

日本小児臨床薬理学会雑誌

第37巻 第1号

令和6年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 37 No.1

2024

日本小児臨床薬理学会雑誌

第三十七巻 第一号

令和6年

巻頭言	河田 興	
投稿論文		3
■ 総説		
薬物への Early Life Exposure	伊藤 真也	3
新生児・小児薬物療法における医薬品添加剤曝露に関する話題	齊藤 順平	10
■ 原著		
新生児・乳児へのビタミン K ₂ シロップ服薬における産科病棟担当薬剤師の役割	田中穂乃花・他	19
第二世代抗精神病薬のリスペリドン・アリピプラゾール服用母体から出生した児の 新生児薬物離脱症候群と授乳の状況	竹岡 尚音・他	25
新生児におけるデクスメトミジンの離脱症状に関する検討	野木山史恭・他	33
鉄欠乏性貧血の治療後も続く憤怒けいれんに対して甘麦大棗湯が奏効した1例	中嶋 幸人・他	38
免疫グロブリン静注療法不応の川崎病におけるプレドニゾンと シクロスポリン A 併用療法の検討	本間 一樹・他	42
新生児・乳児・幼児におけるフェノバルビタール静注製剤から 散剤へ切り替えた際の血中濃度低下について	岡本 剛・他	48
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 (第2報) —小児における服薬に関するアンケート結果と官能検査—	安永 顕子・他	55
小児初期救急施設における急性中耳炎患児への抗菌薬処方のない症例を 調査する意義についての検討	藤原 央樹・他	62
子どもの服薬理解のための絵本の開発とその有効性の検討	伊澤菜結美・他	67
神経発達症を併存する小児てんかん患者を対象としたレベチラセタムの有効性と 精神・行動の副作用に関する後方視的検討	小澤絵里菜・他	75
医薬品中に含まれるアスパルテームがフェニルケトン尿症患者に及ぼす影響 (第2報) ジェネリック医薬品および同種・同効薬の比較	鈴木柚衣南・他	80
授乳婦に関する添付文書改訂後の記載内容—睡眠薬と抗不安薬における新記載内容—	石井真理子・他	91
小児薬物療法研究会の薬剤師による薬剤耐性 (AMR) 啓発活動の実態に関するアンケート調査	中井 啓・他	98
薬剤耐性 (AMR) 資材配布企画が薬剤師に与えた影響の調査研究： 小児薬物療法研究会にて実施した事前セミナーの意義の考察	江藤不二子・他	106
■ 編集者へのレター		114

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

新生児科医として学んだ臨床薬理	河田 興	117
私の経験した小児臨床薬理四方山話	伊藤 進	122
科学を伝える・心をうごかす —「スイエンサー」から「孤独のアンサンブル」「エコー遺産」へ—	村松 秀	129
温留（オングル）中央病院～南極昭和基地診療所～	宮崎 栄治	137
濫用等のおそれのある医薬品について	牧野 恵利	142
薬物過量摂取 シンポジウムのねらい	石崎 優子・山谷 明正	145

令和6年論文審査協力者への謝辞	183
日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地	184
第51回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ	185
会則	186
投稿規定・執筆要項	188
大西記念小児臨床薬理学会賞	191
編集後記	193

[巻頭言]

第50回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して

2023年9月30日(土)・10月1日(日)の2日間、大阪梅田OIT常翔ホールにおいて、第50回日本小児臨床薬理学会学術集会を現地およびWeb配信にて開催いたしました。当初は、現地開催のみを予定しておりましたが、急遽Web配信を追加しての開催となりました。

今回の学術集会では、メインテーマを『こどもに安全なくすりをとどけよう—いつまでこどもはTherapeutic Orphanなの—』としました。参加者の方々と共に、胎児・新生児・小児にとってより安全な薬や薬物療法について考えたいという思いでした。母体における胎児環境、胎盤・乳汁移行からの薬の影響、NICUにおける安全な薬物療法、薬物過量摂取などと共に、小児アレルギー疾患の最新の薬物療法、小児領域の薬学教育、そして科学をどう伝えるかについてのご講演もいただき、一般演題およびポスター発表と共に、ご参加いただいた皆様には、満足いただけた内容だったのではないかと考えております。

この第37巻1号にはこれらの企画を含め、第50回の学術集会で発表された研究成果や討論がしっかりとまとめられています。世の中の最新の小児における医療事情の変化やさまざまな薬物療法の根拠を見聞するだけでなく、自分自身の日常の診療における気づきを、学会発表や論文作成という形で発表する機会になるような学術集会になったことと存じます。ご講演や口演・ポスターでご発表いただいた先生方、また論文としてご投稿いただいた先生方に本当に感謝いたします。

諸事情のため、準備においてはいろいろな困難や不手際もありましたが、大学研究室スタッフ・薬学生の献身的な働き、諸先生方や企業の方々などの心からのご協力・ご支援を得て、2日間で917名の方に参加していただくことができました。多くの方々にご指導・ご協力をいただき、無事に開催できましたこと、改めて御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

欧米では、小児用医薬品開発に関する法整備が行われ、本邦でも少しずつその環境は変化して小児へより安全に薬物療法が提供できるようになってきています。小児を取り巻く社会とそこにかかわるすべての人々に「こどもの薬」について関心を持っていただけますよう広く啓蒙していくと共に、小児薬物療法のより一層の発展を心から祈念しております。

第50回日本小児臨床薬理学会学術集会

会長 河田 興

[総説]

薬物への Early Life Exposure

伊藤 真也

トロント小児病院, トロント大学

Early life exposure to drugs

Shinya Ito, MD, FRCPC

Hospital for Sick Children, University of Toronto

要旨

Early-Life Exposure (ELE) は胎芽・胎児期から成長・発達が完了するまでの薬や環境物質への曝露を広く捉えた概念で、遺伝情報発現の修飾さらに進化などへの関連を含め epigenetics の分野で使われる。成長・発達途上の個体を各年齢層に分断して考えるのが小児科学、小児臨床薬理学の基本だが、Early-Lifeとして一括して扱うことで連続性が意識されるので、本稿では試みとしてこの言葉を使いたい。ELEのテーマの中から、ここでは薬の胎児毒性と生後の薬物代謝・排泄能の発達について、問題点や知識のギャップを議論する。第一は、胎児毒性因子・催奇形因子 (teratogen) を特定することが単純そうで実は複雑な問題を含んでいる点である。Shepardの基準 (1994) は teratogen 定義の基本だが、一定の相対危険度をカットオフとして必須項目の1つに加えている。しかし二分法的な解釈をすることで連続的な用量依存性の現実にそぐわなくなり、また「対照群の毒性リスクより高いがカットオフ値より低い」多くの薬物に対処できない。むしろ teratogen か否かを決めるより、用量を考慮したうえで帰結の発生頻度を議論するほうが現実的であろう。第二は、小児臨床薬理学の基本ともいえる薬物代謝・排泄能の発達と成長 (体重で表される身体サイズの増加) の関係、それに基づく小児の至適投与量への考え方の共有が、私見だが、不十分に思う点である。これは母乳を介する乳児の薬物曝露と乳幼児への直接の薬物治療の両方に関わる。まず薬物代謝・排泄能が未熟の乳児では乳汁中の比較的少量の薬でも大きな曝露になるのでは、という懸念が根強い。同様に治療目的での乳幼児への薬物投与量は、体重あたりの成人投与量よりかなり低いと漠然と認識されている。肝臓・腎臓のサイズは体重換算で出生時には成人値の2倍ほどだが、その後の臓器成長が体重増加よりも緩やかなため、体重比にすると臓器サイズは成長とともに減り思春期頃にはほ

ぼ成人値に落ち着く。この「全体」と「部分」の成長速度の関係は単純比例の一次式ではなく、「べき乗式」で一般化され allometry 原則として知られる。肝臓・腎臓あたりの酵素量や糸球体濾過率などが出生時に成人レベルの半分だったとしても、これらの臓器容量が体重あたりで成人値の2倍なので、体重換算すると (50%の2倍) 成人と同じことになる。その結果、体重あたりの至適投与量も成人と同じになる (感受性など他の要素が全て同じなら)。さらに臓器あたりの酵素などが成人レベルに近づくと、体重あたりの薬物代謝・排泄能が成人値を超えることになる。この原則があつて小児期には体重換算の至適投与量が成人より大きくなる。正確な発達プロファイルは薬によって違うが、この原則を理解しておくことは重要である。また Allometric scaling は薬物動態論、とくにモデル解析の基本的ツールである。モデリング解析が小児領域で盛んになるにつれ、ELE薬理学に携わる者は専門家・伝道者の役目を負う。その際、allometry 原則の理解は基本的な薬物動態の解釈技術とともにますます重要になるであろう。

キーワード: 成長, 発達, 胎児毒性, アロメトリー

はじめに

小児臨床薬理学の対象は出生前から思春期終了後までと幅広いが、個体の成長過程の連続性は疑う余地もない。Early-Life Exposure (ELE) は胎児・乳児期の胎盤・母乳を介する薬などへの曝露また成長・発達途上の小児への直接投与や曝露を合わせた、いわば成長・発達途上の個体の薬や環境物質への曝露について年齢区分を超えて広く連続的に捉えた概念で、進化や生活習慣病などとの関連から epigenetics の分野で使われ始めた。見方を変えると小児臨床薬理は ELE の薬理学であるともいえる。

ELEという言葉を使うことで成長・発達の連続性が再認識されると思うので、ここでは試みとしてこれを使いたい。ELEというスペクトラムの中にはさまざまなテーマや知識のギャップがある。しかし例えば進化の要因としてのELEは生物学的に大きな問題だが、日常的な薬への曝露の帰結としてはスケールが違うので本稿では扱わない。むしろ日常臨床の中で直面することの多い、薬の胎児毒性と生後の薬物代謝・排泄能の発達という2点に的を絞って議論を進めたい。なお本稿は、第50回小児臨床薬理学会での講演を整理する形でまとめられた。

薬物の胎児毒性

胎児の成長・発達に悪影響を及ぼす薬・物質、とくに先天奇形を起こすものを古代ギリシャ語の「怪物」を語源としてTeratogenと呼ぶ。この呼称が適当か否かは大きな問題だが、ここでは話の筋道を簡略にするためあえてそのままTeratogenという言葉を使う。Teratogen研究の転機は今から70年以上前に遡る。1950年代に、つわりの症状緩和に「安全な薬」として使われ始めたサリドマイドは、産まれた児にアザラシ肢症というまれな骨格異常などが見られて大問題になった^{1,2)}。当時の西ドイツとオーストラリアに端を発したこの事件が、サリドマイド禍として世界的な負の遺産となったことは周知である。

現在その適応は免疫系などの病態に限られ妊婦には禁忌だが、それでもいまだにサリドマイドによるアザラシ肢症の例が見られ社会的な影響は今日でも続いている³⁾。サリドマイドをTeratogenとして定義するのは簡単そうだが実際にはどうやるのだろうか。

専門家の考えをまとめる形で1994年にShepardが提唱した基準⁴⁾は、Teratogenの定義に大きな影響を与えている(表1)。2016年にZikaウイルスが小頭症などの先天異常の原因として特定された際にも、この基準が用いられた⁵⁾。Shepardの基準は、疫学で有名なHillの因果関係の判定基準^{6,7)}(表2)を参考に決められたという。Shepardは表1にある4個の必須指標のうち、3個を満たす組み合わせをTeratogen決定基準として重視した(表1)(その他参考項目とされる3指標がある⁴⁾)。必須項目のうち指標4は曝露(つまり原因物質)と結末(つまり有害事象)の関連が強い場合で、指標2の極端なケースといえる。例えばZikaウイルスはその論文発表時点で指標1, 3と4の3個を満たし、さらに指標2を一部満たすと報告された。因果律の本質についての議論は、本稿の目的外というか著者には荷が重いのでここでは立ち入らない。

Shepardの指標2に示された条件のうち、相対危険度が6以上というのは曝露群の異常発生率が対照群の6倍

表1 Shepardの基準：催奇形性因子を決める4必須条件⁴⁾

1. 感受期での曝露が証明されている
2. 質の高い複数の疫学的研究で同様の結論
- 十分なサンプル数
- 前方視的研究
- 相対危険度が6以上など
3. 臨床的な特徴が確立している(症候群)
4. まれな曝露現象に伴うまれな異常

1, 2, 3あるいは1, 3, 4を満たすことを必須条件とする。その他に3個の参考条件がある。

表2 Hillの因果関係基準^{6,7)}

1. Strong association (i.e., effect size)：要因と帰結の強固な疫学的関連
2. Consistency/reproducibility：複数の研究結果が同じ結論
3. Specificity：要因が特異的
4. Temporality：要因が帰結に先行する
5. Biological gradient：用量反応関係がある
6. Plausibility：原因メカニズムが示唆・解明される
7. Coherence：広く見ても他の観察結果と矛盾せず一貫性がある
8. Experiment：動物実験やヒトでの介入試験で因果関係を確認できる
9. Analogy：確定している他の原因と調査中の要因とに類似点がある

以上ということだが、いろいろ議論があって現在は2くらいが現実的ではないかとされている⁸⁾ (因みにサリドマイドもZikaウイルスも相対危険度は50を超えると推測される)。しかしここに問題がある。先天異常の相対危険度が平均1.8でカットオフ値の2より低い薬があったら (対照群とは統計的な有意差があるとする)、この薬はTeratogenではないといえるのか。それともHillの因果関係の基準にある他の指標から違う判断を下すのか。最近の大規模データベースによる疫学研究では、特異的な異常や症候群は認められないが胎児成長・発達の異常として全てまとめて見ると対照群に比して統計的に有意な1.2倍の相対危険度である、などという例は珍しくない。特異的な先天異常に関連していなくても胎児の発達過程に何らかの影響があれば、臨床的・社会的には問題であるとするには異論は少ないだろう。ではこのカットオフ値を1.2にしたらどうだろう。それでも有意差はあるが、点推定値はそれに届かない場合があるわけでカットオフ値を決められそうにない。よく臨床的に意味のある値で区切る、という議論が起こるが、どのように相対危険度のカットオフ値を選ぼうか、それが1より大きい限りこのジレンマは終わらない。

次に問題なのは、Teratogenか否かという離散的な概念と連続量であり薬理学の基本ともいえる量-反応関係 (Dose-response) が相容れないことである。例えばTeratogenとされる治療薬の中にも、バルプロ酸やワルファリンなど量-反応関係が確認されているものがある^{9,10)} (それ以下では催奇形性を検出できない用量が存在する)。またビタミンAは不足すれば困るが、過剰摂取では胎児毒性がある¹¹⁾。ビタミンA類似体のイソトレチノインは難治性痤瘡に内服薬として使われTeratogenと理解されているが、別に内服していなくてもごく低濃度で血中に存在していて何らかの生物学的機能があると考えられている¹²⁾。妊婦の糖尿病と先天異常の関連には母体の高血糖 (ブドウ糖) が関与しているが¹³⁾、ビタミンAはともかくブドウ糖をTeratogenであると答えて正解とする試験問題を作る教員には相当の覚悟が必要である。確かに、薬の有害事象を広く考えてみると、アナフィラキシーのように用量に依存していないような反応を引き起こす薬や物質が存在する。しかしそのようなメカニズムは、胎児毒性の領域ではあるとしても少数であろう。

Hillの因果関係の基準 (表2) を見ると、この薬理学の原則ともいえる量-反応関係 (Dose-response) の存在が因果関係を示唆する指標とされている。しかしShepardは量-反応関係を見るまでもないサリドマイドのような準特異的な反応を示す薬が念頭にあり、量-反応関係の有無が証明されなくてもこれらを質的に定義できる、と考えたようだ。研究方法の変化に伴い統計的パワーの大きい疫学研究が増えると胎児毒性の推定精度も上がり、相対危険度はますます1の近傍へと近づいていくだろう。

量-反応関係の点からも、用量に全く関係なく二分化してTeratogenを定義することの無理は明らかである。すでに生殖毒性の非臨床試験の結果解釈に関しては、この二分化定義に対する疑問の声が上がっている¹⁴⁾。診断精度の向上に伴い、胎児成長の際の形態的な異常だけではなく、機能異常なども広くTeratogenの起こす有害事象の定義に含まれるようになってきている現在、薬・物質を二分化して定義するのではなくビタミンAなど胎児成長や健康維持に必要な物質でも過剰な曝露は有害事象につながることを、そしてその確率 (リスク) はどの程度かを議論することが重要だろう。そのために有害事象の確率の考え方を深めることや、リスクコミュニケーションの技術を磨くことがこの分野の医療従事者・研究者に求められていると思う。

母乳哺育と薬物曝露

服薬中の母親が母乳哺育をする場合、乳汁に含まれる薬の量が問題にされる。乳汁への薬の分泌を示す各種パラメーターのうち、最も直感的に理解しやすく臨床的な曝露リスク評価に有用なのは相対的乳児投与量 (Relative Infant Dose: RIDまたは%RID) であろう¹⁵⁾。

$$RID (\%) = \frac{\text{Infant Dose (mg/kg/day)}}{\text{母体投与量 (mg/kg/day)}} \times 100 (\%)$$

Infant Doseは母乳を通して乳児が摂取する薬の推定値で、乳汁中濃度に早期新生児期以降の平均母乳摂取量150 ml/kg/dayを掛け合わせて求める。つまりRIDは体重あたりの乳児曝露量 (Infant Dose) の成人投与量に対する%比である。臨床現場では文献に報告されたRID値の平均値などを参考にすが、5%あるいは10%を超えていないことがリスク評価の際の一応の目安^{16,17)}とされる。RIDが100%ということは、もし治療目的の至適投与量が成人と乳児で同じならば、母乳を介して摂取する薬の量が治療のための直接投与量に等しいことになる。大半の薬はRIDが目安の10%に満たないが、中にはフェノバルビタール¹⁸⁾のように50%を超える薬もある。ただしRIDが10%以上と報告されている薬は即、母乳禁忌というわけではなく、臨床判断の際の参考情報にすぎない。

また乳汁- (母体) 血漿濃度比 (Milk-to-Plasma drug concentration ratio: MP比) も議論されることがあるが、クリアランスが異なる2つの薬を比較する時にはRIDがMP比に比例しない¹⁶⁾。この一見すると不可解な関係はRIDが $\frac{\text{MP比}}{\text{母親のクリアランス}}$ と比例関係にあるからである。このためにMP比が1を超えて乳汁中濃度が母親の血中濃度より高いという理由だけで、曝露リスクが高い (RIDが大きい) と評価することはできず注意が必要である。ただし、乳腺上皮のその薬に対する分泌・排泄機能を表

す指標として乳児の曝露評価とは切り離して考えるのは妥当である。

RIDの解釈の際に注意すべきことの1つは、分母が成人(女性)の投与量だという点であろう。乳幼児は肝臓・腎臓が発達途上で未熟であり、体重換算の成人投与量の%として表すことでRIDはリスクを過小評価しているのではないか、という懸念である。次にそれを考えてみる。

小児の薬物代謝・排泄能とAllometric scalingの原則

1. 成長と臓器サイズの変化

薬物動態の主役ともいえる肝臓・腎臓のサイズ(ここでは重量・容量をとくに区別せずに「サイズ」という言葉で表す)が、体重に占める割合は出生時には成人の2倍ほどであり、それが成長するに従い徐々に低下し成人値に近づいていく^{19,20)}(ここで臓器とはとくに断らない限り肝臓・腎臓を指す)。つまり「個体全体」のサイズを表す体重は成長に伴い急速に増加するが、「部分」であるこれら臓器の成長は比較的ゆっくりである。このように体重で表される「身体全体」と「部分」としての臓器サイズの成長速度にズレがあるのだが、多くの観察結果から体重とこれらの臓器の成長が単純比例関係になく、両対数変換すると線形になる「べき乗式」(power function)の関係だと示唆されている^{21,22)}。これが成長のallometryと呼ばれる原則で、もし正比例の関係ならisometryと呼ばれることになっただろう(注:血液量や肺容量の成長などと体重はisometricな関係を示す)。ここでは成長に伴うサイズの変化を扱うのでontogenetic allometryであり、成熟した個体の集団の中で体重と臓器サイズの関連を見る場合はstatic allometry、さらに例えばネズミから鯨まで種をまたいで成熟個体でその関連を調べればevolutionary allometryと、比較目的でさまざまな呼称がある²²⁾。いずれにしても「全体(体重: x)」と「部分(臓器サイズなど: y)」は次の式で関連づけられる²¹⁻²⁴⁾。

$$y = \beta \cdot x^{\alpha}$$

β は各臓器固有の係数で、 α はallometric指数と呼ばれる。この式を対数変換すれば体重を横軸にした臓器サイズ成長は直線になり、Y切片が β で直線の傾きがallometric指数になる。このallometric指数は肝・腎では0.7-0.8前後と観察されていて1未満であり、臓器サイズと体重の比は(この式の両辺に x^{-1} をかける)負の指数関数になる。これをグラフにすれば体重が小さい乳児期には大きくてその後次第に成人値へと低下収束していく減衰曲線になり(図1)、実測値の平均像^{19,20)}と重なっている。

ではこれがなぜ、体重で標準化した薬物代謝・排泄機

能(あるいは薬物クリアランス)が思ったより早く発達することと関係があるのだろうか。ここで体重標準化したクリアランスを問題にする理由は単純で、乳児・小児期には至適投与量の年齢によるばらつきを少なくするのに体重で標準化するのが一般的だからである。ただしこれら臓器のallometric指数が平均で0.75(あるいは $\frac{3}{4}$)という有理数になるのかどうか、またなるとしたらその生物学的説明はどうなるのか、などについては議論が続いている²⁴⁾(注:幾何学的に規定される指数が3の分数になってthird power lawと呼ばれることと対比されてallometric指数が4の分数になっていることを説明する理論をquarter power lawとも呼ぶ)。

生物学的理由はともかく観察結果の平均から推定しても、allometryの式から計算しても、体重5kgの生後2ヵ月の乳児は肝臓・腎臓あるいは脳のサイズが体重あたりで成人値の約2倍と大きく、体重・年齢増加に伴い減少する(図1)。

2. 成長に伴う臓器機能の発達

代謝酵素の発達を調べた研究では酵素活性を示す時に、当然だが肝組織の重量あたりで示す場合が多く^{26,27)}、しかもその多くは成人値へと収束する単純増加曲線である。例えばCYP2C9は出生後1週間足らずで、CYP3A4/5では3ヵ月ほどで成人値の50%に達しその後さらに成人値へと上昇する(図2)²⁶⁾。薬物代謝酵素の「発達」と聞くとこの増加曲線が連想され、体重当たりの至適投与量も同様と考えてしまうのも無理はない。しかし次に示すように臓器サイズの体重に占める割合が幼少期には大きいため、体重換算の機能指標は肝組織あたりの数字より大きくなる。

3. 体重あたりのクリアランス発達と至適投与量

薬物代謝酵素の量・活性が肝臓の単位重量あたりで成人レベルの50%までしか発達していなくても、臓器サイズが2倍なので体重あたりの代謝能を考えると、50%の2倍で成人と同じになる。他の要素が不変とすると、体重換算のクリアランスと至適投与量(例えばmg/kg/day)も成人と同じになる。成長・発達がさらに進むと、体重で標準化した至適投与量が成人を上回る時期がくる。別の言い方をすると体重換算の薬物代謝・排泄能は、体重あたりの臓器サイズ減衰曲線(図1B)と肝臓あたりの活性の成長曲線(図2)との積なので、生後まもなくから上昇し、肝臓あたりの活性が成人の50%になるところで成人値を超え、さらに増えて小児期にピークに達し、その後成人値へと減少していくのである(図3)。例えば、フェニトインの主な代謝酵素であるCYP2C9は肝臓あたりの発現量が早い時期から成人値に近づくので^{26,27)}、体重換算のフェニトイン投与量は生後1ヵ月ですでに体重あたりの成人投与量の2倍程

度になっていて²⁸⁾、その後は肝臓サイズ-体重比の減少とともに減っていく。ただし、ピークになる時期や高さはそれぞれの代謝経路や薬理遺伝要因によって異なる。CYP3A4/5は発達が比較的ゆっくりだが、それでも生後3ヵ月ほどで成人レベルを超える(図3)。また、乳児・小児期に血中薬物の蛋白結合が成人より低く遊離分画が高くなっている場合はピークがさらに高くなる。臓器の発達が未熟でも体重あたりの至適投与量が成人より大きくなるというのは不思議だが、allometryの原則で特徴づけられるように臓器サイズと体重の比が成人より大き

いことに理由がある。ただし、このallometryの原則に加えて何か未知の要素が働いている可能性は十分にあるが詳細は不明である。

このように考えてくると、母乳を介する薬への曝露リスク評価で使うRIDの分母が成人投与量(体重当たり)であっても評価自体に大きなずれは生じにくく、乳児期にはRIDで推定されるより実際の曝露レベルは低くなっている可能性が大きいことに気づく。さらに早期新生児期には母乳摂取量が少ないので、RIDは曝露度を過大評価しており薬の代謝・排泄が未熟でも相殺されている。

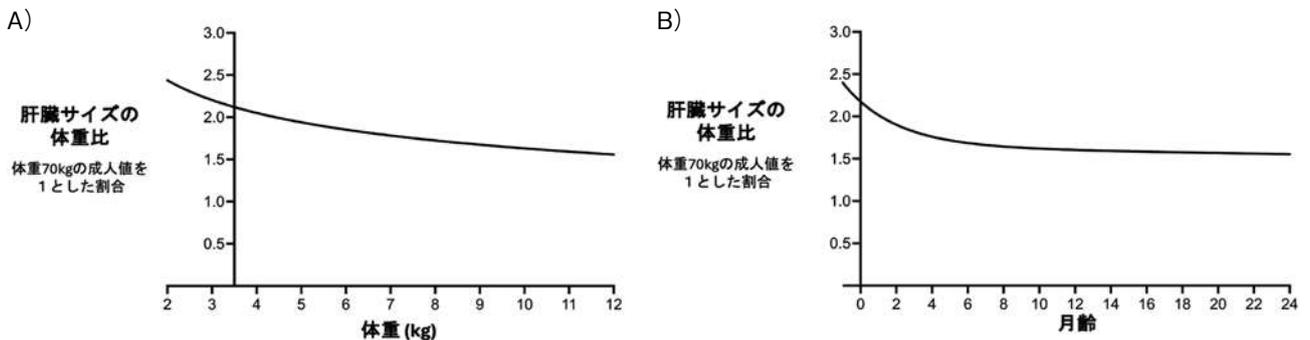


図1 肝臓サイズ/体重比の成長変化

- A) $\left[\frac{\text{体重}}{70}\right]^{-0.25}$ のグラフを体重 12 kg (2歳相当) まで示す。この式は、肝臓サイズの成長 allometry 式 ($\beta \cdot \text{体重}^{0.75}$) に 体重^{-1} を乗じて体重比 ($\beta \cdot \text{体重}^{-0.25}$) に変換し、それを体重 70kg の成人の肝臓サイズ/体重比 ($\beta \cdot 70^{-0.25}$) に対する割合として表した: β は肝臓固有の係数だが最終式には残らない。WHO のデータ²⁴⁾ を基に代表的な月齢を男子 50%tile 体重 (kg) に相当する位置に合わせて横軸に表示しており、原点は出生体重 3.5 kg とした。出生時に成人レベルの 2 倍ほどだった肝臓サイズ/体重比は年齢が進み体重が増えるにつれ成人値 1 に向けて低下する。腎臓も同様の経過をたどる。解剖時の実測や CT スキャンによる計測値^{18,19)} の平均も同様のプロファイルをたどる。
- B) A のグラフの横軸を月齢に置き換えて表し、出生体重は 3.5 kg で月齢 24 ヶ月 (2歳) は体重 12 kg に相当する。

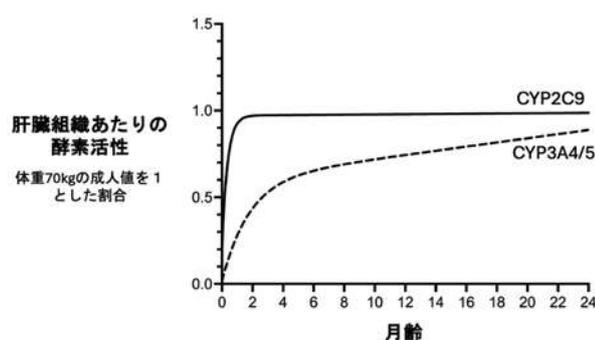


図2 肝臓の薬物代謝酵素の活性発達曲線

CYP2C9 (実線) と CYP3A4 (破線) の発達を、肝重量あたりの酵素活性の成人比として示す²⁵⁾。CYP2C9 は、早期新生児期にすでに成人値の 50% ほどで生後 1 ヶ月前後には 90% を超える。CYP3A4 は CYP2C9 より発達が遅いものの、生後 3 ヶ月ほどで成人レベルの 50% に到達し 1 歳前後で 80% ほどになる。この図は体重ではなく臓器重量で換算している。

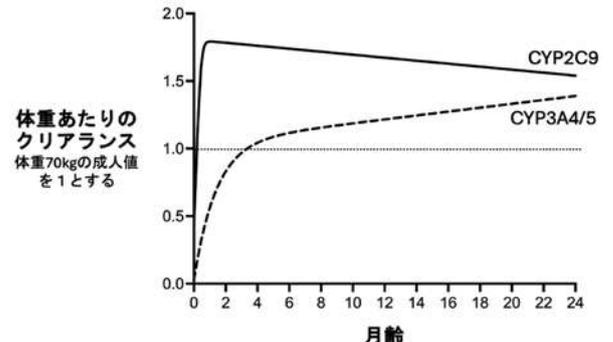


図3 体重で標準化した薬物クリアランスの発達曲線

肝臓サイズ/体重比の成長曲線(図1B)と肝臓の酵素活性($\frac{\text{活性}}{\text{肝臓サイズ}}$)の発達曲線(図2)を掛け合わせたグラフで、CYP2C9(実線)とCYP3A4/5(破線)に固有のクリアランスを体重あたりで示して、体重 70 kg の成人値を 1 とする(細かい破線)。原点は出生体重 3.5 kg と仮定した。CYP2C9 と CYP3A4/5 はそれぞれ生後 1 週間と 3 ヶ月ほどで成人値を超える。CYP3A4/5 のピークは 2 歳以降なので、この図は見えていない。この発達曲線が成人レベルを超える時期は、肝臓組織あたりの酵素活性が成人の 50% ほどまで発達した時期に重なる。実際の薬物クリアランスには複数の経路があり、また血中タンパク結合の成長に伴う変化などがあり、さらに修飾された発達曲線になると考えられる。

4. 体表面積での標準化

抗がん剤治療などで、至適投与量が体表面積 (Body Surface Area: BSA) で標準化されることがある。体重で標準化するとクリアランス・投与量と年齢の関係が小児期に成人値を超えてピークをもつ凸形のカーブ (図3) であるのに対し、BSAで標準化するとこのピークが目立たなくなり肝組織あたりの酵素活性がほぼ成熟した年齢以降は平坦になる²⁹⁾。このためBSA換算の至適投与量は比較的幅広い年齢層で同一になる。その理由は幾何学的に説明可能である: BSAは面積なので(長さ)²に比例し、体重・容積は(長さ)³なので、 $\text{体重} = A \times \text{BSA}^{3/2}$ になる (Aは比例定数)。これは実測でも確認できる³⁰⁾。さらにallometry式の体重 x を $\text{BSA}^{3/2}$ に置き換えると、 $y = \beta \times (A \times \text{BSA}^{3/2})^{0.75}$ で式全体のallometric指数は $\frac{3}{2} \times 0.75 \equiv 1$ になる。つまり肝臓サイズ y とBSAはそのままではほぼ比例関係にあるといてよく、肝臓サイズ/BSA比は年齢に関わらず一定で肝臓サイズと体重の比 (図1) のような減衰曲線にならない。そのために、BSAで標準化したクリアランス・至適投与量は肝組織あたりの酵素活性の発達曲線 (図2) と同様になる。定性的に言えば、体温を保つための身体の放熱量は体重より表面積つまりBSAに比例しており、そのために熱の産生源である肝臓や腎臓といった臓器のサイズがBSAに比例関係を示す、となる。別の見方をすると、BSAによる標準化ということは、allometry原則に従って体重で標準化すると原則的に同じだが、そのallometric指数が0.7、0.8あるいは0.75ではなく、やや低めの幾何学的に説明のつく0.67 (2/3) だということである: $\text{体重} = A \times \text{BSA}^{3/2}$ なのでBSAは $\text{体重}^{2/3}$ に比例している。

5. 薬物動態パラメーターとAllometric scaling

サイズの違いをallometry原則に従って標準化することをAllometric scalingと呼ぶ。これは、薬物動態 (PK) 解析や生理学的 (PB) PKモデルの基本的ツールの1つである。例えばpopulation PK解析ではモデル推定したクリアランスを成人体重70 kgで標準化し22 L/h/70 kgなどと示すが、これを体重10 kgの小児の値 ($CL_{10\text{kg}}$) に直すときには $CL_{10\text{kg}} = 22 \times \left(\frac{10}{70}\right)^{0.75}$ のようにする。Allometric指数を0.75とするのが一般的だが、正当化さえできれば0.7としてもよいはずである。ただ分布容量 (Vd) の場合は、血液量などVdを左右する指標が体重にそのまま比例していることなどから (allometric指数が1)、そのまま体重比で補正する。消失半減期はVdとクリアランス (CL) の比 ($\frac{Vd}{CL}$) で決まるから、その成長に伴う変化のallometric指数はVdとCLの指数の差である0.25 ($1 - 0.75 = 0.25$) になる。例えば体重70 kgの成人で半減期5時間の薬があれば、体重10 kgの小児では約3時間になると推測できる: $5 \times \left(\frac{10}{70}\right)^{0.25} \approx 3$ 。モデリング解析が小児領域で盛んになるにつれ、ELE薬理学に携わ

る者は専門家・伝道者の役目を負う。その際allometry原則の理解は基本的なPKの知識とともにますます重要になるであろう。

終わりに

ELEスペクトラムの起点にある子宮内曝露の中でも、胎児の構造・機能異常を引き起こす“teratogen”の定義は再検討する必要がある。まれな先天異常の発生率を極端に増加させるサリドマイドなどの薬以外に、先天異常全体の発生率が自然発生率をわずかに超える程度の薬も明らかになりつつあり、その取り扱いが難しい。teratogenか否かという二分法にとらわれない考え方をする必要はある。ELEの臨床現場も含め、薬の有害事象の可能性を伝える者にとってリスクコミュニケーションの技術はこれからますます重要になるだろう。またELEの大半を占める幼児期・小児期の薬剤曝露に関しては、体重あたりの薬物クリアランスがどう発達するかが重要だが、臓器レベルの機能発達とallometry原則で表される臓器サイズと体重の相対的成長の2つの要因から説明できることがわかる。小児領域ではPBPKモデルや集団PK解析の重要性が認められて今後さらに応用が広がると予想されるが、それらの解析ツールの1つがallometric scalingである。小児臨床薬理学の分野で活動する者にとってモデリングやPK解析など高度な専門性を必要とする分野に直接携わらないにしても、allometry原則の理解と基本的なPKの知識は欠かせない。

利益相反

本稿の内容に関して利益相反はありません。

文 献

- 1) Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Res C Embryo Today 2015; 105: 140-156.
- 2) Taussig HB. Thalidomide and phocomelia. Pediatrics 1962; 30: 654-659.
- 3) de Jesus SM, Santana RS, Leite SN. The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. PLoS Negl Trop Dis 2020; 14: e0008329.
- 4) Shepard TH. “Proof” of human teratogenicity. Teratology 1994; 50: 97-98.
- 5) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. N Engl J Med 2016; 374: 1981-1987.
- 6) Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
- 7) Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data

- integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015 ; 12 : 14.
- 8) Hood RD, Lary JM. Proof of human teratogenicity. *Teratology* 1995 ; 51 : 225-228.
 - 9) Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992 ; 42 (4 Suppl 5) : 119-125.
 - 10) Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 : 35-40.
 - 11) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1369-1373.
 - 12) Tang GW, Russell RM. 13-cis-retinoic acid is an endogenous compound in human serum. *J Lipid Res* 1990 ; 31 : 175-182.
 - 13) Fraser RB, Waite SL, Wood KA, Martin KL. Impact of hyperglycemia on early embryo development and embryopathy: in vitro experiments using a mouse model. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 3059-3068.
 - 14) Daston GP, Beyer BK, Carney EW, et al. Exposure-based validation list for developmental toxicity screening assays. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2014 ; 101 : 423-428.
 - 15) Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 118-126.
 - 16) Verstegen RHJ, Anderson PO, Ito S. Infant drug exposure via breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2022 ; 88 : 4311-4327.
 - 17) Anderson PO, Sauberan JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2016 ; 100 : 42-52.
 - 18) National Institutes of Health. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Phenobarbital. Updated 2023 Feb 15. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501272/> (accessed 2024-03)]
 - 19) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995 ; 21 : 1317-1321.
 - 20) Valentin J. *Annals of the ICRP*. 2002 ; 32 : 1-277.
 - 21) Klingenberg CP. Size, shape, and form: concepts of allometry in geometric morphometrics. *Deve Genes Evol* 2016 ; 226 : 113-137.
 - 22) Pélabon C, Firmat C, Bolstad GH, et al. Evolution of morphological allometry. *Ann N Y Acad Sci* 2014 ; 1320 : 58-75.
 - 23) Smith RJ. Allometric scaling in comparative biology: problems of concept and method. *Am J Physiol* 1984 ; 246 : R152-R160.
 - 24) West GB, Brown JH, Enquist BJ. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science* 1997 ; 276 : 122-126.
 - 25) World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization, 2006.
 - 26) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2006 ; 45 : 931-956.
 - 27) Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther* 2004 ; 308 : 965-974.
 - 28) Al Za'abi M, Lanner A, Xiaonian X, Donovan T, Charles B. Application of routine monitoring data for determination of the population pharmacokinetics and enteral bioavailability of phenytoin in neonates and infants with seizures. *Ther Drug Monit* 2006 ; 28 : 793-799.
 - 29) Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008 ; 48 : 303-332.
 - 30) Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 ; 281 : E586-E591.

