血症に伴う低血糖では、新生児や乳児で壊死性腸炎が報告されており、その中でも腸管粘膜が未熟な月齢1未満の新生児では、投与開始後15日以内に好発すると報告されている¹⁶⁾。さらに、乳幼児ではオクトレオチドによる壊死性腸炎発症のリスク因子として、腸管虚血や腸内細菌叢の変化、腸管の手術歴が報告されている¹⁶⁾。先天性高インスリン血症に伴う低血糖の治療ではオクトレオチドは0.2-1.0 μg/kg/hで投与されており、本研究における胸水の治療でも、ほぼ同様の用法用量で投与されていたことから、胸水の治療においても新生児や乳児で壊死性腸炎を生じる可能性が考えられる。既報においても乳糜胸水の新生児や乳児に対するオクトレオチドの投与と壊死性腸炎の関連が報告されている⁸⁾。本研究では、嘔吐、水様便、消化管出血などの消化器症状を21.2%で認め、

消化管出血を認めた3症例はそれぞれ新生児、乳児、幼児だった。幼児で消化管出血を認めた症例は、小腸移植後でありオクトレオチドの投与前に小腸吻合部の潰瘍から出血を認めていた。オクトレオチド投与中の消化管出血は、投与前より生じていた消化管障害の影響が考えられるが、オクトレオチドの影響も否定できない。新生児や乳児だけではなく消化管障害を有する小児においては、投与の是非を慎重に検討し、投与する際は消化器症状に注意して観察する必要があると考えられた。

本研究には、いくつかの限界が存在する。全症例が3歳未満であったため、3歳以上の小児への投与については検討できていない。単施設での後方視的研究であるため、先天性胸水と術後胸水、乳糜の診断の有無を調査できた症例数が少ないことから、それぞれを区別して有効性や安全性を検討できていない。オクトレオチドの投与量、投与期間、併用薬は、それぞれの症例で異なるため、投与量や投与期間と、有効性、安全性との関連は検討できていない。また、併用薬や栄養療法の有無を考慮できていないことから、オクトレオチドのみの有効性および安全性について検討できていない。オクトレオチドが胆汁流量を減少させることから胆石の形成や胆石症増悪の有害事象が報告されているが⁵⁾、本研究では胆石症に関する情報が得られなかったため検討できなかった。オクトレオチドは下垂体の成長ホルモン分泌抑制作用を有するため、成長遅延の可能性が考えられており⁵⁾、先天性高インスリン血症に伴う低血糖の乳幼児に対する投与では、長期投与時の成長遅延が報告されている¹⁷⁾。胸水に対しては短期投与となるが、成長遅延への影響は十分に検討されておらず、本研究でも成長遅延については検討できていない。小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性、安全性を明らかにするためには、前向きに研究を実施し、検討していく必要がある。

結 論

オクトレオチドは、小児の胸水に対し有効であると考えられた。一方で、オクトレオチドを小児へ投与する際は、既往歴を踏まえて投与の是非を慎重に検討したうえでAST、ALTの定期的な評価および消化器症状の観察を行う必要があると考える。前方視的研究を実施し、小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性および安全性を検討する必要があると考える。

著者役割

堀内萌衣、丹沢彩乃、岩橋香奈、山谷明正は、研究の着想と企画、研究データの取得、分析、解析に実質的な貢献し論文の知的内容を執筆（改訂）し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) Roehr CC, Jung A, Proquitt H, et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med* 2006; 32: 650-657.
- 2) Lopez-Gutierrez JC, Tovar JA. Chylothorax and chylous ascites: management and pitfalls. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 298-302.
- 3) Loomba RS, Wong J, Davis M, et al. Medical Interventions for Chylothorax and their Impacts on Need for Surgical Intervention and Admission Characteristics: A Multicenter, Retrospective Insight. *Pediatr Cardiol* 2021; 42: 543-553.
- 4) 猪飼秋夫. 術後合併症を起こさないために、また発生時にいかに対処するか：乳糜胸。日小児循環器会誌 2019 ; 35 : 208-213.
- 5) ノバルティスファーマ株式会社. サンドスタチン[®]皮下注用 インタビューフォーム 2020年8月改訂（第9版）.
- 6) 北野正尚, 井原正博, 高橋隆一, 森 厚夫, 木曾一誠. 先天性心疾患術後に合併した乳び胸に対するオクトレオチドの効果. 日小児循環器会誌 2002 ; 18 : 639-644.
- 7) McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 26-31.
- 8) Church JT, Antunez AG, Dean A, et al. Evidence-based management of chylothorax in infants. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 907-912.
- 9) Rocha G, Arnet V, Soares P, et al. Chylothorax in the neonate-A stepwise approach algorithm. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 3093-3105.
- 10) Chernick V, Reed MH. Pneumothorax and chylothorax in the neonatal period. *J Pediatr* 1970; 76: 624-632.
- 11) International Neonate Consortium. INC Neonatal Adverse Event Scale v1.0. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/Pediatric_Terminologies/INC/ (accessed 2022-01-04)]
- 12) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 Japan Clinical Oncology Group version. [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20220301_v25.pdf (accessed 2022-03-28)]
- 13) 総合医学社. 小児臨床検査基準値. 小児科学レクチャー . [https://www.sogo-igaku.co.jp/lec_in_ped/0302.html (accessed 2022-03-05)]
- 14) Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: bcr2012006271.
- 15) 上田英昭, 門野 潤, 石崎直樹, 大迫政彦, 田畑峰雄, 井本浩. オクトレオチド投与が難治性乳糜腹水に著効をみた

2例. 日臨外会誌 2011 ; 72 : 2139-2142.

- 16) Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 131-136.

- 17) Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 891-897.

[原 著]

AMR 対策アクションプラン策定前後の小児科外来での 抗菌薬処方実態と AMR に対する保護者の認識調査

伊藤 彩乃¹⁾, 久保美由紀²⁾, 米田真紀子³⁾, 青谷 裕文⁴⁾, 森本 和雄²⁾,
中川 雅生³⁾, 小西 麗子¹⁾, 向井 啓¹⁾, 小森 浩二¹⁾, 河田 興¹⁾

- 1) 摂南大学薬学部実践薬学研究室
- 2) 医療法人啓信会京都きづ川病院薬剤科
- 3) 同・小児科
- 4) 医療法人啓信会きづ川クリニック

Antimicrobial prescriptions in pediatric outpatient clinics before and after the settlement of National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) and parents' attitudes toward AMR

Ayano Ito¹⁾, Miyuki Kubo²⁾, Makiko Yoneda³⁾, Hirohumi Aotani⁴⁾, Kazuo Morimoto²⁾,
Masao Nakagawa³⁾, Reiko Konishi¹⁾, Akira Mukai¹⁾, Koji Komori¹⁾ and Kou Kawada¹⁾

- 1) Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University
- 2) Department of Pharmacy, Kyoto Kizugawa Hospital
- 3) Department of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Hospital
- 4) Kizugawa Clinic

要旨

【目的】薬剤耐性 (AMR) の拡大防止のために2016年に「AMR対策アクションプラン」が策定された。策定前後での小児科外来での抗菌薬処方の変化とAMRに対する保護者の認識について調査した。

【方法】抗菌薬処方は、2014年度および2021年度に京都きづ川病院あるいはきづ川クリニック小児科外来を受診した4か月から6歳の有熱乳幼児の診療録を後方視的に調査し、抗菌薬処方の有無・疾患名等を比較した。抗菌薬使用の適正性を「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」に基づき評価した。AMRの認識については2021年度冬期に外来を受診した児の保護者40人を対象に調査した。

【結果】抗菌薬の処方率は2014年度7/99人 (7.1%)、2021年度1/153人 (0.7%) で抗菌薬処方は減少した。2014年度の6/7人と2021年度の1/1人は「手引き」と一致しなかった。プランについて聞いたことがある保護者は5.0%と少数だった。

【考察】医師の抗菌薬処方件数は減少した。保護者のAMRへの認識は低く「市民への普及活動」が必要である。

キーワード：上気道感染，下気道感染，中耳炎，感冒，アセトアミノフェン

背景

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) とは抗菌薬の使用により、病原体が変化して抗菌薬が効きにくくなることである。現在、薬剤耐性によって世界では毎年70万人以上が死亡しており、世界的な問題である。本邦でもAMRの問題に取り組むため2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」(以下プラン)¹⁾ が策定され、一般市民への普及啓発がなされている。薬剤耐性が蔓延している原因の1つとして抗菌薬の不適切な使用²⁾ が重要視されている。「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」³⁾ では、乳幼児の発熱のみだけでは、抗菌薬治療の適応にならないとされ、感冒・鼻副鼻腔炎では10日以上湿性咳嗽が出現し中等度以上と診断された時に抗菌薬の投与が検討される。小児の有熱感染症患者に対する抗菌薬の処方状況を把握することは、小児における抗菌薬適正使用を推進するうえで重要である^{4,5)}。

また、プランでは一般市民への普及啓発も盛り込まれており、AMR臨床リファレンスセンターでは一般市民向けの情報提供をホームページにて行い⁶⁾、地方自治体や病院ではパンフレット配布などを行うことで啓発活動に取り組んでいる^{7,8)}。抗菌薬を不必要に処方しない理由を保護者が理解していなければ、抗菌薬を処方する別の病院を受診し抗菌薬の処方を求めることがある。プランが策定された2016年頃に保護者等へのアンケートは実

施されたが^{9, 10)}、策定後5年経過した現在では実施された調査は少ない。

そこで本研究では、一次医療を実施しているきづ川クリニック、京都きづ川病院（以下当院）小児科外来において抗菌薬の使用について調査するとともに、比較的感染症に罹患しやすい乳幼児の保護者を対象にAMRへの認識を調査し、プランによる啓発の効果を検討した。

なお、本研究は摂南大学人を対象とする研究倫理審査委員会（2021-062・063）と京都きづ川病院倫理審査委員会（倫2021-4）の承認を得て実施した。

方法

抗菌薬の処方についての調査対象は当院小児科外来を受診し、発熱症状がある4か月以上6歳以下の乳幼児とした。1週間以内にすでに同様の症状で受診している児、インフルエンザや新型コロナウイルス感染症、溶連菌感染症と診断された児は除外した。調査期間は、プラン策定前の2014年12月および2015年1月を2014年度、策定後の2021年12月および2022年1月を2021年度とし、各2か月間、計4か月間とした。この冬期感冒流行期に、当院小児科外来を受診した乳幼児の診療録から、アセトアミノフェン製剤の処方がある児について検討した。処方箋および診療録から年齢、性別、体重、体温、疾患名、処方薬を確認し、アセトアミノフェン製剤の種類とともに抗菌薬が処方されている際の抗菌薬と病名について検討した。さらに、抗菌薬が処方されていた児では診療録からどのような経緯で抗菌薬が処方されたのかを確認したうえで、抗菌薬の処方と「抗微生物薬適正使用の手引き第2版」における基礎疾患のない生後3か月以降から小学校入学前の乳幼児における急性上気道炎、胃腸炎、中耳炎などの記載内容との比較を行い、適正性について「抗

微生物薬適正使用の手引き 第2版」の指針と一致する処方であるかを検討した。

プランに対する認識調査については、2021年12月から2022年2月に当院小児科に受診した乳幼児の保護者を対象にアンケートを実施し、保護者のAMRに対する認識を調査した。調査項目については、児の年齢、性別、記入者の続柄、年齢、児の体温、当院での1年間の受診回数に加えて、AMR臨床リファレンスセンターの啓発配布資料を参考に質問を設定した。

設定したa)～e)の5項目は、a) 風邪に抗菌薬は効く、b) 抗菌薬は処方箋通り最後まで飲みきる、c) とっておいで後で飲んだりする、d) 感染予防に手洗いを、e) 感染予防に咳エチケットは大切である、とし、このa)～e)の5項目に対して（そう思う・どちらでもない・そう思わない）の3段階で調査した。また、「薬剤耐性（AMR）対策アクションプランについて聞いたことがあるか」と「児がこの1年間で抗菌薬を処方されたか」について、それぞれ「ある」と回答した場合に「どこで聞いたか」、処方されていた場合に「どこで処方されたのか」調査した。

結果

当院小児科を受診しアセトアミノフェン製剤を処方された児は2014年度は140人、2021年度は194人であった。2014年度は平熱やインフルエンザ感染症、溶連菌感染症により41人が除外となり、99人が分析対象となった。また、2021年度は平熱や新型コロナウイルス感染症、インフルエンザワクチンの副反応、電話診療のため情報が少ない児の41人が除外され、153人が分析対象となった（図1）。

対象の特徴を表1に示した。年齢の中央値は2014年度

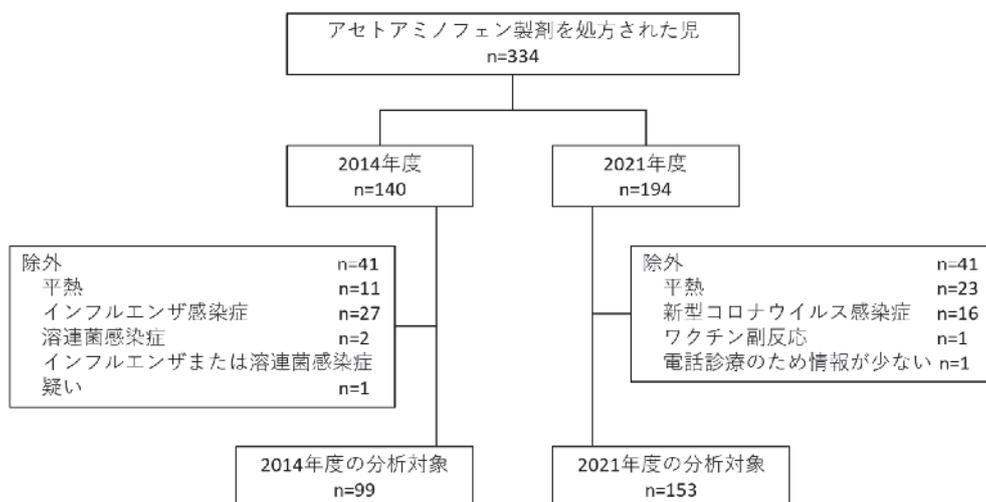


図1 対象

アセトアミノフェンが処方された児のうち2014年度は99人、2021年度は153人が検討対象となった。

1歳, 2021年度3歳, 性別は2014年度の男児が54人(54.5%), 2021年度の男児が98人(64.1%)であった。また, 体重の中央値は2014年度が14 kg, 2021年度が11.5 kg, 有熱患者の体温の中央値は2014年度, 2021年度ともに38.0°Cであった。

処方されたアセトアミノフェン製剤の種類は, アルピニー®坐剤200 mgが処方された児が2014年度で41人(41.4%), 2021年度で32人(23.5%), アンヒバ®坐剤小児用100 mgは各々の年度で52人(52.5%), 45人(29.4%),

カロナール®錠(100, 300)は2014年度のみ5人(5.0%), カロナール®細粒20%は各々1人(1.0%), 76人(49.6%)であった。

対象の診療録の記載疾患名を表2に示した。上気道炎が6割前後であった。

抗菌薬が処方された児の特徴を表3に示した。対象者で抗菌薬が処方された児は2014年度では計7人(ホスミシン®DS10% 1人, クラリシッド®DS10% 4人, ジスロマック®細粒小児用10% 2人)であった。また, 2021年度ではパセトシン®細粒10%が処方された1人のみと減少していた。2014年度に抗菌薬が処方された児7人の疾患名は感染性胃腸炎が1人, 気管支炎が4人, ウイルス感染症が1人, 肺炎が1人であった。2021年度に抗菌薬が処方された児1人の疾患名は中耳炎であった。その年齢は0歳から5歳であった。

2014年度の処方が7件(7.1%)だったのに比べて2021

表1 対象の特徴

	2014年度(n=99)	2021年度(n=153)
年齢(歳)*	1 (0-6)	3 (0-6)
性別(男)	54 (54.5%)	98 (64.1%)
体重(kg)*	14.0 (8-25)	11.5 (6.5-27.5)
有熱患者の体温(°C)*	38.0 (37.0-40.0)	38.0 (37.0-40.7)

*中央値(範囲)

表2 対象者の疾患名

疾患名	2014年度(n=99)	2021年度(n=153)
上気道炎	64人(64.6%)	91人(59.5%)
胃腸炎	3人(3.0%)	31人(20.3%)
新型コロナウイルス感染症疑い*	0人(0%)	14人(9.2%)
気管支炎	6人(6.0%)	1人(0.7%)
中耳炎	3人(3.0%)	1人(0.7%)
アデノウイルス感染	3人(3.0%)	1人(0.7%)
ウイルス感染症	2人(2.0%)	1人(0.7%)
インフルエンザウイルス疑い*	3人(3.0%)	0人(0%)
肺炎	1人(1.0%)	0人(0%)
気管支喘息	1人(1.0%)	0人(0%)
その他	13人(13.1%)	13人(8.5%)

*疑い 抗原検査陰性

表3 抗菌薬が処方された児

2014年度(n=7)				
疾患名	処方抗菌薬	処方と手引きの比較	体温(°C)	年齢(歳)
①肺炎	ジスロマック	一致	39.2	3
②気管支炎	クラリシッド	不一致	39.8	0
③ウイルス感染症	クラリシッド	不一致	37.3	1
④気管支炎	クラリシッド	不一致	38.2	2
⑤気管支炎	クラリシッド	不一致	37.2	4
⑥気管支炎	ジスロマック	不一致	38.0	1
⑦胃腸炎	ホスミシン	不一致	37.6	5

2021年度(n=1)				
疾患名	処方抗菌薬	処方と手引きの比較	体温(°C)	年齢(歳)
①中耳炎	パセトシン	不一致	37.3	3

年度の処方は1件（0.7%）で、抗菌薬の処方は減少していた。また、2014年度の7件の抗菌薬の処方のうち6件は「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」とは一致しない処方であり、2021年度の1件の処方も「年末年始のため一応処方」という理由で処方されており「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」とは一致しない結果であった。

認識調査は40人の保護者に実施した。40人の保護者とその児に関する属性を表4に示す。当院への受診回数は3回以上が26人（65.0%）で、受診回数の未回答者が2人であった。

アンケートの結果を図2に示す。a)「風邪に抗菌薬は効く」という問いに対して「そう思う」と答えた保護者は22人、「どちらでもない」と答えたのは14人、「そう思わない」と答えたのは4人であった。また、b)「抗菌薬は処方箋通り最後まで飲みきる」という問いに対して「そう思う」と答えた保護者は34人、「どちらでもない」と答えたのは6人、「そう思わない」と答えたのは0人、c)「抗

菌薬をとっておいで後で飲んだりする」という問いに対して「そう思う」と答えた保護者は8人、「どちらでもない」と答えたのは10人、「そう思わない」と答えたのは21人、d)「感染予防に手洗いをする」という問いに対して「そう思う」と答えた保護者は39人、「どちらでもない」と答えたのは1人、「そう思わない」と答えたのは0人、e)「感染予防に咳エチケットは大切である」という問いには回答を得られた39人全員が「そう思う」と回答した。

次にプランについての浸透度合いの回答結果を図3aに示した。回答を得られた40人のうち聞いたことが「ある」と答えたのは2人（5.0%）、「ない」と答えたのは38人（95.0%）であった。また、聞いたことが「ある」と答えた2人の理由は、「SNSやTVを通して知った」が1人、「学生の頃の授業を通して知った」が1人だった。この2人は「風邪に抗菌薬は効く」という問いに対して「そう思う」と答えていた。

図3bに「この1年間で抗菌薬を処方されたことがあるか」の回答結果を示した。この1年で抗菌薬の処方が「あった」と答えたのは4人（10.0%）、「ない」と答えたのは16人（40.0%）、「わからない」と答えたのは20人（50.0%）で、処方が「あった」4人は他の医療機関の小児科（2人）、皮膚科（1人）耳鼻科（1人）での処方であった。

表4 保護者とその児の属性 (n=40)

児の年齢*	2.5歳 (0-6)
児の性別(男)	27人 (68%)
記入者(母)	39人
記入者の年齢*	34歳 (22-48)
発熱患者	8人
受診回数	1回 8人 2回 4人 3回以上 26人

*中央値(範囲)

考 案

本邦ではAMRの問題に取り組むために2016年に「AMR対策アクションプラン」¹⁾が策定された。このプランの目標の1つは「医療、畜水産等の分野における抗

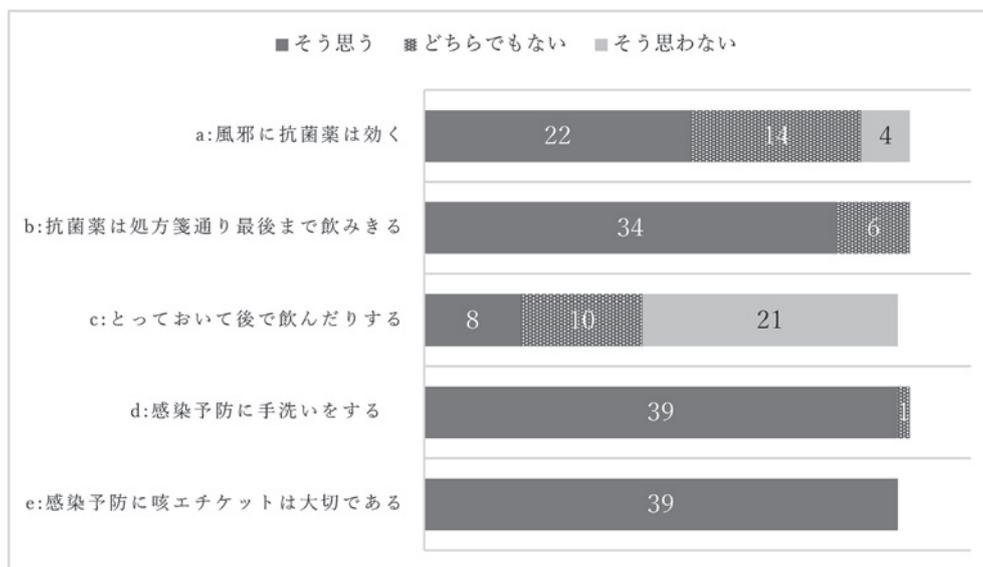


図2 AMR対策に対する知識調査結果 (単位: 人) n=40

「風邪に抗菌薬は効く」に対して「そう思わない」の回答は4人（10%）であった。調査項目c、eは未回答者がそれぞれ1人であった。

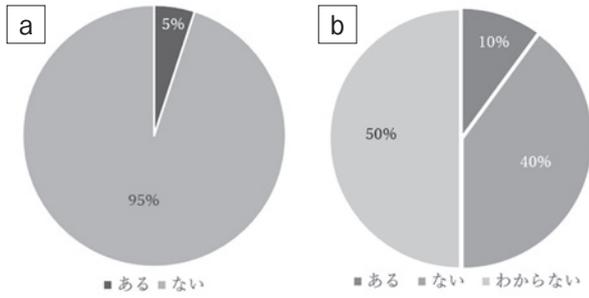


図3 a. 「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランについてきいたことがある」割合 (%)
 b. この1年間で抗菌薬が処方されたことがある」割合 (%)

微生物剤の適正な使用を推進する」である。抗微生物薬適正使用は、不必要な処方を減らし、薬剤耐性微生物の出現を抑える効果があるほか、医療費を抑制する効果がある。これにより策定された「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」の乳幼児編の急性気道感染症では、発熱のみだけでは、抗菌薬治療の適応にならないとされ、感冒・鼻副鼻腔炎では10日以上湿性咳嗽が出現し中等度以上と診断された時に抗菌薬の投与が検討される。本研究では、アセトアミノフェンの処方を見の発熱のスクリーニングとして、診療録の記載から有熱感染症児を対象に2014年度、2021年度の疾患名と抗菌薬の処方についてこの「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」との比較を後方視的に行った。

本研究の対象年齢を4か月以上6歳以下の乳幼児と設定した。小児では年齢ごとのリスクを加味する必要がある。「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」においては新生児、早期乳児の発熱時においては重篤な疾患の鑑別が必要で、また、学童期以降は気道感染症を感冒、副鼻腔炎、咽頭炎の区別が可能であることが示されている。今回対象の4か月から6歳の年齢層では上気道感染症で感冒と他疾患の区別が難しいうえ、「抗微生物薬適正使用の手引き 第2版」³⁾における基礎疾患のない生後3か月以降から小学校入学前の乳幼児における急性上気道炎、胃腸炎の記載内容との比較が可能であるため設定した。

2014年度の抗菌薬の処方は99件中7件 (7.1%)であった。これは2010年から2014年、2013年から2018年のOkuboらの研究^{12, 13)}とほぼ同様の頻度である。2021年度の抗菌薬の処方は153件中1件と2014年度の99件中7件より少なくなっており、処方する小児科医師のAMRに対する意識が高くなっている事が考えられた。Okuboら¹³⁾は、小児の下気道感染で2013年から2019年にかけて抗菌薬処方率は減少傾向であり、プラン導入後にさらに減少したことを報告しており、海外でも2010年から2018年にかけて小児に対する抗菌薬の処方が年々減少していることが報告¹⁴⁾されている。また、2015年に世界保健総会に

おける「薬剤耐性 (AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」採択前の2011年頃から米国ではAMRに対する議論が行われている¹⁶⁾。今回の検討結果からは、2014年頃から小児科医師のAMRに対する意識は比較的高く、プランが採択以降AMRに対する意識はより強くなったと考えられる。一方、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2021」¹⁵⁾では、成人も含めた国内全体の抗菌薬の使用は、2013年から2016年までは大きな変化を認めなかったが、2017年以降低下に転じている。また、2020年の販売量に基づいた経口抗菌薬の使用動向は2013年に比べて、全体量では36.7%減少、広域抗菌薬であるセファロsporin系薬は46.7%、フルオロキノロン系薬は47.5%、マクロライド系薬は43.7%減少したことから、国内全体で抗菌薬の使用量が減少し、中でも広域抗菌薬の使用が減少している事が示されている。今回の検討で処方された抗菌薬はホスホマイシン系、マクロライド系、ペニシリン系であり、その中でもホスホマイシン系やマクロライド系は広域抗菌薬として比較的耐性を獲得しやすい抗菌薬だと考えられている。他の国内の研究でも第3世代セファロsporin系、キノロン系、ペネム系、カルバペネム系はプライマリケア医の小児科医と耳鼻咽喉科医から主に処方されている報告¹¹⁾があり、国内全体でも同様な傾向にある。このような広域抗菌薬の処方を減少させるためには、よりAMRの啓発活動を行い、抗菌薬の処方の減少、またはアモキシシリンや第1世代セファロsporin系抗菌薬といった狭域抗菌薬へのシフトが必要である。

2014年度は11月頃からインフルエンザウイルスの感染が蔓延し、1月中旬にピークがあった¹⁷⁾。2021年度は新型コロナウイルス感染症が蔓延しており、2022年1月からオミクロン株が流行した¹⁸⁾。「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2021」¹⁵⁾では新型コロナウイルス感染症流行前の2019年は2013年と比較して経口抗菌薬全体の使用動向が13.8%の減少率で、2020年では2013年との減少率は36.7%とより大きく減少している。したがって、2019年から2020年の減少は、2013年の22.9%分に相当する。新型コロナウイルス感染症の流行により市民の新型コロナ感染症に対する意識が高まり、新型コロナウイルス感染症対策が他の感染症の罹患を減少させた影響を考慮すべきである。この新型コロナウイルス感染の流行が経口抗菌薬使用動向に影響している。また、比較した2014年度と2021年度では対象児の年齢の中央値は約2歳の差を認め、対象の年齢や疾患の背景が違うことが今回のわれわれの結果に影響した可能性がある。

認識調査については「AMR対策アクションプラン」について聞いたことがある保護者が5%と、非常に少なかった。また、AMRを聞いたことがある2人の保護者は、「風邪に抗菌薬は効く」という質問に「そう思う」と回答しており、その内容の浸透はしていないことが示され

た。一方で、「AMR対策アクションプラン」を聞いたことのないものの「風邪に抗菌薬は効く」の質問に「そう思わない」との回答者は4人おり、外来での保護者への個々の機会ごとの対応・説明が大切であることが伺えた。過去1年間で児に抗菌薬が処方されたかを把握していない保護者は50.0%おり、抗菌薬に対しての意識は低い。これまで行われている調査でも、「『抗菌薬・抗生物質はかぜに効く』は間違いである」と正しく回答した人は約20%と低く^{19,21)}、2020年の調査結果²²⁾の25.3%と比較しても変化していない。われわれの結果も、乳幼児の保護者のAMRに対する認識度がさらに低い結果であった。われわれの結果では「抗菌薬を処方箋通り最後まで飲みきる」「感染予防に手洗いをする」「感染予防に咳エチケットは大切である」という問に対する理解は比較的良好であるが、「抗菌薬をとって置いて後で飲んだりする」という問に対しては理解が低かった。先行研究の研究対象は10～60代であるが、本検討では年齢の中央値が34歳の乳幼児の保護者を対象とする研究において、従来の研究と同様にAMRに対する知識が不十分であることが確認された。また、経口抗菌薬を処方される機会が多いのは児童が多く²³⁾、とくに児童の親に焦点を当てた調査も必要である。

本研究は限られた地域そして、主に入院施設を併設した1つのクリニックの小児科外来受診患児とその保護者への調査であり、外来待合室へのAMR啓発ポスターの掲示と抗菌薬を希望される保護者への説明文配布といった活動下の調査である。従って、本研究の調査結果については地域、施設によるAMR啓発への取り組みを考慮する必要がある。

結 論

小児科医師のAMRに対する意識は向上し、抗菌薬の処方量は減少していたが、保護者の意識は依然低く、小児の保護者を含めた「市民への普及活動」を強化していく必要がある。

著者役割

伊藤彩乃は、薬学生として、河田の指導の下、論文の構想、デザイン、データの収集・分析・解釈を行い、論文を作成した。河田 興は、論文の構想、デザイン、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。小森浩二、向井 啓、小西麗子は考察に関わる指導、または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。久保美由紀、米田真紀子、青谷裕文、森本和雄、中川雅生はデータの収集と分析と解釈、および論文全体の批判的校閲に関与した。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf (accessed 2022-03-17)]
- 2) Dunachie SJ, Day NPJ, Dolecek C. The challenges of estimating the human global burden of disease of antimicrobial resistant bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2020; 57: 95-101.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第2版. [https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf (accessed 2022-03-17)]
- 4) Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD 000247.
- 5) Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA* 1974; 227: 164-169.
- 6) AMR臨床リファレンスセンター. 啓発用ツール・ポスターなど. [https://amr.ncgm.go.jp/materials/ (accessed 2022-03-17)]
- 7) 石和田稔彦. 小児科実臨床における実践. *小児耳鼻* 2021; 42: 37-42.
- 8) 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.
- 9) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2019. [https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000557891.pdf (accessed 2022-03-17)]
- 10) 草野泰造, 星野 直, 黒崎知道, 他. クリニックにおける、簡便な指標を用いた抗菌薬処方量と処方内容の「見える化」. *外来小児* 2020; 23: 266-272.
- 11) Uda K, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Targets for Optimizing Oral Antibiotic Prescriptions for Pediatric Outpatients in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72: 149-159.
- 12) Okubo Y, Uda K, Kinoshita K, et al. National trends in appropriate antibiotics use among pediatric inpatients with uncomplicated lower respiratory tract infections in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26: 1122-1128.
- 13) Okubo Y, Nariai H, Michels KB, et al. Change in clinical practice variations for antibiotic prescriptions across different pediatric clinics: A Japan's nationwide observational study. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1621-1625.
- 14) Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Marked reductions in outpatient antibiotic prescriptions for children and adolescents - a population-based study covering 83% of the paediatric

- population, Germany, 2010 to 2018. *Euro Surveill* 2020; 25: 1900599.
- 15) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2021. [<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html> (accessed 2022-03-18)]
 - 16) Bush K, Courvalin P, Dantas G, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 894-896.
 - 17) NIID国立感染症研究所. 今冬のインフルエンザについて (2014/15シーズン). [<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/590-idsc/5647-fludoko-1415.html> (accessed 2022-03-18)]
 - 18) NIID国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症の直近の感染状況等. [<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/covid-19.html> (accessed 2022-03-18)]
 - 19) AMR臨床リファレンスセンター. 抗菌薬意識調査レポート2021. [http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20211004_report.pdf (accessed 2022-03-18)]
 - 20) Kamata K, Tokuda Y, Gu Y, Ohmagari N, Yanagihara K. Public knowledge and perception about antimicrobials and antimicrobial resistance in Japan: A national questionnaire survey in 2017. *PLoS ONE* 2018; 13: e0207017.
 - 21) Tsuzuki S, Fujitsuka N, Horiuchi K, et al. Factors associated with sufficient knowledge of antibiotics and antimicrobial resistance in the Japanese general population. *Sci Rep* 2020;10: 3502.
 - 22) AMR臨床リファレンスセンター. 抗菌薬意識調査レポート2020. [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20201008_report_press.pdf (accessed 2022-03-18)]
 - 23) Yamazaki D, Tanabe M, Muraki Y, Genta K, Ohmagari N, Yagi T. The first report of Japanese antimicrobial use measured by national database based on health insurance claims data (2011-2013): comparison with sales data, and trend analysis stratified by antimicrobial category and age group. *Infection* 2018; 46: 207-214.

[原 著]

眼筋型重症筋無力症に対して ジスチグミンを投与した1 幼児例

佐藤 誠一¹⁾, 桃原 周杜¹⁾, 常盤智穂子¹⁾, 土田 琢²⁾, 木下 智洋¹⁾, 前島 光廣¹⁾

1) 飯田市立病院薬剤部

2) 同・小児科

A case of infant receiving distigmine for ocular myasthenia gravis

Seiichi Sato¹⁾, Shuto Momohara¹⁾, Chihoko Tokiwa¹⁾, Taku Tsuchida²⁾, Chihiro Kinoshita¹⁾ and Mitsuhiro Maeshima¹⁾

1) Department of Pharmacy, Iida Municipal Hospital

2) Department of Pediatrics, Iida Municipal Hospital

要旨

ジスチグミン (ウブレチド[®]) はコリンエステラーゼ阻害薬であり、重症筋無力症 (MG) の治療に使用されるが、小児に対する有効性や安全性、投与量は確立していない。本症例における眼筋型MGの2歳女児は、ピリドスチグミンとプレドニゾロンによる治療効果が不十分であったため、ピリドスチグミンをジスチグミンに変更したところ、症状の改善が見られた。ジスチグミンによる副作用の発現はなかった。小児薬用量は年齢や体重、体表面積、アロメトリー則等で推定する方法が知られているが、ジスチグミンが主に腎排泄であることから、腎機能とGiusti-Hayton法より小児薬用量を推定した。推定した小児薬用量は2 mg以上5 mg未満/日であったが、実際は1 mg/日で開始し、4 mg/日まで増量した。本症例ではジスチグミンを有効かつ安全に投与できた。腎機能からジスチグミンの小児薬用量が推定できる可能性はあるが、今後さらなる検討が必要である。

キーワード：小児薬用量、腎機能、Giusti-Hayton法

緒 言

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である¹⁾。小児期発症MGは一般的に18歳以下に発症するMGとされるが、その臨床型は眼筋型 (20%)、潜在性全身型 (50%)、全身型 (30%) に分類される¹⁾。

小児期発症の眼筋型MGにおいてコリンエステラーゼ阻害薬は第一選択薬である¹⁾。経口のコリンエステラー

ゼ阻害薬には、ピリドスチグミン (メスチノン[®])、ジスチグミン (ウブレチド[®])、アンベノニウム (マイテラーゼ[®]) がある。この中で半減期が短いピリドスチグミンが小児に使いやすく、国内外で第一選択薬として推奨されており、国内のガイドラインにも小児薬用量の記載がある¹⁻⁵⁾。一方、ジスチグミンは半減期が長く、薬効の制御性が悪く、蓄積性のリスクもあるため、独国のガイドラインでは推奨されていない⁶⁾。また、国内のガイドライン¹⁾に小児薬用量の記載はないため、ジスチグミンを小児期発症MGに使用した報告は少なく^{7, 8)}、ジスチグミンの小児に対する有効性や安全性、投与量はいまだ確立していない。また、ジスチグミンの小児薬用量を患児の年齢から設定した報告はあるが⁷⁾、患児の腎機能から推定した報告はない。

今回、ジスチグミンが主に腎排泄であることに着目し、腎機能からジスチグミンの小児薬用量を推定し、実際に眼筋型MGに対してジスチグミンを投与した幼児1例を経験したので報告する。なお、本症例報告に際して保護者から同意を得ている。

症例提示

症例：2歳8ヵ月、女児。

主訴：左眼瞼下垂

身体所見：身長87.1 cm, 体重12 kg。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：左第5-6趾多趾症 (術後)

経過 (図)：X年2月4日 (day 1とする)、当院小児科を受診した。後日行われたテンシロンテストが陽性、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性となり、眼筋型MGと診断された。Day 15よりピリドスチグミン (6 mg/日) が開始され、day 29に45 mg/日まで増量されたが、症状

に変化はなかった。ピリドスチグミン45 mg/日はガイドライン¹⁾に記載のある最大量3～4 mg/kg/日に近い投与量である。Day 35よりプレドニゾロン (3 mg/日) が併用となり、day 54に12 mg/日 (ガイドライン¹⁾ の最大量2 mg/kg/隔日と同等量) まで増量されたが、目立った改善はなかった。

そのため、ピリドスチグミンをジスチグミンに変更することとなった。コリン作動性クリーゼが発現する恐れがあるため入院でジスチグミンを導入した。入院時 (day 69) の検査所見を表1に示す。ジスチグミンはday 70に1 mg/日 (分3) より開始し、薬剤変更5日後のday 74には右眼の1/3程度開眼したため退院となった。Day 79に4 mg/日まで増量し、day 83には右眼の9割程度開眼した。コリンエステラーゼ (ChE) はday 97に230 U/Lとわずかな低下⁹⁾が見られたが、悪心・嘔吐、腹痛、下痢などコリン作動性の副作用は発現しなかった。その後、day 109よりタクロリムスを併用し、day 141に寛解した。ジスチグミンは1日3回で内服を開始したが、昼分の飲み忘れが見られたこと、ジスチグミンの半減期が70 hr¹⁰⁾と長いことから、day 215に1日量を維持したまま1日2回に変更した。

考 察

小児薬用量は年齢や体重、体表面積、アロメトリー則^{11, 12)}等で推定する方法が知られているが、ジスチグミンの尿中未変化体排泄率は85.3%であり¹³⁾、ジスチグミンのクリアランスの大部分は腎機能に依存しているため、患児の腎機能からジスチグミンの至適投与量が推定できると考えた。ジスチグミンの投与量推定に用いた計算式を表2に示す。

患児の血清クレアチニン値は初診時からジスチグミン導入までに変動が見られたため、腎機能推定に用いた血清クレアチニン値はジスチグミン開始後の安定した値 (0.3 mg/dL) を用いた。

小児の推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) の算出には、これまでSchwartzの推算式および改定されたSchwartzの推算式が使用されてきた^{14, 16)}。しかし、これらの式では人種や体格の違いから、日本人小児のeGFRが正確に算出できないことが指摘されている¹⁷⁾。そこで、『小児慢性腎臓病 (小児CKD) 小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き¹⁸⁾に記載されている日本人小児のeGFR推算式 (簡易式) を用いて、患児の腎機能を計算してみると、体表面積補正した標準化eGFRは101.6 mL/min/1.73 m²であっ

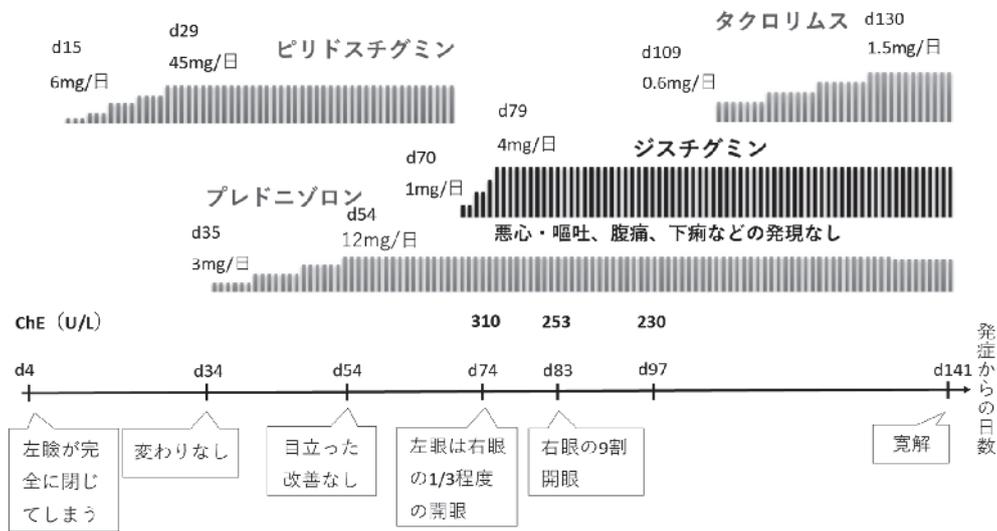


図 薬剤使用歴と経過

表1 入院時検査所見

AST	21	U/L	CRE	0.23	mg/dL	GLU	148	mg/dL
ALT	7	U/L	Na	135	mmol/L	WBC	7.32	10 ³ /μL
LD	257	U/L	K	4.7	mmol/L	Hb	12.3	g/dL
γGT	14	U/L	Cl	108	mmol/L	PLT	376	10 ³ /μL
T-Bil	0.3	mg/dL	Ca	10.7	mg/dL	抗AChR抗体	0.6	nmol/L
BUN	7.1	mg/dL	IP	4	mg/dL			

表2 ジスチグミンの投与量推定に用いた計算式

①血清クレアチニンに基づくGFR推算式 (2歳以上12歳未満 簡易式)

$$\begin{aligned} & \cdot \text{標準化推算糸球体濾過量 (eGFR) [mL/min/1.73m}^2\text{]} \\ & = 0.35 \times \text{Ht/sCr} \times 100 \end{aligned}$$

②Giusti-Hayton法

$$\begin{aligned} & \cdot \text{投与補正係数 (R)} \\ & = 1 - \text{尿中排泄率} \times (1 - \text{腎障害時のGFR/腎機能正常者のGFR}) \\ & \cdot \text{腎機能低下患者の投与量} = \text{常用量} \times R \end{aligned}$$

③Augsberger-II式

$$\cdot \text{小児薬用量} = \text{成人量} \times [(\text{年齢} + 4) + 20]/100$$

Ht:身長 (m) sCr:血清クレアチニン値 (mg/dL)

た。これは、小児の体表面積あたりのGFRが、出生時には成人のおよそ1/5程度であり、発達とともに成人のそれに徐々に近づき2歳前後で成人と同程度になる¹⁸⁾ことを反映している。そして、患児の体格を考慮した個別化eGFRは30.9 mL/minと推定された。

腎機能低下患者に薬物投与量を減量する方法としてGiusti-Hayton法¹⁹⁾(表2)が知られている。Giusti-Hayton法では、腎機能低下患者の投与量は常用量×投与補正係数Rで求められる。本症例では腎機能正常成人のeGFRを100と仮定した場合、Rは0.412と計算された。ジスチグミンの常用量を5～20 mg/日とすると、腎機能に基づくジスチグミンの小児薬用量は2～8 mg/日程度となった。さらに、成人量を超えないことを考慮すると2 mg以上5 mg未満/日が妥当と考えられた。

小児の経験的薬用量推定法として、小児と成人の体表面積比を利用したAugsberger-II式(表2)が臨床で使用されている。この式を用いて小児薬用量を推定してみると、1～5 mg/日となった。つまり、2歳以上の小児に限れば、腎機能が正常な場合、腎機能は体表面積に依存するため、患児の腎機能から見積もった小児薬用量とAugsberger-II式で推定した小児薬用量は大きく変わらない結果となった。この結果は、2歳以上の小児では腎排泄型薬剤の投与量は体表面積に基づいて決定すべきであるという海外のガイドライン²⁰⁾を支持している。

薬物動態の面からジスチグミンの小児薬用量を推定したが、薬力学的な反応は予測できない。本症例では、推定した小児薬用量よりも少量から投与を開始し、効果と副作用を見ながら数日ごと漸増することで安全にジスチグミンを投与することができた。

本症例ではピリドスチグミンを十分量投与したにもか

かわらず効果が得られなかった。ピリドスチグミンをはじめとするコリンエステラーゼ阻害薬はあくまで対症療法であり、疾患の原因を取り除く治療ではない。はっきりとした理由は不明であるが効果に個人差があることが知られている⁷⁾。本症例ではピリドスチグミンに比べてジスチグミンの半減期が長いことが症状改善に寄与したのかもしれない。

以上から、眼筋型MGのピリドスチグミン無効例に対してジスチグミンへの変更も選択肢の1つとして検討してよいのではないかと考える。その際には、患児の腎機能、コリン作動性クレーゼの発現に注意して少量から用い、必要最低量の使用に留めるように注意する。

本報告の限界として、1例のみの症例報告であること、血清クレアチニン値は個体内変動が見られるため、選定する血清クレアチニン値によって推定薬用量が変動する点が挙げられる。

今後の課題として、腎機能に基づいた小児薬用量の推定は、とくに患児に腎機能障害がある場合に個別化した投与量が提案できる可能性があり、今後さらに検討されるべきである。

結 語

今回、眼筋型重症筋無力症の2歳女児に対し、ジスチグミンを有効かつ安全に投与できた。

腎機能からジスチグミンの小児薬用量が推定できる可能性はあるが、今後さらなる検討が必要である。

著者役割

佐藤誠一は論文の構想・データの収集・分析および解釈を行い、論文を執筆し出版原稿の最終承認を行った。桃原周杜、

常盤智穂子, 土田 琢はデータの収集・分析および解釈に貢献し, 重要な知的内容に関わる批判的校閲を行い, 出版原稿の最終承認を行った. 木下智洋, 前島光廣は, 論文の校閲に貢献し, 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) 日本神経学会 (監), 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 (編). 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022. 南江堂, 2022.
- 2) Fisher KS, Gill J, Todd HF, et al. Pediatric Autoimmune Ocular Myasthenia Gravis: Evaluation of Presentation and Treatment Outcomes in a Large Cohort. *Pediatr Neurol* 2021; 118: 12-19.
- 3) O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 743.
- 4) Fisher K, Shah V. Pediatric Ocular Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 46.
- 5) Vanikieti K, Lowwongngam K, Padungkiatsagul T, Visudtibhan A, Poonyathalang A. Juvenile Ocular Myasthenia Gravis: Presentation and Outcome of a Large Cohort. *Pediatr Neurol* 2018; 87: 36-41.
- 6) ドイツ神経学会 (DGN). 重症筋無力症の診断と治療に関するガイドライン2022. [https://dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms (accessed 2023-03-08)]
- 7) 瀬川昌也, 福山幸夫. 小児重症筋無力症に於ける新抗コリンエステラーゼ剤 (Ubretid) の治験成績. *日児誌* 1967; 71: 631-638.
- 8) 松浦隆樹, 浜野晋一朗, 中島絵梨花, 他. 発症早期の免疫グロブリン療法で長期寛解を得た全身型の重症筋無力症の1例. *小児臨* 2013; 66: 317-321.
- 9) 田中敏章, 山下 敦, 市原清志. 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日児誌* 2008; 112: 1117-1132.
- 10) 鳥居薬品株式会社. ウブレチド®錠5 mg医薬品インタビューフォーム 2014年2月改訂 (第8版).
- 11) Liu T, Ghafoori P, Gobburu JVS. Allometry Is a Reasonable Choice in Pediatric Drug Development. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 469-475.
- 12) Wu Q, Peters SA. A Retrospective Evaluation of Allometry, Population Pharmacokinetics, and Physiologically-Based Pharmacokinetics for Pediatric Dosing Using Clearance as a Surrogate. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2019; 8: 220-229.
- 13) Vree TB, Waitzinger J, Hammermaier A, Radhofer-Welte S. Absolute bioavailability, pharmacokinetics, renal and biliary clearance of distigmine after a single oral dose in comparison to i.v. administration of 14C-distigmine-bromide in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 393-403.
- 14) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.
- 15) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
- 16) Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.
- 17) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, et al. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1401-1404.
- 18) 小児慢性腎臓病 (小児CKD) 小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き 編集委員会, 日本小児科学会, 日本小児泌尿器科学会, 日本小児腎臓病学会. 小児慢性腎臓病 (小児 CKD) : 小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き. 診断と治療社, 2019.
- 19) Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intel Clin Pharm* 1973; 7: 382-386.
- 20) Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1077-1097.

[原 著]

コハク酸エステル型ステロイドによる 即時型アレルギー症状を呈した小児気管支喘息の1例

伊藤 綾花^{1,2)}, 渡邊亜矢子^{1,2)}, 前田絵里加^{1,2)}, 江島 麗^{1,2)}, 久知良礼美^{1,2)},
櫻井 康亮¹⁾, 柏原 由佳^{1,2)}, 今井 孝成³⁾, 田中 克巳^{1,2)}

- 1) 昭和大学江東豊洲病院薬剤部
2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
3) 昭和大学医学部医学科小児科学講座

A case of pediatric bronchial asthma
with immediate allergic reaction due to succinate ester steroid

Ayaka Ito^{1,2)}, Ayako Watanabe^{1,2)}, Erika Maeda^{1,2)}, Rei Ebata^{1,2)}, Remi Kuchira^{1,2)},
Kosuke Sakurai¹⁾, Yuka Kashiwabara^{1,2)}, Takanori Imai³⁾ and Katsumi Tanaka^{1,2)}

- 1) Department of Pharmacy, Showa University Koto Toyosu Hospital
2) Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy
3) Division of Pediatrics, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

要旨

気管支喘息中発作の4歳男児に対し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（以下mPSL）注を点滴静注開始直後、全身掻痒、発赤、膨疹等の過敏症状が出現し、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（以下PSL）注へ変更するも過敏症状は増悪した。ベタメタゾンシロップへ変更したところ過敏症状は軽快し、喘息発作症状も改善した。アレルギーの原因を特定するため、mPSL注、PSL注、デキサメタゾン（以下DEX）エリキシル、DEX注でブリックテストを実施した。結果はDEX注以外、全て陽性反応（以下陽性）であった。注射剤に関してはコハク酸エステル型のmPSL注、PSL注で陽性となり、リン酸エステル型のDEX注で陰性反応（以下陰性）であったことから、コハク酸エステルアレルギーが考えられた。副腎皮質ホルモンのステロイド骨格に反応しているのではなく、製剤上の構造の違いでアレルギー要因となる場合があり、ステロイド製剤の選択や投与方法を慎重に選択する必要がある。

キーワード：薬剤アレルギー、ステロイドアレルギー

緒言

副腎皮質ホルモン製剤は幅広い疾患に頻用され、アレルギー疾患の治療としても使用されることがある。一方で、副腎皮質ホルモン製剤が原因でアレルギー症状を呈

することがある。今回われわれは、コハク酸エステル型ステロイドにより即時型アレルギー症状を呈した症例を経験したため報告する。

症例

患児：4歳 男児
身長：106 cm 体重：16.5 kg
主訴：咳嗽
既往歴：気管支喘息
家族歴：兄2人 気管支喘息
副作用・アレルギー歴：なし
現病歴：1歳時、気管支喘息と診断され、発作時のみ塩酸プロカテロールの吸入にてコントロールしていた。発作頻度は年に2回程度であり、最終発作は3ヵ月前であった。今回入院X-1日より喘息発作を認め、塩酸プロカテロールを吸入したが改善せず、症状増悪したため入院加療となった。

経過

入院時、発作強度は、SpO₂ 94%、呼吸補助筋使用：中等度、I:E比（吸気時間呼気時間比）1:2、喘鳴：吸気と呼気に認め、エア入りは良好、心拍数：113回/分、呼吸数：56回/分より、modified Pulmonary Index Score（以下mPIスコア）：11点であり中～大発作であった。

喘息発作に対しメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（以下mPSL）注が点滴静注1 mg/kg/hr

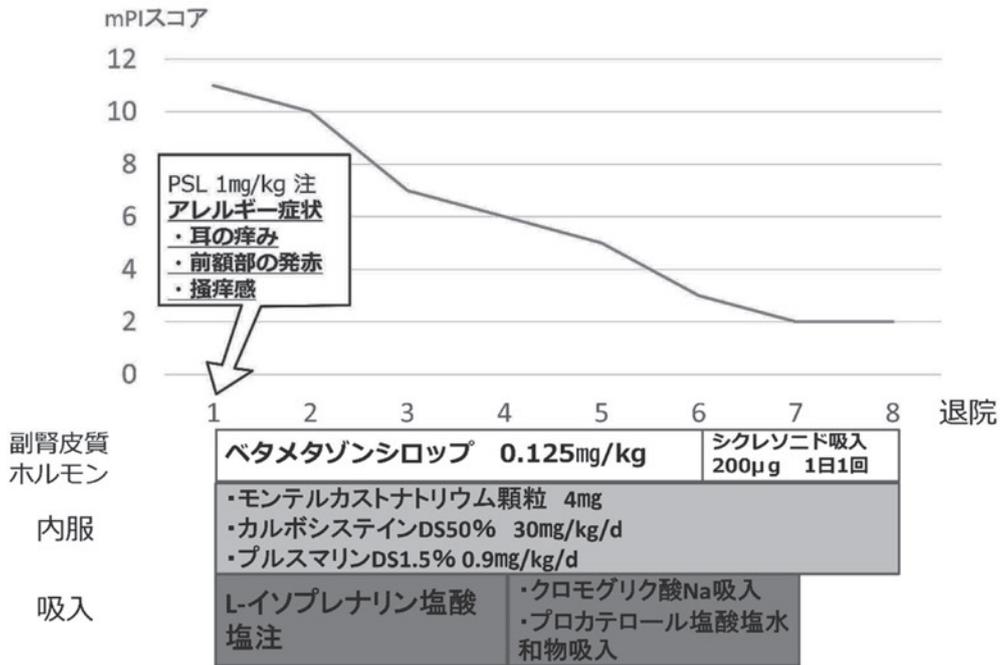


図1 入院経過

入院から退院までの使用薬剤とmPIスコアの経過である。プレドニゾロン注からベタメタゾンシロップへ変更後、アレルギー症状なく、ベタメタゾンシロップでmPIスコアは改善している。

で開始されたが、投与直後に全身搔痒、発赤、膨疹が出現した。直ちにmPSL注を中止し、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（以下PSL）注の点滴静注2 mg/kg/hrへ変更したが、喘息発作症状は改善せず、耳と前額部の発赤、搔痒を認めた。PSL注の投与速度を1 mg/kg/hrへ減じたが、右膝、右腕に発疹が出現したため、PSL注を中止し、ヒドロキシジン塩酸塩注投与して過敏症状は改善した。mPSL注、PSL注アレルギーが疑われたため、ベタメタゾンシロップへ変更したところ、過敏症状は認めず、喘息発作症状は改善した。その後過敏症状の増悪なく、mPIスコア3点（小発作）と低下しており、症状増悪なく経過したため、6病日目ベタメタゾンシロップ内服を終了し、シクレソニド吸入へ変更となった。手技も問題なく吸入でき、治療開始時からネブライザーにて投与している発作治療薬（クロモグリク酸Na吸入・プロカテロール塩酸塩水和物吸入）終了後もmPIスコア2点まで改善したため、8病日目に退院となった（図1）。

ブリックテスト

入院中、再度喘息発作出現時の対応策として、投与可能なステロイド薬の選択を医師と協議し、アレルギー原因薬剤精査のため、患児の保護者へ説明し同意を得て、mPSL注、PSL注、デキサメタゾン（以下DEX）エリキシル、DEX注を用いたブリックテストを実施した。mPSL

とPSLの内服薬は散剤と錠剤の剤形であるため、内服薬のブリックテストは、液剤で当院採用のあるDEXエリキシルのみとした。

ブリックテストは、各薬剤を皮膚に1滴垂らし、検査用の針（バイファクターテッドニードル）を皮膚の表面に押し当てて、15分後の膨疹を見て、膨疹が3 mm以上（1回目）もしくは対照の2倍以上（2回目）を陽性（以下陽性）と判断した。

1回目のブリックテストは、mPSL注、PSL注、DEXエリキシルのそれぞれ原液、10倍、100倍希釈溶液で施行した。mPSL注の10倍希釈液、100倍希釈液で陰性反応（以下陰性）となったが、mPSL注原液、PSL注全濃度、DEXエリキシル全濃度で陽性となった。2回目のブリックテストは、mPSL注、PSL注、DEX注の原液のみで施行した。mPSL注、PSL注で陽性となり、DEX注は陰性であった（表1）。

考 察

副腎皮質ホルモンは疎水性であり、注射剤は、水溶性化目的でコハク酸エステル型もしくはリン酸エステル型構造として製剤化されている。内服薬は、エステル構造がない。副腎皮質ホルモン剤によるアレルギー報告は、Mendelsonによるコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムによるアナフィラキシー様症状と喘息の増悪を生じた報告¹⁾が最初

表1 プリックテスト結果

	1 回目			2 回目		
	原液	1/10 濃度	1/100 濃度	原液	1/10 濃度	1/100 濃度
メチルプレドニゾロン注 ^(コ)	5 mm	2 mm	2 mm	5 倍	-	-
プレドニゾロン注 ^(コ)	3 mm	3 mm	3 mm	7 倍	-	-
デキサメタゾンエリキシル ^(リ)	5 mm	3 mm	-	-	-	-
デキサメタゾン注 ^(リ)	-	-	-	1 倍	-	-

プリックテスト結果である。
 mPSL注（原液）、PSL注、DEXエリキシルで陽性（網掛け部位）、DEX注で陰性となった。
 (コ)：コハク酸エステル型、(リ)：リン酸エステル型

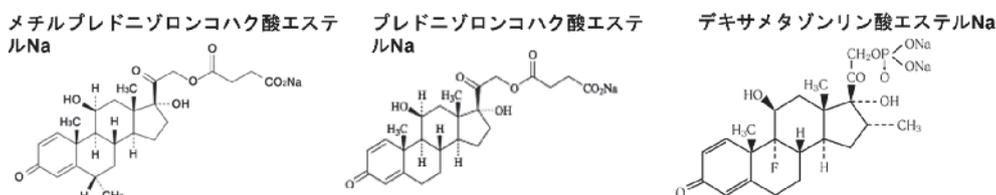


図2 構造式

mPSL注、PSL注、DEX注の構造式である。
 mPSL注・PSL注はコハク酸エステル構造、DEX注はリン酸エステル構造を有している。

の報告であり、その後、わが国でも同様の報告^{2,5)} が散見される。副腎皮質ホルモン剤の報告の多くが内服薬で皮内反応を示さず、注射剤のみで皮内反応を示すことから、注射剤のエステル構造がアレルギーを引き起こしていると考えられている。

渡辺⁴⁾ は、エステル構造をもたない薬剤でのアレルギーはほとんどないと報告している。本患児も、エステル構造を有さない内服薬のバタメタゾンシロップでは過敏症状を認めず、コハク酸エステル構造を有する注射剤のみで過敏症状を認めたことより、ステロイド骨格に対してではなく、水溶性化するための注射剤特有のエステル構造がアレルギーの原因として疑われた。

また、エステル構造をもつステロイド注射剤によるアレルギー報告の中でも、リン酸エステル型に比較しコハク酸エステル型によるアレルギー報告⁵⁾ が多い。

これまでのコハク酸エステル型ステロイドアレルギーの報告より、本患児もコハク酸エステル型ステロイドアレルギーの可能性があると考え、内服薬、コハク酸エステル型ステロイド注、リン酸エステル型ステロイド注で、それぞれプリックテストを施行することとした。プリックテストにて使用したステロイド注射剤は、mPSL注、PSL注がコハク酸エステルを有しており、DEX注はリン

酸エステルを有している（図2）。プレドニゾロン骨格が共通で、mPSL注とPSL注はC21位でコハク酸ナトリウムがエステル化しており、DEX注はC21位でリン酸がエステル化しており非常に類似している構造である。

プリックテストの結果では、コハク酸エステル型の構造を有するmPSL注、PSL注で陽性となり、リン酸エステル型の構造を有するDEX注で陰性であった。添加物も要因となる可能性があり、mPSL注に含有されている乳糖も原因として挙げられたが、本患児は乳糖不耐症が否定されておりアレルギーの原因である可能性は低いと考えた。よって、プリックテストの結果からも、コハク酸エステル部位に反応している可能性が高いことが考えられた。三輪ら⁵⁾ は、コハク酸エステル型ステロイドがリン酸エステル型に対し、アレルギー報告頻度が多いと報告しているが、実際にはその理由が明らかになっていないのが現状である。

また、本症例のプリックテストでは、注射剤ではなく内服剤のコハク酸エステル構造を含まないDEXエリキシルも陽性となった。この結果に関しては、バタメタゾンシロップやDEX注には含有されていないDEXエリキシルの添加物であるサッカリンナトリウム水和物や香料（表2）に反応した可能性が考えられた。DEXエリキシ

表2 添加剤一覧

薬剤	添加剤
デキサメタゾンエリキシル	エタノール、グリセリン、安息香酸 サッカリンナトリウム水和物、赤色2号、香料
ベタメタゾンシロップ	エタノール、クエン酸水和物、安息香酸ナトリウム 塩化ナトリウム、白糖、プロピレングリコール D-ソルビトール液、黄色5号
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注	リン酸水素ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物 亜硫酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム 水酸化ナトリウム
プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注	リン酸水素ナトリウム水和物 結晶リン酸二水素ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注	無水リン酸一水素ナトリウム、pH調節剤 リン酸二水素ナトリウム一水和物、乳糖水和物 25.0 mg

本患者に使用された薬剤の添加剤一覧である。

ルがブリックテストで陽性となった原因を特定するためにも、他のステロイド内服薬 (mPSL, PSL等) に関しても、今後ブリックテスト施行する必要があると思われる。今回のブリックテストの結果から、本患児の治療選択はベタメタゾンを第一優先とすることが適切と考えた。内服困難な場合はDEX注で対応することとした。

本症例では、mPSL注で過敏症状が認められた際、mPSL注に含まれている乳糖に反応している可能性を考慮し、PSL注を投与した。mPSL注の成分に対し過敏症状を認めた症例に対し、構造が類似する同系統の薬剤投与は避けるべきであった。今後の同系統薬剤投与の予防策として、医療スタッフ間で症例検討会等を開催し情報共有をしていく必要がある。

また、副腎皮質ホルモン剤による過敏症状の報告の中でも喘息やアレルギー性素因を有する症例が多く、とくにアスピリン喘息等のNSAIDs不耐症は、コハク酸エステル構造に過敏となる症例が多く、アスピリン喘息の患者にコハク酸エステルアレルギーが多くみられるとの報告^{6,7)}がある。アスピリン喘息のステロイド薬過敏症は、ステロイド骨格やコハク酸に原因があるのではなく、コハク酸エステルの構造に問題があるといわれており、交叉反応を示す報告^{6,7)}がされている。一方、リン酸エステル型でも、パラベンや安息香酸、亜硫酸塩等の添加物を含んだ医薬品の急速投与にて過敏反応が生じたとの報告⁸⁾があるため、ステロイド注射剤を使用する際は注意する必要がある。本患児は、アスピリン内服歴はないが、コハク酸エステル型ステロイドアレルギーが疑われており、アスピリン喘息の可能性も考慮する必要がある。今後、アスピリンを使用する際は注意していく必要があると考え、医師へ情報共有し、医師より患児の保護者へ伝えた。

結 論

今回われわれは、コハク酸エステル型ステロイドにより即時型アレルギー症状を呈した症例を経験した。

副腎皮質ホルモンのステロイド骨格に反応しているのではなく、製剤上の構造の違いでアレルギー要因となる場合もあることを念頭に置いて、個々の薬剤選択を慎重に検討していく必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご協力いただきました昭和大学江東豊洲病院先生方に謝意を捧げます。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める利益相反に関する開示事項はない。

文 献

- 1) Mendelson LM, Meltzer EO, Hamburger RN. Anaphylaxis-like reactions to corticosteroid therapy. J Allergy Clin Immunol 1974; 54: 125-131.
- 2) 竹内千尋, 木谷美湖野, 竹内聖二, 仲田かおり, 清水秀樹. ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムによる即時型アレルギーの1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2017; 11: 467.
- 3) 田村哲郎, 富川 勝, 澁谷航平, 吉田至誠. コハク酸ヒドロコルチゾンによりアナフィラキシー反応を生じた二次性副腎皮質機能低下症. 新潟医会誌 2017; 131: 319.
- 4) 渡辺逸平, 丸山正則, 西村善宏, 他. コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムによりアナフィラキシー様反応を呈した2例. 麻酔 1993; 42: 112-115.
- 5) 三輪高也, 山村義孝, 福岡伴樹, 村井俊文, 佐野正明, 新木

- 智映子. コハク酸ヒドロコルチゾンにより重篤なアナフィラキシーショックをきたした膀胱癌手術後の1例. 臨外 2011; 66: 509-512.
- 6) 榎本貴子, 岡田哲朗, 市橋浩司, 他. アスピリン喘息とステロイド薬過敏症に関する検討. アレルギー 1995; 44: 534-539.
- 7) 吉川隆志, 飯田康人, 堀内伊織, 他. ハイドロコルチゾン・サクシネート塩剤の静注で発作が増強したアスピリン喘息の1例. 日胸疾患会誌 1993; 31: 1024-1028.
- 8) 谷口正実. アスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘息). 日内会誌 2013; 102: 1426-1432.

[原 著]

小児に対する抗菌薬の適正使用に向けた調査 —カルニチン製剤投与患者へのピボキシル基含有抗菌薬の処方状況—

下元 茉莉, 濱田 一成, 田中 聡

高知県・高知市病院企業団立高知医療センター薬剤局

Survey for the appropriate use of antimicrobial agents for children
—Prescribing of pivoxil-containing antimicrobials to patients receiving carnitine medications—

Mari Shimomoto, Issei Hamada and Satoshi Tanaka

Kochi Health Sciences Center Pharmacy Bureau, Kochi Hospital Corporation

要旨

ピボキシル基含有抗菌薬 (pivalate-conjugated antibiotics: PCAB) による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖に対する適正使用情報が発出され、認知されつつあるなかで、高知医療センター (当院) におけるカルニチン製剤投与患者に対する適正使用の再周知目的で抗菌薬使用状況の調査を行った。2005年3月から2022年6月の期間をPCABに関する適正使用情報が発出される前後に分けて、当院の入院・外来患者でカルニチン製剤を内服中の15歳未満の小児患者を対象とし、何らかの理由で抗菌薬の処方を受けた患者数、抗菌薬の種類、年度ごとの処方状況、処方診療科を調査した。調査期間を通じてカルニチン製剤を服用している患者は40名であり、そのうち抗菌薬を処方された患者は27名であった。そのうちPCABが処方された患者は11名であった。適正使用情報発出前後において、調査対象患者に対する処方件数は減少しておらず、院内における適正使用が周知されていないことが明らかとなった。

キーワード：低カルニチン血症、低血糖、痙攣

緒 言

カルニチンは、さまざまなカルニチンアシルトランスフェラーゼの働きにより、有機酸や脂肪酸のアシル基を受け取りアシルカルニチンとなりミトコンドリアでのATP産生を行う物質であり、肝・腎・脳などで生合成される¹⁾。2012年4月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より医薬品適正使用情報として、ピボキシル基含有抗菌薬 (PCAB) による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖に対する適正使用情報が発出

された²⁾。カルニチン欠乏症は、先天性代謝異常症、薬剤性 (バルプロ酸ナトリウム、PCAB等の投与)、慢性腎疾患患者、長期経管栄養・TPN・特殊ミルクの使用、重症心身障害患者などで発現するリスクが高いと考えられているなかでも、PCABは中耳炎などの感染症の治療に汎用されるが、小児等に投与した際に、生成されたアシルカルニチン排泄が亢進し、低カルニチン血症に至ることがあり、小児 (とくに乳幼児) では血中カルニチンが少ないことから、重篤な低カルニチン血症に伴って低血糖症、痙攣、脳症等を起こし、後遺症に至る症例も報告されている。

しかし、PMDAによる適正使用情報の発出後も、PCABとの関連が疑われる低カルニチン血症、低血糖症状が報告されており、2019年7月には日本小児科学会からピボキシル基含有抗菌薬の服用に関連した低カルニチン血症に係る注意喚起が公表されている³⁾。

高知医療センター (当院) においても、PMDAの適正使用情報発出以降、薬剤局からPCABによる低カルニチン血症に対して注意喚起や適正使用に関する情報提供を行ってきたが、カルニチン製剤投与患者にPCABが処方されている事例が散見されている。これらのことを背景として、院内における適正使用情報の再周知を徹底することを目的として、当院におけるカルニチン製剤投与患者に対する抗菌薬の使用状況について調査を行ったので報告する。

対象と方法

調査期間は、当院が開院した2005年3月から2022年6月までの17年間とした。

対象患者は、当院の入院・外来患者におけるカルニチン製剤を投与されている15歳未満の小児患者とした。

調査項目は、抗菌薬が処方された患者数、処方された抗菌薬の種類、処方診療科とした。

さらに、適正使用情報の発出前後に分けて、適正使用情報発出前を2005年3月から2012年3月まで、適正使用情報発出後を2012年4月から2022年6月までに分けて、PCABが処方された患者数を調査した。

対象薬剤は、過去に当院採用実績のある注射薬と内服薬全般とし、PCABは2022年現在当院にて採用薬であるセフカペンピボキシル塩酸塩水和物（CFPN-PI）とセフトレンピボキシル（CDTR-PI）について、確認した。

処方人数については、抗菌薬を処方された時期が異なり、1名の患者に対して複数回処方されていたことから、延べ人数として表記した。PCAB処方件数については1処方につき1件とした。

結果

調査期間内にカルニチン製剤を処方された小児患者は40名であった。そのうち、何らかの理由で抗菌薬を処方された患者は27名であった。

抗菌薬は注射薬として、13種類・延べ48名に投与されており、内服薬としても13種類・延べ48名に投与されていた。

投与された抗菌薬を剤形、成分別に集計した結果、注射薬はアンピシリンNa・スルバクタムNa配合注（ABPC/SBT）、タゾバクタム・ピペラシリン配合注（TAZ/PIPC）の順に多く、その他はアミノグリコシド系、グリコペプチド系、セフェム系、リンコマイシン系となっており、内服薬はスルタミシリン酸塩水和物（SBT/PC）、CDTR-PI、CFPN-PIの順に多く、その他はセフェム系、テトラサイクリン系、ペニシリン系、マクロライド系となっていた（図1、図2）。カルニチン製剤投与中に何らかの理由で抗菌薬が処方された27名の患者のうち、PCABである、CDTR-PI、CFPN-PIが処方された患者数は11名であった。

PCABの処方時期は、適正使用情報発出前が延べ6人、発出後が延べ7人であった（表1）。

適正使用情報発出前後でPCABの処方件数を集計した結果、発出前はCFPN-PIが11件、CDTR-PIが10件、発出後はCFPN-PIが8件、CDTR-PIが17件でとなり、小児科が45件、耳鼻咽喉科が1件であった（表2）。

さらに年度別でPCAB処方件数を集計した結果、適正使用情報発出前と同様に適正使用情報発出後も処方がされていた（表3）。

考察

本調査を行うきっかけとなった症例は、尿素サイクル異常症の1つであるオルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症と診断された11歳の患児に対するセフェム系抗生物質投与である。患児は2021年、手術に伴う手

術部位感染（SSI）予防目的の抗菌薬として注射薬ではセファゾリンナトリウム（CEZ）、内服薬ではセファクロル（CCL）が処方されていた。しかしPCABに該当するCDTR-PIやCFPN-PIがCEZやCCLと同じセフェム系であり、血清カルニチン値をさらに低下させる可能性、基礎疾患を考慮し、注射薬をSBT/ABPC、内服薬をSBT/PCへ変更とした事例がある。その事例を契機としてカルニチン欠乏とPCABなどの関連性を模索していく内に、当院におけるPCABの適正使用の周知を行った経緯はあるものの、その情報が当院における薬物療法に継続的な情報となっているかどうか確認する必要があるのではないかと考えた。

以上のことから、当院において、PCABによる小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖に対する適正使用情報を再度周知するために、カルニチン製剤を投与されている15歳未満の小児患者を対象にPCABの処方状況についての調査を行った。

本調査の結果、カルニチン製剤投与中の患者に対する内服抗菌薬は、全48処方のうち13処方がPCABであることからPCABが全体の約27%を占めており、処方された患者数についても、適正使用情報発出前が延べ6名、適正使用発出後が7名であった。また、年度別PCAB処方件数においても適正使用情報発出前が21件、適正使用情報発出後が25件であった。

Hibワクチンや肺炎球菌ワクチンの定期接種化、小児急性中耳炎診療ガイドライン2018の改定により第3世代セフェム抗菌薬の適正使用、AMR対策の徹底など、感染症に対する抗菌薬の医薬品適正使用が推進されているなかで、2012年4月、PCABと低カルニチン血症が関連したPMDAの適正使用情報を院内に周知することのみでは不十分であったことが明らかとなった。

今回の調査のなかで、残念な点として2019年7月に日本小児科学会から同様の注意喚起が行われたが、その後も当院ではCDTR-PIが調査期間中に1名の患者に対して1名の特定の医師により11件処方されていた事例があったことがわかった。幸いにも当該患者には、低カルニチン血症に起因すると考えられるけいれん発作や低血糖症状といった有害事象の発現は認めていない。カルニチン製剤投与中患者に対するCDTR-PIの投与が複数回行われた一因として、カルニチン製剤とPCABの併用に添付文書上規制がないこと、低カルニチンが見過ごされやすい病態であること、また、当院においてPCABを含む第3世代セフェム系抗菌薬の処方制限がないことなどが関係すると推察している。医療機関によっては第3世代セフェム抗菌薬が、処方時に許可制抗菌薬の対象として処方制限をされており、感染症科にコンサルテーションを行うことや処方許可制対象外の抗菌薬への変更を提案する⁴⁾など、AMR対策が充実している医療機関もあり、当院の対応に問題点があったことも一因と考えている。

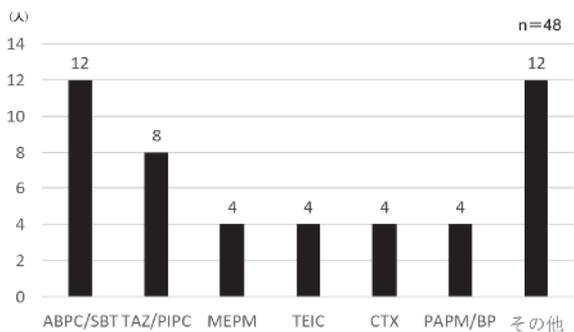


図1 抗菌薬（注射薬）の内訳人数

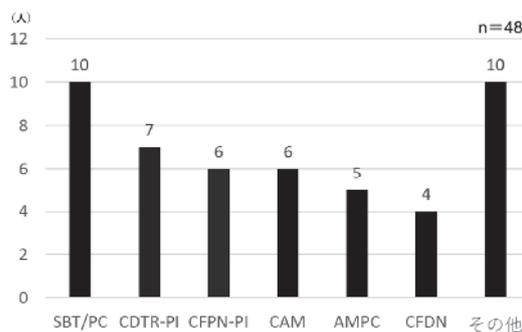


図2 抗菌薬（内服薬）の内訳人数

表1 PCABの処方時期

適正使用情報発出前 (2005年3月～2012年3月)	適正使用情報発出後 (2012年4月～2022年6月)
延べ6名	延べ7名

表2 診療科別PCAB処方件数

	適正使用情報発出前 (2005年3月～2012年3月)	適正使用情報発出後 (2012年4月～2022年6月)
CFPN-PI	小児科：11件	小児科：8件
CDTR-PI	小児科：10件	小児科：16件 耳鼻咽喉科：1件

表3 年度別PCAB処方件数

適正使用情報発出前 (2005年3月～2012年3月)											
年	2005年 3～12月	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年 1～3月			
CFPN-PI	0件	0件	1件	6件	0件	1件	2件	1件			
CDTR-PI	0件	0件	1件	2件	2件	4件	1件	0件			
適正使用情報発出後 (2012年4月～2022年6月)											
年	2012年 4～12月	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年 1～6月
CFPN-PI	0件	0件	0件	5件	0件	0件	3件	0件	0件	0件	0件
CDTR-PI	1件	3件	2件	0件	0件	0件	0件	0件	5件	4件	2件

当院の今後の対策としては、オーダーリングシステムに注意喚起を反映させることや、感染症科との連携を充実させ、第3世代セフェム抗菌薬の処方を許可制にするなどの対応策を検討中である。また、2022年の当院の外来院外処方せん発行率は、平均約94.4%と高い水準で薬薬連携を推進できる環境下にあるものの、保険薬局と院内病院薬剤師間の情報共有体制は十分なものとはいえない状況である。今後、低カルニチン血症の高リスク患者に対するPCABの処方について、適正使用情報の再周知を行うとともに、薬薬連携シートを用いたり、外来における保険薬局からの疑義照会による確認を徹底する体制の構築も必要であると考えた。

結論

今回の調査結果をもとに、当院でもPCAB投与に起因する低カルニチン血症の注意喚起を再度行い、職種間で

も情報共有することで、医薬品適正使用推進につなげていく。

著者役割

下元茉莉は研究計画とデータの収集分析を行い、論文の内容を執筆した。濱田一成は研究計画立案への助言を行った。田中 聡は原稿の重要なデータ分析、論文内容に関する助言を行い、論文の原稿を承認した。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本小児医療保健協議会栄養委員会委員（編）. カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018. [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf (accessed 2022-06-11)]
- 2) PMDA独立行政法人医薬品医療機器総合機構. PMDAからの医薬品適正使用のお願い：ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について. [<https://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf> (accessed 2022-05-28)]
- 3) 公益社団法人日本小児科学会薬事委員会. ピボキシル基含有抗菌薬の服用に関連した低カルニチン血症に係る注意喚起. [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20190820_pivoxil_chuikanki.pdf (accessed 2022-05-28)]
- 4) 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ドランス. [https://www.ncchd.go.jp/center/activity/amr/anti-bacterial_drug_guidance.pdf (accessed 2023-02-28)]
- 5) Meiji Seika ファルマ株式会社. メイアクトMS[®]錠100mg/メイアクトMS[®]小児用細粒10%医薬品インタビューフォーム 2022年4月改訂（第14版）. [https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780009_6132015F1037_1_01A_1F.pdf (accessed 2022-05-30)]
- 6) 塩野義製薬株式会社. フロモックス[®]錠75mg/フロモックス[®]錠100mg/フロモックス[®]小児用細粒100mg医薬品インタビューフォーム 2022年9月改訂（第17版）. [https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340018_6132016F1023_1_017_1F.pdf (accessed 2022-05-30)]

[原 著]

デカドロン[®]エリキシルの 服薬コンプライアンス向上に関する検討

河瀬 志保¹⁾, 佐古 有紀¹⁾, 脇本 友絵¹⁾, 常友 盛勝¹⁾,
安永 顕子¹⁾, 岡野 里香²⁾, 渡辺 美和¹⁾

1) 地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立舟入市民病院薬剤科
2) 地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立舟入市民病院小児科

A study on improving medication compliance with DECADRON[®] elixir

Shiho Kawase¹⁾, Yuki Sako¹⁾, Tomoe Wakimoto¹⁾, Shigekatu Tsunetomo¹⁾,
Akiko Yasunaga¹⁾, Rika Okano²⁾ and Miwa Watanabe¹⁾

1) Department of Pharmacy, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital
2) Department of Pediatrics, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

要旨

クループ症候群などで繁用されるデキサメタゾンエリキシル (デカドロン[®]エリキシル) は内服の重要性が高いにもかかわらず、その独特な味から服薬を拒否される事例をしばしば経験する。しかし飲食との飲み合わせなど服薬を補助する情報は見当たらない。そこで服薬コンプライアンスを向上させる可能性のある飲み合わせがあるか検討した。

方法は、普段小児が飲食すると考えられる食品とデキサメタゾンエリキシルを1:1で混合し成人で官能検査を行った。その結果、非常に飲みやすいを3、飲みにくいを0としたとき、イチゴジャム2.6、とろけるピーチネクター[®]、はちみつ及びココア2.5、キャラメルソース2.4、バナナ及びチョコアイス2.3、バニラアイス2.2、練乳2.0、リンゴジュース0.6、コーンスープ0.5、味噌汁0.1などであった。従ってデキサメタゾンエリキシル服用時には甘味の強い食品や苦味の風味のある食品を勧めると良い。

成人のみの官能検査のため小児の服薬状況を確認するアンケートを実施したが、回答数が十分ではなく結論には至らなかった。今後も調査を継続し、服薬コンプライアンスの向上につなげていきたい。

キーワード：小児，服薬拒否，官能検査，服薬補助，
デキサメタゾンエリキシル

緒 言

クループ症候群とは、急性の喉頭狭窄により吸気性喘鳴、犬吠様咳嗽、嘔声などをきたす、いくつかの疾患の総称である¹⁾。

ウイルス性クループでは、ステロイド薬の経口単回内服とアドレナリン吸入が症状の改善と入院抑制に有効とされており、デキサメタゾン経口単回投与が推奨されている。わが国ではエリキシル製剤 (0.1 mg/mL) を使用されることが多く、10 kgの小児では1回15 mLとなり比較的内服量が多い。また、5%エタノールが含有されていることにも注意が必要である²⁾。

デキサメタゾンエリキシル (デカドロン[®]エリキシル) は、これまで投与量、効果、副作用などについて検討されてきた³⁾。しかし、たとえ効果的な薬であっても、どんなに適正な用量だったとしても、内服できなければ治療効果は期待できず薬物治療を行うことはできない。このため小児にとって服薬コンプライアンスの向上は重要な課題であり、さまざまな研究が行われている⁴⁾。

体調が悪く機嫌が良いとはいえない小児へ薬を服用させることは至難の業であるが、デキサメタゾンエリキシルは、エタノールによる刺激なども加わり、その独特な味から拒薬される事例が多い。添付文書など^{7, 8)}を参照しても、服薬補助に関する情報はほとんど見当たらない。そこで服薬コンプライアンスを向上させる可能性のある食品を明らかにすることを目的に、デキサメタゾンエリキシルと食品を混合して官能検査を実施した。小児では舌にある味蕾の数が成人より多く、成人よりも味覚が敏感とされている^{9, 10)}。一方で、成人の官能検査で代用できるとの報告もある⁴⁾。いずれにせよ味覚は個人差が大きく、罹患年齢である生後6か月から3歳ぐらいの乳幼児は薬を嫌がることが多い⁵⁾年齢であるため、実際の小児における服薬状況を把握するためアンケートを実施したので報告する。

対象と方法

官能検査は普段小児が飲食すると考えられ、かつ、15 mL程度の液体と混合できるものを中心に図1に示す20品目の食品を選択した。この食品とデキサメタゾンエリキシルを1：1で混合し、地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立舟入市民病院（以下、当院）職員等10名（20歳台1名、30歳台3名、40歳台4名、50歳台2名）を被験者として、1人ずつ官能検査を実施した。液体はティースプーンにスポイドで1～2滴垂らし、固形物はティースプーン1杯を口に含んで行った。

官能評価項目は、「非常に飲みやすい」を「3」、「風味は残るが飲みやすい」を「2」、「やや飲みにくい」を「1」、「飲みにくい」を「0」と4段階の採点法で判定した。

「2」の「風味は残るが飲みやすい」以上の判定を飲みやすくなったと判断した。また10名による総合判定で、採点の平均値が「2」以上をデキサメタゾンエリキシルが飲みやすくなる食品と評価した（図1）。

官能検査の結果は、統計解析ソフトStatcel3を用いてKruskal-Wallis検定を行った。多重検定はSteel-Dwass法で行い、有意水準は $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ とした。

2022年2月1日から同年11月30日に当院小児科を受診し、デキサメタゾンエリキシルを院内処方された患者の年齢と主な病名（病態）について診療録から後方視的に調査した。患者とその家族に対して、官能検査の結果デキサメタゾンエリキシルを飲みやすくすると評価した食品について紙面で情報提供した。その同一紙面にURLを記載してインターネットによるアンケートを実施し

た。アンケートの項目は、年齢、服用の可否、服用方法、服用時混合した飲食物及び混合したが飲めなかった飲食物について行った。混合した飲食物及び混合したが飲めなかった飲食物については、その理由の記載を求めた。ほとんどの人が携帯電話を使用することを想定して、利便性を考慮しURLをQRコードに変換して記載した（図2）。アンケートは、回答者に対して文書で趣旨説明し、本研究の参加についての同意を得られた場合に回答を送信できるようにした。

本研究は、当院倫理委員会の実施承認を得て実施した（受付番号2021015）。

結果

官能検査の評価の平均値は、イチゴジャムが2.6、とろけるピーチネクター®、はちみつ及びココアが2.5、キャラメルソースが2.4、バナナ及びチョコアイスが2.3、バニラアイスが2.2、ココア粉末が2.1、練乳が2.0で、混合することにより飲みやすくなった。一方、メロンソーダは0.9、抹茶ラテは0.7、リンゴジュースは0.6、コーンスープは0.5、味噌汁は0.1と評価が低く飲みにくいままであった。飲むヨーグルトは1.7、牛乳は1.6、乳酸菌飲料、ブドウジュース及びみたらしのたれは1.5であった（図1）。

なお、イチゴジャム及びとろけるピーチネクター®は全員が「2」もしくは「3」と判定した。

Kruskal-Wallis検定で混合する食品により飲みやすさに差を認めた。多重検定では、イチゴジャム及びとろけるピーチネクター®は抹茶ラテ、リンゴジュース、コー

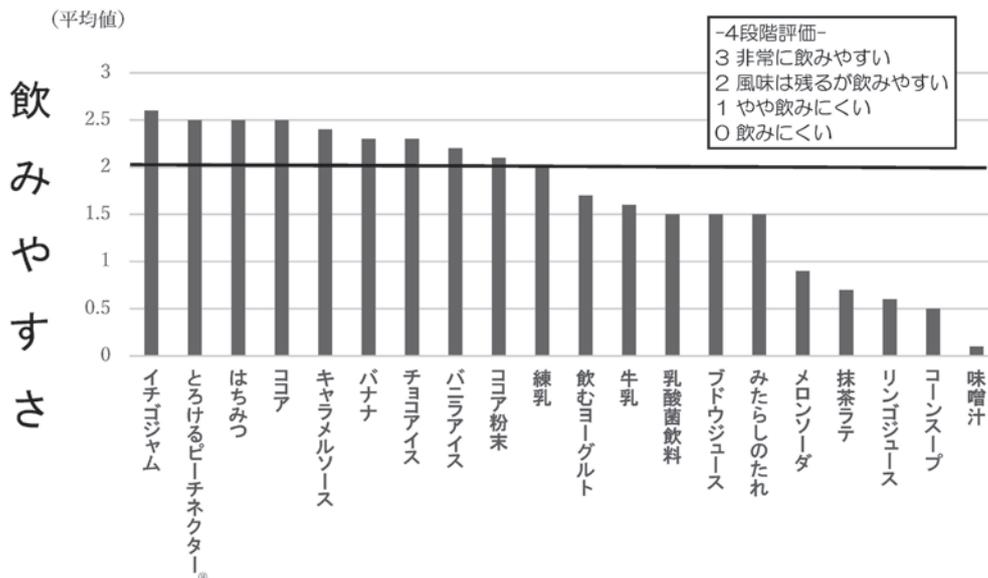


図1 飲みやすさを示す官能検査結果（平均値）

判定基準「2」の「風味は残るが飲みやすい」以上の判定をデキサメタゾンエリキシルが飲みやすくなったと判断し、被験者10名の採点の平均値が「2.0」以上をデキサメタゾンエリキシルが飲みやすくなる食品と評価した。

デカドロンエリキシルを処方された方へ

そのまま飲みにくい場合は、1回分をはかりとり、水などで薄めて飲んでください。冷やしたり、氷を入れたりして飲むとやや飲みやすくなります。

《混ぜると飲みやすくなるもの》

- ・ココア ・ピーチネクター ・バニラアイス ・チョコアイス
- ・練乳 ・イチゴジャム ・キャラメルソース ・きざんだバナナに混ぜる
- ・ハチミツ (ただし1歳以上に限る。0歳児には使用しないでください。)

お子さんが「デカドロンエリキシルを飲めない」という訴えをしばしば聞きます。そこで、どうしたら飲みやすくなるのかという調査研究を行っています。当院職員で試した結果、上記の食品を混ぜると飲みやすいという意見がでました。飲めないお子さんが少しでも飲めるように、アンケート調査を実施しております。

よろしければアンケート調査にご協力ください。スマートフォンなどお時間のあるときにアンケートに答えて頂くことができます。パケット通信料や通信費は送信者の負担となることがあります。一部の携帯電話、パソコンで正しく表示されない場合があります。予めご了承ください。

なお、個人情報には漏れないよう厳重に管理し、貴重な資料として取り扱わせていただきます。

また、アンケート結果はデカドロンエリキシルが処方された患者さん及びそのご家族のために利用し、小児科系の学会で公表させて頂く予定です。

広島市立舟入市民病院 薬剤科



アンケート用 QR コード

図2 デキサメタゾンエリキシルを処方された方へ配布したリーフレット

表1 院内処方でデキサメタゾンエリキシルを処方された患者の年齢

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳
人数(人)	106	261	231	209	157	93	49	29	21	12	8
割合(%)	9.0	22.2	19.6	17.8	13.4	7.9	4.2	2.5	1.8	1.0	0.7

0歳の内訳

年齢	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9か月	10か月	11か月
人数(人)	3	4	2	13	17	15	12	26	14
割合(%)	0.3	0.3	0.2	1.1	1.4	1.3	1.0	2.2	1.2

ンスープ、味噌汁と、はちみつ及びココアはリンゴジュース、コーンスープ、味噌汁とキャラメルソースはコーンスープ、味噌汁とバナナ、チョコアイス、バニラアイス及び牛乳は味噌汁と飲みやすさに差を認めた(イチゴジャム及びとろけるピーチネクター®と味噌汁のみ $p < 0.01$ ほかは $p < 0.05$)が、デキサメタゾンエリキシル単独での官能検査結果を評価していなかったため、デキサメタゾンエリキシルとの比較が行えなかった。

この期間に当院小児科では、1176名(3か月から10歳)にデキサメタゾンエリキシルが処方され、そのうち約半数がグループに対して、約4分の1が喘息・気管支炎など

に対して処方されていた(表1, 2)。

792名にデキサメタゾンエリキシルに関する情報提供を行い、そのうち21名(1歳4名、2歳4名、3歳3名、4歳2名、5歳6名、7歳2名)からアンケートの回答が得られた。「そのまま飲めた」と回答したのは9名で、残りの12名は「そのままでは飲めなかった」が飲食物に混ぜるなどの工夫で全員が内服できていた。

「何と混ぜたら飲めましたか」の質問に対して、水、浄水の水、ピルクル®, はちみつヨーグルト、ふるんぷるんQoo®のぶどう、水とメープルシロップ、おくすり飲めたねゼリー®のチョコ風味、ピーチゼリー、練乳及

表2 院内処方デキサメタゾンエリキシルを処方された患者の主な病態

主な病名 (病態)	人数 (人)	割合 (%)
クループ	640	54.4
喘息性気管支炎	121	10.3
喘鳴・咳嗽	98	8.3
感冒・上気道炎	91	7.7
喘息	70	6.0
気管支喘息	54	4.6
じんま疹	27	2.3
アレルギー	23	2.0
細気管支炎・気管支炎	19	1.6
咽頭炎・喉頭炎	19	1.6
アナフィラキシー	7	0.6
扁桃炎	2	0.2
不明	5	0.4

びファンタ®グレープに混ぜたら内服できたと各1名ずつ回答があった。一方、「試してみて飲めなかったものは何ですか」の質問に対しては、水が3名、はちみつ、ココア及び野菜ジュースで各1名ずつ回答があった。いずれも単独では飲めなかったが、スポイドを使用する、もうひとつ別の食品を付け加える、別の食品に混ぜるなどの工夫で全員が飲んでいた。

アンケートでは12名のうち7名は提供された情報を参考にしていた。「はちみつと書いてあったが、手元にメープルシロップしかなかったのでメープルシロップに混ぜた」「少し余っていた練乳が冷蔵庫にあったから混ぜた」など、提供された情報を元に手元にあるもので工夫して内服させている様子うかがえた。

また、投薬時にもデキサメタゾンエリキシルの情報提供に対して保護者から「他のお薬は飲めますが、これだけ飲めない」「助かります」「患児の兄弟の体験談」などの意見が寄せられた。

考 察

官能検査の結果では、イチゴジャム及びとろけるピーチネクター®は全員が「2」以上と判定しており、ほとんどの者がデキサメタゾンエリキシルと混ぜることによりデキサメタゾンエリキシルを飲みやすく感じ、甘みが強く粘度のある食品を使用すると飲みやすくなったと感じた者が多かった。これは粘度が高いことにより口腔内に食品の味が長く残存しデキサメタゾンエリキシルの後味の悪さをマスクして飲みやすく感じさせたと考えられる。また、ココア、キャラメルソース及びチョコアイス

などは苦味の風味があるためデキサメタゾンエリキシルの苦味を目立たなくさせたと考えられる。

リンゴジュースやブドウジュースは甘みも控えめで低年齢にも飲みやすいが、混ぜても味がマスクされず、飲みやすくならなかった。

デキサメタゾンエリキシルの服用時には、イチゴジャム及びとろけるピーチネクター®のように甘みの強い食品やココアやチョコアイスのように苦味の風味がある食品を勧めるのが妥当である。

小児と成人の味覚には違いがあることから、小児の実際の服薬状況を把握することを目的にアンケートを実施した。その結果、水に混ぜて飲めたとの回答が2名あり、水で希釈するだけでも小児にとって飲みやすくなっている可能性があった。一方、水に混ぜたが飲めなかったとの回答も3名あり、その効果は限定的と思われる。

デキサメタゾンエリキシルを飲みやすくすると官能検査で評価した練乳などに混ぜることにより服用できたとする回答や、同様に飲みやすくすると評価したココアに混ぜたが服用できなかったとする回答があったが、回答数が少なく結論には至らなかった。

官能検査の際、服薬補助食品として一般的なおくすり飲めたねゼリー®などは15 mLの液体と混合するのは難しいと考え対象から除外したが、おくすり飲めたねゼリー®などに混ぜて飲めたとの回答が散見された。呈味物質については、トマトジュース中のショ糖と果糖の拡散係数はトマトジュース中の固形含量が増加すると減少するという報告¹¹⁾や、水溶液の認知閾値とゲルの認知閾値を比較すると、甘味、酸味、塩味ともに、ゲルになると味を感じにくくなるという報告がある¹²⁾。これらは苦味やエタノールの刺激などについては検討されていないが、ゼリーに混ぜることにより味を感じにくくなり、服薬しやすくなっているのではないかと推察される。

また、食品に混ぜたが服用できず、スポイドで服用できたとの回答が1名あり、スポイドが有効な手段である可能性がある。飲み合わせにより服薬コンプライアンスの改善が困難な場合、スポイドの使用を提案することで服薬コンプライアンスの改善がはかれる可能性がある。

今のところ評価するに十分な情報を得られていないが、今後さらに調査を継続してデータを集積し、「飲めた」あるいは「飲めなかった」との回答が多いものについて再度検討し、デキサメタゾンエリキシルを処方された方へ配布する情報をブラッシュアップし、より小児の服薬コンプライアンス向上に適した食品や方法を明らかにしていきたい。

結 論

成人による官能検査では、イチゴジャムやとろけるピーチネクター®のように甘みが強い食品に混ぜる

と飲みやすくなることが明らかとなった。一方で、リンゴジュースやブドウジュースは混ぜても味がマスクされず飲みにくいままであった。デキサメタゾンエリキシルを処方された患者に官能検査の結果を情報提供し、アンケートすることにより実際の小児の服用状況と相関するか検討する計画であったが、十分なアンケート結果を得られず評価に至らなかった。しかし、投薬の際に患者並びにその家族にデキサメタゾンエリキシルのリーフレットを配布し服薬補助食品を紹介することは有益であった。今後継続して調査を行い、服薬コンプライアンス向上に貢献する方法を明らかにしていくことで薬物治療を支援することができると思われる。

謝 辞

アンケートにご協力いただいた患者、ならびにご家族の方に深謝いたします。

著者役割

河瀬志保は、本研究の着想と企画、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。

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) 黒崎知道. BⅢおもな救急疾患 呼吸器疾患 6. クルーブ症候群・急性喉頭蓋炎. 市川光太郎, 天本正乃 (編). 内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン改訂第4版. 診断と治療社, 2019.
- 2) 日本小児呼吸器学会 (編). 小児の咳嗽診療ガイドライン 2020.

[<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0442/G0001223> (accessed 2022-11-08)]

- 3) Parker CM, Cooper MN. Prednisolone Versus Dexamethasone for Croup: a Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019; 144: e20183772.
- 4) 十川友那, 篠永 浩, 原田典和, 他. 成人の味覚試験で選定されたクラリスロマイシンドライシロップの後発薬品と先発薬品の比較による小児患者の服薬アドヒアランス調査. *日小児臨薬理会誌* 2021 ; 34 : 10-16.
- 5) 水谷佳代, 野田幸裕, 小林智美, 安藤久實, 鍋島俊隆. 小児患者における散剤の服薬状況とコンプライアンス向上のための指導. *医療薬* 2005 ; 31 : 151-157.
- 6) 山本 梢, 徳丸章佳, 長ヶ原琢磨, 岸本 真. 小児服薬指導における薬剤と飲料・食品の飲みやすさに関する検討及び一覧表の作成—薬剤と飲料等の飲みやすさに関する検討—. *在宅薬学* 2022 ; 9 : 28-35.
- 7) 日医工株式会社. 副腎皮質ホルモン製剤デカドロン®エリキシル0.01% 添付文書 2022年5月改訂 (第3版).
- 8) 五十嵐隆. 7. 副腎皮質ホルモン. 一般社団法人日本小児総合医療施設協議会 (編). 全国こども病院の与薬・服薬説明事例にもとづく乳幼児・小児服薬介助ハンドブック第2版. じほう, 2019.
- 9) 中西由季子. 「美味しさ」と「こころ」. *心身健科* 2020 ; 16 : 29-31.
- 10) 武井啓一. 子どもの味覚・嗜好の発達と食行動を探る. *小児歯臨* 2016 ; 21 : 6-15.
- 11) 西成勝好. 食品のテクスチャーとフレーバーリリース (I). *日本調理科学会誌* 2015 ; 48 : 57-69.
- 12) 小林三智子, 根岸幸江, 土屋友美, 山本誠子. 水溶液とゲルにおける基本味の閾値と呈味性について. *十文字学園女大人間生活要* 2003 ; 1 : 59-71.

[原 著]

低年齢小児における錠剤の処方実態調査

山田 寛子¹⁾, 諸 美弥子²⁾, 小西 麗子¹⁾, 向井 啓¹⁾, 小森 浩二¹⁾, 河田 興¹⁾

1) 摂南大学薬学部実践薬学研究室

2) 株式会社 Las hermanas きはら薬局

Suggestion for the dosage forms of medicines for children:
A survey of tablet prescriptions in childrenHiroko Yamada¹⁾, Miyako Moro²⁾, Reiko Konishi¹⁾, Akira Mukai¹⁾, Koji Komori¹⁾ and Kou Kawada¹⁾

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

2) Las hermanas Kihara Pharmacy Co.

要旨

【目的】本邦において多様な剤形を有し、低年齢から処方されているアセトアミノフェンと抗アレルギー薬に注目してその処方実態を調査した。

【方法】2019年-2021年のきはら薬局における、0歳-12歳のアセトアミノフェン、抗アレルギー薬が処方されている処方箋について、年齢別・剤形別の処方箋数を調査した。さらに、2018年度NDBオープンデータから5歳区分ごとの処方数上位100位に含まれるアセトアミノフェン製剤を集計し、本薬局でのアセトアミノフェン製剤の同年齢区分の処方箋数を比較した。

【結果】本薬局ではアセトアミノフェンの錠剤は5歳から処方があった。抗アレルギー薬は9歳から錠剤が処方され、OD錠やチュアブル錠は5歳、6歳から処方されていた。NDBオープンデータでは5歳-9歳で錠数として約980万錠の錠剤の処方があった。

【結論】5歳、6歳以降の小児へ、錠剤が使用されている実態を明らかにした。

キーワード：小児用製剤，コンプライアンス，製剤開発，服用実態，解熱鎮痛剤

緒 言

世界的に各国、各地域において、小児用製剤の開発が検討されている。欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) のガイドライン¹⁾ では、年齢ごとの剤形の受容性や嗜好性が公表され、企業がEU向け小児用製剤を設計・開発する際に有用な情報となっている。一方、日本では小児を対象とした同様の情報は十分でないのが現状である。また、本邦において小児に使用される

内服薬の剤形に関する処方ベースの実態調査は5歳ごとの年齢区分による厚生労働省のオープンデータ (NDB) があるが、小児の年齢ごとのより詳細な量的検討が必要である。本研究では本邦において多様な剤形を有し、比較的 low 年齢から処方されているアセトアミノフェンや抗アレルギー薬に注目してその処方実態を調査した。

対象と方法

2019年から2021年の3年間の京都府京田辺市のきはら薬局 (以下本薬局) における処方箋を検討した。処方箋の選択基準は、患者年齢が0歳から12歳で、アセトアミノフェン製剤もしくは後述する抗アレルギー薬が処方されているものとした。経管栄養を受けている、重度発達障害、嚥下障害、摂食障害が判明している患児の処方箋は除外した。2019年の患者年齢が0歳から12歳の年間総処方箋数と年間アセトアミノフェン製剤処方箋数を年齢ごとにレセプトデータから集計した。

アセトアミノフェン製剤と抗アレルギー薬について、2019年から2021年の3年間の年齢別・剤形別の処方箋数を調査した。なお、アセトアミノフェン製剤は、錠剤・散剤・水剤・坐剤、抗アレルギー薬は経口固形製剤 (錠剤・口腔内崩壊錠 (以下OD錠)・チュアブル錠・カプセル)・散剤 (細粒・顆粒・ドライシロップ)・水剤に分類し、表の製剤について検討した。本薬局で処方された対象薬の錠剤については粉碎・割錠は行っていない。

さらに、厚生労働省の第5回NDBオープンデータから2018年度の「内服」の「外来院外」で薬価収載の基準単位に基づき、薬効分類別に処方数の上位100位に含まれるアセトアミノフェン製剤の0-4歳、5-9歳、10-15歳の区分ごとの処方数を集計した。ただし上位100品目にアセトアミノフェンDS小児用20%は含まれていない。その

年齢区分の剤形別の処方数と、薬局でのアセトアミノフェン製剤の同年齢区分の処方箋数を比較した。処方数の単位は、レセプト電算処理システムで使用する医薬品マスターの単位であり、処方数は1日当たり（1回当たり）の使用量と日数（回数）の積算とした。

本研究は、摂南大学人を対象とする研究倫理審査委員会の承認（番号2021-073）を得て実施した。

結 果

2019年の患者年齢が0歳から12歳の年間総処方箋数は2,895枚で総処方箋数の約半数の1,482枚は0歳から4歳への処方であった。アセトアミノフェンは0歳から12歳のすべての年齢で処方されており、総処方箋数に対するアセトアミノフェン製剤処方箋数の割合は27.5%であった。

2019年から2021年の本薬局におけるアセトアミノフェン製剤各剤形の年齢別処方箋数を図1に示した。0歳から3歳にかけて年齢が上がるごとに処方箋数は増加し、3歳がピークの273枚で4歳以降は年齢が上がるごとに減少傾向であった。最も処方箋数が多い3歳では、その割合は坐剤52%、散剤27%、水剤20%であった。錠剤は5歳以上の年齢で処方があり、5歳の処方箋数は4枚であった。年齢が7歳から8歳では、散剤や水剤の割合の変化はほぼ見られなかったものの、坐剤の割合は8歳を境に減少し、錠剤が坐剤や水剤の割合を上回った。全体で錠剤処方箋数は194枚であった。

2019年から2021年の本薬局における抗アレルギー薬各剤形の年齢別処方箋数を図2に示した。抗アレルギー薬は、0歳から12歳のどの年齢においても処方があり、剤形としてその大部分が散剤であった。年齢ごとの処方箋数は4歳が281枚で最も多く、4歳では79%が散剤で21%

が水剤であった。5歳で、経口固形製剤としてOD錠の処方箋が1枚あった。6歳ではチュアブル錠の処方箋が7枚あり、7歳から8歳ではOD錠・チュアブル錠の処方が全体の7%から19%に増加し、8歳では水剤の処方が0%となった。錠剤とカプセルについては9歳以上の年齢で処方があり、11歳・12歳では半数以上を経口固形製剤が占めた。アセトアミノフェン製剤の錠剤処方箋数の194枚と比較して、抗アレルギー薬では錠剤の処方箋数が全体で7枚と少なく、錠剤の処方開始年齢は、アセトアミノフェン製剤は5歳、抗アレルギー薬では9歳であった。

本薬局における2019年から2021年の本薬局の5歳区分の各年齢層アセトアミノフェン製剤各剤形の処方箋数を図3a、NDBの同様の年齢層別処方数を図3bに示した。0歳から4歳では、どちらも坐剤の割合が最も多く、本薬局では53%、NDBでは41%が坐剤であった。錠剤は本薬局の0%に対して、NDBでは0.1%の処方であった。5歳から9歳ではどちらも坐剤の処方箋数、処方数は減少し、散剤の割合が最も多く、本薬局では58%、NDBでは45%が散剤であった。錠剤は本薬局では、7%（処方箋数として52枚）の処方度、5歳から9歳においても最も処方が少ない剤形となった。一方、NDBでは錠剤は全体の30%（処方数として9,772,234錠）となり、散剤に次いで多い剤形となった。10歳から12歳では、本薬局、NDBともに錠剤の処方が増加し、錠剤が最も多い剤形となった。

考 察

今回、アセトアミノフェンと抗アレルギー薬を対象薬として、薬局のレセプトデータから年齢と錠剤の関係について処方箋数の調査を行った。また、アセトアミノフェ

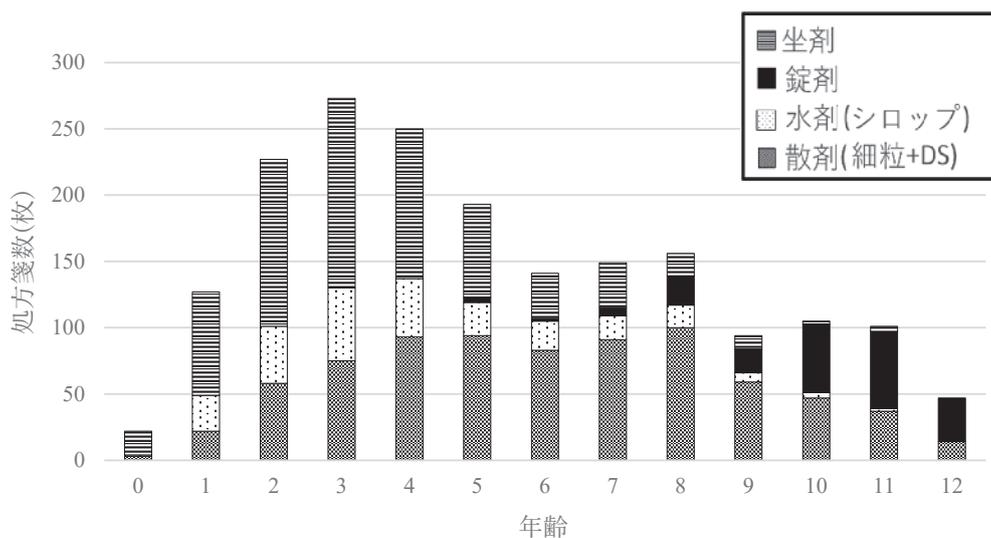


図1 アセトアミノフェン製剤各剤形の年齢別処方箋数
錠剤は5歳から処方があり、その処方箋数は4枚であった。全体で錠剤処方箋数は194枚であった。3歳の各剤形の割合は坐剤52%、散剤27%、水剤20%であった。

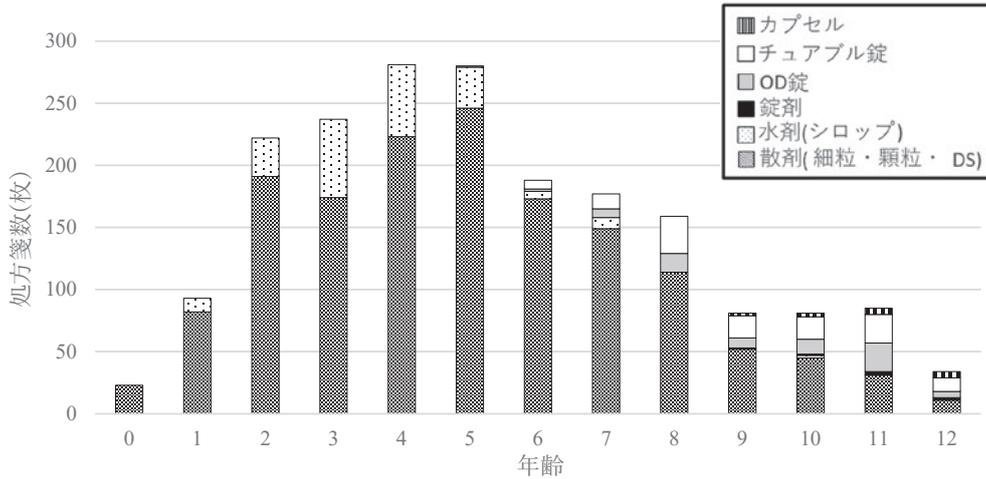


図2 抗アレルギー薬の年齢別処方箋数

4歳の処方箋数は79%が散剤、21%が水剤であった。5歳で、経口固形製剤としてOD錠の処方箋が1枚あった。6歳ではチュアブル錠が処方され、処方箋は7枚あった。錠剤とカプセルについては9歳から処方があり、処方箋数はそれぞれ1枚、2枚であった。

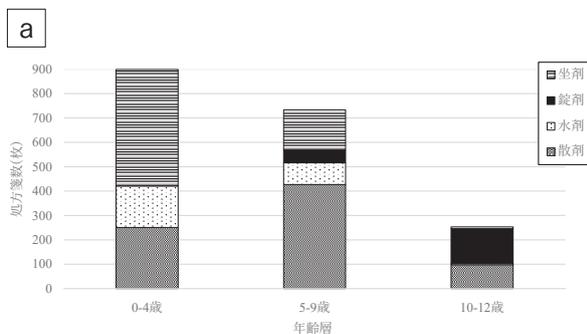


図3a 〈薬局〉アセトアミノフェン製剤各剤形の年齢層別処方箋数

0歳から4歳では錠剤は0%、5歳から9歳で7%（処方箋数52枚）の処方があった。

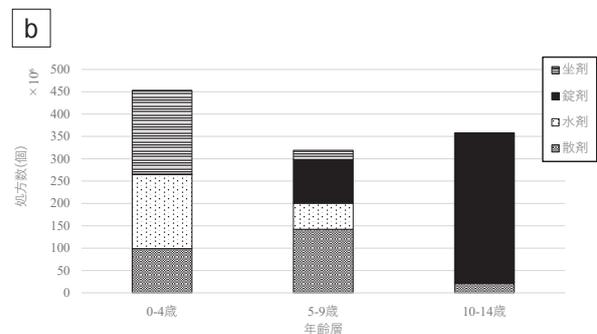


図3b 〈NDB〉アセトアミノフェン製剤各剤形の年齢層別処方数量

0歳から4歳では、錠剤は0.1%（40,214錠）の処方があった。5歳から9歳では全体の30%（9,772,234錠）の処方があった。

ン製剤の本薬局の処方箋数とNDBの処方数を年齢層別に比較することで、本薬局の処方実態が全国の処方実態と比較的一致していることが示された。

一般的に、錠剤が服用できるようになる年齢は6歳以上といわれており¹⁾、6歳未満の低年齢の児には、年齢や体重ごとの用量調節が簡便で容易な散剤や液剤が処方される。しかし近年、低年齢の児においても錠剤の受容性が評価されるようになり、錠剤の直径1～4 mm程度のミニ錠剤（ミニタブレット）が散剤や液剤よりも幼児を含む小児において受容性が高いという報告がある^{2,3)}。また、嘉屋ら⁴⁾は、錠剤で処方することで6歳未満の低年齢の児においても服薬コンプライアンスを改善させる可能性があることを報告している。

一方、小児が飲み込むことができる適切な錠剤のサイズは明確にされていない。海外の報告ではBrackenら⁵⁾が、4歳から12歳の小児を対象にサイズの異なる錠剤（直

径6 mm、8 mm、10 mm）を用いて服用の有無を調査し、サイズの大きい10 mmの錠剤を4歳から8歳の年齢層の95%が飲み込むことができたことを報告している。7 mmの錠剤を4歳の80%が、5 mmの錠剤を2歳の80%が飲み込むことができるという報告もある^{6,7)}。表に示すように、アセトアミノフェンの錠剤は直径10 mmないし15 mmであり、抗アレルギー薬と比較しても、対象薬の中では最もサイズが多い錠剤であった。本調査では、アセトアミノフェンの錠剤は5歳から処方され、粉碎や割錠は行っていないため、5歳でも直径10 mmの錠剤を飲み込むことができる児がいたことを示した。

アセトアミノフェンの錠剤は添付文書上、年齢による適応制限はない。本研究では薬局で0歳から4歳の児には錠剤の処方はなく、ほとんどが坐剤・散剤であった。低年齢の児において錠剤が処方されないのは、細かい用量調節が困難なことや、6歳以上で錠剤の内服が可能にな

表 対象薬とその性状

一般名	商品名	性状	
		直径×厚さ(mm)	剤形・味
アセトアミノフェン	アンヒバ®坐剤 50mg	白色紡すい形の肛門坐剤	
	アンヒバ®坐剤 100mg	白色紡すい形の肛門坐剤	
	アンヒバ®坐剤 200mg	白色紡すい形の肛門坐剤	
	カロナール®錠 200	10.0×3.3	素錠、味は苦い
	カロナール®錠 300	10.0×4.0	素錠、味は苦い
	カロナール®錠 500	15.0×5.9	素錠、味は苦い
	カロナール®シロップ 2%	無色～淡黄褐色透明のシロップ剤 味はわずかに甘くオレンジ臭	
	カロナール®細粒 20%	淡橙色の細粒	細粒剤、味は甘くのち苦い オレンジ臭
	アセトアミノフェンDS小児用 20%	白色の微粒又は粉末	ドライシロップ、味は甘い
オロパタジン塩酸塩	アレロック®OD錠 2.5	7.5×2.9	素錠、パイナップル風味
	アレロック®OD錠 5	8.5×3.3	素錠、パイナップル風味
	アレロック®錠 5	7.1×3.0	フィルムコーティング錠
	アレロック顆粒 0.5%	淡黄赤色の顆粒	顆粒剤
レボセチリジン塩酸塩	レボセチリジン塩酸塩OD錠 2.5mg	7.0×2.6	素錠
	レボセチリジン塩酸塩OD錠 5mg	9.0×3.2	素錠
	レボセチリジン塩酸塩錠 5mg	8.1×4.6	フィルムコーティング錠
	ザイザル®錠 5mg	8.0×3.3	フィルムコーティング錠
	ザイザル®シロップ 0.05%	無色透明のシロップ剤	
برانلカスト水和物	برانلカストカプセル 112.5mg	全長15. 8、3号	
	オノン®カプセル 112.5mg	全長約 16.0、3号	
	برانلカスト錠 112.5mg	7.6×3.4	素錠
	オノン®ドライシロップ 10%	白色～微黄色の顆粒	顆粒剤、味は甘い
	برانلカストドライシロップ 10%	白色～微黄色の顆粒	顆粒剤、味は甘い
モンテルカストナトリウム	モンテルカストチュアブル錠 5mg	9.7×4.5	素錠、イチゴ・バナナ味
	キプレス®細粒 4mg	白色の細粒	細粒剤
	シングレア®細粒 4mg	白色の細粒	細粒剤

ると一般に考えられていることが要因として考えられる。さらに、小児科医師は患者の体重を基準に処方する傾向があるため、対応する規格がない錠剤を処方する割合が少ないとする報告⁸⁾もある。

今回、抗アレルギー薬についても調査を行った。抗アレルギー薬は、小児に多く処方されることを想定し、水なしで容易に服用できるOD錠やチュアブル錠などの開発が進んでおり、アセトアミノフェンと比較して経口製

剤の剤形が豊富である。OD錠については、デスマプレシンOD錠は5歳から15歳の子どもを対象とした研究⁹⁾において、従来の錠剤と比較して嗜好性が高く、コンプライアンスも良好であった。また、チュアブル錠についても、2-4歳の児に対して錠剤よりも受容性がかなり高いという報告¹⁰⁾がある。並木ら¹¹⁾の調査では、アレルギー性疾患をもつ5歳から12歳の小児を対象にOD錠に対するWeb上での意識調査を実施した。その結果、OD錠を

処方してほしいと回答した患児親の合計は73.9%に達した。本調査では、抗アレルギー薬では5歳からOD錠の処方、6歳からチュアブル錠の処方がされており、抗アレルギー薬の錠剤よりもより低い年齢から処方されていた。剤形としてのOD錠・チュアブル錠は、その服用の簡便さとともに、乳幼児が好むようなフルーツ味などの甘味を付けたものが多いことなどが、より低年齢でOD錠やチュアブル錠が選択される理由として考えられる。本調査で抗アレルギー薬は、アセトアミノフェンと比較し、錠剤が処方され始める年齢が高かった。添付文書上、アレロック錠やザイザル錠などは7歳からの適応があり、年齢の適応制限があることも一因としてあるが、OD錠やチュアブル錠などの経口製剤の剤形の豊富さが錠剤の処方頻度を減らしていると推測できる。

アセトアミノフェン製剤について、NDBの0歳から4歳の低年齢層では、他の剤形と比較し錠剤の処方数は非常に少なかったが皆無ではなかった。粉碎化などが行われている可能性は否定できないが、7 mmの錠剤を4歳の80%が服用できるといった低年齢の児でも成人が飲むような大きさの錠剤が服用できるとする報告^{6, 7, 12)}に一致していた。低年齢の児に対しては、他の剤形が頻用され、錠剤の処方が極端に少ないという本邦の処方実態と本薬局での処方実態は一致した。

本邦では小児で頻用される薬剤については、ミニ錠剤やドライシロップなどの小児に向けた新しい剤形の製剤開発が進んでいる。一方、小児の対象患者数は限定的で、成人向けに錠剤だけが上市されている薬剤は多数ある。こういった対象疾患と薬剤においては、新剤形の開発は大きな課題であり、企業の開発費や製造費などの経営的な負担が大きく、採算性の確保が難しいことがある。従って、新たな剤形の開発は極めて限定的である。

2018年の国民健康・栄養調査¹³⁾より5歳、6歳の平均身長と平均体重から算出した体表面積は、それぞれ0.74 m²、0.81 m²であり、成人(20歳)の体表面積1.60 m²の約1/2である。体表面積換算に近いAugsbergerの換算式では5歳、6歳の服用量はそれぞれ成人量の40%と45%に相当する。5歳、6歳の児において少し大きめの錠剤であっても、割線により2分割できる錠剤においては服用できる可能性が示された。小児へ使用される頻度が高くはない薬剤で小児用量の規格が予定されていない錠剤に関しては、開発段階で小児-成人-高齢者共通の成人向けの錠剤を半錠に分割使用できる剤形にすることで開発コストは軽減され、そのメリットは企業だけでなく、服用する小児や高齢者や、薬剤師の調剤業務の軽減にもなる。半錠にした際のとがった部分、苦み成分の流出による味やにおいなどの風味の問題はあるが、錠剤の割線のような工夫によって、小児への薬がないという根本的な問題の一部を解決し、粉碎化、細粒化や分包といった薬剤師の調剤やその時間の軽減や患者のコンプライアンスの改

善にもつながると考える。

結 論

アセトアミノフェンと抗アレルギー薬の小児の年齢別の処方実態を調査した。5歳、6歳といった年齢層の小児に対してアセトアミノフェン製剤で錠剤が処方されていた。半錠の投与が容易である剤形があれば、比較的多くの薬剤で小児へ適切に使用できる可能性を示した。

著者役割

山田寛子は、薬学生として、河田の指導の下、論文の構想、デザイン、データの収集・分析・解釈を行い、論文を作成した。河田 興は、論文の構想、デザイン、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。小森浩二、向井 啓、小西麗子、は考察に関わる指導、または重要な知的内容に係わる批判的校閲に関与した。諸美弥子はデータの収集と分析と解釈、および論文全体の批判的校閲に関与した。

利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) European Medicines Agency. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. 2006. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf (accessed 2022-07-15)]
- 2) Klingmann V, Spomer N, Lerch C, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr* 2013; 163: 1728-1732.
- 3) van Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 725-731.
- 4) 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. *日小児臨薬理会誌* 2013 ; 26 : 102-105.
- 5) Bracken L, McDonough E, Ashleigh S, et al. Can children swallow tablets? Outcome data from a feasibility study to assess the acceptability of different-sized placebo tablets in children (creating acceptable tablets (CAT)). *BMJ Open* 2020; 10: e036508.
- 6) Kokki H, Nikanne E, Ahonen R. The feasibility of pain treatment at home after adenoidectomy with ketoprofen tablets in small children. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 531-535.
- 7) Kreeftmeijer-Vegter AR, de Meijer M, Wegman KA, van Veldhuizen CK. Development and evaluation of

- age-appropriate film-coated tablets of levamisole for paediatric use (2-18 years). *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 293-300.
- 8) Chou YC, Lin SY, Chen TJ, Chiang SC, Jeng MJ, Chou LF. Dosing variability in prescriptions of acetaminophen to children: comparisons between pediatricians, family physicians and otolaryngologists. *BMC Pediatr* 2013; 13: 64.
- 9) Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, Persson BE. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1454-1460.
- 10) Perez F, Vallet T, Bravo Z, Callahan K, Ruiz F. Acceptability of Mebendazole Chewable Tablet in Children Aged 2 to 4 Years in Peru. *Pharmaceutics* 2021; 14: 27.
- 11) 並木徳之. アレルギー性疾患患児の親を対象とした口腔内崩壊錠に対する意識調査. *Prog Med* 2012 ; 32 : 737-741.
- 12) Meltzer EO, Welch MJ, Ostrom NK. Pill swallowing ability and training in children 6 to 11 years of age. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 725-733.
- 13) 厚生労働省. 平成30年国民健康・栄養調査. [<http://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/gaiyo/k-eisei.html> (accessed 2022-07-15)]

[原 著]

6歳未満の小児における服薬実態と 保護者が薬剤師に求める情報：記述的横断研究

金加 愛海¹⁾, 木村 涼子²⁾, 松井 優子²⁾, 松木 史³⁾

- 1) なの花薬局西宮ガーデンズ店
- 2) 株式会社なの花西日本調剤事業部
- 3) なの花薬局ミュージーイースト店

Medication use of under-six-year-old children and information demanded
by parents from pharmacists: A descriptive cross-sectional study

Manami Kinka¹⁾, Ryoko Kimura²⁾, Yuko Matsui²⁾ and Fumi Matsuki³⁾

- 1) Nanohana Pharmacy Nishinomiya Gardens branch
- 2) Nanohana West Japan Co., Ltd. Dispensing Business Department
- 3) Nanohana Pharmacy Muse East branch

要旨

服薬アドヒアランスは疾病治癒のために重要であるが、小児におけるアドヒアランスにはばらつきがあり、全体の1/3は比較的短期間の治療を完了することができていないとされている。薬を嫌がる原因は味が最も多いと報告されているが、患児がどの服用方法を嫌がるのかわかっていない。そこで6歳未満の小児が服用方法ごとに、どの服用方法を好むか・嫌がるかとその理由、服薬を補助する保護者が薬剤師に求める情報を明らかにすることを目的に、6歳未満で内服薬の処方がある来局患者の保護者を対象に質問紙調査を行った。質問紙には113人が回答し、106人の集団（年齢中央値2.0歳〔四分位範囲1.0-3.0〕、男児53.3%）が解析対象となった。一番好む服用方法は「粉薬を何かに溶かす」が47.1%、一番嫌がる服用方法は「粉薬そのまま」が45.5%で最も多く、そのどちらの服用方法も、全く嫌がらない患者を除き、嫌がる一番の原因は味であった。また、保護者が薬剤師に求める情報は「薬の飲み方」が43.4%で一番多かった。このことから、薬剤師が保護者に対して、「味」を感じにくくする工夫や小児の味覚の特性を生かした飲み方を指導することでアドヒアランスが向上するという仮説が創出された。今後仮説検証のためのさらなる研究が必要であると考えられる。

キーワード：アドヒアランス，服用方法

緒言

小児は発達途上の状態で、免疫も未発達であるため、さまざまな感染症に罹患する。外来患者においてはとくに急性上気道感染症による受診が圧倒的に多く¹⁾、その治療のために抗菌薬、抗ヒスタミン薬、去痰薬などが処方される^{2,3)}。しかし乳幼児においては服薬拒否、年長児においては服薬指示の無理解により、服薬を拒否することもある⁴⁾。

服薬アドヒアランスは疾病治癒のために重要であるが、小児における服薬アドヒアランスの割合は11%から93%とされており、少なくとも全体の3分の1は比較的短期間の治療を完了できないと報告されている⁵⁾。保護者は小児に薬を飲ませるうえで、嫌がらずに飲めるように、さまざまな工夫や試行錯誤を繰り返している。薬剤師においても、アドヒアランス向上のために、味覚や理解力の発達を考慮した服薬指導を行い、詳細な情報提供をしている。しかし、保護者、薬剤師の工夫や服薬指導があっても、指示通りに服用できない小児が存在する⁶⁾。

オランダにおいて1歳から4歳の小児を対象とした、錠剤、粉末、懸濁液、シロップの受容性、好みを評価した研究が2013年に報告されている。錠剤は4 mmのミニタブレット、粉末は250 mgの流動性のある粉体、懸濁液・シロップはそれぞれ2.5 mlを経口シリンジで、保護者が普段の過程での生活の中で与薬したところ、錠剤が最も受容されやすく、錠剤とシロップが最も好まれるという結果が得られている⁷⁾。日本でも、小児用のミニタブレットが開発され市販薬もあるが、まだ普及していない。また、粉薬は海外では一般的でないので、服用方法の工夫

が不十分な可能性がある。服薬を拒否する理由は味覚、性状、匂い、舌触りなどが考えられており⁸⁾、幼少期において、甘いものへの魅力と、苦みと酸味に対する拒絶が顕著になることがわかっている⁹⁾。そこで、製薬会社は苦みをマスキングする製剤を開発したり、薬剤師が味をマスクする服用方法を指導したりしている。しかしそういった工夫を行っていても実際に小児のアドヒアランスにはばらつきがあることから、味のマスキング以外の方法として、服用方法を工夫することもアドヒアランス向上に大きく寄与する可能性がある。

しかしながら私たちが知る限り、子どもが一番好む服用方法はわかっていない。そこで、6歳未満の小児が服用方法ごとに、どの服用方法を嫌がるのか、好むのかとその理由、服薬を補助する保護者が薬剤師に求める情報を明らかにすることを目的とし、調査を実施した。

対象と方法

1. 対象とデザイン

株式会社なの花西日本の近畿エリアにある保険薬局1店舗において、記述的横断研究を行った。この保険薬局はさまざまな診療科の処方箋を受け付けており、小児科の処方箋をひと月に約800枚程度である。本研究は北海道医薬総合研究所倫理委員会に承認され（受付番号：2022039）、薬局薬剤師が書面にて説明を行い、全ての患者の保護者が書面によるインフォームドコンセントを提出した。本研究はChecklist for Reporting of Survey Studies (CROSS) 報告ガイドライン¹⁰⁾にしたがって実施された。調査は、2022年6月1日から2022年6月30日までに来局した研究協力施設として参加をしている診療所または病院の受診患者のうち、組入基準を満たす患者を対象にした。組み入れ基準は、0歳～6歳未満の患者、新型コロナウイルス感染疑いで検査中ではない患者、調査の許可を得られた医師が開業している診療所の処方箋を持参した患者、来局日に内服薬が処方されている患者とした。過去に4種類の服用方法を1つも試した経験がない患者を、表1の質問紙調査項目⑨-1の回答から特定し、組入後に解析対象としなかった。

2. 服用方法の定義

本研究では服用方法を4種類に限定した。4種類の服用方法は、口に入れる前に何かに溶かしたりせず粉薬のまま服用する「粉薬をそのまま」、服用前に水やその他の飲料、食品に溶かし、スプーンやスポイト、コップなどから服用する「粉薬を何かに溶かす」、服用前に少量の水で練り、頬の内側や上顎に塗り付ける「粉薬を団子状にする」、シロップ剤をそのまま服用する「シロップをそのまま」である。

3. 質問項目

質問項目を表1に示した。主要評価項目は一番嫌がる服用方法、一番好む服用方法とした。具体的には、「お子様は現在どの飲み方で飲むことを一番嫌がりますか?」「お子様は現在どの飲み方で飲むことを一番好みますか?」という質問に対して、「粉薬をそのまま」「粉薬を何かに溶かす」「粉薬を団子状にする」「シロップをそのまま」「その他」、嫌がる服用方法では「嫌がらない」も加えたいずれかで回答を得た。それぞれ一番回答が多かったものを、一番嫌がる服用方法、一番好む服用方法とした（表1、質問⑮、⑯）。

副次評価項目は、それぞれの服用方法について、嫌がる度合い、嫌がる原因、また、保護者が薬剤師に求める情報とした（表1、質問⑨-2、6、⑰、⑱）。

4. 統計解析

患者特性および評価項目は数（割合）で記述した。主要評価項目である一番嫌がる服用方法、一番好む服用方法は年齢ごとの割合も記述した。

結果

1. 解析対象

0～6歳未満の内服薬が処方されている来局患者384人のうち、新型コロナ疑いによる検査中の患者34人、調査の許可を得ていない診療所の処方箋を持参した患者13人、研究に参加しなかった患者224人を除く113人に質問紙を配布し、113人から回答（回収率100%）を得た。研究参加に同意しなかった患者2人と4種類の服用方法を1つも試したことがない患者5人を除く106人を解析対象とした。

2. 解析対象者の背景

解析対象者の年齢は、中央値2.0歳 [四分位範囲1.0-3.0]、0歳7人 (6.6%)、1歳33人 (31.1%)、2歳21人 (19.8%)、3歳22人 (20.8%)、4歳11人 (10.4%)、5歳12人 (11.3%)であった。性別は男児が56人 (53.3%)、服薬補助を行うことが多い人物（親族）は母親が100人 (95.2%)で最も多かった。継続薬がある割合は24人 (23.1%)、現病歴はかぜが74人 (69.8%)、感染性胃腸炎が10人 (9.4%)、喘息が10人 (9.4%)であった（表2）。調査期間中に応需した処方箋の調剤数は、散剤、ドライシロップ剤、顆粒剤などのいわゆる粉薬が合わせて740調剤、シロップ剤が415調剤であった。

3. 主要評価項目

0～6歳未満全体の一番嫌がる服用方法、一番好む服用方法を図1に示した。0～6歳未満全体での一番嫌がる服用方法は「粉薬をそのまま」が46人 (45.5%)で最も多く、一番好む服用方法は「粉薬を何かに溶かす」が

表1 アンケート調査の項目

① 本調査への協力
1. 上記の個人情報の取扱いに同意して、自由意思で本研究に参加します 2. いいえ、参加しません。

② 記載日のお子様の年齢を教えてください。 _____ 歳 _____ カ月

③ アンケートに答えている方のお子様との続柄を教えてください。
1. 母 2. 父 3. 祖母 4. 祖父 5. その他（自由記載）

④ 薬が処方されている方の性別を教えてください。
1. 男 2. 女

⑤ お薬を飲ませてあげるのは誰が多いですか。
1. 母 2. 父 3. 祖母 4. 祖父 5. その他（自由記載）

⑥ 今日は先生からどのような診断を受けましたか？疑いも含めてお答えください。（複数回答可）
1. 喘息 2. 食物アレルギー 3. 便秘 4. 風邪 5. 中耳炎 6. 溶連菌 7. アデノウイルス 8. プール熱
9. 百日咳 10. マイコプラズマ 11. RSウイルス 12. 手足口病 13. ヘルパンギーナ 14. 感染性胃腸炎
15. その他（自由記載）

⑦ 継続して服用しているお薬はありますか。
1. はい 2. いいえ→質問⑨へ

⑧ どのタイミングで服用していますか。（複数回答可）
1. 朝食後 2. 昼食後 3. 夕食後 4. 寝る前

（⑨-1～⑨-6は4種類の服用方法（A. 粉薬をそのまま、B. 粉薬を何かに溶かす、C. 団子状にする、D. シロップをそのまま）ごとに質問）

⑨-1 これまで服用方法A-Dで飲んだことはありますか？
1. ある 2. ない →次の服用方法へ 3. 覚えていない →次の服用方法へ

⑨-2 お子様はその服用方法を嫌がりますか？
1. 全く嫌がらない →質問⑩へ 2. あまり嫌がらない 3. どちらともいえない 4. やや嫌がる 5. 強く嫌がる

⑨-3 お子様嫌がる薬は特定のお薬ですか？
1. 特定の粉薬を嫌がる 2. すべての粉薬を嫌がる 3. 特定の粉薬を嫌がるわけではない 4. わからない
→2-4を選んだ方は質問⑨-5へ

⑨-4 お子様嫌がる薬の名称を覚えている場合に記載してください。（自由記載）

⑨-5 お子様はその服用方法は飲めていますか？
1. 全く飲めない 2. 飲めない 3. どちらともいえない 4. 飲める 5. 問題なく飲める

⑨-6 何が原因で嫌がっていますか？（複数回答可）
1. 味 2. 匂い 3. 色 4. 舌触り 5. “薬”というだけで 6. 気分 7. 分からない 8. その他（自由記載）

⑩ 今までに医師から飲み方の指導は受けましたか？
1. 受けた 2. 受けてない 3. 覚えてない

⑪ これまでに薬剤師から飲み方の指導を一度でも受けたことはありますか？
1. 受けたことがある 2. 受けたことはない→質問⑩へ 3. 覚えてない→質問⑩へ

⑫ その指導を試してみましたか？
1. 試した 2. 試していない→質問⑩へ 3. 覚えてない→質問⑩へ

⑬ 効果がありましたか？
1. 効果があった 2. 効果はなかった 3. 覚えてない

⑭ 今まで試したことのある飲み方はどのような方法ですか？（複数回答可）
1. 粉薬をそのまま 2. 何かに溶かす 3. 団子状にする 4. シロップをそのまま 5. その他（自由記載）

⑮ お子様は現在の飲み方で飲むことを一番好みますか？
1. 粉薬をそのまま 2. 何かに溶かす 3. 団子状にする 4. シロップをそのまま 5. その他（自由記載）

⑯ お子様は現在の飲み方で飲むことを一番嫌がりますか？
1. 粉薬をそのまま 2. 何かに溶かす 3. 団子状にする 4. シロップをそのまま 5. 嫌がらない 6. その他（自由記載）

⑰ お薬に関するところで、薬剤師にどういった情報を教えてほしいですか？（複数回答可）
1. 薬の効果 2. 薬の副作用 3. 薬の味や性状 4. 薬の飲み方 5. 薬の保管方法 6. 薬の期限 7. その他（自由記載）
8. 特になし

⑱ 薬に関すること以外で、薬剤師にどういった情報を教えてほしいですか？（複数回答可）
1. 疾患に関すること 2. どういったときに受診した方がよいか 3. 現在の病気の流行について 4. ワクチンについて
5. 近隣のクリニックについて 6. 市販薬について 7. 公費について 8. 学校の出席停止期間について 9. その他（自由記載）
8. 特になし

⑲ 食べ物で何か好き嫌いがありますか？
1. たくさんある 2. 少しある 3. どちらともいえない 4. ほとんどない 5. 全くない

48人（47.1%）で最も多かった。年齢ごとで見ると、一番嫌がる服用方法である「粉薬をそのまま」は1～5歳で最も多く、0歳1人（20%）、1歳13人（39.4%）、2歳9人（42.9%）、3歳12人（57.1%）、4歳6人（54.5%）、5歳5人（50.0%）であった。0歳では「シロップをそのまま」が最も多く3人（60%）であった。一番好む服用方法である「粉薬を何かに溶かす」は、0～1歳、3～5歳で最も多く、0歳4人（80.0%）、1歳16人（48.9%）、2歳7人

（33.3%）、3歳11人（50.0%）、4歳6人（54.5%）、5歳4人（40.0%）であった。2歳では「シロップをそのまま」が最も多く10人（47.6%）であった。

4. 副次評価項目

一番嫌がる、好む服用方法ごとの嫌がる度合いは図2に示した。一番嫌がる服用方法である「粉薬をそのまま」服用したことがある患者は52人で、そのうち、やや嫌が

表2 解析対象者の背景

変数	合計 (n=106)
年齢, 歳	2 [1-3]
0 歳, 人	7 (6.6%)
1 歳, 人	33 (31.1%)
2 歳, 人	21 (19.8%)
3 歳, 人	22 (20.8%)
4 歳, 人	11 (10.4%)
5 歳, 人	12 (11.3%)
性別*: 男児	56 (53.3%)
服薬補助者: 母	100 (95.2%)
継続薬: あり	24 (23.1%)
現病歴	
かぜ	74 (69.8%)
感染性胃腸炎	10 (9.4%)
喘息	10 (9.4%)
量的変数: 中央値[四分位範囲], 質的変数: 数 (割合), *1 名欠測	

る, 強く嫌がると回答した患者が合わせて25人 (48.1%) であった. 一番好む服用方法である「粉薬を何かに溶かして」服用したことがある患者は86人で, そのうち, やや嫌がる, 強く嫌がると回答した患者が合わせて23人 (26.7%) であった. 嫌がる度合いの質問に対して, 全く嫌がらないと答えた患者を除いて嫌がる原因を聞き取りした結果 (図3), 嫌がる原因は「粉薬をそのまま」「粉薬を何かに溶かす」のどちらの方法も「味」が最も多く, 「粉薬をそのまま」では23人 (44.2%), 「粉薬を何かに溶かす」では35人 (40.7%) であった.