[総説]

新生児・小児薬物療法における医薬品添加剤曝露に関する話題

齊藤 順平

国立成育医療研究センター薬剤部

Topics related to drug excipient exposure in neonatal and pediatric pharmacotherapy

Jumpei Saito

Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

要旨

医薬品に用いられる添加剤は、「その製剤（医薬品）の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない」とされ、使用される対象患者の安全性を審査されたうえで医薬品成分とともに承認されるが、臨床現場では開発過程で投与されていない新生児・小児に用いられることがある。また、同じ添加剤の多剤併用による複数曝露もありうる。添加剤の新生児・小児（低出生体重児・早産児を含む）への安全性および曝露許容量の設定根拠も不十分である現状がある。また日本に限らず世界的に見ても添加剤含量に関する情報については開示されていないものもあり、添加剤曝露の影響を定量的に調査することが困難な状況である。添加剤曝露が潜在的な問題であるかも自明ではないのが現状であると考えている。新生児・小児に安全な医療を提供するために、新生児・小児のための添加剤の安全性に関するデータベースの拡充と、安全性に関する情報のさらなる調査研究が必要である。

注）本稿内において、基本的に「添加剤」を用いたが、「食品添加物」や通知文書および書籍名中の「添加物」、固有名詞および団体名としての「添加物」については、「添加物」と表記した。

キーワード：医薬品添加剤、小児、新生児、安全性、小児製剤開発

緒言

新生児・小児薬物療法において、臨床試験で対象とならなかった集団に薬剤が投与されることがしばしばある。また当然、単剤投与である症例は限りなく少なく、一度に複数の薬剤が投与される。これは病態が重症な症例ほど顕著である。添加剤についても、薬事承認過程において曝露される対象集団の安全性について十分担保し

つつ、医薬品成分とともに承認されるが、必ずしも臨床現場で投与される新生児・小児（低出生体重児、早産児を含む）の安全性、および複数投与（同じ添加剤の複数薬剤による同時曝露）の安全性は担保されていないのが現状であると考えている。また新生児・小児領域では、添加剤の曝露許容量や安全性の基本的な情報も整備されていない。一般的に毒性情報や食品添加物の安全性情報は、成人または健常小児の安全性情報に基づく。さらに「乳糖」や「アスパルテーム（フェニルアラニン）」「二糖類」などについて、原疾患やアレルギーのために曝露を避けることが望ましい小児も存在する。本稿では、現在の添加剤の薬事承認過程や安全情報の現状について集約するとともに、最近の臨床現場における新生児・小児への曝露の現状に関する研究および国際的な取り組みについて紹介し、小児に安全な薬物療法の実践と、医薬品開発の効率化のために、今後取り組むべき課題についてまとめることを目的とした。

1. 医薬品に含まれる添加剤について¹⁾

第18改正日本薬局方（局方）製剤総則によると、医薬品に用いられる添加剤は、「製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分および製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない」とされている。医薬品と同様に「規格」があり、多くの添加剤は、「医薬品添加物規格」に集約され、局方と同様に欧州や米国の規格との国際調和が図られているが、新規添加剤などは掲載されていないこともある。医薬品開発の段階で、その添加剤が使用可能かは、前例主義である場合も多く、使用前例として日本医薬品添加物協会が

編集した『医薬品添加物事典』がよく参照される。この書籍には、医薬品添加剤の成分1,442品目（2021年時点）が収載されており、各成分のこれまでの使用歴（すなわち、医薬品として承認された薬剤に含まれている添加剤）として、投与経路、最大使用量、用途を参照可能となっている。これらの情報に基づき、医薬品開発の段階において、当該添加剤の使用可能量等を判断することができる。本書籍には掲載されている添加剤が使われている有効成分が不明であり、当該添加剤が新生児・小児集団で実際に使用されているかはわからないため、この使用前例を基準に新生児・小児への安全性を評価することは現状困難となっている。また一般的に承認申請段階では、添加剤を供給する生産者等から安全性情報（非臨床データ、および臨床データ等）が提供されていることから、これら安全性に関する資料についても、薬事承認申請資料として用いられる。また医薬品医療機器総合機構では、審査の効率化のための「添加剤データベース」を構築しており、医薬品に使われている添加剤の使用前例に関して、情報の開示を製薬企業等に求めている。収集された情報は、「医薬品添加物の使用前例調査の結果について」として厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知（事務連絡）で、日本製薬団体連合会会長宛に通知されるほか、厚生労働省のインターネットサイトにも掲載され、各製薬企業の開発のために役立てられる。また使用前例の最大量を超えて使用する場合は、厚生労働省による承認が必要となるが、特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められると判断された添加剤の使用事例については厚生労働省医薬食品局審査管理課通知（事務連絡）が行われており、公開されている²⁾。その他、使用前例（使用量および投与経路）のない「新規添加剤」については、当該添加剤の品質、安全性等に関する資料として、① 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料、② 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料、③ 安定性に関する資料、④ 毒性に関する資料、⑤ 安全性に関する試験データ等が求められる。添加剤の安全性データは、最大使用量、国際連合食糧農業機関（The Food and Agriculture Organization of the United Nations : FAO）／世界保健機関（World Health Organization : WHO）／合同食品添加物専門家委員会（FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives : JECFA）による安全性評価（一日許容摂取量（permitted daily exposure : PDE）等）、毒性、ヒト曝露例における研究や症例報告が、日本医薬品添加剤協会のインターネットサイトから参照可能である³⁾。また、JECFAが発信する安全性情報としてモノグラフが公表されている⁴⁾。JECFAは基本的には食品添加物の安全性評価を主眼に置いているが、化学物質の安全性として医薬品添加剤安全性の指標となっている。また、添加剤メーカーから提供される化学物質安全性データシート

（Material Safety Data Sheet : MSDS）や、JECFAの評価結果およびその引用文献も用いられる。『医薬品添加物ハンドブック』は、米国薬剤師会および英国薬学会による共同出版物であり、日本では日本医薬品添加剤協会による訳編が、薬事日報社から出版されている。当該ハンドブックには、安定性、配合変化、安全性（毒性、有害事象に関するデータおよびその引用文献を含む）、取扱上の注意等の情報が掲載されている。TOXLINEは米国のNational Library of Medicineが運用する毒性に関する文献データを収載したデータベースであり、医薬品およびその添加剤を含め、あらゆる化学物質の安全性情報を検索することができる⁵⁾。その他、国立医薬品食品衛生研究所が公開している食品添加物のPDE（当該ページではacceptable daily intake:ADIと表示）の一覧がある（データベースとしての運用は2018年に終了）。これらの多くはデータベースの更新を数年から十数年前に終了しているものもあり、またデータベース内の情報が古いものも多くあり、現状、最新情報が得られないのも事実である。

2. 小児・新生児薬物療法と添加剤の安全性について

前述したように、医薬品添加剤は安全性が担保された物質が、担保された量で用いられることを想定している。一方で、小児医療現場では、承認段階で想定されなかった年齢集団や、臨床試験で組み入れられなかった年齢集団にも医薬品が用いられることがある。添加剤曝露に関しても同様であり、添加剤の安全性が、必ずしも臨床現場で投与される年齢・集団および投与方法において担保されていない可能性もある。PDEやADIは、基本的には体重あたりの曝露量であり、体格の違いは補正されるが、代謝および排泄能の未熟性、新生児・小児特有の毒物の薬理作用（toxicokinetics/toxicodynamics）が有害な影響を与えることもある。また、年齢のみならず投与量についても考慮する必要がある。医薬品成分の体重あたりの投与量が成人と比較して大きくなる場合や、使用前例の最大投与量（一般的な成人を対象とした固定用量で示されることが多い）を超えた用法用量で用いられる場合もある（大量ビタミン療法等）。またフェニルケトン尿症患児に対するフェニルアラニン（アスパルテームの分解物）の過剰曝露や、喘息・呼吸器系疾患患児に対する亜硫酸塩の曝露など、疾患に依存した添加剤を起因とした有害事象発症リスクも懸念される。すなわち、承認段階で確認される安全性情報そのものが、新生児・小児臨床現場の薬物療法を考慮した場合、適切ではない可能性がある。このような新生児・小児への添加剤の安全性情報については、現状の化学物質や食品添加物の毒性データベースのみでは不十分と考えられており、小児に特化したデータベースの整備が行われている（詳細および最新情報については後述）⁶⁻⁸⁾。

また本邦では、1982年に米国疾患管理センター（現在の米国疾患予防管理センター、Centers for Disease Control and Prevention：CDC）がベンジルアルコールによる新生児死亡例を報告したことを受けて⁹⁾、同年6月にて「ベンジルアルコール等の保存剤を含有する注射剤に係る情報提供の実施について」を通知し、ベンジルアルコールを添加剤として含む医薬品について、情報提供を行うよう指示している（昭和57年6月15日付薬安第115号厚生省薬務局安全課長通知）。さらに2015年には、当該物質を添加剤として含有するビタミンB6製剤（注射剤）について、新生児への大量投与による重篤な副作用が国内で確認されたことを受け、当該製剤の添付文書の改訂が指示された（平成24年3月19日付薬食安発第0319第1号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。具体的には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有するので、新生児（低出生体重児）等に大量に用いる場合は他のベンジルアルコールを含有しない製剤の使用を考慮すること」、および「小児等への投与」の項に「本剤の添加物として含有されているベンジルアルコールによると疑われる中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）をきたした新生児（低出生体重児）等の症例が報告されている」が追記されている。さらに3年後の2018年には、「添加剤としてベンジルアルコールを含有する注射剤に係る添付文書の改訂について（平成27年10月13日薬生安発1013第1号）」として、製造販売

業者に対し、「1. 製造販売する医薬品（注射剤に限る）について、ベンジルアルコール含有の有無を確認すること」「2. ベンジルアルコールを含有する注射剤で新生児に使用される可能性のある製剤について、既に注意喚起が行われていない場合は、できるだけ速やかに、添付文書の使用上の注意の『小児等への投与』の項に、『低出生体重児、新生児に使用するには十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]』の記載を行うこと」「3. 既に『その他の注意』の項において同様の注意喚起を行っている場合には、『小児等への投与』の項に記載箇所を変更するよう努めること」としている。本通知では「新生児への投与が禁忌とされている場合及び新生児への使用が想定されない医薬品については、使用上の注意の改訂は不要とする」とされた。

3. 新生児の添加剤曝露の影響について

前述したベンジルアルコール以外にも、新生児・小児に有害とされる添加剤が多く報告される（表1）。代表的なもの（添加剤としての主な機能：代表的な有害事象）に、ポリソルベート（可溶化剤：E-フェロール症候群）¹⁰⁾、プロピレングリコール（可溶化剤：乳酸アシドーシス）¹¹⁻¹³⁾、エタノール（可溶化剤：乳酸アシドーシス、低血糖、中枢神経系への影響）^{10, 14, 15)}、パラベン（抗

表1 添加剤曝露と有害事象報告例

PHEs	新生児	乳幼児
亜硫酸塩	気管支狭窄・痙攣、過敏症	気管支狭窄・痙攣、過敏症
安息香酸塩	胆汁蓄積、過敏症、代謝性アシドーシス	代謝性アシドーシス、蕁麻疹
エタノール	乳酸アシドーシス、中枢神経抑制、低血糖、肝性昏睡	肝障害、中枢神経抑制
グリセロール	神経毒性、乳酸アシドーシス、下痢（電解質異常）	神経毒性、乳酸アシドーシス、下痢（電解質異常）
サッカリン	蕁麻疹、光過敏症	過敏症
スクロース	過敏症、高血糖、腎障害	過敏症、高血糖、腎障害
ソルビトール	下痢（電解質異常）、肝性昏睡、肝障害	下痢（電解質異常）
チメロサル	過敏症、発達遅延	過敏症、発達遅延
乳糖	蕁麻疹、代謝性アシドーシス	蕁麻疹、代謝性アシドーシス
パラベン	高ビリルビン、過敏症	過敏症
プロピレングリコール	呼吸抑制、乳酸アシドーシス、腎障害、不整脈、聴覚障害	呼吸抑制、高血圧、徐脈
ベンザルコニウム	聴覚障害、過敏症	気管支痙攣
ベンジルアルコール	代謝性アシドーシス、呼吸抑制、脳内出血、徐脈	アレルギー反応
ポリエチレングリコール		腎障害
ポリソルベート	血小板減少、腎障害、肝腫大、代謝性アシドーシス	過敏症、徐脈、不整脈、肝障害

PHEs, potentially harmful excipients

個々の有害事象に関する参考文献は、参考文献（69）のTable.1を参照。

菌防腐剤：高ビリルビン血症、過敏症)¹⁶⁾、ベンジルアルコール等の安息香酸塩（抗菌防腐剤：過敏症、代謝性アシドーシス、痙攣、喘鳴、脳室内出血、過敏症)¹⁷⁻¹⁹⁾、塩化ベンザルコニウム（抗菌防腐剤：聴覚障害、過敏症)²⁰⁾、サッカリンナトリウム（甘味料：じんま疹、光線過敏症)²¹⁾、ソルビトール（甘味料・可塑剤：下痢、肝障害)²²⁾、アスパルテーム（甘味料：インスリン感受性低下、フェニルケトン尿症患者)²³⁾、グリセロール（賦形剤：神経毒性)²⁴⁾、ポリエチレングリコール（安定化剤：腎障害)^{25, 26)}、乳糖（賦形剤：蕁麻疹、代謝性アシドーシス)²⁷⁻²⁹⁾、スクロース（甘味料・安定化剤：血糖異常)³⁰⁾、亜硫酸塩（酸化防止剤：気管支狭窄、過敏症)³¹⁻³⁷⁾、チメロサル（保存剤：発達遅延）等がある³⁸⁻⁴²⁾。これらは「潜在的に有害な添加剤（potentially harmful excipients：PHEs）」と呼ばれ、世界各国からさまざまな添加剤についてその曝露状況とともに安全性に関する懸念が報告されている⁴³⁻⁵⁸⁾。欧州各地域の新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit：NICU）を対象とした、有害とされる添加剤の曝露頻度とその患児背景を調査した報告では、PHEsとしてポリソルベート80、プロピレングリコール、エタノール、パラベン、ベンジルアルコール・安息香酸・安息香酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サッカリンナトリウム、ソルビトールを対象とし、欧州の新生児医療施設のある1日のPHE曝露状況について調査された⁵⁸⁾。21カ国から89施設が参加し、726例の新生児に投与された530製品、2,095処方解析対象となり、PHEsは638（31%）処方に含まれ、456例（63%）の新生児に142製品（27%）を介して曝露されたことを報告している。PHEの種類では外用薬としてのパラベンが最も多く、さらに修正週数の短い児ほど曝露頻度が高かったとしている。また著者らが行った日本国22施設のNICUを対象とした調査では、同様にある1日の曝露状況について調査が行われ、343例の新生児に、228種類の有効成分を含む426製剤が2,360件処方された。このうちPHEが含まれた処方では646件（27.4%）、52製剤（12.2%）であり、282例（82.2%）の新生児にPHEが曝露されていた⁵³⁾。PHE別では、注射薬、経口薬、外用薬それぞれにおいて、ベンジルアルコール、安息香酸ナトリウム、パラベンが最も曝露頻度の高いPHEであった。PHEの曝露量が定量可能な注射薬処方でのみの集計結果に限ると、報告されるPDEを超えた症例は、ベンジルアルコール、ポリソルベート80、プロピレングリコール、ソルビトールで、それぞれ10例（ベンジルアルコール曝露症例の10%）、38例（同42.2%）、37例（同94.9%）、9例（同39.1%）であったが、経口薬および外用薬については定量評価することはできなかった。この定量的な添加剤含量の開示状況については後述する。またエタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコールの曝露量を定量的に評価したSEEN

プロジェクト研究では、多剤併用新生児および乳幼児における1日当たりの累積アルコール曝露量（mg/kg/日）を算出し、欧州医薬品庁が発出したガイドラインにある許容限界と比較している。合計470例の新生児と160例の乳児が対象となり、4,207処方316製品について解析された。ベンジルアルコールは14例（全症例の2%）、エタノールは237例（同38%）、プロピレングリコールは146例（同23%）が曝露し、このうちエタノール曝露症例では51%、プロピレングリコールでは70%が、それぞれ単独で最大許容限度を超えていたとしている。また左記の3つの報告から、著者らはPHEを含まない同成分の異なる製品があり、代替使用によってPHE曝露を低減できることも報告している^{48, 59, 60)}。また、数多く報告されるPHE曝露と有害事象との因果関係について、症例報告等を除けばはっきりと示した研究報告は少ない。添加剤曝露に関する多くの研究は観察研究であり、曝露頻度の集計に留まる。このため定量的な添加剤曝露の研究や、症例対象研究が望まれているが、現状では添加剤に関する情報が開示されていないため、定量的な安全評価が困難である現状がある（後述）。

4. 医薬品に含まれる添加剤の情報について —日本および世界各国の状況—

1988年10月に発出された薬発第853号薬務局長通知の「医療用医薬品添加物の記載」により、通知で示された添加剤の名称もしくは分量を添付文書または容器などに記載することが義務づけられた。2002年には日本製薬団体連合会から出された「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて」に基づき、大部分の添加剤が添付文書に記載されている。添加剤の「分量」については、注射剤では、原則として全添加剤成分の「名称」とともに記載するが、pH調整剤や等張化剤、緩衝剤などは分量記載を省略できる成分として、ネガティブリストが通知されている。主な除外成分としては塩化ナトリウム、塩酸、クエン酸、ナトリウム、注射用水、生理食塩液、炭酸水素ナトリウム、乳酸、リン酸等がある。経口薬および外用薬については、原則として全添加剤成分の「名称」を記載するが、香料、pH調整剤の目的で使用されているものでは用途名記載となっている。また商取引上機密を保持する必要がある場合には、記載を要しない。記載されなかった成分については、末尾に「その他n成分」とすることになっている。また「分量」については記載の義務はない^{61, 62)}。この状況は日本に限らず、米国、欧州、オーストラリア、カナダ、インド、中国、アフリカの一部の地域において同様である⁶³⁾。経口薬や外用薬について「分量」を記載しないのは、吸収過程を伴うこともあり、注射薬と比較し影響が少ない、と考えられているためである。また含量がPDEより極めて少ない量であることも1つの根拠としている。しかしな

がら実際の臨床における添加剤曝露量に関して詳細に調査した研究報告はなく、正確なリスクの定量的評価は行われていないと考える。

5. 添加剤曝露量や曝露リスクに関する研究報告

本邦において添加剤曝露に関する研究は多数存在する。高田らは医薬品中に含まれるアスパルテームを定量し、感冒症状に対する処方薬（去痰薬、解熱薬、抗アレルギー薬等）によるアスパルテーム曝露量の定量、およびフェニルアラニン換算量、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量に対する割合の算出している⁶⁴。また添加剤として使用される「乳糖」は、乳糖アレルギーあるいは牛乳や乳糖由来タンパクアレルギー患児へのリスクとなることが考えられているが、医薬品中に含まれる「乳糖」が原因と考えられるアレルギー発症症例報告や^{65,66}、原因となりうるタンパク成分の定量方法に関する報告が行われている⁶⁷。また田邊らは、新生児に投与される静注マルチビタミン製剤や経口ビタミンK2製剤により曝露するプロピレングリコールについて定量評価および有害事象の有無について後方視的に検討している⁶⁸。また、著者らは注射剤のみに限定した2歳未満の小児に対する添加剤曝露の定量評価および有害事象との関連性について、国際疾病分類第10改訂（International Classification Revision 10th: ICD-10）コードと注射処方情報を用いた後方視的観察研究を行った⁶⁹。調査期間内に6,265症例、333,694処方、368薬剤（264成分）が解析された。72,133の処方、132薬剤、99成分にPHEsが含まれており、PHEs曝露症例は2,961例、1日の許容曝露量を超えた症例は1,825例であった。曝露症例数が最も多かった薬剤はヒドロキシジン、処方数が最も多かった薬剤はヘパリンナトリウムであった。PHE成分はいずれもベンジルアルコールであった。有害事象とPHE曝露との関連解析では、有害事象発症例では、ベンジルアルコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート曝露例でPHE曝露高用量が認められた。診療科別では、PHE曝露症例数は、新生児科で多く（958症例）、全新生児科症例の69.0%を占めた。次に多かった診療科は総合診療部と集中治療科で、それぞれ698例（34.5%）と328例（39.8%）であった。一方、PHEsを含む処方箋が最も多かったのは血液腫瘍科（13,891件、全体の27.7%）であった。PDEを超える症例数は新生児科で多かったが（850例、新生児科処方の61.2%）、割合は血液腫瘍科が高かった（130例、血液腫瘍科処方の85.5%）。ベンジルアルコールの曝露量は、リボフラビンリン酸エステルナトリウムの処方箋で最も多かった。PDEを超える曝露があったPHEsは、ソルビトール（13薬剤7成分、1,461症例9,830処方、曝露量中央値9.1（四分位範囲2.4-14.8）mg/kg/回）、グリセロール（10薬剤8成分、1,235症例10,323処方、曝露量中央値93.1（四

分位範囲49.9-123.0）mg/kg/回）、ベンジルアルコール（13薬剤10成分、374例3,799処方、曝露量中央値8.7（四分位範囲5.6-12.5）mg/kg/回）であった。またICD-10コードに基づき、有害事象発生の有無と、PHE曝露量の平均値を比較した結果、「代謝性アシドーシス」「呼吸抑制」発症例は、ベンジルアルコール曝露量が非発症例と比較し高かった。またグリセロール曝露例では、「乳酸アシドーシス」「神経毒性」発症例でグリセロール曝露量が非発症例と比較し高かった。ポリエチレングリコール曝露例では、「腎不全」発症例、ポリソルベート曝露症例では、「心血管疾患」発症例において高用量曝露が観察された。これらの解析は、あくまで後方視的な検討であり、有害事象発症と添加剤曝露との因果関係は証明されていない。当然重症な患児ほど薬剤が多く使用されるため、本調査結果の解釈には注意を要すると考えられる。またPDEを10倍以上超えた症例が、ベンジルアルコール4例（主にヘパリンナトリウム、エトポシド、ビタミン製剤による曝露）、ポリエチレングリコールで10例（抗腫瘍薬による曝露）、ポリソルベート19例（グロブリン製剤による曝露）、ソルビトール380例（グロブリン製剤による曝露）で認められた（表2）。今後は、PHEs曝露量の違いにより有害事象発症頻度が異なるか否かについて、症例対照研究を研究デザインとして検討する予定である。また先行研究で用いたPDEは、規制当局のガイダンスやJEFCAの勧告に基づいているが、そのまま新生児・小児での安全性評価に使用可能かは不明であり、その適切性についても議論する必要がある。

6. データベースの活用—最近の話題—

新生児小児に対する添加剤の安全性については、欧州ではSafety and Toxicity of Excipients for Paediatrics (STEP) データベースとして集約が試みられている⁶⁻⁸。また米国では、Inactive Ingredients Database (IID) としてデータベースを公表している⁷⁰。これらのデータベースは、専門家によるレビューを経て最終的に情報が収載されるが、レビューされていない添加剤については前述したあらゆる化学物質のデータベースへのリンクが設定されているのみである。また前者のSTEPデータベースは新生児・小児に特化したものであるが、症例研究等に基づく情報もあり、必ずしも根拠に基づいていない場合もある。さらに新生児の中でも、低出生体重児や早産児等、週数などによって情報が区別されているわけではない。後者のIIDについては、最近小児のデータ集約を試みつつあるものの、STEPデータベース同様、根拠に基づいた情報の集約に難渋している。最近STEPデータベースでは、既承認販売医薬品に使用されている添加剤の最大使用量等の集約や（本邦の使用前例集約と同様であるが、医薬品の有効成分に関しても集約を試みている点異なる）、人工知能を用いたあらゆるデータベース

表2 2歳未満児の注射剤によるPHEs曝露症例検討結果：PDEの10倍量を超えた症例数

PHEs	PDE (mg/kg/day)	PHE 曝露 症例数	PDE10倍量を超えた症例数	PDE10倍量を超えたエピソード 件数	主な原因薬剤
安息香酸塩	50	307	0	0	
ベンジルアルコール	40	1619	4	51	ヘパリンナトリウム, エトポシド, ビタミン製剤
エタノール	750	81	0	0	
グリセロール	1250	1236	0	0	
パラベン	50	277	0	0	
ポリエチレングリコール	250	56	10	71	メルファラン, プスルファン
ポリソルベート	250	448	19	20	グロブリン製剤, エトポシド
プロピレングリコール	500	23	0	18	
ソルビトール	68	1482	380	1068	グロブリン製剤
チメロサル	10	107	0	0	

PHEs, potentially harmful excipients; PDE, permitted daily exposure. 各PHEのPDEに関する情報については参考文献(69)のTable 1を参照.

や学術情報からの情報集約をするためのシステム構築を試みている。また小児医薬品の国際的な開発の迅速化を鑑みた場合、各国で使用可能な添加剤が異なると、共同開発の障壁となると考えられる。医薬品の承認過程において少なくとも同じ安全性基準で使用の可否の判断基準の必要性について、欧州小児剤形コンソーシアムであるEuropean Paediatric Formulation Initiative (EUPFI) の添加剤タスクフォースで議論されているところであり、その判断基準に資する情報としてデータベースのさらなる精緻化が必要かもしれない。

7. 今後取り組むべき課題：安全な薬物療法と小児製剤開発の効率化のために

本稿では、添加剤の規制および小児に対する安全性に関する最近の話題と国際的な取り組みについて概説した。今後、添加剤が小児医薬品開発過程において適切な安全性情報の元に評価され、効率よく開発が行われるためには、第一段階として、各ステークホルダーが下記に示すように現状の課題について共有し解決していくことが望ましいと考える(図1)。

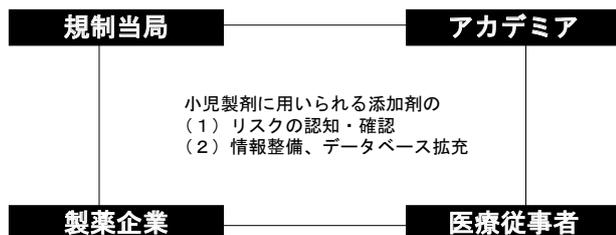


図1 新生児・小児における添加剤曝露の国際的な課題

(1) リスクの認知・確認

薬物療法の現状を踏まえて、実際の添加剤曝露量が、小児において安全であるかリスク評価をするとともに、添加剤使用量の適切性について各ステークホルダーが再評価すること

(2) 情報整備、データベース拡充

リスク評価あるいは添加剤使用許容量に資する、添加剤の小児への安全性に関する情報整備やデータベースの拡充を行うこと

上記(1)(2)において、現状公開されていない添加剤情報の公表や集約を、規制当局や製造販売業者が連携・主導して行ったり、医療従事者・アカデミアが添加剤の安全性情報にかかる調査研究、データベース作成等の情報集約支援を行うことが、安全な薬物療法と小児製剤開発の効率化に寄与すると考えられる。

現段階では新生児・小児の薬物療法における添加剤曝露の問題、あるいは安全性の情報に関する問題そのものが潜在化しているのかも不明である。実際に問題があるのかも不明であることから、より科学的な検証が求められるところであると考えられる。臨床における新生児・小児への安全な薬物療法実施および効率的な小児製剤開発のために、アカデミアのみならず、規制当局、製造販売業者、医療従事者が、その現状および方策について共有と議論を行い、解決していく必要があると考える。

なお本稿は、第50回小児臨床薬理学会でのシンポジウムにおける発表内容をもとにまとめた。

著者役割

齊藤順平は、シンポジウムの発表および総説の執筆を行った。

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) 四方田千佳子. 医薬品添加物について. *ジェネリック研究* 2012 ; 6 : 5-12.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて (平成21年06月23日付 事務連絡). 2009. [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb5538&dataType=1&pageNo=1 (accessed 2024-02-29)]
- 3) 日本医薬品添加剤協会. 医薬品添加剤資料. 最終更新日不明. [<http://www.jpec.gr.jp/document/> (accessed 2024-02-29)]
- 4) JECFA-Monographs & Evaluations. IPCS INCHEM. 最終更新日不明. [<https://www.inchem.org/pages/jecfa.html> (accessed 2024-02-29)]
- 5) TOXLINE[®]. U.S. National Library of Medicine. 最終更新日2002年12月. [<http://wayback.archive-it.org/org-350/20190621001211/http://wayback.archive-it.org/org-350/20180312141647/https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/toxnetfs.html> (accessed 2024-02-29)]
- 6) Salunke S, Tuleu C, European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). The STEP database through the end-users eyes--USABILITY STUDY. *Int J Pharm* 2015 ; 492 : 316-331.
- 7) Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. *Int J Pharm* 2013 ; 457 : 310-322.
- 8) Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *Int J Pharm* 2012 ; 435 : 101-111.
- 9) Centers for Disease Control (CDC). Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982 ; 31 : 290-291.
- 10) Handbook of Pharmaceutical Excipients – 7th Edition. *Pharm Dev Technol* 2013 ; 18 : 544.
- 11) European Commission. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. 2003 ; 3B. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf. accessed (accessed 2024-02-29)]
- 12) Nahata MC. Safety of “inert” additives or excipients in paediatric medicines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 ; 94 : F392-393.
- 13) European Medicines Agency. Questions & answers on propylene glycol and esters in the context of the revision of the guideline on “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” (CPMP/463/00). 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500177945.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 14) European Medicines Agency. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Published Online First : 2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 15) European Medicines Agency. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” (CPMP/463/00). 2018. [https://health.ec.europa.eu/document/download/4f42a7d7-ec4e-4d37-8917-8c9d0df91830_en (accessed 2024-02-29)]
- 16) European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. (EMA/CHMP/SWP/272921/2012). 2015. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-and-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 17) Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, et al. Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986 ; 77 : 500-506.
- 18) European Medicines Agency. Questions and Answers on Benzoic acid and Benzoates in the context of the revision of the guideline on “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” (CPMP/463/00). 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162031.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 19) European Medicines Agency. Questions and Answers on Benzyl alcohol in the context of the revision of the guideline on “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” (CPMP/463/00). 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162032.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 20) Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res* 2011 ; 63 : 362-365.
- 21) Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F. Excipients in medicinal products used in gastroenterology

- as a possible cause of side effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011 ; 60 : 93-105.
- 22) Duro D, Rising R, Cedillo M, Lifshitz F. Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juices in infancy. *Pediatrics* 2002 ; 109 : 797-805.
 - 23) Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, et al. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutr Metab (Lond)* 2012 ; 9 : 58.
 - 24) Tildon JT, Ozand P, Karahasan A, Cornblath M, Hommes FA. 148: Biochemical Studies of Glycerol Neurotoxicity. *Pediatr Res* 1976 ; 10 : 895-895.
 - 25) Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al. Refined exposure assessment of polyethylene glycol (E 1521) from its use as a food additive. *EFSA J* 2018 ; 16 : e05293.
 - 26) Cheng CL, Liu NJ, Tang JH, et al. Risk of Renal Injury after the Use of Polyethylene Glycol for Outpatient Colonoscopy: A Prospective Observational Study. *J Clin Gastroenterol* 2019 ; 53 : e444-e450.
 - 27) Elder DP, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients - quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur J Pharm Sci* 2016 ; 87 : 88-99.
 - 28) Di Costanzo M, Biasucci G, Maddalena Y, et al. Lactose Intolerance in Pediatric Patients and Common Misunderstandings About Cow's Milk Allergy. *Pediatr Ann* 2021 ; 50 : e178-e185.
 - 29) Santoro A, Andreozzi L, Ricci G, Mastroianni C, Caffarelli C. Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. *Acta Biomed* 2019 ; 90 : 91-93.
 - 30) Yalcin AD, Gorczynski RM, Cilli A, Strauss L. Omalizumab (anti-IgE) therapy increases blood glucose levels in severe persistent allergic asthma patients with diabetes mellitus: 18-month follow-up. *Clin Lab* 2014 ; 60 : 1561-1564.
 - 31) Hugues FC, Le Jeunne C, Haas C. Bronchial manifestation of drug-induced complications. *Ann Med Interne (Paris)* 1989 ; 140 : 585-588.
 - 32) Dalton-Bunnow MF. Review of sulfite sensitivity. *Am J Hosp Pharm* 1985 ; 42 : 2220-2226.
 - 33) Taylor SL, Bush RK, Selner JC, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 81 : 1159-1167.
 - 34) Randolph TC. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1987 ; 58 : 386.
 - 35) Acosta R, Granados J, Mourelle M, Perez-Alvarez V, Quezada E. Sulfite sensitivity: relationship between sulfite plasma levels and bronchospasm: case report. *Ann Allergy* 1989 ; 62 : 402-405.
 - 36) Gunnison AF, Jacobsen DW. Sulfite hypersensitivity. A critical review. *CRC Crit Rev Toxicol* 1987 ; 17 : 185-214.
 - 37) Schwartz HJ. Observations on the use of oral sodium cromoglycate in a sulfite-sensitive asthmatic patient. *Ann Allergy* 1986 ; 57 : 36-37.
 - 38) Zheng W, Dreskin SC. Thimerosal in influenza vaccine: an immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 ; 99 : 574-575.
 - 39) McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2018 ; 141 : 463-472.
 - 40) Dórea JG. Low-dose Thimerosal in pediatric vaccines: Adverse effects in perspective. *Environ Res* 2017 ; 152 : 280-293.
 - 41) Hurley AM, Tadrous M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 ; 15 : 173-181.
 - 42) Geier DA, King PG, Hooker BS, et al. Thimerosal: clinical, epidemiologic and biochemical studies. *Clin Chim Acta* 2015 ; 444 : 212-220.
 - 43) Golightly LK, Smolinske SS, Bennett ML, Sutherland EW 3rd, Rumack BH. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988 ; 3 : 128-165.
 - 44) Napke E, Stevens DG. Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Can Med Assoc J* 1984 ; 131 : 1449-1452.
 - 45) Bobillot M, Delannoy V, Trouillard A, Kinowski JM, Sanchez-Ballester NM, Soulaire I. Potentially Harmful Excipients: State of the Art for Oral Liquid Forms Used in Neonatology and Pediatrics Units. *Pharmaceutics* 2024 ; 16 : 119.
 - 46) Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, Roethlisberger D, Schmitt G. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children (Basel)* 2019 ; 7 : 1.
 - 47) Garcia-Palop B, Movilla Polanco E, Cañete Ramirez C, Cabañas Poy MJ. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *Int J Clin Pharm* 2016 ; 38 : 238-242.
 - 48) Valeur KS, Holst H, Allegaert K. Excipients in Neonatal Medicinal Products: Never Prescribed, Commonly Administered. *Pharmaceut Med* 2018 ; 32 : 251-258.
 - 49) Koshi B, Grapci AD, Nebija D, et al. The potentially harmful excipients in prescribed medications in a Neonatal Intensive Care Unit in Kosovo and available safer alternatives. *Turk J Pediatr* 2022 ; 64 : 49-58.
 - 50) Nasrollahi S, Meera NK, Boregowda S. Pharmaceutical Excipient Exposure in a Neonatal Intensive Care Unit.