保護者が薬剤師に教えてほしいと思っている情報は, 薬に関しては「薬の飲み方」が46人 (43.4%) と最も多く, 次いで「薬の副作用」が36人 (34.0%) で二番目に多かった. 薬以外に関しては, 「受診タイミング」が36人 (34.0%) で最も多く, 「現在の病気の流行」が29人 (27.4%) で二番目に多かった. (図4)

考 察

主要評価項目である一番嫌がる服用方法は「粉薬をそのまま」が最も多く, 一番好む服用方法は「粉薬を何かに溶かす」が最も多いという結果となった. 一番嫌がる方法が「粉薬をそのまま」になった要因として, 今回の

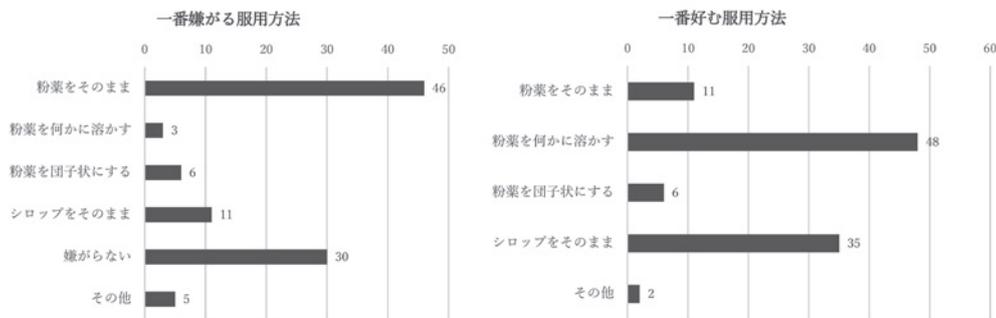


図1 一番嫌がる・好む服用方法

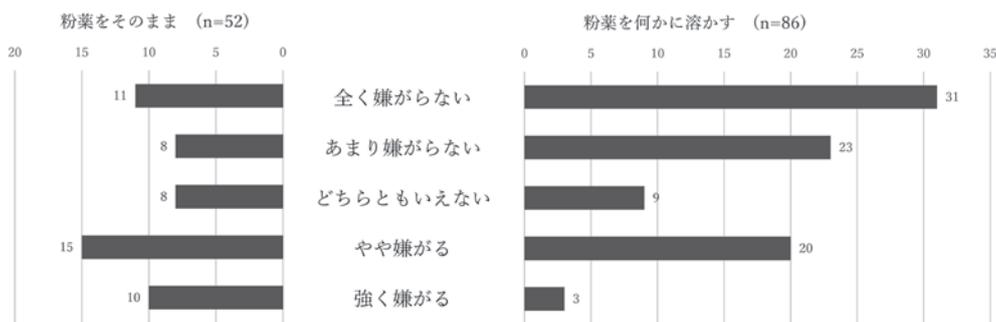


図2 服用方法ごとの嫌がる度合い

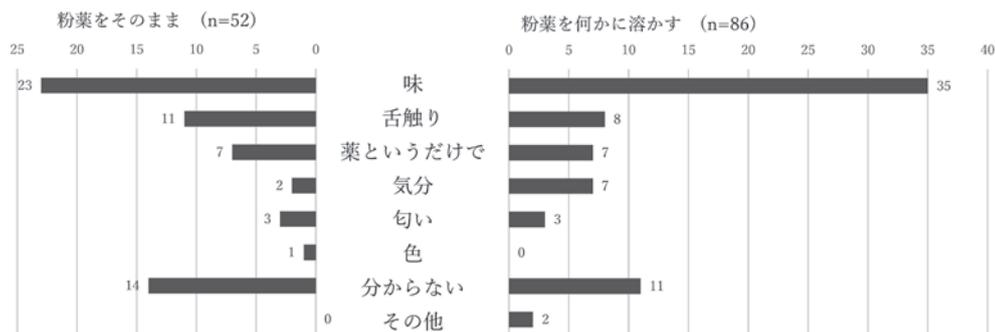
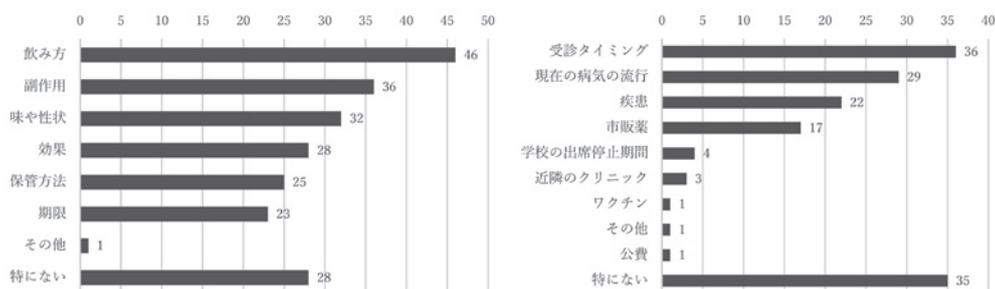


図3 服用方法ごとの嫌がる原因 (複数回答)

図4 保護者が薬剤師に求める情報 (複数回答)
薬に関して (左), 薬以外に関して (右)

調査対象である6歳未満の小児にとっては、服用がまだ難しいことが推察される。とくに71.7%を占めた1～3歳の小児では、発達の度合いや嗜好の相違が調査結果に反映されている可能性がある。薬を嫌がる頻度は1歳の誕生日前後にピークを示し、2～4歳には第1次反抗期(いわゆるイヤイヤ期)もみられる¹¹⁾。本研究は6歳未満の小児を対象としていたが、解析対象者の多数を占める1～3歳児の発達の度合いや嗜好が今回の調査の結果に主に反映されている可能性がある。また、0歳児において「粉薬をそのまま」が一番嫌がる服用方法にならなかった要因は、ほとんどがこの服用方法を試したことがないためと考えられる。6歳未満全体で一番嫌がる服用方法が「粉薬をそのまま」がとなった他の要因には、服用時に、粉薬を散らかしてしまうことや、むせて吹き出してしまうことが挙げられる¹²⁾。

本研究では一番好む服用方法は「粉薬を何かに溶かす」という結果であった。これまでの海外の研究においては、粉末よりもシロップ剤が好まれるという調査結果が得られているが⁵⁾、粉薬が日本のように一般的ではない。今回一番好む服用方法が「シロップをそのまま」にならなかった要因として、日本では保護者は粉薬を飲ませる際に水以外のもの、例えばヨーグルト、アイスクリーム、ゼリー、プリンなどにも薬を溶かしている、ということが考えられる¹³⁾。粉薬は小児それぞれの好みにあわせてさまざまなものに混ぜたり溶かしたりすることが可能で、シロップ剤をそのまま服用するよりも、薬の味をマ

スクししやすいことも、「粉薬を何かに溶かす」服用方法が「シロップをそのまま」よりも好まれる要因の1つであると考えられる。別の要因としては、調査を実施した店舗が応需している処方元の医療機関において、粉薬の処方の方がシロップより多かったことが挙げられる。実際に調査期間中に応需した処方箋の調剤数は、粉薬の処方の方が多かった。

一番嫌がる、好む服用方法の嫌がる度合いに対する質問においては、「粉薬をそのまま」の服用方法を「嫌がる」「強く嫌がる」と回答した人の割合が48.8%であるのに対し、「粉薬を何かに溶かす」服用方法を「嫌がる」「強く嫌がる」と回答した人の割合が26.5%であったことから、一番嫌がる服用方法が「粉薬をそのまま」、一番好む服用方法が「粉薬を何かに溶かす」となったことは妥当な結果であったと考えられる。

嫌がる原因は「粉薬を何かに溶かす」「粉薬をそのまま」の両方において、一番多かったのが「味」であった。先行研究においても、服薬を拒否する理由は味覚が最も多い⁸⁾とされている。小児は味に敏感で、幼少期において苦みや酸味に対する拒絶は顕著であり⁹⁾、今回の調査でも同様の結果となったと伺える。また、小児が服用を嫌がる原因としてざらつきが報告されており^{5,14)}、本研究においても「舌触り」が二番目に多かった。一般的に粉薬をそのまま服用する際には、粉薬を口に含んだ後に水などで嚥下する、もしくは水などを口に含んだ後に粉薬を入れて嚥下するよう指導する¹⁵⁾が、嚥下後もざらつ

きが残る可能性がある。粉薬を何かに溶かす場合でも、散剤では溶けにくいものもあり、溶けきれないと粉っぽさが残りざらつきを感じてしまう。このことが、「舌触り」が服用を嫌がる原因として二番目に多かった理由であると推察される。

薬に関して保護者が薬剤師に求める情報で一番多かったのは「薬の飲み方」であり、二番目が「副作用」、三番目が「薬の味や性状」であった。「薬の飲み方」「味や性状」についての情報を求めている保護者が多いことから、多くの保護者が小児に薬を服用させることを困難に思っていることが読み取れる。また、「副作用」に関しては保護者の自身の児への薬物投与の安全性の危惧から表されるものと推察され、「副作用」も上位に挙げたことは妥当であると考えられる。薬以外に関して保護者が薬剤師に求める情報で一番多かったのは「受診タイミング」であった。保護者は発熱管理の知識が乏しく¹⁶⁾、医師、本、他の親など複数の情報源から発熱に関する知識を求めている¹⁷⁾。保護者が薬剤師に求める情報で「受診タイミング」が多かったことから、保険薬局が患者の相談窓口になることへの有用性が示唆されたが、正確な情報の提供のために診療所または病院の医師との連携が必要であると考えられる。

本研究の意義として、「粉薬を何かに溶かす」服用方法を好む患者が多く、製薬企業が散剤を飲食物に混合した時の安定性や、品質評価を行い、情報を明示することが有用である可能性がある。医療者による、市販されている薬剤と服用を補助する食品を混合し、味覚評価を行った研究はあるが^{18, 19)}、その安定性や品質評価までは行えないため、製薬企業における開発段階での情報収集が望まれる。

本研究の限界として2つのことが考えられる。第一は解析対象者の人数において年齢ごとに偏りがあったことである。今回の調査では0歳、4歳、5歳の患者の割合が少なかったため、今後規模を大きくした調査が必要である。第二に調査実施機関が保険薬局1店舗であったことである。この保険薬局は診療所の処方箋を主に応需する薬局であるため、診療所以外の医療機関の処方箋を持参した患者や、入院治療中の患者への一般化可能性は不明である。しかし、今回調査を実施した対象患者の処方内容もほとんどが急性上気道感染症に対する処方であったことから、今回の結果は急性上気道感染症で診療所を受診し、保険薬局に処方箋を持参する患者に一般化可能であると考えられる。

結 論

6歳未満の小児が一番嫌がる服用方法は「粉薬をそのまま」、一番好む服用方法は「粉薬を何かに溶かす」であった。保護者は「薬の飲み方」「味や性状」についての情報を求めていることから、6歳未満の小児には、「粉薬を

何かに溶かす」方法とともに、味を感じにくくする工夫などの小児の味覚の特性を考慮した服薬指導を行うことに価値があるかもしれない。今後、両方をあわせた介入の効果を前方視的に検証する必要がある。

謝 辞

本研究の論文作成にあたり、ご協力して頂いた患者様やそ
ご家族の方、薬局職員の皆様にご心より感謝申し上げます。

著者役割

金加愛海は研究の着想と企画、データの取得、分析を行い、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。木村涼子、松井優子は論文の知的内容を校閲し、最終版を承認している。松木 史は研究の着想と企画、分析を行い、論文の責任著者として知的内容を執筆、校閲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) 厚生労働省. 令和2年(2020) 患者の概況. [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/index.html (accessed 2023-04-03)]
- 2) 日本外来小児科学会抗菌薬適正使用ワーキンググループ. 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン. 一般社団法人日本外来小児学会, 2005.
- 3) Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999-2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics* 2008; 122: e323-e329.
- 4) 中村誓子, 木村利美. 服薬アドヒアランスを考慮した抗菌薬の服薬指導のポイント. *薬局* 2012; 63: 447-452.
- 5) Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics* 2005; 115: e718-e724.
- 6) 笠原聡子, 大野ゆう子, 菅生綾子. 外来患者の服薬アドヒアランスに関する調査報告. *日公衛誌* 2002; 49: 1259-1267.
- 7) van Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 725-731.
- 8) Venables R, Stirling H, Batchelor H, Marriott J. Problems with oral formulations prescribed to children: a focus group study of healthcare professionals. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 1057-1067.
- 9) Nicklaus S, Boggio V, Issanchou S. Les perceptions gustatives chez l'enfant [Gustatory perceptions in children]. *Arch Pediatr* 2005; 12: 579-584.

- 10) Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T, et al. A Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies (CROSS). *J Gen Intern Med* 2021; 36: 3179-3187.
- 11) 富田 文. 達人が明かす「服薬を嫌がる小児」への秘策. *日経ドラッグインフォメーション* 2016 ; 224 : PE1-12. [<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/eye/201606/547207.html> (accessed 2023-04-03)]
- 12) 高信径介, 石川修平. 散剤の向精神薬の特性と有用性. *臨精薬理* 2021 ; 24 : 583-587.
- 13) 水谷佳代, 野田幸裕, 小林智美, 安藤久實, 鍋島俊隆. 小児患者における散剤の服薬状況とコンプライアンス向上のための指導. *医療薬学* 2005 ; 31 : 151-157.
- 14) 森永製菓株式会社. *にがいのにがいのとんでいけ*. [<https://www.morinaga.co.jp/nigaton/> (accessed 2023-04-03)]
- 15) *日経ドラッグインフォメーション* (編). 松本康弘, 松本康弘の極める！小児の服薬指導. *日経BP*, 2018 : 60-85.
- 16) Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs* 2006; 54: 217-227.
- 17) Walsh A, Edwards H, Fraser J. Influences on parents' fever management: beliefs, experiences and information sources. *J Clin Nurs* 2007; 16: 2331-2340.
- 18) 門田ひとみ, 有馬節子, 加藤智子, 藤岡英里香, 有田孝司. 小児用散剤および漢方エキス剤の服薬補助方法の検討. *小児看護* 2009 ; 32 : 1678-1682.
- 19) 鶴居勝也, 脇坂賢昇, 窪田真弓, 竹内美千代, 田中基裕. 服薬コンプライアンスの向上を目指した小児への散薬服用方法の工夫. *日病薬師会誌* 2005 ; 41 : 1415-1419.

[原 著]

薬薬連携を通じた アドレナリン自己注射手技獲得に対する評価

門田 亜紀¹⁾, 加賀屋陽子¹⁾, 岡本茉奈実¹⁾, 上杉 粹世²⁾, 島崎 玲可³⁾, 齋藤 展子³⁾,
山本 順子³⁾, 宅間 大祐³⁾, 藤田 博子¹⁾, 川田 敬¹⁾, 常風 興平¹⁾, 宮村 充彦¹⁾

- 1) 高知大学医学部附属病院薬剤部
- 2) 日本調剤高知東薬局
- 3) 株式会社 Yell Pharmacy

Evaluation of adrenaline auto injection technique acquisition through
more practical collaboration among hospital and community pharmacists

Aki Kadota¹⁾, Yoko Kagaya¹⁾, Manami Okamoto¹⁾, Suisei Uesugi²⁾, Reika Shimasaki³⁾, Noriko Saito³⁾,
Junko Yamamoto³⁾, Daisuke Takuma³⁾, Hiroko Fujita¹⁾, Kei Kawada¹⁾, Kohei Jobu¹⁾ and Mitsuhiko Miyamura¹⁾

- 1) Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital
- 2) Nihon Chouzai Kouchihigashi Pharmacy
- 3) Yell Pharmacy Co., Ltd

要旨

アナフィラキシー時の第一選択薬はアドレナリン自己注射製剤 (AAI) である。医療機関受診までのAAI投与には確実性が求められるため、医療従事者による丁寧かつ反復した指導が必須である。高知大学医学部附属病院では2022年4月より保険薬局とトレーシングレポートを介した情報共有を開始し、患者または保護者のAAI投与手技獲得状況を評価した。注射実施者の投与手技は、AAI処方時に医師による投与手技指導後、保険薬局薬剤師が医療機関と同じ評価項目(7項目)を用いて評価した。注射実施者の投与手技が不合格と評価された件数は41件中15件であり、「注射器を持ちかえない」「注射部位を揉む」の項目は、実施できていないと評価された件数が多かった。本調査により、薬薬連携を通じたAAI投与手技獲得の評価は可能であるが、AAI処方時の医師による指導だけでは、患者のAAI投与手技獲得は不十分であることが明らかとなった。

キーワード：アナフィラキシー, エピペン, 薬剤師評価, トレーシングレポート

緒言

アナフィラキシーは、日本アレルギー学会が作成した「アナフィラキシーガイドライン2022」¹⁾において、「重篤な全身性の過敏反応であり、通常は急速に発現し、死

に至ることもある。重症のアナフィラキシーは、致死的になりうる気道・呼吸・循環器症状により特徴づけられるが、典型的な皮膚症状や循環性ショックを伴わない場合もある」と定義されている。アナフィラキシー発症に対する第一選択薬は気管支拡張作用と心拍および血圧上昇作用を有するアドレナリンであり¹⁾、アナフィラキシー発現初期段階でのアドレナリン注射液投与は死亡率および入院率の低下に有用であると報告されている²⁾。アドレナリン自己注射製剤 (adrenaline auto injection: AAI) の使用については、エピペン[®]の添付文書上にアナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限ると記載されている³⁾。AAIを所持する患者や保護者が多くなるにつれ、誤射や誤使用の例、針による外傷が断続的に報告されている⁴⁾。医師がAAIを処方する場合、患者が使用するタイミング、使用方法について正しく理解し、投与手技を獲得するために、医療従事者が練習用模型 (トレーナー) を用いて具体的に指導するよう求められている^{3, 5, 6)}。高知大学医学部附属病院 (以下、当院) では、2021年度318名の患者にAAIが処方されており、当院小児科では、外来受診患者に対しては主に医師が、入院患者に対しては主に薬剤師および看護師が、AAI投与手技指導やAAIに対する注意事項の確認を行っている。しかしながら、AAI処方患者の大多数を占める外来受診患者に対して、医師が限られた診察時間内に、AAI投与手技を指導し、継続的に手技を確認するには限界がある。また当院ではこれまで

に、保護者がトレーナーと実薬を間違えた誤使用事例や、実薬による大腿の裂傷事故事例などが発生している。

一方、患者のための薬局ビジョン⁷⁾が策定されて以降、医療機関と保険薬局とのさらなる連携が求められている。薬業連携が有効かつ安全な薬物療法の提供に有用である事例の1つに外来がん化学療法がある。外来がん化学療法において、トレーシングレポート (TR) を介する医療機関間の情報共有が行われた患者に対する薬物療法は、より安全で質が高いことが報告されており⁸⁾、TRの有用性が評価されつつある。当院では2019年12月よりWebシステムを利用したTRを受授することで、抗がん剤投与患者の副作用対応や在宅患者の薬学的管理など、患者の薬物療法に関するシームレスな情報共有を行うことができる薬業連携体制を構築してきた。2022年4月からは、保険薬局薬剤師が患者来局時にAAI投与手技を確認し、Webシステムを利用したTRを用いて医療機関と保険薬局が情報共有を行う体制を構築した。保険薬局薬剤師はAAI交付時に服薬指導としてAAI投与手技指導を行っているが、保険薬局薬剤師がAAI投与手技に関する評価を行い、医療機関との情報共有を行った事例は報告されていない。今回、医師、病院薬剤師、看護師が把握困難であった、医療機関外における患者または保護者のAAI投与手技獲得状況について評価したので報告する。

対象と方法

1. 調査期間と対象

調査期間は2022年4月から2022年6月の3ヵ月間とした。対象患者は、当院を受診後、AAI処方時に医師による投与手技指導後、保険薬局でAAIを交付された患者とした。

2. 調査項目

調査期間中、AAIの処方状況について、AAI処方件数および処方区分、処方診療科、処方理由、処方された患者年齢を調査した。AAIの処方理由は、初回新規処方と期限切れなどに伴う更新継続処方に大別した。

AAIの投与手技に関する評価項目として、①注射器をグーで握る、②注射器のキャップを外す、③注射器を持ちかえない、④ポケットの内部を確認する、⑤注射部位は大腿前外側、⑥注射後5秒待つ、⑦注射部位を揉む、の7項目を設定した (図1)。評価項目は、ヴィアトリス製薬作成「エピペンガイドブック」⁶⁾の手技図表を参考に、当院に勤務するアレルギー専門医 (小児科医師)、小児アレルギーエデュケーター (pediatric allergy educator : PAE) である病院薬剤師と看護師が検討したのち設定した。

AAI投与手技の評価対象者として、患者と保護者を区別して評価した。

3. 評価方法

薬剤師間の評価基準を標準化するため、調査に先立ち、医師、病院薬剤師、保険薬局薬剤師による勉強会を開催した。勉強会では、医師、病院薬剤師、保険薬局薬剤師が共通認識をもつため、評価7項目について共有し、AAIトレーナーを用いた注射実施者の実施手順を確認・評価する演習を行った。保険薬局薬剤師の評価は、勉強会に参加した4つの保険薬局に勤務する薬剤師により行われた。勉強会に参加できなかった薬剤師は、勉強会に参加した薬剤師と同じ薬局に勤務し、かつ伝達講習を受けた場合のみ評価可能とした。

投与手技獲得に関する評価は、評価7項目全てが実施

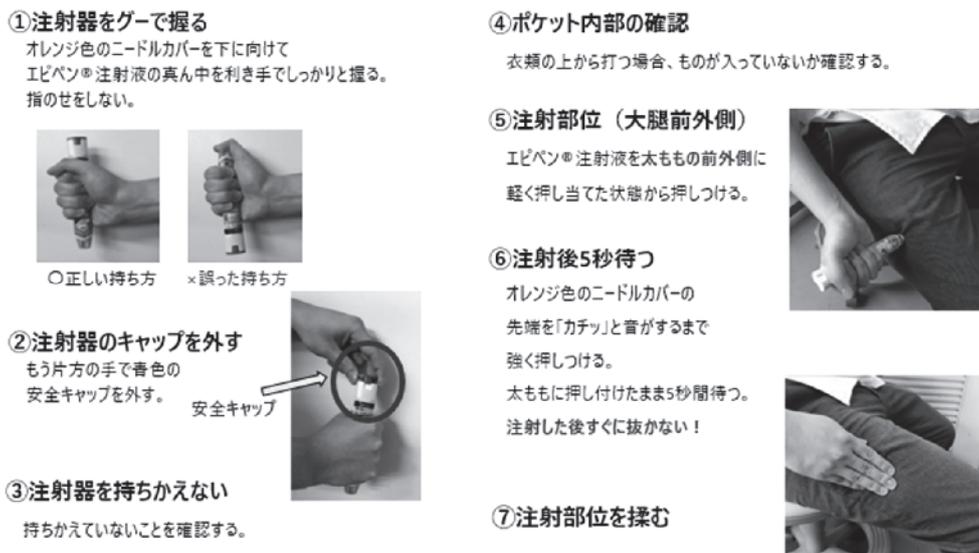


図1 AAIの投与手技に関する確認7項目

できている患者を合格, 1項目以上実施できていない患者を不合格と判定することとした。

4. 評価情報の共有方法

情報共有を行うにあたり, 薬剤師が確実に確認し, 評価できるよう, チェックボックスを使用するAAI確認用TRを作成した (図2)。

患者のAAI投与手技の評価結果は図3のように情報共有を行った。まず, 医師が診察時にAAI処方初回の患者に対しては投与手技を指導し, 継続処方の患者に対してはAAIトレーナーを用いた投与手技を確認する。患者はAAIを受け取るために保険薬局へ向かう。保険薬局では, 保険薬局薬剤師がAAIの処方を確認した時点で患者または保護者にAAIトレーナーを渡し, AAIトレーナーを用いて自己注射練習を実施してもらう。保険薬局薬剤師

師は自己注射練習実施者の投与手技を目視で確認し, 設定した評価7項目の実施可否を評価する。保険薬局薬剤師は注射実施者の投与手技評価後, あらためて投与手技

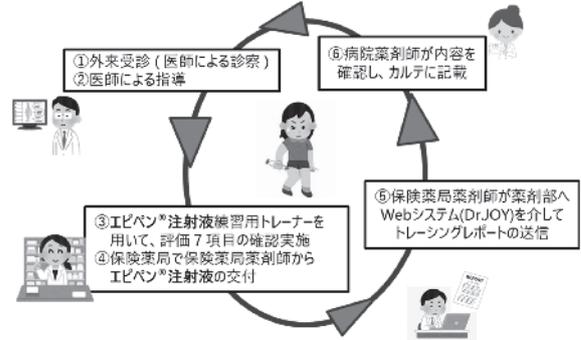


図3 AAI自己注射手技評価の共有方法

【高知大学医学部附属病院服薬情報提供書 (エビペン)】

2022年4月作成Ver①

Webシステム「Dr.JOY」に添付後、高知大学医学部附属病院薬剤部へデータ送信

処方せん発行日		報告日	
診療科		保険薬局名	
処方医氏名		所在地	
高知大学病院 患者ID		電話番号	
患者氏名		担当薬剤師	
患者生年月日			

この情報を伝えることに対して患者への同意を取得しました。
 患者は主治医への報告を拒否していますが、治療上重要だと思われるので報告します。

【エビペン処方日】 ○年○月○日 カレンダーで選択
【エビペン規格】 0.15mg 0.3mg
【使用期限】 ○年○月○日 カレンダーで選択
【手技の合格項目】 ①持ち方 (「グー」で握る、指のせしない)
 ②青のキャップを外す
 ③持ちかえない
 ④ズボンの上から打つ場合、ポケットの中身を確認
 ⑤注射部位は太ももの前外側
 ⑥すぐに抜かず、5秒待つ
 ⑦もむ
【手技の不合格項目】 ①持ち方 (「グー」で握る、指のせしない)
 ②青のキャップを外す
 ③持ちかえない
 ④ズボンの上から打つ場合、ポケットの中身を確認
 ⑤注射部位は太ももの前外側
 ⑥すぐに抜かず、5秒待つ
 ⑦もむ
【手技の総合評価】 合格 (①～⑦まで全てできた) 不合格 (①～⑦でできていない項目がある)

【評価日】 ○年○月○日 カレンダーで選択
【評価者】 _____
【特記事項】 _____

図2 AAI確認用トレーシングレポート

に対する指導を行い、実施できていない項目については再度指導する。さらに保険薬局薬剤師は、評価結果を当院で運用中のWebを介したTRの報告体制に沿って病院薬剤部へ報告を行う。Webを介してTRを受理した病院薬剤師は、保険薬局薬剤師による評価結果を確認し、その内容を電子カルテに登録した。

5. 統計解析

統計学的解析方法はMann-WhitneyのU検定を用いて比較し、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

6. 倫理規定

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号ERB-108969）。

結果

1. AAIの処方状況

調査期間内のAAI処方件数は146件であり、95.2%（139件）は外来院外処方であった。また、全処方件数のうち97.3%にあたる142件は小児科から処方されており、使用期限に対する更新処方が131件と、全体の約90%を占めていた（表1）。AAIが処方された患者年齢は、中央値8歳（範囲3-71歳）であった。

2. 保険薬局薬剤師によるAAI投与手技の評価

期間中に処方された全AAI処方146件のうち、院外処方として処方せん発行された139件中41件において保険薬局薬剤師による評価が実施された。投与手技確認の結果、7項目全て実施でき、注射実施者の投与手技獲得が合格と評価された件数は41件中26件（63.4%）であった。不合格と評価された件数は41件中15件であった。不合格件数15件のうち、1項目手技不良と評価された件数は14件、2項目以上手技不良と評価された件数は1件であった（図4）。

AAIの処方回数による手技獲得状況を確認するために、今回のAAI処方を初回新規処方と期限切れに伴う更

表1 AAIの処方状況

		AAI処方件数(件)
処方区分	外来院外処方	139
	入院退院処方	7
処方診療科	小児科	142
	皮膚科	3
	総合診療部	1
処方理由	初回新規処方	15
	更新継続処方	131

調査期間：2022年4月1日～6月30日
総処方件数：146件

新継続処方に分類したところ、初回新規処方においては4件中1件（25%）、更新継続処方では37件中25件（67.5%）が合格と評価された。投与手技の評価対象者で分類した結果、41件中3件が患者本人であり、残りの38件は保護者であった。患者本人の投与手技は3件全て合格と評価されたが、保護者の投与手技は合格と評価された件数が38件中23件（60.5%）であった（図5）。

投与手技の評価対象者別に患者年齢を分類した結果、対象患者41名の患者年齢中央値は8歳（範囲3-19歳）であった。投与手技合格と評価された患者年齢中央値は8歳（範囲3-19歳）、患者本人の年齢中央値は19歳（範囲13-19歳）、保護者の患者年齢中央値は8歳（範囲3-17歳）であった。不合格評価となった患者年齢の中央値は8歳（範囲3-17歳）であり、評価対象者は全て保護者であった（表2）。

3. 不合格患者の評価項目内訳

投与手技が不合格と評価された患者15名について、評価項目に関する内訳を検討したところ、「②注射器のキャップを外す」や「⑤注射部位」については、全患者実施で

自己注射手技の評価結果

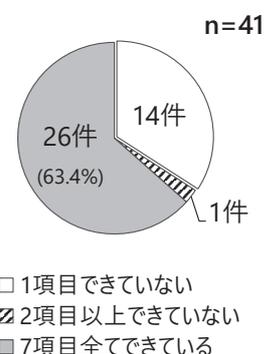
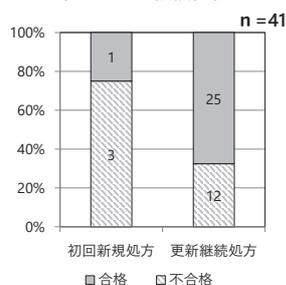


図4 保険薬局におけるAAI手技の評価結果

手技獲得は7項目全て実施できている患者を合格、1項目以上実施できていない患者を不合格とした。

処方区分別の手技獲得状況



評価対象者別の手技獲得状況

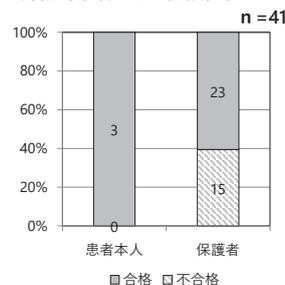


図5 処方区分と評価対象者で分類したAAI手技の評価結果

手技獲得は7項目全て実施できている患者を合格、1項目以上実施できていない患者を不合格とした。

表2 AAI手技評価の対象者別分類

評価対象者	全患者	手技合格者	手技不合格者	p値
全患者の年齢	8(3-19)	8 (3-19)	8 (3-17)	0.170
患者年齢(歳)	本人	19(13-19)	19 (13-19)	—
	保護者	8(3-17)	8 (5-14)	8 (3-17)
評価対象者数(名)	本人	3	3	0
	保護者	38	23	15

患者年齢は中央値 (最小値-最大値) で表記
Mann-WhitneyのU検定

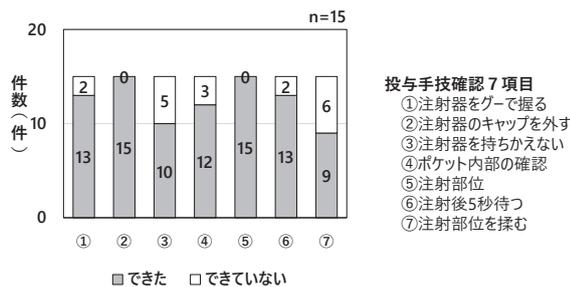


図6 AAI手技獲得が不合格と評価された患者の項目内訳

きていた。しかし、「③注射器を持ちかえない」では15名中5名、「⑦注射部位を揉む」では15名中6名が実施できていなかった (図6)。

考 察

AAIはアナフィラキシー発現時、緊急的に投与する薬剤であるため、その投与には確実性が求められる。AAIは本邦では2011年9月から保険適用となり、適正使用の観点から処方医は登録制がとられている³⁾。また、日本小児アレルギー学会から一般向けAAIの適応について使用タイミングが明確にされたことにより、患者自身がAAIを所持する体制が急速に普及している。その背景には、アレルギー疾患をもつ児童生徒の中に学校生活で特に管理や配慮を必要とする児童生徒が存在しており、「学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン」が作成され⁹⁾、保育所・幼稚園・学校などにおける社会的対応が整備されたことなどが挙げられる。しかしながら、AAIは緊急時に投与する薬剤であるため、インスリン自己注射製剤などと比較すると注射実施する機会が極めて少ない薬剤である。そのため、患者および保護者の投与手技獲得は難しく、トレーナーを用いて定期的に練習する必要がある一方で、自宅で反復練習する患者が少ないことが報告されている¹⁰⁾。本調査における41件の結果では、医師による指導後のAAI自己注射手技獲得率は63.4%であった。木村らは、思春期の食物アレルギー児と保護者を対象としたAAIの取り扱い方の習熟度調査で、取り扱い順守できた者は患者および保護者の2/3以

下であり、習熟度に不安を感じる結果であったと報告している¹¹⁾。本調査41件の結果、AAI投与手技獲得割合は木村らによる報告と同程度の割合を示しており、現在当院における患者または保護者のAAI投与手技獲得に向けた指導は十分ではないことがわかった。期限切れ等に伴う更新継続処方患者においては投与手技獲得割合が67.5% (25/37) であり、初回新規処方患者の投与手技獲得割合25% (1/4) と比較すると獲得割合の上昇を認めるものの、確実性が求められるAAIの投与手技獲得としては不十分である。また、投与手技の評価対象者を患者本人と保護者で分類した結果では、患者本人は3人全員が合格と評価されているものの、保護者の合格割合は60.5% (23/38) であった。患者本人年齢が13歳から19歳であり、本人の理解が良かったためと推察している。以上のことから、AAIの投与手技獲得のためには、患者および保護者に対して医療従事者からの継続的な指導が重要であることが明らかとなった。

AAIは、使用前後に注射針が見えないようオレンジ色のニードルカバーにより注射針が格納されているが、誤注射を避けるためにニードルカバーの先端部に指を押し当てないよう注意が必要である⁶⁾。安全確保の観点から、誤注射につながる「ニードルカバーに指などを押し当てない」ことを徹底するために、AAIの投与手技評価項目として、①注射器をグーで握る、②注射器のキャップを外す、③注射器を持ちかえない、の3項目を設定した。投与手技評価項目のうち、①注射器をグーで握る、②注射器のキャップを外す、の実施後に「③注射器を持ちかえない」項目ができなければ、ニードルカバー部に指などを押し当てる可能性があり、それがAAI誤注射につながる可能性がある。本調査における41件の結果で、「③注射器を持ちかえない」項目の投与手技獲得は、他の項目と比較して順守できていない結果であった。AAI誤注射による事故は、注射実施者のけがのみならず、本来投与されるべき患者へのAAI投与が行えないことにより、患者は危険な状況につながる可能性がある。本研究において、われわれはAAIの投与手技評価項目として細かく7項目を設定したが、おのおのは必要かつ獲得が容易な

項目であると考えている。しかし、全ての注射実施者が確実に投与手技を獲得するためには、医療従事者から「注射器を持ちかえない」ことの注意喚起が不要であり、かつ、より安全性の高い形状をもつ製剤であることが理想的である。これまで患者自身が自己注射を行う薬剤として、インスリン製剤や成長ホルモン製剤等が多かったが、近年では関節リウマチ等の治療として生物学的製剤の自己注射製剤が多く上市されている。自己注射製剤の中には使用前後に注射針が見えないよう格納されているだけでなく、注射針発出部にキャップが装着され、針の発出部分が明確な製剤が多く存在する。また、製剤によってはボタンを押すことで自己注射が開始されるなどして、操作手順や誤操作が少なくなるよう製剤設計されているものもある。AAIは2012年4月、針による外傷対策として製剤が改良され、使用後にカバーにより針が収納されるようになったものの、それ以降の改良は行われていない。今後、安全キャップ装着部分の変更や自己注射開始ボタンの設定を提案するなどして、AAIのデバイス改良を販売会社に働きかけていく必要があると考える。

薬業連携とは、病院薬剤師と保険薬局薬剤師が薬物療法に関わる患者情報を共有し、個々の患者に有効で安全な薬物療法を継続的に提供する取り組みである。当院では、調査期間終了後も、AAI以外の処方薬交付タイミングで保険薬局薬剤師が行ったAAI投与手技評価結果を共有する体制を継続している。病院薬剤師は、保険薬局薬剤師により評価された患者個々のAAI投与手技獲得状況を電子カルテに記録し、医師との情報共有を行っている。その結果、医師は患者理解の事前確認が可能となり、患者に適した指導を事前準備することが可能となっている。今回、本調査を実施し、保険薬局薬剤師を評価者とする中で、医療機関が把握できていなかった医師による指導後のAAI投与手技獲得に対する評価が可能となった。また、その評価内容を医療機関保険薬局で共有できる体制が確立されたことが明らかとなった。保険薬局薬剤師による患者のAAI投与手技獲得に対する評価情報を継続的に共有することで、患者および保護者のAAI投与手技獲得に対する意識が高まると推察する。今後、本調査で収集したデータと情報共有体制をもとに、患者のAAI投与手技獲得のため、高知県内全保険薬局を対象とした研修会を開催し、継続指導の重要性と薬業連携による情報共有の必要性を広めることを計画している。

本調査は3ヵ月間という短期間での調査であり、期間中に院外処方されたAAI処方患者は139名であるが、そのうち評価が実施された41名は、全て小児アレルギー専門医1名によりAAIが処方されていた。当院は保険薬局からAAI交付後のTR提出を必須としていない背景があったことから、98名についてはAAIを交付した保険薬局数は把握できていない。そのため、本調査が高知県内全域のAAI手技獲得状況を評価したものではない。AAI

に関する指導は、投与手技に対する指導だけではなく、意識障害や呼吸器症状、消化器症状などの投与すべき症状やそのタイミングに対する指導も必須となる。今後も患者のAAI投与手技が確実なものとなるよう、体制整備を行っていく必要がある。

結 論

AAI処方時の医師による単回指導では、患者はAAI投与手技を十分に獲得できていないことが明らかとなった。今後、保険薬局で評価された患者のAAI投与手技獲得状況が薬業連携を介した医療情報として利活用される体制を整備し、AAIを所持する全患者および保護者の投与手技獲得が確実なものとなるよう、継続的な投与手技指導が重要である。

著者役割

門田亜紀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。加賀屋陽子、岡本茉奈実、上杉粹世、島崎玲可、齋藤展子、山本順子はデータの提供、データの分析を行った。宅間大祐、藤田博子、川田 敬、常風興平、宮村充彦は、論文の批評、最終確認を行い、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) 一般社団法人日本アレルギー学会Anaphylaxis対策委員会(編). アナフィラキシーガイドライン2022. 一般財団法人日本アレルギー学会, 2022.
- 2) Fleming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 57-62.
- 3) ヴィアトリス製薬株式会社. エピペン®注射液0.15 mg/エピペン®注射液0.3 mg医薬品インタビューフォーム 2022年12月改定(第4版).
- 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®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) El Turki A, Smith H, Llewellyn C, Jones CJ. A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques. *Emerg Med J* 2017; 34: 403-416.
- 6) ヴィアトリス製薬株式会社. エピペンを処方された患者様とご家族のためのページ. [https://www.epipen.jp/top.html (accessed 2023-01-10)]
- 7) 厚生労働省. 患者のための薬局ビジョン. 平成27年10月23

- 日. [https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/vision_1.pdf] (accessed 2023-01-10)]
- 8) 香取祐助, 稲野 寛, 田村和敬, 他. 外来がん化学療法連携充実加算に係るトレーシングレポートを用いた病薬連携の有用性の検討. 日病薬師会誌. 2022 ; 58 : 1204-1211.
 - 9) 公益財団法人日本学校保健会. 平成25年度 学校生活における健康管理に関する調査事業報告書. 文部科学省.
 - 10) 安井雅弘, 日野明日香, 前田 徹, 他. 当科でアドレナリン自己注射器を処方した患者の実態調査. 日小児アレルギー会誌. 2013 ; 27 : 684-691.
 - 11) 木村彰宏, 田村京子, 小島崇嗣. 思春期の食物アレルギー児本人と保護者のアドレナリン自己注射製剤 (エピペン[®]) の取り扱い方の習熟度と使用すべき症状の認識調査. 日小児アレルギー会誌. 2019 ; 33 : 295-303.

[原 著]

小児アトピー性皮膚炎患者における finger-tip unit (FTU) を基準としたステロイド外用剤処方量の不足：記述的横断研究

松木 史¹⁾, 山本 良平²⁾, 鈴木すみれ³⁾, 廣瀬 隆⁴⁾,
鈴木 達彦⁴⁾, 吉田 孝仁^{4,5)}, 大西 良浩⁶⁾

1) 株式会社なの花西日本, 2) 京都大学大学院社会健康医学専攻医療疫学分野,
3) 株式会社なの花東北, 4) 株式会社メディカルシステムネットワーク,
5) 株式会社ファーマシフト, 6) 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構

Insufficient topical steroids prescriptions based on finger-tip unit (FTU) in pediatric patients with atopic dermatitis: A descriptive cross-sectional study

Fumi Matsuki¹⁾, Ryohei Yamamoto²⁾, Sumire Suzuki³⁾, Takashi Hirose⁴⁾,
Tatsuhiko Suzuki⁴⁾, Takahito Yoshida^{4,5)} and Yoshihiro Onishi⁶⁾

- 1) Nanohana West Japan Co., Ltd
- 2) Department of Medical Epidemiology, Graduate School of Social and Health Medicine, Kyoto University
- 3) Nanohana Tohoku Co., Ltd.
- 4) Medical System Network Co., Ltd
- 5) Pharmashift Co., Ltd.
- 6) Institute for Health Outcomes & Process Evaluation Research (iHope International)

要旨

アトピー性皮膚炎患者はfinger-tip unit (FTU) に基づいて十分な量のステロイド外用剤 (topical corticosteroids: TCS) を塗布することが推奨されている。本研究の目的はFTUを基準としたときにTCSの処方量不足があるかを明らかにすることである。保険薬局20店舗でステロイド外用剤が処方された4歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者 (本人または保護者), および服薬指導を担当した薬剤師を対象に質問紙による横断研究を行った。主要評価項目はFTUを基準として、処方量が不足と回答していた患者の割合とした。特定の基準を設けない患者主観で処方量が不足していたかの回答も求めた。解析対象は34人, 年齢中央値8歳 [四分位範囲5-12], 男性52.9%であった。処方量が不足している患者の割合はFTU基準で42.4%, 患者主観で15.2%であった。FTU基準でのTCS処方量の不足は多くの患者でみられた。患者主観ではTCS処方量の不足が過小評価されている可能性がある。今後FTUを基準としたときの処方量を適正にするための研究が必要である。

キーワード：塗布量, ステロイド忌避, QP9, 重症度, QOL

背景

アトピー性皮膚炎は適切な治療を行うことで寛解が期待できる疾患で、治療の基本は薬物療法、外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策である¹⁾。とくにステロイド外用療法は治療の基本であり、必要十分な量のステロイド外用剤を使用して、アトピー性皮膚炎を速やかに、かつ確実に鎮静させることが重要である¹⁾。

ステロイド外用剤の塗布量の目安として、finger-tip unit (FTU) がある。FTUは第2指の先端から第1関節まで口径5 mmのチューブから出された量 (約0.5 g) のことであり、成人の手掌2枚分に塗布する適量とされている²⁾。FTUはステロイド外用剤を有効に使用するための重要な指標であり^{1,3)}、複数のガイドラインで塗布量の目安として推奨され、薬剤師が塗布量を指導する際にも使用している⁴⁾。患者は、軟膏やクリームを塗る前にチューブからどれくらいの重さを絞ればよいのかほとんど知らないため、FTUを用いることで十分な量のステロイド外用剤を塗布する目安となる²⁾。少ない塗布量は患者の症状やquality of life (QOL) の悪化を招く可能性があるため^{1,2)}、FTUに従って十分量を塗布できるだけのステロイド外用剤が処方されていることが重要である。実際に入院治療を行った重症小児アトピー性皮膚炎患者の憎悪要因として、ステロイド外用剤の処方もしく

は塗布量の不足があると考えられている⁵⁾。小児アトピー性皮膚炎患者においてスキンケア教室で養育者にFTUを基準とした塗布量を指導することは、患者の皮膚状態、掻痒感、睡眠状態の改善と関連すると報告されている⁶⁾。

しかしながら、われわれの知る限り、実際にステロイド外用剤がFTU基準で塗布するのに十分な量を処方されているか調査した報告はほとんどない。

本研究の目的は、FTUを基準にしてステロイド外用剤処方量の不足がどのくらいの患者に起こっているのかの実態を明らかにすることである。

方法

1. デザインとセッティング

保険薬局グループである株式会社メディカルシステムネットワークに所属する保険薬局20施設において、質問紙を用いた記述的横断研究を行った。これらの調剤薬局は皮膚科、小児科、アレルギー科の3つの科の処方箋を一定数以上受け付けている薬局である。この研究は北海道医薬総合研究所倫理委員会に承認され(受付番号2022009)、全ての患者が書面による同意を提出した。本研究はChecklist for Reporting of Survey Studies (CROSS) 報告ガイドライン⁷⁾にしたがって実施した。

2. 対象患者

2022年4月1日から2022年6月30日までの任意の一週間を参加施設が選択し、その期間に来局したステロイド外用剤が処方されている4歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした。ステロイド外用剤の処方処方箋から確認し、アトピー性皮膚炎の診断は患者の質問紙での自己申告に基づいた。除外基準はステロイド外用剤処方が初回の患者とした。質問紙の回答はアトピー性皮膚炎患者が薬局に来局した際に取得し、回答バイアスを防ぐために服薬指導を担当する薬剤師が回答内容を見ないことを患者に伝えた。

3. データ収集

質問紙は患者背景、処方量・塗布量に関連する26の質問とアトピー性皮膚炎患者のための重症度尺度(Patient-Oriented Eczema Measure (POEM))⁸⁾を含めた。QOL指標に関してはアトピー性皮膚炎診療ガイドラインで言及されている小児皮膚疾患のQOL評価尺度(Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI, License ID CUQoL3203))⁹⁾、養育者の負担尺度(Quality of life in Primary Caregivers of children with Atopic Dermatitis shortened to 9 questions (QP9))¹⁰⁾を使用した(表1)。また服薬指導を担当する薬剤師からは併用薬の情報を取得した(表2)。これらの質問紙は、理解のしやすさを確認するため20人(医療者10人、非医療者

10人)のパイロット調査を経て作成した。

4. 評価項目

主要評価項目は、FTU基準で処方量の評価を求めたときに処方量が不足していると回答した人の割合とした。具体的には質問紙内にFTUの説明を写真と文章で記載し、「外用薬が処方されていた方に、フィンガーチップユニットどおりに使用した場合に、前回処方されていた量は足りると思いますか?」という質問に対して、「足りなかったと思う」と回答した人の割合である(表1, 質問(16))。

副次評価項目は特定の基準なしに患者主観で処方量の評価を求めたときに処方量が不足していると回答した人の割合(表1, 質問(11)に「全く足りていなかった」あるいは「足りていなかった」と回答した患者の割合)、およびFTU基準で実際の塗布量の評価を求めたときに実際の塗布量が不足していた人の割合(表1, 質問(15)に「少なく塗っていた」と回答した患者の割合)とした。

少ない塗布量と関連する因子として、ステロイド忌避がある人の割合(表1, 質問(19))、およびQP9の点数を測定した。

5. 統計解析

患者特性および評価項目は連続変数を中央値(四分位範囲 [IQR])で、カテゴリ変数を数(割合)で記述した。欠測がある項目は除外して集計した。処方量の不足を測定する質問の妥当性を評価するため、FTU基準での処方量の不足、患者主観での処方量の不足、FTU基準での実際の塗布量の不足のそれぞれの相関係数(ファイ係数=r)および、カッパ係数(κ 係数)¹¹⁾を算出した。ファイ係数の定義は0.2-0.4を「やや相関がある」、0.4-0.7を「かなり相関がある」とした。カッパ係数の解釈は0.21-0.40をfair, 0.41-0.60をmoderate, 0.61-0.80をsubstantialとした¹¹⁾。ステロイド忌避と養育者の負担(QP9)のそれぞれが実際の塗布量に関連しているかを評価するため、塗布量が不足していた人の割合を、ステロイド忌避の回答の別、およびQP9の四分位の別に求めた。

解析にはSTATA / BE 17.0 Basic Edition(Copyright 1985-2021 StataCorp LLC Texas, USA URL <https://www.stata.com>)を使用した。

結果

1. 解析対象

対象期間にステロイド外用剤が処方されていた患者429人をスクリーニングし、研究に参加・同意した39人(9.1%)のうち、アトピー性皮膚炎と診断されていない2人と前回ステロイド外用剤処方がない患者3人を除いて、34人が解析対象となった。

表1 患者質問紙項目

- (1) 本研究にご参加いただけますか？
 1. 上記の個人情報の取扱いに同意して、自由意思で本研究に参加します。→質問 (2) へ
 2. いいえ、参加しません。→ここで終了してください。
- (2) 薬が処方されている方は医師からアトピー性皮膚炎と診断もしくは言われたことがありますか？
 1. 診断されている/言われている→質問 (3) へ
 2. 診断されていない/言われていない→ここで終了してください。
 3. わからない→ここで終了してください。
- (3) アンケート回答日
- (4) 外用薬が処方されているのはあなたに対してですか？それともお子様に対してですか？
 1. 自分自身に処方された。→質問 (6) へ
 2. お子様へ処方された。→質問 (5) へ
- (5) 質問 (4) で「2. お子様へ処方された」と回答した方に質問です。外用薬が処方された方からみた回答されている方の続柄を教えてください。
 1. 母 2. 父 3. 祖母 4. 祖父 5. その他
- (6) 薬が処方されている方の記載日の年齢
- (7) 薬が処方されている方の性別
- (8) 前回の受診でもステロイド外用剤を処方してもらいましたか？
 1. はい 2. いいえ 3. 覚えていない
- (9) 前々回の受診でもステロイド外用剤を処方してもらいましたか？
 1. はい 2. いいえ 3. 覚えていない
- (10) 前回アトピー性皮膚炎の治療のためのお薬を処方してもらった病院は今回と同じですか？
 1. はい 2. いいえ
- (11) 薬が処方されている方が、前回の受診で処方されたステロイド外用剤の量は、今回の受診までに足りていましたか？
 1. 全く足りていなかった 2. 足りていなかった→質問 (12) へ
 3. 足りていた 4. 十分足りていた 5. 足りなかったので他の病院で処方してもらった→質問 (13) へ
- (12) 質問 (11) で「1. 全く足りていなかった」「2. 足りていなかった」と答えた方に質問です。処方された外用薬の量が足りなかったために薬が処方されている方に対してとられた行動について回答してください。(複数回答可)
 1. 塗る量を少なくした 2. 塗る回数を少なくした 3. 塗る日を少なくした 4. 塗る場所を少なくした
- (13) 外用薬が処方されている方は、前回処方された薬を下図のティッシュが貼りつくくらいの量で塗っていませんか？近い方を選択して下さい。
 1. 貼りつくくらいで塗っていた 2. 貼りつく程は塗っていなかった
- (14) フィンガーチップユニット (Finger-tip unit: FTU) とは成人の人差し指の先から第一関節まで口径5mmのチューブから押し出された量が成人の手のひら2枚分に対する適量であるという目安です。フィンガーチップユニットについて知っていましたか？
 1. フィンガーチップユニットを知らなかった 2. フィンガーチップユニットを知っていた
- (15) 外用薬が処方されていた方は、前回処方された薬をフィンガーチップユニットの量に比べてどの程度塗っていませんか？
 1. 少なく塗っていた 2. 同じくらいの量で塗っていた 3. 多く塗っていた
- (16) 外用薬が処方されていた方に、フィンガーチップユニットどおりに使用した場合に、前回処方されていた量は足りると思いますか？
 1. 足りなかったと思う→質問 (17) へ
 2. ちょうどよいと思う 3. 余ると思う→質問 (18) へ
- (17) 質問 (16) で「1. 足りなかったと思う」と答えた方に質問です。足りなかったと思う場所はどこですか？(複数回答可)
 1. 頭 2. 顔 3. 首 4. 体幹(前面) 5. 体幹(背面) 6. 上肢(肩～手首) 7. 手指 8. 陰部 9. 臀部
 10. 下肢(股関節～足首) 11. 足指
- (18) 薬が処方されている方は、今までに一度でも塗り方に関する指導を受けたことがありますか？(例：ティッシュが貼りつく程度、フィンガーチップユニット、患部が被る程度、など)
 1. 受けたことがある 2. 受けていない 3. 受けたかどうか覚えていない
- (19) ステロイド外用剤の使用を避けたいと思いますか？(あなたのお子様にお薬が処方されている場合、お子様に対してステロイド外用剤の使用を避けたいと思いますか？)
 1. 全くそう思わない 2. そうは思わない 3. どちらとも言えない 4. そう思う 5. 強くそう思う
- (20) ステロイド外用剤について薬剤師から聞きたい情報があれば選択して下さい。(複数回答可)
 1. 塗り方について 2. 塗る量について 3. 作用について 4. 副作用について 5. 保存方法について 6. 使用期間について 7. その他
- (21) 薬が処方されている方ご自身のアトピーの症状の程度はどのくらいだと考えていますか？
 1. 消失/ほぼ消失している 2. 軽度 3. 中等度 4. 重度 5. 非常に重度
- (22) 薬が処方されている方はアトピー性皮膚炎の治療のために入院したことはありますか？
 1. ある 2. ない
- (23) 薬が処方されている方がアトピー性皮膚炎と診断されて治療を開始したのはどのくらい前ですか？

約 _____ 年 _____ ヶ月前
- (24) アトピー性皮膚炎以外に他のアレルギー疾患をお持ちの場合選択して下さい。(複数回答可)
 1. 気管支ぜん息 2. 食物アレルギー 3. アレルギー性鼻炎・結膜炎(花粉症を含む)
 4. 新生児・乳児消化管アレルギー(食物蛋白摂取後に嘔吐・下痢・下血などを生じる病気)
 5. 好酸球性食道炎(好酸性の白血球が食道に沢山集まって慢性的な炎症を生じる病気)
 6. 好酸球性胃腸炎(好酸性の白血球が胃腸に沢山集まって慢性的な炎症を生じる病気) 7. その他
- (25) ご家族にアトピー性皮膚炎の方はいますか？
 1. いる 2. いない 3. わからない
- (26) 薬が処方されている方が主に居住している住宅で、現在毛のあるペットを飼育していますか？
 1. はい 2. いいえ
- (27) ～ (33) Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) 7問
- (34) ～ (43) Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) 10問
- (44) ～ (52) Quality of life in Primary Caregivers of children with Atopic Dermatitis shortened to 9 questions (QP9) 9問

表2 薬剤師質問紙項目

- (1) 前回処方日
西暦 年 月 日
- (2) アンケート回答患者様の処方元医療機関の規模について教えてください。
1. 総合病院（入院設備あり，日常的に2~3か月程度の長期処方をしている） 2. クリニック（入院設備なし，日常的に30日分処方まで）
- (3) アンケート回答患者様は前回処方または残薬でタクロリムス軟膏を使用中ですか？
1. 使用している 2. 使用していない
- (4) アンケート回答患者様は前回処方または残薬でコレクチム軟膏を使用中ですか？
1. 使用している 2. 使用していない
- (5) アンケート回答患者様は前回処方または残薬でステロイド（セレスタミンを含む）を内服中ですか？
1. 内服している 2. 内服していない
- (6) アンケート回答患者様は前回処方または残薬で抗ヒスタミン剤を内服中ですか？
1. 内服している 2. 内服していない
- (7) アンケート回答患者様は前回処方または残薬でシクロスポリンを内服中ですか？
1. 内服している 2. 内服していない

表3 解析対象者背景

2. 患者背景

解析対象者の背景を（表3）に示した．解析対象者のうち回答者が母親であったのは32人（94.1%），年齢中央値8歳 [IQR 5-12]，男性18人（52.9%），併存疾患はアレルギー性鼻炎・結膜炎が19人（55.9%），食物アレルギー 10人（29.4%），喘息7人（20.6%）であった．患者主観でのアトピー性皮膚炎重症度は消失／ほぼ消失0人（0%），軽度18人（52.9%），中等度13人（38.2%），重度2人（5.9%），非常に重度1人（2.9%），アトピー性皮膚炎病悩期間は中央値4年 [IQR 3-8]，アトピー性皮膚炎での入院歴あり1人（2.9%），処方元はクリニック29人（87.9%），FTUを知らなかった患者24人（70.6%），塗り方に関する指導を受けたことがない患者18人（52.9%）であった．

3. 処方量の不足と塗布量の不足

主要評価項目であるFTU基準で処方量が不足していると回答した患者は14人（42.4%）であった（図1）．副次評価項目である患者主観で処方量が不足していると回答した患者は5人（15.2%）で，5人全員がFTU基準でも処方量が足りていなかった．患者主観で足りていた患者28人（84.8%）のうち，FTU基準での処方量では9人（32.1%）で処方量が不足していた．FTU基準での実際の塗布量が不足していたと回答した患者は13人（39.4%）であった．FTU基準での処方量の不足と患者主観での処方量の不足はかなり相関（ $r=0.49$ ）があったが，一致はfair（ κ 係数=0.39）であった．FTU基準での処方量の不足とFTU基準での実際の塗布量の不足はかなり相関（ $r=0.69$ ）があり，一致もsubstantialであった（ κ 係数=0.69）．患者主観での処方量の不足とFTU基準での実際の塗布量の不足はやや相関（ $r=0.35$ ）があり，一致もfair（ κ 係数=0.29）であった（表4）．

ステロイド忌避の割合は「全くそう思わない」は5人（14.7%），「そうは思わない」は12人（35.3%），「どちら

	合計
	n=34
回答者	
本人	2 (5.9)
母親	32 (94.1)
年齢, 歳	8.0 [5.0-12.0]
男性	18 (52.9)
併存疾患	
アレルギー性鼻炎・結膜炎	19 (55.9)
食物アレルギー	10 (29.4)
喘息	7 (20.6)
アトピー性皮膚炎重症度*	
消失/ほぼ消失している	0 (0)
軽度	18 (52.9)
中等度	13 (38.2)
重度	2 (5.9)
非常に重度	1 (2.9)
アトピー性皮膚炎病悩期間†	4.0 [3.0-8.0]
アトピー性皮膚炎での入院歴あり	1 (2.9)
併用薬‡	
タクロリムス軟膏	4 (12.1)
コレクチム軟膏	8 (24.2)
経口ステロイド薬	0 (0)
抗ヒスタミン薬	14 (42.4)
シクロスポリン	0 (0)
処方元‡	
総合病院（入院設備あり）	4 (12.1)
クリニック（入院設備なし）	29 (87.9)
FTUを知らなかった患者	24 (70.6)
塗り方に関する指導を受けたことがない患者	18 (52.9)
QP9§	30.5 [22.0-39.0]
POEM‡	10.0 [7.0-13.0]
消失/ほぼ消失している	0 (0)
軽度	9 (27.3)
中等度	20 (60.6)
重度	2 (6.1)
非常に重度	2 (6.1)
CDLQI	4.0 [1.5-9.0]

* POEMと同じ5段階評価を自己主観で評価，† 8名欠測，

‡ 1名欠測，§ 3名欠測，|| 6名欠測

連続変数：中央値 [四分位範囲]，カテゴリ変数：数（割合）

表4 各処方量の不足を評価する質問の回答と、回答における相関と一致

		患者主観での処方量		合計
		不足	十分	
FTU 基準での処方量	不足	5	9	14
	十分	0	19	19
合計		5	28	

r=0.49, κ 係数=0.39

		FTU 基準での実際の塗布量		合計
		不足	十分	
FTU 基準での処方量	不足	11	3	14
	十分	2	17	19
合計		13	20	

r=0.69, κ 係数=0.69

		FTU 基準での実際の塗布量		合計
		不足	十分	
患者主観での処方量	不足	4	1	5
	十分	9	19	28
合計		13	20	

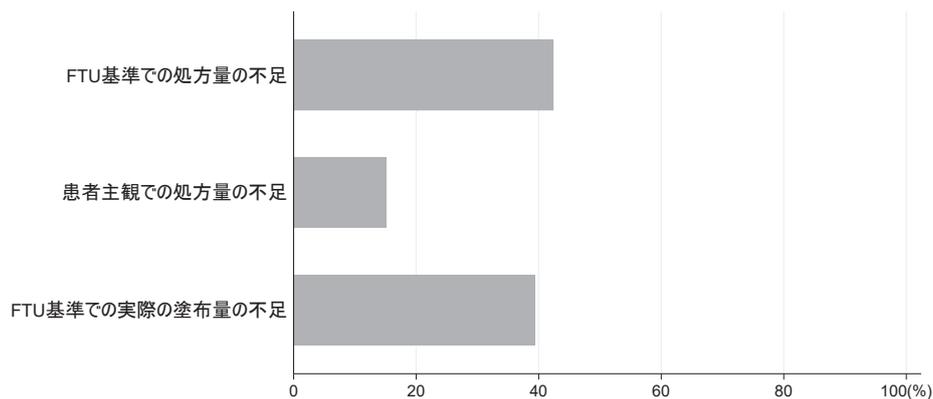
r=0.35, κ 係数=0.29

とも言えない」は11人 (32.4%), 「そう思う」は6人 (17.6%), 「強くそう思う」は0人 (0%) であった. QP9 は全体で中央値30.5点 [IQR 22.0-39.0] であった. ステロイド忌避, および, QP9とFTU基準での塗布量との間に一定の傾向はみられなかった (図2).

考 察

1. 結果のまとめ

本研究ではFTUを基準とした場合の処方量の不足が42.4%のアトピー性皮膚炎患者に生じていた. FTU基準で実際に塗布できなかった患者は39.4%であった. さらに, 患者主観での処方量の不足は15.2%で生じていたが, FTU基準での処方量や実際の塗布量の不足と比べると少なかった. 基準を設けない患者主観での処方量の評価では, 処方量・実際の塗布量の不足が十分に認識されない可能性が考えられた.



FTU 基準での処方量の不足	患者主観での処方量の不足	FTU 基準での実際の塗布量の不足
14/33 人	5/33 人	13/33 人

図1 FTU基準での処方量・患者主観での処方量・FTU基準での実際の塗布量の不足割合

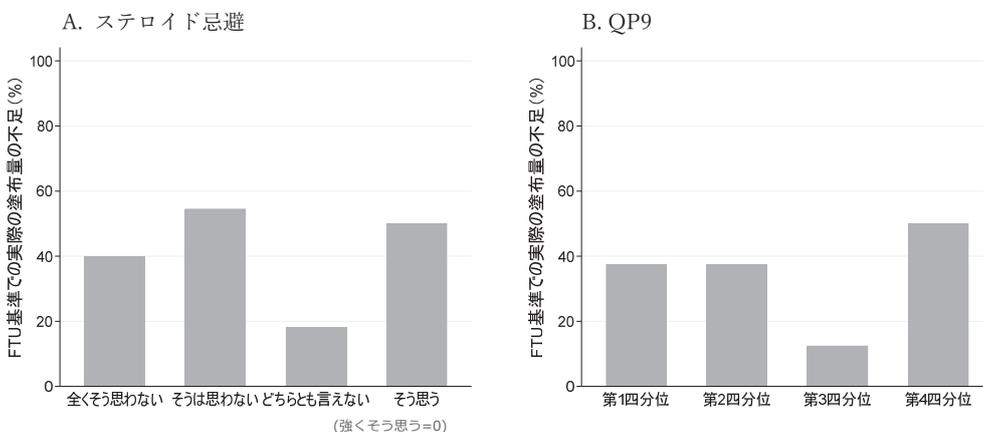


図2 ステロイド忌避・QP9におけるFTU基準での実際の塗布量の不足割合

2. 過去の研究との比較

処方量や実際の塗布量が十分かどうかを評価するためにFTU基準を用いることが妥当であると考えられる。処方量の不足を評価する指標に関する研究はわれわれの知る限り行われていない。本研究では処方量の過不足の実態を調査するために、過不足を判断する指標として、FTU基準での処方量の不足と患者主観での処方量の不足を評価した。患者主観では処方量が足りていたにも関わらず、FTU基準での処方量と実際の塗布量が不足していた患者が存在しており、FTU基準での評価は、患者主観での評価とは異なる指標であることがわかった。FTUは信頼性、妥当性が検証されている指標で^{2,6)}、塗布量の目安とされており^{1,3)}、患者も使用可能な指標である。ステロイド外用剤処方量の過不足を評価するために、実臨床において患者と医療者が共通のツールとして、FTU基準を用いるのが良いかもしれない。

アトピー性皮膚炎患者の治療においてFTU基準の量でステロイド外用剤が処方されないことがアドヒアランスを制限している可能性がある。アトピー性皮膚炎治療では十分な量の薬剤を塗布することが炎症を抑制するために重要である¹²⁾。しかし、Stormらの研究では、患者は実際に塗布すべき量の35%程度しか塗布していない¹³⁾。塗布量の低下はステロイド忌避、外用が面倒くさいといった治療意欲の低下などさまざまな要因により引き起こされる^{12,14)}。しかし、本研究では、ステロイド忌避や養育者の負担で実際の塗布量に違いは見られなかった。FTU基準で処方量が不足していると回答した人が42.4%おりFTU基準の処方量の不足はFTU基準の塗布量を実際に塗布できていないことと強い相関があった。FTU基準で処方が不足しているために、FTUの量を塗布できていない可能性が考えられた。しかしながら、この結果は探索的なものであり因果的に解釈すべきではない。

FTU基準で処方量が不足する理由はいくつかある。1つは対象集団の重症度やQOLに依存することである。本研究では約半数の患者が患者主観では軽症と考えていた。症状の改善、重症度やQOLが良ければ、FTU基準より少なめに処方する可能性がある。もう1つは本邦の保険制度である。保険料支払い審査基準は各県によって異なり、また明確な処方量の上限值や保険医療機関への差し戻しの基準は公表されていない¹⁵⁾。このため、差し戻しになることを避けて、FTU基準よりも少なく処方している可能性がある¹⁶⁾。

3. 研究の意義

FTU基準の処方量の不足はFTU基準の塗布量を実際に塗布できていないことと相関していることから、アドヒアランス向上の最初のステップとして、FTU基準を目安にして処方量や実際の使用量を患者自身が評価する

ことが有用な可能性がある。FTU基準での処方量はFTU基準での実際の塗布量と相関しており、まずは十分な処方がされているか医療者と患者の双方が確認することが肝要である。また患者ケアサービスを行うために、薬剤師の時間が足りないことが障壁となっている可能性があるが¹⁷⁾、塗り方に関する指導を受けたことがない人、FTUを知らない人が多いので、薬剤師が指導することの潜在的なニーズも存在するかもしれない。さらに、今後、FTU基準での処方量が不足している患者においてFTU基準の処方量に増量を促す介入を行うことでアトピー性皮膚炎患者のアドヒアランスが向上し、重症度やQOLが改善するかを検証するための研究が必要である。

4. 本研究の限界

この研究にはいくつかの限界がある。第1にステロイド外用剤処方量の不足を処方g数など、FTU基準以外の客観的指標で評価しなかったことである。しかし、FTU基準はアトピー性皮膚炎診療ガイドラインで、ステロイド外用剤塗布量の基準とされており、処方量を測定する基準として用いることは適当であったと考えられる。第2に回答者の割合が低く、対象者に偏りが生じた可能性があることである。本研究では全国20か所の保険薬局から収集したデータで処方元の医療機関も異なる患者を組み入れたが、他の研究の集団よりも重症度が高い可能性があった¹⁸⁾。このことから重症度の低い集団への一般化が制限された可能性がある。第3にFTU基準での処方量が不足している理由は今回の研究ではわからないことである。

結 論

アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用剤の不足は、FTUを基準とした場合に、42.4%で生じていた。そのうち64.3%の患者では患者主観で処方量が足りていると考えており、基準に基づいた処方量の評価と、患者主観の処方量の評価の間に乖離を認めた。今後、FTU基準での処方量が不足する理由を明らかにし、処方量を適正にする介入を行うことで患者重症度やQOLが改善するかさらなる検証を行う必要がある。

謝 辞

研究にご協力いただいた患者様やそのご家族の方、対象店舗職員の皆様に心より感謝申し上げます。研究への貴重なコメントくださいました京都大学医学研究科福原俊一先生、解析をご指導いただきました京都大学医学部附属病院 臨床研究教育・研修部紙谷司先生、ならびに諸先生方に心より感謝申し上げます。

著者役割

松木 史：研究の着想と企画、データの取得、分析、解析を

行い、論文を執筆した。

山本良平：研究デザイン、分析、解析を指導し、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。

鈴木すみれ、廣瀬 隆、鈴木達彦、吉田孝仁：データの取得に貢献し、論文の最終版を承認した。

大西良浩：研究デザイン、分析、解析を指導し、論文の最終版を承認した。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日皮会誌 2021 ; 131 : 2691-2777.
- 2) Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit —a new practical measure. Clin Exp Dermatol 1991; 16: 444-447.
- 3) Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema-part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 1904-1926.
- 4) Oishi N, Iwata H, Kobayashi N, Fujimoto K, Yamaura K. A survey on awareness of the “finger-tip unit” and medication guidance for the use of topical steroids among community pharmacists. Drug Discov Ther 2019; 13: 128-132.
- 5) 渡邊庸平, 林 千代, 黒河内明子, 阿部 弘, 三浦克志. 入院治療を要した小児重症アトピー性皮膚炎患者における年齢別臨床像・重症化因子の検討. 日小児アレルギー会誌 2015 ; 29 : 294-302.
- 6) 二村昌樹, 伊藤浩明, 尾辻健太, 他. 乳幼児アトピー性皮膚炎患者に対する短期教育入院「スキンケアスクール」の効果. アレルギー 2009 ; 58 : 1610-1618.
- 7) Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T, et al. A Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies (CROSS). J Gen Intern Med 2021; 36: 3179-3187
- 8) Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. Arch Dermatol 2004; 140: 1513-1519.
- 9) Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol 1995; 132: 942-949.
- 10) 勝沼俊雄, 丹 愛子, 大矢幸弘. 小児アトピー性皮膚炎患者養育者のQuality of Life調査票短縮版 (QP9) の開発と臨床的評価. アレルギー 2013 ; 62 : 33-46.
- 11) Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics 1977; 33: 159-174.
- 12) Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Wollenberg A. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 2253-2263.
- 13) Storm A, Benfeldt E, Andersen SE, Serup J. A prospective study of patient adherence to topical treatments: 95% of patients underdose. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 975-980.
- 14) Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. JAMA Dermatol 2017; 153: 1036-1042.
- 15) 保険医療機関及び保険医療養担当規則 第二章 第二十条 二へ [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=84035000&dataType=0&pageNo=1]
- 16) 白坂正良, 梅津隆夫, 江戸清人. 薬剤師による国民健康保険診療報酬審査 (I) 調剤レセプト審査の現状と問題点. 病院薬学 1995 ; 21 : 434-444.
- 17) Reyes LD, Hong J, Lin C, Hamper J, Kroon L. Community Pharmacists' Motivation and Barriers to Providing and Billing Patient Care Services. Pharmacy (Basel) 2020; 8: 145.
- 18) Wan J, Mitra N, Hooper SR, Hoffstad OJ, Margolis DJ. Association of Atopic Dermatitis Severity With Learning Disability in Children. JAMA Dermatol 2021; 157: 1036-1042.

[原 著]

4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者に対する ラコサミド単剤療法の使用経験

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

1) 草加市立病院薬剤部

2) 花小金井駅前こどもクリニック

Experience with lacosamide monotherapy in patients Between 4 and 15 years of age with focal epilepsy

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

1) Department of Pharmacy, Soka Municipal Hospital

2) Hana-Koganei Ekimae Kodomo Clinic

要旨

小児の焦点起始発作に対するラコサミド（以下、LCM）単剤療法は、臨床試験が行われていないため有効性と安全性のデータが少ない。そこで、本研究では2017年2月から2021年3月に草加市立病院においてLCM単剤療法（他の抗てんかん薬からの切り替え含む）を行った4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者10名を対象として、12ヵ月間の有効性と安全性について後方視的調査を行った。LCM単剤療法の50%レスポンス率は12ヵ月で80%であり、4名の患者で開始から12ヵ月間にわたって発作が消失した。副作用は50%で認められ、主な副作用は、傾眠（30%）、頭痛（20%）、悪心（20%）、便秘（20%）であった。12ヵ月のLCM継続率は80%（10名中8名）で、2名の中止理由は、無効1名、無効かつ副作用（便秘）1名であった。本研究により、4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者に対するLCM単剤療法の有効性と安全性が示唆された。

キーワード：小児，抗てんかん薬，有効性，安全性

諸 言

ラコサミド（以下、LCM）は、電位依存性Naチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進することにより、神経細胞の過剰な興奮を低下させる抗てんかん薬である¹⁾。LCMの特徴は、経口投与後速やかにかつ完全に吸収され、初回通過効果や食事の影響を受けず約100%のバイオアベイラビリティを示すこと、蛋白結合率が15%未満と低いこと、個体内および個体間変動が小さいこと、薬物相互作用のリスクが低いことなどが挙げられる²⁾。LCMは2016年7月にてんかん患者の焦点（部分）発作（二

次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法として承認され、その後16歳以上の焦点起始発作を有するてんかん患者を対象としたカルバマゼピン（以下、CBZ）徐放錠との比較試験³⁾において非劣性が証明されたため、2017年8月に単剤療法での使用が可能となった。小児については、国際共同第Ⅲ相試験⁴⁾において4歳以上のてんかん患者に対する併用療法での有効性と安全性が確認され、2019年1月より4歳以上の小児に対する使用が可能となった。

LCMはてんかん診療ガイドライン2018⁵⁾において、特発性焦点（部分）てんかんの第二選択薬の1つとして位置づけられており、さらに米国のエキスパート・オピニオン2016⁶⁾では焦点発作（意識減損あり）に対して投与が推奨されている。小児の焦点発作に対するLCMの併用療法については、国際共同第Ⅲ相試験⁴⁾、オープンラベル試験⁷⁾および臨床現場における複数の研究⁸⁾から有効性と安全性が示されている。一方で、小児のLCMの単剤療法については、国内外ともに臨床試験が行われていないため有効性と安全性のデータは少ない。LCMは単剤療法が承認されており、草加市立病院（以下、当院）において第一選択薬や他剤からの切り替えで単剤使用される機会が増えている。そこで、本研究では、当院小児科における4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者に対するLCM単剤療法の有効性と安全性について検討を行った。

方 法

調査対象

調査対象は、LCMが当院で採用となった2017年2月から2021年3月までの期間に、当院小児科（外来および入院）においてLCM単剤療法（他の抗てんかん薬からの切り

替え含む)が開始となった4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者とした。

調査項目

調査項目は、患者の年齢、性別、体重、てんかんの発作型、てんかん症候群、併存症、LCM開始前の前治療薬、LCMの投与量、てんかん発作の回数、副作用（自覚症状、他覚症状、臨床検査値異常）とした。調査は電子カルテより後方視的に行った。

LCM単剤療法の有効性評価

LCM開始前3ヵ月間の発作回数を基準として、LCM開始から3ヵ月ごとの発作回数をLCM開始前3ヵ月間の発作回数と比較した。調査期間はLCM開始から12ヵ月間とした。LCM単剤療法の効果を著効（発作消失）、有効（50%以上の発作回数減少）および無効（50%未満の発作回数減少）と定義し、著効と有効の合計からLCM単剤療法の50%レスポンス率（発作回数がLCM開始前3ヵ月間と比べて50%以上改善した患者の割合）を算出した。

倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、草加市立病院倫理委員会の承認（承認番号：令和3年度-10番）を得て実施した。

結果

対象患者

調査期間にLCM単剤療法を行った患者は10名（男7名、女3名）であり、そのうち5名が他の抗てんかん薬からの切り替えだった。患者背景を表1に示す。患者の年齢は6～14歳であり、発作型は焦点意識減損発作（focal impaired awareness seizure：FIAS）が5名、焦点起始両側強直間代発作（focal to bilateral tonic-clonic seizure：FBTCS）が5名であった。6名で神経発達症の併存を認めたが、中度以上の知的能力障害を有するのは2名であり、全例が独歩可能で脳性麻痺を有する患者はいなかった。

継続率

12ヵ月時において10名中8名（80%）でLCMが継続されていた。中止となった2名の内訳は無効1名（症例3）、無効かつ副作用（便秘）1名（症例1）であった。

有効性

LCM単剤療法の効果を図1に示す。3ヵ月時における「著効」は10名中5名、「有効」は3名、「無効」は1名、「中止」は1名（症例3）であった。6ヵ月時における「著効」は9名中5名、「有効」は2名、「無効」は2名であった。9ヵ

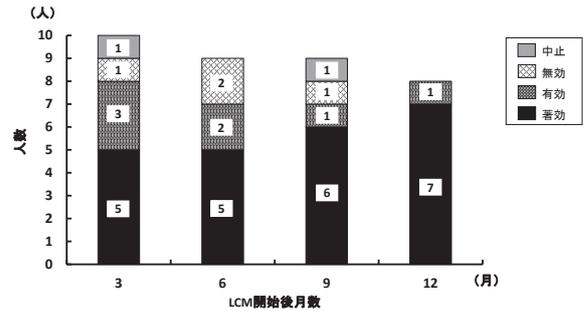


図1 LCM単剤療法の効果

LCM開始前3ヵ月間の発作回数を基準として、LCM開始から3ヵ月ごとの発作回数をLCM開始前3ヵ月間の発作回数と比較した。効果は著効（発作消失）、有効（50%以上の発作回数減少）、無効（50%未満の発作回数減少）と定義した。

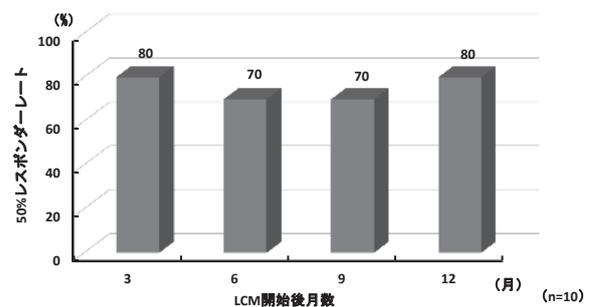


図2 50%レスポンス率

50%レスポンス率はLCM開始前3ヵ月間の発作回数と比べて50%以上発作改善が認められた患者の割合を示す（n=10）。

月時における「著効」は9名中6名、「有効」は1名、「無効」は1名、「中止」は1名（症例1）であった。12ヵ月時における「著効」は8名中7名、「有効」は1名であった。3ヵ月ごとの50%レスポンス率を図2に示す。50%レスポンス率は開始から3ヵ月時で80%（10中8名）、6ヵ月時で70%（10名中7名）、9ヵ月時で70%（10名中7名）および12ヵ月時で80%（10名中8名）であった。LCM開始後、10名中4名（40%）の患者で12ヵ月間にわたって発作が消失した。

安全性

10名中5名（50%）で副作用を認めた。各症例に認められた副作用を表1に示す。2名以上で認められた副作用は、傾眠3名（30%）、頭痛2名（20%）、悪心2名（20%）、便秘2名（20%）であった。このうち、LCM開始から1ヵ月以内に認めた人数は、傾眠2名、悪心2名、便秘1名であった。臨床検査値異常は認められなかった。便秘を理由に1名がLCM中止となった。

考察

LCMは単剤投与可能な抗てんかん薬だが、小児対

表1 患者背景と治療経過

症例	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	発作型	てんかん症候群	併存症	前治療薬	維持量 mg/kg	効果	副作用 (下線は投与1ヵ月以内)
1	6	男	16	FIAS	不明	GDD (重度)	なし	5	中止 (無効かつ便秘の悪化)	便秘
2	7	男	25	FIAS	CECTS	ASD ADHD	VPA	2	著効	悪心, 傾眠, 便秘
3	7	女	20	FBTCS	Rasmussen 脳炎	なし	LEV	10	中止 (無効)	-
4	8	女	26	FBTCS	前頭葉てんかん	なし	LEV CBZ	3.8	有効	傾眠
5	10	男	43	FIAS	前頭葉てんかん	なし	なし	7	著効	悪心, 頭痛, めまい
6	10	男	57	FIAS	CECTS	ASD ADHD	LEV	2.6	著効	-
7	11	男	53	FBTCS	不明	ID (軽度) ASD	なし	3.8	著効	-
8	11	男	50	FIAS	不明	ID (中度)	なし	5	著効	-
9	12	女	50	FBTCS	前頭葉てんかん	なし	LEV	4	著効	-
10	14	男	48	FBTCS	不明	ID (軽度) ASD	なし	5.2	著効	傾眠, 頭痛, 疲労

FIAS : focal impaired awareness seizure FBTCS : focal to bilateral tonic-clonic seizure CECTS : childhood epilepsy with centrotemporal spikes
 GDD : global developmental delay (全般の発達遅滞) ASD : autism spectrum disorder (自閉スペクトラム症) ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder (注意欠如・多動症) ID : intellectual disability (知的能力障害) VPA : valproate CBZ : carbamazepine LEV : levetiracetam

するLCM単剤療法の臨床試験は行われていない。本研究では、当院で行われた4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者に対するLCM単剤療法の使用経験から、LCM単剤療法の有効性と安全性について検討を行った。本研究におけるLCM単剤療法の50%レスポンス率は12ヵ月で80%であり、12ヵ月時における継続率は80%であった。一方で、副作用は5名(50%)で認められ、1名が副作用を理由にLCM中止となったが、多くは軽度であり重篤な副作用は認めなかった。

LCM単剤療法については、16歳以上の焦点起始発作を有するてんかん患者に対するCBZ徐放錠との第3相、無作為化、二重盲検、非劣性試験が報告されている³⁾。その中で、6ヵ月間発作が消失した割合は、LCM群が74%、CBZ徐放錠群が70%であり、LCMのCBZ徐放錠に対する非劣性が証明され、第一選択薬として単剤投与の有用性が示唆された。小児のてんかん患者に対するLCMの単剤療法については、Okanishiらが中心・側頭部に棘波を示す小児てんかん(CECTS)患者18名を対象とした後方視的調査の結果を報告している⁹⁾。この報告では、LCM開始後にてんかん発作が消失した割合は、開始から7ヵ月から12ヵ月の期間で72%であり、最終的に83%だった。さらに、72%の患者がLCM開始から4ヵ月以内に発作が消失していた。本研究における12ヵ月時の50%レスポンス率は80%、発作消失率は70%、継続率は80%であり、成人での報告³⁾やOkanishiらの報告⁹⁾と同様にLCM単剤療法の有効性が示唆された。LCM無効のため3ヵ月時までに中止となった1名(症例3)は、その後薬剤抵抗性てんかんとして精査が行われ、Rasmussen脳炎と診断されステロイドパルス療法が行

われた。LCMの効果が得られなかった要因として、難治性てんかんの存在が関係していたと考えられる。本研究では、他剤からLCMへ切り替え後に有効または著効となった患者を4名経験している。4名はレベチラセタム(以下、LEV)、CBZ、バルプロ酸などが無効または副作用の影響で継続困難だったためLCMへ変更されていた。このように、LCMは他剤が無効の症例や副作用で増量または継続困難な症例においても有効な場合があり、第二選択以降も単剤療法で有効性が期待できる抗てんかん薬と考えられる。

本研究では、LCM単剤療法による副作用は5名(50%)で認められ、主な副作用は、傾眠(30%)、頭痛(20%)、悪心(20%)、便秘(20%)であった。4歳以上17歳未満を対象として行われたLCM併用療法の国際共同第Ⅲ相試験では、LCM投与群の副作用発現率は31.6%であり、主な副作用は傾眠(14.0%)、めまい(10.5%)、嘔吐(8.8%)、頭痛(6.4%)であった⁴⁾。また、小児の難治性てんかん患者に対するLCMのシステマテックレビューによると、副作用の発現率は18-59%であり、主な副作用はめまい、傾眠、頭痛、精神・行動変化(易刺激性、抑うつ、衝動性など)、消化器症状(嘔気嘔吐、胃部不快感など)であった⁸⁾。本研究における副作用発現率は50%であり過去の報告と比較して高い結果となったが、これは本研究の症例数の少なさと、後方視的調査のためごく軽度の症状も副作用として含めたことが原因であると考えられる。過去の報告と同様に本研究でも傾眠、頭痛、悪心などの副作用が多かったが、重篤な副作用はなく、副作用を認めた5名中4名でLCM継続可能であった。また、傾眠や悪心はLCM開始から1ヵ月以内に認められ

る傾向にあった。LCM併用療法の国際共同第Ⅲ相試験⁴⁾においても傾眠、めまい、嘔吐などの副作用は主に増量期間に認められていたため、LCM開始後は早期からこれらの副作用に注意が必要である。本研究では便秘が2名に認められた。便秘が認められた2名のうち1名は酸化マグネシウム併用にて排便コントロールが可能となったが、1名は酸化マグネシウムやモビコール[®]配合内用剤LD併用で下痢と便秘を繰り返し、排便コントロール不良によりLCMの増量が困難となったためLEVに変更となった。LEVに変更後、便秘は改善した。LCMの添付文書¹⁰⁾の記載では便秘の頻度は1%未満のまれな副作用であるが、LCM開始後は便通の有無を確認する必要があると考えられる。本研究では、LCM投与後に易刺激性や興奮などの精神・行動症状の副作用は認められなかった。抗てんかん薬の副作用として認知機能に及ぼす影響¹¹⁾や精神・行動症状¹²⁾が報告されているが、LCMは認知行動面への影響が少ないとされており¹³⁾、小児の焦点てんかん患者に対して有用な選択薬と考えられる。

本研究にはいくつかの限界が存在する。本研究は後方視的調査であり、副作用は保護者や患者自身からの訴えに基づいたカルテ記載から評価されているため、副作用として認識されていない症状があった可能性がある。また、本研究における症例数は10名と少なく、さらに半数以上が難治性てんかん（Rasmussen脳炎）や神経発達症の基礎疾患を併存していた。そのため、本研究におけるLCM単剤療法の効果と副作用は患者の基礎疾患の影響を強く受けている可能性がある。本研究から小児患者に対するLCM単剤療法の有効性と安全性について傾向はみられたが、評価は不十分であり、今後はより多くの小児患者でのLCM単剤療法の有効性と安全性の検討が望まれる。

結論

本研究において、4歳以上15歳未満の焦点てんかん患者に対するLCM単剤療法の有効性と安全性が示唆された。LCM単剤療法は小児の焦点てんかん患者に対する選択肢の1つとなり得ると考えられた。

著者役割

村社計寿：研究発案，研究計画作成，データ収集，データ解析，論文作成，図表作成

伊藤 幸：研究計画確認，データ収集，データ解析，論文校正

高橋 咲：研究計画確認，データ解析確認，論文校正

菅原祐之：研究計画確認，データ収集，データ解析確認，論文校正

木村直也：研究計画確認，データ解析確認，論文校正

全ての著者は論文の内容を確認し，最終版を承認している。

利益相反

研究内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Rogawski MA, Tofighy A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res* 2015; 110: 189-205.
- 2) Doty P, Rudd GD, Stoehr T, Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 145-148.
- 3) Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 43-54.
- 4) Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology* 2019; 93: e1212-e1226.
- 5) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会（編）. てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 2018.
- 6) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017; 69: 186-222.
- 7) Ferreira JA, Le Pichon JB, Abdelmoity AT, et al. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures - An open-label trial. *Seizure* 2019; 71: 166-173.
- 8) Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 2018; 56: 34-40.
- 9) Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, et al. Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev* 2022; 44: 380-385.
- 10) ユーシービージャパン株式会社. 添付文書 ビムパット[®]錠50 mg, 100 mg 2022年11月（改訂第3版）.
- 11) 大沼悌一. 抗てんかん薬の認知機能に及ぼす影響. *Brain Nerve* 2011; 63: 379-383.
- 12) 辻富基美. Levetiracetam - 焦燥感, 易怒性の副作用 -. *精神科治療* 2019; 34: 1351-1356.
- 13) 平田佑子, 浜野晋一郎. Lacosamideをどう使う? : 特徴と有効性. *脳と発達* 2021; 53: 348-353.

[原 著]

小児 T 細胞性急性リンパ性白血病治療中に 運動障害を発現した症例に対する薬剤因果関係の検討

小山佐知子¹⁾, 坂口 静羽¹⁾, 向山 直樹¹⁾, 北澤 宏展²⁾,
吉田 奈央²⁾, 田中 雅大²⁾, 濱 麻人²⁾, 成瀬 徳彦¹⁾

1) 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院薬剤部
2) 同・小児科

Investigation of the effect of drugs in cases where motor disorders arose during treatment
of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia

Sachiko Koyama¹⁾, Shizuha Sakaguchi¹⁾, Naoki Mukoyama¹⁾, Hironobu Kitazawa²⁾,
Nao Yoshida²⁾, Masaharu Tanaka²⁾, Asahito Hama²⁾ and Atsuhiko Naruse¹⁾

1) Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital
2) Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

要旨

小児白血病は、近年多剤併用化学療法を実施することでその治療成績は向上している。急性リンパ性白血病(ALL)は、キードラッグであるステロイドやビンクリスチン、L-アスパラギナーゼなどが使用され、それらによる副作用が高頻度で発現する。今回T細胞性急リンパ性白血病(T-ALL)と診断され、BFM型多剤併用寛解導入療法を開始、順に強化療法へと移行した7歳女児が再寛解導入療法中に歩行困難となった。使用された治療薬剤による影響が疑われたため、医師と薬剤師が協同して経過とともに相互作用などの検討を行った。近位筋優位の運動障害でありステロイドを、また軸索障害を伴っていたため、ビンクリスチンの要因が考えられた。直後に必要な検査を行い、リハビリ継続を行うことで患児は回復した。有害事象発現時は原因を探索し対応することが重要であり、今後の症例においても注意すべきである。

キーワード：ステロイド，ビンクリスチン，薬剤相互作用，ポリコナゾール

緒言

急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)は小児期に最も多く発症する悪性腫瘍であり、T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)はその約15%を占める造血器腫瘍である¹⁾。複数の予後因子を組み合わせて再発リスクを予測し、それぞれのリスクに応じて治療強度が決定される。小児ALLの治療は治癒を目指し

た強度の高い治療が行われ、現在ではB前駆細胞ALLでは約90%、T-ALLでは約80%の長期生存率が得られてきており治療成績は年々向上している^{2,3)}。小児ALLは、キードラッグであるステロイドやビンクリスチン、L-アスパラギナーゼなどが使用され、それらによる副作用が高頻度で発現するため、支持療法による対処や晩期毒性などへの配慮が不可欠である。今回、再寛解導入療法時に歩行困難となった症例を経験し、治療薬との因果関係を検討したため報告する。なお、本症例報告に際して保護者より同意を得ている。

症例提示

症例：7歳1ヵ月女児

主訴：転倒 歩行困難

症状発現時身体所見：身長116 cm (-0.6SD)，体重16.5 kg (-1.81SD)

小児体表面積：0.77 m²

治療経過：X年9月にT-ALLと診断されBFM型多剤併用化学療法が実施された。先行治療に続き寛解導入療法、早期強化療法の後、標準リスク群の再寛解導入療法が開始され維持療法までのスケジュールが予定された(図1)。治療効果は寛解を維持していた。ここまでの副作用はデキサメタゾンによる眼圧上昇、ビンクリスチンによる便秘等であったが支持療法で治療中断や減量なく経過していた。再寛解導入療法開始時の併用薬(表1)と臨床検査値(表2)を示す。

寛解導入療法で使用した同様の抗腫瘍薬を再寛解導入療法で使用していたところ、Day21辺りから下肢筋力低

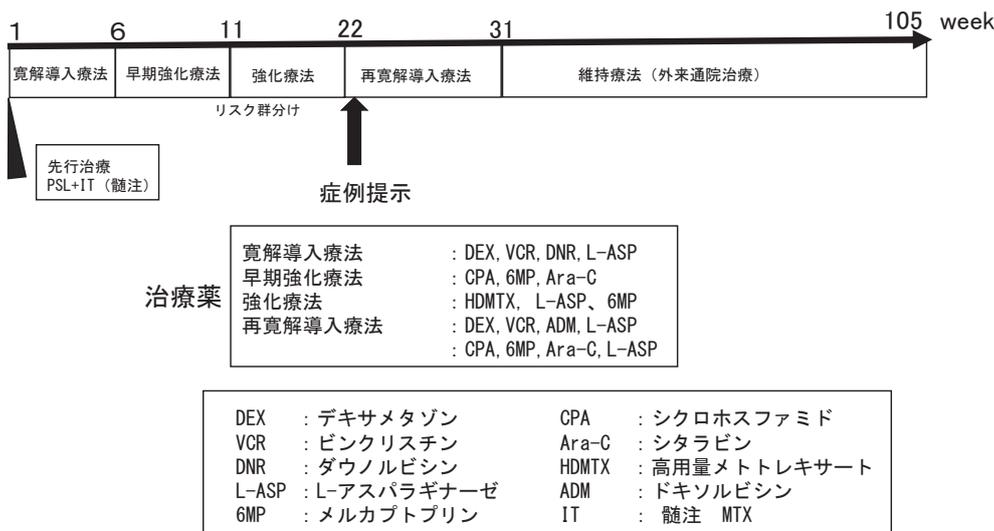


図1 治療スケジュール

表1 併用薬

バクタミニ®配合錠	6錠/分2 週3日
ポリミキシンB硫酸塩25万単位	4錠/分2
ポリコナゾール錠50mg	6錠/分2 食間
Day11より増量	7錠/分2 食間
ファモチジン細粒2%	1g/分2
チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%	1本/両眼2回
ピコスルファート内用液	1本 適宜調整
酸化マグネシウム錠330mg	2錠/分2
トコフェロール酢酸エステル錠50mg	2錠/分2
イコサペント酸エチル粒状Cap600mg	2P/分2

再寛解導入療法開始時の内服併用薬

表2 治療開始時の臨床検査値

ALB (mg/dL)	4.1	T-Cho (mg/dL)	185
T-Bil (mg/dL)	0.2	TG (mg/dL)	108
AST (U/L)	26	アスベルギルス抗原	0.6
ALT (U/L)	12	WBC (X10 ³ /μL)	2.3
ALP-IFOC	137	NEUT (X10 ³ /μL)	0.9
γ-GTP (U/L)	91	Hb (g/dL)	9.6
Na (mmol/dL)	141	PLT (X10 ³ /μL)	236
K (mmol/dL)	4.0	PT活性 %	140
Ca (mmol/dL)	9.8	AT3 %	109
CRE (mg/dL)	0.25	ポリコナゾール血中濃度 μg/mL (トラフ)	0.89

下、Day24にふらつき転倒しDay25から歩行困難となった。

医師と治療薬の継続可否についてディスカッションを行った結果、ビンクリスチンによる神経障害を疑い、中止を提案した。その他の薬剤については医師の判断で継続となった。

要因検索

使用薬剤および治療経過、病態より以下の要因が挙げられた。

- ①ビンクリスチンを毎週投与中であり、末梢神経障害による筋力低下
- ②デキサメタゾン10 mg/m²を継続しており、ステロイドによるミオパチー
- ③原疾患による脊髄内腫瘍
- ④高用量メトトレキサート後の白質脳症によるふらつき、歩行困難
- ⑤低カリウム血症による電解質ミオパチー

要因検索に対する検査結果

- (1) 神経伝導試験検査 (Day24) では正中神経、尺骨神経、腓骨神経において運動神経振幅低下、腓腹神経は正常範囲内であった。診断は軸索型の運動神経障害が考えられるが、前角細胞近傍の問題も疑われた。
- (2) 頭部単純MRI (Day24) : 軽度白質脳症あり
- (3) 脊髄造影MRI (Day24) : 異常なし
- (4) 血清カリウム値は治療開始時から正常値でありDay21には4.3 mmol/dLであった。Day30に2.6 mmol/dLと一時的に低カリウム血症グレード3 (CTCAE Ver5.0) を認めたが補正により速やかに正常値に改善していた。

考察

多くの薬剤において神経障害の報告がある。抗がん剤ではその発現により投与量の減量や治療の中止を余儀なくされることがある。小児白血病で治療を目指す治療に

において、プロトコールの基準に則ったものだとしてもキードラッグの中止は予後悪化への影響を認めない。本症例では再寛解導入療法中にビンクリスチンが毎週投与されており、神経伝導試験検査の結果からも軸索型の運動障害であると診断されている。ビンクリスチンの作用機序はチューブリン二量体に結合し、微小管構造形成を阻害して有糸分裂を中期で停止させることより抗腫瘍効果を示すことが知られている。軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害され軸索の修復や再生が障害された結果、軸索の変性が起こる⁴⁾。このことから原因薬剤としてビンクリスチンの因果関係が否定できないと考えた。しかしながら患児は寛解導入療法においても同様のスケジュールでビンクリスチンを投与されているにもかかわらず、その時には今回のような歩行困難をきたすことはなかった。併用薬を治療開始時から確認したところ、患児は寛解導入時に抗真菌薬としてフルコナゾールを服用していたが、早期強化療法中にアスペルギルス抗原陽性が判明しポリコナゾールに変更されていた。小児において抗真菌薬の違いによるビンクリスチンの有害事象の差は、Yangら⁵⁾によりポリコナゾール群は少数であり末梢神経障害について有意差はなかったものの、フルコナゾール群と全体の有害事象としては差があったと報告されている。今回ポリコナゾール投与量を治療の途中で増量し、血中濃度はトラフで0.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から3.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ への上昇を確認しており、抗真菌薬によるCYP3A4代謝阻害の増強によってビンクリスチンの作用が高まったことが推測される。CYP3A4阻害率はフルコナゾールに対してポリコナゾールが高いことは周知されており⁶⁾、寛解導入療法時に発現しなかった軸索障害が、再寛解導入療法時に起こったのはポリコナゾールによる違いであったことが考えられた。この相互作用を回避すべくポリコナゾールの半減期に基づき、ビンクリスチンの投与24～48時間前にポリコナゾールを控えるまたはポリコナゾールを相互作用の少ないフルコナゾールかミカファンギン、侵襲性肺アスペルギルス症に対して有効な非アゾール系のアムホテリシンBに変更することが重篤なビンクリスチンの副作用を防ぐために有効かもしれない⁷⁾。本症例はアスペルギルス抗原陽性であり、ポリコナゾールの中止や他の薬剤への変更は行わなかったが、この点についても医師と協議を慎重に行うべきであった。Day29にビンクリスチンの投与予定があったが、神経障害グレード3のため投与は中止された。ここで近位筋優位の運動障害であること、感覚神経に明らかな障害はないことから、ビンクリスチンの影響のみと判断できない部分があり他の要因も考えられた。前角細胞近傍の問題として、脊髄の腫瘍なども鑑別に挙がったが、原病は寛解を維持しており脊髄造影MRIでも異常ないことからそれによる運動障害は否定的であった。

また再寛解導入療法の前治療は高用量メトトレキサ-

トであり白質脳症の報告がある薬剤である。白質脳症はふらつき、歩行困難を起し発語や記憶障害を呈する。白質脳症を脳のMRIで軽度認めるものの、発語や記憶に障害がないことや神経伝導試験検査で異常があるため白質脳症のみでは説明がつかなかった。治療による一時的な画像として経過観察となっており、退院時には白質脳症を認めなかったことから、それは主要因ではないと考えられた。

低カリウム血症は治療開始時からなく運動障害を起こす直前にも認められていない。Day30に一時的にグレード3が認められたが、上肢や首などには異常がみられなかったことから主要因とは考えにくい。

T-ALLの治療においてキードラッグの1つにステロイドがあり、寛解導入療法、再寛解導入療法でデキサメタゾンを使用する。投与量は10 mg/m^2 を3週間継続しその後漸減していくスケジュールであったが、Day21辺りで下肢筋力低下を訴えている(図2)。ステロイドミオパチーとは、グルココルチコイドによって誘発される筋疾患であるが確定診断となる検査はなく、除外診断または診断的治療によるとされ、プレドニゾロン換算40 $\text{mg}/\text{日}$ 以上を2週間以上使用で脱力誘発され、1ヵ月以上使用で筋力低下を生じるとされている^{8,9)}。本症例はデキサメタゾンを7.7 $\text{mg}/\text{日}$ を3週間継続しているが、これはプレドニゾロン換算で50 $\text{mg}/\text{日}$ 以上となる。本症例の体表面積は0.77 m^2 であり、体表面積あたりまたは体重あたりの量は成人よりも多くなっていることは明らかである。デキサメタゾンは症状発現時には漸減中であり、そのまま漸減継続としその後は中止となった。医師とも協議し感覚神経に異常がなく近位筋優位であったことと、デキサメタゾンの投与量と日数より因果関係が否定できず一要因と考えた。ステロイドミオパチーの治療はステロイドの減量と運動療法が有効とされる¹⁰⁾が運動療法はすぐに開始されていた。

理学療法士が介入しリハビリを継続したこともあり、患児は退院時には神経伝導試験検査 (Day93) において改善を認め、症状も歩行が問題ない程度まで回復した。患児の保護者からは、コロナ禍の入院中であつたがりハ

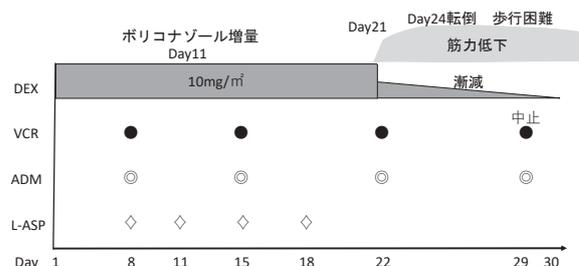


図2 症例提示時 治療スケジュールと経過
Day11にポリコナゾールを増量
Day24に転倒 その後歩行困難となった

びりができたことが非常によかったと発言されている。今回治癒を目指している治療中の運動障害であったが、今後も同様のケースに遭遇する可能性はあり、今後の症例にも留意していきたい。

結 論

今回の症例は治療中に運動障害を起こしたが、複数の薬剤性要因が関与していた可能性があった。発現した時期や薬剤の投与量、薬剤の相互作用など薬剤師視点からも検討することが重要と考えられた。

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、またご協力していただいた患者様やその家族の方、病院職員の皆様に心から感謝申し上げます。

著者役割

小山佐知子は論文の構想・作成、データの収集、分析および解釈を行い、論文を作成した。向山直樹は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。著者全員は出版原稿の最終承認を行った。

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) Liu Y, Easton J, Shao Y, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2017; 49: 1211-1218.
- 2) Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011; 118: 2077-2084.
- 3) Conter V, Aricò M, Basso G, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 255-264.
- 4) 荒川和彦, 鳥越一宏, 葛巻直子, 鈴木 勉, 成田 年. 抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序. *日緩和医療誌* 2011 ; 4 : 1-13.
- 5) Yang L, Yu L, Chen X, Hu Y, Wang B. Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions between Vincristine and Triazoles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1656-1661.
- 6) Elsevier. Drug-Drug Interaction Risk Calculator User Guide. [https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0018/1000386/DDIRC-RISK-CALCULATOR-US-ER-GUIDE_J.pdf (accessed 2023-02-01)]
- 7) Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2012; 55: 290-297.
- 8) 上坂 等. ステロイドミオパチーの発症機序, 診断と治療. *BRAIN and NERVE* 2013 ; 65 : 1375-1380.
- 9) Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 234-242.
- 10) Nagashima M, Takahashi D, Mizushima T, Yamauchi K. Effect of exercise in patients with connective tissue disease receiving high-dose glucocorticoids: A pilot prospective cohort study. *Eur J Appl Physiol* 2021; 121: 2253-2263.

[原 著]

酵素補充療法からシャペロン療法へ移行し、 3年経過した遅発型 Fabry 病の1例

伊東 優哉^{1,2)}, 田代 克弥¹⁾

1) 唐津赤十字病院小児科

2) 佐賀県立医療センター好生館小児科

A case of late-onset Fabry's disease after three years of transition
from enzyme replacement therapy to chaperone therapy

Yuya Ito^{1,2)} and Katsuya Tashiro¹⁾

1) Department of Pediatrics, Karatsu Red Cross Hospital

2) Department of Pediatrics, Saga-Ken Medical Centre Koseikan

要旨

10年に渡り酵素補充療法 (ERT) を続けてきたFabry病男子に対して、高校卒業後の就業を前にMigalastat (ガラフォルド®) によるシャペロン療法への切り替えを行った。これまで2週間ごとに外来を受診し、数時間かけて酵素補充を行ってきたがものが、短時間の受診と自宅での隔日内服に変更でき、日常生活への負担は大きく軽減された。導入当初に軽度の頭痛が2週間ほど見られた以外は、新たな症状の出現なく、移行後3年を経過しても問題なく治療は継続できている。治療の有効性を確認する目的で、心エコー・尿・一般血液検査に加えて、血漿中Globotriaosylsphingosine (Lyso-GB3) 濃度・血漿 α -Galactosidase A (GLA) 活性によるモニタリングを行ってきた。何れも治療導入後に大きな変化はなく、現時点では十分な治療効果が得られているものと考えている。

症例の適切な選択が重要ではあるが、ERTに比べて患者への負担が軽減できるシャペロン療法は青年期Fabry病患者にとって有益な治療の1つであると思われる。

キーワード: Migalastat, ERT, Lyso-GB3

はじめに

Fabry病の治療としては酵素補充療法 (以下ERT) が既に確立されており、その有効性・安全性共に実証されて長期使用の実績もある^{1,2)}。一方、治療間隔として2週間ごとの補充が必要となり、しかもERTは静脈投与であり、補充のため毎回数時間を病院で過ごすことが必要

である。また病気の希少性もあり、ERTができる医療機関は地域ごとに限定されていることが多く、自宅近くの医療機関では治療を受けることが困難であることも少なくない。このような状況下で、患者は病気の進行を防ぐためにERTを一生に渡り続けていく必要があり、精神的・物理的負担は大きい。一方、近年世界で導入されてきているMigalastatによるシャペロン療法は、対象となる患者に限定はあるものの、隔日内服でGLA活性が維持されるため治療への負担を大きく軽減できる^{3,4)}。

Fabry病がスクリーニング検査により小児期より見つかるようになった現在、全国で小児患者がERTを受けている。学生時代は治療のための定期通院への時間の確保も比較的容易であるが、就職後は職種によっては学生時代同様の治療・受診スケジュール調整が困難となることがありうる。その結果として、職業選択の制限や就職後の活動の制約が生じることが容易に想像される。

このような事態を回避するためには、事前に十分な検討をしたうえでではあるが、ERTからシャペロン療法への切り替えを10代、とくに高校卒業前後で積極的に考慮してもよいのではないかと考える。しかし、16~19歳でのシャペロン療法についてはわが国では実績数が少なく、治療効果についての詳細な検討についての報告も稀である。

今回われわれは、高校卒業を前にシャペロン療法を導入して3年以上の観察を続けて、安定した治療効果が得られている症例を経験したので報告する。

現病歴

18歳男子。弟 (2011年出生) の出生時スクリーニング検査で弟がFabry病であることが見いだされ、家族内検

査で母親と共に10歳時に診断に至った。GLA遺伝子変異はp.M296Iであり、遅発型Fabry病に分類された。診断確定時にはFabry病によると思われる低汗症を認めていたが、四肢の感覚異常や検査値異常は認めなかった。以後、症状がすでに現れていることを考慮して母親・弟と共にERTが開始された。診断確定およびERT開始は他院で実施されており、問題なく治療導入され状態安定した段階で当院へ転院となった。2週間に1回規則正しく酵素補充を当院で行い、酵素補充に伴うトラブルもなかった。定期的に行ってきた血液検査・尿検査・心電図・心エコー検査でも明らかな異常はなかった。

中学・高校は野球部に所属して、部活動も支障なくできた。ただし、発汗が少ないため夏には高体温になりやすい傾向が見られたが、補液等で対応してきた。ERT実施には、14時に外来を受診して通常17時ぐらいまで時間を要していた。

患者のGLA遺伝子変異はp.M296Iであり、Migalastatの有効性については遺伝子変異として製薬会社より提示されていることを確認した⁵⁾。そのうえで、高校卒業後は企業への就職の予定であったため、高校卒業後の治療負担を軽減する目的で高校在学中のシャペロン療法の導入を提案した。

理学所見 (Migalastat 導入前)

身長 178.1 cm 体重 65.2 kg 心拍数 65/分
 血圧 125/88 mmHg
 皮膚：被角血管腫を含めた皮膚病変なし
 胸部：呼吸音・心音 清 III音を聴取するが、心雑音は認めず。
 腹部：平坦・軟 肝脾腫なし
 四肢：異常なし

神経学的検査：異常なし
 眼：角膜混濁なし

検査所見 (表 1)

各種検査では腎機能をはじめ明らかな異常なし。血漿中GLAは0.8 nmol/h/mL (正常4.0 nmol/h/mL) と低値であるが、Fabry病の治療有効性のマーカーの一つとされるglobotriaosylsphingosine (Lyso-GB3) は1.9 ng/mL (正常2 ng/mL以下) であり、Migalastat導入前までのERT療法が適切に行われていたことを示している。

心電図・心エコー検査：異常なし。

診断：Fabry病遅発型、ERTでコントロール良好な状態

その後の経過

家族本人の同意が得られて、2018年11月よりシャペロン療法としてMigalastatを導入した。導入直後から4週までは軽度の頭痛が内服後に見られたため、適宜アセトアミノフェン屯用で対処した。その後は、内服に伴う問題は認めていない。

導入前より現在まで定期的に血漿中GLAおよびLyso-GB3を測定すると共に、血液・尿・心電図・心エコー検査での全身評価を行ってきた。導入開始から3年経過するが、全経過を通じてLyso-GB3は2 ng/ml以下で推移しており、ERTから変更後もGlobotriaosylceramide等の蓄積の悪化はないと判断している (表2)。一方GLA活性については、一過性に増加に転じたこともあったが、現在は再び低値となっており一定の傾向は認めていない。Fabry病の諸臓器への影響を観察するため、定期的に血液検査・尿検査・心電図・心エコー検査を行っているが、これらも異常は認めない。さらに、LV mass IndexおよびeGFRcysについても経時的に検討したが、正常で推移

表1 Migalastat導入前の一般血液検査・尿検査データ

WBC	6,300 / μ L	TP	7.1 g/dL	尿定性	
Neut	56.1 %	Alb	4.4 g/dL	pH	7.0
Ly	30.6 %	CK	136 IU/L	潜血	(-)
Mo	6.1 %	AST	21 IU/L	蛋白	(-)
Eo	6.7 %	ALT	21 IU/L	糖	(-)
Ba	0.5 %	LD	192 IU/L	ケトン	(-)
RBC	477 $\times 10^4$ / μ L	UA	6.5 mg/dL		
Hb	14.3 g/dL	UN	8.3 mg/dL		
Ht	39 %	Na	140 mEq/L		
Plt	19.1 $\times 10^4$ / μ L	K	3.7 mEq/L		
		Cl	105 mEq/L		
APTT	30.7 秒	Ca	9.1 mg/dL		
PT-INR	1.05	T-Bil	0.63 mg/dL		
Fib	178 mg/dL	eGFR	105.2 mL/min/1.73m ²		
AT-III	3 %	CRP	0.2 mg/dL		

表2 Migalastat導入前後のバイオマーカーの推移

	Lyso-Gb3 濃度* (ng/mL)	α -Galactosidase 活性# (nmol/hr/mL)
導入前	1.9	0.8
3カ月後	1.6	3.4
7カ月後	1.7	3.2
1年後	1.4	3.6
2年後	1.7	6.0
3年後	1.5	1.8

* 正常値: 2 ng/ml以下, # 正常値: 4 nmol/hr/ml以上

表3 Migalastat導入前後の心機能・腎機能の推移

	LV mass index (g/m ²)*	eGFRcys (mL/min/1.73m ²)#
導入前	91	99.7
3カ月後	81	113.0
6カ月後	70	99.7
1年後	78	113.0
2年後	85	112.6
3年後	84	98.4

*: 正常値 49-115, #: 正常値 60≦

しており変化は見られない(表3)。以上の結果も本治療の有効性が継続していることを支持するものと考えている。現在治療開始3年を経たが、受診は1回/1-2月であり半年ごとの定期検査時以外は通常診察と処方箋の発行のみである。ERT治療時に比べて、病院受診にかかる時間や通院頻度を減らすことができ、就職後の仕事への影響も大きくないと患者自身からの発言もあり、受診に伴う負担は大きく軽減されている。

考 察

海外での導入から数年遅れてのわが国でのシャペロン療法が保険適応となって以来、成人での導入については報告が散見されている。しかし、10代での導入から3年以上経た症例についての報告は本邦では今までのところ見られず、本例は日本で承認されてから早い段階で治療の移行を行ったまれな症例である。

Fabry病の治療については、その病態やこれまでの実績からみてもERTが治療のメインストリームであることは当然かつ明らかではある。しかし、投与される酵素製剤の性質上、2週間に1回の補充が必要であること、製剤に対する抗体産生によるアレルギー反応の可能性、中

和抗体出現による作用の減弱等まだまだ解決すべき問題のあるところである。とりわけ、ERT治療に要する時間を考えると患者への負担は決して少なくない。学生であれば定期治療への時間も確保が比較的容易であるが、社会人になった後については勤務との兼ね合いもあり、学生時代と同様の治療機会を維持することは簡単ではない。

一方、シャペロン療法は隔日の内服で済むため、病院への通院日数・診療時間が飛躍的に短くなり患者の負担を大きく軽減される。とくに長期処方が可能になった現在では、その恩恵は極めて大きい。ただし、病院で医師の確認のうえで行うERTと異なり、シャペロン療法では内服コンプライアンスの確認が重要であるが、通常の診療の中では難しく、患者の治療意欲を信頼して治療していくしかない。その中で、客観的に治療の効果を確認するためには、安定して測定できるバイオマーカーの確立が望まれる。

現在のところFabry病の治療有効性のマーカーとして確定的なものは未だないが、Lyso-GB3は有用性が高いと考えられている⁶⁾。本症例では治療有効性確認の目的で定期的に血漿中Lyso-GB3の測定を行ってきた。その測定値の推移を見る限り、目標内で安定しており適切に有効な治療が継続されてきたことが確認できており治療者としては安心できている。一方、血漿中GLAの活性については、Lyso-GB3とは乖離しており一定の傾向は見いだせない。そもそもMigalastatは諸臓器でのGLA活性の改善が主たる作用であり、シャペロン療法の効果が、血漿中GLA活性には反映されていないことを示している。

これらの検査はいずれも現在のところ保険適応となっていないため、患者の検査費用については当科が負担してきた。ERTとは異なり内服治療の有効性を確認するためには、今後も必要な検査と考えている。しかし、長期に渡り定期的に検査を継続するのは、現在状況では難しい。病気の性質上治療が生涯に渡ることを考えると、家族による費用負担で検査を継続することも難しく、将来的にはLyso-GB3測定が保険適応になることが望まれる。

長期治療になってもシャペロン療法の有効性が保持されるものかどうかについては、治療導入から日が浅いこともあり不明な点が多い。シャペロン療法をFabry病治療の柱として確立するためにも酵素補充療法と同等の効果が得られていることを長期間観察・確認していく必要がある。それには酵素活性等の検査の一般化はこの治療を広めていくうえで必要不可欠である。

結 語

Fabry病の患者にとってシャペロン治療は、負担を軽減できる画期的治療法であり、きちんとした治療継続で

のデータ蓄積がシャペロン療法の有効性を確立することにつながる。

そのためにも、本例のように10代からの導入をきちんと長期管理・観察していくことは非常に大事である。シャペロン療法の適応症例・年齢等については、今後のさらなる症例の蓄積，臨床研究が必要であると考える。

今回の論文化については，家族および保護者にその趣旨を説明して同意を得た。

著者役割

伊東優哉は論文の作成を行い，論文の構想，データ収集・分析・解釈において貢献し，出版原稿の最終承認を行った。田代克也は論文の構想・作成，データ収集・分析・解釈において貢献し，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。

参考文献

- 1) Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. Fabry disease: A review. *Rev Med Interne* 2021; 42: 110-119.
- 2) Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3: 21-27.
- 3) McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs* 2019; 79: 543-554.
- 4) Oder D, Müntze J, Nordbeck P. Contemporary therapeutics and new drug developments for treatment of Fabry disease: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 683-695.
- 5) アミカス・セラピューティクス. ガラフォルド®に反応性のあるGLA変異一覧. [https://www.amicusrx.jp/pdf/GALAFOLD_GLA.pdf (accessed 2022-03-15)]
- 6) Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, et al. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2021; 59: 287-293.

[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啓発活動を続ける意義の考察

大山かがり^{1, 13)}, 川名三知代^{2, 13)}, 三浦 哲也^{3, 13)}, 江藤不二子^{4, 13)}, 川下 晃代^{5, 13)},
鈴木 康大^{6, 13)}, 大黒 幸恵^{7, 13)}, 遠藤 美緒^{8, 13)}, 赤羽 三貴^{9, 13)}, 小村 誠^{10, 13)},
中井 啓^{11, 13)}, 石川 洋一^{12, 13)}

- 1) 一般社団法人ヒューメディカ新つるみ薬局, 2) 日本薬剤師会, 3) 三浦薬局, 4) 綾部薬局,
- 5) 一般財団法人緑風会緑風会薬局, 6) 入江薬局花畑店, 7) さくら薬局長岡古正寺店,
- 8) 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, 9) 独立行政法人国立病院機構下志津病院,
- 10) 国立病院機構高崎総合医療センター薬剤部, 11) 宮城県立こども病院薬剤部,
- 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 investigative research on the impact of antimicrobial resistance (AMR) material distribution plans on community pharmacists: Consideration of the significance of continuing awareness-raising activities at the Japan Study Group for Pediatric Pharmacotherapy

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

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

要旨

小児領域では抗菌薬適正使用の目的に「目の前の患児とその家族、そして未来のこども達を耐性菌から守り、かつ有効な抗菌薬を未来に残すこと」が掲げられている。われわれは、小児薬物療法に関心をもつ薬剤師や医師等が参加する小児薬物療法研究会にて、2020年より保険薬局から一般市民向けの薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 対策啓発資材配布を企画し、薬剤師の行動や意識へ与えた影響と要因を調査している。2020年度は、AMR対策アクションプランの認知度が高いほど配布企画への参加に結びつきやすいことや、小児薬物療法

研究会でAMR対策活動に取り組むことで活動への興味と継続化の波及効果が期待できることが示された。2021年度に実施した本研究では、配布企画を継続することでAMR活動への興味や小児医療を守る使命感が醸成され、薬剤師の服薬指導を介したAMR対策啓発の実践を促す可能性が示された。

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

抗菌薬に耐性をもつ細菌が世界的に増加しており、2015年には世界保健機関（World Health Organization：WHO）総会にて、薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）に関するグローバル・アクション・プランが採択された。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」¹⁾（以下、AMR対策アクションプラン）が策定され、2017年に設立されたAMR臨床リファレンスセンターでは、AMR対策アクションプランに基づくさまざまな取り組みが行われている。

その一方で、世界的に新規抗菌薬の開発数は鈍化しており、ドラッグラグ問題を抱えるわが国でも、抗菌薬の承認数は1990年代と比較して2010年代では半数以下に減少している²⁾。とくに小児用の新規抗菌薬の開発は、成人用に比べて不十分であり、現存の抗菌薬が使用可能な状況を維持することは切実な課題であり³⁾、小児領域では「目の前の患児とその家族、そして未来のこども達を耐性菌から守り、かつ有効な抗菌薬を未来に残すこと」が抗菌薬適正使用の目的と掲げられている⁴⁾。また、日本の抗菌薬使用の約9割が外来診療で処方される経口抗菌薬であり⁵⁾、院外処方に関わる保険薬局（以下、薬局）の薬剤師が、抗菌薬適正使用やAMR対策活動に積極的に介入することが期待されている⁶⁾。

日本小児臨床薬理学会と日本薬剤師研修センターが共同で認定する小児薬物療法認定薬剤師が発起人となって立ち上げた小児薬物療法研究会では、研修会の企画等のAMR対策活動に継続的に取り組んでいる。2020年にはAMR臨床リファレンスセンターが実施する啓発資材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AMR対策啓発資材の配布企画（以下、配布企画）のチームを立ち上げて配布企画とその実行性の評価を行った。

筆者らの2020年度の研究^{7,8)}では、配布企画への参加をきっかけに、薬局内でのAMR教育やAMR対策を意識した服薬指導を行うなど、参加者自身や周囲の行動や意識が変化したことがわかった。また、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。一方で、配布企画へ不参加の理由は、近隣の医療機関・医師や同僚・上司への配慮を選択する割合が高く、薬局薬剤師が啓発活動を行ううえで、地域の医師や企業組織内での理解を求めていく必要性が確認された。これらの研究結果を学会発表やメーリングリスト（Mailing List: ML）を通じて小児薬物療法研究会へとフィードバックし、2021年度も同様の配布企画を実施した。今後、AMR対策啓発活動の実行性を高めるためにも、本配布企画の継続により薬剤師の意識や行動がどのように変化しているのか、参加者および不参加者の状況を知ることは重要である。

本研究では、2021年度に小児薬物療法研究会で行った

AMR資材配布企画が地域薬剤師に与えた影響を調査し、小児薬物療法研究会で啓発活動を継続する意義を考察する。

方法

1. 配布企画

参加応募期間を2021年9月2日～9月29日とし、小児薬物療法研究会のMLを利用して会員に向け参加を募った。参加募集にあたり、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と、実際に配布する啓発資材の内容を記載した文書、配布に関する質疑応答（Question and Answer：Q&A）を作成し送付した。啓発資材は、「薬剤耐性 ウイルスに抗菌薬は効きません!!」リーフレット（100部）、テレビアニメ「はたらく細胞」[®]コラボレーション啓発ツール（B3ポスター / 1枚・クリアファイル・シール / 各100部）であり、AMR臨床リファレンスセンターより提供された。2021年11月（AMR対策強化月間）、会員の所属する薬局および会員の呼びかけに応じて参加した薬局・薬店330施設にて、来局する全ての一般市民を対象に啓発資材の配布を行った。

2. 調査対象と調査方法

配布企画終了後、小児薬物療法研究会所属の薬局薬剤師（配布企画参加者と不参加者の両方）を対象として、無記名方式のアンケート調査を実施した。アンケート調査の項目を表1に示す。調査はMLにて周知し、問1の回答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。調査期間は2022年1月19日～2月18日とした。

3. 解析方法

調査結果は、百分率（回答数）で示した。

回答者全体の解析では、問6：「AMR対策アクションプランについて知っていますか」の回答状況（以下、アクションプランの認知度）および、問7：「AMR啓発資材配布企画への協力依頼がMLで配信された時に参加しようと思いましたが」への回答状況（以下、協力依頼を受けとった時の気持ち）について、各選択肢への回答数を配布企画参加者と不参加者の別に対比した。

配布企画参加者の回答の解析については、問10：「今回、参加を決めた理由を教えてください（複数回答）」の回答状況（以下、参加を決めた理由）、および問11：「今回の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）」の回答状況（以下、自身の変化）を、前回も今回も企画に参加した「継続参加者」と今回のみ参加した「初回参加者」とに分けて比較した。また、アクションプランの認知度の回答状況より、「企画以前からアクションプランを知っていた群」と「それ以外の群」

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、6. その他：(自由記載)
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、7. 70歳代以上
問4. 前回のAMR啓発資材配布企画に参加しましたか。	1. はい、2. いいえ
問5. 今回のAMR啓発資材配布企画に参加しましたか。	1. はい、参加しました、2. いいえ、参加しませんでした
問6. 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啓発資材配布企画の前から内容を知っていた、2. AMR啓発資材配布企画で内容を知った、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7. AMR啓発資材配布企画への協力依頼が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. 配布企画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8. 今回のAMR啓発資材配布企画に興味はありましたか。(不参加者のみ)	1. 興味があった、2. 興味がなかった
問9. 今回、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) (不参加者のみ)	1. 興味なかった、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10. 今回、参加を決めた理由を教えてください。(複数回答) (参加者のみ)	1. AMR活動に興味があったから、2. 薬剤師として取り組まなければならないと思ったから、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、4. 小児薬物療法研究会からの依頼(依頼状)があったから、5. 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、6. 配布資材を事前に確認することができたから、7. 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、8. 会社の方針、9. その他：(自由記載)
問11. 今回の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) (参加者のみ)	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)

注) 実際の調査票より解析対象部分を抜粋し、文意を損ねないよう加除修正を行った。

とに分けた比較も行った。

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」(以下、薬剤師としての責任感)、「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」(以下、小児医療を守る使命感)、「AMR活動に興味があったから」(以下、AMR活動への興味)の3つを内発的動機と定義し、「企画以前からアクションプランを知っていた群」と「それ以外の群」とに分けて比較した。なお結果の一部において、筆者らの2020年度の調査^{7,8)}のデータを同様に解析した値を参考値として記載する。

有意差はFisherの正確確率検定(Python version 3.10)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：202139)。

結果

1. 回答率

アンケートの回答者数は124名。調査期間直前(2021年10月末)の小児薬物療法研究会所属の薬局薬剤師数は397名であり回答率は31.2%であった。

2. 調査対象者の背景

問2：所属企業の規模については、同一グループ内の薬局数が1～10店舗が48.4% (60)、11～50店舗が17.7% (22)、51～100店舗が4.0% (5)、101店舗以上が27.4% (34)、把握していないが1.6% (2)、複数企業に所属が0.8% (1)であった。

問3：回答者の年代は、20歳代が4.0% (5)、30歳代が26.6% (33)、40歳代が30.6% (38)、50歳代が26.6% (33)、60歳代が11.3% (14)、70歳以上が0.8% (1)であった。

3. 調査結果

回答者全員(124)について

問4：「前回のAMR啓発資材配布企画に参加しましたか」については、「はい」が50.0% (62)、「いいえ」が50.0% (62)であった。

問5：「今回のAMR啓発資材配布企画に参加しましたか」については、「はい、参加しました」(以下、参加者)が60.5% (75)、「いいえ、参加しませんでした」(以下、不参加者)は39.5% (49)であった。

問6：「AMR対策アクションプランについて知っていますか」の回答状況は、「今回のAMR啓発資材配布企画の前から内容を知っていた」と回答したのは56.5% (70)、「AMR啓発資材配布企画で内容を知った」と回答したのは33.1% (41)、「内容は説明できないが、言葉は知っている」が6.5% (8)、「知らない」が4.0% (5)であった。アクションプランの認知度と参加者/不参加者別の比較を表2に示す。

問7：「AMR啓発資材配布企画への協力依頼がMLで

配信された時に参加しようと思いましたが」の回答状況は、「積極的に参加」が41.9% (52), 「配布企画の詳細がわかれば参加」が41.1% (51), 「参加できない」が8.1% (10) 「わからない」が8.1% (10) であった。参加者／不参加者の別の比較を表3に示す。

配布企画不参加者（49）について

問8：「今回のAMR啓発資材配布企画に興味はありましたか」については、「興味があった」89.8% (44), 「興味なかった」10.2% (5) であった。

問9：「今回、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）」の回答状況は「同僚や上司への配慮」34.7% (17) で、次に「多忙」30.6% (15), 「近隣の医療機関医師への配慮」が28.6% (14), 「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」28.6% (14), 「自分の知識不足」20.4% (10), 「会

社の方針」18.4% (9), 「人手が少ない」12.2% (6), 「配布方法がわからない」6.1% (3), 「興味がなかった」2.0% (1), 「患者の反応」0.0% (0), 「無償だったため」0.0% (0), 「その他」10.2% (5) であった。

配布企画参加者（75）について

問10：「今回、参加を決めた理由を教えてください。（複数回答）」の回答状況（図1）は、「薬剤師として取り組まなければならないと思ったから」78.7% (59), 「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」64.0% (48), 「AMR活動に興味があったから」64.0% (48), 「小児薬物療法研究会からの依頼があったから」45.3% (34), 「配布資材を事前に確認することができたから」24.0% (18), 「AMR臨床リファレンスセンターの依頼があったから」16.0% (12), 「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」13.3% (10),

表2 アクションプランの認知度と参加者／不参加者別の比較

アクションプランの認知度	参加者75名中 各項目の選択割合（人数）	不参加者49名中 各項目の選択割合（人数）	p値
今回のAMR啓発資材配布企画の前から内容を知っていた	65.3% (49)	42.9% (21)	0.017
AMR啓発資材配布企画で内容を知った	33.3% (25)	32.7% (16)	1.000
内容は説明できないが、言葉は知っている	1.3% (1)	14.3% (7)	0.006
知らない	0.0% (0)	10.2% (5)	0.009

表3 協力依頼が配信された時の気持ちと参加者／不参加者別の比較

協力依頼が配信された時の気持ち	参加者75名中 各項目の選択割合（人数）	不参加者49名中 各項目の選択割合（人数）	p値
積極的に参加	68.0% (51)	2.0% (1)	p<0.001
配布企画の詳細がわかれば参加	28.0% (21)	61.2% (30)	p<0.001
参加できない	0% (0)	20.4% (10)	p<0.001
わからない	4.0% (3)	14.3% (7)	0.049
その他	0.0% (0)	2.0% (1)	0.395

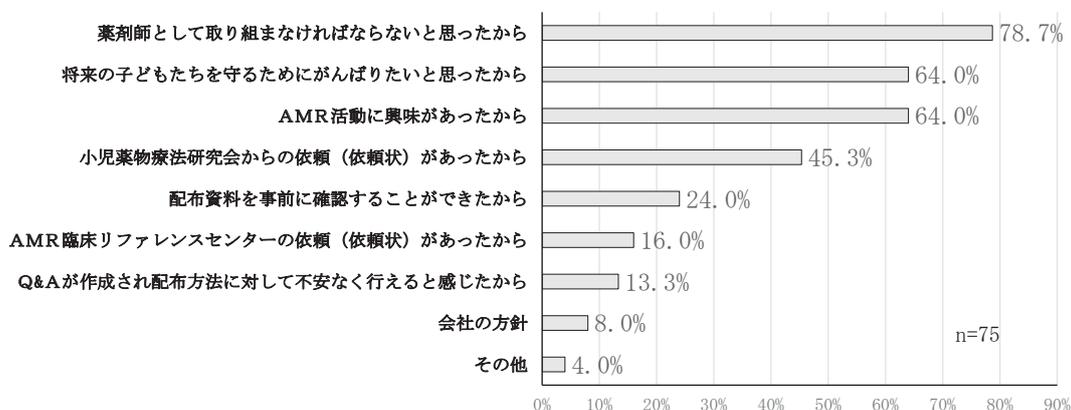


図1 「今回、参加を決めた理由を教えてください。（複数回答）」の回答状況

「会社の方針」8.0% (6), 「その他」4.0% (3) であった。
 参加を決めた理由について、継続参加者と初回参加者別の比較を表4に示す。

参加を決めた理由のうち内発的動機について、配布企画以前からアクションプランを知っていた群とそれ以外の群の比較を表5に示す。

問11: 「今回の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)」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」61.3% (46), 「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」38.7% (29), 「AMRに関する情報を収集した」26.7% (20), 「配布の前後で何も変わらなかった」16.0% (12), 「医師とAMR対策について話をした」8.0% (6), 「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」4.0% (3), 「その他」1.3% (1) であった。

考 察

1. 資材配布企画がAMR対策アクションプランの認知度を向上させる可能性

本研究におけるAMR対策アクションプランの認知度については、配布企画以前からAMR対策アクションプランの内容を知っていたのは56.5%であり、本企画でAMR対策アクションプランの内容を知ったと回答したのは33.1%であった。われわれの2020年度の調査⁷⁾では、AMR対策アクションプランの内容を配布企画の前から知っていた者は51.1%, 配布企画でAMR対策アクションプランの内容を知った者は34.3%であった。回答者が2020年度と今回で同一であれば、今回の調査ではAMR対策アクションプランの内容を配布企画以前から知っていた者の割合は85.4%となるはずだが、そうはならず56.5%にとどまっている。その理由の1つとして、2021年度に初めてアンケートに回答した者が含まれるためと考える。なお、小児薬物療法研究会の薬局薬剤師は1年

表4 参加を決めた理由と継続参加者／初回参加者別の比較

参加を決めた理由	継続参加者57名中 各項目の選択割合 (人数)	初回参加者18名中 各項目の選択割合 (人数)	p値
AMR活動に興味があったから	64.9% (37)	61.1% (11)	0.784
薬剤師として取り組まなければならないと思ったから	84.2% (48)	61.1% (11)	0.050
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	70.2% (40)	44.4% (8)	0.056
小児薬物療法研究会からの依頼 (依頼状) があったから	47.4% (27)	38.9% (7)	0.595
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	21.1% (12)	0.0% (0)	0.059
配布資材を事前に確認することができたから	24.6% (14)	22.2% (4)	1.000
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	14.0% (8)	11.1% (2)	1.000
会社の方針	8.8% (5)	5.6% (1)	1.000
その他	3.5% (2)	5.6% (1)	0.567

表5 参加を決めた内発的動機とアクションプランの認知度別の比較

啓発資材配布企画参加への 内発的動機 (複数回答)	アクションプランの内容の認知度		p 値
	前から知っていた n =49	それ以外 n =26	
2021年度 小児医療を守る使命感に☑あり	79.6% (39)	34.6% (9)	p<0.001
薬剤師としての責任感に☑あり	85.7% (42)	65.4% (17)	0.073
AMR活動への興味に☑あり	79.6% (39)	34.6% (9)	p<0.001
啓発資材配布企画参加への 内発的動機 (複数回答)	アクションプランの内容の認知度		p 値
	前から知っていた n =54	それ以外 n =27	
2020年度※ 小児医療を守る使命感に☑あり	72.2% (39)	59.3% (16)	0.313
薬剤師としての責任感に☑あり	94.4% (51)	85.2% (23)	0.214
AMR活動への興味に☑あり	70.4% (38)	44.4% (12)	0.030

※2020年度は文献⁷⁾, 8の調査における未報告データを参考値として記載する。

間で42名増加している。つまり、新たに配布企画の影響を受ける薬剤師層があり、AMR対策アクションプランの認知を促す余地が残っていると考えられる。

また、今回の配布企画への参加／不参加別にAMR対策アクションプランの認知度を比較すると、「企画以前からAMR対策アクションプランを知っていた」のは参加者の65.3%、不参加者の42.9%であり有意差がみられた。AMR対策アクションプランの内容を以前から知っていることが、参加という行動に結びつきやすいことが示され、これは2020年度の調査⁷⁾と同様の結果であった。また、配布企画に不参加であっても、32.7%の薬剤師が「配布企画で内容を知った」と回答しており、たとえ配布企画に不参加であってもAMR対策アクションプランの内容を認知する機会になったと考えられる。

2. 配布企画が促す薬剤師の行動変容

配布企画参加者自身の変化について、61.3%が「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」と回答していることから、本配布企画は、一般市民へ単に啓発資材を配布するだけでなく、薬剤師の服薬指導による患者啓発の実践につながったと考えられる。

協力依頼が配信された時の気持ちに注目すると、参加者では68.0%が「積極的に参加したい」と回答しているのに対し、不参加者では61.2%が、「配布企画の詳細がわかれば参加」と回答していた。今後、同様の配布企画を継続することで、配布企画の内容が浸透し、今回は不参加であった層が参加しやすい環境が整う可能性がある。

3. 資材配布企画によるAMR対策啓発活動への内発的動機づけ

配布企画参加者が参加を決めた理由として「薬剤師としての責任感」を選ぶ割合が78.7%と最も多く、「将来の小児医療を守る使命感」および「AMR活動への興味」が共に64.0%と続き、選択肢の中でも参加者自身の内面から湧き上がる内発的動機を選択する割合が高かった。これらの内発的動機について、2020年度と2021年度の配布企画に参加した「継続参加者」と、2021年度に初めて参加した「初参加者」とを区別して、比較した結果では、3つの内発的動機を選択する割合は、継続参加者で高い傾向はみられたが、有意差はなかった（表4）。

しかし、内発的動機を選択割合を、アクションプランを以前から知っていた群とそれ以外の群に分けて比較すると、「小児医療を守る使命感」と「AMR活動への興味」を選択する割合が、アクションプランを以前から知っていた群で有意に高かった（表5）。参考値として掲載した2020年度のデータでは、「小児医療を守る使命感」について有意差は認められていない。また、2020年度の調査⁷⁾と同様に、不参加者が配布企画へ参加しなかった・

できなかった理由は、同僚や上司・近隣の医療機関等・周囲への配慮や多忙の外発的要因の選択割合が高く、また、不参加者の89.8%は配布企画に興味があったと回答している。つまり、配布企画自体に不参加でも、配布企画とその後の調査や結果のフィードバックによって「小児医療を守る使命感」が醸成された可能性がある。

三浦らの薬局薬剤師545名に対する研究⁹⁾では、AMRという言葉は93.4%の薬剤師に認識されていたが、具体的なAMR対策を講じた経験をもつ薬剤師の割合は8.1%であった。加藤らの薬局薬剤師44名に対する研究¹⁰⁾では、AMRという言葉は93.2%、『AMR対策アクションプラン』という言葉は43.2%で認識されており、AMR対策の患者向け啓発用資材の認知度は27.3%であったが、実際に資材を活用した経験をもつ薬剤師の割合は9%であった。これらの先行研究から筆者らは、薬局薬剤師がAMRに関する言葉や啓発資材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つかず、実際の行動に結びつくには別の要因が関係していると考えていた⁷⁾。

本研究は、「小児医療を守る使命感」の醸成が小児薬物療法研究会の薬局薬剤師に行動変容をもたらす内発的動機付けとなる可能性が示されたものと考えられる。

研究限界

本配布企画への参加薬局は、全国約6万薬局の1%にも満たない数である。サンプル数が小さいため、本当は意味のある変化でも有意差を検出できていない可能性はある。しかし、AMR対策活動を通じて薬剤師の意識が変わることで、患者教育および啓発が浸透する可能性は示された。

また、AMR対策活動の阻害要因として挙げられた、医療機関への配慮、会社の方針、そして同僚や上司への配慮については、研究会の枠組みを超えた取り組みも必要である。厚生労働省の「令和4年度 薬剤師の資質向上等に資する研修事業」では重要分野としてAMR対策が掲げられた¹¹⁾。筆者らの研究結果が研修に活用され、一般市民への啓発効果が評価される展開を望んでいる。

結 論

小児薬物療法研究会で配布企画を継続する意義とは、配布企画をきっかけに、AMR活動への興味や小児医療を守る使命感が伝わり醸成されることであり、薬剤師の服薬指導を介した日頃からのAMR対策啓発の実践を促し、一般市民だけでなく常に新たな薬剤師層への啓発に繋がる可能性があるというのが本研究で得られた結論である。

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, スタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

また, 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厚く御礼申し上げます。

著者役割

大山かがりは, 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, 遠藤美緒, 大黒幸恵, 鈴木康大, 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) 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. 平成28年4月5日. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakuju-uhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf3 (accessed 2020-09-22)]
- 2) 湯浅 晃, 吉田昌生, 俵木保典. 日本と欧米の抗菌薬開発の状況と課題. 政策研ニュース 2022; 65: 1-11. [https://www.jpma.or.jp/opir/news/065/65_1.pdf (accessed 2022-01-15)]
- 3) 岩田 敏, 野村伸彦, 尾内一信. Tosufloxacinの小児用キノロンとしての発売10年を振り返って. 診療と新薬 2020; 57: 971-978.