- Indian Pediatr 2020 ; 57 : 801-804.
- 51) Fister P, Urh S, Karner A, Krzan M, Paro-Panjan D. The prevalence and pattern of pharmaceutical and excipient exposure in a neonatal unit in Slovenia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 ; 28 : 2053-2061.
- 52) Sridharan K, Hasan HM, Al Jufairi M, et al. Possible effects of excipients used in the parenteral drugs administered in critically ill adults, children, and neonates. *Expert Opin Drug Saf* 2020 ; 19 : 1625-1640.
- 53) Saito J, Nadatani N, Setoguchi M, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medications: a multicenter nationwide observational study in Japan. *J Pharm Health Care Sci* 2021 ; 7 : 23.
- 54) 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.
- 55) Souza A Jr, Santos D, Fonseca S, et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. *Eur J Pediatr* 2014 ; 173 : 935-945.
- 56) Lass J, Naelapää K, Shah U, et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr* 2012 ; 12 : 136.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) Valeur KS, Hertel SA, Lundstrøm KE, Holst H. Safe excipient exposure in neonates and small children - protocol for the SEEN project. *Dan Med J* 2017 ; 64 : A5324.
- 60) Valeur KS, Hertel SA, Lundstrøm 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.
- 61) 日本製薬団体連合会. 「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について (平成14年3月13日付 日薬連発第170号). 2002. [http://www.fpmaj.gr.jp/industry-info/voluntary-agreement/_documents/nyb170.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 62) 厚生労働省医薬局安全対策課, 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課. 「医薬品添加物の記載に関するQ&A」について (平成14年7月11日付 事務連絡). 2002. [http://www.fpmaj.gr.jp/industry-info/voluntary-agreement/_documents/additives-QA.pdf (accessed 2024-02-29)]
- 63) Saito J, Agrawal A, Patravale V, et al. The Current States, Challenges, Ongoing Efforts, and Future Perspectives of Pharmaceutical Excipients in Pediatric Patients in Each Country and Region. *Children (Basel)* 2022 ; 9 : 453.
- 64) 高田裕奈, 草村把奈, 安 武夫, 石川洋一, 深水啓朗. 医薬品中に含まれるアスパルテームがフェニルケトン尿症患者に及ぼす影響. *日小児臨床薬理学会誌* 2021 ; 34 : 47-54.
- 65) 前田晶子, 平田量子, 橋本総子, 松本和徳. 乳糖で即時反応を認めた牛乳アレルギーの1例. *日小児アレルギー学会誌* 2020 ; 34 : 370-375.
- 66) 森川みき, 金光祥臣, 塚本宏樹, 森川昭正, 富岡佳久. イナビル[®]添加乳糖中の β -ラクトグロブリンおよびその糖鎖付加体が原因と推察されたアナフィラキシーの1例. *アレルギー* 2016 ; 65 : 200-205.
- 67) 八島秀明, 荒木拓也, 羽鳥真由, 山本康次郎. 乳糖水和物に含まれる牛乳アレルギー誘引タンパク質の測定系の検討. *日小児臨床薬理学会誌* 2021 ; 34 : 66-70.
- 68) 田邊実香, 片山義規, 三宅沙央莉, 他. 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. *日小児臨床薬理学会誌* 2023 ; 36 : 15-20.
- 69) Saito J, Nakamura H, Akabane M, Yamatani A. Quantitative Investigation on Exposure to Potentially Harmful Excipients by Injection Drug Administration in Children Under 2 Years of Age and Analysis of Association with Adverse Events: A Single-Center, Retrospective Observational Study. *Ther Innov Regul Sci* 2024 ; 58 : 316-335.
- 70) U.S. Food and Drug Administration. Inactive Ingredients Database Download. FDA IID, 2024. [<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download> (accessed 2024-02-29)]

[原 著]

新生児・乳児へのビタミンK₂シロップ服薬における 産科病棟担当薬剤師の役割

田中穂乃花¹⁾, 山浦慎之介¹⁾, 小西 麗子¹⁾, 小森 浩二¹⁾, 向井 啓¹⁾,
増田 淳司²⁾, 黒須 英雄³⁾, 江川 晴人⁴⁾, 河田 興¹⁾

1) 摂南大学薬学部臨床薬理学研究室

2) 福井愛育病院

3) 愛賛会浜田病院

4) 産科・婦人科江川クリニック

The pharmacist's role in vitamin K₂ syrup administration for infants

Honoka Tanaka¹⁾, Shinnosuke Yamaura¹⁾, Reiko Konishi¹⁾, Koji Komori¹⁾, Akira Mukai¹⁾,
Atsushi Masuda²⁾, Hideo Kurosu³⁾, Haruto Egawa⁴⁾ and Kou Kawada¹⁾

1) Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

2) Fukui Aiku Hospital

3) Aisankai Hamada Hospital

4) Obstetrics and Gynecology Egawa Clinic

要旨

【目的】本邦では2021年の「新生児と乳児のビタミンK (VK) 欠乏性出血症発症予防に関する提言」で、3回法から13回法へVK投与の推奨が変更された。保護者がシロップを服薬させることに伴う薬剤師の関わりについて明らかにする。

【方法】全国の産科病棟担当薬剤師へアンケートを依頼し、Webを利用して回答を得た。

【結果】総回答数は73で、VK13回法実施施設は63 (86%)であった。1, 2回目のVK投与は、各々84%, 60%の施設で看護師・助産師が行っており、薬剤師の関与はなく、薬剤師は17%の施設で服薬指導に関与していた。服薬の際、年間分娩数が500以上の施設の58%, BFH施設の9%で人工乳首 (乳嘴) を使用していた。

【考察】VKの服薬および指導は看護師らが主体で実施されていた。今後、薬剤師が関わる意義は大きく、より安全で効果的な服薬が期待される。

【結論】VK投与に薬剤師の関与は少なく、看護師らが主体となっていた。

キーワード：改訂ガイドライン, 添付文書, チーム医療, 希釈, 母乳育児

緒言

ビタミンKは止血効果、骨の代謝促進に関わる重要な成分である。しかし、ビタミンKの胎盤通過性は低く、母乳に含まれるビタミンKの量が少ない、ビタミンKを合成する能力が低い等の理由¹⁾から、新生児や乳児はビタミンK欠乏性出血症 (Vitamin K deficiency bleeding : VKDB) を発症しやすい。ビタミンKが不足することで、頭蓋内出血を引き起こす症例は多く、その後の生命予後および神経学的予後は不良とされている²⁾。新生児や乳児のビタミンK欠乏性出血症の発症予防のために、わが国ではビタミンK₂シロップ (ケイツー[®]シロップ) の内服が行われており、出生後に、授乳が始まった時、生後1週間、生後1か月の3回投与されてきた。2010年の「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン」³⁾では3回法と13回法が併記され、2021年の「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」⁴⁾では、生後3か月まで1週間ごとにビタミンK₂シロップを内服させる方法が推奨されており、計13回の内服を行う施設が増えてきている。

従前の3回法ではビタミンKの投与は3回とも主に産科施設で行われていたが、13回法では3回目以降はほとんど家庭で保護者が児へ直接ビタミンKを投与するために、保護者への適切な服薬指導などが必要となる。13回法導入後、15%の保護者が週1回ビタミンK₂シロップを飲ませることができなかったとする報告もある⁵⁾。

とくに13回法への変更によってコンプライアンス低下によるVKDBの発症への懸念がある。

このようなビタミンKの投与回数の変更に伴い、正しい服薬方法を保護者に伝える等、服薬指導に薬剤師が新たに関与している可能性があるが、その実態は不明である。ビタミンKの投与回数が変更になったことで、薬剤師がどのような取り組みをしているのかについて検討した。

方法

京都府下産科施設の51施設、全国の赤ちゃんにやさしい病院 (Baby Friendly Hospital : BFH) の68施設、産科施設を有する国立病院機構の施設の40施設の計159施設の薬剤部 (科) 長か代表者へGoogle Formsで回答できるQRコードが記載された用紙を郵送し、施設の産科病棟担当薬剤師に配布した。現在分娩を取り扱っていない施設は除外した。さらに、小児薬物療法研究会のメーリングリストで全国の産科病棟担当薬剤師へアンケートを依頼した。アンケートは無記名自記式で、回答の記入・入力 of 送信をもって同意とみなしデータを回収した。2023年2月22日から2023年3月29日にアンケートは実施した。アンケートの項目は、薬剤師によるケイツー®シロップの服薬指導の有無とともに薬剤師の基本属性 (性別、年代、経験年数)、施設特性 (施設種類、

薬剤師数、分娩件数、BFH)、服薬指導に関する質問 (4項目)、ケイツー®シロップの投与方法・服薬指導に関する質問 (13項目) であった (表1)。

アンケートの回答者の施設について施設種類を病院、地域周産期母子医療センター (以下、地域セ)、総合周産期母子医療センター (以下、総合セ) に区別し、分娩件数が500件/年未満と500件/年以上、BFHであるかないかで区別して各項目について検討した。

本研究は、摂南大学人を対象とする研究倫理審査委員会 (承認番号2022-055) の承認を得て実施した。

結果

アンケート用紙は159施設に郵送し39人からの回答があり、郵送分の回収率は24%であった。メーリングリストからの回答は34人で、計73人のアンケートについて解析した。結果の施設特性の回答項目からは施設の重複回答はないと考えられ、73人の73施設について検討した。

回答者は、性別では女性が78%で、年代は30代が51%で半分を占めていた。薬剤師歴は0~9年が最も多かった (表2)。回答者の所属施設の種類 (施設数) は、周産期母子医療センターではない病院 (28施設)、地域セ (18施設)、総合セ (27施設) であった。また、全体73施設のうち、BFHは22施設であった。

表1 アンケート項目 (一部省略)

服薬指導に関する質問	
妊婦、褥婦へ服薬指導を薬剤師が行っていますか。	
児の保護者へ服薬指導 (ビタミンK ₂ シロップ以外) を薬剤師が行っていますか。	
小児やその親への服薬指導を行うにあたって、課題と感ずることはありますか。	
ケイツー®シロップの投与方法・服薬指導に関する質問	
あなたが所属している施設で行われている母乳栄養が中心の、いわゆる正常新生児へのケイツー®シロップの投与回数について教えてください。	
いつから13回法が開始されましたか。	
1回目と2回目の投与を行う際、指導と投与は誰が行っていますか。	
3回法から13回法に変更されてから、薬剤師が患者をサポートする機会が増えたと感じますか。	
それは特にどういった内容かお選びください。(副作用確認・服薬指導・その他)	
ケイツー®シロップの処方 of タイミングはいつ頃ですか。(初回投与時・退院時・1か月健診時)	
ケイツー®シロップの希釈は行っていますか。	
ケイツー®シロップの飲ませ方はどうしていますか。(乳嘴・スプーン・薬盃・スポイト・シリンジ)	

表2 回答者の特徴

性別	年齢	薬剤師歴 (年)	施設
男 14 (19%)	20代 9 (12%)	0~9 31 (42%)	クリニック 0 (0%)
女 58 (79%)	30代 37 (51%)	10~19 20 (27%)	病院 28 (38%)
回答しない 1 (1%)	40代 15 (21%)	20~29 15 (21%)	地域セ 18 (25%)
	50代 11 (15%)	30~39 7 (10%)	総合セ 27 (37%)
		40~ 0 (0%)	

地域セ：地域周産期母子医療センター、総合セ：総合周産期母子医療センター
病院：周産期母子医療センター以外の病院

年間分娩件数では、全体では500～999件が22施設と多く、1000件以上の14施設とあわせて500件以上が49%であった(表3)。BFH施設では300～499件が18%、病院では100～299件が50%で一番多かった。

全体での施設の薬剤師数は21～30人が最も多く、施設の産科担当薬剤師数は0～5人が86%であった(表4)。ケイツー[®]シロップの投与回数について、「13回法」

を行っている施設は、63施設で全体の86%であった(図1)。「その他」と回答した施設は、5回法(日齢0～1・日齢4～10・生後約2週間・生後約1か月・それ以降)が4施設、4回法(日齢0～1・日齢4～10・それ以降に2回投与)が1施設、また14回法(日齢0・日齢4・以後1週間ごと)を採用している施設が1施設あった。

シロップの13回法へ変更した時期を図2に示した。

表3 施設別年間分娩件数と割合(%)

年間分娩数	全体 n=73	病院 n=28	地域セ n=18	総合セ n=27	BFH n=22
0～99件	4(5)	3(11)	0(0)	1(4)	3(14)
100～299件	17(23)	14(50)	3(17)	0(0)	4(18)
300～499件	16(22)	4(14)	6(33)	6(22)	7(32)
500～999件	22(30)	5(18)	7(39)	10(37)	2(9)
1000件以上	14(19)	2(7)	2(11)	10(37)	6(27)

病院：周産期母子センター以外の病院、BFH：赤ちゃんにやさしい病院
地域セ：地域周産期母子医療センター、総合セ：総合周産期母子医療センター

表4 施設・産科担当薬剤師数と割合(%)

	全体 n=73	病院 n=28	地域セ n=18	総合セ n=27	BFH n=22
薬剤師数					
0～10人	8(11)	7(25)	0(0)	1(4)	2(9)
11～20人	14(19)	7(25)	5(28)	2(7)	4(18)
21～30人	16(22)	7(25)	3(17)	6(22)	9(41)
31～40人	11(15)	3(11)	4(22)	4(15)	3(14)
41～50人	14(19)	2(7)	4(22)	8(30)	4(18)
51～60人	2(3)	0(0)	1(6)	1(4)	0(0)
61人以上	8(11)	1(4)	1(6)	5(19)	0(0)
産科担当					
0～5人	63(86)	27(96)	15(83)	21(78)	19(86)
6～10人	9(12)	1(4)	3(17)	5(19)	2(9)
11～15人	1(1)	0(0)	0(0)	1(4)	1(5)

病院：周産期母子センター以外の病院、BFH：赤ちゃんにやさしい病院
地域セ：地域周産期母子医療センター、総合セ：総合周産期母子医療センター

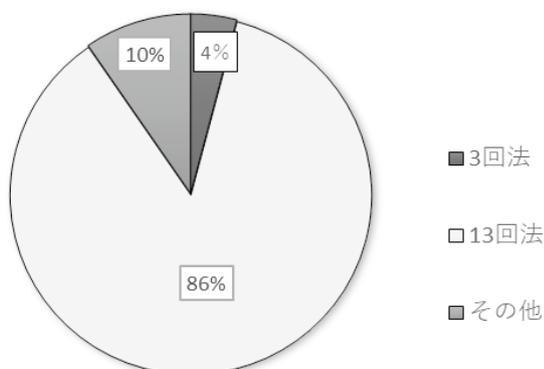


図1 施設で採用されているシロップの投与回数
73施設のうち13回法を採用している施設は86%、3回法は4%、その他は10%であった。

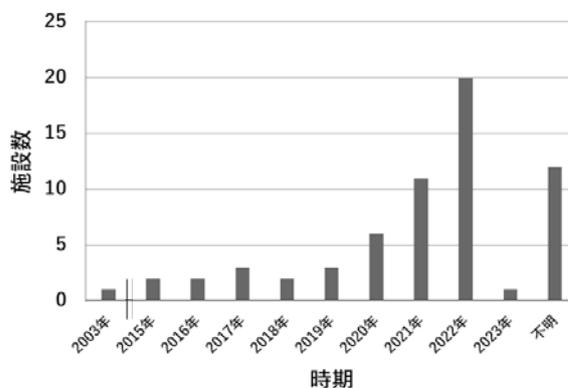


図2 13回法に変更した時期
2020年から徐々に13回法を採用する施設が増加しており、2022年には20施設であった。

2020年には6施設、2021年には11施設、2022年には20施設が13回法へ変更していた。また、13回法を実施している63施設で13回法に変わったことで、薬剤師の関わりに変化があったかどうかは、関わりが「増えた」が52%、「変わらない」が48%、「減った」が0%であった。「増えた」と回答した33施設では、具体的にどのような変化があったかについては、「服薬指導」が85%、「副作用確認」が6%、「その他」が9%であった。「その他」には、電話対応が増えたという回答があった。

産科退院前の1, 2回目のケイツー[®]シロップ投与と指導をそれぞれ実施している医療従事者については、1, 2回目の投与実施者は看護師と助産師をあわせてそれぞれ84%、70%であった。ケイツー[®]シロップ投与に薬剤師の関与はなかった。投与時の指導実施者では、1, 2回目それぞれ看護師と助産師をあわせて35%、43%で、薬剤師は14%、19%であった。

シロップの処方・投与方法について表5に示した。全体では、処方タイミングは、「初回投与时すべて」「退院時にそれ以降すべて」がそれぞれ36%、37%で、シロップの希釈を「しない」施設が62%であり、シロップの飲ませ方には「人工乳首」(以下、乳嘴)を用いる施設が最も多く47%であった。BFHでは、処方タイミングは「退院時にそれ以降すべて」を行う施設が半数占めており、シロップの希釈を「初回のみ」を行う施設、以降も希釈を実施する施設を合わせると41%であった。シロップの飲ませ方では、「スプーン」「薬盃・カップ」を用いる施設が各々36%で、「乳嘴」を用いる施設が9%であった。年間分娩件数が500件以上の施設では、シロップの処方を「初回投与时にすべて行う」施設が最も多く42%で、シロップの希釈を「しない」施設が67%で、

シロップの飲ませ方に「乳嘴」を用いる施設が58%であった。

産科病棟担当薬剤師の母親への服薬指導の有無については、妊婦・褥婦への指導は88%、児に関する内容でシロップ以外の服薬指導を行っている施設は74%であった。

自由記載のなかには「他の育児に気が取られて、薬を飲ませることに一生懸命になり薬の内容に興味がありません母親もいたように感じた。祖父母やお父さんに説明する場合、理解を得られていない印象が多い」「産科だと児は産科管理のため入院していない扱いであり、いくら指導を頑張っても児に対して管理料の算定はできないので薬剤師の実績として残らない」「看護師と助産師の介入があるため、薬剤師が間に入りにくい」といったものが見られた。

考 察

本調査で、86%の施設でケイツー[®]シロップの投与を13回法で実施していることが明らかとなった。日本国内での2010年の改訂ガイドライン提唱から5年後の福岡県における2017年の調査⁶⁾では、93施設の61%で13回法を採用しているものの、北海道における2012年の71施設の調査⁷⁾では13回法採用が14%、愛知県における2017年の調査⁸⁾では、133施設の6割が改訂ガイドライン発表後にもかかわらず3回法を継続していた。また、2018年の日本小児科学会新生児委員会の調査⁹⁾では、3回法は55.6%に対して13回法は22.3%で、13回法は充分普及していないことが示された。本研究の結果では、13回法を開始した時期は2022年が最多で、これは2021年の「新生児と乳児のビタミンK欠乏性出血症

表5 ケイツー[®]シロップの処方・投与方法 施設数 (割合%)

	全体 n=73	BFH n=22	BFH以外 n=51	500件以上 n=36
処方タイミング	初回投与时すべて	26 (36)	3 (14)	23 (45)
	退院時にそれ以降すべて	27 (37)	11 (50)	16 (31)
	1か月健診時にすべて	3 (4)	2 (9)	0 (0)
	その他	17 (23)	6 (27)	11 (22)
希釈	しない	45 (62)	12 (55)	33 (65)
	初回のみ	12 (16)	7 (32)	5 (10)
	以降も実施	5 (7)	2 (9)	3 (6)
	その他	11 (15)	1 (5)	10 (20)
飲ませ方	乳嘴 (にゅうし)	34 (47)	2 (9)	27 (53)
	薬盃・カップ	14 (19)	8 (36)	11 (22)
	スプーン	11 (15)	8 (36)	3 (6)
	スポイト	9 (12)	2 (9)	7 (14)
	シリンジ	5 (7)	2 (9)	3 (6)

BFH：赤ちゃんにやさしい病院、500件以上：年間分娩数500件以上の施設

発症予防に関する提言」により13回法へ推奨が変更された影響が大きい。3回法、13回法を行ったときのそれぞれのVKDBの罹患頻度³⁾は、出生10万に対して1.29, 0であり、13回法の予防効果は大きい。ケイツー[®]シロップ0.2%の添付文書¹⁰⁾では「予防投与において国内ガイドライン等最新情報を参考にすること」の記載からも、この提言による13回法への変更が広く普及することにより、今後のVKDB予防に貢献していくと考えられる。

シロップの投与方法が3回法から13回法に変更されたことで、最も気を付けなければならないことは、コンプライアンスの低下に伴うVKDB発症である。ビタミンKの予防がない場合、生後2週間から6か月に発症する後期VKDBの発症率は、日本では出生100万人中10.5人である¹⁾。発症すると、胃や腸管、皮膚等に出血が見られるだけでなく、頭蓋内出血を引き起こしやすくなる²⁾。とくにアジア人は二次性VKDBの1つである胆道閉鎖症の発生率がヨーロッパに比べて6倍高い報告²⁾があり、VKDBが頻繁に見られやすい。胆汁うっ滞性疾患を頭蓋内出血前に発見することが不可能な例や、ビタミンK投与によっても頭蓋内出血が防げない例の報告がある¹¹⁾。このような二次性VKDB発症について、13回投与方法による減少が認められるかの根拠は今のところ得られていないもののその可能性はあることから、VKDB予防のためにビタミンKを13回法で週1回投与する重要性は高い。また、胆汁分泌不全による二次性VKDBの予防には早期診断し、凝固検査でビタミンKの投与方法・投与量を決める必要がある¹²⁾。

13回法導入後に保護者の15%が、ケイツー[®]シロップを週1回飲ませることができなかったという報告がある⁵⁾。薬と病状への理解を得ることで服薬の動機へと繋がり、児の保護者へ理解を得るためにも薬剤師が介入する意義は大きい。妊娠婦向けのビタミンK投与に関するリーフレット作成などの方法はあるものの¹³⁾、シロップの投与や指導を行うには保護者との面談を行わなければならない。本研究では、分娩件数が多い施設と少ない施設ではビタミンKシロップの処方や投与方法が異なることが明らかとなった。

また、シロップの投与、指導は看護師・助産師が主体となっており、薬剤師の関与は少ない現状が明らかとなった。妊婦・褥婦への服薬指導を行っている施設が8割以上の施設であることから、産科病棟担当薬剤師は児よりも妊婦や褥婦への介入を積極的に関わっていることを示している。これは、いわゆる正常新生児へのビタミンK服薬指導などの介入は保険診療ではないために優先順位が低くなってしまうこと、産科病棟担当薬剤師の人数は8割以上が0～5人で、人数が充分ではないことが原因であると考えられる。薬剤師の関わりが「減った」の回答はなかったが、「増えた」と「変わらない」がそれぞれ半数ずつという結果になったのも、看護師と助産

師が中心となって活躍しているために、臨床現場では関わりに大きな変化が見られなかったと感じる薬剤師が多かったと考えられる。アンケートでは、「従前まで看護師と助産師が関わっているために、新しく薬剤師が介入することが難しい」といった意見があり、薬剤師の役割や介入するメリットを医療従事者間でも周知していく必要がある。

シロップの処方・投与方法について、BFH施設では、他の施設と比べて、シロップの処方タイミング、シロップの希釈、シロップを見へ飲ませる際に用いる用具に違いが見られた。添付文書¹⁰⁾では「出生後早期の新生児への投与は白湯で10倍程度に薄めるか、又は哺乳確立後に投与を行うこと。本剤はシロップ剤で高濃度になっている」とされ、BFH施設では、消化器症状の副作用予防のためにシロップの希釈を行っている。添付文書¹⁰⁾では「スティック包装から哺乳瓶やスプーン等に移して服用させる。スティック包装から直接服用させると誤嚥や口唇が傷つく恐れがある」という記載がある服用方法について、調査施設では直接スティックから服用させている施設はなかった。BFH施設では児の乳頭混乱を防ぐために乳嘴ではなく、カップやスプーンを用いる等、母乳育児が円滑に行えるような対策を実施していた。しかし、分娩件数の多い施設では人的、時間的制約が問題にあり、BFH施設で実施しているような対応が困難な施設が多いのが現状である。分娩件数の多い施設への産科医療資源の集約化が進んでいる。そのような中で13回法への変更に伴うシロップ投与方法の選択が、日本ラクテーション・コンサルタント協会が示す「母乳育児がうまくいくための10のステップ」¹⁴⁾にある「哺乳びん・人工乳首・おしゃぶりの使用とリスクについて母親と十分に話し合う」機会になり、薬剤師においても母乳育児支援について十分な認識をもつ機会となるだろう。

本研究で、シロップの投与回数と薬剤師の児への介入の実態について明らかにすることができた。13回法を採用する施設はこれからさらに増えていくだろう。チーム医療として、13回法が普及することで母乳育児推進のために薬剤師が関与する機会になることが望まれる。

この研究のリミテーションは、限定的な施設の検討であること、産科病棟担当薬剤師への調査であること、回収率が低いこと、この問題への関心の高い薬剤師の回答が多いことによる偏りがあることである。

結 論

シロップの投与回数は、86%の施設で13回法を採用していた。服薬指導に薬剤師の関わりは少なく、看護師と助産師が主体となって行われていた。

謝 辞

全国の産科施設と産科病棟担当薬剤師には、データ収集にあたり多くの協力をいただいた。愛仁会高槻病院の薬剤師手島慶子様と三宅沙央莉様に調査項目についての貴重な助言をいただいた。

著者役割

田中穂乃花は、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。山浦慎之介、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。増田淳司、黒須英雄、江川晴人はデータの解釈、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) Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients* 2020 ; 12 : 780.
- 2) Al-Zuhairy SH. Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. *J Pediatr (Rio J)* 2021 ; 97 : 514-519.
- 3) 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン (修正版). *日小児会誌* 2011 ; 115 : 705-712.
- 4) 日本小児科学会, 日本産科婦人科学会, 日本周産期・新生児医学会, 他. 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. *日小児会誌* 2022 ; 126 : 120-121.
- 5) 中嶋敏紀, 江島多奉, 竹ノ下由昌. ビタミンK個別包装製剤の週1回投与に関する保護者アンケート調査. *日小児会誌* 2014 ; 118 : 1237-1240.
- 6) 菅秀太郎, 荒木俊介, 清水大輔, 他. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与法の現状—改訂ガイドライン提唱5年後の福岡県内における調査成績—. *日周産期・新生児会誌* 2017 ; 53 : 1048-1052.
- 7) 野口聡子, 浅沼秀臣, 石川 淑. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する改訂ガイドライン (修正版) 発表後の北海道におけるビタミンK製剤投与状況. *日小児会誌* 2013 ; 117 : 1042-1044.
- 8) 山田崇春, 矢野聡子, 長柄俊佑, 他. ビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン (修正版) 発表後の愛知県におけるビタミンK製剤投与状況に関する調査. *日周産期・新生児会誌* 2017 ; 53 : 1067-1072.
- 9) 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.
- 10) アルフレッサファーマ株式会社. ケイツー[®]シロップ 0.2%添付文書 2023年4月 (改訂第2版).
- 11) 佐々木亜希子, 山本啓央, 早川 格, 幡谷浩史, 石黒 精, 阿部裕一. 胆汁うっ滞性疾患による二次性ビタミンK欠乏性頭蓋内出血の臨床的特徴. *日小児会誌* 2022 ; 126 : 46-52.
- 12) 伊藤 進, 岡田 仁. 臨床での血清ビリルビン測定の問題点: 直接ビリルビンを中心に. *日小児会誌* 2019 ; 123 : 1617-1624.
- 13) 杉岡寛子, 片岡弥恵子. 新生児へのビタミンK投与に関するリーフレットの作成と評価. *聖路加看護大紀* 2012 ; 38 : 10-17.
- 14) 日本ラクテーション・コンサルタント協会. 母乳育児がうまくいくための10のステップ. [https://jalc-net.jp/dl/10steps_2018_1989.pdf (accessed 2023-10-26)]

[原 著]

第二世代抗精神病薬のリスペリドン・アリピプラゾール服用母体から出生した児の新生児薬物離脱症候群と授乳の状況

竹岡 尚音¹⁾, 川田 希帆²⁾, 寺岡 知香²⁾, 小西 麗子¹⁾,
向井 啓¹⁾, 小森 浩二¹⁾, 河田 興¹⁾

1) 摂南大学薬学部臨床薬理学研究室

2) 大阪急性期・総合医療センター薬剤部

Neonatal abstinence syndrome and breastfeeding in infants born to mothers taking risperidone or aripiprazole, a second-generation antipsychotic agent

Naoto Takeoka¹⁾, Kiho Kawata²⁾, Chika Teraoka²⁾, Reiko Konishi¹⁾, Akira Mukai¹⁾, Koji Komori¹⁾ and Kou Kawada¹⁾

1) Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

2) Department of Pharmacy, Osaka General Medical Center

要旨

【目的】母体第二世代抗精神病薬 (SGA) 服用出生児における新生児薬物離脱症候群 (NAS) 症状の発生頻度と授乳の状況を明らかにする。

【方法】大阪急性期・総合医療センターで2017年から2021年に出生した児のうち、後方視的に診療録から母体アリピプラゾールとリスペリドン服用児について、セロトニン再取り込み阻害薬 (SRI) 服用児と比較検討した。

【結果】母体アリピプラゾール児37例と母体リスペリドン児19例でNAS症状を7例 (19%) と5例 (26%) に、母体SRI児42例で10例 (24%) に認めた。ベンゾジアゼピン併用のない母体SGA児では30例中3例 (10%) であった。母体双極性障害とアリピプラゾール服用児で1ヶ月健診時に75%以上の人工乳の使用割合を示した。

【結論】多剤併用例が多数の検討ではあるが、母体SGA服用児でNAS症状を22%に認め、母体アリピプラゾール服用児で1ヶ月健診時の人工乳の使用割合が85%と高かった。

キーワード：母乳哺育, カベルゴリン, 双極性障害, Finnegan スコア, 妊娠第3三半期

はじめに

女性の統合失調症やうつ病, 双極性障害などの精神疾患の発症年齢の中央値は20代前半¹⁾である。しかし, 第一世代抗精神病薬は高プロラクチン血症をきたしやすく, この副作用は妊娠の妨げとなっていた可能性がある²⁾。

近年, 高プロラクチン血症をきたしにくい第二世代抗精神病薬 (second-generation antipsychotic : SGA) の登場や, リスペリドンの自閉症スペクトラムやアリピプラゾールの双極性障害への適応の拡大など, SGAの適応拡大によってSGAを服用している妊婦は増加し³⁾, 統合失調症を有する女性の出産率は, SGAを用いられるようになった後から上昇している⁴⁾。

SGAの曝露による催奇形性^{5,6)}や各薬剤の乳汁移行性⁷⁾を検討した研究はあるが, SGAの曝露による新生児薬物離脱症候群 (Neonatal Abstinence Syndrome : NAS) の影響を示す報告は限られている^{8,9)}。海外の研究では, 妊娠第3三半期にリスペリドンを使用した妊婦から出生した新生児では振戦, 過敏症, 哺乳障害, 傾眠などNASが起こった症例が報告されている¹⁰⁾。ただし, リスペリドン以外にも選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) やベンゾジアゼピン (benzodiazepine : BZD), オピオイド鎮痛薬, 抗てんかん薬などを併用しているものがほとんどで, リスペリドンによる影響であるかは検索し得た範囲では明確ではない。また, アリピプラゾールによるNASの影響を検討した研究は検索した範囲ではない。先行研究¹¹⁾であるNASに影響する薬剤の使用実態調査の対象のうち, SGAであるアリピプラゾールとリスペリドンによるNAS症状への影響の詳細を明らかにするために検討した。また, 児への影響を及ぼすSGAによる授乳への影響については, SGAを服用している母親はSGAを服用していない母親に比べて母乳育児が少ない¹²⁾とされており, 授乳についても検討した。

目 的

本研究では、SGAのアリピプラゾール、リスペリドンを服用している母体から出生した児におけるNAS症状の発生頻度、その症状の種類をセロトニン再取り込み阻害薬 (Serotonin Reuptake Inhibitor : SRI) を服用している母体から出生した児と比較して明らかにする。また、母乳育児の実態を母体内服薬剤や母体疾患ごとに比較する。なお、本稿ではSSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor : SNRI)、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 (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA) をSRIとして扱った。

対 象

大阪急性期・総合医療センターで2017年から2021年に出生した新生児のうち、妊娠第三半期にSGAのアリピプラゾールまたはリスペリドン、とSSRI、SNRI、NaSSAであるSRIを母体が服用していた双胎3組を含む新生児84例と母体81例を対象とした。

方 法

妊娠第三半期に母体が内服していた向精神薬の薬剤名、併用薬の有無と薬剤名、母体疾患名、分娩時の母体年齢、分娩方法 (経膈分娩、器械分娩、計画帝王切開、緊急帝王切開) を調査した。併用薬については、本邦で母体へ使用される薬剤の多くが記載されている『薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳』(改訂3版)¹³⁾の医薬品のうち、抗うつ薬、抗躁薬、抗不安薬、睡眠薬、抗精神病薬、抗てんかん薬の項に記載されているNASの発症可能性が考慮される医薬品を併用薬とした。母体がSGAもしくはSRIを服用している全対象を、リスペリドン、アリピプラゾール、SRIのいずれかを服用している児を、それぞれ母体リスペリドン服用児、母体アリピプラゾール服用児、母体SRI服用児、とBZDを併用している児の母体BZD併用児として4群に分けて検討した。リスペリドン群、アリピプラゾール群の多くがBZDやSRIなどを併用しており、いずれも併用しているものも含めて検討した。リスペリドンとアリピプラゾールとを併用していた1例は両群に加えた。バルプロ酸を妊娠29週まで併用していた児も分析の対象に加えた。また、3例は抗てんかん薬のラモトリギンを併用していた。また、BZD併用のない母体リスペリドン服用児、母体アリピプラゾール服用児の離脱症状の有無についても検討した。新生児については出生から退院時、もしくは生後4週まで検討した。

新生児では、性別、出生時の在胎期間 (週)、出生体重 (g)、酸素投与の有無と期間 (日)、気管挿管による人工換気の有無、NAS症状の有無 [最高点、項目、発症時

期 (日齢)、期間 (日)]、奇形の有無を調査した。NAS症状はFinneganスコア¹⁴⁾ (以下スコア) に示される各症状・所見 (表1) の有無とし、症状・所見のあるものは最高点と有症状項目を確認した。重症例をスコアの最高値が8点以上とした。また、スコア4点以下または、スコアが明記されていないものを軽症とし、5点以上8点未満を中等症とした。出生後の呼吸障害では、生後10分以降に吸入酸素を要した際に酸素投与ありとした。

NAS症状を呈した児について、全体と、リスペリドン、

表1 Finneganスコア

徴候と症状	評価点数
甲高い啼泣	2
連続的な甲高い啼泣	3
哺乳後1時間未満の睡眠	3
哺乳後2時間未満の睡眠	2
哺乳後3時間未満の睡眠	1
Moro反射の過多出現	2
著しいMoro反射の過多出現	3
興奮時の軽度な振戦	1
興奮時の顕著な振戦	2
安静時の軽度な振戦	3
安静時の顕著な振戦	4
筋緊張亢進	2
全身けいれん	5
激しい指しゃぶり	1
哺乳不良	2
吐きもどし	2
噴水様嘔吐	3
軟便	2
水様便	3
脱水	2
頻回のおくび	1
くしゃみ	1
鼻づまり	1
発汗	1
斑点形成	1
38.3°C未満の発熱	1
38.3°C以上の発熱	2
60回以上の呼吸数	1
陥没呼吸を伴った60回以上の呼吸数	2
鼻の擦りむき	1
膝の擦りむき	1
足指の擦りむき	1

アリピプラゾール, SRI, BZD併用の各群で, 離脱症状の発症頻度や種類, 発症時期を検討した. 母体がSGAのリスペリドン, アリピプラゾールのいずれかを使用した児におけるNAS症状出現者数とその割合を求めた. 各群でBZD併用のない児におけるNAS症状出現者数とその割合も求めた.

児の母乳保育の検討では, 初乳摂取の有無と, 生後1週間(退院が1週間以内の場合は退院直前)および1ヶ月健診時の人工乳のみの割合と, カベルゴリンの使用の有無について, シングルマザー, 母体疾患(統合失調症, 双極性障害, うつ病, パニック障害), 母体内服薬剤(SRI, リスペリドン, アリピプラゾール)ごとに調査した. 1ヶ月健診時は乳児院への転院やカルテに記載がない7例を除いた77例で検討した. 加えて, カベルゴリン使用母体33例を除いた51例でも検討した. カベルゴリンは母乳を中断・中止する目的で使用した.

なお, 摂南大学人を対象とする倫理審査委員会(承認番号: 2022-053)と大阪急性期・総合医療センター倫理

委員会の承認(承認番号: 2021-094)を得て実施した.

結 果

対象の母体年齢は中央値(範囲)で33(20-42)歳で, 分娩方法は器械分娩5例を含む経陰分娩が57例, 計画帝王切開が6例, 緊急帝王切開が18例であった. 81例の母体疾患名は, うつ病(29例), パニック症(26例), 統合失調症(19例), 双極性障害(11例), 強迫症(4例), 全般不安症(4例)であった.

対象の母親と児の特徴を示した(表2, 3). 対象の児は84例で, 母体がアリピプラゾールを服用していた37例, リスペリドンが19例で, リスペリドンとアリピプラゾールを併用していた1例は両群に含め, SGA併用を含むSRI服用が42例, SGAもしくはSRIと共にBZDを併用していた52例の各群に分けて検討した. 各群のSRI併用, BZD併用例数も示した. 表2は在胎期間, 出生週数, 母体年齢, 母体内服薬剤数は中央値(四分位範囲Q1, Q3)で示した. その他の項目は症例数と各群の

表2 児および母親の特徴

項目	対象	アリピプラゾール	リスペリドン	SRI	BZD併用
症例数	84	37	19	42	52
在胎期間*	38.5 (37.4, 39.3)	38.5 (38, 39.3)	39 (36.6, 39.5)	38.5 (37, 39.3)	38.5 (37.1, 39.2)
出生体重*	2944 (2626, 3226)	2930 (2668, 3266)	2986 (2635, 3198)	2824 (2328, 3257)	2819 (2455, 3187)
低出生体重児	18 (21%)	7 (19%)	4 (21%)	12 (29%)	14 (27%)
男	42 (50%)	16 (43%)	10 (53%)	23 (55%)	26 (50%)
帝王切開出生児	27 (32%)	14 (38%)	9 (47%)	12 (29%)	14 (27%)
早産児	13 (15%)	5 (14%)	5 (26%)	9 (21%)	9 (17%)
母体年齢*	33 (29, 37)	32 (29, 37)	29 (28, 36)	35 (29.8, 37)	35 (29, 37)
母体内服薬剤数*	3 (2, 3.75)	3 (2, 3)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)
単剤	7 (8%)	5 (18%)	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
母体の喫煙	22 (26%)	9 (24%)	5 (26%)	11 (26%)	18 (35%)
母体の飲酒	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
母体のSRI服用	42 (50%)	9 (32%)	3 (25%)	42 (100%)	35 (67%)
母体のBZD服用	52 (62%)	18 (49%)	8 (42%)	35 (83%)	52 (100%)

SRI: セロトニン再取り込み阻害薬, BZD: ベンゾジアゼピン, *: 中央値(四分位範囲Q1, Q3)

表3 児の特徴

項目	対象	アリピプラゾール	リスペリドン	SRI	BZD併用
症例数	84	37	19	42	52
アプガースコア(5分)					
7以上	78 (93%)	36 (97%)	18 (95%)	37 (88%)	46 (88%)
4~6	4 (5%)	1 (3%)	1 (5%)	3 (7%)	4 (8%)
4未満	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	2 (2%)
酸素投与	21 (25%)	12 (32%)	2 (11%)	14 (33%)	16 (31%)
気管挿管	4 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (10%)	3 (6%)
NICU入室	24 (29%)	11 (30%)	5 (26%)	16 (38%)	18 (35%)

SRI: セロトニン再取り込み阻害薬, 症例数(割合)

中での割合 (%) で示した。母体への2剤以上の併用薬剤使用例は77例 (92%) であり、母体内服薬剤数は中央値 (四分位範囲) で3 (2, 3.75) 剤、BZDの併用は52例 (62%) であった。早産児は13例 (15%)、低出生体重児は18例 (21%) であった。

生後10分間以降の酸素投与例は21例 (25%) で、そのうち6例が早産児で、酸素投与21例のうち4例は気管挿管であった (表3)。NICU入室を認めた児は24例で、そのうち11例は早産であり、残りの13例の入院理由は新生児離脱症候群 (9例)、低血糖 (3例)、気管挿管 (1例) であった。外表奇形は1例に口蓋裂を認めた。

NAS症状については、スコアのNAS症状・所見があり、NAS症状を認めた児は全体で17例 (20%)、このうち8点以上の重症例は2例であった (表4)。4点以下の軽症例は12例で、5点以上8点未満の中等症例が3例であった。アリピプラゾール群ではスコア8点以上の重症例はなく、リスペリドン群の重症例は1例で、SRIとBZDを併用していた。離脱症状と発現時期についても、アリピプラゾール、リスペリドン、SRI、BZD併用の各群に分けて比較検討した (表4)。NAS症状を呈した児は、アリピプラゾール群で7例 (19%)、リスペリドン群で5例 (26%)、SRI群で10例 (24%)、BZD併用群で13例 (25%) であった。SGAのアリピプラゾールとリスペリドンではNAS症状を12例 (22%) に認めた。頻度の高い症状は、アリピプラゾールでは易刺激性 (43%) と

啼泣 (43%)、リスペリドンでは易刺激性 (60%)、振戦、筋緊張増加、哺乳力低下 (いずれも40%)、SRIでは易刺激性 (70%)、啼泣 (40%) であった。BZD併用群で易刺激性 (53%) と啼泣 (31%)、傾眠 (31%) であった。

今回の対象でNAS症状を呈した児17例のうち、併用していたBZDに暴露していた児は13例 (76%) であり、BZD併用群のNAS症状を25%に認めるのに対し、アリピプラゾール群、リスペリドン群のNAS症状の発生率はそれぞれ19%、26%で、SGAのアリピプラゾールとリスペリドンでは22%であった。比較対象のSRI群で24%であった。アリピプラゾールやリスペリドンの服用母体から出生した児のBZD併用割合が49%、42%でSRI服用母体のBZD併用割合は83%であった。BZDの併用のない母体SGA服用児では30例中3例 (10%) のNAS症状を認めた。BZDの併用のない母体リスペリドン服用児は11例でNAS症状を1例 (9%) に、母体アリピプラゾール服用児は19例、母体SRI服用児は7例で、それぞれ、2例 (11%)、2例 (29%) にNAS症状を認めた。

症状の出現時期はアリピプラゾールで日齢0 (86%) に多く、リスペリドンでは日齢1以降が100%、SRIでは日齢0と日齢1以降がそれぞれ50%であった。

母乳育児についての検討において、初乳摂取時、生後1週間 (退院が1週間以内の場合は退院直前)、1ヶ月健診時における人工乳のみの使用の割合を、シングルマザー、母体疾患、母体内服薬剤ごとに示し、カベル

表4 症状と発症時期

項目	対象	アリピプラゾール/**	リスペリドン/**	SRI/**	BZD
症例数	84	37/19	19/11	42/7	52
離脱症状	17 (20%)	7 (19%)/2 (11%)	5 (26%)/1 (9%)	10 (24%)/2 (29%)	13 (25%)
重症離脱症状*	2 (2%)	0 (0%)/0 (0%)	1 (5%)/0 (0%)	2 (5%)/0 (0%)	2 (4%)
児の症状					
易刺激性	9 (53%)	3 (43%)	3 (60%)	7 (70%)	7 (54%)
振戦	4 (24%)	1 (14%)	2 (40%)	3 (30%)	4 (31%)
筋緊張増加	3 (18%)	0 (0%)	2 (40%)	2 (20%)	2 (15%)
筋緊張低下	3 (18%)	2 (29%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (23%)
啼泣	6 (35%)	3 (43%)	1 (20%)	4 (40%)	4 (31%)
睡眠障害	2 (12%)	1 (14%)	1 (20%)	2 (20%)	2 (15%)
傾眠	4 (24%)	1 (14%)	1 (20%)	3 (30%)	4 (31%)
哺乳力低下	2 (12%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (8%)
嘔吐	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
発症時期					
日齢0	8 (47%)	6 (86%)	0 (0%)	5 (50%)	7 (54%)
日齢1から日齢2	6 (35%)	1 (14%)	3 (60%)	3 (30%)	4 (31%)
日齢3以降	3 (18%)	0 (0%)	2 (40%)	2 (20%)	2 (15%)

*重症離脱症状はFinneganスコア8点以上と定義した。SRI:セロトニン再取り込み阻害薬、BZD:ベンゾジアゼピン、**BZD併用なし

ゴリンの使用についても示した(表5)。1ヶ月健診時では、乳児院への転院またはカルテに記載がない7例を除いて母数が異なっており、1ヶ月健診時の各項目の母数は、対象児77例、シングルマザー20例、統合失調症17例、双極性障害9例、うつ病28例、パニック障害24例、SRI 40例、アリピプラゾール33例、リスペリドン18例であった。シングルマザーでは、3つの時期の全てで対象児よりも人工乳の割合が高かった。初乳摂取時での人工乳の割合は統合失調症が53%と最も高く、双極性障害で9%と少なかった。しかし、1ヶ月健診時での人工乳のみの割合は逆転し、双極性障害で89%と高かった。母体使用薬剤別の1ヶ月健診時の人工乳のみの割合はアリピプラゾールで85%と多かった。

母乳を中断・中止する目的でカベルゴリン使用した母

体の児を除いた51例を検討した(表6)。1ヶ月健診時では、乳児院への転院またはカルテに記載がない3例を除いており母数が異なっているが、1ヶ月健診時の各項目の母数は、対象児48例、シングルマザー10例、統合失調症9例、双極性障害4例、うつ病22例、パニック障害18例、抗うつ薬29例、アリピプラゾール17例、リスペリドン10例であった。1ヶ月健診時の人工乳のみの保育割合は、母体疾患の中では双極性障害が75%で、母体使用薬剤の中ではアリピプラゾールが76%であり、リスペリドンでは50%で、SRIは34%であった。

考 察

近年、高プロラクチン血症をきたしにくいSGAの登場や適応拡大によってSGAを服用している妊婦は増

表5 疾患、薬剤別の初乳摂取なしおよび生後1週間後、1ヶ月健診時の人工乳のみの人数と割合

	初乳摂取なし	生後1週間後	1か月健診時*	カベルゴリン使用
全体 (n=84)	26 (31%)	37 (44%)	50 (65%)	33 (39%)
シングルマザー (n=22)	13 (59%)	15 (68%)	15 (68%)	12 (55%)
母体疾患				
統合失調症 (n=19)	10 (53%)	11(58%)	13 (76%)	9 (45%)
双極性障害 (n=11)	1 (9%)	4 (36%)	8 (89%)	6 (55%)
うつ病 (n=29)	4 (14%)	11(38%)	18 (64%)	7 (24%)
パニック障害 (n=26)	8 (31%)	8 (31%)	11(46%)	7 (27%)
内服薬剤				
SRI (n=42)	8 (19%)	16 (38%)	20 (50%)	12 (29%)
アリピプラゾール (n=37)	15 (41%)	20 (54%)	28 (85%)	18 (49%)
リスペリドン (n=19)	8 (42%)	11(58%)	13 (72%)	9 (47%)

SRI：セロトニン再取り込み阻害薬

*：1ヶ月健診時では、乳児院への転院またはカルテに記載がない7例を除いて母数が異なっている

表6 カベルゴリン使用例を除いた疾患、薬剤別の人工乳のみの人数と割合

	初乳摂取なし	生後1週間後	1か月健診時*
全体 (n=51)	5 (10%)	7 (14%)	22 (46%)
シングルマザー (n=10)	3 (30%)	3 (30%)	5 (50%)
母体疾患			
統合失調症 (n=10)	2 (20%)	2 (20%)	5 (56%)
双極性障害 (n=5)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)
うつ病 (n=22)	2 (9%)	4 (18%)	13 (59%)
パニック障害 (n=19)	2 (11%)	2 (11%)	5 (28%)
内服薬剤			
SRI (n=30)	2 (7%)	4 (13%)	10 (34%)
アリピプラゾール (n=19)	4 (21%)	5 (26%)	13 (76%)
リスペリドン (n=10)	2 (20%)	2 (20%)	5 (50%)

SRI：セロトニン再取り込み阻害薬

*：1ヶ月健診時では、乳児院への転院またはカルテに記載がない3例を除いて母数が異なっている

加している³⁾。SGA内服母体から出生した児におけるNAS症状の発生頻度、その症状を母体内服薬剤ごとに明らかにするため、先行研究¹¹⁾の対象のうちSGAであるアリピプラゾールとリスペリドン、もしくは比較としてのSRIを母体が服用していた対象である双子3組を含む新生児84例と母体81例について検討した。

母体内服薬剤数は中央値3剤(四分位範囲:2, 3.75)で、BZDの併用は52例(62%)、また抗精神病薬と抗うつ薬の併用があり、これら併用薬剤による影響を除いて検討することはできなかった。

SGAもしくはSRIを服用していた母体から出生した新生児84例のうち、早産児は13例(15%)、低出生体重児は18例(21%)であった。本邦の2021年の早産と低出生体重児の割合^{15,16)}はそれぞれ5.7%と8.3%であり、今回の検討の対象は早産と低出生体重児の割合が高かった。母体の精神疾患と早産・低出生体重児との関連^{17,18)}が指摘されている一方で、抗精神病薬と早産の関連は示唆されていない¹⁹⁾。

今回の検討で、スコアで示された易刺激性などのNAS症状を呈した児はSGAもしくはSRI使用母体から出生した対象の20%に見られた。これは、SGAと他の抗精神病薬にさらされた児を検討した海外の報告の出現率の21.2%⁸⁾、32.7%⁹⁾と類似していた。BZD使用とNAS発症に関連があることを示す報告^{20,21)}が多いが、NAS発症との関連がないことを示す報告²²⁾もある。今回の対象でNAS症状を呈した児17例のうち、併用していたBZDに暴露していた児は13例(76%)であり、BZDによるNAS症状への影響はぬぐえない。BZD併用群のNAS症状を25%に認めるのに対し、アリピプラゾール群、リスペリドン群のNAS症状の発生率はそれぞれ19%、26%で、SGAのアリピプラゾールとリスペリドンでは22%であった。比較対象のSRI群で24%であった。BZD併用割合が49%、42%のアリピプラゾールやリスペリドンの服用母体から出生した児とBZD併用割合が83%のSRIとNAS症状の発症率をそのまま比較することは困難であった。BZDの併用のない例での母体アリピプラゾール、リスペリドン服用児の30例ではNAS症状を呈した児は3例(10%)であり、NAS症状はベンゾジアゼピン併用の影響を考慮する必要がある。

SGAを含む対象でNASの症状について検討した報告^{10,23)}では、共通して頻度の高い症状は易刺激性と振戦である。本研究では、易刺激性の頻度は最も高く、振戦は3番目に頻度の高い症状であり、これまでの報告と類似していた。薬剤別では、リスペリドンでは易刺激性(60%)、振戦の他、筋緊張増加、哺乳力低下(いずれも40%)であり、アリピプラゾールでは易刺激性(43%)、啼泣(43%)の頻度が高く、SRIやBZDの併用のない1例(14%)で嘔吐も認めた。比較したSRIでは易刺激性(70%)、啼泣(40%)の頻度が高く、BZD併用では易刺

激性(54%)、啼泣(31%)、傾眠(31%)の頻度が高く、SRIやBZD併用とSGAとはNAS症状が少し異なっていた。

NAS症状の発現時期は、アリピプラゾールとリスペリドンの2剤間で異なる可能性が示された。アリピプラゾールで認められた筋緊張低下や嘔吐、リスペリドンで認められた筋緊張増加や哺乳力低下などの症状の違いによる可能性がある。

母体リスペリドン、アリピプラゾール服用児の哺乳力低下や1ヶ月健診時の人工乳への人数増加については薬剤の離脱症状ではなく、薬剤の母児への効果としての症状かもしれない。1ヶ月健診時の人工乳のみの使用割合を比較すると、双極性障害(89%)で最も高く、次いでアリピプラゾール(85%)であった。薬物の母乳移行性を考慮して母乳を控えることが、母乳育児の割合に影響を与えている可能性はあるものの、出産1週間後の人工乳のみ割合は統合失調症では55%で、双極性障害の36%に比べて高く、薬物の母乳移行性のために双極性障害の母親のほうが母乳育児を控えていることは少ないと考えられた。母乳を中断する目的で使用されたカベルゴリン内服母体を除いた結果でも、双極性障害群とアリピプラゾール群で高い人工乳の使用割合を示していた。双極性障害で1ヶ月健診時の人工乳の使用割合が高い理由として、原疾患の悪化やアリピプラゾールの副作用である低プロラクチン血症による泌乳の減少、児の初期の哺乳力の低下が関係している可能性がある。双極性障害の女性では産後の産褥期において重度の再発を起こすリスクが少なくとも20%、報告によっては最大50%であること²⁴⁾、出産後3週間までは顕著に再入院が多い²⁵⁾という報告がある。双極性障害の女性で産褥期の再発が他の精神疾患に比べて多いことが、1ヶ月健診時の人工乳のみの使用割合が多い原因となっている可能性がある。

母親の抗精神病薬の使用とその児の精神発達障害の関連を検討した海外の論文²⁶⁾では、他のSGAと比べてアリピプラゾールは児の言語障害や行動障害を含む精神発達障害が多い傾向を示しており、アリピプラゾールによるドーパミンD2受容体の部分作用を介したプロラクチン減少による乳汁分泌の減少が児の精神発達障害の原因となっている仮説の可能性を指摘している。母乳育児が6歳半の子どもの認知能力を向上させた報告²⁷⁾があり、本検討で示したアリピプラゾールを服用する母体と母体の双極性障害がある場合母乳育児が少なかったことは、それらの児の長期予後に影響を与える可能性がある。また、今回の検討では、原疾患の再発および児の長期予後の検討はできていない。

本研究のリミテーションとして、単施設の過去の診療録などの記録に基づく後ろ向き調査であり、記録されていない症状は検出できないこと、調査症例において併用薬が多く、主にBZD併用による影響を除くことがで

きないこと、薬剤の服用から児の娩出までの時間はわからないこと、実際の薬剤の服用の有無が確認できないことがある。

結 論

多剤併用例が多数の検討であるがNAS症状は、アリピプラゾール使用群で19%、リスペリドン使用群では26%に認めた。BZDの併用のない例での母体アリピプラゾール、リスペリドン服用児ではNAS症状を呈した児はそれぞれ11%と9%であった。双極性障害の母体とアリピプラゾール服用母体で1ヶ月健診時には高い人工乳の使用割合を示した。

著者役割

竹岡尚音は、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。川田希帆、寺岡知香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

- Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022 ; 27 : 281-295.
- 伊藤賢伸, 渡邊央美. 抗精神病薬. 伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人(編). 向精神薬と妊娠・授乳 改訂3版. 南山堂, 2020 : 521.
- Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2020 ; 76 : 107-115.
- Vigod SN, Seeman MV, Ray JG, et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): a population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2012 ; 139 : 169-175.
- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry* 2016 ; 73 : 938-946.
- Yakuwa N, Takahashi K, Anzai T, et al. Pregnancy Outcomes With Exposure to Second-Generation Antipsychotics During the First Trimester. *J Clin Psychiatry* 2022 ; 83 : 21m14081.
- Faruk Uguz. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol* 2016 ; 36 : 244-252.
- Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open* 2013 ; 3 : e003062.
- Viguera AC, McElheny SA, Caplin PS, et al. Risk of Poor Neonatal Adaptation Syndrome Among Infants Exposed to Second-Generation Atypical Antipsychotics Compared to Antidepressants: Results From the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications. *J Clin Psychiatry* 2023 ; 84 : 22m14492.
- Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007 ; 30 : 247-264.
- 川田希帆, 寺岡知香, 森井絵莉香, 他. 新生児薬物離脱症候群に影響する薬剤の使用実態調査. *日小児臨薬理会誌* 2023 ; 36 : 31-37.
- Viguera AC, Vanderkruik R, Gaccione P, et al. Breastfeeding practices among women taking second-generation antipsychotics: findings from the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Arch Womens Ment Health* 2022 ; 25 : 511-516.
- 伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人(編). 向精神薬と妊娠・授乳 改訂3版. 南山堂, 2020.
- Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975 ; 2 : 141-158.
- 厚生労働省. 人口動態統計2019 妊娠期間(4週区分・早期—正期—過期再掲)別にみた年次別出生数及び百分率. [https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003411613 (accessed 2023-07-30)]
- 厚生労働省. 人口動態統計2019 性・年次別にみた出生時の体重(500 g階級)別出生数及び百分率並びに出生時の平均体重. [https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003411614 (accessed 2023-07-30)]
- Zhong QY, Gelaye B, Fricchione GL, Avillach P, Karlson EW, Williams MA. Adverse obstetric and neonatal outcomes complicated by psychosis among pregnant women in the United States. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018 ; 18 : 120.
- Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia. *Arch Gynecol Obstet* 2011 ; 283 : 141-147.
- Wang Z, Chan AYL, Coghill D, et al. Association Between Prenatal Exposure to Antipsychotics and

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Preterm Birth, and Small for Gestational Age. *JAMA Intern Med* 2021 ; 181 : 1332-1340.
- 20) Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn. *Neuropediatrics* 1992 ; 23 : 18-23.
- 21) Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Béra AP, Bensouda L, Autret-Leca E. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 1327-1331.
- 22) Freeman MP, Góez-Mogollón L, McInerney KA, et al. Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: Results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2018 ; 53 : 73-79.
- 23) 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 : 91-97.
- 24) Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014 ; 384 : 1789-1799.
- 25) Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 189-195.
- 26) Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT, et al. Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders: A National Birth Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2022 ; 182 : 522-533.
- 27) Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65 : 578-584.

[原 著]

新生児におけるデクスメドトミジンの離脱症状に関する検討

野木山史恭¹⁾, 相馬まゆ子¹⁾, 大谷 弥生¹⁾, 伊藤 拓¹⁾,
町田麻依子²⁾, 森岡 圭太³⁾, 今田 愛也²⁾, 高橋 伸浩³⁾

1) 天使病院薬剤部

2) 北海道科学大学薬学部

3) 天使病院小児科

Clinical research on withdrawal symptoms of dexmedetomidine in neonates

Fumiyasu Nogiyama¹⁾, Mayuko Soma¹⁾, Yayoi Otani¹⁾, Taku Ito¹⁾,
Maiko Machida²⁾, Keita Morioka³⁾, Ainari Konda²⁾ and Nobuhiro Takahashi³⁾

1) Department of Pharmacy, Tenshi Hospital

2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science

3) Department of Pediatric, Tenshi Hospital

要旨

【目的】デクスメドトミジン (Dexmedetomidine, 以下 DEX) の離脱症状は、発熱をはじめとする感染症の疑いを招く症状が主体である。そのため、DEXは投与終了後の経過観察が重要である。しかし、離脱症状の回避方法について新生児の報告は少ない。そこで、本研究では新生児に対するDEX離脱症候群発症の有無に関わる因子を明らかにすることを目的に後方視的に検討を行った。

【方法】2018年1月1日から2022年12月31日までに新生児集中治療室においてDEXが投与された患者46人を対象とし、離脱症状を発症した群 (発症群) と発症しなかった群 (非発症群) に分けて検討した。なお、副作用、死亡、緊急手術によって中止された患児は除外した。調査項目は患者背景、DEXの総投与量、投与日数、漸減日数である。解析方法は、t検定と χ^2 検定で行った。

【結果】研究対象は、DEXによる明らかな副作用を認めた4人、死亡した1人、緊急手術を行った1人を除く40人 (発症群15人、非発症群25人) であった。離脱症状は、発熱、興奮、振戦、頻脈、嘔吐、睡眠障害であった。また、患者背景、DEXの総投与量、投与日数において2群間で有意差が認められなかった。一方、漸減日数は発症群2.5日、非発症群4.4日で2群間に有意差が認められた ($p<0.05$)。

【結論】新生児のDEX離脱症状は適切に漸減日数を評価することにより回避できる可能性があることが示唆された。

キーワード：集中治療、鎮静、 α_2 アドレナリン受容体作動薬、薬物離脱

緒言

デクスメドトミジン (Dexmedetomidine, 以下 DEX) は、青斑核の α_{2A} アドレナリン受容体を介した作用と、脊髄の α_{2A} アドレナリン受容体を介しての2つの経路から鎮静・鎮痛作用を発現する¹⁾。また、DEXはベンゾジアゼピン系の薬物と異なりGABA受容体に直接作用しないことから、呼吸抑制をきたしにくいとされ広く臨床で用いられている²⁾。鎮静薬として、2018年に「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の適応・用法及び用量追加が承認され、小児への投与は2020年に集中治療における鎮静薬として認められた³⁾。また、新生児への鎮静薬として使用され、重大な副作用もなく忍容性も良好であることが報告されている⁴⁻⁶⁾。一方、DEXは漸減せずに投与を終了した場合に離脱症状の発現頻度が高くなることが報告されている⁷⁻⁹⁾。DEXの離脱症状は、投与中に見られなかった発熱、興奮、振戦、頻脈、嘔吐、睡眠障害、高血圧、頻呼吸、下痢が投与終了後から新たに出現した症状である^{8,9)}。また、DEX離脱症状発症に影響する因子についていまだ明らかとなっていない^{10,11)}。そのため、DEXの添付文書では、「投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと」と記載されているのみであり³⁾、新生児の離脱症状を回避する漸減方法に関する報告は少ない^{12,13)}。

DEXは手術後の鎮静薬として投与されることが多く^{14,15)}、発熱は感染症の初期症状と類似しており、DEXの離脱症状なのか、感染症の症状なのか判断が難しい場合も多い。とくに新生児敗血症は、数時間で急激に悪化する可能性があり、速やかな培養検体の採取と抗菌薬の投与が

必須である。そのため、DEXの離脱症状を生じさせない管理を行い、新生児への身体的な負担を避けることが重要である。そこで本研究では、DEXが投与された新生児における離脱症候群発症の有無に関わる因子を明らかにすることを目的に研究を行った。

対象と方法

2018年1月1日から2022年12月31日まで新生児集中治療室においてDEXが投与された患者を対象とし、離脱症状を発症した群（発症群）と発症しなかった群（非発症群）の2群に分けて検討した。また、本研究の除外規定は、漸減開始までにDEXの副作用によって投与を中止した症例、死亡症例、緊急手術を理由にDEX投与が中止となった症例とした。

また、本研究では発症群を、DEX投与中から投与中止までの期間に認められなかった症状（発熱、興奮、振戦、頻脈、嘔吐、睡眠障害、高血圧、頻呼吸、下痢）がDEX投与中止後に新たに出現した患者と定義した⁸⁾。

評価項目は、患者背景（性別、出生在胎期間、入院日数、出生体重、DEX開始時の日齢、DEX開始時の体重、DEX終了時の体重、DEX投与中フェンタニルを併用した患児、DEX投与中ミダゾラムを併用した患児、母体の出産時年齢、母体の妊娠中の合併症、分娩方法）、発症群における離脱症状の内訳、DEXの使用量（開始投与流量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ）、最大投与流量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ）、終了時投与流量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ）、総投与量（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、投与日数、漸減日数、漸減開始までの総投与量、漸減開始までの投与日数、漸減してから投与を終了した患児の漸減日数）、DEX総投与量と漸減日数との関係である。なお、本研究における漸減日数とは、鎮静が得られた投与量の最終投与日を減量開始日として、投与中止までの期間と定義した。

2群間の比較は、連続変数に関してはt検定を行い、カテゴリ変数は χ^2 検定を行った。また、DEX総投与量と漸減日数の比較はピアソン相関係数で解析した。有意水準は5%とした。本研究は診療録を用いて後方視的に検討した。

倫理的配慮

本研究は天使病院倫理委員会から承認を受けて実施した（承認番号：176）。

結果

対象患者は46人であった。除外規定に該当した6人を除き、40人で検討を行った。発症群は15人（37%）、非発症群は25人（63%）であった。除外した症例の詳細は、投与開始からDEXの副作用である呼吸抑制、心拍数低下、 SpO_2 低下が認められたため投与を中止（5人）、DEX投与中に死亡（1人）、緊急手術による中止（1人）であった。

発症群と非発症群の2群間で性別、出生在胎期間、入院日数、出生体重、DEX開始時の日齢、DEX開始時の体重、DEX終了時の体重、母体の出産時年齢、分娩方法に有意差は認められなかった（表1）。母体の妊娠中の合併症は、発症群で妊娠糖尿病（1人）、非発症群で、妊娠高血圧症（1人）、妊娠糖尿病（1人）、甲状腺腫大（1人）、橋本病（1人）であった（表1）。DEX投与中、離脱症状に関与する薬物について、フェンタニルの併用は発症群が2人、非発症群が3人であった。また、ミダゾラムは、非発症群で5人、頓用での一時的な使用であった（表1）。発症群における離脱症状は、発熱、興奮、振戦、頻脈、嘔吐、睡眠障害であり、症状は1日から3日程度続いた（表2）。

表1 患者背景

	発症群 (n=15)	非発症群 (n=25)	検定
性別 (男児/女児) (人)	8/7	11/14	n.s
出生在胎期間 (週)	38.7 ± 1.9	38.6 ± 1.9	n.s
入院日数 (日) *	33 (14-306)	32 (15-115)	n.s
出生体重 (kg)	2.9 ± 0.6	2.9 ± 0.4	n.s
DEX開始時の日齢 (日)	0-23	0-30	-
DEX開始時の体重 (g)	2890 ± 549	2826 ± 409	n.s
DEX終了時の体重 (g)	2819 ± 472	2751 ± 349	n.s
DEX投与中フェンタニルを併用した患児 (人)	2	3	-
DEX投与中ミダゾラムを併用した患児 (人)	0	5	-
母体の出産時年齢 (歳)	30 ± 6	34 ± 5	n.s
母体の妊娠中の合併症 (あり/なし/不明) (人)	1/14/0	4/20/1	-
分娩方法 (経膣/帝王切開) (人)	10/5	17/8	n.s