- 4) 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.ncchd.go.jp/center/activity/amr/antibacterial_drug_guidance.pdf (accessed 2022-01-15)]
- 5) 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.
- 6) 村木優一, 前田真之, 冢瀬 諒, 他. 日本で初めて明らかとなった全国の薬局から収集した調剤情報に基づく抗菌薬使用動向とその影響因子の探索. [https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/activities/20221107-02.pdf (accessed 2022-01-15)]
- 7) 大黒幸恵, 川名三知代, 三浦哲也, 他. 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. 日小児臨床薬理学会誌 2022; 35: 56-63.
- 8) 遠藤美緒, 中井 啓, 江藤不二子, 他. 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. 日小児臨床薬理学会誌 2022; 35: 64-71.
- 9) 三浦哲也, 中原靖明, 山本晃之, 他. 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.
- 10) 加藤 湊, 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.
- 11) 厚生労働省. 令和4年度 薬剤師の資質向上等に資する研修事業実施法人公募要領. [https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001002003.pdf (accessed 2022-01-15)]

[原 著]

三重県下の保険薬局における 小児在宅医療の受け入れに関する実態調査

中川 裕司^{1,2)}, 小西 友美³⁾, 山本 高範³⁾, 小林 竜也⁴⁾,
佐藤 賛治³⁾, 加藤 秀雄²⁾, 岩本 卓也²⁾

- 1) 一志調剤薬局・高野店
- 2) 三重大学大学院医学系研究科臨床薬剤学
- 3) 国立病院機構三重中央医療センター薬剤部
- 4) 三重県薬剤師会会営久居調剤薬局

Questionnaire survey on acceptance of home care medicine
for children at community pharmacies in Mie Prefecture

Yuji Nakagawa^{1,2)}, Tomomi Konishi³⁾, Takanori Yamamoto³⁾, Tatsuya Kobayashi⁴⁾,
Yoshiharu Sato³⁾, Hideo Kato²⁾ and Takuya Iwamoto²⁾

- 1) Ichishi Dispensing Pharmacy Takano Store
- 2) Department of Clinical Pharmaceutics, Division of Clinical Medical Science, Mie University Graduate School of Medicine
- 3) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center
- 4) Mie Prefectural Pharmaceutical Association Hisai Dispensing Pharmacy

要旨

医療の高度化により小児在宅医療へのニーズが増加している。しかし、小児在宅医療の保険薬局（以下、薬局）での受け入れ状況には地域偏在性があり、三重県では成人に比べて普及していない。本研究では、三重県下の薬局における小児在宅医療の受け入れの現状を把握するために、薬局を対象にアンケート調査を実施した。その結果、薬局全体の91.9%で小児在宅医療の受け入れが困難と感じていた。小児在宅医療の経験のある薬局では、経験のない薬局と比較して退院時カンファレンスへ積極的に参加する施設が有意に多く、カンファレンスで提供される患児の疾患の情報が有益であるとの回答であった。小児在宅医療の経験がある薬局の95%において、成人と小児の在宅医療に相違点があると感じており、患児の疾患が特殊であるとの回答が52.3%を占めた。今後の小児在宅医療の推進には、学習機会の提供や、病院薬剤師との薬業連携の充実を図ることが重要であると考えられた。

キーワード：薬局薬剤師、訪問薬剤管理指導、医療的ケア児

緒言

わが国は少子高齢化が急激に進行している。国立研究開発法人国立成育医療研究センター（東京都世田谷区）が開催した小児在宅医療に関する人材養成講習会¹⁾によると、2016年の65歳以上の高齢化率は26.7%であり、2065年には38.0%になると予想されている。一方、少子化は進行しているものの、医療の高度化により、日常生活および社会生活を営むために恒常的に医療的ケア（人工呼吸器による呼吸管理、喀痰吸引、その他の医療行為）を受けることが必要である医療的ケア児の急性期治療後の受け入れ先不足という問題に直面し、小児在宅医療のニーズが増加している^{2,3)}。そして、小児在宅医療を受けている患者数および医療的ケアを必要とする在宅の15歳以下の小児は48,360人以上であると推測されている⁴⁾。しかし、この小児在宅医療の増加に対して、小児在宅医療を受け入れている診療所や薬局などの医療提供施設は少なく、地域偏在性もある⁵⁾。また、高齢者の在宅医療と比較して、医療的ケア児が在宅生活を送るうえで、小児を訪問する医師が少ないことや高度医療機関の医師が主治医として外来受診で院外処方せんが発行されることなど、小児在宅医療特有の課題が山積している⁶⁾。とくに三重県においては、小児の訪問薬剤管理指導は成人に比べて普及しておらず、医療機関から薬局へ小児在宅訪

問を依頼する際、多くの薬局では小児患者の受け入れ経験がなく、紹介元の医療機関においても、小児在宅医療の導入対象や方法はさまざまである。現在、成人に対する在宅医療において、薬剤師の介入による成果を明らかにする研究が進められている。恩田らは薬剤師による在宅患者訪問が有害事象の発見に繋がり、原因薬剤の減薬・中止、あるいは薬剤の変更により全有害事象の88.1%が改善され、処方適正化に寄与したと報告している⁷⁾。また別の報告では、訪問薬剤師の業務が残薬解消に繋がり医療経済に貢献することを示している⁸⁾。しかし、医師や看護師が中心となっている小児在宅医療に関しては、今後、薬局薬剤師も積極的に関わることが望まれてはいるが、現時点では一部の薬局薬剤師による業務であるにすぎない⁹⁾。そこで、本調査では、小児在宅医療の受け入れを促進するために、三重県下の薬局における小児在宅医療の受け入れに関する現状把握を行った。

方 法

1. アンケート調査

本研究は、三重県薬剤師会における会員薬局778施設のうち、東海北陸厚生局へ在宅患者訪問薬剤管理指導料を届出している薬局728施設の薬剤師を対象とした。調査期間は2022年7月26日から8月31日とした。三重県薬剤師会のホームページ上および案内文書には、本調査の目的および内容を公表し、アンケートの回答をもって本研究への同意が得られたものとする旨、自由意思による同意、研究への参加を断っても不利益は生じないことを明記した。アンケートはGoogleフォームを用いたWEBアンケート方式を用いた。アンケート内容については、施設の基本情報、小児の訪問薬剤管理指導に関わった経験（以下、小児在宅の経験）の有無による小児在宅医療に対する意識、成人と小児の別にかかわらず当該薬局の在宅医療における薬薬連携の実施状況、小児在宅の経験のある薬局における成人および小児への訪問薬剤管理指導の業務状況とし、回答方法は選択式および記述式を併用した（表1）。回答は無記名とした。回答数は1施設1回答となるように集計し、「複数選択可」の設問にて自由記載欄へ入力された意見のうち、1施設でのみしか得られていない内容については「その他」として合計した。

2. 統計処理

2022年5月時点において、東海北陸厚生局へ在宅患者訪問薬剤管理指導料を届出している薬局は728施設であった。母集団728施設（薬局）に対して、回収比率50%、信頼度95%、許容誤差5%とした場合、必要サンプルサイズは $n=252$ と算出された。

2群間の割合の比較にはPearsonのカイ2乗検定、分割表に5以下の数値が含まれる場合はFisherの直接確率法

を用いた。統計解析はJMP, version 10.0 (SAS, Tokyo, Japan) で行い、有意水準は5%とした。

3. 倫理的配慮

本研究は、一般社団法人三重県薬剤師会倫理審査委員会の承認を得て実施した。

(管理番号：倫審2022-1)

結 果

1. 回答施設の基本情報

276施設から回答が得られ、アンケートの回収率は37.9% (276/728) であった。回答施設の基本情報を表2に示す。回答施設の基本情報として、認定薬局に該当しない施設が79.7%を占めており、次いで地域連携薬局、健康サポート薬局、専門医療機関連携薬局の順であった。立地条件については、クリニック前の門前薬局が68.1%と最も多かった。直近1ヵ月あたりの処方箋受付回数は「1000回以上2000回未満」が36.6%と最も多く、次いで「500回以上1000回未満」が35.1%であり、2000回未満の薬局が全体の94.6%を占めていた。薬局に勤務する薬剤師数は、1-2名および3-6名の施設が71.0%および23.6%であった。日常的に小児科の処方箋を応需した経験がある薬剤師が在籍している施設の割合は全体の56.5%であった。「小児・成人問わずに訪問薬剤管理指導に関わった経験があるか」の質問に対して、70% (193施設) は経験があると回答し、そのうち小児の訪問薬剤管理指導に関わった経験がある薬局は23% (44施設) であった。小児の訪問薬剤管理指導に関わった経験がある薬局は、全体の15.9% (44/276施設) であった。

2. 小児在宅医療に対する意識

「小児患者の訪問薬剤管理指導を受けることに関して成人の場合と比較してどのように感じるか」という質問に対して、小児在宅医療の経験の有無にかかわらず、「とても難しい」「やや難しい」と回答した薬局が全体の91.9%を占めた（小児在宅医療の経験がある薬局、88.0%；小児在宅医療の経験がない薬局、91.9%）。また、小児の訪問薬剤管理指導を受けることに関して、小児在宅医療の経験がある薬局では、「積極的に受ける」「依頼があれば受ける」との前向きな回答が75%と多く認められたが、小児在宅医療の経験がない薬局では、「状況に応じて判断する」「受け入れたいが、自信がないため、受け入れを断る」「受け入れる予定はない」との後ろ向きな回答が62.9%と多く認められた（図1）。「小児の訪問薬剤管理指導に取り組みにあたって、何を課題や障壁と考えているか」という質問に対しては、両群ともに「課題はない」との回答はわずかであった（小児在宅医療の経験がある薬局、2.3%；小児在宅医療の経験がない薬局、0.7%）。とくに両群ともに、「小児特有の疾患に対

表1 本研究でのアンケート内容（一部省略）

【小児在宅医療に対する意識】

- 小児患者の訪問薬剤管理指導を受けることに関して、成人の場合と比較してどのように感じるか回答してください
とても簡単、やや簡単、同じ、やや難しい、とても難しい
- 小児の訪問薬剤管理指導を受けることに関して、どのような意識を持っていますか
積極的に受ける、依頼があれば受ける、状況に応じて判断する、受け入れたいが、自信がないため、受け入れを断る、受け入れる予定はない
- 小児の訪問薬剤管理指導に取り組むにあたって、何を課題や障壁と考えているか（複数回答）
課題はない、小児特有の疾患に対する知識や経験の不足、薬剤師の人員の不足、採算性がとれない、小児在宅の依頼要請がない、無菌調製設備がない（利用し難い）、制度や仕組みがよくわからない、患児宅へ入り難い、保護者との関係がうまくいか不安、退院時カンファレンスでディスカッションできる自信がない、患者家族や他職種等からの薬剤師職能への理解不足、参画したいが取っ掛かり（窓口）がわからない、その他
- 薬局薬剤師にとって小児在宅医療の促進に重要なものは何があると考えているか（複数回答可）
訪問診療する医師が増える、小児在宅医療に関する勉強会や講演会がある、他職種が交流できる（一緒に勉強できる）機会がある、薬剤師の人員の確保、他の薬局と協力できる（サポート体制が出来る）、注射薬などの無菌調製を委託できる、小児在宅ケアコーディネーターの確立、薬剤師自身の小児在宅医療への理解、在宅医療に必要な医療機器の取り扱い（管理・供給）が容易になる、在宅・介護関連の報酬の改善、小児在宅開始にあたり具体的なアドバイスしてくれる人がいる、その他

【在宅医療に対する業業連携の実施状況】

- 在宅移行時の退院前カンファレンスへの参加状況について回答してください
積極的に参加する、勤務時間的に余裕があれば参加する、勤務状況や患者の状態に応じて判断する、参加しない
- 退院前カンファレンスから初回外来（院外処方箋応需）までの間に、患者宅へ訪問を行っているか回答してください
はい、いいえ
- 退院前カンファレンスから初回外来までの間に、患者・家族や他の医療従事者から相談を受けたことがあるか回答してください
はい、いいえ
- 3で「はい」と回答された方にお尋ねします。誰からの相談であったか回答してください（複数回答可）
患者家族、訪問看護師、往診医、保健師などの行政職員、病院薬剤師、ケアマネジャー、ヘルパー、その他
- 主な相談内容について回答してください。（複数回答可）
薬の処方内容について、薬の管理方法について、患者の体調について、薬剤師の訪問頻度について、その他
- 退院前カンファレンスで提供された情報で役に立った情報について回答してください（複数回答可）
患児の疾患についての情報、家族背景、処方薬の内容（内服薬の管理方法）、調剤上の工夫、臨床検査値などの客観的情報、在宅に関わる他の医療従事者の連絡先、その他

【小児の在宅経験のある薬局における訪問薬剤管理指導の業務状況】

- 訪問薬剤管理指導を行う上で、成人と小児の相違点はあると感じるか回答してください
ある、ない
- 1で「ある」と回答された方へお伺いします。最も違う点を一つ回答してください
患児の疾患が特殊である（日常診療で馴染みがない）、成人と臨床検査値の評価方法が異なる、どのような業務を行ったら良いかわからない、患児だけでなく家族とのコミュニケーションが必要である、他職種がどのような介入を行うかわからない、その他

成人および小児への訪問薬剤管理指導の状況についてお聞かせください

- 小児の訪問薬剤管理指導時に行っている業務について回答してください（複数回答可）
内服状況や残薬状況の確認、薬効の評価および副作用の確認、調剤方法の検討、医療材料などの供給、患児の状況変化の確認、家族の負担状況の確認、家族のメンタルケア、薬にかかわる相談応需、薬以外にかかわる相談応需、他の医療従事者との連携、その他
- 患児・家族に問題があると判断した時、対応について回答してください（複数回答可）
受診を促す、行政に連絡、訪問看護師と情報共有する、主治医・往診医と情報共有する、病院薬剤師と情報共有する、その他
- 患児の訪問薬剤管理指導を行う上で主に情報交換をしているスタッフを回答してください（複数回答可）
訪問看護師、主治医、往診医、病院薬剤師、保健師などの行政職員、ケアマネジャー（成人のみ）、ヘルパー、その他

表2 アンケートに回答した保険薬局の背景

設問	選択肢	施設数 割合 ^{b)}	
		(n)	(%)
認定薬局 ^{a)}	健康サポート薬局	34	12.3
	地域連携薬局	38	13.8
	専門医療機関関連薬局	4	1.4
	該当しない	220	79.7
立地条件	個人診療所前	188	68.1
	大学病院・総合病院の前	23	8.3
	中小病院 (200床未満) 前	14	5.1
	メディカルモール内	8	2.9
	ショッピングセンター内	3	1.1
	面分業	39	14.1
	病院敷地内	1	0.4
処方箋受付回数 (直近 1 カ月)	500 回未満	35	12.7
	500 回以上 1000 回未満	97	35.1
	1000 回以上 2000 回未満	101	36.6
	2000 回以上 3000 回未満	30	10.9
	3000 回以上 4000 回未満	6	2.2
	4000 回以上	7	2.5
薬局で勤務する薬剤師数 (常勤換算)	1 名以上 3 名未満	196	71
	3 名以上 6 名未満	65	23.6
	6 名以上	15	5.4
日常的に小児科処方箋の応需経験のある薬剤師の在籍	在籍している	156	56.5
	在籍していない	120	43.5
薬局にて小児・成人問わずに	経験がある	193	70
訪問薬剤管理指導に関わった経験があるか	経験がない	83	30
薬局において小児の訪問薬剤管理指導に関わった経験があるか	経験がある	44	22.8
	経験がない	149	77.2

a) 複数回答可

b) (各回答数/回答全施設数) × 100

する知識や経験の不足」といった知識・技能に起因する回答が最も多く認められた。また、小児在宅医療の経験がない薬局では、「小児在宅医療の依頼要請がない」「無菌調製設備がない」などの環境因子に関する回答が多く認められた (図2)。「薬局薬剤師にとって小児在宅の促進に重要なものは何か」という質問に対して、小児在宅医療の経験の有無にかかわらず、「小児在宅医療に関する勉強会や講演会がある」との回答が最も多く認められた。また、小児在宅医療の経験がない薬局では、「薬剤師自身の小児在宅医療への理解」「小児在宅開始にあたり具体的なアドバイスをしてくれる人がいる」「薬剤師の人員の確保」「在宅医療に必要な医療機器の取り扱いが容易になる」「注射薬などの無菌調製を委託できる」

などの回答が多く認められた (図3)。

3. 在宅医療に対する薬業連携の実施状況

小児在宅医療の経験がある薬局と経験がない薬局における在宅医療に対する薬業連携の実施状況を比較した結果を表3に示す。在宅移行時の退院時カンファレンスへの参加状況について、小児在宅医療の経験がある薬局では「積極的に参加する」との前向きな回答が有意に多く、小児在宅医療の経験がない薬局では「勤務状況や患者の状態に応じて判断する」「参加しない」との後ろ向きな回答が有意に多かった。退院時カンファレンスから初回外来までの間に患者宅へ訪問を行っている割合は、小児在宅医療の経験がある薬局で26.2%、小児在宅の経験が

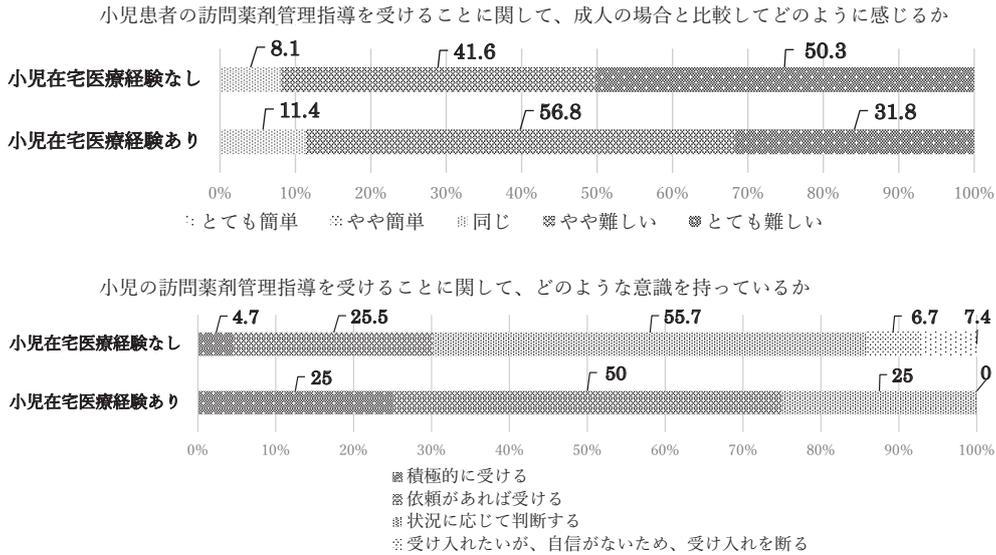


図1 小児在宅医療の応需に対する薬局の意識

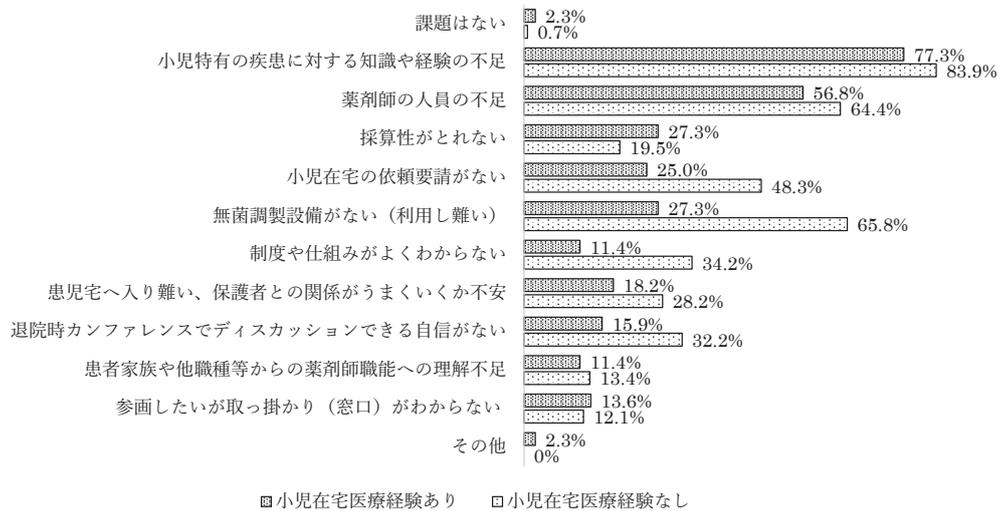


図2 小児の訪問薬剤管理指導に取り組むにあたって、何を課題や障壁と考えているか(複数回答可)

ない薬局で11.3%であり、多くの薬局は初回外来までの間に訪問を実施できていない状況であった。また、退院前カンファレンスから初回外来までの間に、患者・家族や他の医療従事者から相談を受けたことがある割合は、小児在宅医療の経験がある薬局で40.5%、小児在宅医療の経験がない薬局で24.2%であった。主な相談応需の相手として、小児在宅医療の経験がある薬局では「病院薬剤師」との回答が最も多く、小児在宅医療の経験がない薬局では「ケアマネジャー」からの回答が最も多く認められた。相談応需の相手として、患者・家族、訪問看護師、往診医などの回答割合は、小児在宅医療の経験の有無にかかわらず同程度であった。また、主な相談内容については両群ともに「薬の処方内容について」「薬の管理方法について」と薬剤に関する内容が最も多く認めら

れた。退院前カンファレンスで提供された情報で役に立った情報については、「患児の疾患についての情報」「家族背景」「処方薬の内容(内服薬の管理方法)」「調剤上の工夫」について、両群ともに50%を超えていた。

4. 小児在宅の経験がある薬局における訪問薬剤管理指導の業務状況

小児在宅医療の経験がある薬局(44施設)のうち、95%(42施設)が「成人と小児との相違点があると感じている」と回答した。相違点として「患児の疾患が特殊である」との回答が52.3%と最も多く認められ、「患児だけでなく家族とのコミュニケーションが必要である」と合わせると全体の90.4%を占めた(図4)。小児在宅医療の経験がある薬局において、小児および成人に対する

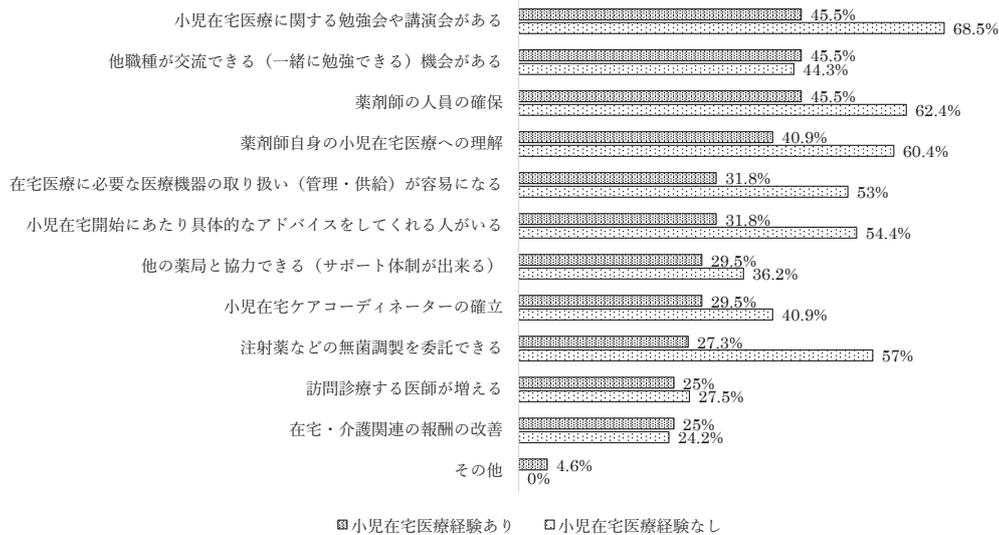


図3 薬局薬剤師にとって小児在宅医療の促進に重要なものは何があると考えているか（複数回答可）

表3 小児在宅医療の経験の有無における在宅医療に対する薬業連携の実施状況

	小児在宅医療の経験あり		p value
	n=44 (%)	n=149 (%)	
在宅移行時の退院前カンファレンスへの参加状況について回答してください			
積極的に参加する	22 (50.0)	24 (16.7)	*<0.001 ^{a)}
勤務時間的に余裕があれば参加する	15 (34.1)	37 (25.7)	0.306 ^{a)}
勤務状況や患者の状態に応じて判断する	5 (11.4)	58 (40.3)	*<0.001 ^{b)}
参加しない	2 (4.5)	25 (17.4)	*0.047 ^{b)}
退院前カンファレンスから初回外来（院外処方箋応需）までの間に、患者宅へ訪問を行っているか回答してください	n=42 (%)	n=124 (%)	
はい	11 (26.2)	14 (11.3)	*0.037 ^{a)}
いいえ	31 (73.8)	110 (88.7)	
退院前カンファレンスから初回外来までの間に、患者・家族や他の医療従事者から相談を受けたことがあるか回答してください	n=42 (%)	n=124 (%)	
はい	17 (40.5)	30 (24.2)	*0.067 ^{a)}
いいえ	24 (69.5)	94 (75.8)	
前の問いで「はい」と回答された方にお尋ねします	n=17 (%)	n=30 (%)	
誰からの相談であったか回答してください（複数回答可）			
患者家族	6 (35.3)	10 (33.3)	1.000 ^{a)}
訪問看護師	6 (35.3)	9 (30.0)	0.961 ^{a)}
往診医	6 (35.3)	9 (30.0)	0.961 ^{a)}
保健師などの行政職員	0 (0)	2 (6.7)	0.528 ^{b)}
病院薬剤師	8 (47.1)	3 (10.0)	*0.009 ^{b)}
ケアマネジャー	1 (5.9)	21 (70.0)	*<0.001 ^{b)}
その他	0 (0)	3 (10.0)	0.292 ^{b)}
主な相談内容について回答してください（複数回答可）	n=17 (%)	n=30 (%)	
薬の処方内容について	13 (76.5)	19 (61.3)	0.292 ^{a)}
薬の管理方法について	13 (76.5)	27 (87.1)	0.235 ^{a)}
患者の体調について	4 (23.5)	7 (22.6)	1.000 ^{b)}
薬剤師の訪問頻度について	6 (35.3)	20 (64.5)	*0.076 ^{a)}
その他	0 (0)	1 (3.2)	1.000 ^{b)}
退院前カンファレンスで提供された情報で役に立った情報について（複数回答可）	n=42 (%)	n=124 (%)	
患児の疾患についての情報	36 (85.7)	78 (62.9)	*0.010 ^{a)}
家族背景	33 (78.6)	65 (52.4)	*0.005 ^{a)}
処方薬の内容（内服薬の管理方法）	33 (78.6)	70 (56.5)	*0.017 ^{a)}
調剤上の工夫	30 (71.4)	65 (52.4)	*0.048 ^{a)}
臨床検査値などの客観的情報	17 (40.5)	40 (32.3)	0.435 ^{a)}
在宅に関わる他の医療従事者の連絡先	25 (59.5)	52 (41.9)	0.072 ^{a)}
その他	5 (12.0)	24 (19.2)	0.350 ^{b)}

a) カイ二乗検定. b) Fisher の正確確率検定. *: 有意差あり.

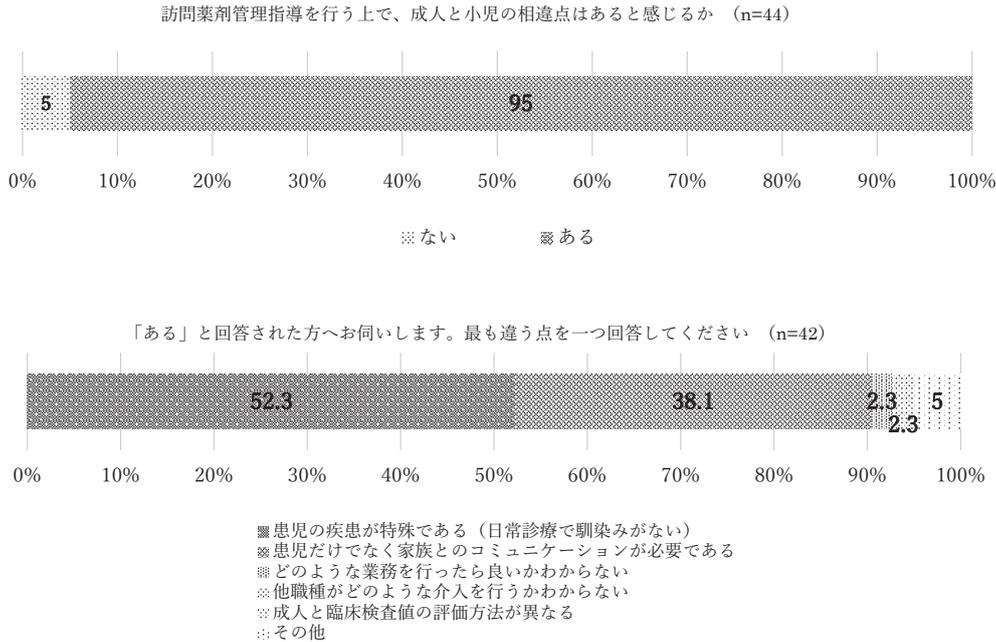


図4 小児在宅医療の経験のある薬局における成人在宅医療と小児在宅医療に対する意識の相違点

訪問薬剤管理指導の実施状況について比較した結果を表4に示す。患者の訪問薬剤管理指導時に行っている業務について、成人・小児を問わず、「内服状況や残薬状況の確認」「薬効の評価および副作用の確認」といった薬剤に関する回答が最も多く認められた。一方、小児に対しては「医療材料などの供給」「家族の負担軽減の確認」といった衛生材料に関する回答や家族に関する回答も多く認められ、同質問における成人の回答と比較して2倍以上の回答割合であった。また、成人においては小児と比較して「他の医療従事者との連携」との回答が有意に多く認められた。患児・家族に問題があると判断した時の対応について、両群ともに「受診を促す」「訪問看護師と情報共有する」「主治医または往診医と情報共有する」との回答が多く認められた。小児に対しては「病院薬剤師と情報共有する」という回答は認められなかったが、患者の訪問薬剤管理指導を行ううえで主に情報交換をしているスタッフとして、小児では「病院薬剤師」との回答が成人と比較して有意に多く認められた。そして、同質問に対しては両群ともに「訪問看護師」および「主治医」との回答が多く、患者・家族に問題があると判断した時の対応に関する質問への回答と同様の傾向が認められた。さらに、成人においては「ケアマネジャー」との回答が68.2%と最多であった。

考察

昨今、薬剤師の人員不足により積極的な在宅医療への参画は困難な状況であるとされている¹⁰⁾。本研究において、在宅医療に関わった経験がある薬局は全体の70%で

あったが、小児在宅医療に関わった経験がある薬局は全体の15.9%であり、先行研究⁹⁾の8.5%と比較して高い割合であった(表2)。これはアンケートの回収率や地域偏在、機能偏在、規模偏在など複合的な要因が関係している可能性がある。しかし、依然として小児在宅医療の経験がある薬局の割合は低く、今後は薬局単位のみならず地域単位で小児在宅医療へ対応可能な薬局数の増加を図り、地域で包括的に受け入れ体制の充実を図ることが重要であると考えられた。

また、本研究において、小児在宅医療の経験の有無にかかわらず、全体の88%以上の薬局は小児在宅医療の受け入れに対して困難と感じていることが明らかとなった(図1)。通常の成人在宅の業務内容に加えて、医療的ケア児の多くは薬剤の経管投与が必要であり、錠剤の粉碎や脱カプセルなど手間がかかるといった調剤の複雑性や、近年は小児薬物療法に関するエビデンスが不足していることが報告されていることから^{11,12)}、小児薬物療法において高度な薬学的知識が求められること、時には中心静脈栄養の無菌調製に対応するために設備面の充実が必要なことなどが、その要因として考えられた。一方で、小児在宅医療の経験がある薬局では、小児在宅医療の受け入れに対して積極的な回答が多く、小児在宅医療を経験することで、複雑な調剤方法の把握や知識面の向上につながり、小児在宅医療の受け入れに対する困難感が軽減していると推察された。小児在宅医療に関する課題や障壁としては、ほとんどの薬局において「小児特有の疾患に対する知識や経験の不足」といった知識・技能に関する回答が最も多く、小児在宅医療の促進に重要なもの

表4 小児在宅医療の経験のある薬局における小児・成人に対する訪問薬剤管理指導の実施状況

	小児に対する 訪問薬剤管理指導 n=44 (%)	成人に対する 訪問薬剤管理指導 n=44 (%)	p value
患者の訪問薬剤管理指導時に行っている業務について 回答してください (複数回答可)			
内服状況や残薬状況の確認	41 (93.2)	40 (90.9)	1.000 ^{b)}
薬効の評価および副作用の確認	35 (79.5)	37 (77.3)	0.580 ^{a)}
調剤方法の検討	20 (45.5)	19 (43.2)	0.830 ^{a)}
医療材料などの供給	10 (22.7)	6 (13.6)	0.269 ^{a)}
患者の状況変化の確認	36 (81.8)	35 (79.5)	0.787 ^{a)}
家族の負担状況の確認	25 (56.8)	11 (25.0)	*0.002 ^{a)}
家族のメンタルケア	8 (18.2)	11 (25.0)	0.437 ^{a)}
薬にかかわる相談応需	29 (65.9)	28 (63.6)	0.828 ^{a)}
薬以外にかかわる相談応需	17 (38.6)	23 (52.3)	0.199 ^{a)}
他の医療従事者との連携	1 (2.3)	21 (47.7)	*<0.001 ^{b)}
その他	1 (2.3)	5 (11.5)	0.202 ^{b)}
患児・家族に問題があると判断した時、対応について 回答してください (複数回答可)			
受診を促す	19 (43.2)	20 (45.5)	0.830 ^{a)}
行政に連絡する	2 (4.5)	2 (4.5)	1.000 ^{b)}
訪問看護師と情報共有する	17 (38.6)	18 (40.9)	0.828 ^{a)}
主治医または往診医と情報共有する	37 (84.1)	37 (84.1)	1.000 ^{a)}
病院薬剤師と情報共有する	0 (0)	5 (11.4)	0.055 ^{b)}
その他	1 (2.3)	7 (16.1)	0.058 ^{b)}
患者の訪問薬剤管理指導を行う上で主に情報交換をしている スタッフについて回答してください (複数回答可)			
訪問看護師	21 (47.7)	18 (40.9)	0.520 ^{a)}
主治医	30 (68.2)	27 (61.4)	0.503 ^{a)}
往診医	14 (31.8)	18 (40.9)	0.375 ^{a)}
病院薬剤師	17 (38.6)	4 (9.1)	*0.002 ^{b)}
保健師などの行政職員	2 (4.5)	0 (0)	
ケアマネジャー (介護支援専門員)	-	30 (68.2)	-
ヘルパー (訪問介護員)	-	10 (22.7)	-
その他	0 (0)	4 (9.2)	0.494 ^{b)}

a) カイ二乗検定. b) Fisher の正確確率検定. *: 有意差あり.

への回答でも同様の傾向が認められた。したがって、薬局において小児特有の疾患を学習する機会が少ないことが小児在宅医療に対する困難感を助長している可能性がある。とくに小児在宅医療の経験のない薬局では、「薬剤師の人員の確保」「在宅医療に必要な医療機器の取り扱いが容易になる」「注射薬などの無菌調製を委託できる」などの環境因子に関する回答も多く、医療材料など小児在宅医療特有の医療機器を学習する機会も不十分である可能性がある。そのため、今後薬局においては、小児在宅医療における経験や知識の充実を促すことが重要であり、地域の薬剤師会が中心となり小児在宅医療に特化した学習機会の提供や、環境因子の改善策として無菌調製などの設備面における環境整備に取り組んでいく必要があると考えられた。

在宅医療に対する薬業連携の実施状況として、小児在宅医療に係わる職種は多岐にわたり、医療以外に福祉・教育など幅広い職種間の連携体制の構築が必要である¹³⁾。また小児在宅医療において薬剤師は、服薬状況の確認や副作用の評価、調剤方法の検討などに加えて、小

児特有のものとして、複雑な処方や経管投与の指示等に対して、調剤時に工夫を施し薬剤の経管通過の可否の判断や輸液の無菌調製を行う等¹⁴⁾、薬学的な観点からの貢献が可能と考えられた。本研究において、小児在宅医療の経験のある薬局では、経験のない薬局と比較して在宅移行時の退院時カンファレンスへ積極的に参加するといった回答が有意に多く認められた。成人と小児を問わない質問であったが、小児在宅医療の経験がない薬局では、退院時カンファレンスの重要性への理解が不十分である可能性がある。また、勤務状況的に薬剤師の人員が不足していることや、多職種と協議できる自信がないなど、積極的に参加ができない環境要因がある可能性がある。今後は退院時カンファレンスへ積極的に参加し、薬剤師の職能を発揮することで多職種連携の充実を図ることが重要であると考えられた。また本研究において、退院時カンファレンスから初回外来までに薬局の事前訪問の割合は低かった。本来は患児の病態把握や退院時処方の確認などシームレスな介入が求められるが、薬局では外来処方しなければ訪問薬剤管理指導料が算定できず採

算性が確保できないことが問題としてある。同様に、初回外来までの間に他職種からの相談応需の割合も低かった。しかし、相談応需の割合は、事前訪問の割合と比較すると2倍程度高く、相談内容としては薬に関する内容が最多であった。薬剤師の在宅緩和ケア参画に関する意識調査¹⁵⁾では、医療職の約8割が薬に関する相談相手として薬剤師を必要としており、とくに看護師は薬剤師に相談する頻度が高かったと報告されている。この結果から、初回外来までの間においても薬剤師が積極的に介入することで、薬に関する諸問題の解消へ寄与できると推察される。薬局からの相談応需の相手についての回答として、小児在宅医療の経験がある薬局では病院薬剤師が最多であり、小児在宅医療の経験がない薬局では、介護保険制度において、要支援または要介護と認定された人が、適切な介護サービスを受けられるように、介護サービス計画（ケアプラン）の作成やサービス事業者との調整を行うケアマネジャーが最多であった。とくに、小児患者では介護保険が適用されないためケアマネジャーが存在せず¹⁶⁾、ケアマネジャーに相当するコーディネーターも十分に確立していない。そのため、小児患者においては病院薬剤師が情報共有の窓口として重要な役割を果たしていると推察された。退院前カンファレンスで提供された情報の有益性に関する結果から、薬局薬剤師が小児在宅医療へ介入する際には、薬剤に関する情報のみならず、患児の疾患や家族背景も有用な情報源となっていることが明らかとなった。

小児在宅の経験がある薬局において、訪問薬剤管理指導を行ううえで成人と小児の相違点があると回答した薬局は95%を占めていた（図4）。相違点としては、小児の疾患の特殊性および患児・家族とのコミュニケーションの必要性が全体の90.4%を占めた（図4）。既報においても、小児在宅医療では患児と継続的に関わるうえで、疾患の特殊性に加えて発達過程を加味した薬剤管理が必要であり¹⁷⁾、小児・家族とのコミュニケーションにおいて、小児科外来での対応以上に、薬だけではなく、保護者に寄り添った支援が求められると報告されている¹⁸⁾。また、小児に対する訪問管理指導時の対応については、患児や家族に問題があると判断した場合、病院薬剤師と情報共有するとの回答はなかったが、訪問薬剤管理指導を実施するうえで38.6%が主に病院薬剤師と情報共有を行っているとは回答していた（表4）。緊急時の対応については、日常的に患者宅へ訪問を行っている職種との情報共有を優先的に実施していると考えられた。一方、病院薬剤師は入院期間中の薬剤管理指導にて患児や家族の状態や治療方針などを他職種と情報共有する機会が多いことから、薬局薬剤師は訪問薬剤管理指導において、入院期間中の患児の様子や薬剤の管理状況等について、主に病院薬剤師と情報共有を図っていると推察された。

本研究の限界として、アンケートの回収率が37.9%で

あり、得られた結果やそれらに基づく考察は、三重県内の保健薬局薬剤師全体の認識や意識を反映しているとは限らないことが挙げられる。

結 論

本研究において、多くの薬局は小児在宅医療の経験の有無にかかわらず、小児在宅医療の受け入れを困難に感じており、今後は小児在宅医療の促進のために小児在宅医療の経験や知識を充実させるための学習機会を提供する必要があると考えられた。また、小児在宅医療において退院カンファレンスでの情報提供は有益であり、薬局は退院カンファレンスへ積極的に参加し病院薬剤師を含めた多職種連携の充実を図ることが重要と考えられた。最後に、ケアマネジャーが存在しない小児在宅医療では、薬局薬剤師は病院薬剤師と薬業連携を図ることで、より安全な医療の提供につながると考えられる。

謝 辞

本アンケート調査にご協力いただきました、三重県薬剤師会所属の薬局の薬剤師の方々に感謝申し上げます。また、本調査のWEB公開にご協力いただきました三重県薬剤師会に御礼申し上げます。

著者役割

中川裕司は論文の構想、アンケート調査の企画立案、アンケート調査の作成、データの取得、分析、解析を行い、論文を執筆した。小西友美、小林竜也、佐藤賛治はアンケート調査の作成、論文の校閲に貢献し、論文の最終版を承認した。山本高範はアンケート調査の作成、分析、解析を行い、論文の校閲に貢献し、論文の最終版を承認した。加藤秀雄、岩本卓也は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。

利益相反

本研究において、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 前田浩利. 小児在宅医療の現状と課題. 厚生労働省. 平成30年度厚生労働省委託事業 在宅医療関連講師人材養成事業 小児を対象とした在宅医療分野 小児在宅医療に関する人材養成講習会. 2019年1月27日: 21-28. [https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000491021.pdf (accessed 2023-03-21)]
- 2) 日本小児科学会倫理委員会. 超重症心身障害児の医療的ケアの現状と問題点. 日小児会誌 2008; 112: 94-101.
- 3) 森 俊彦, 荒井 洋, 梅原 実. 重症児の一般病院小児科における短期入所（入院）の実態と課題. 日小児会誌 2014; 118: 1754-1759.
- 4) 中村知夫. 小児在宅医療. 厚生労働省: 104-118. [https://

- www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000114468.pdf (accessed 2023-03-21)]
- 5) 川崎康寛. 大阪小児科医会会員の在宅医療に関する意識および現況調査. 日小児科医会報 2008; 36: 118-121.
 - 6) 中村知夫. 医療的ケア児に対する小児在宅医療の現状と将来像. Organ Biol 2019; 27: 21-30.
 - 7) 恩田光子, 今井博久, 七海陽子, 平野章光, 藤井真吾, 荒川行生. 薬剤師による在宅患者訪問に係る業務量と薬物治療アウトカムの関連. YAKUGAKU ZASSHI 2015; 135: 519-527.
 - 8) 恩田光子, 今井博久, 春日美香, 他. 薬剤師の在宅医療サービスによる残薬解消効果. 医薬品情報 2015; 17: 21-33.
 - 9) 小林 文, 篠原大志, 佐口健一, 加藤里奈, 田中佐知子. 薬局薬剤師による小児在宅医療促進への課題と行動目標の提案. 昭和学士会誌 2020; 80: 75-84.
 - 10) 廣谷芳彦, 八十永理, 的場俊哉, 他. 保険薬局における在宅医療への実施状況と薬剤師の意識・意見に関する調査研究. 医療薬 2012; 38: 371-378.
 - 11) Kato H, Hamada Y. Amikacin Therapy in Japanese Pediatric Patients: Narrative Review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19: 1972.
 - 12) Kato H, Hagihara M, Matsuda H, Iwamoto T. Gentamicin Pharmacokinetics and Optimal Dosage in Infant Patients: A Case Report and Literature Review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19: 15360.
 - 13) 日本医師会小児在宅ケア検討委員会. 平成28・29年度 小児在宅ケア検討委員会報告書. [https://www.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20180404_4.pdf (accessed 2022-02-01)]
 - 14) 川名三知代. 生きづらさを抱えて家族とともに暮らす子どもたちを支えるために薬学にできること ～小児在宅医療における地域薬局薬剤師の役割～. YAKUGAKU ZASSHI 2020; 140: 859-867.
 - 15) 赤井那実香, 藤田 (濱邊) 和歌子, 徳山尚吾. 薬剤師の在宅緩和ケア参画に関する医師並びにコメディカルの意識調査. YAKUGAKU ZASSHI 2009; 129: 1393-1401.
 - 16) 田村正徳, 松本吉郎. 小児在宅医療の現状と課題と解決策の検討—埼玉県での取り組み. 小児保健研 2016; 75: 694-700.
 - 17) 鈴木信也, 佐藤 均. 小児の生理・生化学的発達と薬物消失経路を考慮した新たな小児薬用量推定法. 医療薬 2014; 40: 698-715.
 - 18) 安藤希代子. ひとりじゃないよ—倉敷発・居場所づくりから始まる障がい児の保護者支援—. 吉備人出版, 2020.

第49回日本小児臨床薬理学会 学術集会講演記録

大会長講演

小児医療を支える力 ～未来創発を目指した医薬品開発～ 佐々木忠徳……145

教育講演

小児用医薬品開発促進に向けた最近の取組み..... 崎山美知代……151

共催セミナー

成人先天性心疾患の現状と将来の問題点 ―長期予後と心不全― 丹羽公一郎……155

持続可能な病院運営のために薬剤師ができること

～後発医薬品／バイオシミラーの導入とタスクシフティング～ 小池 博文……162

抄 録

教育講演2…170／シンポジウム1…171／シンポジウム2…174／シンポジウム3…177／

シンポジウム4…181／シンポジウム5…186／ランチョンセミナー…191／共催セミナー…193／

プレナリーセッション…194／一般演題…196

大会長講演

小児医療を支える力～未来創発を目指した医薬品開発～

佐々木忠徳

昭和大学薬学部

The power to support pediatric medicine

Tadanori Sasaki

School of Pharmacy, Showa University

はじめに

少子高齢化が進み、社会保障費（医療・介護・福祉）などの財源が逼迫しつつあり、とくに医療費適正化を含め医療関係者を取り巻く環境は大きく変化してきている。最近では医薬品の安定供給問題や薬価制度の見直しなど多くの課題がある。中でも国民の安心・安全な医療提供体制の確保は急務であり、とくに小児医療においては医薬品の小児適用や患児に優しい製剤の開発など小児医療を支える力が求められているのではないだろうか。そこで、今回の学術大会のテーマとして産官学の協働を目指して開催を企画した。

背景

日本の社会保障費¹⁾は令和2年の調べで約144兆円、その内医療費は約43兆円（32.3%）であり、諸外国と比べると対GDP比で見てもほぼ同様であるとされる。現在の状況の歳入と医療費の高騰を考慮すると今後の医療費の維持は困難を極めている。事実、直近の令和3年医療費の動向を見ると概算44.2兆円、対前年比で4.6%増（2兆円増）となった（図1²⁾）。また、診療科別で見ると小児科は前年度、前々年度ともに増加している（図2³⁾）。さらに年齢階級別で比較すると入院外ではプラスとなっており（図3³⁾）、少子化が進む中で医療費の動向は懸念

- 令和3年度の概算医療費は44.2兆円。前年度と比べると、前年度の新型コロナウイルス感染症の影響等による減少の反動もあり、金額で2.0兆円、伸び率で4.6%の増加となった。
 ○ 一方、新型コロナウイルス感染症の影響の少ない前々年度と比べると、^{※1}1.4%の増加となっており、その内訳を見ると、受診延日数は▲5.5%と減少し、1日当たり医療費は7.3%増加している。

	平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度		
概算医療費	41.3	42.2	42.6	43.6	42.2	44.2	令和3年度 対前々年	
対前年増減額	▲0.2	0.9	0.3	1.0	▲1.3	2.0		
伸び率 (①)	▲0.4	2.3	0.8	2.4	▲3.1	4.6		※1 1.4
(休日数等補正後)	(▲0.4)	(2.3)	(0.9)	(2.9)	(▲3.7)	※2 (4.7)		※3 (0.8)
受診延日数	▲0.7	▲0.1	▲0.5	▲0.8	▲8.5	3.3		▲5.5
1日当たり医療費	0.3	2.4	1.3	3.2	5.9	1.3	7.3	
人口増の影響 (②)	▲0.1	▲0.2	▲0.2	▲0.2	▲0.3	▲0.5		
高齢化の影響 (③)	1.0	1.2	1.1	1.0	1.1	1.1		
診療報酬改定等 (④)	▲1.33		▲1.19	▲0.07	▲0.46	▲0.9	※4 ▲0.9	
上記の影響を除いた概算医療費の伸び率 (①-②-③-④)	0.0	1.3	1.1	1.6	▲3.4	5.0		

※1 対前年々々の1.4%の増加は2年分の伸び率であり、1年当たり換算すると0.7%の増加。以後、次ページ以降についても、対前々年比は2年分の伸び率である点に留意が必要。

※2 令和3年度の休日数等の対前年度差異は土曜日が1日多かったことから、伸び率に対する休日数等補正は+0.1%。

※3 令和3年度の休日数等の対前々年度差異は日曜・祭日等が4日少なく、土曜日が1日多く、休日でない木曜日が1日少なく、また、前々年度が閏年であったことから、伸び率に対する休日数等補正は▲0.6%。

※4 令和3年度の概算医療費を用いて、薬価改定の影響を医療費に対する率へ換算したもの。

(参考) 主傷病がCOVID-19であるレセプト（電算処理分）を対象に医科医療費を集計すると、令和3年度で4,500億円（全体の1.0%）程度。

図1 令和3年度 医療費の動向〈概観〉

文献1) 厚生労働省ホームページより引用作成

○ 入院外医療費について、医科診療所の主たる診療科別の伸び率を見ると、対前年、対前々年ともに、小児科の増加が大きい。

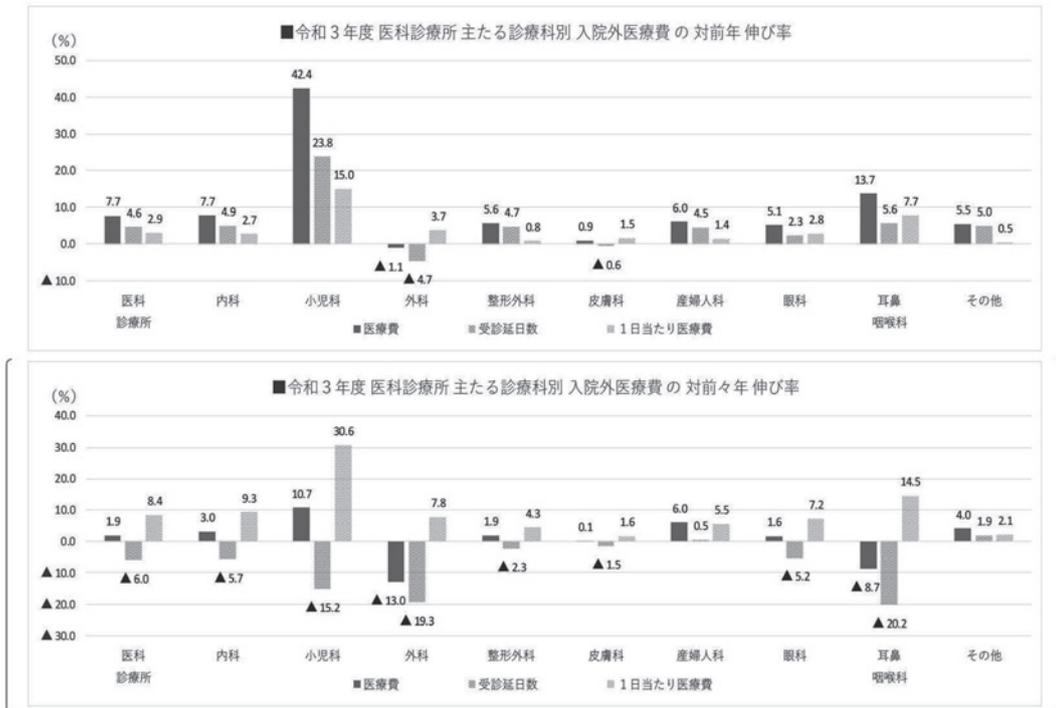


図2 令和3年度 医療費の動向〈概観〉

文献2) 厚生労働省ホームページより引用作成

- 対前年伸び率を見ると、入院は概ね全ての年齢階級で、入院外は全ての年齢階級でプラスとなり、特に入院外は増加幅も大きい。
- 対前々年伸び率を見ると、入院は概ね全ての年齢階級でマイナスとなっている一方、入院外は概ね全ての年齢階級でプラスとなっている。

■ 入院 年齢階級別 1人当たり医療費の対前年伸び率 (%)				■ 入院外 年齢階級別 1人当たり医療費の対前年伸び率 (%)					
	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和3年度 (対前々年)		令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和3年度 (対前々年)
総数	2.5	▲ 3.6	3.4	▲ 0.4	総数	2.4	▲ 4.3	8.2	3.5
0歳以上 5歳未満	0.8	▲ 12.3	11.0	▲ 2.6	0歳以上 5歳未満	▲ 1.5	▲ 21.7	42.4	11.6
5歳以上 10歳未満	3.4	▲ 19.9	3.7	▲ 16.9	5歳以上 10歳未満	▲ 0.9	▲ 20.5	21.1	▲ 3.8
10歳以上 15歳未満	2.8	▲ 6.6	4.7	▲ 2.2	10歳以上 15歳未満	▲ 0.4	▲ 12.1	16.5	2.4
15歳以上 20歳未満	4.3	▲ 7.5	8.6	0.4	15歳以上 20歳未満	2.0	▲ 4.6	20.7	15.1
20歳以上 25歳未満	0.7	▲ 4.8	8.0	2.8	20歳以上 25歳未満	0.4	0.0	21.9	21.9
25歳以上 30歳未満	0.3	▲ 6.7	5.0	▲ 2.1	25歳以上 30歳未満	0.6	▲ 4.9	16.7	11.0
30歳以上 35歳未満	0.6	▲ 6.1	5.3	▲ 1.2	30歳以上 35歳未満	1.9	▲ 6.2	14.8	7.7
35歳以上 40歳未満	0.7	▲ 4.9	5.0	▲ 0.2	35歳以上 40歳未満	1.5	▲ 5.7	12.6	6.2
40歳以上 45歳未満	1.7	▲ 5.6	5.1	▲ 0.8	40歳以上 45歳未満	2.7	▲ 4.9	10.4	5.0
45歳以上 50歳未満	0.9	▲ 5.2	4.3	▲ 1.2	45歳以上 50歳未満	2.2	▲ 3.9	8.2	4.0
50歳以上 55歳未満	0.3	▲ 3.7	3.2	▲ 0.6	50歳以上 55歳未満	2.1	▲ 3.7	6.4	2.4
55歳以上 60歳未満	1.3	▲ 5.1	4.1	▲ 1.2	55歳以上 60歳未満	2.8	▲ 3.7	6.7	2.7
60歳以上 65歳未満	1.2	▲ 4.2	2.7	▲ 1.7	60歳以上 65歳未満	2.2	▲ 3.6	5.2	1.5
65歳以上 70歳未満	1.2	▲ 4.3	0.9	▲ 3.5	65歳以上 70歳未満	2.3	▲ 3.6	4.5	0.8
70歳以上 75歳未満	0.9	▲ 3.6	1.7	▲ 2.0	70歳以上 75歳未満	1.5	▲ 3.0	3.5	0.4
75歳以上 80歳未満	1.1	▲ 3.8	2.0	▲ 1.9	75歳以上 80歳未満	1.3	▲ 3.7	5.1	1.1
80歳以上 85歳未満	1.1	▲ 4.4	0.6	▲ 3.8	80歳以上 85歳未満	1.7	▲ 3.9	4.2	0.2
85歳以上 90歳未満	0.8	▲ 4.1	0.4	▲ 3.7	85歳以上 90歳未満	1.3	▲ 3.5	3.6	▲ 0.0
90歳以上 95歳未満	1.0	▲ 3.2	▲ 0.3	▲ 3.5	90歳以上 95歳未満	1.3	▲ 1.2	3.1	1.9
95歳以上 100歳未満	▲ 1.0	▲ 1.9	0.6	▲ 1.3	95歳以上 100歳未満	▲ 0.5	3.1	5.5	8.8
100歳以上	3.6	▲ 10.9	1.4	▲ 9.7	100歳以上	6.1	▲ 3.8	7.2	3.2

■ : 変動幅が10%を超える区分

※ 1人当たり医療費の算出にあたり、各年齢階級毎の人数は総務省統計局「人口推計」における5歳階級別人口を用いた。

図3 令和3年度 医科医療費（電算処理分）の動向〈年齢階級別〉

文献3) 厚生労働省ホームページより引用作成

材料が多い。

医療あるいは医療費の適正化に諸外国ではフォーミュラリーという概念がすでに広まっており、2020年には中医協において診療報酬上に加算対象の議論が始まり、ようやく注目されるようになった。日本のフォーミュラリーの明確な定義はないが、私なりの解釈としては、薬物治療の標準的な推奨薬のことであり、医療の質・安全確保のためのEBMに基づく医薬品、剤形の選択あるいは治療方針に大きく寄与するものであると考えている。医療において、質や安全確保するためには各医薬品の有効性・安全性を評価することが必要であり、一般的には医薬品適正使用といわれていることに加えて医薬品費、経済性を考慮することが重要である。結果として医療費抑制にもつながるからである。制度や定義は別にして期待が高まっているという背景には前述の社会情勢があるからだろう。最近では、フォーミュラリーをどのように策定するかなど地域や施設、団体などさまざまな意見や取り組んでいる現状が散見されるようになってきた。川上らが令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)において、病院フォーミュラリーの策定に関わる標準的手法開発および地域医療への影響の調査研究、海外におけるフォーミュラリーの策定および運用状況に関する調査研究が報告⁴⁾されており、諸外国におけるフォーミュラリーの適用範囲、更新の頻度、策定・管理を行う組織、組織の構成員、構成員の研修・教育などがまとめられている。今後、本邦において定義や方法、推進などは未定であるがガイドラインの作成も進められていることから、フォーミュラリーという概念が根付くことが期待される。

諸外国 (EU,USA) の小児科領域におけるフォーミュラリー

ヨーロッパではEUROPEAN PEDIATRIC FORMULARYがWeb上で公開されている (<https://www.edqm.eu/en>)⁵⁾。ここでは臨床医と薬剤師に適切な製剤に関する情報提供することを目的としており、ヨーロッパ中で簡単かつ自由にアクセスできる。医療従事者には、許容できる品質のライセンスのない医薬品の処方に関する情報が提供されている。基本的には推奨される標準薬というより医療従事者に必要な製剤を含む品質情報が主であり、医薬品を使用するに当たり選択するための情報源となっている。

1例としてリン酸塩内用液に関する記載⁶⁾を紹介する。定義に始まり製剤情報として規格、成分、品質管理に関して詳細にまとめられている。

PHOSPHATE 60 MG/ML ORAL SOLUTION⁶⁾

Route of administration : oral. DEFINITION

1 mL of phosphate 60 mg/mL oral solution contains 98.6 mg of sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Ph. Eur.) equivalent to 60 mg or 0.63 mmol/mL phosphate.

Content : 90.0 to 110.0 per cent of the phosphate label claim (54 to 66 mg/mL or 0.57 to 0.69 mmol/mL).

Content of methyl parahydroxybenzoate : 90.0 to 110.0 per cent of the nominal content (0.85 to 1.05 mg/mL).

ATC classification :

A12CX - Other mineral products.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

100.0 mL/105.3 g of the oral solution are composed of:
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Ph. Eur. 0194)

9.856 g

Methyl parahydroxybenzoate

0.095 g

Purified water

95.35 g

ADDITIONAL INFORMATION

The formulation contains 0.95 mg of methyl parahydroxybenzoate per mL.

The formulation contains 14.5 mg/mL of sodium, corresponding to 0.63 mmol/mL.

The formulation contains 60.0 mg/mL of phosphate, corresponding to 0.63 mmol/mL.

Compatibility with feeding tubes : no data available.

Bioavailability : no data available.

Acceptability : the formulation has a sour and slightly salty taste.

Osmolality : about 1020 mosmol/kg.

また、英国ではBritish National Formulary (BNF)^{7,8)}があり、公的機関が医療費を考慮してデータが作成、公表されている。小児科領域ではBNF for Children (BNF-C)があり年2回更新される。英国の主要な小児病院で利用されている実用的で最新の小児用医薬品フォーミュラリーであり、BNF-C電子版が第8版の印刷版から完全に移行されている。これは、4つの病院の小児専門家の意見の助言によって作成され、薬物治療に関するすべての見解が必ずしも一致しているわけではないが、フォーミュラリーは、コンセンサスの得られた見解を提示するために、寄せられた多くの意見を取り入れて作成されている。従って本書はガイダンスとしてのみ使用するようにと記載されている。含まれる医薬品のモノグラフは、アルファベット順に表示されている。作成者たちはこのBNF-Cの情報と投薬量が出版時点で正しいことを確認するよう努めているが、エラーの発生や、治療ガイドラ

インが変更されている可能性がある」と記載されているため、注意を払う必要もある。また、疑義がある場合は、メーカーの製品特性の要約（データシート）、公開された文献、またはその他の専門情報源と照らし合わせて情報を確認する必要もあると記載されている。いずれにせよ使用する際には使用する側の責任に基づくものであり、使用には患者や患者家族に十分な説明や同意も必要であるが、小児科領域において有用な情報源になるものである。

特記すべき点は各製剤に関してTraffic Light（色分け）によるステータス情報が掲載されていることである。

赤色表示 Red Traffic Light

- In BNF-C but outside indications or dose range
- Not in BNF-C
- Off label use of drug (as per BNFC definition Guidance on prescribing : BNF for Children and marketing authorisation)
- Unlicensed drug

Amber with Shared Care Agreement (SCA)

オレンジ色表示

- In BNF-C within indication and dose range
- Unlicensed or Off label use of drug (as per BNF-C definition Guidance on prescribing : BNFC and marketing authorisation)
- Require specialist initiation and stabilisation. Ongoing division of responsibility for drug and disease monitoring between specialist and GP detailed in SCA

Amber No Shared Care Agreement (SCA) needed

オレンジ色表示

- In BNF-C within indication and dose range
- Considered suitable for GP prescribing following specialist initiation or recommendation.

緑色表示 Green Traffic Light

- In BNF-C within indication and dose range
- Considered suitable for initiation in both primary and secondary care.

川上ら⁴⁾による海外におけるフォーミュラリーの策定および運用状況に関する調査研究では策定のプロセスにどのような職種が関わっているかについて、いくつかの国の状況が紹介されている。

フォーミュラリーを策定する組織と主なメンバーはスウェーデンでは薬物治療の専門家として医師、臨床薬理

学者、看護師、管理者が、オランダ、フランス、アメリカではこの他に薬剤師が参画している。イギリスは英国医薬品規制庁（MHRA）と英国保健省の代表者、医師、薬剤師、看護師、一般人（患者代表）が構成メンバーとなっている。

海外での状況を紹介したが、いずれも実臨床に即した職種その他で構成されたメンバーが継続的に更新し、そのための各学会ガイドラインあるいはエビデンスを踏襲し策定している。これらは学会等で作成するガイドラインとは意味するところは異なると思われるが、医療の標準化すなわち質の確保には治療学的な知識や根拠に加え、経済性を考慮したものであるといえる。従って、現在の日本の社会情勢から見てフォーミュラリーの必要性や有用性があるのではないだろうか。とくに安全性あるいは経済性から見て患者にとって有用かつ安全な医薬品の選択、治療が求められる。小児科領域に関しては、未承認あるいは適応外使用を含めてフォーミュラリー策定する試みは、実臨床で使用される医薬品を適正に使用する観点から、安全面の確保にもつながる。また、BNF-C⁹⁾では添加剤の使用について掲載されており、その例としてプ表1にプロピレングリコール、ソルビトール、スクロース、アスパルテムを示す。この中で生後日数あるいは年齢、体重換算の最大投与量が推奨されていて日本国内で臨床使用に大変参考になる情報である。

最後に

主な欧米におけるフォーミュラリーを紹介したが、日本においてもフォーミュラリー策定することは非常に有意義であり、日本小児臨床薬理学会として医師と薬剤師が協働してフォーミュラリー策定する、あるいは根拠となるような指針やデータを収集し、医療支援や標準治療を提案していくことは、わが国の患児への安全・安心な医療の提供につながり、「小児医療を支える力」となると確信している。同時に未来創発を目指した医薬品開発にも期待したい。

表1 Recommendations on Specific Excipients

文献9) より引用作成

see also notes below table

Excipient	Examples of Potential Effects	Recommendation	
Propylene Glycol <i>(see also notes below).</i>	CNS depression, especially in neonates and young children. Hyperosmolality, metabolic acidosis and renal impairment ^{1,2} .	Age	Max. daily dose ^{1,2}
		≤ 28 days (or 44 weeks post-menstrual age)	1mg/kg
		1 month – 4 years	50mg/kg
		5 – 17 years	500mg/kg
Ethanol <i>(see also notes below).</i>	Drowsiness, behavioural changes, impaired concentration, ataxia. Hypothermia and hypoglycaemia, especially in children ^{3,4} .	Ethanol Intake per dose of medicine	Recommendation ⁴
		<15mg/kg/dose	Will not have noticeable effects; product safe to use.
		15 – 75mg/kg/dose	Unlikely to affect adults and adolescents. Effects in children unlikely to be noticeable, though more likely in younger children. Consider alternative licensed products to minimise exposure; use of an unlicensed product not justified.
		> 75mg/kg/dose	Likely to affect children. Use an alternative licensed product to minimise exposure where available; or an unlicensed product if no suitable licensed alternative.
Sorbitol	Osmotic diarrhoea, gastrointestinal discomfort. Reduction in absorption of other medicines administered orally concurrently ⁵ .	Daily intake exceeding 140mg/kg/day is more likely to cause gastrointestinal symptoms ⁵ . Sorbitol is metabolised to fructose and is, therefore, unsuitable for patients with hereditary fructose intolerance ⁵ .	
Sucrose	Dental caries ⁶ .	Hydrolysed in the intestine to fructose and glucose; avoid in hereditary fructose intolerance ⁶ . Short-term exposure via medicines (e.g. a 7-day antibiotic course) unlikely to be problematic in most cases. For long-term therapy sugar-free preparations are preferred. In diabetic patients, ingestion of amounts under 5g per dose of medicine unlikely to affect blood sugar control significantly ⁷ .	
Aspartame and saccharin	Generally considered safe, but avoid aspartame in phenylketonuria (PKU) ⁸ .	Acceptable intakes for the general population are 40mg/kg/day ⁸ for aspartame and 5mg/kg/day ⁹ for saccharin.	
	<i>Notes: 1) the limit for saccharin is extrapolated from the food industry as no pharmaceutical recommendations are available; 2) the stated limit for aspartame does not apply under 12 weeks of age – no recommendation can be made for this age group⁸.</i>		
Parabens (methyl-, ethyl- and propyl-hydroxybenzoates)	Hypersensitivity reactions and hyperbilirubinaemia in neonates (most common with IV use). Oestrogenic and reproductive effects with propyl-hydroxybenzoates ¹⁰ .	Acceptable daily combined intake for methyl- and ethyl-hydroxybenzoates is 10mg/kg/day ¹¹ . Maximum acceptable daily propyl-hydroxybenzoate intake is 2mg/kg/day ¹¹ .	
Benzoic Acid / Benzoates	Displacement of bilirubin from albumin, leading to hyperbilirubinaemia, particularly in neonates ¹² .	Acceptable daily intake up to 5mg/kg for children over 4 weeks of age ¹³ . No recommendations have been found for neonates: though extreme caution advised, especially in known unconjugated hyperbilirubinaemia.	
Azo Dyes	Currently no Acceptable Daily Intakes (ADIs) or thresholds are stipulated for azo dyes (colourings) in medicines, however, ADIs are specified when used as food additives ¹⁴ . Allergic reactions to azo dyes can occur irrespective of the levels and so medicines containing azo dyes should be avoided in those with known allergies to these colourants. Examples include: Tartrazine (E 102); Sunset yellow FCF (E 110); Azorubine, carmoisine (E 122); Amaranth (E 123); Ponceau 4R, cochineal Red A (E 124); Brilliant black BN, black PN (E 151).		
Notes: 1) in choosing a product, consider the cumulative daily excipient intake for all medicines taken by the patient; 2) both ethanol and propylene glycol are substrates of alcohol dehydrogenase, and so there is the potential for accumulation when both are ingested concurrently or repeatedly, especially in young children with low or immature metabolic capacity.			

文 献

- 1) 令和3年度医療費の動向. [https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/21/dl/iryohi_data_sankou.pdf (accessed 2022-10-12)]
- 2) 令和3年度医療費の動向<医科診療所 主たる診療科別>. [https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/21/dl/iryohi_data_sankou.pdf (accessed 2022-10-12)]
- 3) 令和3年度医科医療費(電算処理分)年齢階級別. [https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/21/dl/iryohi_data_sankou.pdf (accessed 2022-10-12)]
- 4) 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業). [https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202006020A-buntan4.pdf (accessed 2022-10-12)]
- 5) European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. [<https://www.edqm.eu/en/> (accessed 2022-10-12)]
- 6) PHOSPHATE 60MG/ML ORAL SOLUTION. [<https://paedform.edqm.eu/app/epf/content/epf/F0011E.htm?highlight=on&terms=phosphate&terms=oral%20solution&terms=oral&terms=solution> (accessed 2022-10-12)]
- 7) Formulary Chapter16 : Pediatrics. [<https://bswformulary.nhs.uk/chaptersSubDetails.asp?FormularySectionID=16&SubSectionRef=16&SubSectionID=A100&FC=1> (accessed 2023-02-12)]
- 8) British National Formulary (NICE). [<https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only> (accessed 2023-02-12)]
- 9) Position statement 2020-01 Choosing an Oral Liquid Medicine for Children. [<http://nppg.org.uk/wp-content/uploads/2020/12/Position-Statement-Liquid-Choice-V1-November-2020.pdf> (accessed 2022-10-12)]

教育講演 1

小児用医薬品開発促進に向けた最近の取組み

崎山美知代

医薬品医療機器総合機構（PMDA）小児医薬品ワーキンググループ

Recent approaches to encourage and facilitate pediatric drug development

Michiyo Sakiyama

Pediatric Drugs Working Group, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

要旨

米国及び欧州では、成人での医薬品開発の過程において、小児での開発方針を検討することが開発企業に義務化されている。本邦では、小児用医薬品開発について法的に義務付ける制度はないが、小児の用法・用量を設定するために臨床試験が計画された医薬品に対する再審査期間の延長、薬価における小児加算の導入あるいは医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等の取組みが行われ、一定の成果が得られてきた。特定用途医薬品の指定制度、新たな再審査期間の取扱い、成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点及びICH E11A「小児用医薬品開発における外挿（Pediatric Extrapolation）」等の最近の取組みにより、今後さらなる小児用医薬品開発の促進が期待される。

キーワード：ICH E11, 薬機法改正

はじめに

小児を対象とした医薬品開発は、小児用剤形の必要性、年齢による薬物動態の違い等の開発の煩雑さや採算性の問題等が、製薬企業の積極的な参画を妨げていると考えられる。その結果、小児に必要とされる医薬品の添付文書に小児の用法・用量が明記されていないまま、臨床現場ではその必要性から使用せざるを得ない場合が少なくない。

これまで、本邦においては、小児の用法・用量を設定するために臨床試験が計画された医薬品に対して再審査期間の延長や、薬価における小児加算の導入、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等の取組みが行われ、一定の成果が得られている。

国際的には、2000年に医薬品規制調和国際会議（以下、

ICH）における合意に基づく「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（ICH E11）がまとめられ、小児用医薬品開発における重要な事項及び小児集団に対し安全かつ有効で倫理的に臨床試験を行う方法の概略が示された。2017年には倫理的配慮、小児用医薬品開発における既存知識の活用及び小児用製剤等についてICH E11の内容を補完し、かつ、小児用医薬品開発に必要な新たな考え方をまとめたICH E11（R1）がICH E11の補遺としてまとめられた。さらに、小児用医薬品開発における既存知識を活用するための手段の1つである「小児用医薬品開発における外挿（Pediatric Extrapolation）」に関する新たなガイダンスICH E11Aが2022年4月にとりまとめられ、5月から7月にかけてパブリックコメントの募集が行われた。

最近の新たな取組みとしては、2019年に、小児の用法用量設定など医療上充足されていないニーズを満たす医薬品について、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）において、「特定用途医薬品」という新たな枠組みをつくり、医療上特に必要な医薬品として取扱い、優先審査等の制度整備を行う薬機法の改正が行われ、2020年9月に施行された。また、同時に小児の用法・用量の開発をより促進する目的で新たな再審査期間延長制度が始まった。

これまでの国内外における小児用医薬品開発に関する取組みの詳細については、以前、PMDA小児医薬品ワーキンググループより紹介した¹⁾。本項では、欧米における小児用医薬品開発を取り巻く最近の状況について情報を提供するとともに、本邦の小児用医薬品開発促進に向けた最近の制度・取組みについて紹介する。

米国及び欧州における取組み

米国では、BPCA（Best Pharmaceuticals for Children Act）とPREA（Pediatric Research Equity Act）の

2本立てで小児の医薬品開発が推進されてきた。BPCAは小児の臨床試験は任意であるが、開発すれば6ヵ月の販売独占権が与えられる。PREAは、遅くとも成人の第II相試験終了後までに小児臨床試験計画（PSP）を提出することが義務化されている。

2016年7月の米国における開発促進制度の評価報告書²⁾によると、BPCA、PREAが施行された後、600以上の添付文書に小児の情報が記載され、149の添付文書改訂が行われた。さらに2020年の報告³⁾によると、2015年1月から2020年の6月の対象期間において、831の添付文書改訂が行われ、その多くはPREA下に実施された臨床試験結果に基づくものであった。

BPCAでは小児での開発が必要と判断されれば成人の効能に限らないが、PREAでは小児の臨床試験は開発中の成人の効能と同じ疾患に対してのみ要求される。たとえば、肺癌や大腸癌、乳癌など、成人にしか発生しない癌を対象に開発される抗悪性腫瘍薬については、小児の開発が免除されてしまうため、抗悪性腫瘍薬が次々と開発されているにもかかわらず、小児癌の領域ではほとんど開発されないという状況であった。抗悪性腫瘍薬の新薬の多くが、かつての殺細胞製剤から分子標的薬となったという時代背景もあり、小児がん領域の問題を解決するため2017年にRACE for Children Actが策定され、2020年8月に該当品目への適用が開始された⁴⁾。これは、成人の癌の治療を目的とした分子標的薬のうち、その標的となる分子が小児がんの増殖又は進行に実質的に関連すると判断された分子標的薬を対象に、開発企業に小児の開発計画を提出させるものである。対象となる分子標的薬については、FDAだけでなく外部医学専門家も含め検討されたThe Relevant Molecular Target List及びThe non-Relevant Molecular Target Listが公開され⁵⁾、随時最新の知見に基づいて更新されている。また、PREAではオーファン医薬品は除かれていたが、オーファン医薬品でも小児がん領域の分子標的薬は開発義務が課されることになった。

欧州では、2007年1月にPaediatric Regulationが施行され、同年、小児用医薬品の開発、薬理学、小児医療、小児を対象とする臨床研究、ファーマコビジランス、これらに関して倫理、公衆衛生等を専門的・科学的に検討・評価するための場として、Paediatric Committee (PDCO)が設置された。欧州ではインセンティブとして、新たに承認申請された医薬品、既に承認された医薬品で特許期間中の医薬品の場合及び合意した小児臨床試験計画（PIP）に従って小児の臨床試験が実施された場合に、6ヵ月の特許期間延長が得られる。また、オーファン医薬品の場合は、希少疾病の通常の市場独占期間10年に加えて2年、計12年の市場独占権が得られる。既に承認さ

れた医薬品で特許切れの医薬品については、小児臨床試験計画の履行義務はなく、小児の開発を行いPaediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)を申請し承認取得後、8年の小児開発データ保護と2年の市場独占権が得られる。2016年に公開された欧州小児規制の10年レポート⁶⁾によると、Paediatric Regulationが施行された2007年を境に、小児領域の承認数が増加傾向にある。

日本の取組み

日本では小児を対象とした臨床試験の実施を法的に義務づける規制は存在しないが、これまで再審査期間の延長、小児薬価加算、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（未承認薬等検討会議）、小児治験ネットワーク、小児医薬品開発ネットワーク事業、小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業といった取組みがなされてきた¹⁾。ここでは、最近の取組みについて紹介する。

1. 再審査期間の延長

再審査制度とは、新薬について承認後一定期間が経過した後に、企業が実際に医療機関で使用されたデータを集め、承認された効能・効果、安全性について、再度確認する制度である。再審査期間とは、この一定の期間のことで、承認時に指定される。後発医薬品の承認申請要件として、先発医薬品の再審査期間が終了している必要があるため、事実上、再審査期間は先発医薬品の市場独占期間に相当する。2020年に、新たな通知が発出され⁷⁾、成人での新薬の承認申請時に、企業が小児に対する用法・用量設定の開発計画を提出し、成人での承認後2年以内に小児の臨床試験の治験計画届けを提出した場合、すなわち小児での治験を開始した場合には、再審査期間が延長されるようになった⁸⁾。これにより、成人での再審査期間が終了するぎりぎりまで待ってから小児の開発を行うのではなく、より早いタイミングで小児の開発を行った場合に再審査期間が延長される制度に変更された。小児の臨床試験を開始するまでの準備期間等を考慮すると、小児の開発計画を検討する時期は成人での承認申請時では遅く、成人の開発段階で小児の開発計画を立て、成人の承認申請までにPMDAと小児の開発計画について治験相談を行っておくことが望ましい。

2. 特定用途医薬品

特定用途医薬品の指定制度⁹⁾とは、対象とする用途の需要が著しく充足していないことや医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致する医薬品を、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する制度で、小児に対する用法又は用量が設定されていない等、

医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品の研究開発の促進に寄与することを目的とするものである。指定を受けた場合は、優先審査等の対象、研究開発税制と助成の対象及び再審査期間の付与というメリットがある¹⁰⁾。特定用途医薬品の小児の指定要件は、表のとおりであり、特定用途医薬品指定の手続きについては、既存の未承認薬等検討会議の枠組みが利用される。

3. 成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について

ICH E11及びICH E11 R1においては、「成人の試験に小児の部分集団を組み入れることが適切な場合もある」と記載されている。小児を対象とした臨床試験の結果に基づいて、用法・用量が承認されるが、結果的に12歳以上の小児では成人と同一の用法・用量となっている事例がある。また、FDAは、抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関し、病理学的、生物学的特徴が成人とAdolescentsで類似していると考えられる悪性腫瘍については、Adolescentsを成人の臨床試験に含めるべきとするガイダンス案を公表している¹¹⁾。以上のような背景を踏まえ、小児を対象とした医薬品の臨床開発の効率化、適正化を図ることを目的とし、成人と合わせて評価可能な小児の年齢層及び疾患について、厚生労働省は臨床評価の留意点を公表した¹²⁾。本留意点の対象疾患として、2型糖尿病、家族性高コレステロール血症、アレルギー疾患、抗菌・抗ウイルス薬、造血器悪性腫瘍を取り上げたが、他の疾患につ

いても必要に応じて今後検討を進めることとしている。なお、本留意点は、対象とした疾患に用いられる薬剤全てで、成人と小児を合わせて評価することを求めるものではなく、開発手法の1つを提示したものである。対象としている試験は、原則として探索的試験において、成人に対する有効性、安全性について評価され、用法・用量が確定された後の試験を想定している。当然のことながら、年齢・理解度に則したインフォームドアセントを実施する必要がある。

ICH E11A

2000年にとりまとめられたICH E11では、小児への使用が想定される医薬品について、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要であること、小児の用量設定等のための適切な臨床試験の実施が望まれることが記載された。2017年にとりまとめられたICH E11 R1では、小児用医薬品開発最適化へのアプローチという項において、既存知識の活用が記載され、既存知識の活用としては、小児用医薬品開発における外挿やモデリングとシミュレーション等の手法を用いることが総論として記載された。これらの方法論についてより具体的な内容を提示するガイダンスとしてICH E11A「小児用医薬品開発における外挿」のガイドライン案¹³⁾が2022年4月にとりまとめられ、本邦では、5月から7月にパブリックコメントの募集を行った。今後、各国・地域のコメント踏まえ、ガイドライン案の修正を行い、2024年の第1