平均 ± SD, *は中央値 (範囲), n.s : not significant

発症群と非発症群との2群間で開始投与流量、最大投与流量、終了時投与流量、DEXの総投与量、投与日数、漸減開始までの総投与量、漸減開始までの投与日数に有意差は認められなかった(表3)。DEXの漸減日数(平均±標準偏差)は、発症群が2.5±2.0日、非発症群が4.4±2.3日であり、発症群の漸減日数が有意に短かった(p<0.05)(表3)。漸減してから投与を終了したのは、発症群15人中11人、非発症群25人中23人であった。漸減してから投与を終了した34人と、漸減せずに投与を終了した6人に特徴的な違いは見られなかった。漸減してから投与を終了した対象者の漸減日数は、発症群が3.5±1.4日、非発症群が4.7±2.0日であり、発症群の漸減日数が有意に短かった(p<0.05)(表3)。

考 察

DEXは、 α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、鎮静・鎮痛作用をもち、呼吸抑制をきたしにくいとされ、小児から成人に至るまで広く投与されている薬物である¹⁶⁾。しかし、DEXの投与中止後数時間以内に離脱症状の症状である発熱、頻脈を生じることが報告されている¹⁷⁾。

DEXの医薬品添付文書やこれまでの報告では、離脱

症状出現の可能性から投与を中止する場合には漸減して終了することが推奨されている^{3, 18)}。本研究においてDEX漸減日数は、発症群が平均2.5日、非発症群が平均4.4日であり、発症群の漸減日数が有意に短かった(p<0.05)。発症群の漸減日数が非発症群の漸減日数より短かったことから、適切な漸減日数を予測することにより離脱症状を回避できる可能性が示唆された。また、Whalenらは急な投与中止を選択しなかった症例においても離脱症状が発現したことを報告している¹⁹⁾。発症群15人のうち漸減して投与を終了した11人の平均漸減日数は3.5日、非発症群25人のうち漸減して投与を終了した23人の平均漸減日数は4.7日であり、発症群の漸減日数が有意に短かった(p<0.05)。本研究の対象患者においても発症群15人中11人は、漸減してから投与を中止したにも関わらず離脱症状が発現していた。

小児科領域におけるDEX離脱症状の発現率の報告は、新生児の発現率は約3%、乳児や幼児は約30%と報告されている^{9, 10, 20)}。中山らは新生児を対象とした研究において、中枢性の離脱症状(睡眠障害と精神運動興奮状態)を928例中34例(3.7%)に認められたことを報告している²⁰⁾。Takahashiらの報告では、142例中9例(6.3%)

表2 発症群における離脱症状の内訳 (n=15)

離脱症状	人数(割合)	平均症状持続日数(日)
発熱	10(67%)	1.5
興奮	10(67%)	1.1
振戦	3(20%)	1.7
頻脈	3(20%)	1.8
嘔吐	2(13%)	1
睡眠障害	2(13%)	1

表3 発症群と非発症群におけるDEXの使用量

	発症群 (n=15)	非発症群 (n=25)	検定
開始投与流量(μg/kg/h)	1.0±0.5	1.0±0.5	n.s
最大投与流量(μg/kg/h)	1.3±0.5	1.4±0.5	n.s
終了時投与流量(μg/kg/h)*	0.5(0.2-2.3)	0.4(0.1-1.8)	n.s
総投与量(μg/kg)	124.0±65.6	141.6±70.4	n.s
投与日数(日)	8.2±3.3	8.9±3.3	n.s
漸減日数(日)	2.5±2.0	4.4±2.3	p<0.05
漸減開始までの総投与量(μg/kg)	72.4±44.1	96.3±50.6	n.s
漸減開始までの投与日数(日)	4.5±2.6	4.6±2.2	n.s
漸減してから投与を終了した患児(人)	11	23	-
漸減してから投与を終了した患児の漸減日数(日)	3.5±1.4	4.7±2.0	p<0.05

平均±SD, *は中央値(範囲), n.s: not significant

の乳児に離脱症状が認められたことを報告している¹⁰⁾。本研究では新生児の38% (15人/40人) にDEX離脱症状が認められた。この結果は、臨床に即して発熱、頻脈について集計した結果であるため、既報より発現率が高くなったと考えられる。

本研究におけるDEX最大投与流量の平均は、発症群が1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、非発症群が1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ であった。2群間に有意な差は認められなかった。これらの値は、6歳未満の小児におけるDEX投与流量を0.2~1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ と報告しているTakeuchiらの値とほぼ同じであった²¹⁾。また、Takahashiらは2症例でDEXの離脱症状発症にはDEX総投与量が関係していることを報告している¹⁰⁾。本研究ではDEX総投与量の平均は、発症群124.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、非発症群141.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、2群間に有意差は認められなかった。DEXの平均投与日数については、発症群では8.2日、非発症群では8.9日であり、2群間に有意差は認められなかった。中山らは、離脱症状を発症した乳児の97%がDEXを3日以上投与されていたと報告している²⁰⁾。本研究においてDEXの投与日数は3日を超える症例が多く、離脱症状の発症リスクは高いことが予測されたが、本研究では離脱症状の発症と投与日数の関連性は示されなかった。また、小児に対してDEXの投与時間と離脱症状との頻度について報告されている^{11, 22)}。そこで、DEX総投与量と漸減日数との関係をみたところ、DEX総投与量と漸減日数との間には、発症群には有意差が認められなかったが、非発症群においては正の相関が認められた ($y = 0.02x + 1.94$, $r = 0.66$, p

< 0.001) (図1)。非発症群のDEX総投与量と漸減日数から得られた回帰式に、発症群15人のDEX総投与量 (x) を代入し漸減日数 (y) を予測したところ、15人中10人 (67%) において実際の漸減日数は回帰式から得られた漸減日数と比較して短かった。

DEXの離脱症状と併用薬との関連性について、HaenecourらはDEXの離脱開始前のオピオイドの投与日数、DEXの総投与量およびDEX離脱開始前のDEX総投与量について報告している⁹⁾。本研究ではフェンタニルを併用した5人は、DEXの漸減開始前に全ての症例においてフェンタニルの投与が終了となっていたこと、症例数が少なかったことから離脱症状の発症との関連性を示すことはできなかった。また、DEX投与中に併用されたミダゾラムは頓用での一時的な使用であったこと、発症群においてミダゾラムを併用した患者がいなかったことから、ミダゾラムがDEXの離脱症状の発症に与える影響についても示すことはできなかった。

本研究の限界として、後ろ向き検討で診療録の記録に基づく調査であること、今回の検討が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。新生児に対してDEXの離脱症状を回避するための漸減日数の予測についてさらなる検証が必要である。

結 論

適切な漸減日数に基づくことにより、DEXによる離脱症状を回避できることが示唆された。

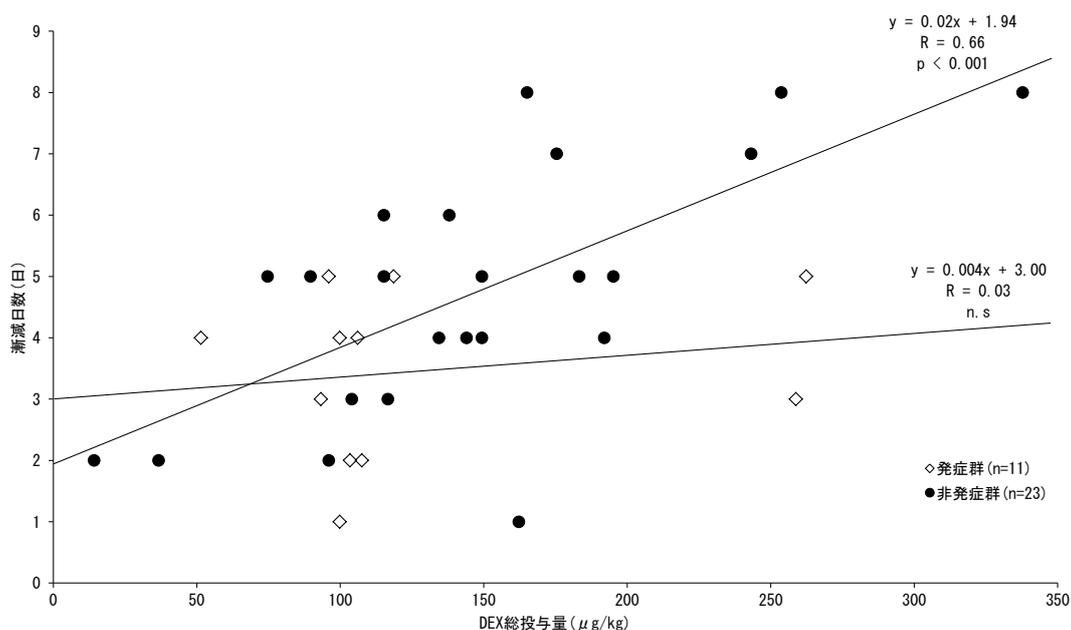


図1 発症群と非発症群のDEX総投与量と漸減日数との関係

著者役割

野木山史恭は、今田愛也の指導の下、論文の構想、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。今田愛也は、論文の構想、データの分析・解釈を行い、論文を作成した。相馬まゆ子は、考察に関わる指導。また、町田麻依子、森岡圭太、高橋伸浩は重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。大谷弥生、伊藤 拓はデータの分析と解釈、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。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs* 2015 ; 75 : 1119-1130.
- 3) ファイザー株式会社. プレセデックス®静注液200 µg 添付文書 2023年2月改訂(第2版). [https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=15724 (accessed 2024-01-23)]
- 4) Dave J, Vaghela S. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Saudi J Anaesth* 2011 ; 5 : 295-299.
- 5) 日本麻酔科学会. 小児麻酔薬. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版第4訂, 2018 : 414-416.
- 6) Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, 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.
- 7) Darnell C, Steiner J, Szmuk P, et al. Withdrawal from multiple sedative agent therapy in an infant: is dexmedetomidine the cause or the cure? *Pediatr Crit Care Med* 2010 ; 11 : e1-3.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Takahashi Y, Ueno K, Ninomiya Y, Eguchi T, Nomura Y, Kawano Y. Potential risk factors for dexmedetomidine withdrawal seizures in infants after surgery for congenital heart disease. *Brain Dev* 2016 ; 38 : 648-653.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) ファイザー株式会社. プレセデックス®小児ICU(集中治療)適正使用ガイドRMP. [https://www.pfizerpro.jp/api/vc/ja/content/material/1c45b252-ad15-40df-ba2d-9eea79b35491/PCD51I005E.pdf (accessed 2024-01-23)]
- 14) 清水一好, 金澤伴幸, 岩崎達雄. 小児麻酔におけるデクスメトミジン. 小児外科 2019 ; 51 : 167-169.
- 15) Pasin L, Febres D, Testa V, et al. Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth* 2015 ; 25 : 468-476.
- 16) Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1345-1349.
- 17) Kukoyi A, Coker S, Lewis L, Nierenberg D. Two cases of acute dexmedetomidine withdrawal syndrome following prolonged infusion in the intensive care unit: Report of cases and review of the literature. *Hum Exp Toxicol* 2013 ; 32 : 107-110.
- 18) Miller JL, Allen C, Johnson PN. Neurologic withdrawal symptoms following abrupt discontinuation of a prolonged dexmedetomidine infusion in a child. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 ; 15 : 38-42.
- 19) 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.
- 20) 中山絢愛, 中野孝介, 中國正祥, 他. 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. 日小児臨薬理会誌 2023 ; 36 : 49-54.
- 21) 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.
- 22) Horvath R, Halbrooks EF, Overman DM, 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]

鉄欠乏性貧血の治療後も続く憤怒けいれんに対して 甘麦大棗湯が奏効した1例

中嶋 幸人, 杉立 玲, 八木 夏希, 清水真理子, 松井 敦

前橋赤十字病院小児科

Breath-holding spells that persisted after treatment for iron deficiency anemia successfully treated with Kambakutaisoto: a case report

Yukihito Nakajima, Ryo Sugitate, Natsuki Yagi, Mariko Shimizu and Atsushi Matsui

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

要旨

憤怒けいれん (breath-holding spells : BHS) は乳幼児期に発症し、5歳台までに自然治癒する良性の発作性疾患である。しかし、度重なる意識消失やけいれんが両親の不安や抑うつを引き起こすなど、発作が家族に与えるメンタルヘルス上の問題は大きい。BHSの発症には鉄欠乏症および鉄欠乏性貧血が関連しているとされており、BHSの治療として鉄剤内服がしばしば行われるが、鉄剤以外の治療については不明な点が多い。今回われわれは、軽度の鉄欠乏性貧血を背景としたBHSの1歳1ヵ月女児を経験した。鉄剤内服により鉄欠乏性貧血が改善してもなお意識消失発作が頻発し、時にけいれんを伴っていたが、1歳4ヵ月時より甘麦大棗湯の内服を開始したところ、発作頻度が著明に減少し、かつ発作時の意識消失時間も短縮した。遷延するBHS症例に対して、鉄欠乏状態を治療することのみならず、甘麦大棗湯を併用することで、BHSの発作を抑制しやすくなる可能性がある。

キーワード：意識消失、泣き入りひきつけ、鉄欠乏症、小麦、甘草

緒言

憤怒けいれん (breath-holding spells : BHS) は、生後6ヵ月から2歳までに発症し、多くは5歳台までに自然治癒するとされる良性の発作性疾患である¹⁾。BHSの発作は、その最中の子どもの顔色に基づき、チアノーゼ型 (cyanotic BHS : C-BHS) と蒼白型 (pallid BHS : P-BHS) に分類されることがある。C-BHS、P-BHSのいずれも一般的には何らかのストレス誘因をきっかけにして惹起され、啼泣後の顔色不良・チアノーゼのみならず、

和名の通りけいれんを伴う場合もあるが、一連のエピソードは通常1分以内に終わるとされる¹⁾。

BHSは発作自体が短時間で、予後良好な疾患ではあるが、度重なる自宅での発作は、両親、家族に強い心理的負荷を与える。子どもを泣かせること、あるいは子どもにストレスを与えることを親が過度に恐れ、子どもの好ましくない行動を親が注意できず、育児、しつけの困難さにつながる可能性がある。さらにBHS患児の親は不安、抑うつ症状を呈しやすいと報告されている²⁾。したがって、自然治癒する疾患ではあるものの、BHSを治療、予防する一定の妥当性はあると考えられる。

BHSの発症には、自律神経系の調節不全をはじめ多因子が関与すると考えられているが、その中でもとくに、BHSと鉄欠乏症および鉄欠乏性貧血との関連がしばしば報告されている¹⁾。そのため多くのBHS患者においては鉄剤内服が推奨される³⁻⁶⁾。しかしながら、鉄剤以外の治療については不明な点が多く、鉄欠乏状態を改善させてもなお続くBHSに対する治療法は確立していない。

今回われわれは、鉄剤内服のみではBHSの発作を抑制できず、甘麦大棗湯内服を追加することで発作を著明に軽減できた症例を経験したため、臨床薬理的考察を交えて報告する。なお、本症例報告に関して、両親より同意を得た。

症例提示

症例：1歳1ヵ月、女児。

主訴：けいれん、意識消失。

既往歴：周産期歴および発達歴の異常なし。混合栄養で成長の遅れなし。鶏卵、鮭アレルギーあり。1歳0ヵ月にHb 10.7 g/dL, MCV 67.0 fL, Fe 27 μg/dL, UIBC (不飽和鉄結合能) 354 μg/dLの鉄欠乏性貧血を指摘され、ピロリン酸第二鉄12 mg/日内服が開始されていた。熱

性けいれんおよび無熱性けいれんの既往なし。
 家族歴：母が橋本病。その他特になし。
 現病歴：1歳1ヵ月時、感冒罹患で不機嫌だった際、大泣きして呼気のまま呼吸停止し顔色チアノーゼ、意識消失を伴う3分間の無熱性けいれん（C-BHS）が一度あった。発作に先立って抗ヒスタミン薬や中枢性鎮咳薬、キサンチン製剤の内服はなかった。その数日後、かんしゃくを起こして少し泣いた直後に顔面蒼白となり1分程度意識を失う発作（P-BHS）があったため、当院を受診した。
 来院時現症：身長75.1 cm (+0.2 SD)、体重9.7 kg (+0.8 SD)。意識清明、その他バイタルサインの異常なし。明らかな顔色不良なく眼瞼結膜は蒼白でない。特徴的顔貌を含め明らかな形態異常なし。頸胸部聴診異常なし。肝脾腫なし。皮疹なし。髄膜刺激徴候なし。麻痺なし。脳神経症状なし。振戦なし。
 検査所見：血液検査で、Hb 12.4 g/dL、MCV 72.1 fLと、1ヵ月前（1歳0ヵ月時）に比べると貧血は改善していた。しかし依然として、Fe 22 μg/dL、UIBC 306 μg/dLと鉄欠乏状態の改善は乏しかった。その他、肝腎機能、糖電解質や甲状腺機能の異常はなかった。心電図検査、頭部MRI検査および脳波検査でも明らかな異常所見を認めなかった。
 治療経過（図）：遷延する鉄欠乏症を背景としたBHSであると診断し、ピロリン酸第二鉄12 mg/日内服を継続した。しかしその後も、けいれんを伴わない約1分間のP-BHSが週に1回程度あり、けいれんを伴う2分間の

C-BHSも1回あったため、鉄剤内服のみではBHSをコントロールできないと判断した。また自宅で発作が繰り返されることによる母の不安の訴えも強まり、児の発作を5歳兄も複数回目撃していたため、母や兄の心理的負担を軽減するうえでも、発作をできる限り抑止することが必要と考えた。1歳4ヵ月時に甘麦大棗湯0.1 g/kg/日分2の内服を追加したところ、P-BHSの頻度が月1回程度に減少し、発作中の意識消失時間も30秒以内に短縮した。1歳7ヵ月時の血液検査でHb 14.0 g/dL、MCV 84.7 fL、Fe 75 μg/dL、UIBC 252 μg/dL、フェリチン39 ng/mLと鉄欠乏性貧血の所見は改善したため、ピロリン酸第二鉄の内服を中止した。1歳9ヵ月時、感冒罹患中に、前回のけいれんから半年ぶりに1分間のけいれんを伴うC-BHSがみられた。採血による痛み刺激自体が啼泣を引き起こしBHSのリスクを高めてしまうことへの親の不安が強く、この時点での鉄欠乏状態の評価は行えなかったが、甘麦大棗湯の増量の余地はあると考え、甘麦大棗湯の内服量を0.2 g/kg/日分2に増やしたところ、以降けいれんはなく、10～15秒程度の意識消失からなるP-BHSの発作頻度も2～3ヵ月に1回となった。2歳6ヵ月時点で運動言語発達は良好で、かんしゃくをししば起こしているが、2歳1ヵ月以降はC-BHS、P-BHSのいずれもなく経過している。なお、経過中の血液検査で、肝腎機能異常や電解質異常はなく、鉄剤内服中止後の2歳0ヵ月時点で一時血清鉄・フェリチン値の低下を認めたがその後自然に回復し、貧血はなく経過した。

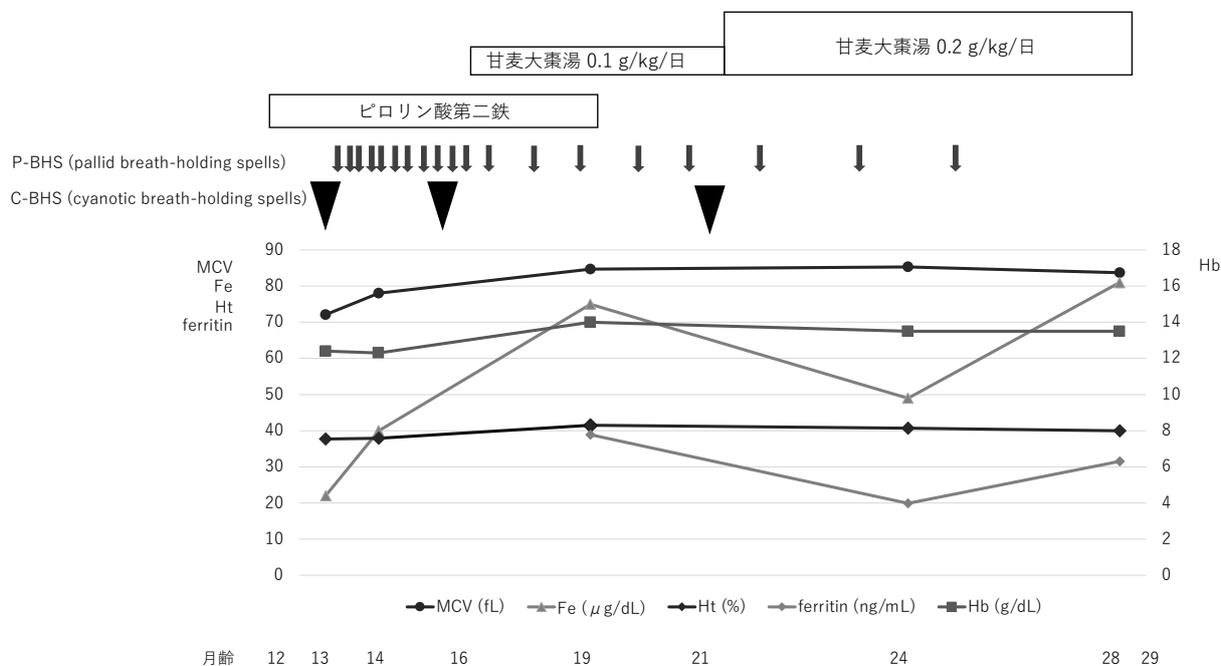


図 治療経過の模式図

鉄剤内服に伴いHb、Ht、MCV、Feの上昇を認めたが、BHS (breath-holding spells: 憤怒けいれん) の発作頻度を減らすことはできなかった。甘麦大棗湯の内服を開始し、さらに増量したところ、BHSの頻度は著明に減り、P-BHS (蒼白型: pallid-BHS) の意識消失時間も短縮した。

考 察

BHSは鉄欠乏症および鉄欠乏性貧血と関連するとされている。その背景として、脳へ酸素運搬を行うヘモグロビンの合成、ならびにモノアミンなどの神経伝達物質の合成および代謝において、鉄が不可欠であることが挙げられる^{1,7,8)}。このため、鉄欠乏症および鉄欠乏性貧血は自律神経系の調節不全の一因となる可能性があり、熱性けいれんをはじめとする発作性疾患の発症にも関わる⁷⁾と考えられている。以上より、BHSに対して鉄剤内服が推奨され、BHSの背景疾患が鉄欠乏性貧血のみならず貧血を伴わない鉄欠乏症だった場合でも、鉄剤内服がBHSに対して有効であったとする報告は複数ある³⁻⁶⁾。しかしながら本症例のように、鉄欠乏症および鉄欠乏性貧血の治療後もBHSが続く子どもに対して有効な治療法は確立していない。

BHSに対する鉄剤以外の治療法としてその効果が期待されている薬剤には、アトロピンやグリコピロレートなどの抗コリン薬、フルオキセチン、ピラセタム、テオフィリンなどが報告されている¹⁾。その中で本症例では、甘麦大棗湯が発作頻度の減少ならびに発作持続時間の短縮に有効と考えられた。甘麦大棗湯は「ひきつけ」に対する保険適応があり、日常診療の中で処方するハードルは低いが、その有効性を論じた文献は極めて少ない⁹⁾。

甘麦大棗湯は、甘草、小麦、大棗を主原料とする漢方薬で、中国ではうつ病などによく使われてきた。甘麦大棗湯の西洋医学的な薬効は十分解明されていないが、脳内で主に抑制性に働く神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸 (gamma amino butyric acid : GABA) やセロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) への作用が関係している可能性がある¹⁰⁾。実際、GABAや5-HTの欠乏は不安、抑うつ症状と関連しており、そのためGABAの神経伝達を亢進させるベンゾジアゼピン系薬は主に抗不安薬として、選択的5-HT再取り込み阻害薬は抗うつ薬として用いられる。小麦は5-HTの原料となるトリプトファンなどの必須アミノ酸や5-HT代謝に必要なビタミンB6を多く含み、GABA生成に必要なグルタミン酸も多く含んでいる¹⁰⁾。従って、甘麦大棗湯の投与により、GABA、5-HTの生成が促進され、精神状態の安定につながる可能性がある。このことは、環状GABA誘導体であるピラセタム、および選択的5-HT再取り込み阻害薬であるフルオキセチンがBHSに有効かもしれないとする報告¹⁾に矛盾しない。また、小麦、甘草、大棗はいずれも甘みのある成分である¹¹⁾。甘みはドパミンや5-HTの分泌を促し、ドパミンは多幸感を生み出す。これらの作用が、各種ストレスを背景に惹起されやすいBHSの発作抑制に寄与している可能性は十分ある。さらに、小麦、甘草、大棗は単に甘いだけでなく全て食品として広く認知されているため、甘麦大棗湯は内服困難となりにくい薬剤である可能性はある¹²⁾。

本症例においては、甘麦大棗湯を0.2 g/kg/日に増量した後の2歳0ヵ月時点で血清鉄・フェリチン値が一時低下していたが、BHSの発作頻度は低い状態を維持していた。このことから、鉄欠乏状態が背景にあったとしても甘麦大棗湯はBHSの発作抑制に有効な可能性があり、鉄欠乏状態があるBHSの患児に対して鉄剤と合わせて早期から開始することも検討すると良いだろう。用量についても、通常量の倍量まではとくに副作用を気にせず増量可能、あるいは増量して効果が出てから通常量まで減量する場合もあると報告されており¹²⁾、BHSの発作頻度を確認しつつ早期から増量を考慮できることも、甘麦大棗湯を治療オプションとして使いやすい理由の1つと考えられる。

なお、本症例に対しては、定期的な血液検査で電解質異常がないことを確認した。偽アルドステロン症は甘草に含まれるグリチルリチンの重要な副作用であり¹³⁾、甘麦大棗湯の内服治療中には、低カリウム血症をきたしていないか注意する必要がある。また、小児においては近年食物アレルギーが増加しており、甘麦大棗湯の主成分である小麦は鶏卵、牛乳に次いで多い食物アレルギーの原因食物である¹⁴⁾ため、甘麦大棗湯を処方する際にはとくに小麦アレルギーの有無について問診が必要である。

本症例研究におけるリミテーションとして、2歳6ヵ月時点で甘麦大棗湯の内服を中止していないため、BHSがこの時点ですでに自然治癒したのか、あるいは甘麦大棗湯の内服を継続しているからこそBHSの発作を抑制できているのかが不明である。ただし一般的にBHSは5歳台「まで」に自然治癒するとはいわれている¹⁾ものの、自然治癒時点での患者年齢に関する大規模データはないため、5歳以前に内服治療を中止できる根拠は乏しく、今後の症例蓄積が待たれる。

結 論

鉄剤内服が奏効せず、甘麦大棗湯内服開始後に発作頻度の著明な減少ならびに発作持続時間の短縮を認めたBHSの症例を経験した。発作のコントロールが不良なBHS症例に対して、鉄欠乏状態を治療することのみならず、甘麦大棗湯を早期から積極的に導入、増量することが、発作の抑制に寄与しうる。

著者役割

中嶋幸人、杉立 玲は、論文の構想、データの収集、解釈に貢献し、論文の知的内容を執筆し、出版原稿の最終承認を行った。八木夏希、清水真理子、松井 敦は、論文の構想、知的内容に関わる批判的校閲に貢献し、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) Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-holding spells in pediatrics: a narrative review of the current evidence. *Curr Pediatr Rev* 2019 ; 15 : 22-29.
- 2) Eliacik K, Bolat N, Kanik A, et al. Parental attitude, depression, anxiety in mothers, family functioning and breath-holding spells: a case control study. *J Paediatr Child Health* 2016 ; 52 : 561-565.
- 3) Gürbüz G, Perk P, Çokyaman T, Gürbüz ÖB. Iron supplementation should be given in breath-holding spells regardless of anemia. *Turk J Med Sci* 2019 ; 49 : 230-237.
- 4) Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 5 : CD008132.
- 5) Arslan M, Karaibrahimoğlu A, Demirtaş MS. Does iron therapy have a place in the management of all breath-holding spells? *Pediatr Int* 2021 ; 63 : 1344-1350.
- 6) Bidabadi E, Poornabi Darzi S, Mashouf P, Shahraki T. Effectiveness of iron therapy on breath holding spells in the children. *Iran J Child Neurol* 2019 ; 13 : 155-161.
- 7) Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2017 ; 52 : 27-34.
- 8) Doom JR, Georgieff MK. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood. *Curr Pediatr Rep* 2014 ; 2 : 291-298.
- 9) 金 正義, 村田良輔, 松岡 収. 憤怒けいれんに対する甘麦大棗湯の臨床的効果. *漢方医* 1984 ; 8 : 20-21.
- 10) 志馬千佳, 志馬裕明, 蔭山 充, 江川美保, 万代昌紀. “甘麦大棗湯”の効果の分子栄養学的考察. *産婦漢方研のあゆみ* 2021 ; 37 : 11-17.
- 11) 佐藤泰昌. 甘麦大棗湯の頓服療法の有効性—味覚から考える—. *日東洋心身医研* 2016 ; 31 : 30-34.
- 12) 川嶋浩一郎. 小児科診療における甘麦大棗湯の有効性. *外来小児* 2012 ; 15 : 330-336.
- 13) Takao Y, Takaoka Y, Sugano A, et al. Shakuyaku-kanzoto (Shao-Yao-Gan-Cao-Tang) as treatment of painful muscle cramps in patients with lumbar spinal stenosis and its minimum effective dose. *Kobe J Med Sci* 2015 ; 61 : E132-E137.
- 14) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏. 消費者庁「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」平成29(2017)年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告. *アレルギー* 2020 ; 69 : 701-705.

[原 著]

免疫グロブリン静注療法不応の川崎病におけるプレドニゾロンとシクロスポリンA併用療法の検討

本間 一樹, 富田 芳江, 高野 健一, 長嶺 伸治, 天本 正乃

北九州市立病院機構北九州市立八幡病院小児総合医療センター

Efficacy and adverse events of combination therapy with prednisolone and cyclosporine A in patients with Kawasaki disease refractory to intravenous immunoglobulin therapy

Kazuki Homma, Yoshie Tomita, Kenichi Takano, Shinji Nagamine and Masano Amamoto

Children's Medical Center, Kitakyushu City YAHATA Hospital

要旨

【目的】免疫グロブリン静注 (intravenous immunoglobulin: IVIG) 療法不応である川崎病に、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) とシクロスポリンA (cyclosporine A: CsA) を併用する治療法についての効果を検討する。

【方法】北九州市立八幡病院小児総合医療センター (当センター) では、川崎病診断例にIVIGとアスピリン内服を行い (1st line), 不応例に対し2回目のIVIGに加えPSLとCsAを併用している (Yahata KD Protocol)。2020年3月から2023年5月に当センターで川崎病と診断し治療した15歳未満の197症例を後方視的に検討した。

【結果】1st line不応例は54例 (27.4%) であった。急性期に冠動脈病変を認めた症例は12例 (6.1%) で、冠動脈後遺症を残した症例は小瘤1例 (0.5%) であった。PSLとCsAを併用投与した54例のCsA血中濃度 (トラフ値) の中央値は71.6 ng/mLで、血中濃度が200 ng/mLを超えた症例はなかった。

【結論】Yahata KD Protocolは治療選択を画一的に行うことができる。本研究期間中の治療成績、冠動脈予後に問題はなかった。今後さらなる症例数の集積や比較検証試験を行うことが望ましい。

キーワード: 冠動脈病変, ステロイド, 免疫抑制剤,
シクロスポリンA血中濃度

緒 言

川崎病 (Kawasaki disease: KD) は、1967年に初めて報告された乳幼児に好発する原因不明の疾患で本態は血管炎とされている¹⁾。とくに冠動脈が最も高頻度に侵襲され、拡張、瘤などの冠動脈病変 (coronary artery lesions: CAL) を合併する²⁾。血管炎により惹起された

冠動脈瘤内に生じた血栓による動脈閉塞のために、虚血性心疾患を発症し突然死することがある³⁾。1970年に第1回川崎病全国調査が実施され、2年ごとに2022年まで実施された。『第26回川崎病全国調査成績』 (第26回全国調査) は2021年9月に発表され、2019年と2020年の2年間を調査した結果を掲載している。1987年から2019年までは全国のKD罹患率は年々おおむね増加しており、2019年の罹患率は370.8例 (0-4歳人口10万対) であった⁴⁾。KDは現在も原因が不明なままであり、近年はKDの臨床研究の水準は向上しているが、成人領域や小児の他領域に比べ臨床試験の数は十分とはいえない³⁾。『川崎病急性期治療のガイドライン (2020年改訂版)』 (GL2020) で示された方針は、治療の選択肢を示す参考資料であって、医療者は患者・家族と協働して最良の診療を行う裁量が認められている³⁾。

KDの後遺症予防に重要な治療のポイントは、発熱期間を極力短くすることである。診断までに時間を要した症例や治療を行ったものの解熱が得られない症例では、心臓合併症や後遺症を発症するリスクが高まることがわかっている³⁾。KD患者の約2割は免疫グロブリン静注 (intravenous immunoglobulin: IVIG) に不応であり追加治療を必要とするために、GL2020ではスコアリングによるIVIG不応予測例に対する初期治療としてプレドニゾロン (prednisolone: PSL) あるいはシクロスポリンA (cyclosporine A: CsA) などの使用が推奨されている³⁾。CsAは小児に対して複数の疾患にすでに使用されており、医師の使用経験も豊富である。また、ネフローゼ症候群や再生不良性貧血の治療過程などではPSLとCsAの2剤を同時に使用することもある^{5,6)}。北九州市立八幡病院小児総合医療センター (当センター) のYahata KD Protocolは、スコアリングによるIVIG不応予測例であるかは加味せず、1st lineで全例IVIGとアスピリン (Aspirin: ASA)

内服, IVIG不応例に対し2nd lineとして2回目のIVIGに加えてPSLとCsAの併用療法を行う治療法である(図1).

KDによる心臓血管後遺症を防ぐために, 炎症や冠動脈瘤を抑制する効果が高く安全性の高い治療を見出していくことは, 今後KDに罹患する患者の予後改善に極めて重要なことである⁵⁾. IVIG療法不応の川崎病に, PSLとCsAを併用するYahata KD Protocolについて, 川崎病治療の最終目標である「冠動脈後遺症発生率を下げる」という観点から, その治療の有効性と安全性を検討する.

対象と方法

1. 対象

2020年3月から2023年5月までに当センターでKDと診断し, Yahata KD Protocolに則って治療を行った15歳未満の症例を対象とした. 調査期間中に同一患者が当センターで2回以上KDの診断を受けた場合, 期間中初回入院時のデータのみを用いた. 対象症例には不全型KDも含むこととした. KDと不全型KDの診断は『川崎病診断の手引き(改訂6版)』に基づいて行った⁷⁾. 対象症例は電子カルテを用いて後方視的に抽出した.