表 特定用途医薬品（小児）の指定要件

<p>小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするものであって、以下のアからウの要件をすべて満たすもの</p> <p>ア 対象とする用途に関して以下のいずれかの開発を行うものであること</p> <p>① 用法又は用量の変更</p> <p>② 剤形の追加</p> <p>イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと</p> <p>以下のいずれかに該当するものであること</p> <p>① <u>既存の治療法、予防法又は診断法がないもの</u>（既存の治療法、予防法又は診断法が医薬品を用いるものみの場合であって、治療法、予防法又は診断法に用いる医薬品として対象とする小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む）</p> <p>② <u>小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの</u></p> <p>ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること</p> <p>以下の①及び②の両方を満たすものであること</p> <p>① <u>適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの</u></p> <p>② <u>国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの</u></p>
--

「特定用途医薬品の指定に関する取扱いについて」（令和2年8月31日薬生薬審発0831第5号）より

四半期に英語版の完成を目指している。「小児用医薬品開発における外挿」とは、ICH E11 R1の定義によると、疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段である。海外データの利用については、ICH E11Aのスコープ外であり、「小児用医薬品開発における外挿」とは、成人又は年齢が異なる小児集団（通常、想定されるのはより年齢が高い集団からより年齢が低い集団）のデータを他の集団のために活用することが、この方法論の意図するところである。なお、「小児用医薬品開発における外挿」は真新しい概念ではなく、その概念は2000年にとりまとめられたICH E11にも記載されている。

最後に

欧米では小児用医薬品の開発が義務化されており、一定の成果が得られている。日本においては欧米のような小児を対象とした臨床試験の実施を法的に義務づける規制は存在しないが、これまでのさまざまな取組みにより、少しずつではあるが、小児用医薬品の開発は以前に比べ進んできていると思われる。最近の取組みにより、今後さらなる小児用医薬品開発の促進が期待される。

利益相反

内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 大内貴司. PMDAの動向. 日小児臨床薬理学会誌 209 ; 32 : 155-160.
- 2) U.S.FDA. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act, July 2016 Status Reports to Congress. [https://www.fda.gov/media/99184/download (accessed 2023-02-03)]
- 3) U.S.FDA. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act, Status Reports to Congress July 1, 2015-June 30, 2020. [https://www.fda.gov/media/157840/download (accessed 2023-02-03)]
- 4) U.S.FDA. FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act Guidance for Industry. [https://www.fda.gov/media/133440/download (accessed 2023-02-03)]
- 5) U.S.FDA. Pediatric Oncology [https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/pediatric-oncology (accessed 2023-02-03)]
- 6) European Medicines Agency. 10-year Reports to the European Commission, General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-06/paediatrics_10_years_ema_technical_report_0.pdf (accessed 2023-02-03)]
- 7) 再審査期間の取扱いについて（令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第16号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）.
- 8) 小児に対する用法・用量の開発に伴う再審査期間の延長に関する質疑応答集（Q&A）について（令和2年11月26日付け事務連絡厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知）.
- 9) 厚生労働省. 特定用途医薬品の指定制度について. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12717.html (accessed 2023-02-03)]
- 10) 特定用途医薬品に指定されることによるメリット. [https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000671999.pdf (accessed 2023-02-03)]
- 11) U.S.FDA. Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials. [https://www.fda.gov/media/113499/download (accessed 2023-02-03)]
- 12) 成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（令和2年6月30日付け事務連絡厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知）.
- 13) ICH HARMONISED GUIDELINE. PEDIATRIC EXTRAPOLATION E11A, Draft Version. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E11A_Document_Step2_Guideline_2022_0404_0.pdf (accessed 2023-02-03)]

共催セミナー 2

成人先天性心疾患の現状と将来の問題点
—長期予後と心不全—

丹羽公一郎

聖路加国際病院心血管センター

Current situation and future prospects in adult congenital heart disease
—special focus on long-term prognosis and cardiac failure—

Koichiro Niwa

Cardiovascular Center, St Luke's International Hospital

要旨

先天性心疾患の多くが成人を迎えることが可能となり、わが国では現在60万人近くの成人先天性心疾患患者がいる。中等症から複雑先天性心疾患修復手術の多くは、特徴的な遺残症、続発症を伴い、生涯にわたる経過観察が必要である。術後経過や加齢（これらの患者では加齢が一般よりも早く生じるとされる）に伴い、心機能低下、心不全、不整脈、肺高血圧、aortopathy（大動脈拡張）、腎機能低下、さらに突然死などの後期合併症を生じることが少なくない。このため、成人期に再手術、カテーテル治療や心不全に対する薬剤治療などが必要なことも多い。先天性心疾患の成人への移行診療は早期から対応がなされ、専門医制度、成人期診療体制、移行に関するガイドラインも確立されてきている。しかし、成人期合併症、とくに心不全に対しての治療法は端緒についたばかりで、今後、基礎研究も含めた成因究明や内科治療の進展が望まれる。

キーワード：移行医療、後期合併症、体心室右室、右室機能不全、ファロー四徴

緒言

先天性心疾患（Congenital Heart Disease：CHD）は内科外科の治療の進歩に伴い、多くが成人を迎え、成人となったCHDすなわち成人先天性心疾患（Adult Congenital Heart Disease：ACHD）患者数は年々増加している。CHD患者は疾患ごとに特有の解剖学的所見を伴い、心臓手術方法も異なることが多い。成人となると後期合併症、とくに心不全、不整脈、突然死などを合併することが多くなるが、その病態解析、予防、治療は重要

である。一方で、CHD患者は小児期から成人期へと進むに従い、成人向けの診療体制への移行が必要である。また、患者本人が自分の病気と小児期に行われた治療を理解し、成人後の病気の経過、合併症やその対応を理解する必要がある。

1. ACHD 患者数の増加と移行診療

日本の調査では1967年は小児CHD患者数が約160,000人でACHD患者数は約53,000人、CHDといえば子どもの病気と考えられていた。しかし、1997年にはACHD約318,000人で小児CHD約304,000人とほぼ同数となった。2007年にはACHDは約409,000人となっている¹⁾。現在、ACHD患者は国内に600,000人以上いて、今後毎年約10,000人近く増加するとされる。CHDの多くはすでに成人であり、この分野は成人循環器疾患の1分野と考えて良い時代となっている²⁾。

2. ACHD の成人期の問題点、術後の遺残病変、続発症と後期合併症²⁾、移行診療

CHDの人工心肺を用いた修復手術は1950年代前半から行われ、早期に手術を行った患者は、60-70歳台に入りつつある。修復手術は手術が適切に行われても、疾患、術式に特徴的な遺残病変や続発症を併発し、成人後にそれらが後期合併症に進展して加療を必要とすることが少なくない（表1）。例えば、ファロー四徴の修復手術では、右室流出路狭窄のように術前からあった異常が術後も残存する遺残症、肺動脈弁逆流のように術前にはなかった異常が術後に新たに生じる続発症などがある。これらの遺残症や続発症が経年的に悪化して心不全や不整脈などの後期合併症に進展し、再手術が必要になる場合も少なくない。CHD手術の多くは根治手術ではなく、成人と

表1 成人先天性心疾患の問題点と後期合併症

<p>心臓に関連した問題点 (+ 疾患固有の形態的・血行動態的特徴)</p> <ol style="list-style-type: none"> 術後遺残症, 続発症の経年変化 加齢に伴う弁逆流, 弁狭窄, 心機能低下の進行 心不全 (右心不全) 不整脈 (心房細動, 上室性頻拍, 心室頻拍, 徐脈), 突然死 血栓塞栓 肺高血圧, Eisenmenger 症候群 チアノーゼに伴う全身系統的合併症 Aortopathy (大動脈拡張) 感染性心内膜炎 (右心系, 人工材料感染) 腎機能低下, 代謝異常 (耐糖能の異常) 成人期初回手術, 再手術, 再生医療 カテーテル治療 (インターベンション, アブレーション) <p>心臓以外の身体的問題点</p> <ol style="list-style-type: none"> 妊娠, 出産, 遺伝 肝炎, 肝硬変, 肝ガン (輸血後, Fontan 術後), 胆嚢炎, 胆石 非心臓手術 高いがんリスク 後天性心疾患の合併, 代謝異常 (耐糖能異常, metabolic syndrome) <p>日常生活上の問題点</p> <ol style="list-style-type: none"> 運動能力, 運動内容, 程度, レクリエーション 飛行機旅行, 運転免許 社会心理的問題, 教育, 結婚, 就業 社会保障 (健康保険, 生命保険, 更生医療, 身障者, 障害年金, 指定難病) <p>管理, 診療体制の問題点</p> <ol style="list-style-type: none"> 移行期の問題 (自分の病気の認識, 自立と成人期診療体制) 診療体制 (多職種への関与の必要性和チーム医療)
--

なるとともに, 徐々に心機能悪化, 不整脈, 心不全, 突然死, aortopathy^{注)}, 感染性心内膜炎, 高血圧, 冠動脈異常などの後期合併症により病態, 罹病率, 生命予後が修飾される。このため適切な内科的治療, カテーテル治療, 外科的治療 (再手術) が必要となる場合が少なくない。このため, CHD患者は成人期が近づくとともに ACHD 専門医を中心とした診療体制のもとで生涯にわたるフォローアップ, すなわち移行が必要である^{3, 4)}。CHD患者は小児期から, 自分の病気や後期合併症とその対処法などを理解しておく必要がある。そのことが行われないと生涯医療が必要なCHD患者のドロップアウト

を起こす。日本成人先天性心疾患学会はACHD専門医: 内科系153名, 外科系38名, 計192名を認定している。また, 多職種を含むチーム診療を行えるACHD専門医修練施設80施設を認定しており, これらの施設はどのようなACHD患者にも対応が可能で, 患者の利便性を高めている⁵⁾。患者教育では移行期のACHD患者に向けたチェックリストを作成し, こども病院での成人期に向けての患者教育の参考としている³⁾。

注) aortopathy: 大動脈中膜組織異常により, 大動脈拡張という形態とともに心機能異常を伴う疾患群

3. 心不全、不整脈と突然死

ACHDの主要死亡原因は心不全と不整脈が拮抗し死亡原因の20-25%程度を占め、多くは突然死である⁶⁾。不整脈は心不全を基盤として発症し、この両者はACHDの罹病率を高め生命予後にも大きく影響する。このため、ACHD診療は心不全の実態把握、リスク因子解析、予防、治療が非常に重要な課題である。心室細動、心室頻拍、房室ブロックや房室伝導の早い心房頻拍などが突然死を起こすことが多い。突然死は修正大血管転位、ファロー四徴、単心室、完全大血管転位心房位転換術後などに多い(表2)。突然死の頻度は、ファロー四徴で年間0.2%、完全大血管転位術後で0.5%であり、30歳台が中心であ

表2 心不全、不整脈、突然死を伴うことが比較的多い成人先天性心疾患

- | |
|---|
| 1. ファロー四徴修復術後 |
| 2. 完全大血管心房位修復術後 (Mustard or Senning 術後) |
| 3. Eisenmenger 症候群 |
| 4. 修正大血管転位 |
| 5. 重度大動脈弁狭窄/逆流 |
| 6. Ebstein 病 |
| 7. 心外導管修復術後 (Rastelli 術後) |
| 8. 単心室循環 |
| 9. Fontan 術後 |
| 10. 未手術/姑息術後チアノーゼ型先天性心疾患 |

る⁷⁾。複雑CHDの多くは小児期に修復手術を行うが、術後成人となるにつれ、心不全を合併し多彩な不整脈の発症を認める。体心室右室/左室、単心室にかかわらず駆出率35%未満の場合には心臓突然死の発生率が高い。

4. ACHD に伴う心不全 (表3)

中等症から複雑ACHDの多くは加齢とともに心機能が低下し、徐々に心不全を伴うようになる。ACHDでは後天性心疾患と同様に左心不全を伴う場合もあるが、右心不全、すなわち体心室右室機能不全や肺動脈弁下右室機能不全を伴うことが多い点が特徴的である⁸⁾。体心室右室機能不全の背景疾患は完全大血管転位心房位転換術後、修正大血管転位、右室性単心室 (Fontan術後) などで、房室弁逆流が経年的に進行することも多い。一方、肺動脈弁下右室機能不全には、ファロー四徴修復術後、心房中隔欠損、Ebstein病、肺高血圧 (Eisenmenger症候群) などが含まれる。

以下、成人期に心不全、不整脈、突然死などが問題となる疾患のうち、右心機能不全が問題となる代表的疾患について概観する。

5. ファロー四徴修復術後と心不全

小児期のファロー四徴修復術は右室流出路狭窄解除、漏斗部心筋切除、肺動脈弁切開、右室流出路パッチ拡大、弁輪越えパッチ (transannular patching) 拡大を適宜用いる。従来、外科医手作りの1弁付きパッチを用いるこ

表3 成人先天性心疾患の心不全の解剖学的背景と血行動態的特徴

<p>右室不全</p> <p>体心室右室 (圧負荷, 房室弁逆流による容量負荷)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 完全大血管転位心房位転換術後 2. 修正大血管転位 3. 右室性単心室 <p>肺動脈弁下右室</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左右シャント (心房中隔欠損) 2. 容量負荷 (三尖弁逆流: Ebstein 病, 肺動脈弁逆流: ファロー四徴術後) 3. 圧負荷 (肺動脈狭窄, 肺高血圧, Eisenmenger 症候群) <p>左室不全</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左右シャント (心室中隔欠損, 動脈管開存) 2. 容量負荷 (大動脈弁逆流: 大動脈二尖弁, ファロー四徴, 僧帽弁逆流) 3. 圧負荷 (大動脈縮窄, 大動脈狭窄)
--

とが多い。術後、肺動脈弁逆流が続発症として生じ、軽度右室流出路狭窄も残存することが多い⁹⁾。本邦多施設共同研究での25年生存率95%、event free survivalは25年89%である¹⁰⁾。遠隔期死亡原因は突然死、心不全、再手術であり、遺残心室中隔欠損や右室流出路狭窄、高度肺動脈弁逆流、高度三尖弁逆流はリスク因子である。突然死を0.2%/年に認める⁹⁾。心臓突然死は肺動脈弁逆流や右室流出路狭窄の増悪による右室拡大、右室機能低下とそれを背景とした持続性心室頻拍、さらに、術後の完全房室ブロックや完全房室ブロック遷延例に生じることが多い。心電図のQRS間隔180 msec以上は、右室拡大を反映し、心室頻拍の危険因子であり、経過観察で簡便な指標である⁹⁾。術後完全房室ブロックも突然死のリスク因子である。上室性頻拍や心房粗細動は三尖弁逆流例でしばしば認められる。左室機能低下も突然死に関与する。肺動脈弁逆流や右室流出路狭窄に対する再手術（肺動脈弁置換術と心室頻拍に対する冷凍凝固術）で右室機能、肺動脈弁機能を温存し、不整脈発生を抑え、突然死を減少させる¹¹⁾。大動脈中膜組織異常（cystic medial necrosis）と体血流量増加のため、フォロー四徴は大動脈拡張や大動脈弁逆流を伴う。修復術後15%程度の例で大動脈拡張を認めるが¹²⁾、加齢とともにその頻度は増加する。稀ではあるが大動脈瘤/解離を伴うことがある。大動脈stiffnessも上昇し、冠動脈血流低下、左室拡張機能/収縮機能低下を招くことがある。大動脈弁逆流に対して再手術を行う場合もある¹¹⁾。また、再手術適応でない心室頻拍例は植込み型除細動器（ICD）装着を行う場合もある。再手術や手術時アブレーションの併用、さらにICD装着により術後突然死は減少している¹¹⁾。心不全治療（強心薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）、β遮断薬など）も行われるが、肺動脈下右室機能不全のためかその効果は十分ではない。肺動脈弁逆流減少を狙ってACEIが使われ、左室機能低下には一定の効果があったが、肺動脈弁逆流/右室機能低下には、有意な効果はなかった¹³⁾。また、肺血管拡張薬は、高額で有効性が明らかでないため、使用経験はない。大動脈瘤/大動脈逆流に対してβ遮断薬、ACEI/ARBが用いられる。

6. 完全大血管転位心房位転換術後（体心室右室）と心不全

心房位血流転換術は心房位で血流を転換し、静脈血を左室に肺静脈血を右室に導く修復術である。しかし、術後も右室は依然として体心室右室として体血流を担うため、右室機能低下と不整脈が長期遠隔期の問題となる。術後、運動時の心拍応答不良のため運動能は劣る。経年的に右室機能低下、三尖弁逆流、大動脈弁逆流、洞機能

異常、房室ブロック、上室性頻拍を生じることが多い。術後生存率は10年75-92%、20年67-89%、30年79%で、遠隔期死因は心不全、突然死である¹⁴⁾。術後遠隔期突然死は2-15%に起こり¹⁵⁾、運動中に多い。心室頻拍、心房粗動の1:1伝導、洞停止が原因とされる。QT dispersionやQRS時間の延長と洞調律消失、体心室右室機能不全、心房粗細動の既往が突然死の予測因子である。洞機能消失率は術後2.4%/年で成人の50%は洞調律ではない。経年的に右室機能低下を認め、30歳で駆出率40%台、40歳30%台に低下する¹⁶⁾。右室機能早期低下例は右室心筋肥大著明で、心筋灌流異常を認める¹⁶⁾。三尖弁逆流を多く認めるが、高度逆流はまれ（5-10%）で、修正大血管転位と異なる。大動脈弁逆流を伴うことも多いが、これは右室容量負荷となる。肺高血圧は心室中隔欠損例に多いが肺動脈下は左室のため耐容性が高い。体心室右室機能不全の進行予防のためのACEI、ARB、β遮断薬の有効性に関して肯定的な大規模研究結果報告はない。大動脈弁逆流はACEI/ARBが有用な可能性がある。抗不整脈薬の使用時は、洞機能低下の進行に注意が必要である。中等度以上の三尖弁逆流は三尖弁置換術を行う場合がある。

7. Eisenmenger 症候群と心不全

Eisenmenger症候群とは、左右短絡による高肺血流量を伴う先天性心疾患で、二次的な肺血管抵抗値が継続的に上昇し、末梢肺動脈に不可逆的な変化を起こした状態をさす。特有な病態は右室後負荷上昇、右左シャントによる低酸素症と続発する赤血球増多症と全身多臓器障害である¹⁷⁾。加齢に伴い心機能悪化、心不全、不整脈などにより罹病率、生命予後が修飾される。心不全は最も頻度の高い死因であり¹⁸⁾、疾患の最終像は右心不全である。背景となるCHDの重症度、右心圧負荷、全身臓器障害など多因子が複雑に関与する。神経体液性因子活性化など慢性心不全と共通する病態が存在する。心筋線維化は、これら心血管ストレスによる心臓リモデリングの最終共通路であり、心不全の発症、死亡率増加をもたらす。脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide：BNP）およびN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（N-terminal pro-BNP：NT-proBNP）はEisenmenger症候群の心不全診療においても心不全の診断、重症度判定、予後予測に有用なバイオマーカーである。Eisenmenger症候群は、腎機能障害の合併はまれではなく、心腎連関あるいは心腎症候群として認識される。Eisenmenger症候群の心不全には、多くの因子が影響するため、患者個々の病態にあわせた対症的な抗心不全治療と全身多臓器合併症の管理を並行して行う必要がある。一般的な管理として生活習慣の是正、脱水予防、感染予防と早期治療、

避妊などが挙げられる。古典的心不全治療として利尿薬、ジゴキシン、在宅酸素が行われる。抗血栓療法・抗凝固療法（ワルファリン、アスピリン）は咯血などの出血イベントを増加するため、リスク・ベネフィットを考慮して導入する。近年の肺血管拡張薬療法は血行動態、運動耐容能、QOLの改善が報告され、右心不全や生命予後の改善効果を認めるとされている。単剤を基本とし、症状を確認しながら多剤併用を行う¹⁹⁾。心筋保護薬のエビデンスは存在しないが、β遮断薬がEisenmenger症候群の生命予後改善に寄与するとの報告がある²⁰⁾。しかし、ACEI/ARBおよびβ遮断薬は体血管拡張による右左シャント増大の可能性があり慎重な投与が必要である。生命予後は肺移植後の生命予後より良いことが多く、肺移植の適応となることは少ない。

8. ACHDに伴う心不全（とくに右室機能低下）と薬物治療

体心室右室は加齢により心機能低下が進行していくが、進行を抑えるためあるいは心不全が進行した場合に抗心不全療法が試みられてきている。β遮断薬、ACEI、ARBなどで少数例ではあるがトライアルが行われている。ACHDにみられる慢性右心不全でも神経体液性因子過活性化などを認めるため、後天性心疾患の心不全と同様にこれらの薬剤の有効性が期待されたが、有効性を示すデータは少なかった。体心室右室/右室性単心室と左室性単心室でのこれらの薬剤に関する有効性の比較では、左室性単心室では有効性が認められたが、体心室右室では有効性は認められなかった²¹⁾。最近、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（angiotensin receptor neprilysin inhibitor：ARNI）、ナトリウム・グルコース共輸送体2（sodium-glucose cotransporter 2：SGLT2）阻害薬などの新しい薬剤が使用されるようになった。ARNI投与で有効性を示すとするデータも出てきているが、血圧低下のためにdose upができなかったとする報告も多い²²⁾。SGLT2阻害薬は未だまとまった報告がないが、有効性を示唆する報告も認められる²³⁾。

9. ACHDの今後の方向性（表4）

大部分のCHD手術は根治手術ではなく、手術後の遺残症、続発症、合併症を伴う。成人となった小児心疾患、すなわち、“成人先天性心疾患”は、背景疾患であるCHDの形態異常、修復手術による心臓の形態、機能変化が、時間の経過、加齢による影響を受け、心機能異常の出現および増悪、症状の悪化をみることが多い。心不全、不整脈は、罹病率を高め、生命予後を短くする。成人期は、性的な問題、妊娠、出産、遺伝、社会心理的問題、社会保障、保険なども大きな問題である。このため、中等度

以上の心疾患では、加齢とともに薬物治療、カテーテル治療、再手術などが必要になることもある。ACHD患者数は、近年飛躍的に増加している。今までは重要とわかっていなかった問題、“成人先天性心疾患”が、今では新しく大きな分野の1つとなり、治療、経過観察を含む診療システムの早急な構築が不可欠とされている。

今後、ACHDの長期予後の解明とそれに基づく治療方法の改善、病因の研究、増加を続けるACHD患者の医療体制の充実が早急に必要であるが、患者、医療側、社会側の成人先天性心疾患に対する適切な理解とそれに基づく社会体制の確立も必要である。

結 論

ACHDは患者数の劇的な増加とともに成人期の問題点が少なくない。CHDの成人への移行診療は早期から対応がなされ、専門医制度、成人期診療体制、移行に関するガイドラインも確立されてきている。成人期合併症の治療法も確立されてきているが、今後、基礎研究も含めた合併症の成因究明や心不全、不整脈に対する内科治療の進展が望まれる。

利益相反

論文内容に開示すべき利益相反はない。

表4 成人先天性心疾患の今後の方向性と課題

1. 複雑先天性心疾患も、成人期の問題点は、心不全、不整脈、血栓塞栓、肝腎疾患の合併、突然死、再手術、社会精神的問題などであり、循環器科医のさらなる参加が必要.
2. 上記問題点の解析、病態解明に関する研究の推進.
3. 専門医制度の構築.
4. 成人先天性心疾患登録制度の推進.
5. 成人先天性心疾患のチーム診療システム（循環器科、循環器小児科、心臓血管外科、内科専門医、産婦人科、麻酔科、新生児科、看護師）と病診連携を含めた診療ネットワークの構築（Web 症例検討）.
6. 医療者の教育、研修（学会を中心とするセミナー、教育講演、e-learning, hands-on セミナーなど）.
7. 診療ネットワークの構築（国内、アジア、世界）.
8. 患者グループとの交流、教育.
9. 成人先天性心疾患診療を実施し、循環器内科医や小児循環器医の教育施設となりうる代表施設を全国に施設認定し、成人先天性心疾患診療を専門とする医師や看護師を養成する.
10. 患者統計から各地域に必要な成人先天性心疾患を診療する中核施設は人口約200-800万人に1施設の割合で必要とされるため、各県に成人先天性心疾患拠点施設を開設する.
11. 中核病院に通院が困難な地方の患者には、近隣のかかりつけ医、病院と中核病院との間で病診連携の体制をとる. 今後遠隔診療を行い、通常の経過観察だけでなく緊急時の初期対応に役立てる.
12. 成人先天性心疾患は出生直後からの長い病歴をもつため、過去の臨床情報や手術所見が失われないうよう、臨床情報のデジタル集約化、保存化を図る.

文 献

- 1) Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* 2011; 146: 13-16.
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2011年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_niwa_d.pdf]
- 3) 日本循環器学会. 先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言. [http://www.j-circ.or.jp/topics/achd_tr.htm]
- 4) Niwa K. Adults with congenital heart disease transition. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 576-580.
- 5) 日本成人先天性心疾患学会. 日本成人先天性心疾患専門医制度. [<https://www.jsachd.org/specialist/list-facility/>]
- 6) Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, et al. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1111-1116.
- 7) Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Rhythm* 2014; 11: e102-165.
- 8) Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92: 27-38.
- 9) Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, et al. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92: 231-237.

-
- 10) Niwa K, Hamada H, Nakazawa M, et al. Mortality and risk factors for late deaths in tetralogy of Fallot: the Japanese Nationwide Multicenter Survey. *Cardiol Young* 2002; 12: 453-460.
 - 11) Mizuno A, Niwa K, Matsuo K, et al. Survey of reoperation indications in tetralogy of Fallot in Japan. *Circ J* 2013; 77: 2942-2947.
 - 12) Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106: 1374-1378.
 - 13) Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, et al. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation. The APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PREvention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol* 2012; 154: 299-305.
 - 14) Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA, et al. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 1-10.
 - 15) Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N et al. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1095-1102.
 - 16) Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years). *Eur Heart J* 2004; 25: 1264-1270.
 - 17) Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, Child JS, Miner PD. Eisenmenger syndrome in adults; ventricular septal defect, truncus arteriosus and univentricular heart. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 223-232.
 - 18) Sakazaki H, Niwa K, Nakazawa M, et al. Clinical features of adult patients with Eisenmenger's syndrome in Japan and Korea. *Int J Cardiol* 2013; 167: 205-209.
 - 19) Inohara T, Niwa K, Yao A, et al. Research Committee of the Japanese Society of Adult Congenital Heart Disease. Survey of the current status and management of Eisenmenger syndrome: A Japanese nationwide survey. *J Cardiol* 2014; 63: 286-290.
 - 20) Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart* 2014; 100: 1366-1372.
 - 21) Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171-1179.
 - 22) Ephrem G, McCollum JC, Green-Hess D, Guglin ME, Sawada SG, Rao RA. Subjective and Objective Impact of Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitors on Systemic Right Ventricle Patients. *Heart Lung Circ* 2022; 31: 964-973.
 - 23) 児玉浩幸, 木島康文, 椎名由美, 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患に対するSGLT2阻害剤の使用経験. *日成人先天性心疾患会誌* 2022; 11: 184.
-

共催セミナー 3

持続可能な病院運営のために薬剤師ができること
～後発医薬品／バイオシミラーの導入とタスクシフティング～

小池 博文

横浜市立大学附属病院薬剤部

What can pharmacists do for sustainable hospital management?
—Adoption of generics / biosimilars, physician-pharmacists task-sharing / task-shifting—

Hirofumi Koike

Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital

要旨

抗がん剤や希少疾病用薬などを中心とした高額医薬品の使用拡大は小児領域でも例外ではなく、とくに病院では薬剤費の急激な上昇を招いており経営を圧迫している。また、令和6年4月の改正医療法施行によって医師の時間外労働の上限規制が適用されることとなり、医師のタスク・シフト／シェアが急務となっている。この2つの大きな運営上の課題に対する、横浜市立大学附属病院薬剤部の考え方や取組事例を報告する。薬剤費については、後発医薬品・バイオシミラー(BS)の使用促進を行っており、後発医薬品数量シェア率は90%以上を維持している。BSの導入も積極的に進めており、薬剤費の抑制効果が大きい抗がん剤ではリツキシマブBS、ペバシズマブBS、トラスツズマブBSの3剤で年間1億円を抑制できている。医師のタスク・シフト／シェアでは、病院薬剤師の限られた人的リソースを有効活用するために非薬剤師の導入を拡大することで業務効率化を進めている。さらに薬剤師が院内採用薬をマネジメントすることは、非薬剤師の業務範囲を広げることにもつながる。

キーワード：病院運営、後発医薬品、バイオシミラー、薬剤費、タスクシフト、タスクシェア

緒言

新型コロナウイルス対策や世界情勢が不安定な状況下での物価・光熱費の上昇によって、病院経営はより一層厳しさを増している。一方、医師の働き方改革の実践は待ったなしであり、限られた人的リソースをいかに効率的に活用するかが大きな課題となっている。本稿においては、薬剤師として病院運営に貢献できることを模索し、

横浜市立大学附属病院(674床、以下「当院」)で行っている薬剤費抑制の考え方や具体的な取り組みを紹介するとともに、医師のタスク・シフト／シェアを実践するために必要な体制整備について、薬剤師の視点から考察したので報告する。

1. 施設概要

当院は、神奈川県横浜市で唯一の特定機能病院である。市内には関連施設として横浜市立大学附属市民総合医療センター(726床)があり、附属2病院が連携して370万人都市である横浜市の高度医療を担っている。市民総合医療センターは市内中心部にあり高度救命センターを有するのに対して、附属病院では高難度治療に強みを有する特徴があり、小児領域のがん治療は原則として当院で行っている。

薬剤師数は常勤換算で60名であり、3名の小児薬物療法認定薬剤師をはじめとして臨床業務を行っている。

2. 薬剤師が行う病院経営への貢献

病院の経営目標(指標)には、病床稼働率や診療単価の上昇、手術件数の増加、DPC係数の獲得などが挙げられるが、薬剤師がそれらの指標に貢献できることは少ない。そこで、現在の業務内容を踏まえ、収入増と支出減の両面から考察した結果を表1に示す。

収入増への取り組みとしては、薬剤管理指導算定件数の増加や病棟薬剤業務実施加算の算定取得が挙げられる。また、間接的な取り組みではあるが、入院前面談や術前外来などで薬剤師が休薬すべき薬剤を患者に指導し、手術の中止を回避することで経済的な損失を防ぐことができることも報告されている¹⁾。

支出減を目的とした取り組みとしては、とくにDPC

適用病院では後発医薬品・バイオシミラー（BS）の使用推進が薬剤部にとって最も大きな役目であると考えている。また、最近では医薬品の適正使用や標準化を目的としてフォーミュラを導入する施設も増えてきている。

また、ポリファーマシーの解消・改善は単に薬剤費を抑制することが主たる目的ではないが、処方カスケードを回避し安全に医薬品を使用することにつながり、医療の質改善に寄与する。診療報酬でも薬剤総合評価調整加算（100点）や薬剤調整加算（150点）として評価されていることから、積極的に取り組むべき事項である。

3. 医薬品採用の考え方

(1) 薬剤費の動向

国民医療費の中でも大きなウェイトを占める薬剤費比率は、薬価改定や市場拡大再算定などの施策に加えて後発医薬品やBSの使用拡大等によって、平成10年度以降は概ね20～22%程度で推移している。しかし、国民医療費総額の上昇とともに薬剤費も上昇傾向が見られる（図1）。

しかし、このデータで示す薬剤費は出来高算定となったものが対象となっており、DPCに包括される薬剤費は含まれていない。新規に薬価収載された医薬品（既存薬の適応追加含む）で高額なものは、高額薬剤通知から一定期間は出来高算定対象となるが、次期診療報酬改定以降は対応する診断群分類番号が付与され包括となっている。このことを踏まえると、薬剤費の実質的な上昇幅はもっと大きいと予想される。

当院の医薬品購入額と対診療収入比率を図2に示した。平成29年以降は購入額が急激に増えており、過去5年間で50%上昇し、対診療収入比率も20.8%から26.7%に悪化している。そこで当院では薬剤費の抑制を重点課題とし、院内採用医薬品のうち後発医薬品・BSがあるものは原則として置き換えていく方針としている。なお、当院の院外処方箋発行率は調査期間中96%前後で変動がなかったことから、薬剤費増加の大部分は高額な注射剤が占めている傾向にあると推察される。

これまで小児領域において高額な医薬品はそれほど多く使用されていなかったが、希少疾病用のバイオ製剤や

表1 病院薬剤師が行う病院経営への取り組み（筆者作成）

収入増を目的とする取組指標	
①	薬剤管理指導算定件数の増加
②	病棟薬剤業務実施加算の算定
③	手術・処置等の中止回避・請求漏れ確認
④	その他（医師負担軽減、チーム医療）
支出減を目的とする取組指標	
①	後発医薬品・BSの使用促進
②	フォーミュラの推進・医薬品使用の適正化
③	人件費の削減（超過勤務の削減、機械化、非薬剤師へのタスクシフト）
④	医薬品の価格交渉（薬価差益の確保）
⑤	ポリファーマシーの解消・改善
⑥	抗がん剤等の端数調整（PBPM*に基づく）
⑦	廃棄医薬品の削減

*Protocol Based Pharmacotherapy Management : プロトコールに基づく薬物治療管理

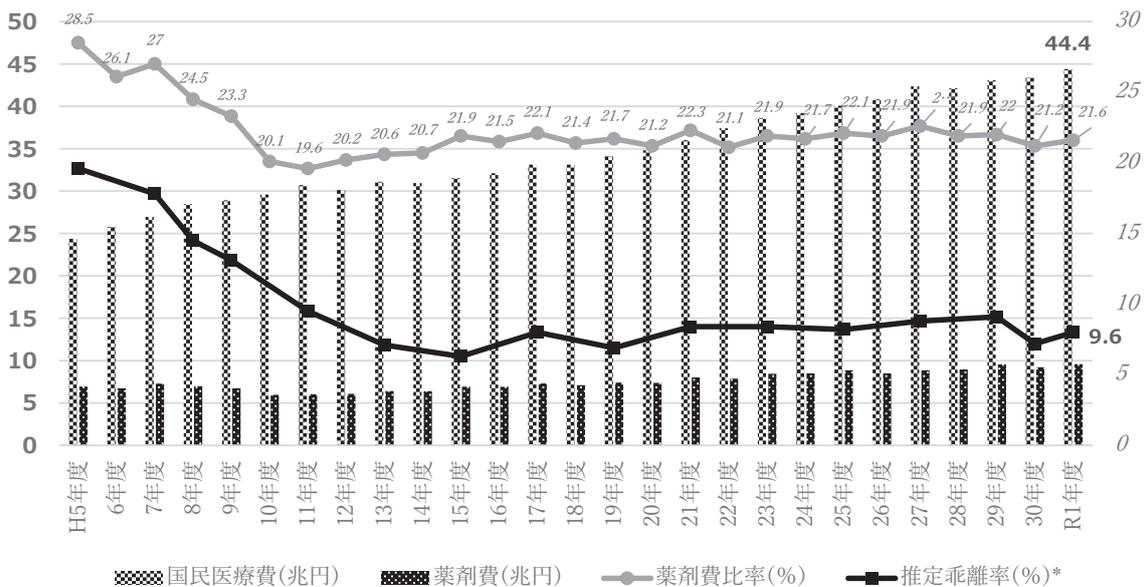


図1 国民医療費、薬剤費等の年次推移²⁾

*推定乖離率：公定価格である薬価と実際に市場で取引された市場実勢価格との乖離率



図2 医薬品購入額と対診療収入比率の年次推移 (当院)

再生医療等製品の登場により状況が一変している。実際に令和3年度で最も購入額が多かったのは、主に小児科で使用するカナキスマブ皮下注 (約150万円/本) であり、その額は4億円を超えている。他にもCAR-T細胞療法 (チサゲンレクルユーセル: 約3,200万円/回) などの治療によって薬剤費は増え続けている。

(2) 薬事委員会ルールと後発医薬品シェア

当院では、後発医薬品の薬価収載後は速やかに薬事委員会の審議を経て、先発医薬品からの切替を行っている。適応が異なる場合でも、先発医薬品のみ有する適応症が当院において使用実績がない場合や公知申請による適応追加である場合は、先発医薬品を削除して後発医薬品に切り替えている。

これにより当院の採用品目数1,568のうち、後発品医薬品数は562となっており、品目シェア率は35.8% (2022年11月現在) となっている。全体の採用品目数は大学病院本院としては少ないが、調剤過誤のリスク回避のため同一成分での複数規格が少ないことや、いわゆる一増一減ルールを順守していることによるものと考えている。

後発医薬品の数量シェア率では90%以上を保ちつつ、先発医薬品数量を分母に加えた場合でもシェア率50%を

超えていることから、後発医薬品使用体制加算 I の算定要件を満たしている (図3)。令和3年度は本加算により出来高算定分 (47点) とDPC係数分 (0.0014) を合わせて約650万円を算定した。なお、後発医薬品において多数の品目が供給不安に陥っている状況を鑑み、一部の銘柄はこの計算式から除外されているほか、次回改定で診療報酬上での上乘せ評価が議論されていることから、引き続き安定的な確保に努めていきたい。

4. バイオシミラー (BS) の導入と運用

(1) BS使用促進策とその対応

政府はBSの使用促進策として、BSに関する情報を患者に提供したうえで、当該患者の同意を得て導入した場合に算定する「バイオ後続品導入初期加算 (150点)」を令和2年度診療報酬改定で新設した。当初は在宅自己注射製剤が対象となっていたが、令和4年度改定では対象薬剤が拡大し、外来化学療法センターで使用する抗がん剤やインフリキシマブなどの点滴製剤も対象となった。

これを受けて当院では同年5月に薬事委員長、化学療法センター長および薬剤部長の連名で、トラスツマブ、リツキシマブ、ベバシズマブおよびインフリキシマブの計4製剤のBS使用促進を院内に周知した。さらに、11月には臨時購入品も含めた全品目で、新規患者もしくは状態が安定していて患者理解で得られた場合にはBSを使用するよう再度通知を行っている。

バイオ後続品導入初期加算の算定実績はインスリン製剤やテリパラチド製剤のBS導入により月30~60件程度であったが、令和4年度からは外来化学療法センターでも月10件程度の算定を行うようになっている (図4)。

(2) BSの採用状況と使用方針

当院ではBSも後発医薬品と同様に薬価収載後は速やかに採用審議を行っている。当初は、BS導入に対する

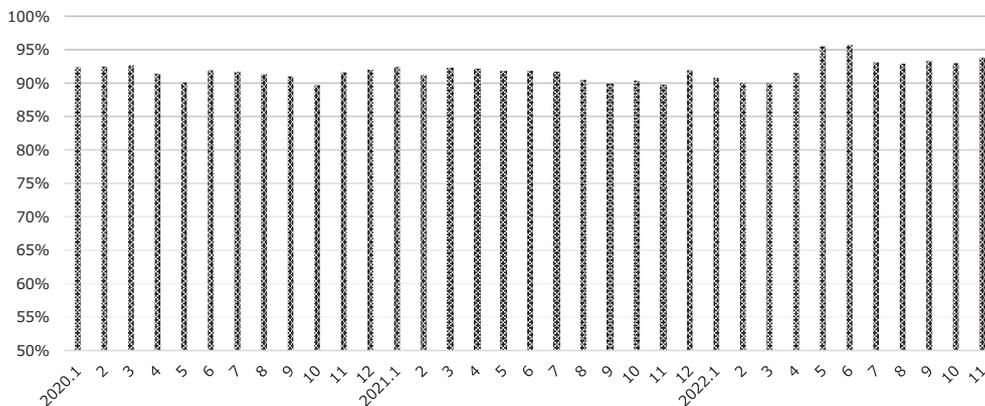


図3 後発医薬品数量シェア推移 (当院)

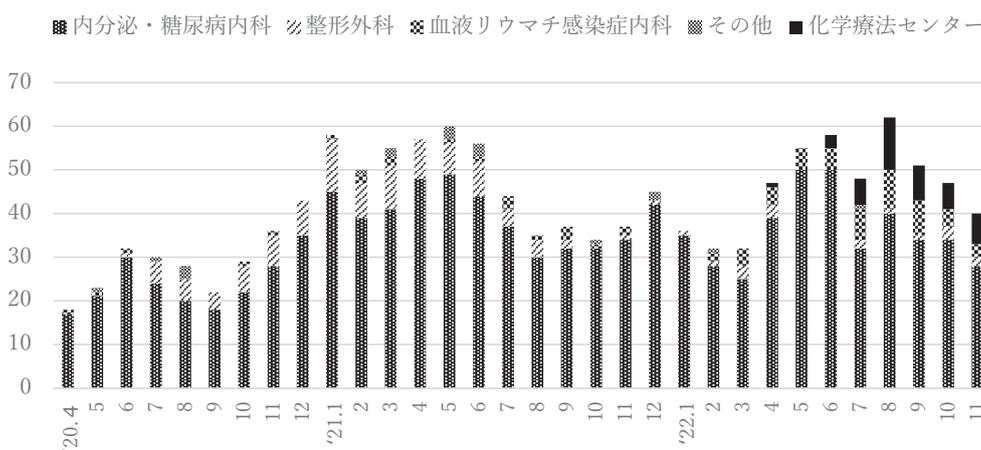


図4 バイオ後続品導入初期加算算定件数（当院）

表2 バイオシミラーの採用状況（当院）

'13/11	フィルグラスチム	先行品との併行採用（75/150/300） （'17/09 先行品削除）
'14/11	エポエチンアルファ	先行品からの切替（24,000 単位除く全規格）
'15/09	インスリングルルギン	先行品との併行採用（'17/05 先行品削除）
'18/01	リツキシマブ	先行品が有する適応症を除き、BS へ切替
'18/07	インフリキシマブ	先行品との併行採用
'19/01	トラスツマブ	先行品が有する適応症を除き、BS へ切替 （'20/05 先行品削除）
'19/07	ダルベポエチンアルファ	先行品からの切替
'19/09	エタネルセプト	先行品から切替
'20/01	テリバラチド	先行品からの切替
'20/01	ペバシズマブ	先行品が有する適応症を除き、BS へ切替
'20/07	インスリンリスプロ	先行品からの切替
'21/08	アダリムマブ	先行品が有する適応症を除き、原則 BS へ切替
'22/03	ラニビズマブ	先行品が有する適応症を除き、原則 BS へ切替
'22/11	アガルシダーゼベータ	患者限定（臨時購入）

医師の慎重な意見もあり、先行品を削除せずにBSを併行で採用することとした。しかし、2019年以降は原則として先行品を削除、もしくは先行品は使用できる適応症を限定して継続採用する運用となっている。なお、すでに先行品を使用している患者については継続投与を認めることとし、医療現場の負担を最小限度にとどめている。

バイオ医薬品は一般的に薬価が高額である製品が多く、外来化学療法センターで使用する抗がん剤など出来高算定となる割合が多い。病院経営の観点からは、出来高算定の割合が高い医薬品については薬価の高い先行品を継続使用したうえで、薬価差益を確保する考え方もあるだろう。しかし、当院では薬価差益の確保を目的とし

てBS導入を見送ったり、入院と外来で先行品とBSを使い分けたりすることはなく、どのような薬効群においても切替を進めていく方針を原則としている。

その理由は薬剤費の抑制に加えて、患者負担の軽減と国民皆保険制度の維持である。現役世代では3割負担となるが、治療費が高額であることを理由として断念することはあってはならない。一方、自己負担が生じない指定難病等に使用する場合や高額療養費制度が適用される場合、医師・患者双方にとってBSを使用する直接的なメリットがない。しかし、医療費が増え続けることは高齢者医療の割負担の撤廃と負担増加、年金受給額の減少、診療報酬の削減、高額医療を受ける患者の負担金上

昇などにつながる可能性もあることを保険医療機関に勤務する医療者は念頭に置くべきであると考えている。

(3) 各BS製剤の導入事例と使用実績

i. インスリンリスプロBS

同成分の先行品は削除しており、BSのみ採用している。超速効型インスリン製剤は、病院フォーミュラにて本成分を第1推奨としていることもあり、院内で使用される超速効型インスリン製剤のうち9割以上がリスプロBSとなっている。これによって、医薬品購入額はすべてアスパルト先行品を購入した場合と比較して、年間200万円程度の節減につながっている (図5)。

ii. リツキシマブBS

先行品のみが有する適応症を除いて、BSを使用している。導入からすでに4年以上経過しており導入時から先行品を継続している症例はなく、BS適用の新規症例はすべてBSに置き換わっている。数量シェア率は97%となっており、医薬品購入額はすべて先行品を購入した場合と比較して、年間1,700万円の節減につながっている (図6)。

iii. ベバシズマブBS

2020年1月BS採用が決定したが、当院が想定した使用本数を安定的に確保する目処が立たず、オーダ開始は同年9月からとなった。BSが適応を有している大腸癌および非小細胞肺癌については、使用開始から2年が経過してほぼBSに置き換わっている。2022年8月の適応追加に

より現在では乳癌を加えた3つの適応症で使用している。

数量シェア率は400 mg製剤で33%、100 mg製剤では52%となっており、医薬品購入額はすべて先行品を購入した場合と比較して、年間6,500万円程度の節減につながっている (図7)。

iv. トラスツズマブBS

2019年1月にBSを採用したが、乳癌B法 (3週間隔投与) の適応拡大が遅れたため、2020年5月に他銘柄のBSに採用を変更した。同時に、適応症が同じになったため先行品を採用削除とし、新規患者はレジメンによらず全例BSを使用することとした。2021年11月以降、先行品が唾液腺癌や大腸癌の適応を取得したが症例数は少ないので、患者限定の臨時購入で先行品を使用している。

数量シェア率は直近3ヵ月では98%となっており、適応のない疾患を除いてすべてBSに置き換わっている。これにより、医薬品購入額はすべて先行品を購入した場合と比較して、年間1,800万円程度の節減につながっている (図8)。

5. 医師の働き方改革とタスク・シフト/シェア

2024年4月から施行される改正医療法では、医師に対する時間外労働の上限規制が適用されるが、医師の負担軽減は病院としての大きな課題である。当院でも医師の出退勤記録の自動化や医師事務作業補助者の増員を図っているが、看護師をはじめ各医療専門職がこれまで医師が行っていた業務をシェア/シフトする活動を行って

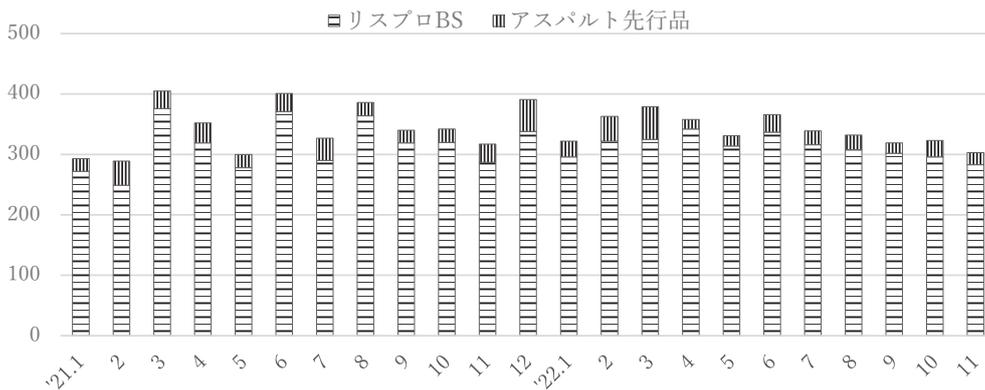


図5 超速効型インスリン製剤処方数量 (当院, 入院・外来院内処方オーダ)

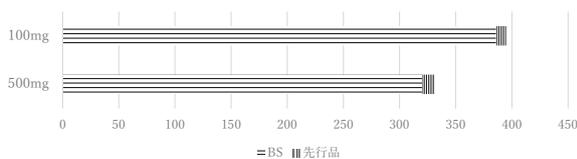


図6 リツキシマブ製剤処方数量 (当院, 2021/4-11)

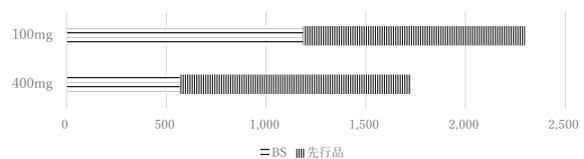


図7 ベバシズマブ製剤処方数量 (当院, 2021/4-11)

る。

2020年12月に開催された政府のタスク・シフト／シェアの推進に関する検討会では、現行制度上で病院薬剤師が実施可能な業務として、表3の9項目を示している。このうち、項番1および7については、すでに2022年4月の診療報酬改定により周術期薬剤管理加算（75点）および術後疼痛管理チーム加算（100点×3日）として評価されている。また、項番8についても、すでに病棟薬剤業務実施加算の算定要件として実施している施設も多いだろう。

項番3については、電子カルテシステムの仕様によって異なるが、医師のオーダ承認機能を有する施設では薬剤師がプロトコールに基づいて処方代行入力を行っている例も報告されている⁴⁾。

しかし、実施済処方のコピー（do処方）登録など専

門的な知見を要さない作業は医師事務作業補助者でも十分対応できることから、薬剤師の職能を活かせるプロトコールを取り決めて運用していきたい。

6. 薬剤部門がタスク・シフト／シェアを効果的に進めるために

医師から薬剤師へのタスク・シフト／シェアを進めるには、政府は職員個々のモチベーション向上など意識改革や業務に必要な知識・技能を習得することなどを留意すべき事項としている。しかし、図9に示すとおり薬局薬剤師に比べて病院薬剤師は増加数が少なく、人員不足となっている施設が多いのが現状であることから、既存業務を見直し余力を確保していく必要があると考えている。

当院では調剤業務を中心とした対物業務を見直し、外

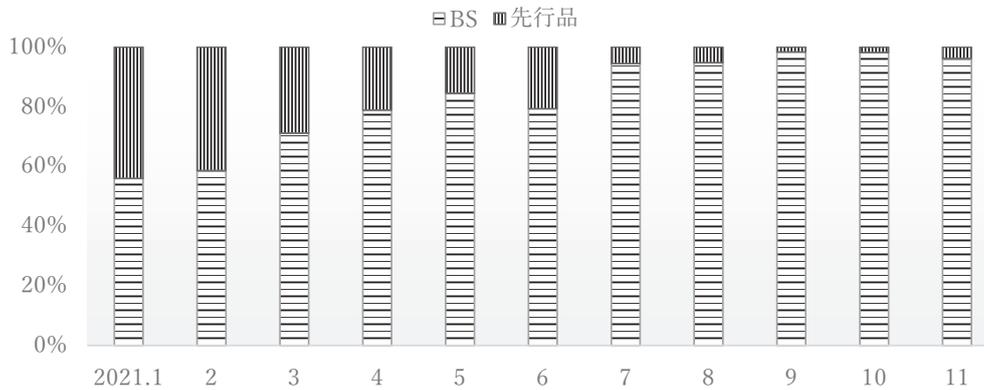


図8 トラスツズマブ製剤処方シェア率（当院，2021/1-11）

表3 現行制度上で病院薬剤師が実施可能な業務³⁾（※特に推進するもの）

1	手術室において、薬剤に関連する業務の実施 <手術で使用される薬剤の払い出し・手術後残薬回収・鎮静薬の調製・鎮静薬投与器具の準備・周術期に使用する薬学的管理>	※
2	病棟等における薬剤管理 <薬剤の在庫管理・ミキシング・ミキシングを行った点滴薬剤等のセッティング・与薬等の準備>	
3	事前に取り決めたプロトコールに沿って、処方された薬剤の変更 <投与量変更・投与方法変更・投与期間変更・剤形変更・含有規格変更等>	※
4	定期的に効果・副作用の発現状況や服薬状況の確認等を行うための分割調剤	
5	薬の効果・副作用状況の把握，服薬指導の実施	
6	患者の薬物療法全般に関する説明	
7	手術後の患者を訪床して、 <術後痛を評価し、医師に鎮静薬を提案・術前に中止していた薬が術前指示通り再開しているかの確認>	※
8	患者を訪床などして情報収集し、医師に処方提案や処方支援を実施 ・効果・副作用の発現状況や服薬状況の確認 ・診療録等から服薬内容の確認 ・多剤併用，検査結果や処方歴，薬物アレルギー情報の確認などを行い、医師に対して情報提供を行う	※
9	糖尿病患者の自己血糖測定やインスリン等自己注射等の実技指導 <直接侵襲性を伴う行為は実施できない>	

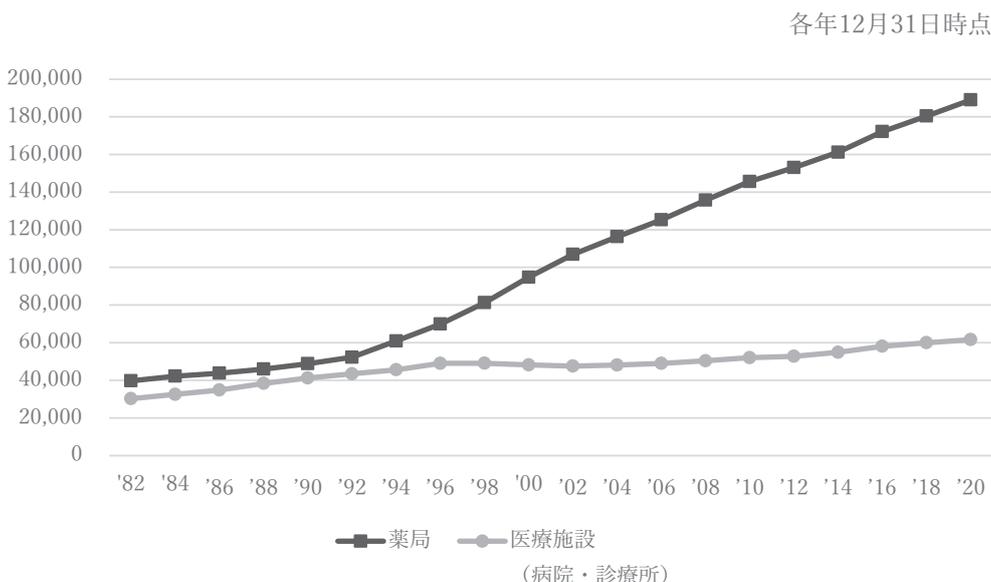


図9 施設の種別にみた薬局・医療施設に従事する薬剤師数の年次推移⁵⁾

表4 薬剤師以外の者に実施させることが可能 (不可能) な業務⁶⁾

<input type="checkbox"/> PTP シートなどのピッキング
<input type="checkbox"/> 納品された医薬品を調剤室内の棚に納める
<input type="checkbox"/> 調剤済みの薬剤を患者のお薬カレンダーや院内の配薬カート等へ入れる
<input type="checkbox"/> 服薬指導等を薬剤師が行ったうえで、患者の居宅等に調剤した薬剤を郵送等する行為
<input checked="" type="checkbox"/> 軟膏剤や水剤、散剤の混合

来処方のうち97% (2022.11実績) は院外処方としている。また、調剤機器等の導入や採用医薬品を最適化して業務効率化を図るとともに、薬剤師と非薬剤師 (補助員) のタスク・シフト/シェアを行っている。契機となったのは厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長通知「調剤業務のあり方について」⁶⁾ (表4) であり、本来は保険薬局におけるかかりつけ薬剤師の本質的業務と機能強化を目的とした通知であるが、病院でもそれを準用することとした。

表4に掲げる業務は薬剤師が最終的な責任を有するということが前提であるが、非薬剤師の業務範囲が明確に規定されている。現在、当院薬剤部には常勤6名の補助員が在籍し、処方データに基づくPTPシートのピッキングなどの薬剤補助業務や研究費の執行管理など事務的業務を担当している。その他、病棟の医薬品定数配置業務や注射剤の取揃え業務などを業務委託することで、薬剤師の負担軽減を図っている。

また、補助員が効率的に業務を行うための取り組みとして、薬剤師の視点で採用医薬品の見直しを行っている。例えば、散剤や水剤の計量、軟膏剤の薬壺への充填は薬剤師が行うこととなっているが、写真1~3のような分包品に切り替え、小分け調剤を回避することで補助員によるピッキングが可能となる。薬価が安い局方品などは、購入価が薬価を上回る場合もあるが、医薬品の総購入費から見ればごくわずかな金額であり、効率性を優先して積極的に導入を進めるべきであると考えている。あわせて、調剤支援システムを導入して処方内容と医薬品のバーコード照合ができるようになってくると、補助員でも安全に業務を行うことができる。医師から薬剤師へのタスク・シフト/シェアを進めるには、補助員と業務委託の長所をうまく活用してサポート体制を充実させるなど、「薬剤師の働き方改革」を実践していくことが肝要である。



写真1
レベチラセタム DS50%
500 mg/1g 分包品



写真2
白色ワセリン
100 g 分包品



写真3
ラクトロースシロップ
10 mL 分包品

謝辞

第49回日本小児臨床薬理学会学術集会共催セミナー3は、東和薬品株式会社によって協賛されました。講師依頼をいただきました昭和大学薬学部臨床薬学講座特任教授の佐々木忠徳先生、座長の労をお取りいただいた昭和大学統括薬剤部長の田中克己先生に厚く御礼申し上げます。

利益相反

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係にある企業などは次の通りである。

1. 役員・顧問：なし
2. 株保有状態：なし
3. 特許使用料：なし
4. 講演料・原稿料：あり（講演料、東和薬品株式会社）
5. 受託研究費・共同研究費・奨学寄付金：なし
6. 寄付講座所属：なし

引用文献

- 1) 勝亦秀樹, 長嶺祐介, 川邊一寛, 他. 術前薬剤師面談と「休薬管理が原因の手術中止」との関連, および病院の経済的損失に及ぼす影響. 日病薬師会誌 2021 ; 57 : 735-741.
- 2) 薬剤費等の年次推移について. 中央社会保険医療協議会薬価専門部会（第187回）資料, 令和4年7月20日.
- 3) 現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト／シェアの推進について. 厚生労働省医政局 長通知, 令和3年9月30日.
- 4) 越智良明, 天野しのぶ, 湯山 望, 他. プロトコルに基づく薬剤師による処方代行入力導入効果, 日病薬師会誌 2018 ; 54 : 299-305.
- 5) 厚生労働省政策統括官付参事官付保険統計室. 平成30（2018）年 医師・歯科医師・薬剤師統計の概況, 令和元年12月19日.
- 6) 調剤業務のあり方について. 厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長通知, 平成31年4月2日.

教育講演 2

ADHD の理解と支援～当事者として，支援者として～

高山 恵子

ハーティック研究所，NPO 法人えじそんくらぶ代表

私の思春期はADHD，LDの症状のため，学業不振が問題で，自分はずっとできるはずなのに，という不全感に常にさいなまれていた。大病院で受診したときの診断名は，不定愁訴だった。薬学部入学後も実習がうまくいかず，長時間の授業にも集中できなかったが，幸いよい友人に恵まれ卒業できた。

30代で留学したアメリカで教育学とカウンセリング学を学んでいる時，ADHD研究の第一人者バークレー博士の実行機能障害のプレゼンテーションを聞く機会を得た。長年苦しんできた自分の特性の謎が瞬時に解けた気がした。帰国後，発達障害（ADHD，LD）と診断された。薬物治療による劇的な症状改善により課題はかなり克服されたが，様々な理由により現在，薬物治療は受けていない。

支援者としては，ADHD等の発達障害の支援団体としてNPO法人えじそんくらぶを設立し，ADHDを中心

に発達障害児，者とその家族のライフステージを通して支援をしてきた。

また，臨床心理士として，家族支援プログラムの開発，成人当事者への心理教育，教育関係者や企業などへの啓発活動も行っている。

これらの活動の中で見えてきたものがある。大切なことは，「ADHDの症状を改善すること」だけではなく，「ADHD等発達障害の二次障害を減らし，QOLをいかに高めていくか」である。

当日は，医学・教育学・心理学のトータルな視点に，当事者ならではのエピソードを加味し，ADHDの原因仮説の変遷，ADHDのある人の課題と家族の問題，さらに薬物療法の他，環境調整，家族支援，心理教育などについて言及する予定である。皆様のADHDに関しての理解と支援に関して，より深く，より広い視野をえていただければ幸いである。

シンポジウム1

製薬企業側からみる小児用製剤開発の課題とこれまでの対策例

迫 和博

静岡県立大学 薬学部, 熊本大学 薬学部

演者が考える小児用製剤開発が困難である要因の1つは、日本におけるドラッグラグの課題によく似ている。予想される市場が大きく、薬価が高く、新しいものに対するレギュレーション整備が早い欧米における新規医薬品開発が先行し、限られた企業キャパシティーからドラッグラグが発生する国が出てしまう問題である。さらなる課題は、「小児用」という専門部署を持つ製薬企業が少ないことに由来すると考える。製薬企業の営業には地域や疾患領域というカテゴリーが存在し、研究面では疾患領域やバイオロジー毎の組織が存在している。このようなカテゴリーでの問題については行政等の外部組織と連携するリーダー的な存在が企業側にも存在し、その領域の発展やレギュレーション整備を官・学と連携して進めることが可能であるのに対して、専門部署のない領

域ではそれらが後手に回りやすいという問題である。さらには、小児の「苦み・痛み」への忍容性の低さや成長期をカバーするための幅広い投薬量の設定等、製品開発に対する難易度も高くなるのに対して、開発費用が薬価に反映されるか不透明である。患者側の嗜好の地域差もあり、グローバル共通の剤形も設定しにくい現状もある。小児用製剤開発コストを減少するために必要とされるデータを免除する規則も整っていない。

幾多の障壁が存在する小児用製剤開発であるものの、企業研究者であっても、一企業であっても個別の製品レベルでは小児用製剤開発に貢献できることもある。過去のいくつかの経験例を紹介し、「小児用製剤開発」をさらに進めるためにできることを議論したい。

シンポジウム 1

小児製剤開発の現状と課題

高江 誓詞

アステラス製薬株式会社 製薬技術本部製剤研究所,
公益社団法人日本薬剤学会 小児製剤フォーカスグループ

2001年から2015年の間に日本で承認された医薬品のうち、小児適応を有する医薬品の割合は24.6%にとどまり¹⁾、小児に対する有効性・安全性の評価がされていない医薬品が数多く存在する。また、小児に適した剤形が開発されていない場合、医療現場では成人用の錠剤の粉砕や脱カプセルなどの作業を余儀なくされ、調剤作業等による医療現場への負担、あるいは服用が困難になるなどの問題も発生する。欧米では新薬の申請または承認と同時に小児用医薬品開発が義務化される仕組みが整備されており、国内でも産官学の様々なレベルで議論が活発化している。

小児用医薬品開発を進める上で、有効成分を散剤（例）など小児に投与可能な形態として設計する製剤研究の果たす役割は重要である。小児製剤を開発する際の留意点として、用量調節性、服用性、取扱性、薬物吸収性、添

加剤の安全性などが挙げられる。一言で小児と言っても新生児～18歳までの幅広い年齢が対象であるため、体重や体表面積に基づいてフレキシブルに用量を調節できる剤形が望ましい。また、薬物は苦みを呈することが多く、小児の薬物療法上でのハードルの一因にもなり得るが、苦みマスキングの製剤技術を適用することで服用性を向上させることも可能になる。

本発表では、製薬企業における小児製剤開発の現状について、技術面や小児製剤へのニーズなどを踏まえて紹介させていただく。

参考文献

- 1) 中川ら、本邦における小児医薬品開発推進のための提言、日本小児科学会雑誌、120, 1453-1461 (2016)

シンポジウム1

小児用製剤の理想とする製品プロファイル
—ジェネリックメーカーでの製剤開発の展望—

中村 豪之

東和薬品株式会社 経営戦略本部, 三生医薬株式会社

製薬企業の製剤研究者は「患者が服用しやすい理想の製剤」を追い求める。その究極であり、難解なテーマの1つとして、「小児が服用しやすい製剤」がある。小児用製剤としての適応性とはどのようなパラメーターが重要であり、その課題解決策はいかなるものか。小児用製剤に必要な製剤学的特性とジェネリックメーカーの立場からの臨床的付加価値製剤の開発プロセス、並びに特定用途医薬品での優先審査活用について考えたい。

患者本位の医療が大切にされ、患者自身が医療を主体的に選択する時代へと変遷している近年において、特に自らの意思で選択が困難な小児に対する服薬アドヒアランスの低下は、期待する治療効果が減弱する。小児の嚥下能力にとって、大きな錠剤や咽頭部に張り付く硬カプセル剤等は服用が困難であることが多く、製剤的要因による服薬アドヒアランスの低下が考えられる。

もう一方の服薬困難や服薬拒否の理由として、薬剤の味（特に苦味）、ザラツキ、臭いなどの官能的要因が大きいと考えられる。また小児の時期は味や臭いに対する感覚機能が著しく発達すること、病気に対する認識が乏しく、薬を飲むことの必要性が十分には理解できないこと、さらに何に対しても自己主張が強くなる年齢である

ことなども理由として挙げられる。服用時のストレスは小児患者だけに限らず服用補助を行う親にとっても大きな負担となる。それゆえに小児患者の親が望む製剤の改善には、安全性や服用回数と並んで味の改善が挙げられる。この問題は世界各国でも共通であり、欧州における小児用製剤への取り組みでは、重要なテーマの1つに医薬品の味の改善や評価が含まれており、EMAの小児用製剤開発のガイドラインにも小児の嗜好への配慮が記載されている。有効成分の多くは苦味や酸味、しびれを呈するものがあり、不快な味を感じるリスクがあるが、苦味を持つ薬物でも水溶性または水不溶性高分子で被覆することで苦味を抑制することができる。苦味などの服用感 は 医薬品の承認申請時に必要な評価項目ではないが、製剤設計においては重要な要素であり、苦味をマスキングした設計が必要となる。

本シンポジウムでは小児医療を取り巻く環境変化から小児用製剤に求められる製品プロファイル (AcceptabilityとPalatability)、製剤工夫のマスキング技術や苦味評価、ジェネリック医薬品における小児用製剤開発での展望を合わせて議論したい。

シンポジウム 2

薬剤と DOHaD の基本事項

中野 有也

昭和大学江東豊洲病院 小児内科

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) とは、「将来の健康や体質、特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の影響を強く受けて決定される」という概念である。低出生体重児が将来多くの疾患に罹患しやすいことが知られるようになってから現在に至るまで、この分野の多くの知見が集積し、胎児期や生後早期の成育環境の重要性が再認識されるようになった。胎児を取り巻く環境の変化は、様々な形で胎児の在り様を変化させる。胎児期の葉酸不足が二分脊椎などの神経管閉鎖障害の発症リスクを上昇させることは広く知られた事実である。また、妊娠中に重大な栄養障害があれば、最悪“死”につながる可能性もあるし、そこまでいかなくとも胎児は後の健康と引き換えに体を大きくしないことで、子宮内で生存しようとする (trade-off)。そのような重大な栄養障害ではない場合も、胎児はその成育環境から将来の環境を予測してそれに適合しようとする反応が生じることがわかっており (予測適合反応)、予測した環境と実際の出生後の環境のミスマッチが疾病発症リスクにつながると考えられている (適合・不適合パラダイム)。予測適合反応のメカニズムの基盤となっ

ているものは、遺伝子の発現部位を後天的に調節するエピゲノム変化であり、DNAメチル化やヒストン蛋白の脱アセチル化がその代表例である。低栄養やストレス、環境化学物質や特定の薬剤には、このようなエピゲノム変化を介して、遺伝子の発現をONからOFFに変えたり、逆にOFFからONに変えたりする作用があることが知られている。女王蜂と働き蜂が同一のDNAを持っているにもかかわらず、表現型に多大な変化が生じるのは、女王蜂が低メチル化作用をもつローヤルゼリーを与えられることに起因している。また、出生後1週間、母から愛情を受けなかったラットは、学習や記憶に関わる海馬の精神ストレス耐性遺伝子領域に異常なメチル化が認められるという。さらに、代表的な抗うつ薬であるイミプラミンには、うつ病患者で低下している脳由来神経栄養因子 (BDNF) を、エピゲノム変化を介して活性化させることが明らかになっている。本発表では、DOHaDの基本事項を確認するとともに、栄養や薬学が今後そこに果たしていく役割について、現在の知見・今後の方向性についての発表者の考えを提示したい。

シンポジウム2

NAFLDにおける小胞体ストレス
～胆汁酸シャペロンによる低出生体重児関連 NAFLD 治療の可能性～

伊東 宏晃

浜松医科大学 産婦人科

欧州の疫学研究を契機として、胎生期における低栄養環境は成長後においてメタボリックシンドローム (MS) を発症するハイリスク群となる可能性が指摘されている。一方、我が国の妊孕世代女性において、強いやせ願望から摂取エネルギーの不足が指摘されており、妊娠中にエネルギー摂取が不足していることが危惧されている。近年、胎生期に低栄養環境に曝されることは、MSの肝臓における表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 発症のリスク因子となる可能性が報告さ

れている。胎生期低栄養マウスモデルを用いて、胎生期の低栄養環境がNAFLD発症のリスク因子となるメカニズムについて、小胞体ストレス応答の亢進が重要な役割を果たす可能性が明らかとなった。小胞体ストレスを緩和するシャペロンの1つである二次胆汁酸Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) 経口投与による、胎生期低栄養に起因するNAFLDに対する特異的な治療の可能性につき発表する。

シンポジウム2

エピゲノム記憶からみた肥満の個人差と精密医療への展望

橋本 貢士

獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科

胎生期から乳児期にかけてのいわゆる「early life」の時期は、臓器、組織が可塑性に富み、様々な環境因子がそれらの発達、成熟に大きく影響を及ぼす。そのため現在、出生前後の様々な環境因子、特に栄養環境が「記憶」され、成人期における肥満症や2型糖尿病などの生活習慣病の発症および進展を規定するというDevelopmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が注目されている。母体の低栄養が児の成人期における生活習慣病の発症リスクを高めることを明らかにしたDutch Famine study (オランダ飢餓研究)をはじめとする疫学研究や様々な動物実験による知見がDOHaD学説の正当性を証明している。エピジェネティクス特にDNAメチル化によるエピゲノム修飾は長期の遺伝子発現制御に

関与することからDOHaD学説の分子機構として想定されてきたが、その具体的な分子実体は今まで明らかになっていなかった。最近、DOHaD学説におけるエピゲノム記憶の分子実体の1つとしてFibroblast growth factor 21 (FGF21) 遺伝子のDNA脱メチル化が注目されており、肥満症の発症と進展における個人差に関与している可能性がある。本講演では、胎生期から乳児期における栄養環境がDNAメチル化を介したエピゲノム記憶となり、その個々の異なったエピゲノム記憶がどのように成人期の肥満に影響を及ぼしうるかについて我々の研究知見をもとに紹介する。さらにDOHaD学説を応用した肥満に対する新たな精密医療 (precision medicine) についても展望する。

シンポジウム 3

小児腫瘍領域における臨床薬理学

竹内 正宣

横浜市立大学附属病院 小児科

殺細胞性抗がん薬では最大限の効果をを得るために、第 I 相用量探索試験で副作用に耐えられる最大用量である最大耐用量が求められ、これに基づき推奨用量が決定される。小児は発達に伴う体組成や生理機能の変化があり、抗腫瘍薬の体内動態の個体差は特に大きい。そのため、暴露量の増加により毒性が強くなることもあり、小児腫瘍領域では薬物動態学理論を基にした抗腫瘍薬の投与量設計は重要と考えられる。造血幹細胞移植の前処置で用いられるブスルファン (BU) は症例ごとの体内動態の差が大きいことが報告されている。暴露量が多くなった

場合、肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群などの重篤な合併症を発症するリスクが高くなり、一方で暴露量が少ない場合、生着不全、再発のリスクが高くなる。小児血液腫瘍疾患の臨床試験では、BUを使用する際に、事前にBU少量投与（試験投与）を行い、血中薬物濃度を測定し患者個別の薬物動態パラメータを求めた上で、実際の治療（本投与）で用いる投与量を決定する方法が行われている。本シンポジウムでは、小児腫瘍領域における薬物動態、薬理遺伝学に基づいた投与量設計の実際と、海外で報告されている抗腫瘍薬のTDMを紹介する。

シンポジウム 3

新規小児用剤形の服用性試験から感じる小児臨床薬理学の魅力

肥田 典子

昭和大学 薬学部 臨床薬学講座 臨床研究開発学部門

日本はこれまで、小児の医薬品・医療機器の開発に積極的に取り組んでこなかった。成人用医薬品と小児用医薬品が同時に製造販売承認を得ることが理想であるが、先に成人用医薬品の製造販売承認を得たのち、小児用剤形の開発が開始されることも多い。成人用に開発された医薬品の剤形の多くは小児の服用を想定していないため、小児に投与がする場合は錠剤を粉碎したり、脱カプセルするなどの剤形変更が必要となる。このような剤形変更は、有効性や安全性の評価が不十分であること、品質にばらつきがある可能性があること、錠剤やカプセル剤にすることでマスクングされていた医薬品の味やにおいが出てしまい、かえって服用しづらくなるなどの問題がある。

欧米では小児用医薬品の新しい剤形の1つとして、ミニタブレット（直径2～4 mmの錠剤）が考慮されつつある。新薬の治験薬の剤形としてもミニタブレットは採用され始めている。ミニタブレットは成人用の製剤と同

じ処方・製造方法・設備を活用でき、味やざらつきの問題も出にくい。ミニタブレットが日本でも欧米の小児と同様に受容されるのであれば、将来の小児用製剤として採用されることが期待される。

我々の研究チームでは、プラセボミニタブレットを用い、6か月以上8歳以下の小児が服用可能か検討する臨床研究を実施した。本研究は複数の医療機関が連携して実施したほか、研究チームには医師だけでなく薬剤師、製剤研究者も参画したことが特徴である。今回の研究活動を通じ、小児医薬品の開発には、学部や職種の垣根を超え、患者・保護者とともに一丸となって医薬品開発を進めていくことが大切だと感じた。2016年に小児治験ネットワークも設立され、小児領域での治験の推進、小児に使用できる医薬品等の拡大・充実を目指している。我々の研究成果も社会に還元されることを目標にしており、小児臨床薬理学研究の面白さをフロアの皆さんと共有したい。

シンポジウム 3

NICU における薬剤師の役割と貢献

丹沢 彩乃

国立成育医療研究センター 薬剤部

新生児期の薬物治療では、保険適応外で使用される薬剤も多く、用法用量や有効性および安全性において十分な情報が得られない現状がある。その中でも適切な薬物治療を実施するためには、出生後の発達および成熟が薬物動態に及ぼす影響を理解した上で、それぞれの薬剤について得られた情報を論理的に解釈し、個々の患者の薬物治療につなげていくことが必要である。また、十分な情報がないからこそ、これまでの経験や集積した情報を適切かつ丁寧に整理・解析し、科学的に信頼できるエビデンスを創出することが重要であり、こうした取り組みは未来の小児薬物療法に還元される。「個々の状態に合わせた合理的な薬物療法」と「科学的に信頼できるエビデンスの創出」は臨床薬理学が重視していることであり、これらを実践するための知識とスキルは小児の薬物療法に携わる上で必要不可欠であると考えられる。

私たち薬剤師が日々の業務の中で医師から受ける最も多い相談は「薬の使い方」である。この相談には、適応の有無にかかわらず、適切な用法用量、有効性および安全性はもちろんのこと、実現可能な投与方法についても含まれる。例えば、添付文書に「必要な薬液量を生食100 mLで希釈して1～2時間で投与する」と記載されて

いることがあるが、新生児にこの投与方法は現実的ではなく、投与方法を検討する必要がある。また、体重換算した投与量が微量となり、採取する際のわずかな誤差が投与量の大きな誤差につながってしまうこともある。このように、新生児の適切な薬物治療を実施するためには用法用量だけではなく種々の課題を含んでいる。私たち薬剤師は、医師の診断および治療方針に沿って薬学的知識を基にこれらの課題を一つひとつ丁寧に紐解きながら最適な薬物療法を検討していくが、その思考を医師と共有しながらディスカッションを重ねることが目の患者にとって安全で効果的な「薬の使い方」につながると考えている。

本シンポジウムでは、新生児の薬物療法において演者が日々実践している臨床薬理的アプローチと日常診療の中で生じた疑問の解決に向けて取り組んだ臨床薬理研究について紹介する。臨床現場に立つ薬剤師に何が求められているのか、そして何ができるのか、何をすべきなのかを考えていきたい。さらにこれらの内容を通して小児臨床薬理学の発展及び小児薬物療法の充実につながるそれぞれの専門性を活かした連携についても議論したい。

シンポジウム 3

小児感染症臨床医から見た臨床薬理学の魅力・重要性

庄司 健介

国立成育医療研究センター 感染症科

薬物を患者に投与する、という医療行為は医師の仕事のかなりの部分を占めているにもかかわらず、医師が薬物動態学や薬力学などを含めた臨床薬理学を体系的に学ぶ機会は限られている。しかしながら、臨床医が、臨床薬理学を学ぶことには大きなメリットがある。臨床面では日々の薬物療法の質の向上が期待できるし、薬剤師の先生方と「共通言語」を用いた質の高い議論ができるようになる可能性がある。また、研究面に関しても、小児の薬物動態に関してはデータが限られている領域であり、リサーチクエスションの宝庫と言える領域である。また小児医薬品には小児適応がない、小児用量が記載されていない薬剤が多くあり、小児用医薬品の治験の実施の推進は極めて重要な課題であるし、その際に小児の生

理学、薬物動態学に精通した医師の存在はこれを推進する大きな力になりうる。このように臨床薬理学は我々医師にとってもとても魅力的で、重要な分野であるにもかかわらず、この分野の専門家はまだまだ少ないのが現状である。演者は、小児感染症の臨床医として勤務していた際に臨床薬理学の重要性を認識し、その研究手法を学ぶために米国に留学した。そこで学んだことを活かし、帰国後も臨床医として勤務する傍ら小児臨床薬理学の研究・教育に携わっている。シンポジウム当日は小児感染症臨床医の立場から見た臨床薬理学の魅力・重要性を大いに語らせていただき、この分野に興味を持つ仲間が1人でも増えてくれることを期待して。

シンポジウム 4

小児の抗微生物薬投与における Model informed Precision Dosing

庄司 健介

国立成育医療研究センター 感染症科

小児は大人のミニチュアではない、と言われることがあるがこれは薬物動態の領域にも当てはまる言葉であり、小児の薬物動態には成長・発達の要因があり、成人のそれに比べても複雑である。また、小児においても固形臓器移植、造血幹細胞移植、血液透析・体外式膜型人工肺 (ECMO) など様々な高度先進医療が提供されており、これらを受けている患者は感染症を起こしやすい一方で、その薬物状態は一般的な患者群とは大きく異なる可能性があり、教科書や添付文書通りの投与設計で十分な薬物曝露が得られているという保証はない。しかしながら、薬物動態研究のための頻回の採血が困難な小児では、抗微生物薬の薬物動態データが充分にあるとは言

い難く、特に先述したような患者群における適切な投与設計については不明なことが多い。母集団薬物動態解析は、1人の患者あたりからの採血点が少なくても実施可能というその特性から、小児薬物動態研究に適した手法であると考えられる。母集団薬物動態解析を実施することで小児の母集団薬物動態モデルを作成することができれば、それを用いたシミュレーションを実施し、個々の患者の状況に合わせた最適な投与設計を提供できる可能性がある。本シンポジウムでは小児の抗微生物薬に関する Model informed Precision Dosing が現在どのように活用されており、今度どう発展していく可能性があるのかについて、聴衆の皆様と一緒に考える機会としたい。

シンポジウム 4

臨床における Virtual Twin の適合

大島 由規, 笹野 央, 畦地 拓哉, 佐藤 邦義, 木村 利美

順天堂大学医学部附属順天堂医院 薬剤部

Model-informed precision dosing (以下MIPD) の概念はファーマコメトリクス (生物学, 薬理学, 生理学の数学的モデル) や他の様々なモデリング手法 (回帰モデル, デジジョンツリー, その他のアルゴリズム) を包含し, 患者個々の薬物投与をmodeling and simulation (M&S) によって予測する手法である. 医薬品開発等で得られたM&Sの情報を医療現場で利用する取り組みでもあるが, 約1万6千品目と言われている現在の薬価収載品目の中のほとんどに小児用量の設定はされていない. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構でも小児医薬品の現状に安全性・有効性のデータがなく, 添付文書に明記されていないが臨床上使用しなければならない現状があると報告されている. また, 世界では小児医薬品開発の義務化がされている一方で日本はその義務がないため開発に遅れを取っているのが現状である. 遅れの原因の一部に新生児から思春期の幅広いデータや臨床計画の複雑化がある. 現実を直視した場合, 臨床で活用しなければならない

MIPDに活用するデータをどの様に作成・活用してゆくのか. 小児適応を有する2017.1 ~ 2021.12に製造承認が得られた新規薬剤22品目において, 電解質輸液・微量元素製剤, 剤形追加を除いた19品目においては, 小児の薬物動態について記述されているが, NCA解析や成人に包含された小数例試験等がほとんどであり, 母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetics ; popPK) がなされていても, 病態変化に伴う共変量が含まれる報告はなかった. physiologically-based pharmacokinetics (以下PBPK) におけるVirtual TwinはPBPKモデルにおいて患者個々の観測されたデータを元に仮想患者を設定し popPK解析に含まれない共変量を病態として有する患者に対しても投与量を予測することが可能であり, MIPDを支援するツールになりうる手法である. シンポジウムでは, 1) 仮想集団によるM&S事例, 2) Sparse SamplingによるpopPKおよびpopPK/PDデータの作成, 3) Virtual Twinの活用を紹介する.

シンポジウム 4

生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いた小児薬物動態の予測

奥平 典子

Certara UK, Simcyp Division

PBPK modelは薬物動態 (PK) 予測のために医薬品開発で広く使われているSystems modelであり、薬物固有のパラメータで構成されるDrug model, 被験者集団の特徴を記述するPopulation model, 用法用量を規定するTrial designの3つにより成り立っている。Population modelを入れ替えることにより、異なる集団でのPKを予測できることから、小児をはじめ臨床試験の実施が難しい集団におけるPK予測に活用されている。

小児のPopulation modelでは、臓器重量・血流、臓器組成、血清アルブミン・血清 α 1-酸性糖タンパク濃度、酵素及びトランスポーター発現量、腎機能、消化管pH、CSF流量、皮膚の厚さなど多岐にわたるパラメータを、年齢あるいは体表面積との関係式として組み込む。このモデルを用いることにより、年齢に応じた生体側のパラメータを持つ仮想の小児集団を発生させ、小児PKを推定することが可能となる。特に、Allometric scalingによる予測が難しい2歳以下の小児におけるPK予測では、各要素のontogenyを考慮したPBPK modelによるmech-

anisticなアプローチが有用であると考えられる。

Drug modelを構成するパラメータは、被験者集団の違いによる影響を受けない形であることが望ましい。例えば代謝クリアランスを、体重当たりの値でなく、酵素量当たりの値で記述することにより、成長に伴う酵素発現量や肝重量等の変化を考慮することができる。

Population modelに組み込まれたontogenyの関係式は、収集された文献値のメタ解析により得られたものであり、モデルを用いたシミュレーションを実測値と比較することにより、モデルの適切性が評価されている。

小児PBPKモデルの報告例は2014年から急激に増加し、承認済の医薬品を小児に適用する際の投与量設定や共変量の探索に用いられた事例が多く報告されている。PBPK modelの1つであるSimcyp[®]の最新バージョンには、欧米人小児、日本人小児、中国人小児、小児血液がん患者、小児固形癌患者の5種の小児population modelが搭載されており、小児における医薬品の安全かつ有効な使用に広く活用されることが期待される。

シンポジウム 4

PBPK モデル解析を利用した医薬品開発の現状と関連ガイドラインの動向

木島 慎一

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部

近年、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析を利用した医薬品開発が増加している。医薬品開発全体を通じて、PBPKモデルによる予測は、特定の臨床試験の実施の必要性、時期及び実施方法に関する意思決定に有用な情報を与える可能性がある。適切に実施されたPBPKモデル解析の結果は、臨床試験の用法・用量の設定や、用法・用量の調節、注意喚起の要否の判断及びそれらの設定根拠として用いることができると考えられことから、小児用医薬品開発においても活用されている。

関連ガイドラインとして、米国食品医薬品局 (USFDA) は2018年8月に「Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses. Format and Content」を、欧州医薬品庁

(EMA) は2018年12月に「Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation」を、厚生労働省は2020年12月に「生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン」を相次いで発出した。また、2022年5月から7月にかけてパブリックコメントの募集が行われた、ICH E11A「小児用医薬品開発における外挿」ガイドライン案においても、PBPKモデル解析について言及されている。

本講演では、本邦におけるPBPKモデル解析を利用した医薬品開発の現状、関連するガイドラインの動向等を紹介したい。

シンポジウム 4

シンシナティ小児病院における
Model-Informed Precision Dosing の研究と臨床実装

水野 知行

シンシナティ小児病院 臨床薬理学部門, シンシナティ大学 医学部 小児科学

小児（特に新生児・乳児）の生理機能は成長と発達の影響を受け複雑で、成人と大きく異なります。また、成長・発達過程は非線形であり、小児を単純に小さい成人と捉えることはできません¹⁾。一方で、小児の薬物治療は、臨床試験の実施が様々な制約から困難なため、やむをえず成人から得た情報に基づいている場合が多く、その安全性、有効性の確立が重要な課題とされています²⁾。Model-Informed Precision Dosing (MIPD) は、数理モデルを用いた薬物動態および効果・副作用の予測・シミュレーションを活用して薬物治療の個別・最適化を目指すものであり、小児薬物治療への応用が進められています³⁾。本講演では、米国オハイオ州のシンシナティ小

児病院における小児薬物治療のアウトカムの改善を目指したMIPDの研究・臨床実装に関する取り組みおよび今後の展望を、実例を交えて紹介します。また、米国におけるMIPDを取り巻く最近の動向についても紹介します。

文献

- 1) Kearns G et al. N Engl J Med. 2003 Sep 18; 349 (12) : 1157-67.
- 2) Wiles et al. J Pediatr. 2013 Jan; 162 (1) : 12-5.
- 3) Mizuno T et al. Br J Clin Pharmacol. 2022 Feb; 88 (4) : 1418-1426.

シンポジウム 5

小児になぜ臨床薬理学が必要か

中村 秀文

国立成育医療研究センター 研究開発監理部

子どもに薬物治療を行う際には年齢に応じて、用法・用量、適切な有効性の評価指標、副作用等に配慮する必要がある。小児臨床薬理学（発達薬理学）はまさにこれらに科学的根拠を与えることを目指すものであり、新生児から思春期までの幅広い年齢層における「薬物治療最適化のための研究」及び「その科学的結果を活用した薬物治療実践」のための学問といえる。小児薬物治療に係わるあらゆる専門領域の小児科医・薬剤師や薬学研究者にとって必須の学問と言っても過言ではない。小児では成長・発達による生理学的変化が顕著に現れるため、薬物動態や薬力学の詳細について解明されていないことも多く、新しい研究を開拓できる可能性も多い魅力的な分野である。臨床現場における至適投与のために薬事承認されている薬についてもさらなる臨床薬理的検討が必要とされることも多い。

また臨床薬理学は、単に研究と臨床を行うための学問ではなく、医薬品開発とそれに関連する規制科学もその守備範囲とされている。ここでも、小児独特な様々な配慮・知識が必要であるが、臨床医や薬剤師の間では、そのことがまだ十分に認識されていないと感じる。さらに、

本来は薬学や薬剤学の範疇であろう小児剤形についても、患者・保護者や医療現場の声を踏まえてより良いものにしていかねばならない。小児臨床薬理学は関連領域と連携し、「子どもの薬をより良くする」ためのあらゆる取り組みに専門領域横断的に、あるいは専門領域の狭間を埋めるために関わっていくべきであると考えている。

本シンポジウムでは、中村がまず「小児になぜ臨床薬理学が必要か」についてのオーバービューを行った後に、病院薬剤部における臨床薬理学に関する様々な活動について、小児における遺伝薬理学の実際について、臨床現場におけるTDMの実践について、バンコマイシンを例に、またより良い小児剤形検討についての取り組みについて発表いただく。これらは小児臨床薬理学のカバーすべき領域の一部であるが、実際に取り組んでおられる演者の先生方の生の声をお届けし、参加される先生方と一緒に、明日と未来に役立てるための臨床薬理学のあるべき姿、できていること・できていないこと、また今後の連携の可能性について前向きな議論を行いたい。

シンポジウム5

病院薬剤部における臨床薬理学

齊藤 順平

国立成育医療研究センター 薬剤部

適切な用法用量が設定されていない薬剤に対する、個別化投与のための至適投与方法設定には薬理学的アプローチが有効である。小児薬物療法の現場では、臨床試験で検討されていない用法用量で薬物投与を行うことや、臨床試験で対象とならなかった患者背景を持つ集団で治療を行うことが多々ある。疾患による薬物動態的影響が成人と異なるほか、投与剤形も異なってくる。当然これらを反映した臨床試験は行われておらず、現行の治療が最適かどうかの判断は困難を極める。それゆえに薬理学的アプローチが治療の要となる。

臨床現場、特に病院薬剤部が臨床薬理学を活用し、患

児に最適な治療法を提供する方法として、ファーマコメト릭スの活用がある。薬物血中濃度や検査値を指標とし、治療効果や有害事象との関連性を検討したり、体重換算投与量の妥当性を検証したり、さらには患者疾患背景因子の影響があるかどうかを検証することで、より適切な医療の提供が可能となる可能性がある。また剤形変更・投与方法の違いによる影響を最小限にするための剤形変更の標準化や、投与方法の影響に関する検討も必要であるが、いまだ不十分であると考える。

本シンポジウムでは病院薬剤部が行える小児臨床薬理学検討について共有を図る。

シンポジウム 5

遺伝薬理学 (Pharmacogenomics)

曳野 圭子

理化学研究所生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム

昨今、研究段階ではあるものの、欧米でのファーマコゲノミクスの実臨床への応用は着実に進み、その施設には小児病院も多数含まれている。日本においても、NUDT15を始めとして既に保険適用され、臨床現場で頻用され始めたバイオマーカーはあるものの、欧米における臨床応用の現状と比べると、立ち遅れていると考える。推進のための課題であるファーマコゲノミクスの認知度の問題、日本人に特有のアリルに焦点をおいたエビデン

スの蓄積、小児を対象とした研究の推進など、私の所属する理化学研究所生命医科学研究センター・ファーマコゲノミクス研究チームでも取り組みを行ってはいる。しかしながら、小児を対象とした研究ならではの困難も多くあることを実体験している。それらの中には、より多くの関係者とうまく連携を行うことで解決に導ける可能性があるものもあると思われ、本シンポジウムでは、今後の課題も含めて述べていきたい。

シンポジウム5

実践 TDM ! バンコマイシンを例に

庄司 健介

国立成育医療研究センター 感染症科

Therapeutic drug monitoring (TDM) は治療効果や副作用に関する様々な因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に個別化した薬物投与を行うことであり、その目的は、治療効果を十分発揮しつつ、副作用を可能な限り抑えて患者の予後を改善することである。効果がでる血中濃度と、副作用がでる血中濃度の幅 (Therapeutic window) が狭い薬剤で特に必要となる医療行為である。バンコマイシンはグリコペプチド系抗菌薬で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含むグラム陽性球菌に幅広い抗菌活性がある抗菌薬である。血中濃度が上がりすぎると腎機能障害が出やすいことが知られており、日常臨床で頻繁にTDMが行われている薬剤で

ある。本邦の抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022では、成人においてはこれまでのトラフ血中濃度ベースのTDMの推奨が、Area under the concentration curve (AUC)/Minimum inhibitory concentration (MIC) ベースのTDMの推奨に変更された。小児においてはAUC/MICベースのTDMについてはまだデータが充分ではないことあり、トラフベースのTDMが一般的であるが、今後は成人同様AUC/MICベースのTDMが普及している可能性がある。本シンポジウムでは、仮定の症例を提示し、その症例を元に小児のバンコマイシンのTDMの実際について、聴衆の先生方に有用な情報を提供できればと考えている。

シンポジウム 5

小児にとってより良い製剤の検討

原田 努

昭和大学 薬学部基礎医療薬学講座 薬剤学部門

小児に使用される医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量の記載がある製品はまだ多くはなく、小児用の製剤が用意されている薬剤はさらに少ない。小児用製剤がなければ成人用の錠剤の粉碎や脱カプセルで調剤され、その味は大人が知りえない酷い味であることも多い。また小児薬であっても子どもにとって服用しにくい製品も存在する。小児にとって薬の味や飲みやすさは、服薬できるかどうかに関わる重要な問題であるにもかかわらず、世界中で同様の状況である。

これらの問題を解決するため欧州では2007年から、欧州小児製剤イニシアティブ (EuPFI) が設立され、より良い小児製剤の開発のために活発に活動している。日本においても小児製剤を迅速に開発するため、世界の先進的な動きと連携してより効率的な開発を行っていく必要がある。そこでアカデミアと企業の製剤研究者の有志が集まり、2020年度より日本薬剤学会に「小児製剤フォーカスグループ」を創設し、国内の小児製剤に関する現状と課題の整理ならびに技術情報の発信を行っている。2022年に開催した小児製剤研究会の参加者は200名を超え、AMED「小児医薬品等の早期実用化と国際連携に資するレギュラトリーサイエンス研究」、小児薬物療法

研究会とも協同して、より良い小児製剤について検討を重ねている。

WHOは小児製剤として経口剤が好ましいとしているが、子どもの発達にしたがい服薬できる剤形が変化するため、小児に適した製剤の要件を製剤研究者が把握して設計することは難しい。そこでチャイルド・ライフ・スペシャリストらの協力の下に患児やサバイバーに集ってもらい、このアドバイザリーグループによる小児製剤に関する意見や想いを収集している。理想的な小児製剤とは、無味・無臭・無色で、小さくて1回で飲める量である。また疾患によっては味よりも経管チューブの通過しやすさの方が重要な場合もある。一方、グローバル開発であれば国や地域によって異なる受容性や嗜好性を鑑みた製剤が必要になる。これらのニーズを満たせる剤形は、欧州を中心に実施された臨床試験では直径2～4 mmのミニタブレットであると報告されているが、国内ではほとんど知見がない。そこでミニタブレットの服用性・受容性について液剤ならびに細粒剤と比較した臨床試験を行った。小児の摂食嚥下機能の発達の視点から試験結果を考察して報告する。

ランチオンセミナー1

シナプス生理学の translational medicine

高橋 琢哉

横浜市立大学大学院医学研究科 生理学

シナプスは脳内情報伝達の基盤である。精神神経疾患は「シナプス病」とも呼ばれ、シナプスの生理学に基づいた精神神経疾患の理解が急務である。外界からの入力に反応して脳が変化する現象を「可塑性」と呼ぶ。シナプスレベルでの可塑性（シナプス可塑性）の基礎研究はげっ歯類の研究により多くの知見が蓄積されている。しかし、その臨床応用は非常に乏しい。グルタミン酸シナプスは脳内での情報処理において中核的な役割を果たしている。脳に可塑的な変化がおこる際、AMPA受容体がシナプスへ移行することは当研究室の研究も含めた多くの研究が明らかにしている。

当教室では外界からの入力に依存して起こるAMPA受容体シナプス移行を促進する化合物を特定しており（Abe et al. Science 2018）、脳卒中後のリハビリテーション効果促進薬としての可能性を検証中である。現在げっ歯類においては劇的な効果が証明されており、霊長類においても同様の効果が見られている。脳卒中患者を対象にした臨床試験は現在行われているところである。「リハビリテーション効果促進薬」という概念の薬剤は存在せず、実現すれば本邦に約130万人の罹患者がいる本疾患の治療に非常に大きな前進がもたらされ、罹患者の苦

痛の軽減、社会復帰の増加、介護負担の軽減等、甚大な社会波及効果が期待できる。本薬剤についての当教室の最新の知見を紹介する。

現在の精神神経疾患の診断治療は生物学的根拠に乏しい。本講演ではAMPA受容体を認識するPET Probeの開発について当教室の最新の知見を紹介する。AMPA受容体の神経機能発現における重要性は多くの前臨床の研究から明らかになってきたが、ヒト疾患における役割は不明であった。それはこれまでAMPA受容体を生きているヒトで観察することができなかったからである。我々は最近AMPA受容体をヒト生体脳で可視化・定量化できる世界初・日本発の技術となるAMPA受容体PET probeの開発に成功した（Miyazaki et al. Nature Medicine 2020）。現在、この技術を用いて精神神経疾患の撮像を進めている。この研究から、「シナプス機能分子による精神神経疾患の再分類」が可能になり、今後の「基礎研究の根拠」に基づいた新規診断や治療法の開発が可能になる。本講演では精神疾患（統合失調症、双極性障害、自閉症、認知症、依存症等）のAMPA受容体PET probe画像も含めて最新のデータを紹介する。

ランチョンセミナー2

バイオシミラー使用促進の意義と導入事例

川上 純一

浜松医科大学医学部附属病院 薬剤部

バイオシミラー（バイオ後続品）は、先行バイオ医薬品と同等及び同質の品質、有効性および安全性を有しており、高額な医療費を抑制することが可能になる。その使用促進に向けては医療制度・環境の体制確保と正しい理解の普及が必要である。現在（本年8月現在）、先行品数で16成分に対応するバイオシミラーが市販されており、小児領域で使用されるヒト成長ホルモン製剤やインスリン製剤なども含まれる。

バイオ医薬品およびバイオシミラーに関する政策としては、厚生労働省で策定された「医薬品産業ビジョン2021」の中で、成長領域として重要性を増すバイオ医薬品の分野では先行品と同等・同質で経済的優位性もあるバイオシミラーのさらなる使用促進が重要であること、置き換えについては製剤ごとにばらつきがありジェネリック医薬品ほどは使用が進んでいないのが現状である旨が記されている。このため、フォーミュラリーの活用、バイオシミラー処方時の診療報酬上の評価、バイオシミラーの特性を踏まえた新たな目標の設定やバイオシミラーは先行品と有効性・安全性が同等であること等の周知・広報を行う施策が示されている。本年6月に閣議決

定された「経済財政運営と改革の基本方針2022」（いわゆる骨太方針）の中でも、バイオシミラーについて医療費適正化効果を踏まえた目標値を今年度中に設定して着実に推進することが記されている。

バイオ医薬品の有効成分はタンパク質由来であるためアミノ酸配列の一次構造が同じでも培養条件等の様々な要因で糖鎖修飾など分子に多様性を生じうる。この違いが最終製品の有効性・安全性に影響のない範囲で収まるように製造管理されている。また、開発時に患者を対象として有効性・安全性が評価されることや、適応症の外挿が可能なことも理解すべきバイオシミラーの特徴である。

バイオシミラーの導入に際しては、薬剤部門・薬剤師から診療科・医師への適切な情報提供や処方提案が有用である。先行品の一部の適応症がバイオシミラーにまだ無い場合には、病院フォーミュラリーの活用やがん領域では登録レジメンの変更により円滑なバイオシミラーの使用促進を図ることができる。講演では、バイオシミラー使用促進の意義・政策や医療現場への導入事例について概説する。

共催セミナー 1

小児集中治療室で取り組む多職種協働のタスク・シフト／シェア

佐野 美香

地方独立行政法人 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター

東京都立小児総合医療センターは、2010年3月に開院し、東京都の小児医療の拠点として一般の医療機関では対応が困難な子どもの疾患に対して高度かつ専門医療を提供している病床数561床の小児専門病院です。施設間搬送が行えるドクターカーを2台有し、体外式膜型人工肺（ECMO）搬送も行い、救急外来受診者35,000人/年、小児集中治療室（以下PICU）では700～900人/年を受け入れています。東京大学医学部附属病院、国立成育医療研究センター、日本大学医学部附属板橋病院、そして当院の4病院が「東京都こども救命センター」に指定されています。

PICUで薬剤師と共に取り組んだタスク・シフト／シェアのプロセスですが、開設時の設計図の段階からNICU・PICU等のユニット系部署には薬剤師がミキシング業務を行うためのサテライトファーマシーの部屋がありました。2010年から実際にミキシング業務が開始され、最初は午前中のみ患者3名でした。この当時は重症患者1人の点滴作成だけで20薬剤以上あり、1-2時間を要することが常態化していました。看護師が患者のベッドサイドケアをできない状況を見かねた医師が、薬剤師に依頼をしたのがきっかけでした。その後2017年には薬剤

師から、患者対象の拡大の提案があり、現在は日曜日・休日以外の平日はすべての患者に対応しています。

この薬剤管理のタスク・シフト／シェアを発端として、医師の業務を看護師にタスク・シフト／シェアするプロジェクトチームを2020年に結成し、そのメンバーには患者への安全な行為を実践するため推進役として特定看護師や認定看護師も加わりました。成人領域では看護師が実践している診療の補助技術もPICUでは専門性が高いため、実践できていませんでした。そこで全国38施設の小児総合医療施設協議会に調査を依頼し、PICUで看護師が実践している診療の補助業務を調査しました。安全かつ患者ケア向上に貢献できる業務を医師と検討し、業務の効率化が推進できる体制を整えました。その結果、日本外科学会資料を参考にPICUでの手技時間に換算したところ、1年間で約420時間、2,500件の診療の補助業務を看護師が担う成果がありました。

今回は、当院における多職種協働のタスク・シフト／シェアの取組と成果を発表します。

（日本小児科学会の定める利益相反に関する開示項目はありません。）

プレナリーセッション

大規模診療報酬請求情報データベースを用いた、 日本の小児患者における降圧薬の適応外使用実態調査

三上 唯人¹⁾, 原 梓¹⁾, 木村 真也²⁾, 野口 亮²⁾, 漆原 尚巳¹⁾

1) 慶應義塾大学 薬学部医薬品開発規制科学講座, 2) 株式会社JMDC

背景・目的

本邦で高血圧症を有する小児は人口の1%程度と言われている。小児における高血圧症は、成人時での高血圧症罹患や脳心血管疾患発症のリスクファクターであり、早期の治療開始が求められる。しかし、小児医薬品開発は進みにくい状況にあり、治療の必要性から小児適応を有していない降圧薬が使用されているが、その実態は把握されていない。そこで本研究の目的は、日本の小児患者に対する降圧薬の使用実態を調査し、その特徴を明らかにすることである。

方法

株式会社JMDCが保有する診療報酬請求情報データベースを用い、2005年1月～2020年10月の間に、日本で成人に対し高血圧症を効能・効果として承認されている薬剤が処方された患者を調査対象とした。主要評価項目は小児適応外使用とし、(1) 承認年齢範囲外での使用 (2) 承認用量範囲外での使用 (3) 添付文書の小児への投与の項で「安全性は確立していない」等の記載がある薬剤の使用のいずれかを満たすものと定義した。処方時点で15歳未満の小児に処方された降圧薬の適応外使用割合を算出し、年次推移を示した。本研究は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理審査委員会承認を受けた。

結果・考察

対象患者は1,121,934人であり、処方件数は44,308,978件であった。このうち小児患者は17,103人、処方件数は612,985件（処方時平均年齢2.9歳）、処方上位3剤は、ループ利尿薬（LD）、アルドステロン拮抗薬（MRA）、ACE阻害薬であった。LDとMRAは小児適応を有しておらず、心疾患治療目的の処方の可能性が考えられた。高血圧症の傷病名を有する小児患者に対する処方件数は53,454件（処方時平均年齢4.7歳）であり、適応外使用割合は、2012年に4剤が小児適応を取得するまで100%であったが、2013年には減少した（64.1%）。その後、2019年にかけて増加したが（78.6%）、2019年のカンデサルタンの小児適応取得後、減少した（74.3%）。また適応外使用のうち6歳未満の低年齢群の割合は2014年から2020年にかけて46.3%から69.7%に増加していた。

結論

本研究では、低年齢群での降圧薬の必要性および適応外使用実態を明らかにした。現在日本で小児高血圧症の適応を有する降圧薬6剤のうち5剤は公知申請によるもので、臨床試験によるものは1剤のみである。今後は低年齢群において、安全性の確立を目指した臨床試験の実施および適応の取得が望まれる。

本研究はJMDCとの共同研究「Big Data for Children」の一環として行なった。

プレナリーセッション

年齢区分に着目した小児バンコマイシン血中濃度に対する
発熱性好中球減少症の影響小野 寛之¹⁾, 田中 遼大¹⁾, 海士野恵理乃¹⁾, 龍田 涼佑¹⁾,
橋本 武博²⁾, 平松 和史²⁾, 伊東 弘樹¹⁾

1) 大分大学 医学部附属病院 薬剤部, 2) 大分大学 医学部呼吸器・感染症内科学講座

目的

発熱性好中球減少症 (FN) 時には、腎排泄型薬剤のクリアランス (CL) が亢進するため、バンコマイシン (VCM) の血中濃度は他の感染症時と比較し低値を示す。小児においてもFN時にVCMのCLが亢進することが示されているが、これまでに年齢区分に着目した報告はない。本検討では、FNの有無がVCMの小児薬物動態に与える影響について、年齢区分別に比較することを目的とした。

方法

対象は、2011年4月から2019年10月の間に大分大学医学部附属病院小児科においてVCMが投与され、トラフでのTDM実施などの適応基準を満たした112例とした。対象をFN群 (46例) と非FN群 (66例) に分け、患者背景、初回実測トラフ値、投与量/体重、トラフ値/投与量/体重 (C/D)、バイズ推定後の薬物動態パラメータ等を比較した。また、年齢区分別にも同様な検討を実施した。

結果

FN群のSchwartzの推算式による推定糸球体濾過量の中央値は非FN群と比べて有意に高値を示した。初回実

測トラフ値およびC/DはFN群で有意に低値を示した一方で、投与量/体重はFN群で有意に高値を示した。また、バイズ推定後の薬物動態パラメータを比較したところ、FN群のCLは非FN群と比較して有意に高値を示した。年齢区分別に乳児期 (1~12ヶ月:21例)、幼児期 (1~6歳:35例)、学童期 (7~12歳:36例)、思春期 (13~18歳:20例) に分けて解析した結果、投与量/体重はいずれのグループでも有意な差はみられなかった一方で、初回実測トラフ値は幼児期のみでFN群が有意に低値を示した。C/Dは乳児期~学童期においてFN群が有意に低値を示し、CLは幼児期および学童期の患児でFN群が有意に高値を示した。幼児期の患児を対象にステップワイズ法による重回帰分析を実施した結果、VCMのC/DとCLに影響を与える有意な因子としてFNの有無が抽出された。

考察

以上の結果より、小児においてもFN患者ではVCMのCLが亢進することで血中濃度は低値を示すことが示唆された。また、その傾向は特に幼児期において顕著であることが明らかとなった。FN患者にVCMを使用する際は、治療効果を確保するために初期投与量の増量とTDMによる投与量の最適化が必要であることが示唆された。

一般演題

トスフロキサシン内服中に低血糖による初発のけいれんを来した一例

篠田 敦志¹⁾, 宮澤 正幸¹⁾, 鶴岡 洋子²⁾, 佐近 琢磨²⁾, 喜古 康博¹⁾

1) 藤沢市民病院 薬局, 2) 藤沢市民病院 小児科

はじめに

トスフロキサシン (以下, TFLX) は肺炎, 中耳炎に対して小児適応が認められたニューキノロン経口抗菌薬である. 今回, TFLX内服中に低血糖による初発のけいれんを来した症例を経験したので報告する.

症例

体重10 kgの1歳男児. 当院受診6日前に近医にて, 咳嗽と鼻汁がありベタメタゾン0.7 mg/日, チペピジンヒベンズ酸塩, プロカテロール, L-カルボシステイン, アンプロキソールを処方された. 受診4日前に同症状が持続したため近医に再診し, 同量のベタメタゾンが2日分処方され, 受診前日にはTFLX, 乳酸菌が処方された. 受診日の朝起床後よりふらつくような症状があり, その後TFLX, ベタメタゾン内服2時間後の朝食時に両眼を見開き, 両手を強直させるような動作があったため, 当院に救急搬送となった. 来院時の意識状態はE4V1M5で開眼し瞳孔散大, 両上肢強直のためミダゾラム注1 mg投与し痙攣は止癒した. その際の簡易血糖測定において血糖値12 mg/dLと低血糖を認め, 低血糖の原因精査および治療のため入院となった. 入院時よりTFLX, ベタメタゾンは中止となった. 入院後より下痢を認めたが, ロタウイルス, アデノウイルス, ノロウイルス迅速検査

は陰性であり, またけいれんが群発していないことから胃腸炎関連けいれんは否定的であった. 入院1-2日目は血糖値60 mg/dLまで低下することもあったが, その後は血糖値100 mg/dL台に安定し, 入院2日目に輸液療法は終了となった. その後も低血糖再燃がないことを確認し, 入院4日目に退院となった. 入院時検査所見は血中インスリン値0.3 μ IU/mL未満, 空腹時測定 of 成長ホルモン5.31 ng/mL, IGF-1 23 ng/mL, コルチゾール13.1 μ g/dLであり, 脳波では異常所見を認めなかった.

考察

ニューキノロン系の抗菌薬は, 膵 β 細胞ATP感受性K⁺チャネルを閉鎖し, インスリン分泌を促進して低血糖を引き起こすことが知られている. また, 末梢組織でのインスリン感受性亢進作用も低血糖の要因と考えられている. ニューキノロン系抗菌薬による低血糖は高齢者および腎機能障害を有する患者が多く, 小児での報告は少ない. 患児は生来健康で低血糖発作を来したことはなく, 来院前の食事量や食事間隔は普段通りであった. ベタメタゾン内服中にもかかわらず, けいれんを起こすほどの低血糖発作を来しており, その他の要因が考えられないことから, TFLXが低血糖発作の要因として関与した可能性が考えられる.

一般演題

先天性心疾患小児患者におけるバンコマイシン母集団薬物動態解析 —成長・発達遅延を考慮した薬物動態モデルの構築—

島本 裕子^{1,2)}, 福島 恵造³⁾, 水野 知行^{3,4)}, 市川 肇⁵⁾,
黒寄 健一⁶⁾, 前田真一郎²⁾, 川端 一功¹⁾, 奥田 真弘²⁾

- 1) 国立循環器病研究センター 薬剤部, 2) 大阪大学大学院 医学系研究科病院薬剤学分野,
3) シンシナティ小児病院 臨床薬理学部門, 4) シンシナティ大学 医学部小児科,
5) 国立循環器病研究センター 小児心臓外科, 6) 国立循環器病研究センター 小児循環器内科

背景

先天性心疾患 (CHD) は生産児100人中1人の頻度で存在し, その約25%が1歳までに何らかの治療を必要とする。重症例では早期より心不全や低酸素血症による低体重などの発育遅延や免疫力低下を呈する。治療には多くの場合複数回の外科手術が必要であり, 手術後の抗菌薬治療は必須であるにも関わらず, CHD小児に対するバンコマイシン (VCM) 投与において医薬品添付文書やガイドライン等の一般的な小児用量では薬物血中濃度が高値を示すことをこれまでに我々は経験している。CHD小児患者のVCM薬物動態については情報が不足しており, 低年齢の小児期特有の成長・発達を加味した検討はこれまでに報告されていない。そこで, 本研究ではファーマコメトリクス的手法を用いてCHD小児におけるVCM薬物動態モデルを構築し, 成長・発達を考慮した薬物動態挙動を詳細に検討することを目的とする。

方法

2015年から2018年の期間, 国立循環器病研究センターにCHD治療のために入院し, 手術後にVCMを投与された0-18歳の患者を対象とした。VCM薬物動態モデル構築にはPhoenix NLME 8.3を使用し, 発達に伴う臓器機能の成熟度 (maturation function: MF) は受胎後週齢

(PMA) およびHill係数を用いたシグモイド関数により記述した。

結果

解析対象は152症例, VCM血中濃度1.254点であり, 年齢, 体重の中央値はそれぞれ0.3歳, 4.6 kgであった。構築した最終モデルにおいて, VCMクリアランスの共変量としてeGFR, 体重, PMAが抽出され, 算出された母集団平均値は5.08 L/h/70 kgであった。また, クリアランスの共変量として算出されたMFのHill係数は1.49であり, GFRのHill係数として報告されている3.40と比較して低値であった。

考察

本検討において算出されたクリアランスはこれまでの非CHD小児の報告と比較して低値であり, CHD小児患者におけるVCM薬物体内動態の特徴が明らかとなった。また, 算出されたHill係数が低値であったことより, CHDの小児患者において報告されている低体重などの成長遅延に加え, 腎機能の発達遅延が本検討において新たに示唆された。本新知見を薬物動態モデルに組み込むことで, より精度の高い病態別の薬物動態に関する検討が可能になると考えられる。

一般演題

大規模診療報酬請求情報データベースを用いた、 日本の小児患者におけるオピオイド製剤の適応外使用実態調査

中尾 将大¹⁾, 原 梓¹⁾, 木村 真也²⁾, 野口 亮²⁾, 漆原 尚巳¹⁾

1) 慶應義塾大学 薬学部医薬品開発規制科学講座, 2) 株式会社 JMDC

背景・目的

オピオイド (以下, OP) 製剤は成人同様小児においても, 主に疼痛管理・鎮咳等に使用される。米国では全世代でOPクライシスが問題化しており, 世界的にもOPの使用実態は重要な情報である。一方, 本邦では2019年にコデイン等が12歳未満の小児に使用禁忌とされたように小児適応を有さない薬剤が多い。以上より, OP製剤の適応外使用の実態把握は重要である。本研究では, 大規模医療情報データベースを用いて日本の小児におけるOP製剤の適応外使用実態を明らかにする。

方法

JMDCが保有する大規模診療報酬請求情報データベースを用いた。調査対象薬は「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」2014年・2020年版に記載の薬剤とし, 2020年10月時点で小児適応を有する対象薬剤は強OPのモルヒネ製剤・ベチジン製剤・フェンタニル注射剤であった。対象患者は2005年1月～2020年10月に対象薬処方を受けた患者とし, 処方時点で15歳未満を小児患者とした。小児適応外使用は①承認年齢範囲外②承認用量範囲外③添付文書の小児への投与の項で「安全性は確立していない」等の記載がある薬剤の使用のいずれかを満たすものとした。主要評価として小児患者に処方された対象薬の適応外使用割合を強OP・弱OP・麻薬拮抗性鎮痛剤の薬剤クラス別に算出し, 年次推移を示した。本研究

は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の倫理審査を受け, 承認後に実施した。

結果・考察

対象患者は1,340,359人であり, 処方数は4,168,279件 (平均年齢46歳) であった。小児患者は101,595人, 処方数は236,628件 (平均年齢5.7歳) であり, うち適応外使用は22,584件 (9.54%) であった。薬剤クラス別の適応外使用割合の年次推移について, 強OPは1%前後, 麻薬拮抗性鎮痛剤は8%前後で推移した。一方, 弱OPの適応外使用割合は, 2018年では0.78%であったが2019年は2.57%に急増し, 2020年は1.96%に減少した。弱OPは2019年7月の添付文書改訂により, 12歳未満が使用禁忌とされたため, 適応外使用が増加し, 2020年には改訂が周知され減少に転じたと考えられる。

結論

本研究で, 小児に対するOP製剤処方の適応外使用実態を明らかにした。コデイン等の禁忌により, 弱OPの適応外使用割合が一過性の増加を示した。適応外使用解消のための開発が進み, OP製剤の適正使用が推進されることが望まれる。

本研究はJMDCとの共同研究「Big Data For Children」の一環として行った。

一般演題

大腸 DDS 技術を用いた新規ジプロピオン酸ベクロメタゾン製剤開発

内田 淳^{1,2)}, 林 勇寿²⁾, 木原 翼²⁾, 山田 幸平²⁾,
佐藤 秀行²⁾, 河田 圭司¹⁾, 尾上 誠良²⁾

1) 山梨大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 静岡県立大学 薬学部薬剤学分野

目的

ジプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) は、消化管移植片対宿主病治療に院内製剤として用いられ、炎症性腸疾患への治療薬としての応用が期待されている。しかしながら、BDPを経口投与した際、大腸までの送達が乏しく、BDPの大腸での薬理効果が限られる。そこで、本研究では、大腸DDSである腸溶性マイクロスフェア (eMS) 技術に着目し、BDPの大腸への選択的送達を指向した新規BDP製剤の開発を試みた。

方法

BDPおよびpH感受性腸溶性ポリマーであるEudragit® S 100を用い、溶媒拡散法にてBDP含有eMS製剤 (eMS/BDP) を作製した。eMS/BDPの物理化学的特性評価として、表面形態観察、粒度分布測定、結晶性評価、溶出試験を行った。薬物動態学的評価として、BDP原末、BDP溶液およびeMS/BDP (5 mg-BDP/kg) をそれぞれラットに経口投与し、血漿中および大腸組織内のBDPならびに活性代謝物である17-モノプロピオン酸ベクロメタゾン (17-BMP) 濃度を測定した。eMS/BDPの薬力学的評価として、トリニトロベンゼン・スルホン酸 (TNBS) 誘発大腸炎モデルラットに各BDP製剤 (50 μ g-BDP/kg) を3日間反復経口投与し、組織学的観察およびバイオマーカー測定を行った。

結果・考察

eMS/BDPは約20 μ mの均一な球形粒子であり、eMS/BDP中のBDPの大部分は非晶質で存在していた。溶出試験において、BDP原末ではいずれの条件においても低い溶出挙動を示した。eMS/BDPはpH 1.2, 6.8中でのBDPの溶出はほとんど認めなかったが、pH 7.4中では、速やかな溶出を示し、eMS/BDPは大腸内でのBDPの選択的な溶出が可能であることを示唆した。ラットにBDP製剤を経口投与した際、血漿中および大腸組織中BDP濃度は全群で検出限界以下であった。血漿中17-BMP濃度推移において、eMS/BDP投与群でのAUC_{17-BMP}は、BDP溶液群と比較してそれぞれ約21倍低値を示したが、 $T_{\max, 17-BMP}$ 付近での大腸組織/血漿中17-BMP濃度比は、約15倍高値であり、BDPの大腸への直接的かつ選択的送達を認めた。また、TNBS誘発大腸炎ラットにeMS/BDPを投与した群では、BDP原末群と比して結腸の粘膜破壊や粘膜下組織の肥厚および組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇を有意に抑制した。以上の知見から、eMS技術は、BDPの大腸への選択的送達を可能にし、BDPの炎症性大腸疾患治療への臨床応用に寄与すると期待できる。

一般演題

小児短腸症候群患者におけるテデュグルチドの有効性の検討

村松 脩^{1,2)}, 平田 健志¹⁾, 三宅 啓³⁾, 青島 広明¹⁾,
井原 摂子¹⁾, 岩下亜季子¹⁾, 岩崎 剛士¹⁾

1) 静岡県立こども病院 薬剤室, 2) 静岡県立大学 臨床薬効解析学分野, 3) 静岡県立こども病院 小児外科

テデュグルチド (以下, Tedu) は短腸症候群に適応があり, 小腸絨毛高を増加させ栄養吸収率増加による経静脈サポート (PS) の減少を主要アウトカムとして製品化された薬剤である. 静岡県立こども病院 (以下, 当院) では5例 (内1例は成人) にTeduを使用しておりPS減少というより身体成長目的に重きが置かれている. 成人患者とは異なり, 小児は身体成長が著しいため栄養吸

収が増加しても, PSを減少させることは難しい. そのため小児ではTeduの薬効評価が難しく, Teduの新たな評価項目の確立が必要である. またTedu使用継続による中和抗体が小児では約40%の患者で発現してくることが報告されている. 今後は腸の機能的サイズの指標であるシトルリンと血中Tedu, 抗Tedu抗体との相関確認が必要である.

一般演題

薬剤師の介入により服薬拒否が解消した Crohn 病の 14 歳男児例

藤田有紀子¹⁾, 桑原貴美子¹⁾, 吉浦 真登²⁾, 鈴木 浩孝¹⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター 薬剤部,
- 2) 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター 小児科

はじめに

潰瘍性大腸炎や Crohn 病などの炎症性腸疾患（以下、IBD）の患者数は年々増加しており、小児期発症例も増加にある。また、発達障害患者も増加しており、こだわりが強く、偏食による微量栄養素の欠乏症や極度の内服拒否を認める場合もある。過敏性腸症候群や IBD は発達障害と関連があることが近年報告されており、児にあわせた個々の介入が必要である。今回我々は、薬剤師の介入により服薬拒否が解消した Crohn 病の 14 歳男児例を経験したので報告する。

症例

Crohn 病と診断された 14 歳男児。前医で処方された錠剤が喉に詰まったことがきっかけになり、Crohn 病治療開始時より「薬は絶対に飲まない」と主治医に訴えあり。今後、長期にわたり治療薬の服薬継続が必須となる疾患であるため、服薬指導を目的とした教育入院が計画された。入院前には、成分栄養剤および 5-アミノサリチル酸製剤のいずれも全く服用できておらず、Pediatric Crohn's Disease Activity Index（以下、PCDAI）は 47.5 点と高値を示していた。入院後、薬剤師の介入により、患児が

服薬拒否に至った理由を聴取し、それに応じた工夫を行うことで服薬拒否の解消ができた。本症例は、薬剤師の定期的な介入により、Crohn 病の内服治療を可能とし、治療開始後も服薬アドヒアランス低下を最小限にとどめた。また、PCDAI は 47.5 点から 10 点以下に改善し、寛解期を維持することができている。更に、服薬が習慣化された結果、本人で服薬管理を行うことが可能となった。しかし、外来移行後、月 1、2 回程度の下痢がみられており、成分栄養剤の服薬率が 80% 近くまで低下している。

考察

適正な栄養療法と薬物療法により腹部症状の改善が見られ、日常生活に支障がなくなったことが、本人が率先して服薬管理をするまで行動変容を起こすことに繋がったと考える。外来におけるアドヒアランス低下や下痢症状出現に対する反省点として、介入時点で服薬させることばかりに囚われて、児の特性を十分に理解できていなかったことがあげられる。発達障害を有する炎症性腸疾患の児に対しては、児の個性や生活環境を考慮し、自主性を促すような支援が必要と考えられる。

一般演題

バンコマイシンのクリアランスが大きいために 持続投与を行った乳児の1症例

大柿 景子¹⁾, 大友 慎也¹⁾, 吉成 裕紀²⁾, 鈴木 貴之³⁾,
嶋田 明²⁾, 川原 勇太²⁾, 新島 瞳²⁾, 今井 靖^{1,4)}

1) 自治医科大学附属病院 薬剤部, 2) 自治医科大学 小児科学,
3) 自治医科大学附属病院臨床感染症センター 感染症科, 4) 自治医科大学 臨床薬理学

中枢神経系感染症に対してバンコマイシン (VCM) 持続投与が有害事象無く治療効果のあった症例を経験したので報告する。

症例

10か月男児。生後28日に急性肝不全に対して肝移植を施行, その後急性巨核芽球性白血病の診断に至り, 生後3-7か月がんと化学療法を行った。生後10か月に *Rothia mucilaginosa* 菌血症を発症し, VCM 70 mg (20 mg/kg/dose, 体重3433 g) 12時間毎 (q12h) で治療を開始した (第1病日)。第2病日のVCMトラフ血中濃度 (C_{trough}) は<0.2 mg/L (検出限界以下) であったために, 第3病日までに100 mg (30 mg/kg/dose) q6h まで増量したが, その後のC_{trough}は10 mg/L未満で推移した。

第5病日に大泉門膨隆を認め, MRI検査, 髄液検査所見から髄膜炎, 脳室上衣炎, 脳室内膿瘍, 右硬膜下膿瘍と診断した。中枢神経系感染症であり十分な曝露量を維持したいが, 間歇投与では体重当たりの用量が極めて多くなってしまふこと, 消失速度が大きいため投与や測定

タイミングによる誤差が大きいことから, 血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の確実な推定が可能な持続投与を行うこととした。

投与方法は調製誤差を小さくするため1バイアル 500 mgを50 mLで溶解し, 流速で調節をした。第8病日に間歇投与とほぼ同用量 (1.6 mL/h=384 mg/day) で持続投与を開始し, 第9病日の平均血中濃度 (C_{ave}) は22.8 mg/Lとなり, 目標曝露量 (AUC (24 h)>400 mg·h/L) を達成した。第10病日にC_{ave}は19.8 mg/Lとなったため, 1.8 mL/h (432 mg/day) に増量し, 以後第76病日のVCM治療終了まで用量変更することなく十分な曝露量 (C_{ave}=18-27 mg/L) を維持することができた。髄液所見は改善し, 腎障害などの有害事象もなかった。

結語

VCM持続投与はクリアランスが大きい小児症例に対しては多くのメリット (治療強度維持, 副作用軽減, 医療スタッフのストレス軽減等) があり, 治療の選択の1つになり得る。

一般演題

大規模診療報酬請求情報データベースを用いた、
日本の小児患者における糖尿病用薬の適応外使用実態調査平野 航太¹⁾, 原 梓¹⁾, 木村 真也²⁾, 野口 亮²⁾, 漆原 尚巳¹⁾

1) 慶應義塾大学 薬学部医薬品開発規制科学講座, 2) 株式会社 JMDC

背景・目的

本邦で薬物治療を要する15歳未満の糖尿病患者数は約3,000人と推定されている。一方、糖尿病用薬の多くは小児適応を有しておらず、治療上の必要性から小児患者に適応外使用されている可能性がある。これまで小児患者における短期的な糖尿病用薬の使用実態報告はあるが、長期的な大規模調査報告や、適応外使用の実態は示されていない。本研究では、大規模医療情報データベースを用いて日本の小児患者における糖尿病用薬の適応外使用実態を示す。

方法

JMDCが保有する大規模診療報酬請求情報データベースを用いた。調査対象は2005年1月～2020年10月に添付文書の「効能又は効果」の項に「糖尿病」の記載がある薬剤を処方された患者とした。処方時年齢が15歳未満を小児患者とし、小児適応外使用は、小児患者に対する①承認年齢範囲外、②承認用量範囲外、③小児等への投与の項に「安全性は確立していない」等の記載がある対象薬の使用のいずれかを満たすものとした。主要評価として、小児患者に処方された対象薬のうちの適応外使用割合を全体及び薬効分類別に算出し、年次推移を示した。本研究は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の倫理審査を受け、承認後に実施した。

結果・考察

調査対象患者は341,516名、処方は20,043,846件（処方時平均年齢55歳）だった。小児患者は3,662名、小児患者への処方は62,365件（処方時平均年齢9歳）であり、うち適応外使用への該当は7,431件（11.9%）だった。全体の小児適応外使用割合は、2005年は7.5%だったが、2013年には30.5%に増加した。これは、持効型溶解インスリン（LA）の適応外使用が要因であった。一方、2013年から2016年にかけて7.5%にまで減少した。これは、この間にLA3剤とメトホルミン（Met）が小児適応を取得したことによると考えられる。LAは1型糖尿病の基本治療に用いる他、Metは小児2型糖尿病への有効性が知られていることから、小児患者への処方頻度が高く、小児適応外使用割合の推移は上述の薬剤の小児適応外使用や小児適応取得の影響を受けたと考えられる。

結論

糖尿病用薬の小児適応外使用割合は2013年までは増加したが、以降はLAやMetの小児適応取得の影響により減少した。日本の小児患者に汎用されている適応外薬の開発が望まれる。

本研究はJMDCとの共同研究「Big Data For Children」の一環として行った。

一般演題

新生児集中治療室 (NICU) における薬剤師の関わり

桑原 純, 由留部圭伍, 濱嶋暁輝子, 土屋 貴, 池田 隆史

福岡市立こども病院 薬剤部

背景

NICUの治療対象の多くは基礎疾患を持ち、低出生体重児であるため、薬物治療は患児の状態に合わせたきめ細かな用法・用量設定が必要である。また、新生児に対する静脈栄養として、中心静脈栄養 (TPN) が実施されており、TPNは微生物増殖のリスクが高いため、薬剤師がクリーンベンチを用いて無菌的に調製することが望ましいとされている。当院NICUにおいてMRSAなどの感染拡大が問題となっていたこともあり、当院NICUでは2019年より薬剤師による病棟活動ならびにTPNの無菌調製を開始した。

目的

薬剤師が病棟活動およびTPN調製に関与することによる効果について検討する。

方法

2019年11月よりNICUにて当日更新分のTPN無菌調製を開始した。併せて、病棟活動としてカルテならびに病棟での患者情報収集、薬効・副作用評価、注射薬配合変化確認、投与ルート・投与速度確認、医師・看護師への医薬品情報提供を実施した。

結果

薬剤師によるTPN無菌調製件数は2019年度が311件、2020年度が936件、2021年度が1012件であり、1か月あたりの平均では約80件であった。病棟活動における情報提供・ブレイクアウト件数は1か月あたり平均10件であった。MRSAの年ごとの発生件数に関しては、薬剤師による介入以前である2017年から2019年まではそれぞれ28件、41件、79件であり、介入以降である2020年から2022年まではそれぞれ48件、47件、25件であった。NICUにおける薬剤関連インシデント件数は、薬剤師による介入以前である2017年から2019年まではそれぞれ46件、46件、49件であり、介入以降である2020年から2022年まではそれぞれ40件、24件、11件であった。

考察

薬剤師がTPN調製に関わることにより、MRSAなどの感染リスク減少に寄与することができた。また、病棟活動により医療の質の向上や安全性の向上に寄与できていると考えられる。

一般演題

チョコレートホイップクリームがシクロスポリン細粒の血中濃度に
影響を与えたと考えられた1症例について

永井絵里子¹⁾, 橋本 朱梨¹⁾, 東 侑紀¹⁾, 外山久実佳²⁾, 馬場 皆人²⁾,
藤原香緒里²⁾, 山村なつみ²⁾, 道上 敏美²⁾, 山本 勝輔²⁾, 望月 千枝¹⁾

1) 大阪母子医療センター 薬局, 2) 大阪母子医療センター 腎・代謝科

目的

小児領域では、服薬困難のために、チョコレート等の嗜好品に薬剤を混ぜて服用することも少なくない。今回、シクロスポリン（以下、CyA）細粒[®]を増量したが、血中濃度が目標値に到達せず、服薬時に使用したチョコレートホイップクリーム（以下、チョコホイップ）が関与したと考えられる症例を経験したので報告する。

症例

2歳5か月、体重14.15 kgの男児。頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して1ヶ月前よりプレドニゾロンを開始しており、減量に向け、CyA細粒[®] 35 mg/dayを開始した。開始4日後の血中濃度は、C2：131 ng/mLであり、翌日より50 mg/dayに増量したが、C2：1349 ng/mLであった。その後70 mg/day、90 mg/dayと増量したが、目標血中濃度（C2：600～700 ng/mL）は得られず、医師より薬剤師に相談があった。

介入・経過

CyAは主にCYP3A4代謝であるが、相互作用を疑う併用薬はなかった。また、入院中のため飲食制限があり、嗜好品の影響も除外された。吸収面では、吸収低下の要因となる下痢等の消化器症状はなかった。服薬状況を確認すると、服薬はできているが、チョコホイップに混ぜ

ていることが判明した。CyAは脂溶性薬剤であり、先発品のサンディミュン[®]では、高脂肪食摂取後の血中濃度への影響が示されている。90 mg/day内服中のC0、C1、C2、C3、C4はそれぞれ100.7、90.3、101.2、115.1、600.5 ng/mLであり、吸収への影響が考えられた。そこで、用量変更はせずに単シロップまたは服薬補助ゼリーでの服用に変更したところ、3日後のC0、C1、C2、C3、C4は、76.2、1315.3、700、342、271.1 ng/mLとなり、添付文書記載のTmax（1.58±0.34 hr）に矛盾のない結果であった。

考察

介入前後で、服薬方法以外の変更はなく、チョコホイップがCyA吸収障害の原因である可能性が高いと考えられた。CyA細粒[®]はCyAを界面活性剤の蔗糖脂肪酸エステル（以下、SE）に分散させることで、親水性を示し、吸収を高める特殊構造をしているが、SEは親油性も高い。今回脂溶性の高いチョコホイップ（砂糖、ショートニング、植物油、ココアパウダー、脱脂粉乳、カカオマス、ピーナツバター／乳化剤）に混ぜたことで、SEがチョコホイップの脂溶性成分と結合し、特殊構造が壊れ、吸収障害に至ったと考えられる。先行研究はなく、今後、他の高脂肪食等も含め詳しい検証を行うことが、小児薬物療法にとって有益であると考えられる。

一般演題

当院における AMR アクションプラン策定前後の抗菌薬処方実態と AMR に対する保護者の意識調査

久保美由紀¹⁾, 伊藤 彩乃²⁾, 米田真紀子³⁾, 青谷 裕文⁴⁾, 森本 和雄¹⁾,
中川 雅生³⁾, 小西 麗子²⁾, 向井 啓²⁾, 小森 浩二²⁾, 河田 興²⁾

1) 医療法人啓信会京都きづ川病院 薬剤科, 2) 摂南大学 薬学部実践薬学研究室,
3) 医療法人啓信会京都きづ川病院 小児科, 4) 医療法人啓信会きづ川クリニック 小児科

目的

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) とは抗菌薬の使用により, 病原体が変化して抗菌薬が効きにくくなることである. AMR拡大防止のために本邦においては2016年に「AMR対策アクションプラン」(以下プラン) が策定され一般市民への普及啓発がなされている. そこで, 京都きづ川病院およびきづ川クリニック(以下当院) 小児科外来において抗菌薬の使用について調査するとともに, 比較的感染症に罹患しやすい乳幼児の保護者を対象にAMRへの意識調査をし, プランによる啓発(運動)の効果を検討した.

方法

抗菌薬処方実態調査(実態調査)は, プラン策定前後の2014年及び2021年度に当院小児科を外来受診しアセトアミノフェンの処方を受けた4か月から6歳の乳幼児(2014年度99人, 2021年度153人)について診療録を後方視的に調査し, 抗菌薬処方の有無及び疾患名を比較した. 抗菌薬使用の適正性については「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」に基づき評価した. 保護者のAMRへの意識調査(意識調査)は2021年度冬期に外来を受診した児の保護者40人を対象にアンケートを行った. 調査項目は, 「風邪は抗菌薬に効くか」, 「薬剤耐性 (AMR) 対策

アクションプランについて聞いたことがある」など5項目であった.

結果

処方実態調査では, 抗菌薬の処方が2014年度7人(7.1%), 2021年度1人(0.7%)と減少していた. 2014年度の処方対象疾患は感染性胃腸炎1人, 気管支炎4人, ウイルス感染症1人, 肺炎1人で, 2021年度の1人は中耳炎であった. 抗菌薬使用の適正性については2014年度では6件, 2021年度では1件が「手引き」とは一致しなかった. 保護者の意識調査では「風邪に抗菌薬は効く」という問いに対して“そう思う”と答えたのは22人, “どちらでもない”と答えたのは14人, “そう思わない”と答えたのは4人であった. 「アクションプランについて聞いたことがある」のは2人と少数だった.

考察とまとめ

AMRアクションプラン策定前後の2014年度と2021年度とでは, 小児科外来で有熱乳幼児に対する医師の抗菌薬処方割合は減少していた. 一方, 保護者のAMRへの意識はプラン策定後5年経過しても低く, 「市民への普及活動」を継続していく必要がある.

一般演題

チャット機能を活用した小児在宅医療のシームレスな薬剤管理

信安 恵見¹⁾, 雨宮 馨²⁾, 宮田 章子²⁾, 庄籠 綾子¹⁾,
鬼倉 ふき⁴⁾, 浅田 美子³⁾, 森 貴幸³⁾, 野中 明人³⁾

1) 株式会社大和調剤センター ぞうしき薬局, 2) 医療法人社団さいわいこどもクリニック,
3) 株式会社大和調剤センター, 4) 株式会社大和調剤センター くにたちウラン薬局

背景

ぞうしき薬局では医療的ケア児17名の訪問薬剤管理を受け持っている(令和4年6月現在)。患児らは在宅クリニックの他、複数の医療機関も受診しており、すべての薬を当薬局で管理している。訪問時は患児家族から情報を得るが、薬剤師は他職種と比較して会話をする時間が少ないと感じる。また、患児家族も往診や看護師の訪問、通園の送迎等で時間が限られている。連絡は電話で行っていたが、急な入院などでスケジュールが変更になると不便に感じるが多かった。また、薬について医師や看護師に質問するケースも多く、薬=薬剤師と結びつけることが難しかった。

そこで、当薬局では処方せん送信アプリを導入しており、アプリ内のチャット機能で患者またはその家族と会話ができるようにした。現在14名の患児家族が利用しており、患児家族の自由な時間に会話を送信することができる。薬局も直接訪問や電話でのやりとりに比べ、患児の様子、薬についてなどチャットで連絡を取ることが自然に多くなった。その結果、多くの情報を得ることができ、薬剤管理がスムーズとなった。当薬局でどのように患児家族と連絡し薬剤管理につなげたのか、実際の会話内容を例にあげその成果を報告する。また、患児家族にアンケートをとり、アプリを活用することで薬局との距離感がどのように変化したか結果を報告する。

方法

①小児在宅でアプリを利用している患児家族をピックアップする②2021年4月1日～2022年5月31日の期間内でチャットを利用して患児家族とどのように薬剤管理を行っていたか調べる③患児家族にアンケートをとり、チャットを利用することによりどのような成果が得られていたか調べる。

結果

アプリを利用することにより、訪問当初より薬についての相談を受け、残薬を事前に確認できるようになった。アンケートでは回答が得られた患児家族の9割がチャット機能に利便性を感じており、精神的な負担が軽減されることにより、薬剤師を身近に感じてもらえるようになったという意見が複数みられた。

考察

アプリを活用して連絡をとることによりシームレスな薬剤管理につなげていけるようになった。小児在宅では患児家族とコミュニケーションをとることが重要であり、方法によってやり取りすることが可能であることがわかった。今後も薬剤師が患児家族の負担を少しでも軽減できるよう、より一層の支援をしていきたい。

一般演題

早産児における新生児期の医薬品添加剤による プロピレングリコール曝露量の検討

三宅沙央莉¹⁾, 片山 義規²⁾, 木村 真策¹⁾, 田邊 実香³⁾,
小西 麗子³⁾, 向井 啓³⁾, 小森 浩二³⁾, 河田 興³⁾

1) 社会医療法人愛仁会高槻病院 薬剤科, 2) 社会医療法人愛仁会高槻病院 新生児科,
3) 摂南大学 薬学部実践薬学研究室

目的

早産児を対象に新生児期に使用されたプロピレングリコール (PG) 含有医薬品からのPG曝露量について検討した。

方法

2020-2021年に愛仁会高槻病院NICUに入院した在胎期間28週未満の児 (A群) 10名と在胎期間28週以上の児 (B群) 20名について検討した。投与されたPG含有医薬品によるPG曝露量, 体重当たりのPG曝露量, 1日体重あたりの最大曝露量, 総合ビタミン剤及びビタミンK₂シロップ剤によるPG曝露量等を後方視的に検討した。

結果

総合ビタミン剤とビタミンK₂シロップ剤以外に, ロラゼパム注等の他のPG含有医薬品が投与された児はいなかった。対象30名の新生児期のPG曝露量の中央値 (最小値 - 最大値) は829 (20.8-2555) mgで, A群では1561 (663-2002) mg, B群では31.2 (20.8-2555) mgであり, 有意な差がみられた ($p=0.0043$)。体重当たりのPG曝露量は全体では, 994 (8.23-2555) mg/kgで, 1日体重あたりの最大曝露量は350 (165-500) mg/kg/日であった。

総合ビタミン剤を投与された児は16名 (53%) で, A群は10例 (100%), B群は6名 (30%) で, 総合ビタミン剤によるPG曝露量は, 1491 (653-2545) mgであった。

ビタミンK₂シロップ剤を投与された児は26名 (87%) で, A群は7名 (70%), B群は19名 (95%) で, ビタミンK₂シロップ剤によるPG曝露量は, 20.8 (10.4-41.6) mgであった。但し, ビタミンK₂シロップ剤のPG含量は不明で, 海外のビタミンK₁静注製剤のPG含量 (20.8 mg/mL) で換算した。

考案

PGは, ビタミンK製剤・総合ビタミン剤・抗けいれん薬等の医薬品に含有している。新生児におけるPGの半減期は成人の約3.38倍であり, 蓄積性が高くなる。早産児において, 使用医薬品含有PGに曝露され, そのPG曝露量が, 欧州で設定されている医薬品による含有製剤による1日摂取許容量 (1 mg/kg/日) を超えていた。

結論

早産児において医薬品によるPGなどの有害添加剤の曝露に注意が必要である。ビタミンK₂シロップ剤のPG含有量は不明でその含量が明示されることを望む。

一般演題

当科における母乳バンクのドナー登録可能施設としての取り組み

田中 敏博

静岡厚生病院 小児科

緒言

母乳は、哺乳動物であるヒトにおいては自然な栄養であるが、病的な状態にある新生児にとっては、どんな薬よりも貴重な治療手段となる。母乳バンクは、「ドナーミルク（寄付された母乳）」を低温殺菌処理・冷凍保管・医療機関に提供する施設である。母乳がたくさん出るお母さんから余った母乳を寄付していただき、早産・極低出生体重児が自分の母親から母乳を得られない場合に、NICUの要請に応じて、「ドナーミルク」として提供する。1909年に世界初の母乳バンクがウィーンで誕生して以来、現在、50か国750か所以上の母乳バンクがある。日本の母乳バンクは、一般財団法人日本財団母乳バンクと一般社団法人日本母乳バンク協会（日本橋母乳バンク）の2拠点のみである（2022年3月現在）。本年5月より、当科が一般財団法人日本財団母乳バンク（<https://milk-bank.or.jp/>）のドナー登録可能施設として活動を開始した。

目的

母乳バンクのドナー登録可能施設としての取り組みの実績をまとめ、ドナーミルクの安定供給のために必要な方策を検討する。

方法

当科で対応したドナー登録希望者である母親の背景を記述的に分析する。

結果

活動を開始した2022年5月より8月19日現在までのドナー登録希望者の受診は15名。年齢は30歳から36歳（中央値31歳）。居住地は、静岡市内が10名、焼津市・藤枝市・浜松市・御殿場市・岐阜県多治見市が各1名。第一子6名、第二子7名、第三子2名。14名が、乳汁分泌が良好であったところ、母乳バンクの存在を知り、役立ててほしいという思いからの応募で、1名は、自身の子が入院して治療のために絶食の状態であることから、他のお子さんに役立ててほしい、という理由であった。全員が、規定の間診（既往歴や服薬歴等）や血液検査（感染症スクリーニング）をクリアして、ドナーとして正式な登録に至っている。

考察

母乳を必要とする赤ちゃんに役立ててほしい、役に立ちたい、という純粋な母親、家族の気持ちを受け止め、母乳バンクのシステムにつなげていくことが当科の役割である。遠方からでも時間を作って面談に訪れるドナー候補の母親に対して、余裕を持って丁寧にお話をして対応し、適切な知識や考え方を共有していくことが、協力者の輪を拡大し、好循環を維持していくために不可欠である。

結論

母乳バンクに協力する施設として、一人ひとりのドナー候補の母親に向き合っていくことが大切である。

一般演題

緑茶成分 L-Theanine の乳汁移行性に関する非臨床的検討

吉野 愛¹⁾, 山浦慎之介¹⁾, 小西 麗子¹⁾, 向井 啓¹⁾, 宇野 恭介²⁾,
金城 俊彦²⁾, 倉本 展行²⁾, 小森 浩二¹⁾, 河田 興¹⁾

1) 摂南大学薬学部 実践薬学研究室, 2) 摂南大学 薬学部機能形態学研究室

目的

薬物の乳汁移行性を考えた時, どの医薬品においても一般的には移行しない方が望ましい. しかし栄養成分など, 母子にとって良い成分は, その乳汁移行が許容されるかもしれない. 茶葉含有のアミノ酸L-Theanine (以下テアニン) は, 睡眠改善作用やリラックス効果を有する成分としてサプリメントなどで販売されている. テアニンの詳細な薬理作用について未解明であるが, マウスを用いた基礎研究などは多く報告されている. その一方で乳汁移行性に関する報告はほとんど無い. 本研究では, マウスおよびヒト乳腺上皮細胞 (HMEC) を用いてテアニンの乳汁移行性について検討した.