2. Yahata KD Protocol

当センターではKDと診断した児に対して, Kobayashi(群馬)スコアやEgami(久留米)スコアなどの「川崎

病におけるIVIG治療抵抗性(不応例)予測スコア」^{8,9)}での層別化は行わず治療している. 1st lineでは全例でIVIG(2 g/kg単回投与)とASA(30~50 mg/kg/日, 1日3回分割投与, 解熱から48~72時間経過し解熱が維持されている場合に3~5 mg/kg/日, 1日1回投与に減量)にて治療を開始する. 治療効果判定は, IVIG投与終了後24~36時間の時点で腋窩温が37.5℃以上ある場合に不応と判定する(図1).

治療に不応な症例は2nd line治療を追加することとし, 2回目のIVIGに加えてPSLとCsAを併用する. PSLの投与法は, まず2回目のIVIG投与終了後から2 mg/kg/日を1日2回に分けて静脈内注射する. 解熱後はPSLを内服に切り替えて, 原則5日ごとに1 mg/kg/日(1日2回分割投与), 0.5 mg/kg/日(1日1回投与あるいは1日2回分割投与)へ漸減し終了した. CsAは液剤で5 mg/kg/日を朝夕の食前に1日2回分割経口投与し, 5-10日間で終了した. 血中濃度は, 投与開始3日目(5回目)の投与前にトラフ値を測定した. 2nd line実施後も発熱が持続または再燃する場合は, 3rd lineとして生物学的製剤のインフリキシマブ(infliximab: IFX)投与や血漿交換(plasma exchange: PE)を検討する(図1).

3. 調査内容

対象症例の背景や, 1st line治療への反応例と不応例

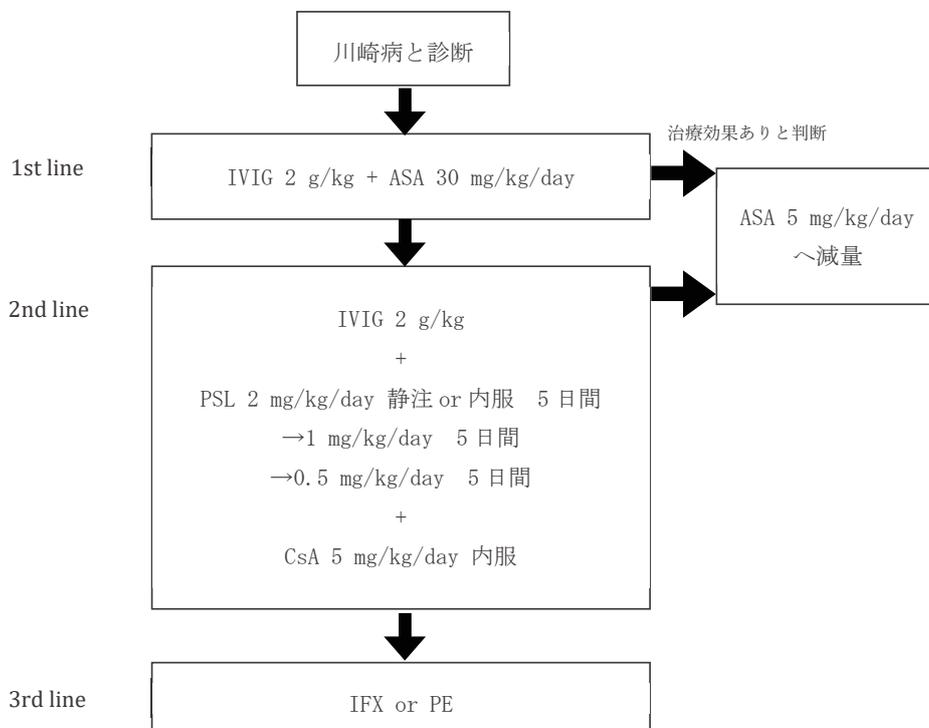


図1 Yahata KD Protocol

北九州市立八幡病院小児総合医療センターで川崎病治療に用いるYahata KD Protocolの詳細をアルゴリズムで示す.

の頻度, CALの出現頻度, 重度のCAL出現頻度, 後遺症出現頻度等を算出した. 今回, 第26回全国調査を基準とし, Yahata KD Protocolが日本の標準的なKD治療成績に相当するかを検討した.

3rd lineまで至った症例の頻度や, CsA投与症例のCsA血中濃度や電解質異常, 腎機能障害など出現の有無に関しての検討等も行った. 2nd lineとしてPSLとCsAを併用した症例は投与後の重症感染症発生の有無に関して後方視的に調査した.

なお, 試料・情報に関しては既存である当センター治療中の際の患者情報, 血液検査結果, 断層心エコー法を用いた. 血液検査および断層心エコー法は, KD診断時とIVIG投与終了後24~36時間の時点で行い, 臨床経過によって適宜追加検査した. 断層心エコー法は小児循環器医が施行し, 左右冠動脈の所定部位の径を計測した. CALを呈する場合は, 各々の症例の経過中, 最大Zスコア値または最大冠動脈内径絶対値を用いてCALの重症度分類を行った.

4. 統計解析

表における患者背景および治療成績, 血液検査結果では, カテゴリー変数は数(百分率)で, 連続変数は正規分布する値に関しては平均値(mean)±標準偏差(standard deviation:SD), しない値は中央値(median), (25%タイル値-75%タイル値 [IQR])で記載した. 図2における血清クレアチニン値の比較については対応のあるt検定(Paired t-test)を用い, 両側検定した. ソフトウェアはGraphpad社のPrism Version 10.02を使用し, 有意水準は0.05とした.

5. 倫理的配慮

本研究は, 北九州市立病院機構治験・臨床研究審査委員会の承認を得て実施した(番号: 202309008号). 個人情報保護のため匿名化加工をして分析した. 本研究は既存試情報を用いた研究であるが, 研究対象者からあらためてインフォームド・コンセントを受けるのが困難であった. そのため本研究について, 倫理委員会の承認および研究機関の長の許可を受けた情報公開資料を北九州市立病院機構臨床研究推進センターのホームページに掲載し, 提供者または代諾者等に問い合わせおよび試料・情報の研究への利用の拒否をする機会を保障した.

結果

調査期間に当センターでKDと診断し, Yahata KD Protocolに則り治療を行った15歳未満の症例数は197例であった. 患者背景は, 年齢の中央値が1歳, 男女比104例(52.8%):93例(47.2%)であった. 第26回全国調査では年齢の中央値が2歳, 男女比16,236例(56.9%):12,284例(43.1%)であった. 不全型KDとしてYahata

KD Protocol治療を行った症例は25例(13.0%), IVIG開始病日の中央値が第5病日であった(表1).

また, 研究対象197例のうち不応例予測スコアでIVIG不応が予測された症例はKobayashi(群馬)スコアでは60例(30.5%), Egami(久留米)スコアでは62例(31.5%)であった. 実際に初回IVIG不応であったのが54例(27.4%)で, 当センターでは初回IVIG不応例全例にCsAを投与しているため免疫抑制剤使用症例数は54例(27.4%)であった. 2nd lineが不応で3rd lineの治療を行ったのは1例(0.5%)であった. 入院日数の中央値は8日間であった(表1).

急性期のCAL総症例数は当センターで12例(6.1%), 全国調査で1931例(6.8%)であった. CALの重症度別に小瘤(Zスコア: +2.5 SD, +5.0 SD未満, あるいは5歳未満は冠動脈内径の絶対値: 3.0 mm以上, 4.0 mm未満), 中等瘤(Zスコア: +5.0 SD以上, +10.0 SD未満, あるいは5歳未満は内径絶対値: 4.0 mm以上, 8.0 mm未満), 巨大瘤(Zスコア: +10.0 SD以上, 内径絶対値8.0 mm以上)¹⁰と症例数を分けて検討してもYahata KD Protocol成績は第26回全国調査に近い割合を示した. 1ヵ月後もCALが残存した後遺症症例は1例(0.51%)であり, 第26回全国調査と比較して明らかに劣る成績ではなかった(表1).

KD診断時の血液検査の平均値はWBC数13,419(±4655)/mL, 好中球比率70.0(±14.3)%で好中球優位の白血球増多を認め, 血清Naは133.5(±9.7)mEq/Lと低値を示し, D-dimerは中央値で1.7(1.3-2.5)mg/mLと上昇を認めた(表2).

PSLとCsAを併用した54例のCsA血中濃度の中央値は71.6 ng/mLであった. GL2020に示されているCsA血中濃度至適範囲内(60-200 ng/mL)の症例数が34例, 至適範囲未満の症例数が20例, 上限を超える測定値を示した症例はなかった. 低Mg血症(1.7 mg/dL以下)を認めるものは4例あったが, いずれも不整脈や痙攣などは発症していない. 重症感染症を起こした症例はなかった(表3). PSLとCsAを併用した症例において, 高血圧や消化性潰瘍などの症状はみられなかった.

1st lineで治療を終了した症例と2nd lineに至りCsAを使用した症例で, 治療前後の血清Creを比較した. 前後でCreが0.1 mg/dL以上上昇した症例は, 1st lineのみで治療した症例で2例, 2nd lineで治療した症例で1例あった(図2).

考察

KD急性期治療の目標は, 可能な限り汎動脈炎が始まる前の第7病日までにIVIGを開始し, 不応例も一般に冠動脈拡大が始まる前の第9病日までに治療が奏効することが望ましいとされている³. Yahata KD Protocol 197例のIVIG開始病日中央値が第5病日で, 3rd line施

表1 対象症例数と症例背景, 治療内容および治療成績

	Yahata KD Protocol 197例	第26回全国調査
年齢 Median (IQR)	1歳(1-3)	2歳(1-3)
男女比 (男:女)	104例(52.8%): 93例(47.2%)	16236例(56.9%): 12284例(43.1%)
不全型(主症状5/6未満)	25例(13.0%)	
IVIG開始病日 Median (IQR)	第5病日(4-6)	第5病日(4-6)
川崎病におけるIVIG治療抵抗性 (不応例) 予測スコア	Kobayashiスコア高リスク (5点以上): 60例(30.5%)	
	久留米スコア高リスク (3点以上): 62例(31.5%)	
IVIG 不応例	54 (27.4%)	5541 (20.4%)
免疫抑制剤投与例 (初回 IVIG後追加投与として)	54 (27.4%)	603 (2.2%)
当科における3rd line 施行例	1 (0.5%)	
IFX	1 (0.5%)	823 (3.0%)
入院日数 (Median, (IQR))	8(7-10)	
急性期のCAL合併症例数	12 (6.1%)	1931 (6.8%)
小瘤合併症例数	11 (5.6%)	1566 (5.5%)
中等瘤合併症例数	1 (0.5%)	328 (1.2%)
巨大瘤合併症例数	0	37 (0.1%)
後遺症 (1ヶ月後も冠動脈病変残存)	1 (0.5%)	611 (2.1%)

表2 対象症例の血液検査結果

Yahata KD Protocol 197例		
WBC	(mean, ±SD) /μL	13419±4655
Neut.	比率(%)	70.0±14.3
CRP	mg/dL	7.9±4.4
PLT	x10 ⁹ /μL	33.5±11.0
Alb	g/dL	3.6±0.4
Na	mEq/L	133.5±9.7
Cre	mg/dL	0.27±0.08
D-dimer	(median, (IQR)) μg/mL	1.7, (1.3-2.5)
AST	IU/L	34, (24-80)
ALT	IU/L	24, (13-110)
T-Bil	mg/dL	0.5, (0.4-0.8)
BNP	pg/mL	54.3, (17.4-129.5)

正規分布する値は平均値±標準偏差, しない値は中央値, (25%タイル値-75%タイル値)で示す。

表3 シクロスポリンAを用いた症例におけるシクロスポリンA血中濃度と副作用について

PSL+CsA投与症例 54例			
CsA 血中濃度 Median(IQR)	71.6 ng/mL (51.1 - 96)		
CsA 血中濃度(ng/mL)	60未満	60以上200以下	201以上
症例数(%)*	20 (37.0%)	34 (62.9%)	0 (0%)
低Mg血症(<1.8 mg/dL)	4		
低Mg血症に伴う不整脈 症例数	0		
重症感染症 症例数	0		

*シクロスポリンA血中濃度至適範囲 60-200 ng/mL文献5)より

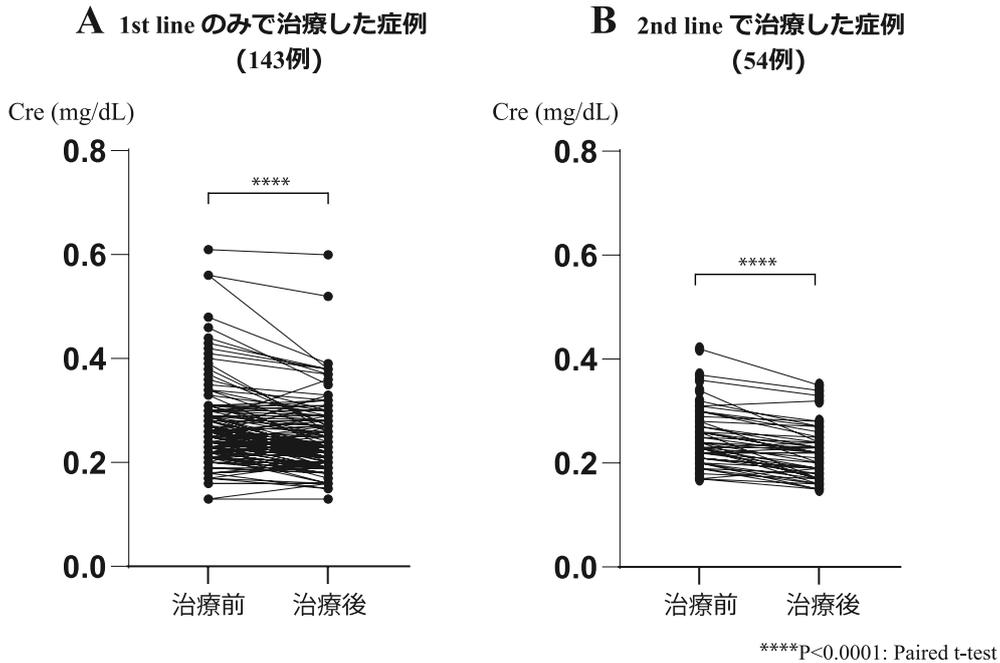


図2 シクロスポリンA非投与症例 (A) とシクロスポリンA投与症例 (B) の治療前後の血清クレアチニン値 (Cre) の推移
シクロスポリンA非投与症例とシクロスポリンA投与症例の治療前後の血清クレアチニン値 (Cre) の推移をPaired t-testを用いて比較した。グラフAは1st line治療 (免疫グロブリン静注+アスピリン内服) の治療前, 治療後, グラフBは2nd line治療 (免疫グロブリン静注+アスピリン+プレドニゾロン+シクロスポリンA) の治療前, 治療後を比較している。

行例が1例のみであったことは、多くの症例で第9病日までに解熱が得られていることになる。症例数が少ないうえ他の治療法と比較ができていないものの、1st line不応例に対するYahata KD Protocolの2nd line治療は、解熱までの日数や冠動脈予後の観点から良好な効果が得られていると考える。

KD血管炎の発症や重症化に、 Ca^{2+} /NFAT (nuclear factor of activated T cell) 経路の活性化が強く関与しているとされている^{11, 12)}。CsAはカルシニューリン (Calcineurin: CN) によるNFATの脱リン酸化作用を阻害し、 Ca^{2+} /NFAT経路の活性化を抑制する^{13, 14)}。結果としてIL-2などの炎症性サイトカイン産生を抑制する³⁾。PSLなどのステロイド薬はシクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase: COX)-2や誘導型一酸化窒素合成酵素 (Inducible nitric oxide synthase: INOS) などの多くのサイトカイン、ケモカインの産生を抑制し、抗炎症作用を発現する^{15, 16)}。PSLとCsAのどちらもT細胞の活性化を強く抑制した結果、当センターでの治療成績に結びついた可能性がある。

CsAの副作用は高血圧、てんかん発作、感覚異常、振戦、歯肉腫脹、多毛症、電解質異常、日和見感染、腎機能障害などが挙げられる。とくに重篤な合併症は重症感染症と腎機能障害である。腎障害については不可逆的な

障害を生じることがあり血中濃度のモニタリングは重要であるとされており^{5, 17-19)}、本研究症例ではCsA血中濃度が至適範囲を超えた症例はなかった。PSLの主な副作用として高血圧、誘発感染症あるいは感染症の増悪、消化性潰瘍などが挙げられる。PSLとCsAを併用した症例において、本研究では高血圧や重症感染症および消化性潰瘍などの症状はみられなかった。KDのIVIG不応例に対して2回目のIVIGにPSLとCsAを併用する治療法は、今のところ重篤な副作用を認めず、安全で効果的な治療法となる可能性がある。

本研究は研究期間が短く単施設の後方視的研究である。PSLとCsAの併用はKD治療では一般的に多く行われているものではなく、安全性のデータが不十分である。また、スコアリングによるIVIG不応予測例であるかを加味せず画一的な1st line治療を選択することは簡便であるが、免疫グロブリン製剤の追加投与が増え医療経済的に不利益となり得る可能性も考えていかなければならない。3rd lineの治療を要する症例やCAL合併例が少ないとなれば、その価値は高まる。今後はさらなる症例数の集積を行い、他の治療法と比較検証することが必要であると考えられる。

結 論

免疫グロブリン静注療法不応である川崎病にPSLとCsAを併用する治療法（Yahata KD Protocol）の効果を示した。

著者役割

本間一樹，富田芳江は研究の着想と企画に関わり，データを取得・分析し論文を執筆した。高野健一はデータの分析と論文の校閲に貢献した。長嶺伸治，天本正乃はデータの取得に協力した。著者全員は論文の最終稿を承認した。

利益相反

発表内容に関連し，開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群：自験例50例の臨床的観察. アレルギー 1967；16：178-222.
- 2) Hara T, Yamamura K, Sakai Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. Clin Transl Immunology 2021；10：1284.
- 3) 三浦 大, 鮎澤 衛, 伊藤秀一, 他. 日本小児循環器学会川崎病急性期治療のガイドライン2020年改訂版. J Pediatric Cardiol Card Surg 2020；36：1-29.
- 4) 特定非営利活動法人川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ. 第26回川崎病全国調査成績, 2021.
- 5) 日本小児腎臓病学会（監修）. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 2020.
- 6) 平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会（編）. 造血幹細胞移植ガイドライン：再生不良性貧血（小児）第3版. 日本造血幹細胞移植学会, 2018.
- 7) 日本川崎病学会（編）. 川崎病診断の手引きガイドブック. 診断と治療社, 2020.
- 8) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006；113：2606-2612.
- 9) Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 2006；149：237-240.
- 10) 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 2020年改訂版川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン, 2020.
- 11) Wang W, Lou J, Zhong R et al. The roles of Ca²⁺/NFAT signaling genes in Kawasaki disease: single-and multiple-risk genetic variants. Sci Rep 2014；4：5208.
- 12) Xie X, Shi X, Liu M. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. Pediatr Cardiol 2018；39：207-225.
- 13) 高橋信弘. シクロスポリンの作用機序. 高木 弘（編）. シクロスポリンの実際. 国際医学出版, 1996：35-54.
- 14) 打田和治. シクロスポリンの薬物動態とTDM. 高木 弘（編）. シクロスポリンの実際. 国際医学出版, 1996：17-32.
- 15) Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-κB and the glucocorticoid receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1994；91：752-756.
- 16) 大島久二, 田中郁子. ステロイドの抗炎症作用. 日臨 2008；66：77-82.
- 17) Kronbach T, Fischer V, Meyer UA. Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. Clin Pharmacol Ther 1988；43：630-635.
- 18) 飯島一誠. ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン療法. 小児内科 2007；39：922-924.
- 19) 赤荻 淳, 山田秀裕. シクロスポリンとタクロリムスの免疫学的作用機序. 医学のあゆみ 2004；210：1044-1049.

[原 著]

新生児・乳児・幼児におけるフェノバルビタール静注製剤から散剤へ切り替えた際の血中濃度低下について

岡本 剛, 寺田圭奈恵, 古谷絵菜里, 小林恵美子

東京女子医科大学附属八千代医療センター薬剤部

Decrease in serum concentration of phenobarbital after switching from intravenous phenobarbital to powder in neonates, infants, and young children

Go Okamoto, Kanae Terada, Emari Furuya and Emiko Kobayashi

Department of pharmacy, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center

要旨

フェノバルビタール (PB) の生物学的利用率 (f) は成人で100%とされているが, 新生児, 乳児, 幼児でPB静注から散剤へ切り替えると血中PB濃度が低下する症例が散見された。そこで, PB静注から散剤へ切り替えた際の血中PB濃度の変化を調査した。2015年4月から2020年5月にPB静注から散剤へ切り替え, 薬物治療モニタリング (TDM) を実施した患児8名を対象とした。PB静注時の血中PB濃度から薬物動態パラメータを算出し, PB散剤へ切り替え後の定常状態における予測血中PB濃度 (予測値) と実測値を比較したところ, 実測値/予測値は中央値 (範囲) で0.45 (0.17-0.92) であった。この主な要因として新生児, 乳児, 幼児の低いf, 成長に伴うクリアランス亢進が考えられ, PB静注から散剤へ切り替える際は慎重なTDMが必要である。

キーワード: 薬物治療モニタリング, 生物学的利用率, 剤形

緒 言

フェノバルビタール (PB) は1912年に創成され¹⁾, 現在でも使用されている抗てんかん薬である。日本では2008年12月からPB静注製剤が臨床で使用可能となり, 新生児けいれんの適応を有する唯一の薬剤である。PBは有効性と安全性を確保するために薬物治療モニタリング (TDM) の実施が推奨されており, 血中PB濃度の有効治療域は10-40 $\mu\text{g/mL}$ とされている²⁾。PBには多くの剤形が存在し, 錠剤, 散剤, 坐剤, エリキシル剤, 注射剤 (皮下または筋肉内注射用), 静注製剤がある。新生児, 乳児, 幼児においては急性期では静注製剤, 坐剤を, 維持期では散剤, エリキシル剤が主に使用され, 病態の

変化に合わせて適切な剤形が選択される。成人ではPBの生物学的利用率 (f) はおおよそ100%とされており^{3,4)}, 静注製剤から散剤へ切り替える際は同量で継続するのが一般的である。新生児, 乳児, 幼児においては静注製剤から散剤へ切り替える際の明確な基準がなく, 実地臨床では同量で継続することが多い。しかし, 新生児におけるPBのfは低いとする報告があり^{5,6)}, 当院においてもPB静注から散剤へ切り替えた際に血中PB濃度が低下した症例を経験した。これまで, PB静注時とPB内服時について母集団薬物動態 (PPK) 解析で比較した報告はあるが^{5,7)}, 治療経過中の剤形変更に伴う血中PB濃度変化に関する報告はわれわれの知る限りでは見られない。本研究は新生児, 乳児, 幼児におけるPB静注製剤から散剤へ切り替えた際の血中PB濃度変化について調査した。

対象と方法

1. 対象患者

2015年4月から2020年5月にPB静注製剤からPB散剤へ切り替え, TDMを実施した新生児, 乳児, 幼児の患者とした。さらに, 以下の基準に該当した患者は除外した。

- ① PB静注時の薬物動態 (PK) 解析の精度を高めるため, PB静注時に測定した血中PB濃度が2点未満の患者。
- ② PB静注製剤使用前にPB散剤またはPB坐剤を継続して使用していた患者。
- ③ PB散剤投与時に定常状態での血中PB濃度測定がない患者。
- ④ 患者希望により電子カルテの閲覧を制限している患者。

通常, 定常状態とは同一用量を半減期の4-5倍時間投与した以降とされており⁸⁾, 本研究ではPB静注時の血

中PB濃度から算出した半減期の4倍時間経過後を定常状態とした。

2. 調査項目

日齢、体重、投与量、投与期間、血中PB濃度、血清アルブミン (ALB)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清クレアチニン (SCr)、C反応性タンパク (CRP)、原疾患について電子カルテより後方視的に調査した。PBの代謝を抑制し、クリアランス (CL) を低下させる薬剤として、メチルフェニデート、バルプロ酸ナトリウム (VPA)、スチリベンツールが併用注意に指定されており⁹⁾、併用について調査した。また、胃内pHが高い状態では弱酸性薬剤であるPBのfは低下すると考えられており¹⁰⁾、胃内pHを上昇させる胃酸分泌抑制薬の併用を調査した。

3. 血中PB濃度測定

測定方法は化学発光免疫測定法を使用し、測定機器はARCHITECT[®]アナライザー i2000 SR (アボットジャパン株式会社) を使用した。

4. PKパラメータ、予測血中PB濃度、CL/fの算出

PB静注時に測定した2点以上の血中PB濃度から、ベジアン法を用いてPKパラメータを算出した。得られたPKパラメータよりf=100%としてPB散剤投与時の定常状態 (PB散剤定常状態) における予測血中PB濃度 (予測値) を算出し、実測値と比較することで血中PB濃度の変化を評価した。PK解析はBMs-Pod version 8.06 (<https://bmspod.web.fc2.com/>) を使用した。次に、PBは定常状態では血中PB濃度の変動がほとんどないため、どの時点でもTDMが可能とされている^{2,11)}。そのため、PB散剤定常状態時におけるCL/fを式1から算出した。

$$CL/f = \frac{\text{PB散剤投与量}}{\text{散剤定常状態時の血中PB濃度} \times \text{投与間隔}} \quad (\text{式1})$$

5. CLおよび実測値/予測値と日齢、体重、および臨床検査値との関係

CLおよび実測値/予測値とPB静注開始時の日齢、体重および臨床検査値について各々の相関性を確認した。臨床検査値についてはPB静注開始時とPB散剤定常状態時で有意差を認めた項目を対象とした。また、有意な相関性を認めた2値について、線形近似および累乗近似を用いて回帰式を求め、決定係数 (R²) が高いほうを選択した。

6. 統計処理

連続変数の2群間以上の比較にはWilcoxonの順位和

検定を、2値の相関関係の評価にはSpearmanの相関係数を用いた。有意水準はP<0.05とした。解析には統計ソフトEZR version 1.37を使用した。また、線形近似はMicrosoft Excel[®] for Microsoft 365を、累乗近似はPython 3.8.8を使用した。

7. 倫理的配慮

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認 (承認番号: 5798) を得て実施した。

結果

PB静注製剤からPB散剤へ切り替え、TDMを実施した小児患者は37名であり、除外基準に該当した患者29名を除いた8名の患者を対象とした (図1)。PB静注開始時の患者背景を表1に示す。日齢および体重の中央値 (範囲) はそれぞれ178日 (9-851日)、6.8 kg (2.8-11.3 kg) であった。PBは全例においてけいれん治療に使用されており、原疾患としては細菌性髄膜炎4例、急性脳症2例、急性硬膜下血腫1例、Gaucher病1例であった。PB静注時にCLを低下させる薬剤としてVPAを1例が使用していた。

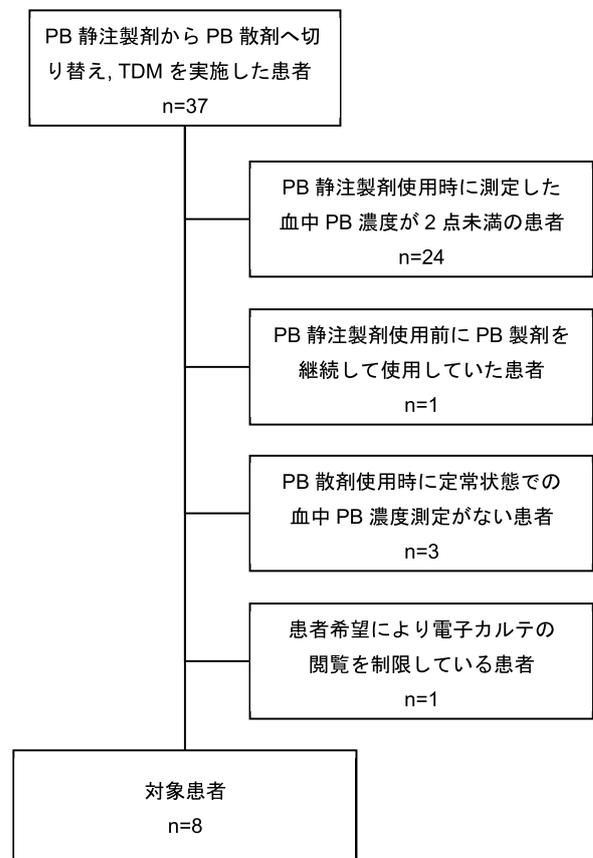


図1 対象患者抽出フロー

PB: フェノバルビタール, TDM: 薬物治療モニタリング

PB静注時の投与量, 血中PB濃度, 推定PKパラメータを表2に示す. PB静注負荷投与量の中央値(範囲)は20.1 mg/kg/回 (17.7-22.2 mg/kg/回)で, PB静注時の血中PB濃度は14.2-34.8 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で推移していた. PB静注時の血中PB濃度から算出したPKパラメータについて, CLおよび半減期 ($t_{1/2}$)の中央値(範囲)はそれぞれ9.33 mL/h/kg (7.35-11.13 mL/h/kg), 58.3 h (45.9-105.8 h)であった.

PB散剤定常状態時の投与量, 投与日数, 実測値/予測値, CL/f, 胃酸分泌抑制薬, 投与経路を表3に示

す. 症例2ではPB散剤5.6 mg/kg/日を4日間, 続いて6.7 mg/kg/日を4日間投与し, 血中PB濃度が散剤開始5日目で11.3 $\mu\text{g/mL}$, 8日目で13.7 $\mu\text{g/mL}$ であり, 増量割合が1.2倍で軽微であること, 増量割合と血中PB濃度上昇率が一致していたことから8日目を定常状態として扱った. PB散剤定常状態時における実測値の中央値(範囲)は20.6 $\mu\text{g/mL}$ (10.0-31.2 $\mu\text{g/mL}$)であり, 実測値/予測値の中央値(範囲)は0.45 (0.17-0.92)であった. PB散剤使用時に胃酸分泌抑制薬であるファモチジンを4名が併用し, 同じ4名が経管投与であった. また,

表1 PB静注開始時の患者背景

症例	日齢 (日)	体重 (kg)	ALB (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	SCr (mg/dL)	CRP (mg/dL)	痙攣の原疾患	PB投与中に併用した抗てんかん薬
1	744	11.3	2.6	99	22	0.28	0.51	急性脳症	MDZ, THP, F-PHT
2	804	9.0	3.6	61	48	0.19	0.12	Gaucher病	MDZ, LEV, VPA
3	26	3.6	1.4	85	38	0.42	10.18	細菌性髄膜炎	MDZ, F-PHT
4	851	10.0	3	251	794	2.52	1.67	急性脳症	THP, LEV, CZP
5	262	7.6	2.2	43	14	0.28	5.83	急性硬膜下血腫	MDZ, DZP
6	26	3.3	1.8	13	23	0.22	16.36	細菌性髄膜炎	MDZ
7	9	2.8	3.7	49	34	0.37	6.90	細菌性髄膜炎	MDZ, THP
8	93	6.1	2.2	141	131	0.17	20.70	細菌性髄膜炎	THP
中央値	178	6.8		73	36	0.28	6.37		

PB:フェノバルビタール, ALB:血清アルブミン値, AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ, SCr:血清クレアチニン, CRP:C反応性タンパク, MDZ:ミダゾラム, THP:チオペンタールナトリウム, F-PHT:ホスフェニトイン, LEV:レベチラセタム, DZP:ジアゼパム, VPA:バルプロ酸ナトリウム, CZP:クロナゼパム

表2 PB静注時のPB静注製剤投与量, 血中PB濃度, および血中PB濃度から推定した薬物動態パラメータ

症例	PB静注負荷投与量 ^{a)}	PB静注維持量と維持量の投与日数 ^{b)}	血中PB濃度と測定時期 ^{c)}	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	K _e (1/h)	t _{1/2} (h)
1	17.7	5.3 (1日), 8.0 (7日)	28.0 (day1), 20.7 (day2), 22.4 (day3), 29.1 (day6)	8.89	0.62	0.014	48.4
2	22.2	5.6 (2日)	28.0 (day2), 25.8 (day4)	9.68	0.64	0.015	45.9
3	20.2	9.8 (1日), 5.6 (13日)	14.2 (day2), 26.6 (day9), 29.5 (day16)	7.43	1.14	0.007	105.8
4	20.0	10.0 (1日), 7.5 (4日), 9.0 (7日)	20.2 (day1), 19.3 (day2), 21.7 (day4), 28.0 (day8), 26.5 (day11), 25.7 (day14)	11.13	0.83	0.013	51.5
5	19.7	5.3 (7日)	23.1 (day1), 21.0 (day3), 20.1 (day5)	8.98	0.79	0.011	60.7
6	18.0	7.5 (5日), 10.5 (2日)	19.4 (day1), 16.1 (day2), 19.2 (day3), 24.8 (day5), 26.1 (day7)	9.73	0.86	0.011	61.0
7	21.1	5.3 (5日), 7.7 (4日)	19.8 (day3), 23.6 (day6), 27.1 (day7), 34.8 (day10)	7.35	0.95	0.008	89.9
8	21.4	—	23.4 (day1), 21.8 (day2)	9.99	0.81	0.012	55.9
中央値	20.1	—	—	9.33	0.82	0.012	58.3

PB:フェノバルビタール, CL:クリアランス, V_{ss}:分布容積, K_e:消失速度定数, t_{1/2}:半減期
a): mg/kg/回で表記 b): mg/kg/日 (投与日数)で表記, c): $\mu\text{g/mL}$ (測定時期), PB静注開始日を day1として表記

PB散剤定常状態時におけるCL/fの中央値（範囲）は20.80 mL/h/kg (13.21-43.36 mL/h/kg)で、PB静注時のfは100%であるため、静注時のCLと比較したところ、PB散剤定常状態時のCL/fが有意に高値（ $P < 0.01$ ）を示した（図2）。

PB静注開始時とPB散剤定常状態時の臨床検査値を表4に示す。ALB, AST, ALT, SCrには有意差を認めなかったが、CRPはPB静注開始時のほうが有意に高値であった（ $P < 0.01$ ）。次に、静注時のCLおよび実測値/予測値と静注開始時の日齢、体重およびCRPとの相関性を表5に示す。CLと日齢および体重の相関係数はそ

れぞれ0.97（ $P < 0.01$ ）、0.95（ $P < 0.01$ ）であり、実測値/予測値と日齢および体重の相関係数はそれぞれ0.99（ $P < 0.01$ ）、0.93（ $P < 0.01$ ）と有意な正の相関性を認めた。一方、CRPとCLおよび実測値/予測値との相関係数はそれぞれ-0.67（ $P = 0.083$ ）、-0.71（ $P = 0.058$ ）であり、有意差はないが負の相関関係にある傾向が見られた。また、静注時のCLおよび実測値/予測値と日齢との回帰式では、両者とも累乗近似で R^2 が高値であり、体重との回帰式では、CLでは線形近似で、実測値/予測値では累乗近似で R^2 が高値であった（図3）。

表3 PB散剤定常状態時におけるPB散剤投与量、投与日数、血中PB濃度の実測値と予測値、CL/f、胃酸分泌抑制薬、投与経路

症例	PB散剤投与量 (mg/kg/日)	投与日数 ^{a)}	実測値 ($\mu\text{g/mL}$)	予測値 ($\mu\text{g/mL}$)	実測値/予測値	CL/f (mL/h/kg)	胃酸分泌抑制薬	投与経路
1	12.9	10	31.2	62.1	0.50	17.27	ファモチジン	経管
2 ^{b)}	6.7	8	13.7	27.0	0.51	20.26	ファモチジン	経管
3	11.6	26	22.6	76.7	0.29	21.34	ファモチジン	経管
4	8.9	16	28.1	30.6	0.92	13.21	ファモチジン	経管
5	7.3	34	18.6	37.1	0.50	16.39	無	経口
6	12.5	14	12.0	49.3	0.24	43.36	無	経口
7	8.1	19	10.0	60.3	0.17	33.78	無	経口
8	14.8	14	23.0	58.4	0.39	26.82	無	経口
中央値	10.2	15	20.6	53.8	0.45	20.80		

PB：フェノバルビタール、CL/f：クリアランス/生物学的利用率

a)：投与日数はPB散剤投与量を実測値測定日まで投与した日数

b)：症例2では5.6 mg/kg/日を4日間、続いて6.7 mg/kg/日を4日間投与し、血中PB濃度が5日目で11.3 $\mu\text{g/mL}$ 、8日目で13.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。増量割合が1.2倍で軽微であること、増量割合と血中PB濃度上昇率が一致していたことから、8日目を定常状態として扱った。

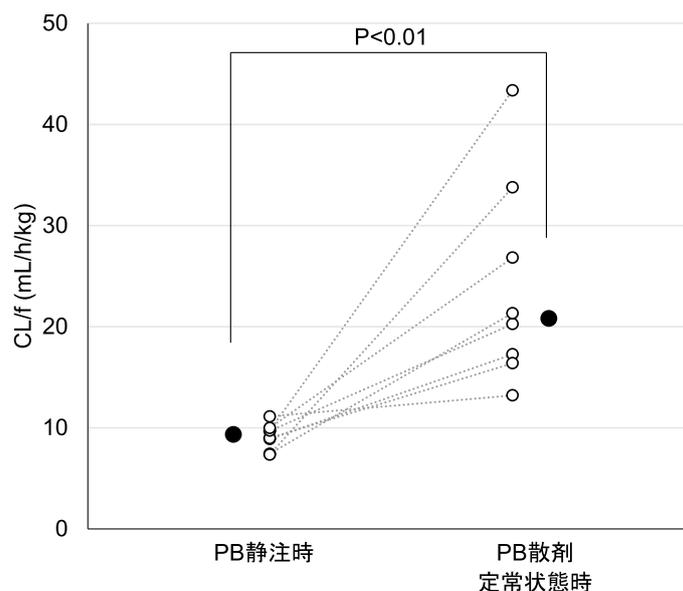


図2 PB静注時とPB散剤定常状態時のCL/fの比較

Wilcoxonの順位和検定, ●：中央値, ○：個々の値

PB：フェノバルビタール、CL/f：クリアランス/生物学的利用率

表4 PB静注開始時とPB散剤定常状態時における臨床検査値

臨床検査値	PB静注開始時	PB散剤定常状態時	P値
ALB (mg/dL)	2.4 (1.4-3.7)	3.5 (3.1-4.6)	0.055
AST (U/L)	73 (13-251)	41 (12-113)	0.109
ALT (U/L)	36 (14-794)	26 (9-83)	0.250
SCr (mg/dL)	0.28 (0.17-2.52)	0.21 (0.17-0.35)	0.148
CRP (mg/dL)	6.37 (0.12-20.70)	0.11 (0.03-0.29)	<0.01

中央値(範囲)で表記, Wilcoxonの順位和検定

PB: フェノバルビタール, ALB: 血清アルブミン値, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, SCr: 血清クレアチニン, CRP: C反応性タンパク

表5 PB静注時のCLおよび実測値/予測値とPB静注開始の日齢, 体重, およびCRPとの相関性

項目	CL (mL/h)	実測値/予測値
日齢	0.97 (P<0.01)	0.99 (P<0.01)
体重	0.95 (P<0.01)	0.93 (P<0.01)
CRP	-0.67 (P=0.083)	-0.71 (P=0.058)

Spearmanの相関係数(P値)で表記

PB: フェノバルビタール, CL: クリアランス, CRP: C反応性タンパク

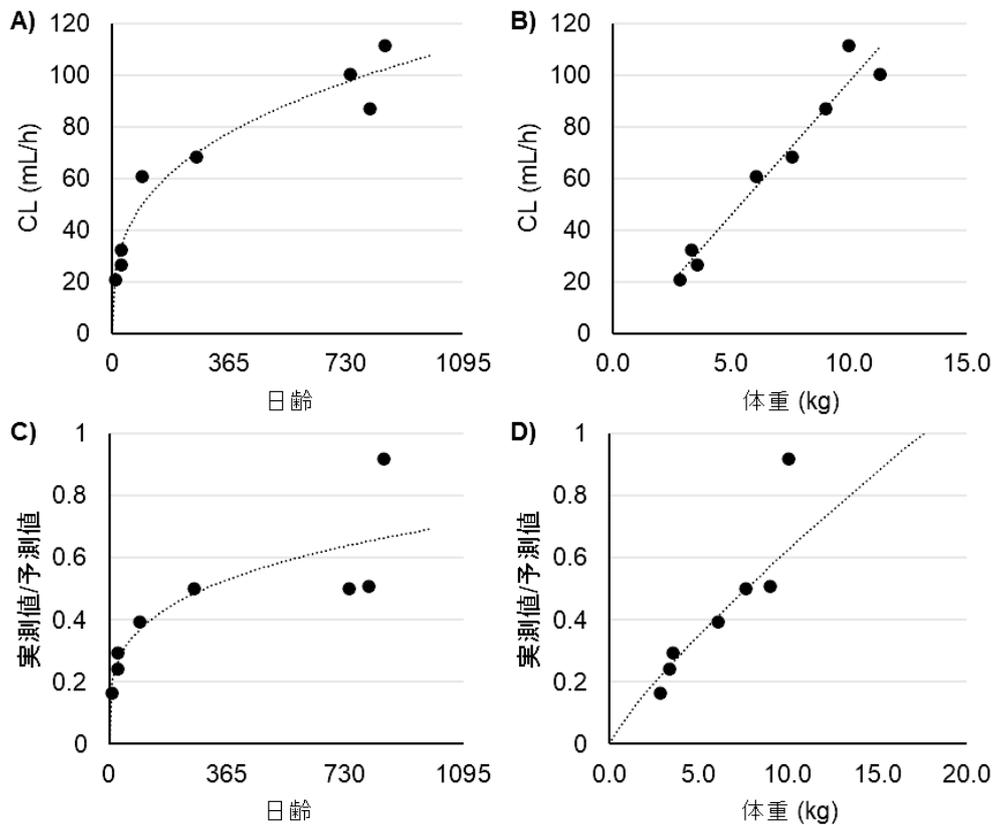


図3 静注時のCLおよび実測値/予測値と日齢および体重の回帰式

- A) : 静注時のCLと日齢, $CL=11.45 \times \text{日齢}^{0.32}$ ($R^2=0.95$)
 - B) : 静注時のCLと体重, $CL=10.35 \times \text{体重} - 6.01$ ($R^2=0.96$)
 - C) : 実測値/予測値と日齢, $\text{実測値/予測値}=0.11 \times \text{日齢}^{0.27}$ ($R^2=0.71$)
 - D) : 実測値/予測値と体重, $\text{実測値/予測値}=0.09 \times \text{体重}^{0.83}$ ($R^2=0.66$)
- CL: クリアランス

考 察

本研究ではPB静注製剤からPB散剤へ切り替える際、CL/fの上昇に伴い予測より血中PB濃度が低下する可能性が示された。その要因として主に3つの理由が考えられた。

1つ目として、成長過程における吸収の問題が示唆された。新生児の胃内pHは出生直後では中性付近のpH6-8と高く、24-48 hでpH3まで低下し、その後10日以内に再び中性に戻り、それから哺乳により胃酸分泌が促進され、2年後に成人と同程度の胃内pHになる^{10, 12)}。そのため、PBのような酸性薬剤は胃内pHが上昇している新生児ではイオン型が増加し、吸収率が低下すると考えられ、実際に平均日齢26.8日の新生児を対象に、PB静注患者と懸濁液を経口投与した患者についてPPK解析を実施した研究では、 $f=48.9\%$ と報告された⁵⁾。また、平均日齢15.8日の新生児を対象にPB坐剤投与患者と散剤投与患者についてPPK解析を実施した研究では、 $f=48.3\%$ と報告された⁶⁾。本研究では、症例3, 6, 7で実測値/予測値が0.3未満であったが、3名ともPB静注開始時の日齢が30日未満であり、これまでの報告を加味するとfの低さが要因の1つと考えられた。一方、年齢の中央値が0.28歳の新生児、乳児を対象に、PB静注患者とエリキシル剤を経口投与した患者についてPPK解析を実施した研究では、 $f=89\%$ と成人と同等の値が示された⁷⁾。この研究では、以前に報告されている新生児のfとの相違について年齢の違いによる胃酸分泌の成熟度が要因と考察されている。本研究の症例4では実測値/予測値が0.92と1に近かったが、PB静注開始時には成人の胃内pHと同程度となる2歳を過ぎており、成人と同程度の胃内pHであった可能性が高く、fが成人同様の100%付近となっていた可能性が考えられた。そして、本研究では日齢および体重と実測値/予測値との間に正の相関が認められ、その要因として日齢、体重が出生時に近いほど胃酸分泌の成熟度が低く、fが低下し、実測値/予測値の低下に繋がったと考えられた。

2つ目として、成長および病態変化に伴う代謝の変化が示唆された。新生児におけるPBのPKをまとめた総説では、22報中、14報で体重が、9報で出生後年齢がPKパラメータの共変量に組み込まれていると記されている¹³⁾。本研究では、静注時のCLと日齢および体重に正の相関性が認められ、これまでの報告と一致していた。さらに、PBの $t_{1/2}$ は出生後10日では平均114 h、11-30日では平均73.2 h、31-70日では平均41.2 hと新生児から乳児にかけて急速に代謝能が亢進し、そこから小児期まで $t_{1/2}$ は平均37 hとなり、成人までに $t_{1/2}$ が73-139 hへ徐々に延長することが判明している²⁾。そのため日齢が低い新生児、乳児では投与期間中にも進んでいる成長に伴いCLが亢進するため、日齢が低いほど実測値/予測値が低値を示したと考えられた。一方、PBは主にシト

クロムP450 (CYP) 2C9により代謝され、CYP2C19、CYP2E1も関与している^{14, 15)}。CYP2C19は炎症反応が高い状態で、その代謝活性の低下が報告されており¹⁶⁾、新生児を対象にPBのPPK解析を実施した研究で、17例中1例で血中PB濃度のピーク値がモデルの予想と乖離しており、CRPが10 mg/dLであったことから炎症によるCYPの活性低下が生じ、CL低下を招いたと考察されている¹⁷⁾。本研究では有意差はないものの静注開始時のCRPと静注時のCLが負の相関関係にある傾向が見られたこと、静注時と比較しPB散剤定常状態時のCRPが有意に低値であったことから、代謝活性が改善し実測値/予測値の低下に一部寄与した可能性が考えられた。

3つ目として、散剤投与時の量的損失が示唆された。散剤とエリキシル剤の血中PB濃度/PB投与量 (C/D) を比較した報告では、散剤のC/Dは平均値3.6 kg・day/Lであったが、エリキシル剤では平均値5.7 kg・day/Lと有意に高値であり、散剤分包時および溶解時の量的損失、チューブへの付着が理由と推察されている¹⁸⁾。一方で散剤とエリキシル剤のC/Dに差がなかったとする報告もあり¹⁹⁾、剤形による損失の違いは明確になっていない。しかし、実地臨床においては重要な視点であり、本研究での内服は散剤のみであったことから、エリキシル剤を含めた詳細な検討が必要と考えられた。

以上より、静注製剤から散剤に切り替える際に、胃酸分泌の未熟による低いfと成長に伴うクリアランスの亢進によりCL/fが上昇し、さらに炎症反応改善によるCLの改善、量的損失などの要因が複合して実測値/予測値の低下を生じたと考えられた。そして、実測値/予測値の個人差は胃酸分泌や代謝の成熟度の差が影響していると考えられた。したがって、新生児、乳児、幼児でPB静注製剤からPB散剤へ切り替える際は、剤形変更と成長に伴うCL/fの変化を念頭におき、通常より頻回にTDMを実施して投与量を調節する必要があると考えられた。

本研究の限界として、患者数が少なく後方的な検討であり、さらに日齢に偏りがある点が挙げられる。次に、CL/fはfの低下またはCLの上昇により値が上昇するが、本研究ではCL/f上昇に対するfとCLの寄与度は明確にできていない。次に、実測値/予測値に対するVPA、フェモチジン、経管投与の影響について、明らかな影響は見られなかったが、症例数が少ないため統計解析は実施できていない。また、量的損失についてはエリキシル剤により除外できる可能性があるが、エリキシル剤での検討は実施できていない。今後、より多くの症例を対象にPBを静注から内服に変更した際の血中PB濃度変化を検討することで、より安全で適正なPBの使用に繋がると考える。

結 論

新生児・乳児・幼児においてPB静注製剤からPB散剤へ切り替える際は、予測より血中PB濃度が低下する可能性があり、慎重なTDMが必要である。

著者役割

岡本 剛は、論文の構想、デザイン、データ収集、データ解析を行い、論文を作成した。寺田圭奈恵、古谷絵菜里、小林恵美子は、データの分析と解釈、および論文全体の批判的校閲に関与した。全著者は論文の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。

引用文献

- 1) Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. Munch Med Wochenschr 1912 ; 59 : 1907-1909.
- 2) Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. Epilepsia 2008 ; 49 : 1239-1276.
- 3) Meyer MC, Straughn AB, Raghov G, Schary WL, Rotenberg KS. Absorption of phenobarbital from tablets and elixir. J Pharm Sci 1984 ; 73 : 485-488.
- 4) Nelson E, Powell JR, Conrad K, et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. J Clin Pharmacol 1982 ; 22 : 141-148.
- 5) Marsot A, Brevaut-Malaty V, Vialet R, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of phenobarbital in neonates and young infants, a population pharmacokinetic modelling approach. Fundam Clin Pharmacol 2014 ; 28 : 465-471.
- 6) Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, et al. Population pharmacokinetics of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants: An update. J Clin Pharm Ther 2011 ; 36 : 704-710.
- 7) Moffett BS, Weingarten MM, Galati M, et al. Phenobarbital population pharmacokinetics across the pediatric age spectrum. Epilepsia 2018 ; 59 : 1327-1333.
- 8) 日本TDM学会 抗てんかん薬TDM標準化ガイドライン策定委員. 抗てんかん薬TDM標準化ガイドライン (STATEMENT) 2017 Version 1.0. TDM研究 2017 ; 34 : 67-95.
- 9) ノーベルファーマ株式会社. ノーベルパール[®]静注用 250mg インタビューフォーム 第12版 2023年1月改訂.
- 10) Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. J Pediatr Pharmacol Ther 2014 ; 19 : 262-276.
- 11) Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. Am J Health Syst Pharm 2019 ; 76 : 1472-1480.
- 12) Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. Br J Clin Pharmacol 2015 ; 79 : 395-404.
- 13) Šíma M, Michaličková D, Slanař O. What is the Best Predictor of Phenobarbital Pharmacokinetics to Use for Initial Dosing in Neonates? Pharmaceutics 2021 ; 13 : 301.
- 14) Methaneethorn J, Leelakanok N. Pharmacokinetic variability of phenobarbital: a systematic review of population pharmacokinetic analysis. Eur J Clin Pharmacol 2021 ; 77 : 291-309.
- 15) Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics. Curr Pediatr Rev 2016 ; 12 : 48-54.
- 16) Lenoir C, Rodieux F, Desmeules JA, Rollason V, Samer CF. Impact of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Pediatrics: A Systematic Review. Clin Pharmacokinet 2021 ; 60 : 1537-1555.
- 17) Völler S, Flint RB, Stolk LM, et al. Model-based clinical dose optimization for phenobarbital in neonates: An illustration of the importance of data sharing and external validation. Eur J Pharm Sci 2017 ; 109S : S90-S97.
- 18) 常盤智穂子, 中島 勝. フェノバルビタールを散剤からエリキシル剤に変更後, 血中濃度が高値となった1例. 日小児臨床薬理学会誌 2018 ; 31 : 50-53.
- 19) Shiraiishi C, Matsuda H, Ogura T, Iwamoto T. Factors affecting serum phenobarbital concentration changes in pediatric patients receiving elixir and powder formulations. J Pharm Health Care Sci 2021 ; 7 : 7.

[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 (第2報) —小児における服薬に関するアンケート結果と官能検査—

安永 顕子, 佐古 有紀, 吉川 明良, 河瀬 志保

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

A study on improving medication compliance with DECADRON® elixir (part2) :
results of questionnaire on medication in children and taste test

Akiko Yasunaga, Yuki Sako, Akiyoshi Kikkawa and Shiho Kawase

Department of Pharmacy, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

要旨

前報において、官能検査の結果をもとにデキサメタゾンエリキシル (デカドロン®エリキシル) の情報提供書を作成し、同時に小児の服用状況を確認するためにアンケートを実施したことを報告した。しかし、回答数が少なく十分な結論に至らなかった。今回32名の回答をもとに、情報提供書の改訂を目的に2回目の官能検査を実施した。その結果、新たにチョコレートソース、イオン飲料などが服薬を助ける食品・飲料であることがわかった。水での希釈はあまり服用率を改善しない。強い甘みが苦手な場合、冷やして飲むと甘さが抑えられ後味の苦味も薄くなる。ハチミツは、入れすぎるとかえって飲みにくいので少量加えるとよく、服用量をあまり増やさず味をマスキングできる。液剤の味マスキング情報は少ないが、今回のような方法で情報提供書を作成すれば患者指導に貢献できるツールを作成できると考える。

キーワード：服薬拒否、服薬補助食品、デキサメタゾンエリキシル

緒 言

小児の薬物治療において患児が内服を拒否することは多く、どのようにして内服させるかは大きな課題である。デキサメタゾンエリキシル (デカドロン®エリキシル) は小児適応があり気管支喘息や喘息性気管支炎等に汎用されている薬剤であるが、拒薬する患児は多く、また服薬方法の指導においてもあまり情報がなかったため、前報において、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 (以下当院) では、混合す

ることで服薬アドヒアランスを向上させる可能性のある食品・飲料について職員等で官能検査を行い、飲みやすくなると考えられた食品・飲料についての情報提供書を作成した。同時に小児に適した服薬補助食品の情報を得ることを目的にインターネットでアンケートを行い分析した¹⁾。この度、情報提供書の改訂を目的にアンケートの解析および追加の官能検査を行ったので報告する。

対象と方法

1. アンケート

患者背景を知るために2022年2月～2023年6月に、デキサメタゾンエリキシルを当院小児科で院内処方された患者の年齢、主病名、処方内容について診療録より後方視的に調査した。

また、前報のとおり、デキサメタゾンエリキシルに混ぜると飲みやすくなると評価した食品・飲料9品目 (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) を記載した情報提供書を作成した。製造販売元に問い合わせた結果、冷やすもしくは水で薄めると服用しやすくなるとのコメントがあったため服用方法として併記した (図1)。この情報提供書を、2022年2月～2023年6月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に配布した。配布は、投薬窓口にて服薬指導する薬剤師が、デキサメタゾンエリキシルの服用経験がない、もしくは服用できなかったことがあるなど服薬サポートの必要性があると判断した場合に行った。その際、同一紙面にQRコードを記載してインターネット上で無記名のアンケートを実施した。設問は①から順番に回答していく形式にし、

①デキサメタゾンエリキシルを処方されたお子さんの年齢についてお答えください、②デキサメタゾンエリキシルをそのまま飲みましたか？(回答方法は「そのまま飲めた」と「飲めなかった」の2択)、③どうしたら飲みましたか？(回答方法は「お口直しをした」「食品・飲料に混ぜた」「その他(自由記載)」の3択)、④試してみても飲めなかったものをお答えください。(情報提供書に記載した食品・飲料9品目と水とその他(自由記載)より選択方式で複数回答

可)、⑤飲めなかった理由はなぜだと思いますか？(「味」「におい」「量が多い」「わからない」「その他(自由記載)」より選択方式で複数回答可)、⑥何と混ぜたら飲みましたか？(情報提供書に記載した食品・飲料9品目と水とその他(自由記載)より選択方式で複数回答可)、⑦なぜそれを試しましたか？(「扱いやすい」「入手しやすい」「お子さんが好きだから」「理由はない」「その他(自由記載)」から選択方式で複数回答可)、とした(図2)。年齢別の

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

QR
コード

アンケート用QRコード

図1 改訂前のデキサメタゾンエリキシルの服用方法に関する情報提供書

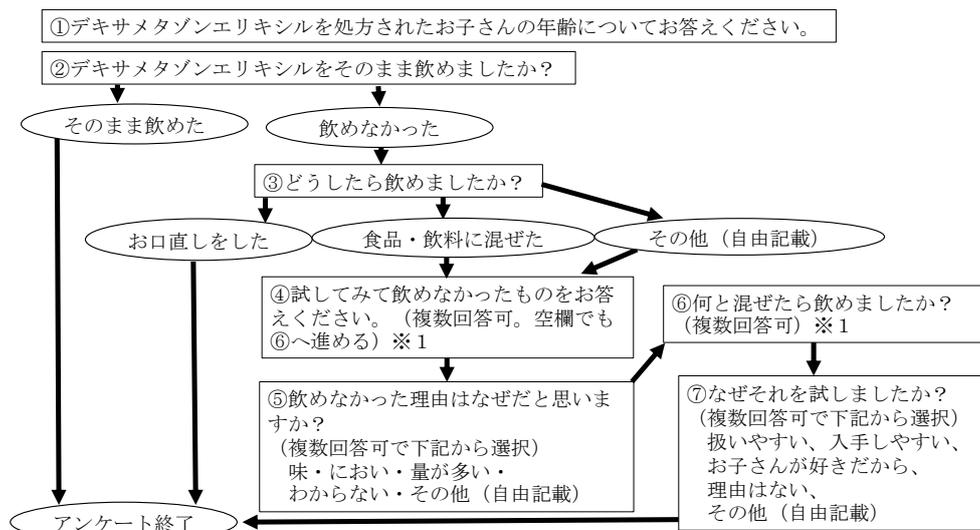


図2 デキサメタゾンエリキシル内服に関するアンケート

※1:水、ピーチネクター、ハチミツ(1歳以上に限る)、イチゴジャム、キャラメルソース、練乳、ココア、バニラアイス、チョコアイス、きざんだバナナに混ぜる、その他(自由記載)より選択。

服薬状況を調べる目的で①～③を、実際に服薬補助に使用された食品・飲料について情報収集する目的で④～⑦を設定した。アンケートは回答者に対して文書で趣旨を説明し、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。

2. デキサメタゾンエリキシルの官能検査

アンケートの集計・分析をした結果に基づき、情報提供書の改訂を目的として新たに11品目（デキサメタゾンエリキシル、デキサメタゾンエリキシルの冷蔵品、水で1.5倍希釈、水で2倍希釈、食パン、麦茶、緑茶、カルピス®、アクエリアス®, チョコレートソース、ハチミツ）の官能検査を実施した。検査品目の選定理由は、デキサメタゾンエリキシルは前報で官能検査を行っておらず、食品・飲料との混合によって本当に服用性が上がっているか確認ができていなかったため、冷蔵品と水は製造販売元からの情報による記載で官能検査を行っていなかったために実施することとした。そして、家庭ですぐに用意ができる食品・飲料の記載を増やすことにより選択肢を広げる目的で食パン・麦茶・緑茶を、アンケート結果を参考に、乳製品飲料（カルピス®）・イオン飲料（アクエリアス®）・チョコレートソースを実施することにした。ハチミツは前回結果の確認のため行った。

デキサメタゾンエリキシルは常温で保管したものをを用いたが、デキサメタゾンエリキシル冷蔵品の官能検査のみ家庭用冷蔵庫で24時間冷やしたものを使用した。

方法は前回と同様とし、食品・飲料とデキサメタゾンエリキシルを1:1（水は1:2も設定）で混合し、当院薬剤師9名（30歳台3名、40歳台3名、50歳台3名）を被験者として、1名ずつ実施した。液体はティースプーンにスポイトで1～2滴たらし、固形はティースプーン1杯分を口に含んだ後で嚥下した。試料と試料の間には採点と味の感想を記入する時間を設け、記入が終了してから次の検査を実施した。

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。点数以外にも味の感想を求めた。

「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、9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・飲料と評価した。

官能検査の結果は、統計解析ソフトStatcel3を用いてKruskal-Wallis検定を行い、試料間で飲みやすさに差があるかどうかを確認した。多重検定はSteel法で行い、デキサメタゾンエリキシルと各食品・飲料とを比較した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

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

1. アンケート

調査期間に当院小児科院内処方デキサメタゾンエリキシルを処方された患者は、1923名（0～14歳）で1～4歳の幼児期の患者が全体の72%を占め多いことがわかった（表1）。1884件（98%）が小児救急診療（17時半から翌朝8時半の夜間もしくは土・日・祝日）の処方、39件（2%）が開院日の処方であった。疾患の内訳は、小児喘息性気管支炎やクループ性気管支炎等の呼吸器系疾患が1748名（91%）、蕁麻疹などのアレルギー症状が75名（4%）、その他100名（5%）であった。1回服用量は0.5～25 mLと幅があったが、95.6%は10 mL以下であった。また、1回量として多いのは5 mLと10 mLであった（図3）。

情報提供書は、1446名に配布し、32名（2.2%）から回答があった。年齢の内訳は0～5歳と7歳であった。14名（43.7%）はそのまま飲んでいた。そのままでは飲めなかった18名は、「どうしたら飲めましたか?」に対し「食品・飲料に混ぜた」と回答した人が15名（46.9%）で、1～5歳と7歳の患児で選択されていた。「お口直しをした」が2名（6.3%）、「スポイトを使用した」が1名（3.1%）であった（表2）。「食品・飲料に混ぜた」と回答した15名のうち、試した食品・飲料が1品目で飲めた人が6名、2品目が7名、3品目が1名、4品目が1名であった。

「食品・飲料に混ぜた」と回答した15名のうち、12名は情報提供書に記載のある食品・飲料を試していた。情報提供書に記載した食品・飲料のうち一番試されていたのは水で、10名が試みて2名が飲めた。さらに氷を追加して飲めた人が1名いた。他に飲めていたのは、練乳、チョコアイス、ココアが1名ずつであった。ハチミツを試した人は2名いたが、いずれも多量のハチミツを入れすぎて飲めなかったと回答した。その他、バニラアイス、ココアが1名ずつ飲めなかったと回答した。

情報提供書にない食品・飲料で飲めたのが、ピルクル®・ヨーグルト・ヤクルト®・ブドウゼリー・ファンタ®グレープ・お薬飲めたね®チョコ・ピーチゼリー・アクアライト®（乳児用イオン飲料）・チョコソース・メイプルシロップで、飲めなかったのが野菜ジュースであった。

飲めなかった理由は味が13名、薬の量が4名、においが2名、ハチミツを入れすぎたことが2名、わからないが3名だった。

「食品・飲料と混ぜた」人がなぜそれを試したのかは、「子どもが好きだから」が6名、「扱いやすいから」が6名、「入手しやすいから」が5名であった。その他として「情報提供書に書いてあったので」との記載が2件、「薬と味が似ているのではないかって思ってブドウゼリーを選んだ」や「情報提供書のハチミツが家になかったのでメイプルシロップを使用した」があった。

表1 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年齢

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8~14歳	総数
人数(人)	190	445	354	328	262	147	79	49	69	1923
割合(%)	9.9	23.1	18.4	17.1	13.6	7.6	4.1	2.6	3.6	100

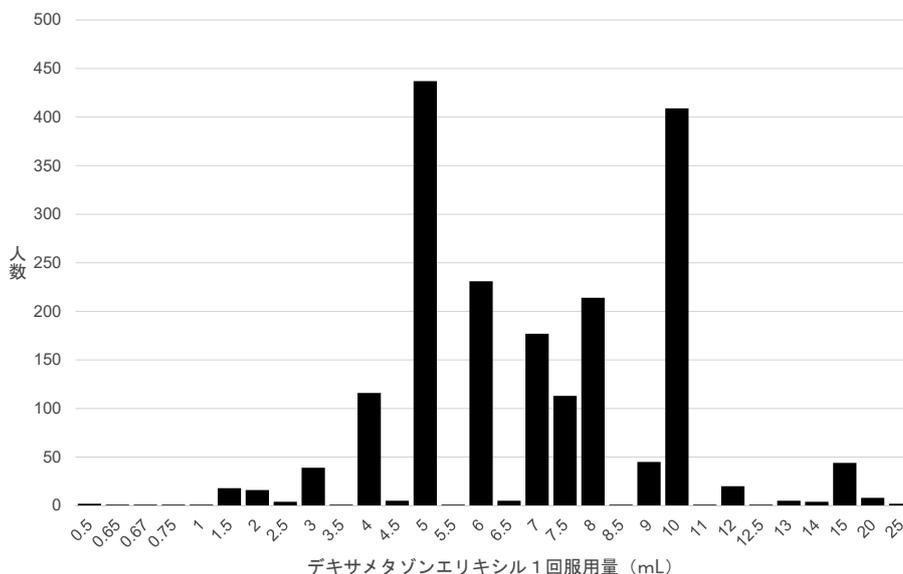


図3 院内処方デキサメタゾンエリキシルを処方された患者の1回服用量

表2 アンケートの年齢別回答人数と服用方法の内訳 (人数)

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	総数 (割合)
回答者	1	7	6	5	2	7	0	4	32 (100%)
そのまま飲めた	1	4	1	2	1	4		1	14 (43.7%)
食品・飲料に混ぜた		3	5	1	1	2		3	15 (46.9%)
お口直しをした				1		1			2 (6.3%)
スポイトで飲めた				1					1 (3.1%)

2. デキサメタゾンエリキシルの官能検査

官能検査による飲みやすさを示す平均値は図4のとおりであった。

デキサメタゾンエリキシルは平均値1.33点で「飲みやすい」の基準の2点に届かなかった。感想としては、「ねっとり甘い」「後味が苦い」「後味が残る」「チェリーのおいがる」「大人は飲みやすいけど子どもが飲めるかは疑問な味だ」等があった。

デキサメタゾンエリキシルを冷やしたものは平均値が1.11点で、常温で飲んだ場合よりも評価が下がった。「常温よりも苦味が出る」「ねっとりした甘味が薄まりさらとする」「後味は残りにくくなる」などの感想があった。

水で薄める方法については、2倍希釈が平均値1.89

点、1.5倍希釈が平均値1.56点と、薄めたほうが評価はよかったが、2点以下だった。「薄めると苦味がでるので薄めないほうがよい」という意見もみられた。

チョコレートソースの平均値2.44点、ハチミツ2.44点、アクエリアス®2.11点であり、これらは2点以上であった。チョコレートソースは「味は一番カバーされる」「混ざりにくく見た目が悪い」など、ハチミツは「デカドロン®の苦味がうまくカバーできている」「1:1では量が多く独特な風味が気になる」など、アクエリアス®は「酸味とのバランスがちょうどよい」「うまくカバーされて飲みやすい」などの感想があった。

カルピス®は1.78点だった。カルピス原液で検査を行ったが「普通に飲むぐらいに薄めたほうがよかったの

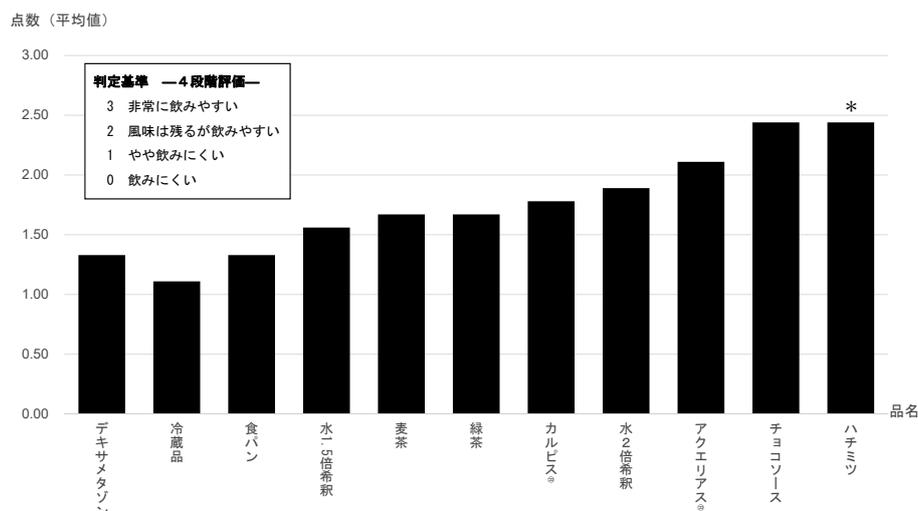


図4 飲みやすさを示す官能検査結果（平均値）

品名のデキサメタゾンはデキサメタゾンエリキシル，冷蔵品はデキサメタゾンエリキシルを冷やしたもの，チョコソースはチョコレートソースを示す。

*: $p < 0.05$

ではないか」という意見があった。麦茶と緑茶は平均値1.67点であった。「うまみや風味で苦味が少し和らぐ」「麦茶の風味と合わない」「緑茶は苦味が出る」との感想があった。食パンは1.33点で改善しなかった。デキサメタゾンエリキシルの赤色に染まり「見た目が嫌」との感想や、「パンの香りと薬の香りが合わない」などがあった。

Kruskal-Wallis検定で、危険率5%で検定を行った結果、混ぜる食品・飲料のちがいに飲みやすさに差があることが確認された ($p=0.020451$)。多重検定 (Steel法) にて、デキサメタゾンエリキシルのみの場合と、他の食品・飲料とを混ぜたものを比較した結果、ハチミツは危険率5%で有意差があり飲みやすくなるとわかった。

考 察

アンケートの回収率が2.2%と低かったが、処方98%が小児救急診療受診の患者であり、当院がかりつけではない患者が多いことが一因と推測される。また、回答数が少ないため年齢別の服薬状況はわからなかった。

処方解析とアンケートの集計より、幼児期の患者を対象とし、服用量は10 mLを想定して情報提供書の記載を考えるのがよいと思われた。

成人の至適嚥下量は約20 mL程度で、個人差が大きいといわれる^{2,3)}。また、嚥下機能は口腔内容積と相関性があり、口腔内容積は身長や頭部の大きさと相関性がある⁴⁾ことから、小児の至適嚥下量は年齢によって異なり、成人よりも少ないと予測される。薬液10 mLを食品・飲料で2倍希釈すると1回量20 mLとなり1回では飲み込めない可能性が高いため、加える矯味剤は量が少なくて済むものが好ましい。服用量が多い場合は交互に口直しする方法⁵⁾も考えられるが、お口直しを選択した患者