方法

乳汁移行性を, マウスを用いた*in vivo*実験とヒト乳腺上皮細胞を用いた*in vitro*実験の2つの手法で評価した. *in vivo*実験では, 産後10~14日目の授乳中の母親マウス (Std-ddY) に対し, テアニン1000 mg/kg b.w.を経口投与し, 0, 30, 60, 120, 180分の血液および乳汁を採取した. 一方, *in vitro*実験では, トリプシン耐性化HMECを $20 \sim 30 \times 10^4$ cells, セルカチャーインサート内

に播種し単層膜を形成させた. その後, インサートの外側はHank's平衡塩溶液で満たし, インサート内にはテアニンを1 mM含むHank's平衡塩溶液を加えた. テアニン添加後0, 60, 120, 180分のインサート内と外側のHank's平衡塩溶液を採取し, テアニン濃度を測定した. なお, テアニンの定量はPITCアミノ酸分析法で定量した.

結果及び考察

マウスの血中テアニン濃度は, 投与後30分でCmaxとなる約3 mMに達するのに対し, 乳汁中では0.25 mM程度であった. その後テアニンは消失を始め, 180分後の血中濃度は0.37 mM, 乳汁中濃度は0.05 mMまで低下した. テアニンの乳汁移行性について, AUCで比較したM/Pは約10%程度と考えられ, 高い移行性は示さなかった. しかし, 乳汁中のテアニン濃度の個体間のバラつきは, これまで我々が検討してきた薬物よりも大きく, 現在, *in vitro*実験の結果と併せて解析中である.

謝辞

本研究はJSPS科研費21K12764の助成を受けて実施した.

一般演題

成年年齢引き下げに伴い、成人となった被験者からの治験の同意取得
—「同意能力の有無」を考える—

望月 聡¹⁾、三浦恵美子¹⁾、時澤 秀明¹⁾、駒野真実子¹⁾、
藤井 知佳¹⁾、市川八重子¹⁾、甲斐 維子^{1,3)}、柳町 昌克^{1,2)}

- 1) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 臨床研究所治験管理室,
2) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科,
3) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 薬剤科

背景・目的

令和4年4月1日、民法改正により成年年齢が18歳へと引き下げられた。これに伴い、保護者代諾により治験に参加している18歳、19歳の被験者への同意取得が求められるようになった。その中には被験者による同意が困難であると思われる症例も含まれ、当室内（医師、看護師、薬剤師、事務職）で改めて同意能力の判断基準を調査し、議論した。そのうえで、実際に被験者と関わり、関わった結果とそこから得られた今後の課題と展望を報告する。

方法

「同意能力の有無」をどのように判断すれば良いか、当室内で議論を行い、その内容も加味しながらPIと担当CRCで当該患者の同意能力を評価した。

症例①

外来通院で治験に参加する19歳。治験参加時は、アセント文書を用いて治験の賛意を、家族には説明文書による説明と代諾を得ていた。被験者は療育手帳を取得して、就労している。治験薬の管理はある程度自立して行っているが、自身で食事管理や運動管理は難しく、毎診察時、主治医から指導を受けていた。

症例②

外来通院で治験に参加する19歳。治験参加時は、アセント文書を用いて治験の賛意を、家族には説明文書によ

る説明と代諾を得ていた。被験者は四肢を動かすことが難しく、車いすで生活をしている。就労先では、パソコンを使用して文章作成の作業をしている。

結果

同意能力は、成長過程による個人差があることや疾患特性によって意思確認が難しいなど複合的な影響を受けることから、「同意能力の有無」の基準を設けることはできなかった。一方で、治験開始時と比較して2症例の理解力は大きく変化しておらず、適切な治験を実施するためには、家族の協力が必要と判断し、PIと協議の上、家族に再代諾を得ることとした。

考察

「同意能力の有無」は、人権の尊重、被験者保護にかかわる重要な倫理課題であるが、長期にわたる治験参加期間中に成人となる被験者の「同意能力の有無」を考える機会が多い。今回は、あらゆる側面から「同意能力の有無」を深く議論したことから、同意取得における倫理的重要性を再認識した。

今後もこのような被験者保護にかかわる倫理課題に対する感受性を高めつつ、1例ずつ議論を継続し、多方面から「同意能力の有無」を検討することが重要である。そのうえで、より困難な事例に直面した際、院内の第三者的機関を活用し、コンサルテーションしていく体制を検討している。

一般演題

こども病院におけるポリエチレングリコール製剤使用の実態

岡山 敦子

社会医療法人真美会大阪旭こども病院 薬剤科

背景・目的

2018年11月にポリエチレングリコール製剤（マクロゴール4000：PEG）が2歳以上の小児に保険適用となり、小児の便秘治療が大きく変わった。当院でも多くの患児に処方されており、それらの症例における使用実績や効果、問題点等を調査したので報告する。

対象と方法

対象：2018年11月～2022年3月の2歳から15歳
方法：①入院中にPEGの処方があった患者175名の診療録より、自力排便の有無、服用方法、服用での問題点、入院の契機となった疾患を後方視的に調査・検討及び②便秘専門の小児外科外来でPEG125名の群と酸化マグネシウム47名の群の自力排便の有無を比較・検討する。

結果

入院中に便秘症を合併しPEGを使用した175名中113名（65%）に自力排便を認めた。服用方法はりんごジュースに溶解が最も多く、その他に水、スポーツドリンク、乳酸菌飲料などがあった。服用での問題点として、味が嫌で飲めない、量が多い、飲むのに時間がかかる、粉のまま服用させていたなどがあった。飲めないなどの理由

で酸化マグネシウムなどに変更や中止になった例が12件あった。入院の契機となった疾患のうち、感染性胃腸炎・ケトーシスなどの45例中15例、急性腎盂腎炎9例中5例で発症に便秘が関与していると考えられた。その他の疾患では便秘症など19件、IgA血管炎20件、ネフローゼ症候群7件などがあった。外来でPEGを使用した125名中112名（89%）に自力排便を認めていた。125名中55名は酸化マグネシウムからPEGに変更したが、飲めない、効果にあまり差がない等の理由で酸化マグネシウムに戻した例が10件あった。外来で酸化マグネシウムのみを使用していた47名中43名（91%）で自力排便を認めていた。

考察

PEG、酸化マグネシウムどちらを使用してもほぼ自力排便が認められた。疾患の発症に便秘症が背景にあると考えられる疾患があることから、便秘の予防や対策は重要である。飲みにくいなどの理由でPEGから酸化マグネシウムに変更になった例もあり、飲みやすい服用方法の提案や、誤った飲み方をしないように導入時に正確な服薬指導を行うことが大切である。各薬剤の特徴や患者の症状や特性から薬剤を選択し、アドヒアランスを向上させ有効な治療に結び付けたい。

一般演題

院内製剤プロプラノロールクリームの製剤学的評価及び
乳児血管腫患者に対する臨床評価

柏倉 康治¹⁾, 永田 絵子²⁾, 茂木麻里奈¹⁾, 瀬戸川 陸¹⁾, 岡田 栄作³⁾, 田中紫茉莉¹⁾,
佐野伸一郎^{4,5)}, 西田 光宏⁴⁾, 早野 聡⁶⁾, 岩島 覚⁶⁾, 袴田 晃央⁷⁾, 小田切圭一⁸⁾,
乾 直輝⁸⁾, 渡邊 裕司⁸⁾, 梅村 和夫⁹⁾, 内田 信也¹⁾

- 1) 静岡県立大学 薬学部実践薬学分野, 2) 浜松医科大学 医学部小児科学講座,
3) 浜松医科大学 医学部健康社会医学講座, 4) 浜松医療センター 小児科,
5) 静岡県立こども病院 糖尿病・代謝内科, 6) 中東遠総合医療センター 小児科,
7) 富士見こどもクリニック, 8) 浜松医科大学 医学部臨床薬理学講座,
9) 浜松医科大学 医学部薬理学講座

目的

乳児血管腫は乳児期において最も頻度の高い良性腫瘍の1つであり, その治療薬としてプロプラノロール (PPL) 経口液剤が用いられているが, 血圧低下や徐脈などの全身性副作用が問題となることがある。本研究では, 乳児血管腫治療に用いる院内製剤PPLクリームの品質を保証するために, その製剤学的評価を行った。さらにPPLクリームを塗布した乳児血管腫患者において, 腫瘍の画像解析及び血漿中薬物濃度により有効性と安全性を評価することを目的とした。

方法

PPL塩酸塩原末を10%ポリエチレングリコール400水溶液に分散させ, 50℃の温浴に15分間加温溶解したPPL水溶液25%を親水クリームに混合し院内製剤PPLクリーム5%を調製した。PPLクリームの製剤学的評価としてpH及び薬物含量を測定した。乳児血管腫患者 (生後35~150日) に対してPPLクリーム5%を1日2回患部に24週間適用した。PPLクリームの使用量は4週間ごとに回収した製剤より求めた。治療開始12及び24週後に乳児血管腫部位の写真を撮影し, ImageJを用いた画像解析により血管腫の面積, 長径及び正常皮膚部位との色差を算

出した。また治療開始4及び24週後における患者の血漿中PPL濃度をLC/MS/MSにより測定した。本研究は特定臨床研究として浜松医科大学臨床研究審査委員会で承認された。

結果・考察

試験を実施した2施設で調製したPPLクリームのpHは 3.5 ± 0.1 及び 3.6 ± 0.1 (平均値 \pm 標準偏差) であり, 薬物含量は $100.8 \pm 3.5\%$ 及び $100.1 \pm 1.9\%$ であった。腫瘍面積あたりのPPLクリーム使用量は4週間で $0.6 \sim 22.7 \text{ g/cm}^2$ と患者間で大きく異なった。治療開始12及び24週後の乳児血管腫の面積と長径は治療開始時と比較して有意な変化は認められなかった。色差では全ての症例において減少し, 治療開始時よりそれぞれ31%及び57%有意に減少した。患者の血漿中PPL濃度は, 最も高い症例においても治療開始4及び24週間後でそれぞれ 4.42 及び 5.31 ng/mL であり, 経口液剤投与後の血漿中トラフ濃度に比べ低値であった。本試験により院内製剤として患者に提供可能なPPLクリームを調製することができた。さらに, 本クリームは乳児血管腫に対して有効で, かつ全身性副作用発現の可能性が低いことが示唆された。

一般演題

若年成人での visual analogue scales による 口腔内崩壊錠服用性評価法の検討

三浦 基靖¹⁾, 小島 清樹¹⁾, 柏倉 康治¹⁾, 並木 徳之^{1,2)}, 内田 信也¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部実践薬学分野, 2) 帝京平成大学 薬学部薬学科物理薬剤学ユニット

目的

口腔内崩壊錠 (ODT) は口腔内で崩壊するため嚥下機能の低い小児においても使いやすい剤形である。しかし主薬の苦みが口腔内に溶け出すことで服薬拒否に繋がることがある。製剤の服用性評価法にはいくつかの方法があるが、visual analogue scales (VAS) は特殊な器具や訓練が不要であり、被検者の直感を数値化することができる。そこで小児における服用性評価への応用を目指し、若年成人を対象に総合服用感についてVASを用いて評価を行い、その評価法の信頼性及び再現性を明らかにすることを目的とした。

方法

若年成人 (40名, 年齢 22.8 ± 1.7 歳, 平均 \pm 標準偏差) を対象に、3群に分け、試験の順序効果を検討するために6群の服用順 (Sequence) で評価した。また同一群による2回の繰り返し再現性を評価した。主薬 (famotidine) 及び添加物含量を変更した3種のODT (F1: famotidine 20 mg, 甘味料0 mg, 香料0 mg, F2: famotidine 10 mg, 甘味料1.25 mg, 香料0.125 mg, F3: famotidine 5 mg, 甘味料2.5 mg, 香料0.25 mg) を調製し、それらの総合服用感を100 mmのスケールに記すVASを用いて評価した。

VAS評価はODTを口腔内に入れてから1分後に吐き出し、その後実施した。

結果・考察

総合服用感はfamotidine含量が最も低く、甘味料と香料が最も多いF3の中央値が全グループで有意に最大となった。ついでF2が高値となり、famotidine含量が最大、甘味料と香料を含まないF1が最小であった。また全てのSequenceにおける3種のODTの総合服用感は同様であり、同一群における1回目と2回目のVAS評価に有意な違いは認められなかった。

結論

ODT服用性評価におけるVASの群間再現性及び繰返し再現性が明らかとなり、製剤開発においてVAS評価を用いて被検者の服用性を評価することが可能であると考えられた。今後、若年成人と小児での服用性の差異や小児におけるVAS評価あるいはその簡易法の検討を行うことにより、小児に適した服用性評価法の確立につながり、小児が好むODT開発における有用な情報を得られると考える。

一般演題

小児領域における施設間情報連絡書の有用性の検討

高見 麻友, 門居 久嗣, 岡田 沙知, 山田 真吾, 山口 瑞彦

近江八幡市立総合医療センター 薬剤部

背景・目的

当院では、入院中の薬学的管理について施設間情報連絡書（以下：トレーシングレポート）を用いて保険薬局へ情報提供を行っている。小児領域では、小児特有の薬剤や剤形、調剤方法や服用方法があり、退院時に保険薬局へ情報提供を行うことは重要と考える。令和4年度の診療報酬改定において、小児慢性特定疾病医療支援の対象である患者又は医療的ケア児である患者の退院時に算定可能な「退院時薬剤情報管理指導連携加算」が新設された。一方で、当該加算を算定できない患者においても、退院時に保険薬局へ情報提供を行うことがある。今回、退院時に当院小児科で作成したトレーシングレポートについて調査し、有用性について検討した。

方法

令和4年4月から7月に作成したトレーシングレポートを対象に、退院時薬剤情報管理指導連携加算の有無、情報提供内容、薬剤管理指導と作成に要した時間を調査した。書式は滋賀県病院薬剤師会が配布しているフォーマットを使用した。

結果

対象期間に作成したトレーシングレポートは16件であった。そのうち、退院時薬剤情報管理指導連携加算を算定したのは3件で、全体の約19%であった。算定対象となった症例は自己免疫介在性脳炎、先天性高インスリン血症、脊髄髄膜瘤の患者であった。それ以外の13件のうち、最も多い症例は未熟児骨減少症、続いて乳児血管腫の患者であった。情報提供内容は、新規開始薬剤に関する情報、入院中に発生した有害事象とその経過、患者に応じた調剤方法、服用の工夫、その他患者の希望など、多岐にわたっていた。薬剤管理指導とトレーシングレポート作成には平均32分を要した。所要時間は最も短い症例で10分、最も長い症例で150分であった。

考察

小児領域では小児特有の薬剤や剤形を使用し、患者個々に応じた調剤を行うことが多く、新規開始となった薬剤や入院中変更のあった薬剤について情報提供を行うことは、保険薬局の負担や、患者の不安軽減につながると思われる。一方で、現在の診療報酬制度では退院時薬剤情報管理指導連携加算が算定できる患者は限定される。実際に、当院から保険薬局へ送付したトレーシングレポートのうち、約80%は算定対象外であった。今後、小児領域での薬薬連携の重要性が評価され、診療報酬に反映されることを期待する。

一般演題

重症心身障害児（者）や筋ジストロフィーの患者の 薬物療法における多職種連携の必要性

岩田 怜奈¹⁾, 伊藤 洋貴²⁾, 船戸 道徳³⁾, 安田 邦彦⁴⁾,
可児真智子⁵⁾, 射水 美佐⁶⁾, 八田 裕之¹⁾

1) 独立行政法人国立病院機構長良医療センター 薬剤部, 2) 独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院 薬剤科,
3) 独立行政法人国立病院機構長良医療センター 神経小児科, 4) 独立行政法人国立病院機構長良医療センター 小児外科,
5) 独立行政法人国立病院機構長良医療センター 看護部, 6) 独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター 看護部

背景・課題

当院の障害者病棟（A病棟）では、入院中の重症心身障害児（者）や筋ジストロフィーの患者の合併症が多岐に渡り、継続して服薬している薬剤数が多いため、調剤や服薬セットに時間かかり、薬剤関連のインシデントが頻発していた。さらに、胃瘻造設などにより服薬方法が変化しても、処方薬の見直しがなされていない場合や、意思疎通が難しい患者が多いため、服薬のし易さを確認できていなかったことが課題であった。

目的

服薬セット数の削減により、看護師や薬剤師の作業効率化を上昇させ、インシデント件数を減らすこと、さらに、より患者が服薬し易い処方へ変更することを目的とし、薬剤師の視点から処方内容を検討した。

方法

2020年6月1日～2021年2月26日の間で、重症心身障害児（者）や筋ジストロフィー等で、A1病棟に入院中の患者のうち、薬剤を服薬されている54名を対象に行った。活動内容として、①病棟に要望記入用紙の掲示を行い、看護師の要望を把握、②一包化や混合の工夫ができる処方の変更を医師へ依頼、③患者の服薬方法を把握し、より服薬し易い処方への変更を医師へ依頼、④最新の簡易懸濁可否の情報を入手し、部門マスタの見直しを実施した。

結果

全体の59.3%である54名中32名へ処方内容の変更を行った。セット数は介入前、1週間に206セットから191セットへ減少し、7.3%削減した。さらに、介入後2年以上経過した現時点（2022年3月）において、セットミスによるインシデント件数は、介入前0.4件/月から0.23件/月と42%減少した。

考察

医師や薬剤師、看護師など多職種の視点から、服薬方法などを踏まえて処方内容を見直しすることが、継続的なセットミスのインシデント件数の減少へ繋がったと考えられる。さらに、「セット時間が減り、患者対応への時間をより割くことができるようになり、より良い看護に繋がった」とか「患者の服薬がしやすくなったので業務改善に繋がった」との声が聞かれたので多職種連携の重要性を実感した。

結語

今回の取り組みによって、調剤だけではわからなかった、実際に薬剤管理や服薬させている看護師の日頃の疑問や要望を知り、それを改善できたことや、医師へ処方の調剤方法の情報提供を行ったことにより、患者にとって最適な薬物療法に繋がることができた。自らの意見を発しにくい患者の薬物療法にとって、多職種による連携の中で薬剤師の役割の重要性を実感した。

一般演題

小児用コロナワクチンに対する接種開始前の意識調査

十川 友那, 篠永 浩, 原田 典和, 加地 努

三豊総合病院 薬剤部

背景

コロナ禍に入り第6派では小児の感染例が多くみられた。令和4年1月に小児対象のコロナワクチン（以下、ワクチン）の接種が特例承認され、これまで以上にワクチンに対する意見が聞かれるようになった。今回、小児のワクチン接種が開始となる前に、当院小児科外来を受診した患者を対象にワクチンに対する意識調査を行ったため報告する。

方法

調査期間は令和4年2月1日～令和4年2月25日とし、当院小児科を受診した高校3年生までの患者とその保護者を調査対象とした。調査方法はアンケート形式とし、6歳未満は保護者、7歳以上は本人もしくは保護者のいずれかに回答を依頼した。調査項目は12歳以下・12歳以上で設問を分け、12歳以上の子供に対してワクチン接種歴、5-11歳までの子供に対しては家族・子供それぞれのワクチン接種の意思、また回答者全員に対してコロナワクチンの情報源や不安に思う副反応とした。得られた回答は子供の学年別に分け集計を行った。

結果

回答者数は兄弟を含む42人（12歳以下36人、12歳以上6人）、回答者の平均年齢は40.9歳、回答者は母が86%と多かった。12歳以上の接種率は70%、接種した理由は家

族や周りに感染させたくない、コロナウイルスへ感染することが心配が40%だった。接種していない理由としては副反応が怖い、接種に踏み切れないが25%だった。5-11歳の子供を持つ保護者の回答ではワクチンの接種を検討中が58.3%と最も多かった。検討中の理由としては周りの様子を見て考えたい、副反応が気になる、情報が少ないなどの意見があった。子供の回答では接種したくないが、40.9%と多かった。回答者全員への調査項目でワクチンの情報源についてはテレビが46%、インターネットが20.6%と半分以上はメディアからの情報であった。最も信頼する情報源としては医療機関が52%、テレビが28%、インターネットが14%と続いた。副反応として怖いと感じるものはアレルギー症状が35.4%、発熱が22.9%、心筋炎が18.8%だった。小児のワクチン接種を考える際に必要な情報については、副反応についての情報が45.3%、接種後の注意事項についての情報が24.4%だった。

考察

アンケート結果では、接種開始前はワクチンに対する不安から接種を検討する意見が多くあった。情報源としてはメディアが多く挙げられたが、最も信頼を得ているのは医療機関の情報であり、情報提供の適切さが求められると考える。

一般演題

ピボキシル基含有抗菌薬の内服中にみられる低血糖と
血清アシルカルニチン濃度／血清遊離カルニチン濃度比の上昇

鈴木 清高

国立病院機構 豊橋医療センター

我が国では、腸管からの吸収を良くするために、ピボキシル基を側鎖につけた経口抗菌薬が頻用されているが、2003年以降、ピボキシル基含有抗菌薬内服中の患児が重篤な低血糖による意識障害やけいれんをきたしたという報告が相次いでおり、長期内服した症例にくわえて、短期間の内服でもカルニチン欠乏が生じる可能性が示唆されている (伊藤2012)。カルニチンは、あらゆる生物の各組織に存在する分子量161.20の低分子水溶性化合物であり、約75%が食事から摂取されるが、約25%は、肝臓、腎臓、脳などで合成される (位田2018)。

低血糖には、インスリンの上昇によりみられる低血糖の他に、糖新生にかかわる酵素や、糖新生に必要なホルモンの欠乏にくわえて、敗血症、ウイルス性肝炎、心不全が挙げられ、心不全に伴う低血糖では、組織の低酸素に伴い嫌氣的糖代謝が行われ、NAD:NADH比が低下する (Frizzell1988)。NADは、糖新生が行われるいくつかの基質に関与する重要な補因子であり、NAD:NADH比が低下することに伴い、糖新生が低下する (Frizzell1988)。血清アシルカルニチン濃度 (AC)/血清遊離カルニチン濃度 (FC) 比は、カルニチン代謝の評価に有用とされる (SuzukiA2018) が、ピボキシル基含有抗菌薬を内服中にAC/FC比が上昇したとの報告があ

る (藤井1993, Shimizu1993)。

S-1108は、抗菌活性体であるS-1006への代謝と同時に、カルニチン抱合を受けピバロイルカルニチンに変化するピバリン酸と、ホルムアルデヒド (HCHO) に代謝される (Shimizu1993)。ヒトは、生体にとっての異物の代謝産物にくわえて、環境から直接もたらされるHCHOに暴露されているが、HCHOは体内で素早くギ酸に代謝されてしまうこともあり、S-1108が代謝されることで生じるHCHOの毒性については、ほとんど注意が払われていない。

HCHOの代謝として、ギ酸に向かう経路が作用した場合は、NADがNADHへ移行し、NAD:NADH比が低下することで、糖新生が低下し、低血糖が生じる可能性があると考えた。また、NAD:NADH比が低下した場合は、ピバロイルカルニチンが増加し、AC/FC比が上昇する経路へつながら経路とは別の経路が存在しており、NAD:NADH比を上昇させようとして、NADH由来の水素化物イオン (H⁻) の電子を、求電子状態にあるメチル基をもつカルニチン分子内の窒素原子が受け取る動きが生じ、AC/FC比が上昇する状況へつながら可能性があると考えた。

一般演題

カルニチン欠乏症の診断と治療を支援する AI Chatbot の開発

小野寺みさき¹⁾, 小林 昌宏^{1,2)}, 江波戸孝輔³⁾, 尾鳥 勝也^{1,4)}1) 北里大学病院 薬剤部, 2) 北里大学 薬学部薬物動態学,
3) 北里大学 医学部小児科学, 4) 北里大学 薬学部薬物治療学 I

背景・目的

日本小児科学会「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018」(以降, 治療指針)では, カルニチン欠乏症に関する診断と病態ごとの治療について記載されている。治療指針では, 適切な介入のためのアルゴリズムが提示されているものの, 臨床決断へ至るプロセスには本文を含めた読解を要する。今回, 治療指針のアクセシビリティ, 臨床決断へ至るプロセス, 指針の遵守率改善を期待し, 自然言語処理機能を用いて, カルニチン欠乏症の診断と治療を支援する AI Chatbot を開発した。

方法

AI Chatbot の開発のために, 自然言語理解プラットフォームとして Google Dialogflow ES を使用した。Dialogflow 内に Agent を作成し, カルニチン欠乏症の診断に必要な血中カルニチン 2 分画検査結果や, 病態に応じたカルニチン投与量のアルゴリズムを Intent で定義した。定義した Intent をもとに, 治療指針の推奨を対話形式で提案する AI Chatbot を構築した。

結果

1 つの Dialogflow Agent 内に 4 階層 27 種類の Intent を構築し, 治療指針内に記載された推奨される対応を網羅した。AI Chatbot の提案と, 治療指針の推奨とに齟齬がないことを確認した。カルニチン欠乏症の診断と治療における対応を, 自動対話により提案する AI Chatbot の開発に成功した。AI Chatbot との対話はテキストベースとし, Webhook で連携して SNS アプリケーションである LINE として実装した。

考察

治療指針の記載は, 血中カルニチン 2 分画検査の結果と病態ごとのカルニチン推奨投与量の解釈が複雑である。今回開発した AI Chatbot は, 治療指針の推奨を自動対話で再現し, 本国において汎用性の高い LINE で実装することにより, 操作性の障害を取り除きアクセシビリティと臨床決断のプロセス改善を図った。また, JSON ファイルを用いて他のメッセージアプリケーションで実装することも可能である。今後は臨床現場における有用性や AI Chatbot 導入による改善効果を検討する必要がある。

一般演題

小児特発性ネフローゼ症候群初発患者における 副腎皮質ステロイド投与に伴う眼圧上昇と治療介入

山口 紗季¹⁾, 詫間 梨恵¹⁾, 亀井 宏一²⁾, 丹沢 彩乃¹⁾, 小椋 雅夫²⁾, 佐藤 舞²⁾,
西 健太郎²⁾, 山尾 晶子¹⁾, 山田真由美¹⁾, 栗原 陽介¹⁾, 山谷 明正¹⁾, 横井 匡³⁾

- 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 腎臓・リウマチ・膠原病科,
3) 国立成育医療研究センター 眼科

背景

小児特発性ネフローゼ症候群の初発時における標準治療ではプレドニゾロン (PSL) 60 mg/m²/日または2 mg/kg/日で4週間の投与を開始する。PSLには多くの副作用が知られており、中でも眼圧上昇は視力低下や失明など重篤な転帰を取ることがある。非可逆的な視野障害の予防には、早期発見と治療介入が重要であるが、小児特発性ネフローゼ症候群初発患者における眼圧上昇に関する報告は少ない。本研究では当院における眼圧上昇の発現頻度および治療介入後の眼圧推移を調査した。

対象・方法

2005年6月から2022年7月に当院にて標準治療を実施した15歳未満の初発小児特発性ネフローゼ症候群患者のうち、標準治療開始 (DAY0) 翌日からDAY27までに少なくとも1回以上眼圧を測定した症例を対象とした。入院前に眼圧治療が実施された症例を除外し、診療録からPSL投与開始年齢、入院時の血清アルブミン、尿蛋白・クレアチニン比、眼疾患の家族歴、眼圧測定値、治療介入の有無およびその後の経過、眼圧上昇に伴う自覚症状の有無等について後方視的に検討した。

結果

対象は77例であり、各調査項目の中央値 (範囲) は年齢6.3歳 (1.3-14.4)、血清アルブミン1.4 g/dL (0.6-2.8)、

尿蛋白・クレアチニン比11.5 (0.42-105.94)、初回眼圧測定日DAY11 (1-25) であった。眼圧測定値が21 mmHgを超えた患者は59.7% (46/77例) であり、治療を要した患者は46.8% (36/77例) で、63.9% (23/36例) に対しては眼圧降下薬の点眼のみ、30.6% (11/36例) では点眼に加え内服、5.6% (2/36例) では点眼、内服に加え点滴治療を行い、うち1例は外科的治療介入を必要とした。

眼圧治療介入後、DAY27までに眼圧再測定を行った31例における最低眼圧の中央値は19.0 mmHg (9.0-24.0) であり、77.7% (21/27例) が期間内に正常眼圧となった。DAY4から高度眼圧上昇をきたし手術を要した1例では、眼圧上昇の先天素因であり遺伝性と考えられる、部分的な虹彩根部高位付着を認めた。

考察

小児特発性ネフローゼ症候群初発患者におけるPSL開始後4週間以内の眼圧上昇は6割で認められた。治療介入により重篤な転機をとった患者はいなかったが、手術を必要とした1例は緑内障の家族歴および遺伝性の素因を有し、早期から視神経障害をきたしうる高度な眼圧上昇を認めた。治療開始前に全例で家族歴の聴取を行い、家族歴を有する患者ではPSL開始後1週間以内に眼科専門医の介入が必要と考えられた。

一般演題

モビコール[®]配合内用剤（マクロゴール 4000）の溶剤による
味覚に関する検討早川 朋子, 原田 大, 宮沢 祐太, 深澤 千穂,
伊沢 景子, 久保 尚子, 加藤潤一郎, 川久保 孝

東京慈恵会医科大学附属病院 薬剤部

目的

慢性便秘症治療薬であるモビコール[®]配合内用剤は2歳以上の小児にも適応のある薬剤であり、添付文書上1包当たり60 mLの水に溶解して服用するとされているが、飲みづらく、特に小児では継続が難しいことが考えられるため、患者へより飲みやすい溶剤を薦め、コンプライアンスの向上を図れるよう、水だけではなく他の溶剤を検討するため味覚調査を行った。

方法

当院医師、看護師、薬剤師40名を対象にアンケート形式による調査を行い、モビコール[®]配合内用剤を常水、その他の溶剤で溶解したものを口に含んだ後吐き出し、甘味、苦味、飲みやすさ、後味に関してVisual Analogue Scale (VAS)を用い評価を行った。常水、オレンジジュース、リンゴジュース、スポーツドリンク、緑茶、烏龍茶、麦茶、紅茶、クエン酸飲料、乳酸菌飲料、ヨーグルトドリンク、野菜ジュース2種類、味噌汁、コーンスープ、乳児用イオン飲料の16種類に関し、飲みやすさ（0：飲みにくい→5：飲みやすい）、甘味（0：ない→5：強い）、苦み（0：ない→5：強い）、後味（0：悪い→5：良い）について各項目を6段階で評価した。また、モビコール[®]配合内用剤は浸透圧効果を有し、消化管内に水分を保持することで用量依存的に排出を促進する薬剤であるため、溶剤に溶解後の浸透圧に関しても検討した。

結果

飲みやすさの評価について、モビコール[®]配合内用剤を常水に溶解したものでは、6段階評価で0が4名（10.0%）、1が15名（37.5%）の計47.5%と半数近くが飲みにくいとの評価であった。コーンスープで5が30名（75.0%）、4が8名（20.0%）の計95%、乳酸菌飲料で5が24名（60.0%）、4が11名（27.5%）の計87.5%、味噌汁で5が26名（65.0%）、4が7名（17.5%）の計82.5%と飲みやすいとの評価、烏龍茶で0が13名（32.5%）、1が21名（52.5%）の計85.0%、麦茶で0が10名（2.05%）、1が19名（47.5%）の計72.5%と常水と比較しても飲みにくいとの評価となった。各溶剤に溶解後の浸透圧は、常水に溶解後の浸透圧を下回るものはなかった。

考察

味覚については個人差もあると思われるが、アンケート調査は、乳酸菌飲料や塩味のあるコーンスープ、みそ汁が飲みやすく、お茶類は常水と比較しても飲みにくくなるとの結果であった。これらの結果を服薬指導の際に活かし、小児の服薬アドヒアランスの向上の一助としていきたい。

一般演題

乳児血管腫患者に対するプロプラノロールクリームの有効性及び安全性

永田 絵子¹⁾, 柏倉 康治²⁾, 岡田 栄作³⁾, 田中紫茉莉²⁾, 佐野伸一郎^{4,5)},
西田 光宏⁴⁾, 早野 聡⁶⁾, 岩島 覚⁶⁾, 袴田 晃央⁷⁾, 小田切圭一⁷⁾,
乾 直輝⁷⁾, 渡邊 裕司⁷⁾, 梅村 和夫⁸⁾, 内田 信也²⁾

1) 浜松医科大学小児科, 2) 静岡県立大学薬学部実践薬学分野, 3) 浜松医科大学 医学部健康社会医学講座,
4) 浜松医療センター 小児科, 5) 静岡県立こども病院 糖尿病・代謝内科, 6) 中東遠総合医療センター 小児科,
7) 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座, 8) 浜松医科大学 医学部薬理学講座

目的

乳児血管腫 (IH) の多くは未治療で自然消退する, 乳児期に発生する良性腫瘍である。まれに, 機能障害や潰瘍形成等の合併症があり, また整容的な問題からIH治療としてプロプラノロール (PPL) の経口剤が用いられている。しかし, 低血糖, 徐脈, 低血圧などの全身作用による副作用が懸念される。我々はこれまでに局所作用を目的としたPPLクリームの開発を行ってきた。そこで本臨床試験では日本人乳児血管腫患者を対象に, PPLクリームの有効性及び安全性を評価することを目的とした。

方法

長径が1.5 cm以上の乳児血管腫を有し, 登録時において生後35-150日である乳児血管腫患者8名に対してPPLクリーム5%を1日2回患部に24週間使用した。投与したPPLクリーム5%は院内製剤として各施設で調製した。主要評価項目は, 24週間後における乳児血管腫に対する有効率 (血管腫が「治癒又はほぼ治癒」した割合) とし, 副次評価項目は12週間後における有効率とした。安全性評価項目は, 同意取得から試験終了までの期間に発生した, 低血糖, 徐脈, 低血圧の有無, および有害事象とし

た。本研究は, 特定臨床研究として浜松医科大学臨床研究審査委員会で承認され, 臨床研究実施計画・研究概要公開システム (jRCTs 041190041) に登録された。

結果・考察

主要評価項目である治療開始24週間後における有効率は, 68.8% (95%信頼区間: 44.1~85.9%) であった。この有効率は, 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるプラセボ群の有効率よりも高値であった¹⁾。また12週投与後の有効率は31.3% (95%信頼区間: 14.1~55.9%) であった。安全性では, 本試験期間内のPPLクリーム使用による, PPLの経口剤で報告される低血圧, 徐脈, 低血糖等はいずれの患者においても認められなかった。軽度の肝酵素上昇および上気道炎などの有害事象 (87.5%) が認められたが, 重篤な有害事象および薬剤関連有害事象は認められなかった。以上より, PPLクリームは日本人の乳児血管腫の患者において有効かつ安全性が高いことが明らかとなり, 美容上問題のある部位の表面的な乳児血管腫に対する第一選択の治療法になりうると考えられた。

1) Léauté-Labrèze et al. N Engl J Med, 2015; 372: 735-46.

一般演題

重症心身障害児等におけるセレン欠乏症患者のQOL向上に向けた取り組み
—新規セレン内用速崩錠の開発—

加賀屋陽子¹⁾, 門田 亜紀¹⁾, 赤垣 恵太¹⁾, 田村 尚久^{1,2)}, 石田 智滉¹⁾, 川田 敬^{1,2)},
船戸 裕樹¹⁾, 片岡 晃一¹⁾, 白石 久¹⁾, 吉岡 三郎¹⁾, 常風 興平¹⁾, 宮村 充彦^{1,2)}

1) 高知大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 高知大学大学院

目的

経口食事摂取が困難な重症心身障害者において、微量元素の欠乏が問題となっている。その中でもセレンは欠乏により爪の白色化、心筋症等を引き起こすことが知られている。現在、セレンを含有する医薬品は経腸栄養剤や補助製剤が上市されているが、セレン単剤として経口補充できる医療用製剤は院内製剤のセレン内服液のみである。しかし、セレン内服液は開栓後の汚染リスク、長期保存、携帯性に難がある。そこで本研究では、崩壊性に優れる乾式直打用コプロセス型添加剤であるSmartEX[®] (信越化学工業)を用いて、長期保存かつ経管投与可能で、利便性の良いセレン速崩錠を設計し、製剤学的評価を行った。

方法

セレン速崩錠(30 μg含有)の調製は以下の通りに行った。まず、亜セレン酸ナトリウムを注射用蒸留水で溶解し、D-マンニトールを少量ずつ混和し、恒温槽で一晩乾燥(40度、相対湿度15±10%)させた後、賦形剤としてSmartEX[®]、滑沢剤として二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウムを混合し、直打法で打錠した。製剤学的評価として硬度試験、摩損度試験、含量均一性試験、崩壊試験を実施した。また、経管投与を想定した経管チュー

ブの通過試験として、精製水15 mLに溶解したセレン速崩錠を、5Fr規格のジェイフィールド栄養カテーテルに通過させ、通過したセレン量を測定した。さらに、恒温恒湿槽を用いて無包装状態で8週間の加速試験(40度、相対湿度75%)を行い、加速試験前後のセレン含量及び崩壊時間の変化を評価した。

結果・考察

セレン速崩錠に関する製剤学的評価の結果、錠剤の硬度は 103.2 ± 0.3 Nで、上市されている医療用製剤と同等であった。摩損度($0.36 \pm 0.02\%$)及び含量均一性(判定値:7.2)は日本薬局方の基準に適合した。また、崩壊時間は 13.5 ± 0.6 秒であった。経管チューブの通過試験では、セレンとして $98.8 \pm 1.4\%$ が通過し、チューブの詰まりも生じなかった。さらに、無包装の状態の加速試験後のセレン含量及び崩壊時間は、試験前後で変化率10%以上の有意な変化がなかった。以上のことから、セレン速崩錠は十分な硬度を有し、経管投与可能で長期保存もできる速壊錠であると考えている。当院ではセレン速崩錠の使用を既に開始しており、今後、臨床で内服液との同等性及び、患者、看護師、介護者等が使用する際の利便性を評価していく。

一般演題

バクタミニ[®]配合錠の使用実績調査

松浦 優里, 竹田 恭子, 寺山 恵子, 山本 宏

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部

背景・目的

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤（以下ST合剤）は小児がんの支持療法や免疫抑制状態の患児の感染症予防には欠かせない薬剤である。しかし、これまでST合剤の剤形は、配合顆粒または配合錠（直径11.0 mm, 厚さ5.1 mm）の2剤形しかなく内服に難渋する小児患者も多かった。2021年12月に新たな小児用製剤としてバクタミニ[®]配合錠（以下ミニ配合錠（直径6 mm, 厚さ4.4 mm））が発売され、これら3剤での剤形選択に介入したので報告する。

方法

介入期間は2022年1月から2022年6月の6か月間。対象は、当院入院患児でバクタ[®]配合錠（以下配合錠）およびバクタ[®]配合顆粒（以下配合顆粒）内服中または内服開始となった患児として、服薬指導の際に薬剤を見せて服用できそうなものを本人、および保護者に選んでもらった。医師に提案を行い、その後の内服状況を確認した。

結果

介入対象の患児は5名。（男児2名・女児3名, 年齢8歳～15歳）〈症例①11歳女児, 症例②8歳男児〉2名は退院

処方よりミニ配合錠が内服開始となり、カルテ記載より、問題なく内服できた。〈症例③11歳女児〉配合錠内服開始となったが、錠剤が大きく内服困難感ありミニ配合錠を提案した。しかし、ミニ配合錠内服後に嘔気が出現し、配合錠半割に変更となり問題なく内服できた。〈症例④15歳男児〉他院からの転院で、前医では配合錠を半割して内服していたが転院してきた際、医師によりミニ配合錠に処方変更された。変更後も問題なく内服できた。〈症例⑤8歳女児〉薬剤の服用に関して、苦味のため嫌悪感のある患児で、当初は配合錠を薬剤部で1/8に分割し、保護者にて2号カプセルに充填して内服していた。ミニ配合錠へ変更後、問題なく内服できた。

結語

今回の介入では、ミニ配合錠であれば小学校低学年の患児でも問題なく内服できた。服薬状況を確認する中で、「ジュース（イチゴミルク）で飲んだら苦くない。お茶だと苦い」といった感想も聞かれたため、飲み合わせによる服用状況の確認も必要であると考えられる。ミニ配合錠が発売されたことで、家族や看護師による服薬介助や、薬剤部での調剤の負担軽減につながった症例もあった。今後は、未就学児の剤形選択にも介入して、患児の服薬コンプライアンス向上に努めていきたい。

一般演題

服薬支援ツール「ワルファリンクイズ」の開発と有用性の検討

澤井 珠紀¹⁾, 三枝 美和¹⁾, 岩下亜希子¹⁾, 村田 真弓¹⁾,
岩崎 剛士¹⁾, 井原 摂子¹⁾, 青島 広明¹⁾, 満下 紀恵²⁾

1) 静岡県立こども病院 薬剤室, 2) 静岡県立こども病院 循環器科

背景・目的

患児に対し、服用中の薬に興味を持ってもらうきっかけづくりを目的として、服薬支援ツール「ワルファリンクイズ」を作成した。「ワルファリンクイズ」は、問題が8問あり、○×形式のクイズである。同一内容のものを冊子形式とタブレット形式の2種類を用意した。「ワルファリンクイズ」を実施した症例について報告し、服薬支援ツールの有用性と今後の課題について検討する。

方法

ワルファリン服用中の小学生以上の患児とその保護者を対象に「ワルファリンクイズ」を実施。冊子を用いてクイズを出しながら薬の説明を行い、タブレットで確認テストを行った。8点満点中6点以上を合格点とし、合格した患児には冊子の最終ページに付属した「ワルファリンマスター」の表彰状にシールを貼って渡した。理解度の高い患児には、同じ内容のものを2回やることで飽きさせてしまうのではないかと、物足りないのではないかとという課題があったため、「ワルファリンクイズ」の実施

方法を変更。変更後は冊子またはタブレットを用いてクイズを1回行い、問いに対して解説し、薬の説明を行った。クイズ実施後は家族と復習できるよう、クイズ冊子を配布した。「ワルファリンマスター」の表彰は継続した。

結果・考察

クイズ形式であったので、患児たちは楽しんで取り組むことができた印象だった。また、家族からは「患児と薬の話をしたことはあったが、それが伝わっていることがわかってよかった」「このような服薬支援ツールが増えるとよいと思う」等の意見が出た。しかし、○×クイズならではの言葉の言い回しの難しさによりクイズ内容が理解できなかったり、問題文を読むだけではイメージがつかめなかったりなどの課題もあった。幼い頃から服薬している患児は薬について知る機会がなく大人になってしまう例もある。小さい頃から自分が服用している薬に興味を持つことは、服薬アドヒアランス向上にもつながると考えられる。今後も、こどもに寄り添った服薬支援方法を考えていきたい。

一般演題

粉碎調剤したカンデサルタンの平均含有量の比較を用いた粉碎調剤の確立

山本 秀紀¹⁾, 田淵 光²⁾, 寺山 恵子¹⁾, 徳村 忠一²⁾, 山本 宏¹⁾

1) 国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部, 2) 徳島文理大学 香川薬学部製剤学講座

背景

調剤指針第14改訂によると錠剤を粉碎する工程は明確に決められていない。小児薬物療法において、少量の粉碎調剤の重要課題は主成分の損失である。これらを報告した論文は多数あるが、明確な解決方法には至っていない。これまで我々は錠剤に賦形剤を加えて1g以上にして粉碎（以下：1g錠剤粉碎法）した後、分包すると損失率が最小限に抑えることができると報告した。今回は、1g錠剤粉碎法を利用して添加物及び重量の違う各医薬品会社から発売されているカンデサルタン錠をモデルに主成分含有率の検証を行った。

方法

カンデサルタン錠は先発品及び後発品から4製剤（A, B, C, D）を選択した。調剤方法はカンデサルタン錠を1g以上になる錠数を粉碎して5包に分包した（以下：調剤①）。次に1錠の錠剤にEFC乳糖を加えて全量1gとして共に粉碎し、5包に分包した（以下：調剤②）。両調剤を3回繰り返し行った。1包あたりのカンデサルタン量は高速液体クロマトグラフィーを使用して定量した。4製剤間での平均含有率の差は一元配置分析を、また、

同製剤間の調剤①と調剤②の平均含有率の差はt検定を利用して比較検討した。有意水準 $p < 0.05$ と設定した。

結果

調剤①の1包あたりの平均含有率±標準偏差はA：91.53±6.35, B：87.84±7.60, C：90.03±8.24, D：88.82±6.91であった。調剤②の平均含有率±標準偏差はA：88.28±9.62, B：82.48±6.95, C：88.50±4.33, D：86.41±6.20であった。一元配置分析及びt検定を行った結果、各医薬品会社間及び各調剤とも平均含有率に有意な差はなかった。

考察

添加物の違いが乳鉢乳棒に付着する量及び分包含有量に影響すると考えたが、粉碎量を1g以上とすることにより添加物の影響は小さいと言える。本研究において1g錠剤粉碎法は添加物及び重量の違う同成分製剤間でも利用できる有益な調剤方法であると考えられた。しかし、1包あたりの含有率は約8～9割であり、正確な調剤を行うために日本薬局方の表示量（95～105%）で嵩増し調剤も1つの改善策と考える。

一般演題

川崎病と診断された患児の急性期治療と血清Na値の変動について

寺岡 知香^{1,2)}, 赤路 敦子¹⁾, 森井絵莉香¹⁾, 川田 希帆¹⁾, 石川 佳澄¹⁾,
北川 直¹⁾, 石崎 圭子¹⁾, 沖山光都子¹⁾, 古川 夏¹⁾, 山東真寿美¹⁾,
下辻 恒久¹⁾, 藤田 敬子¹⁾, 小垣 滋豊²⁾

1) 大阪急性期・総合医療センター 薬局, 2) 大阪急性期・総合医療センター 小児科

背景

川崎病急性期では、標準治療である免疫グロブリン 2 g/kgの1回投与が行われている。川崎病で保険適応されている免疫グロブリン製剤は4種類あるが、含有するNa量には大きな差があり、Na含有濃度が高い免疫グロブリン製剤を投与することで投与24時間後の血清Na値の上昇が報告されている。大阪急性期・総合医療センター（以下当センター）では、多くの症例で免疫グロブリン投与と同時に輸液の投与が継続されるが、その輸液の投与によっても血清Na値に影響すると考えられる。

目的

当センターで、川崎病と診断され治療が行われた症例について、投与された免疫グロブリン製剤と輸液の組み合わせによる血清Na値への影響について検討を行う。

方法

2016年1月から2019年12月の期間において、川崎病と診断され治療を開始した180例を対象とした。免疫グロブリン不応例としてプレドニゾロンが投与された症例は除外した。低Na製剤群（10%ポリグロビンN[®], 10%ヴェノグロブリンIH[®], 5%ヴェノグロブリンIH[®]）と高Na製剤群（献血ベニロンI[®], 献血グロベニンI[®]）の2群にわけ、各群免疫グロブリン投与前と投与3日後の血清Na

(mEq/L) 値の変動について検討を行った。各群の免疫グロブリン投与後の維持輸液は当センターで主に使用されているソリュージェンG[®]とし、投与3日後まで継続投与された症例を対象とした。

結果

対象症例は23例あり、低Na製剤群（低群）16例、高Na製剤群（高群）7例であった。年齢、体重は、低群中央値2歳（11か月～7歳）、11.9 kg（8.2 kg～26.4 kg）、高群1歳（3か月～3歳）、9.8 kg（5.9 kg～14.3 kg）であった。血清Na値の変動の平均値は、低群（前134.8±2.3 mEq/L, 後137.1±1.8 mEq/L）、高群（前134.1±3.4 mEq/L, 後137.1±1.6 mEq/L）でともに上昇傾向がみられた。ソリュージェンG[®]の平均投与量は、低群で2.1 mL/kg/H, 高群で2.8 mL/kg/Hであった。

考察

免疫グロブリン投与3日後に血清Na値が両群ともに上昇傾向を示していたため、Na含有量の低い免疫グロブリン投与後であっても、Na含有量の高い輸液を投与する場合は、血清Na値の変動には注意が必要と考えられた。症例数が少なく、今後更なる検討が必要と考えられた。

一般演題

ω 3系脂肪酸製剤 (Omegaven[®]) の分注後安定性の検討について

本上ほなみ^{1,2)}, 生盛 春菜¹⁾, 太田あづさ¹⁾, 大前 隆広¹⁾,
佐倉小百合¹⁾, 辻本 純子¹⁾, 河本まゆみ²⁾, 駒井 隆夫²⁾

1) 兵庫県立尼崎総合医療センター 薬剤部, 2) 兵庫県立尼崎総合医療センター 検査部

目的

腸管から栄養を吸収できず経静脈栄養に依存した状態である腸管不全の致死的な合併症である腸管不全関連肝機能障害や静脈栄養合併胆汁うっ滞に対し、 ω 3系脂肪酸製剤 (Omegaven[®]) の有用性が報告されている。しかし、Omegaven[®]は日本国内で未承認薬であり輸入コスト含め1本 (100 mL) あたり約1万円と高額である。そのため、新生児のような1回使用量が少量である症例では分注での使用が検討されるが、脂肪酸製剤は中性pHかつ脂肪という栄養を含むため細菌汚染リスクが高いことが問題となる。また、 ω 3系脂肪酸は酸化しやすいため、製剤のバイアル内は窒素置換されており、分注後の酸素の影響も無視することができない。今回、兵庫県立尼崎総合医療センターでOmegaven[®]分注の運用を開始するにあたり分注後の安定性について検討を行ったため報告する。

方法

無菌室内のクリーンベンチでOmegaven[®]をシリンジに分注し、分注直後、7日目、14日目、21日目、28日目の検体を好気ボトル用各2本、嫌気ボトル用各1本、pH測定用各1本用意し細菌培養検査及びpH測定を実施し

た。検体の保管は実際の保管環境となる病棟の冷蔵庫 (2 ~ 8℃) を使用した。細菌培養はBDバクテックTM20F小児用レズンボトルP (好気ボトル) 及びBDバクテックTM22F嫌気用レズンボトルP (嫌気ボトル) を用い、35℃で7日間培養し細菌検出の有無を確認した。酸化に関しては過酸化物質等の測定は難しく、pHを測定し値が添付文書記載の規格内 (pH 7.5 ~ 8.6) にあることを確認することで代替指標とした。

結果

全ての検体で外観変化はみられなかった。細菌培養検査では好気ボトル、嫌気ボトルのいずれも細菌は検出されなかった。pH検査においても全ての検体で規格内にあることを確認した。

考察

無菌操作することで細菌汚染なく分注を行えた。分注後の製剤の酸化に関しては冷暗所保存とすることで酸化の影響を少なくできたと考えられるが、pH変化のみの確認であり酸化物の存在は否定できていない。投与した1例では肝障害の改善が見られたため、分注後の製剤でも治療効果があると考えられる。

一般演題

当院における新型コロナウイルス感染症の小児科患者数推移と ワクチン接種率の報告

平島佳代子¹⁾, 山脇 一夫²⁾, 柘植 郁哉²⁾, 鈴木 恭子²⁾

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

背景・目的

COVID-19流行初期は小児の感染率が低く、同年代人口の1～2%にとどまると言われていたが、2022年1月以降オミクロン株の流行に伴い、小児の感染者数は増加した。国内で5～11歳を対象とする接種への承認がされているワクチンは、海外での発症予防効果は当初90%以上と報告され、重症な病型であるMIS-C/PIMSに対する予防効果も報告されていた。しかしながら、流行株がオミクロン株に変わってから感染予防効果は31%、発症予防効果は51%と低下しているとの報告もある。保護者から外来受診時に、ワクチン接種の是非について相談を受けることが多々あることから、当院における感染状況の把握とワクチン接種の割合について調査することとした。

方法

調査期間2022年1月1日から7月21日までの小児科発熱外来受診の患者数、陽性者数、ワクチン接種履歴、年齢、性別などを電子カルテ、新型コロナ発生届をもとに後方視的に調査した。当院所在地のA市におけるワクチン接種率を市ホームページより調査した。

結果

調査期間に当院小児科発熱外来を受診し、抗原定量検査を受けた患者は948名で、そのうち陽性者は235名（5

歳未満47名、5-11歳113名、12-15歳75名）であった。男女比は110名：125名であった。ワクチン接種履歴がある患者は48名（接種1回2名、2回43名、3回3名）で12歳未満3名、12歳以上45名であった。入院を必要とした患者は2名で、そのほかは全員軽症であった。A市における人口は5歳未満8,121名、5-11歳13,004名、12-17歳11,698名で、ワクチン接種率は、5-11歳で1回14.7%、2回14%、12-17歳で1回72.9%、2回71.8%、3回24.4%であった。

考察

5-11歳のワクチン接種率は、12歳以上に比べて少ないことがわかった。12歳以上では陽性者75名のうち45名がワクチン接種していたことから、オミクロン株では、海外の報告と同じく発症予防効果は発売当初に比べあまり高くないと考えられる。ワクチン接種履歴に関わらず、ほとんどは入院を必要としない軽症であり、小児は重症化しにくいとのこれまでの報告に一致する。本データは5-11歳のワクチン開始時期、12歳以上の3回目接種開始時期が調査期間途中に含まれるため、ワクチンの有効性評価を述べられるものではないが、健康な子どもへのワクチン接種には、メリットとデメリットを本人と保護者に十分理解してもらう必要があり、身近な事例を伝えることで意思決定の一助を担うことができると考える。

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地

回数	開催年月	開催地	会長	所属
1	昭和49年(74年)8月	層雲峡	吉岡 一	旭川医大小児科
2	50年(75年)8月	旭川	吉岡 一	旭川医大小児科
3	51年(76年)8月	旭川	吉岡 一	旭川医大小児科
4	52年(77年)8月	旭川	吉岡 一	旭川医大小児科
5	53年(78年)5月	東京	吉岡 一	旭川医大小児科
6	54年(79年)10月	東京	伊藤 隆太	東邦大薬理学
7	55年(80年)11月	久留米	山下 文雄	久留米大小児科
8	56年(81年)11月	東京	小林 登	東京大小児科
9	57年(82年)7月	東京	福山 幸夫	東京女子医大小児科
10	58年(83年)7月	札幌	吉岡 一	旭川医大小児科
11	59年(84年)9月	名古屋	藤本 孟男	愛知医大小児科
12	60年(85年)10月	熊本	松田 一郎	熊本大小児科
13	61年(86年)8月	高松	大西 鐘壽	香川医大小児科
14	62年(87年)9月	大阪	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
50	5年(23年)9月	大阪	河田 興	摂南大学薬学部臨床薬理学

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5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。

石川 洋一, 石崎 優子, 伊藤 真也, 伊藤 進, 今井 正
入江 徹美, 入倉 充, 勝沼 俊雄, 加藤 育子, 神谷 太郎
河田 興, 川名三知代, 日下 隆, 久保井 徹, 小西 行彦
小村 誠, 小森 浩二, 近藤 昌敏, 齊藤 順平, 佐々木忠徳
佐藤 淳子, 清水 啓道, 庄司 健介, 瀧谷 公隆, 竹内 章人
竹内 正宣, 田中 敏博, 土田 尚, 富家 俊弥, 中川 雅生
中村 公俊, 中村 秀文, 中村 信, 橋田 亨, 原田 努
平野 慎也, 松倉 誠, 三浦 大, 山谷 明正, 山本康次郎
山元 俊憲

(敬称略)

以上41名

第50回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ

日 時：2023年9月30日（土）～10月1日（日）
会 場：梅田OITタワー 常翔ホール
〒530-0013 大阪府大阪市北区茶屋町1-45

開 催 形 式：現地開催とWeb視聴（※研修参加資格は現地参加者のみ）
会 長：河田 興（摂南大学薬学部 臨床薬理学研究室）

主 催 事 務 局：摂南大学薬学部 臨床薬理学研究室内
〒573-0101 枚方市長尾峠町45-1

運 営 事 務 局：株式会社日本旅行 大阪法人営業統括部MICE営業部
〒541-0051 大阪府大阪市中央区備後町3丁目4-1 山口玄ビル6階
Tel 06-4256-3869 E-mail jspdt2023@nta.co.jp

テ ー マ：こどもに安全なくすりとどけよう
－いつまでこどもはTherapeutic Orphanなの？－

学術集会URL：<http://web.apollon.nta.co.jp/jsdpt2023>



【会場案内図】



日本小児臨床薬理学会会則

(名称)

第1条 本会は、日本小児臨床薬理学会
(JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS) と称する。

(目的)

第2条 本会は、発達薬理学及びその関連領域の研究の進歩とその普及を図り小児の健康と福祉に寄与することを目的とする。

(事業)

第3条 本会は、前条の目的を達成するために毎年1回、総会及び学会を開催する。
2 日本小児臨床薬理学会雑誌を定期的に刊行する。

(事務所)

第4条 本会の事務所は、運営委員長の指定するところに置く。
(香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川大学医学部小児科学講座内)

(会員の種別)

第5条 本会の会員の種別は、次のとおりとする。
(1) 本学会で発表する者は正会員とする。正会員は、本会の目的に賛同し、所定の入会手続を行い会費を納入したものとする。
(2) 特別会員は、本会の目的に賛同し、所定の入会手続を行い会費を納入したものとする。

(役員)

第6条 本会には、次の役員を置く。
(1) 会長 1人
(2) 運営委員長 1人
(3) 運営委員 若干人
(4) 監事 2人
(5) 顧問 若干人

(学会会長)

第7条 会長は、運営委員会の推薦によって選出される。
2 会長は、本会を代表し、総会及び学会を開催する。

(毎年、慣例なので学会会長は運営委員に推薦する。)

(運営委員)

第8条 運営委員は、会員の中から選出される。
2 運営委員は、運営委員会を組織し、本会の運営に関する事項を処理する。

(運営委員長)

第9条 運営委員長は、運営委員の中から互選される。
2 運営委員長は、必要に応じて運営委員会を招集し、その議長となり、運営委員会の業務を掌理する。

(監事)

第10条 監事は、本会の運営と会計について監査する。

(任期)

第11条 会長の任期は1年とし、その他の役員の任期は3年とする。ただし、再任を妨げない。

(名誉会員)

第12条 名誉会員は、本会の趣旨に関して多大な功績のあった会員で、65歳以上に達した者はその資格を有する。運営委員及び学会員の推薦に基づき運営委員会及び総会で承認されたものとする。
運営委員会に出席はできるが、議決権は有さない。会費は免除する。

(退会)

- 第13条 本会を退会しようとする者は、その旨を本会に申し出なければならない。
- 2 退会の際、未納の会費がある場合は、それを納入しなければならない。
 - 3 前項の場合において、未納の会費が2年以上のときは、2年分の会費を納入するものとする。

(会計)

第14条 本会の会計年度は、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, T_{1/2}, V_d

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, 他. 本邦における放射性同位元素を使用したヒトマスバランス試験の現状と課題点に関するアンケート調査結果報告. 臨床薬理 2015 ; 46 : 265-272.

欧文献

- 2) Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Employment of vasopressin receptor antagonists in management of hyponatraemia and volume overload in some clinical conditions. J Clin Pharm Ther 2015 ; 40 : 376-385. (雑誌名の後ろのコンマ無し)

単行本

- 3) 小坂樹徳. 糖尿病の診断・スクリーニングに用いられる指標とそれらの相互関係. 早藤弘 (編). 糖尿病2第3版. 日本臨牀 1997 : 479-487.
- 4) 日本臨床薬理学会 (編). 臨床薬理学 第3版. 医学書院, 2011.
- 5) Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. NY : McGraw-Hill, 2006 : 41-70.

訳書

- 6) トンプソンL, シュスター CR (著). 田所作太郎, 安東潔, 柳田知司 (訳). 行動薬理学. 岩崎学術出版社, 1972. [Thompson L, Schuster CR. Behavioral Pharmacology. Englewood Cliffs NJ : Prentice-Hall, Inc., 1968.] インターネット上の文書
- 7) 厚生労働省. 「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」の取りまとめについて.
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k0gy.html> (accessed 2012-11-05)]

6. 原稿データフォーマット

電子ファイル名には著者の姓を入れる。[例] 香川 (本文), kagawa (figure)

原稿データは以下のフォーマットを推奨する。

本文ほか：マイクロソフトワード形式

表：マイクロソフトワード形式, またはマイクロソフトエクセル形式

図 (グラフ, 写真)：マイクロソフトパワーポイント形式, マイクロソフトワード形式, PDF形式 (ファイルに張り付ける際には解像度に留意)

大西記念小児臨床薬理学会賞

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。

〈2023年大西記念小児臨床薬理学会賞受賞論文〉

36巻 (2023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。

櫻井 愛 (東京大学医学部附属病院薬剤部)

「新生児・乳児に対するカルシウム・リン製剤の同時投与時における吸収量低下リスクの検討」

〈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)
- 2023年 36巻 櫻井 愛 (東京大学医学部附属病院薬剤部)

編集後記

2023年の梅雨も大きな自然災害の被害をもたらしました。また、地域によっては新型コロナウイルス感染症の深刻な再流行が見られます。

日本小児臨床薬理学会雑誌36巻1号を会員の皆様にお届けいたします。5編の総説、22編の原著論文を掲載しています。本号は2022年11月4、5日に佐々木忠徳先生が大会長となり開催された第49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。学術集会は新型コロナウイルス感染症の第8波の影響で対面とWeb参加のハイブリッドで開催されましたが、今までにない多くの参加者数となりました。シンポジウムや講演などいくつかの発表を総説として掲載しました。また、学会発表された一般演題についても査読を経て、原著論文として掲載しています。

大学では、学生の教育と共に研究業績が求められます。医学部ではさらに診療の実績も必要です。科学性の高い知見に富む研究は英文誌へ投稿され、その内容も、最近の翻訳技術を含めITのおかげで比較的容易に理解できるようになりました。一方で、身近な工夫や、小さな気付きについての報告は診療上大変有用であるにもかかわらず、学会発表以外では接することができません。本誌のように学会発表された内容を論文として記録していくことも、特に診療においては大切なことと感じます。学生や薬剤師、研修医にとって、学会発表や論文作成はよい教育の場でもあります。多くの関係者の協力のもと本学会の学術集会や学会誌がそのような場として利用されていることを実感しています。

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。

2023年7月

河田 興

日本小児臨床薬理学会雑誌 第36巻第1号

発行日 2023年8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

●
We chase
the *miracles*
of science
to improve
people's lives



●
私たちは人々の暮らしをより良くするため、科学のもたらす奇跡を追求します。

●
サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp

sanofi



希少疾病に、
JCRのできること。

JCRの医薬品を、世界中の患者の皆さんへ。

医薬品を通して人々の健康に貢献するために

JCRは、長年にわたって、希少疾病用医薬品の開発に取り組んでいます。治療薬を待ち望む多くの患者の皆さんと家族の思いに一日も早く応えるため、独自のバイオ技術、細胞治療・再生医療技術を活かした付加価値の高い新薬の開発を進めています。

選択肢をつくる。 希望をつくる。

なんでも選べるこの時代に、
まだ選択肢が足りない世界があります。
そこでは、たったひとつの選択肢が生まれることが、
たくさんの希望につながります。
だから、田辺三菱製薬はつくります。

病と向き合うすべての人に、希望ある選択肢を。

この国でいちばん長く培ってきた
薬づくりの力を生かして、
さまざまな分野で、挑みつづけていきます。
そこに待っている人がいるかぎり。

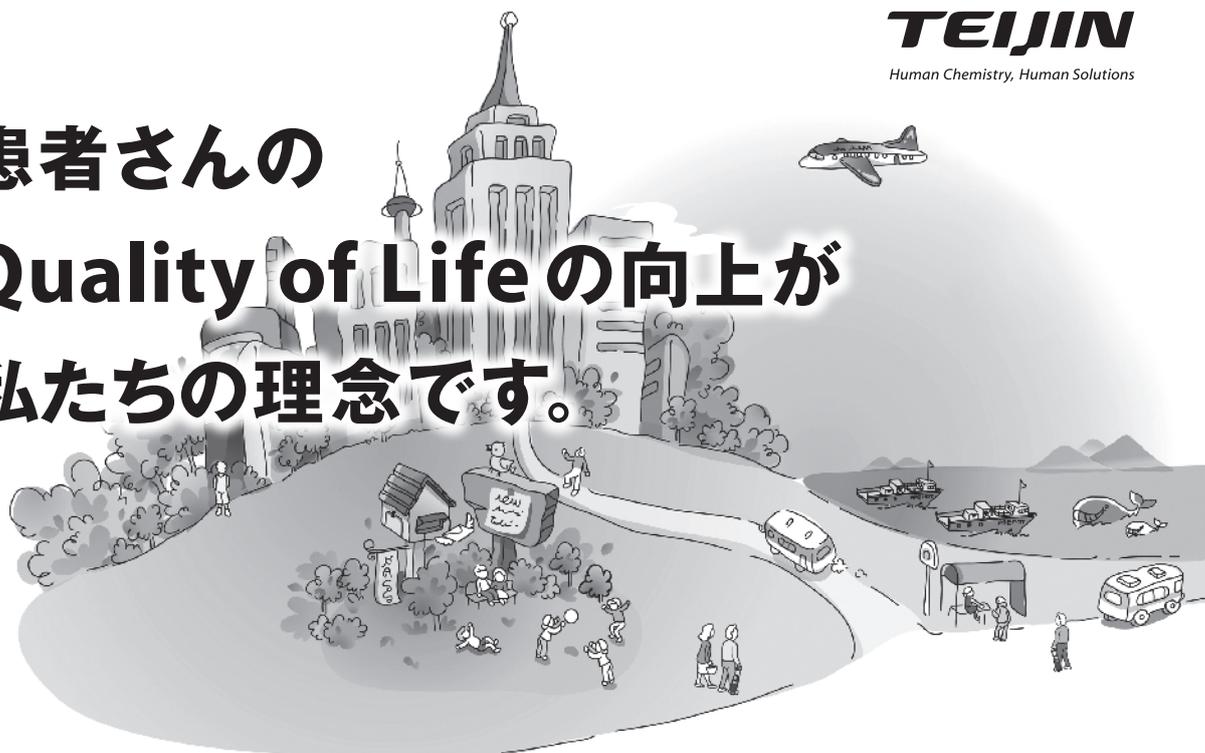
 田辺三菱製薬
<https://www.mt-pharma.co.jp/>

 MITSUBISHI
CHEMICAL
GROUP



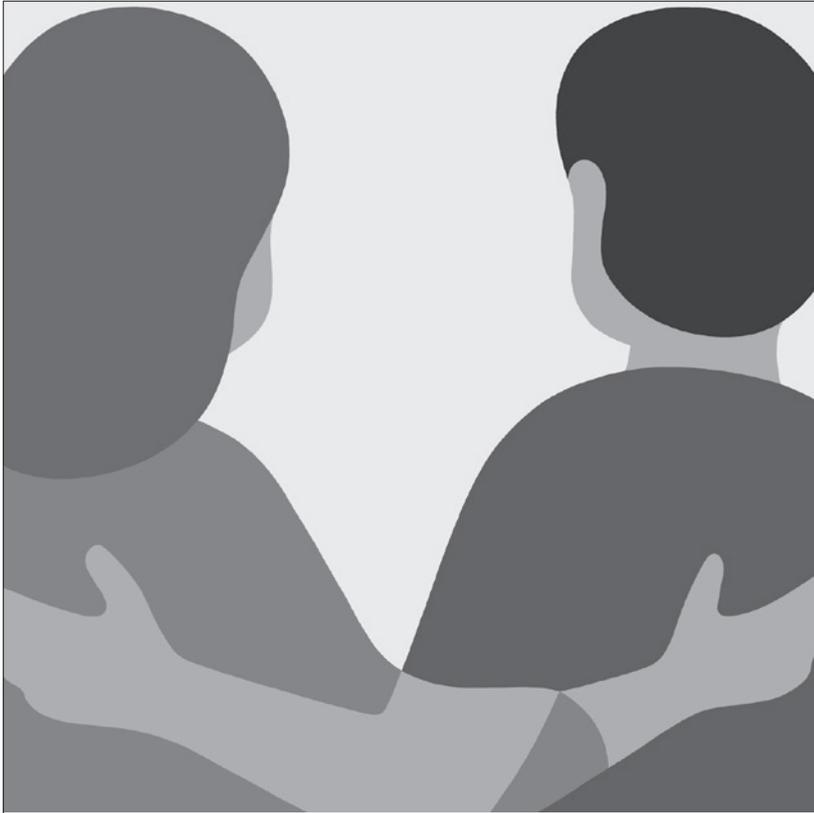
患者さんの Quality of Lifeの向上が 私たちの理念です。

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



私たちは日々、たくさんの人のなかで生きている。
多くの人とつながっていても、
不安や悩みは独りで抱えてしまいがちだ。
本当に大切な気持ちは、
日々のくらしやこころの奥に隠れてしまっている。
人を想う力は無限だ。
私たちは、「あなた」という
かけがえない「いのち」のために
日常を真摯に見つめ、こころの声に耳を傾け、
寄り添い続ける。
想う力はきっと、あなたさえ気づいていなかった
喜びにつながっていく。

あなたといういのちに、
もっと笑顔を。

maruho
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/>

日本小児臨床薬理学会雑誌

第36巻

第1号

令和5年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 36 No.1

2023

巻頭言..... 佐々木忠徳

投稿論文

■ 総説

小児在宅医療における薬局薬剤師の研究活動とその意義..... 川名三知代 3

■ 原著

- 新生児・乳児に対するカルシウム・リン製剤の同時投与時における吸収量低下リスクの検討
..... 櫻井 愛・他 9
- 早産児における新生児期の医薬品添加剤によるプロピレングリコール曝露量の検討
..... 田邊 実香・他 15
- 新生児に使用される医薬品含有添加剤の検討—先発・後発品などの比較—
..... 宮本 董・他 21
- 新生児薬物離脱症候群に影響する薬剤の使用実態調査..... 川田 希帆・他 31
- 「母乳と薬相談外来」受診した女性より出生した児の新生児合併症および成長に関する実態調査
..... 田川 菜緒・他 38
- 「母乳と薬相談外来」相談薬剤師からみた母乳哺育に関する情報提供ニーズが高い薬剤の実態調査
..... 青木 悟・他 43
- 小児医療情報収集システムデータベースに基づく新生児におけるデクスメトミジンの処方実態
..... 中山 絢愛・他 49
- 小児の胸水に対するオクトレオチドの有効性と安全性の後方視的検討..... 堀内 萌衣・他 55
- AMR対策アクションプラン策定前後の小児科外来での抗菌薬処方実態と
AMRに対する保護者の認識調査..... 伊藤 彩乃・他 62
- 眼筋型重症筋無力症に対してジスチグミンを投与した1幼児例..... 佐藤 誠一・他 69
- コハク酸エステル型ステロイドによる即時型アレルギー症状を呈した小児気管支喘息の1例
..... 伊藤 綾花・他 73
- 小児に対する抗菌薬の適正使用に向けた調査
—カルニチン製剤投与患者へのピボキシル基含有抗菌薬の処方状況— 下元 茉莉・他 78
- デカドロン®エリキシルの服薬コンプライアンス向上に関する検討 河瀬 志保・他 82
- 低年齢小児における錠剤の処方実態調査..... 山田 寛子・他 87
- 6歳未満の小児における服薬実態と保護者が薬剤師に求める情報：記述的横断研究
..... 金加 愛海・他 93

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