は32名中2名と少なかった。以上をふまえ、情報提供書に食品・飲料を加える際には全体量がなるべく少なくなるよう注意を記すことにした。

デキサメタゾンエリキシルの服用性については、アンケート結果よりそのまま飲めた人は5割以下であること、そのままでは飲めなかった患者が1~7歳と幅広い年齢であったこと、官能検査で飲みやすい味の基準とした2点を下回ったことから、飲みにくい薬であることが確認できた。その飲みにくさはペパーミントおよびチェリー様という独特のにおいと強い甘みがある⁶⁾こと、デキサメタゾンは錠剤粉砕でわかるように強い苦味があり⁵⁾、また含有するエタノールも苦味と甘みがある⁷⁾ことに由来すると考えられた。また、アンケートより飲めなかった理由には、味、量、においなどが挙げられたが、これらは子どもが服薬を嫌がる原因として先行研究でも報告されている⁸⁻¹⁰⁾。また、アンケートで味が似ていると思ってブドウゼリーを選んだとの回答もみられた。そこで、情報提供書にデキサメタゾンエリキシルの味、においなどの情報を追加することにした。

前回「水などで薄めること」を提案しており、患者アンケートで水が一番試されていたが飲めた人は少なかった。そこで官能検査を実施したところ、飲みやすいとした基準値に届かなかったため、水はこの薬に用いるのは難しいことがわかった。情報提供書の水に関する記述は削除とした。

また、「冷やすこと」も提案していたが、官能検査を試みたところ点数は改善しなかった。しかし、被験者の感想より味の感じ方に変化があり、服用中の甘味と後味の苦味を抑えることがわかった。常温と冷蔵で味に変化があると記載することにした。

官能検査の結果、高評価であったのはチョコレートソースであった。カカオ由来の食品は薬の味をマスクすることが知られている¹¹⁻¹³⁾。われわれの前回検査でもチョコアイス、ココアが好評であった。今回試した製品は混ぜりにくかったので、見た目を嫌がる被験者がいたが、混ぜりやすい性状のものを選べば服用性は高いと思われる。

チョコレートソースや食パンの検査では、「見た目が嫌だ」という意見がでた。この問題を解決するには似た色味か、デキサメタゾンエリキシルの色味を邪魔しない色の液体同士での混合が望ましい。今回の検査ではアクエリアス[®]が色味もよく飲みやすいと評価された。モルヒネ塩酸塩内用液剤（オプソ[®]内用液）が、甘味成分と酸味・清涼感の成分および旨味成分を配合することでモルヒネの苦味を抑制している^{14,15)}ように、アクエリアス[®]¹⁶⁾のようなイオン飲料も甘味・酸味・塩味・旨味などを併せ持つことにより苦味をマスクするのもかもしれない。イオン飲料が甘味・酸味・塩味を併せ持つことによりプレドニゾロン粉末の苦味抑制効果があるとの報告もある¹⁷⁾。

そこで、チョコレートソースとイオン飲料を情報提供書に加えることにした。

また、アンケートより飲めなかったことが判明したため再度ハチミツを検査したが、前回と同様に高評価であり、デキサメタゾンエリキシル内服に有用であると考えられた。ただし、1:1では患者アンケートの回答にもあるように、ハチミツの味が濃いので入れすぎないように注意が必要である。よって、情報提供書のハチミツの

欄に添加量に関する注意を掲載することにした。

以上をふまえて情報提供書を改訂した（図5）。

結 論

デキサメタゾンエリキシルは服薬しにくい薬であることがわかった。保護者は患児が服用できるまで、方法を2~3回変えて工夫して服薬させている。情報提供書は参考とされていたが、現状ではサポートツールとしての有用性は十分とはいえないため改訂を行った。

そのまま服用する場合、甘味を好むか好まないかで対処方法が異なる。甘いほうがよければ常温で、苦手ならば冷やして飲むことを推奨できる。

水・緑茶・麦茶などはあまり服用性を改善しない。2倍程度の希釈が必要で量も多くなる。

ハチミツ、チョコレートソースなどが味のマスクング力があり、アクエリアス[®]などのイオン飲料も有用だと考えられた。

臨床現場で服薬方法に関する資料が必要となったため、大人での官能検査をもとに情報提供書を作成し、臨床でのアンケート結果を取り入れることで改善することができた。資料を使用することにより、薬剤師間での指導方法や指導スキルの差を少なくして、服薬指導を実施することが可能になったと思う。保護者が薬剤師に求める情報は「薬の飲み方」が最も多いとの報告があり¹⁰⁾、服薬方法の指導は薬剤師の重要な任務である。子どもたちが薬を飲む手助けができるよう今後も情報収集を行い、検討を重ねていきたいと考える。

デカドロンエリキシルを処方された方へ



- ★このお薬は「ペパーミントとチェリーのにおい」があり、甘味と少し苦味があります。
- ★常温では甘みを感じます。冷やすとすっきりとして苦味が抑えられます。
- ★そのまま飲みにくい場合は、1回分をはかりとり、下記のような食べ物に混ぜると飲みやすくなります。作り置きはせずに、飲ませる直前に混ぜてください。

《混ぜると飲みやすくなるもの》

• ココア	• チョコレートソース	• チョコアイス
• イチゴジャム	• ピーチネクター	• イオン飲料
• キャラメルソース	• バニラアイス	• 練乳

• 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。混ぜる量はちょっとで大丈夫です。）



★1回の量はなるべく少なくなるようにしてください。
広島市立舟入市民病院 薬剤科

図5 改訂したデキサメタゾンエリキシルの服用方法に関する情報提供書

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感謝いたします。

著者役割

安永顕子は、本研究の着想と企画、データ取得、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。吉川明良、佐古有紀は、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。河瀬志保は、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

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 河瀬志保, 佐古有紀, 脇本友絵, 他. 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. 日小児臨薬理会誌 2023 ; 36 : 82-86.
- 2) 尾島麻希, 館村 卓, 奥野健太郎, 野原幹司. 水分嚥下量と口蓋舌筋活動—ガムシロップを用いて—. 日摂食嚥下リハ会誌 2006 ; 10 : 12-21.
- 3) 宮岡里美, 宮岡洋三, 山田好秋. 食塊量の増減に伴う嚥下感覚の変化—お茶を用いた実験. 日摂食嚥下リハ会誌 2001 ; 5 : 25-31.
- 4) 茂木健司, 笹岡邦典, 佐々木真一, 鈴木克年, 根岸明秀. 口腔機能検査としての新しい口腔内容積測定法の検討. 北関東医 2000 ; 50 : 511-516.
- 5) 五十嵐隆. 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 : 135-136.
- 6) 日医工株式会社. 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).
- 7) 梶浦英明, 横向慶子, 大野寿彦. エタノールの味. 日味と匂会誌 1999 ; 6 : 139-144.
- 8) 石川洋一. 小児に適した剤形の必要性和小児製剤の開発. Organ Biol 2018 ; 25 : 51-55.
- 9) 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.
- 10) 金加愛海, 木村涼子, 松井優子, 松木 史. 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. 日小児臨薬理会誌 2023 ; 36 : 93-99.
- 11) 城戸克己, 南堂佑介, 福田直通, 村山恵子. 食品による医薬品の苦味マスキング効果. 第一薬大研報 2014 ; 30 : 11-18.
- 12) 武井克己. 服薬の工夫. 小児診療 2014 ; 77 : 1005-1009.
- 13) 都甲 潔, 内田享弘. 食品・医薬品の味覚修飾技術《普及版》. シーエムシー出版, 2013 : 16-21.
- 14) 住友ファーマ株式会社. オブソ®内服液5 mg / 内服液10 mg 医薬品インタビューフォーム 2022年4月改訂 (第14版).
- 15) 中村康彦. 苦味のマスキングと徐放製剤. 薬剤学 2005 ; 65 : 159-164.
- 16) The Coca-Cola Company. アクエリアス. [https://www.coca-cola.com/jp/ja/brands/aquarius (accessed 2023-12-08)]
- 17) Ishizaka T, Okada S, Tokuyama E, Mukai J, Uchida T. Suppression of Bitterness and Improvement of Palatability of Commercial Prednisolone Powder. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2008 ; 56 : 1395-1399.

[原 著]

小児初期救急施設における急性中耳炎患児への抗菌薬処方のない症例を調査する意義についての検討

藤原 央樹¹⁾, 木村 誠¹⁾, 笠井 正志²⁾, 野津 寛大³⁾, 石田 明人⁴⁾

- 1) 一般財団法人神戸市小児救急医療事業団神戸こども初期急病センター薬事グループ
- 2) 兵庫県立こども病院感染症内科
- 3) 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
- 4) 一般財団法人神戸市小児救急医療事業団神戸こども初期急病センター小児科

The significance of survey of cases without antimicrobial prescriptions for pediatric patients with acute otitis media in a pediatric primary emergency medical center

Hiroki Fujiwara¹⁾, Makoto Kimura¹⁾, Masashi Kasai²⁾, Kandai Nozu³⁾ and Akito Ishida⁴⁾

- 1) Department of Pharmacy, Kobe Children's Primary Emergency Medical Center
- 2) Department of Pediatrics Infectious Disease, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital
- 3) Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine
- 4) Department of Pediatrics, Kobe Children's Primary Emergency Medical Center

要旨

当センターは薬剤耐性対策として、内服抗菌薬処方例に対し「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」に基づく適正使用判定を行ってきた。2022年度の適正判定率は49%であった。適正判定とならなかった主な原因に、急性中耳炎軽症例への抗菌薬投与があった。急性中耳炎は重症度により治療法が異なるため、軽症と中等症以上に分け、適正使用を判定する必要がある。今回、2022年4月1日から2023年3月31日までの急性中耳炎患児を対象に、電子カルテより重症度スコアを算出し、抗菌薬処方状況と併せて調査した。対象者は184人、軽症で抗菌薬なし（適正）は93件（79%）、ありは25件（21%）、中等症以上で抗菌薬なしは31件（47%）、あり（適正）は35件（53%）であった。抗菌薬不処方例については現在モニタリングできていないにもかかわらず、中等症以上の抗菌薬不処方例は47%に上った。抗菌薬の不適正使用だけでなく「不適切不処方」への介入も取り組むべき重要な事項であると考えた。

キーワード：薬剤耐性菌、抗菌薬適正使用、休日・夜間急病診療所、小児急性中耳炎診療ガイドライン、アモキシシリン

緒 言

薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）は、世界的に深刻な健康上の脅威である。これに対し本邦では

2016年に「AMR対策アクションプラン（2016-2020）」¹⁾が策定され、経口抗菌薬使用量を減少させる等の目標が設定された。2021年におけるヒト用抗菌薬の販売量に基づく抗菌薬使用は、経口セファロスポリン系薬、経口マクロライド系薬、経口フルオロキノロン系薬いずれも2013年と比較して減少したが、目標値達成には至っておらず、継続した取り組みが必要であるとして、「AMR対策アクションプラン（2023-2027）」²⁾においても引き続き抗菌薬使用量を削減する目標が設定されている。

本邦の抗菌薬消費における92.6%が経口抗菌薬であったとする報告³⁾もあり、外来診療における抗菌薬適正使用の推進は、AMR対策に必要不可欠なものであると位置づけられる。

神戸こども初期急病センター（以下当センター）は2017年度より、小児における薬剤耐性菌対策のために、地域において感染対策と抗菌薬適正使用を推進するためのモデルを構築することを目的とする、厚労省研究班「小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究」のAMR対策事業協力機関となった。その取り組みとして、2020年度からは採用抗菌薬である経口薬のアモキシシリン（AMPC）、セファレキシリン（CEX）、クラリスロマイシン（CAM）が処方された患児全員のカルテを毎月モニタリングし、「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」⁴⁾（以下手引き）に基づいた適正使用判定を行ってきた。2020年4月から2022年3月の当センターにおける調査⁵⁾では、

抗菌薬処方率は2.2%（抗菌薬処方件数496件/来院患児数22,744人）、うちAMPCが53.4%（AMPC処方件数259件/抗菌薬処方件数496件）であり、その中で適正判定となったものは32.8%（適正件数85件/抗菌薬処方件数259件）であった。そして適正判定とならなかった主な原因のひとつに、急性中耳炎軽症患児への抗菌薬投与が挙げられた。

急性中耳炎と診断された場合、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018年版」⁶⁾（以下ガイドライン）においては重症度により治療法が異なる。重症度は鼓膜所見と臨床症状に基づくスコアにより「軽症」「中等症」「重症」に分類され、軽症例ではまず抗菌薬非投与で3日間経過観察が推奨される。一方、中等症以上であれば抗菌薬治療が推奨されている。よって、抗菌薬処方例のみをモニタリングしているだけでは十分とはいえ、抗菌薬処方がない症例についてもモニタリングは必要と考えられる。

医療施設において抗菌薬適正使用支援（以下AS）に取り組む場合、「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」⁷⁾が参考とされるが、ASの対象となる患者について、特定抗菌薬使用や血液培養陽性などの患者群が例示されており、急性中耳炎などの日常にありふれた感染症での抗菌薬非処方例といった、外来抗菌薬のASを念頭に置いた患者対象は例示されていない。また、主に外来診療における抗微生物薬の適正使用推進を目的として作成された指針として手引きがあるが、その中の抗微生物薬適正使用方法の例示には、日常にありふれた感染症での抗菌薬非処方例を含む能動的なモニタリングは明確には記載されておらず、当センターだけでなくこれを実践している施設は少ないと考えられる。

そこで今回、抗菌薬処方の有無にかかわらず、急性中耳炎と診断された患児をガイドラインに基づき重症度を判定し、急性中耳炎の重症度と抗菌薬の処方状況について調査したので報告する。

方 法

当センターは、神戸市（15歳未満人口約17万人）の一次診療を担う夜間休日診療所（平日20時から翌7時、土曜15時から翌7時、日祝9時から翌7時）である。医師はセンター職員、神戸市医師会、神戸大学医学部附属病院小児科より構成され、約100名の医師が当番で診療を行っている。

本研究は単一施設横断研究である。2022年4月1日から2023年3月31日までに当センターを受診した患児について、電子カルテを用いて「中耳炎」を文字列に含む診断名がついた患児を対象とした。ただし、受診前に他院からの抗菌薬を内服中であることが明らかな患児、またガイドラインに基づき、滲出性中耳炎、鼓膜換気チューブ留置症例、頭蓋・顔面の先天的形態異常、重大な免疫

不全、顔面神経麻痺・内耳障害などの合併症を呈する急性中耳炎、急性乳様突起炎頭蓋内合併症などがみられる急性中耳炎であることが電子カルテより明らかな患児については除外した。

対象症例について、カルテの記載内容から「ガイドラインに基づく急性中耳炎の重症度スコアの算出」（表1）と「抗菌薬処方有無の確認」を、小児感染症医2名を含む小児科医5名、薬剤師2名で行った。スコアリングの際、鼓膜所見「あり」の場合、鼓膜全体にみられると判断できる記載がない限り、部分的な所見としてスコアリングした。また、耳痛については、持続性で高度であること、耳漏については、膿汁により鼓膜の観察が不可であることが明らかでない限り、それぞれ「痛みあり」として1点、膿汁はあるが「鼓膜観察可能」として4点、と判断した。

そしてスコアリングした対象症例について、5点以下である「軽症」と6点以上である「中等症以上」に分類し、各適正件数の割合と、「軽症の場合、抗菌薬が不要である」にもかかわらず処方のある「不適切処方」の割合、「中等症以上の場合、抗菌薬投与が推奨される」にもかかわらず処方のない「不適切不処方」の割合を確認した。

本研究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、神戸こども初期急病センターおよび兵庫県立こども病院倫理委員会の承認を得た後に、病

表1 小児急性中耳炎診療ガイドライン2018年版⁶⁾に基づく急性中耳炎の重症度分類に用いる項目とスコア

項目		スコア	
年齢	24 ヶ月齢以上	0 点	
	24 ヶ月齢未満	3 点	
臨床症状	耳痛	なし	0 点
		あり	1 点
		持続的で高度	2 点
	発熱	37.5°C未満	0 点
		37.5~38.5°C未満	1 点
		38.5°C以上	2 点
啼泣・不機嫌	なし	0 点	
	あり	1 点	
鼓膜所見	鼓膜発赤	なし	0 点
		部分的	2 点
		鼓膜全体	4 点
	鼓膜膨隆	なし	0 点
		部分的	4 点
		鼓膜全体	8 点
耳漏	なし	0 点	
	あるが鼓膜観察可	4 点	
	膿汁で鼓膜観察不可	8 点	

軽症：5点以下 中等症：6~11点 重症：12点以上

院のホームページに情報を掲載し、患者情報の収集を行った (神戸こども初期急病センター承認番号: 1)。

結果

対象期間に当センターを受診した患児22,756件のうち、「中耳炎」を文字列に含む診断名がついたのは204件であった。そのうち、疑い病名、滲出性中耳炎により10件が除外となり、対象となる中耳炎診断件数は194件であった。また、前医での抗菌薬処方により、さらに

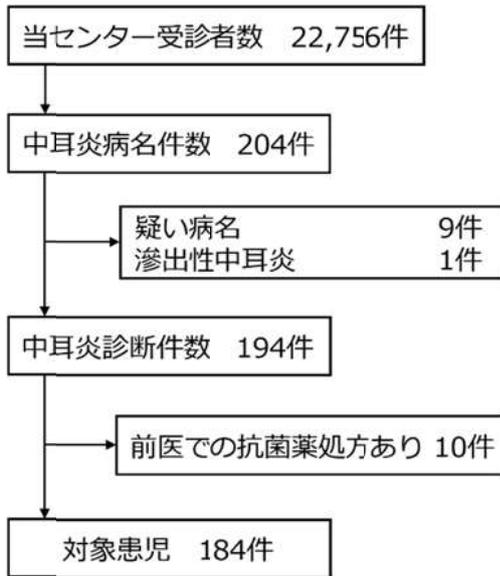


図1 対象患者と除外患者の分布

2022年度における当センター受診患者22,756件のうち、電子カルテで「中耳炎」を文字列に含む診断名がついた患者204件について、対象となった患者184件および除外となった患者20件の分布を示す。

10件が除外となり、184件が分析対象となった (図1)。病名の内訳は、急性中耳炎93件、中耳炎83件、化膿性中耳炎7件、急性血性中耳炎1件であった。また、分析対象のうち、42件が24カ月齢未満であり、鼓膜所見が11件で電子カルテに記載されていなかった。

対象患児について、重症度スコア別の抗菌薬処方動向を図2に示した。軽症例は118件、6点以上である中等症は63件、12点以上である重症は3件であった。抗菌薬処方率はスコアが上昇するに従い増加する傾向にあった。また、これを軽症と中等症以上で分類し、抗菌薬処方の有無によりガイドラインに基づく適正使用判定を反映させた結果を図3に示した。これまでモニタリングを行ってきた、抗菌薬が処方された症例は、軽症25件、中等症以上35件であった。一方、今までモニタリングを行っていない、抗菌薬が処方されていない症例は、軽症93件、中等症以上31件であった。ガイドラインにおいて、中等症以上の患児には第一選択薬としてAMPCの処方が推奨される。しかし、本研究では31件に抗菌薬が処方されていなかった。

また、適正使用判定の視点でみると、軽症例118件において抗菌薬処方がない適正件数は93件 (79%)、不適切と考えられる「抗菌薬処方あり」(不適切処方)は25件 (21%)であった。一方、中等症以上の症例66件において、不適切と考えられる「抗菌薬処方なし」(不適切不処方)は31件 (47%)、抗菌薬処方のある適正件数は35件 (53%)であった。つまり不適切な処方については、軽症での不適切処方率よりも、中等症以上での不適切不処方率の方が高いという結果であった。

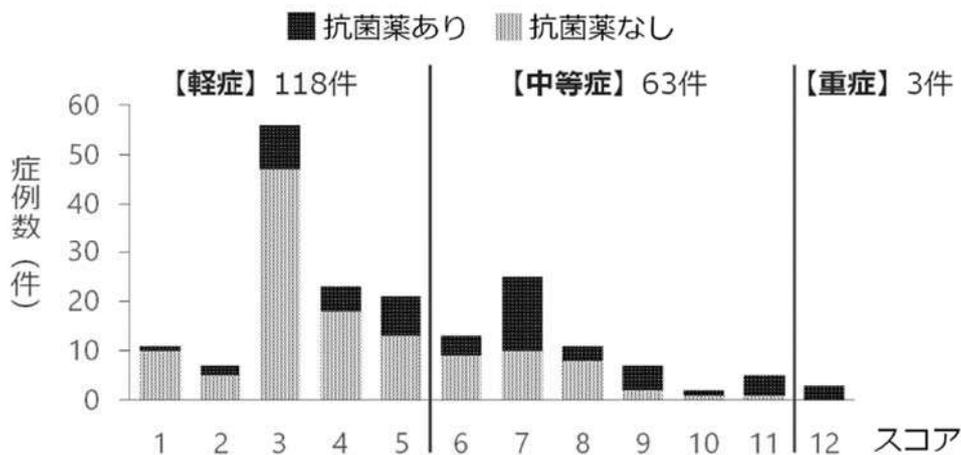


図2 スコア別抗菌薬処方動向

対象患者184件における重症度スコア別の抗菌薬処方の有無を示す。軽症例は118件、6点以上である中等症は63件、12点以上である重症は3件であり、抗菌薬処方率はスコアが上昇するに従い増加する傾向にあった。

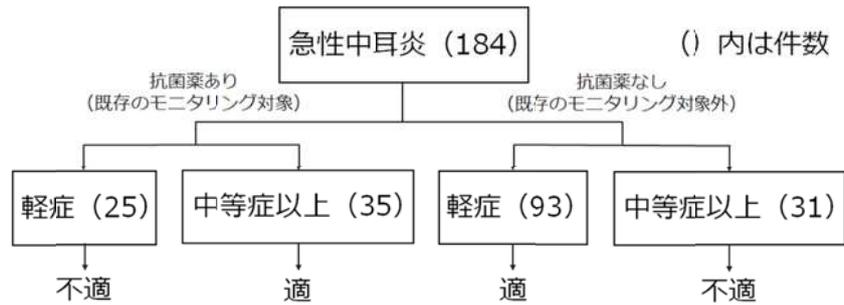


図3 抗菌薬処方の有無とガイドラインに基づく適正使用判定
対象患者184件における各軽症、中等症以上でのガイドラインに基づく適正使用判定結果を示す。これまでモニタリングを行ってきた、抗菌薬が処方された症例は、軽症25件（不適切処方）、中等症以上35件（適切）であり、モニタリングを行っていなかった、抗菌薬が処方されていない症例は、軽症93件（適切）、中等症以上31件（不適切不処方）であった。

考 察

当センターにおける2022年度1年間での急性中耳炎患者について、ガイドラインに基づく重症度スコアと経口抗菌薬の処方状況を調査した結果、対象患児184人のうち、不適切不処方は31件であり、中等症以上の患児の47%に上ることが示された。

厚生労働省から公表されている手引きにおいて、抗微生物薬の不適正使用とは、「不必要使用」と「不適切使用」があり、「不必要使用」とは、抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態、「不適切使用」とは抗微生物薬が投与されるべき病態であるが、その状況における抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態を指す、とされている⁴⁾。抗微生物薬適正使用への取り組みとして、抗微生物薬の不適正使用への介入も重要であるが、手引きでは明確となっていない不適切不処方に対する取り組みも重要である。

当センターではAMR対策への取り組みとして、2018年10月より、抗菌薬処方状況をモニタリングし、その内容等を毎月発行するニュースレターを通じて、出務する医師への啓発を行っており、その結果、内服抗菌薬の処方割合は減少した⁸⁾。しかし、抗菌薬処方例をモニタリングするこれまでの取り組みでは、不適正使用を減らす一定の効果はあるものの、「不適切不処方」に対する介入はできておらず、ASに対する取り組みは十分とはいえない。

AMRの諸問題に取り組むために策定された「AMR対策アクションプラン（2023-2027）」における目標のひとつとして、「医療、畜産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する」が掲げられている。薬剤耐性感染症の発生を最小限にとどめ、それによる疾病負荷を減らすためには、抗微生物薬の適正使用が極めて重要である。このような状況を受けて、平成30年度診療報酬改定では抗菌薬適正使用支援加算を新設するとともに、

小児科外来診療料および小児かかりつけ診療料において、小児抗菌薬適正使用支援加算が新設された。また令和4年度診療報酬改定において、耳鼻咽喉科小児抗菌薬適正使用支援加算が新設され、不必要な抗菌薬処方の削減をさらに推進している。その一方で、これらの加算は、抗菌薬が不要であると判断した際に、文書による情報提供を行うことで算定できるものであるため、加算を算定する目的で細菌感染症の可能性を精査せず、安易にウイルス性疾患として過少治療に至ってしまう恐れも考えられる。よって、これらの加算の創設は、不適切不処方を助長させてしまう要因にもなりうる。抗菌薬処方例に限らず、不処方例についてもモニタリングすることは、このような過少治療の把握に繋がり、医師へこの結果を定期的にフィードバックすること等により、これを防ぐことができる可能性があると考えられる。

本研究における制限事項として、4項目が挙げられる。1つ目であるが、今回、われわれは「ガイドラインに基づく急性中耳炎の重症度スコアの算出」と「抗菌薬処方有無の確認」を行ったが、適正とならなかった、処方のある軽症例や処方のない中等症例について、どのようなスコアが処方に寄与しているか等の詳細な解析はできていない。適正となっていない例におけるスコア上の特徴を把握できれば、より効率的なアプローチが可能になると考えられるため、今後の課題である。

2つ目として、今回、われわれは急性中耳炎を対象に調査を行ったが、その他、肺炎や副鼻腔炎等においても不適切不処方が行われている可能性がある。今後の課題として、急性中耳炎に限らず、広く細菌感染症についてモニタリングしていく必要がある。

3つ目として、本研究は初期救急施設で行われた結果であり、処方が原則1日分しか出せないこと、また、翌日かかりつけ医で診療を受けることが多いこと等から、医師が抗菌薬の必要な症例であると理解しながらも、処方を控えることも考えられ、その影響は加味できていない。

4つ目として、重症度スコアについて、結果の通り、鼓膜所見含め必ずしも全ての項目が電子カルテに記載してあるとは限らないため、真の重症度は判断できていない可能性がある。

結 語

一般的に、ASに取り組む施策としては、抗菌薬の処方量を減らすことに注視することが多い。しかし本研究により、急性中耳炎については重症度を確認し、抗菌薬が処方されていない不適正な治療をモニタリングすることも適正使用推進に必要である、ということが示唆された。他の細菌感染症についても同じような傾向がみられるかは、今後の検証が必要であるが、抗菌薬の不適正使用だけでなく「不適切不処方」への介入も取り組むべき重要な事項であると考えられる。

謝 辞

本研究の論文作成にあたり、ご協力いただきました国立感染症研究所 実地疫学研究センター第一室 実地疫学専門家養成コース 第24期 神戸大学大学院 医学研究科 大竹正悟先生に深謝いたします。

著者役割

藤原央樹は研究計画、データ収集・分析を行い、論文の内容を執筆し、原稿の最終承認を行った。木村 誠は研究計画・考察に関わる指導、重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。笠井正志、野津寛大、石田明人は論文全体の批判的校閲に関与した。

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) 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf (accessed 2024-01-10)]
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2023-2027. [https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf (accessed 2024-01-10)]
- 3) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, et al. Japanese antimicrobial consumption surveillance. First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016 ; 7 : 19-23.
- 4) 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 第二版. [https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf (accessed 2024-01-10)]
- 5) Fukuda A, Otake S, Kimura M, Natsuki A, Ishida A, Kasai M. Trend of oral antimicrobial use after removal of broad-spectrum antimicrobials from the formulary at a pediatric primary emergency medical center. *J Infect Chemother* 2023 ; 29 : 502-507.
- 6) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 (編). 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018年版. 金原出版, 2018.
- 7) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス. *日化療会誌* 2017 ; 65 : 650-687.
- 8) 木村 誠, 石橋和人, 宍戸亜由美, 笠井正志, 野津寛大, 石田明人. ニュースレターを掲示することによる内服抗菌薬処方の変化. *日小児臨薬理会誌* 2021 ; 34 : 117.

[原 著]

子どもの服薬理解のための絵本の開発とその有効性の検討

伊澤葉結美¹⁾, 似内 雄太²⁾, 海野 碧希¹⁾, 永吉 成也¹⁾, 櫻井 浩子¹⁾

1) 東京薬科大学

2) さざんか薬局

Creation of a picture book to help children understand medication and assessment of its effectiveness

Nayumi Izawa¹⁾, Yuta Nitani²⁾, Aoki Umino¹⁾, Seiya Nagayoshi¹⁾ and Hiroko Sakurai¹⁾

1) Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

2) Sazanka Pharmacy

要旨

現在、保険薬局における小児への服薬説明は主に保護者に対して行われおり、子どもが服薬の意味を理解したうえで服薬するかを選択するインフォームド・アセント(以下IA)の阻害要因の1つと考えられる。病院では紙芝居などを用いた説明や、本人の言い分をじっくり聞くなど子どもの心情を汲み取った取り組みがあるが、保険薬局では未着手である。本研究では、保険薬局におけるIA導入を目的として子どもの薬への興味を高め服薬理解を補助する絵本を独自に作成し、絵本を読む前後の子どもの関心などについて保護者へアンケート調査を行った。絵本により2歳以上の子どもが薬に興味を高め、3歳では一部の子どもが、総じて4歳以上では内容を理解していた。薬をキャラクター化し子ども自身も絵本に登場させる、自宅に持ち帰って読んでもらうなどの工夫を施した絵本は子どもの薬への興味を高め服薬理解を補助し、IA導入のきっかけになり得ることが示唆された。

キーワード：小児，インフォームド・アセント，繰り返し学習，主体性，保険薬局

緒言

子どもへの服薬説明は子どもに薬を飲ませることが主眼にされ、また多忙な日常生活のなか時間をみて来局するといった保護者の状況を考慮し、多くが保護者に対して行われている。こうした状況は、患者本人である子どもの主体性を尊重しているとはいえ、子ども自身が服薬の意味や目的を理解納得しないまま服薬していると推測される。

今日、患者中心の医療を実現するために基本となる考え方として、世界において「患者が、治療の内容や処方

される薬についてよく説明を受け、十分理解したうえで、自らの自由意思に基づいて合意すること(拒否することも含む)¹⁾であるインフォームド・コンセント(以下IC)の立法化が進められ、日本では、1997年の医療法改正によって医療関係者が行うべき努力義務としてICが初めて明記されている。東京都では、2001年に『都立病院の患者権利章典』が制定されており²⁾、子どもに関しては2007年7月に『都立病院の子ども患者権利章典』が制定された³⁾。それにより病院では、「子どもにおけるICについても、大人と同様に自身の治療について説明を受け、同意したうえで治療を受けることが望ましいという考えに基づく⁴⁾とされるインフォームド・アセント(以下IA)が導入されている。その後2022年8月、日本小児科学会から『医療における子ども憲章』が策定され、子どもであっても自分の治療について『必要なことを教えてもらい、自分の気持ち・希望・意見を伝える権利』が明記された⁵⁾。保険薬局においても子どもへの服薬説明時の心掛けが求められたといえるが、薬局独自のIAに基づいた指針等はなく、先行研究をみても保険薬局での子どものIAに主眼をおいた内容は筆者らを知る限り見当たらない。

こうした子どもの服薬説明に関する先行研究として、病院において絵本やお薬カレンダー⁶⁾、紙芝居⁷⁾、プレパレーション⁸⁾などを用い子どもに対して説明を行うものや、子どもの心情を汲み取った、例えば苦みのマスキングや本人の言い分をじっくり聞いてみるなど⁹⁾、服薬説明時の工夫が主眼に置かれているものがある。このような取り組みは、子どもに服薬の動機づけを行うことでやる気を引き出す環境を整え、不安や恐怖心を軽減する効果があると報告されている⁹⁾。さらにHolzheimerらの研究では、喘息教育においてビデオテープと絵本が説明の重要な補助として機能し、絵本は「自分のペースで

読める」という特性がビデオテープより優れていること、教育資料に触れる時間が長いほど効果的であることが明らかにされている¹⁰⁾。

薬に関する絵本が複数出版されているが¹¹⁻¹³⁾、薬をアイスに混ぜるなど工夫をすることにより服薬してもらうことを目的としたもの、薬の正しい使用方法を説明したもの、薬剤師の仕事を説明したものであり、薬を飲むことが目的に置かれ、薬を「何のために飲むのか」という服薬理解については書かれていない。また、街中の書店や図書館では薬に関する絵本を見かけることは少ない。一方で、保険薬局内の子どもスペースに配架されている絵本は、薬に関するものが多く、子どもが薬に関する絵本に触れる機会は来局時に限られると推測される。絵本の他に、薬局のホームページに薬の飲ませ方のコツや方法を掲載したり¹⁴⁾、共同研究者が勤める保険薬局ではお薬見本（錠剤の形状や大きさが分かる見本）を医師に渡し処方時に実際に飲み込めるか子どもに確認するといった取り組みもある。これらは子ども自らが飲みやすい飲み方や剤形を選択するためには適しているが、子ども自身が服薬するかどうか決めることの意味決定には触れていない。

著者らはIAの考えに基づき、子どもに対し薬は身近なものであり、病気を治すために必要なものであることを理解してもらう必要があると考える。子ども自身が服薬することの意味を理解したうえで服薬の可否を決め、もし服薬を拒否した場合には、その理由を聞き薬剤師がその支障となることへの解決に努めるべきである。子どもが理解し、服薬における支障を最大限取り除いたうえで拒否する場合は、服薬そのものの必要性を医師と共に再検討する必要があると考える。

そこで本研究では、保険薬局におけるIA導入を目的として子どもが薬への興味を高め服薬理解を補助するための絵本を作成した。薬への抵抗感や飲ませ方の工夫、子どもの絵本への関心などについて保護者に対しアンケートを行い、著者らが開発した絵本がIA導入のツールとして有効であるか検討した。また、作成した絵本がどの年齢に効果的であるか不明なため、1歳以上を配布対象とし年齢別効果を考察した。

対象と方法

1. 絵本とシールの作成

絵本は自宅で時間をかけて繰り返し読んでもらうことを想定しているため、保険薬局で渡される一般的な薬袋の大きさであるA5判とし、カラー刷り16頁の構成とした。子どもが1人で読む場合と親が読み聞かせる場合の両方を想定し、ひらがな書きを中心とした。絵本の全容を示した(図1)。

薬に親しみを抱いてもらえるよう薬をキャラクター化し、国内では、子どもに汎用される剤形として散剤が挙

げられているため¹⁵⁾、本研究でも散剤を取り上げ、登場するキャラクターとして「こなぐすりくん」を主人公に設定した。シナリオは診察が多い風邪を題材とし、罹患した子ども(読者)が服用した「こなぐすりくん」が自分の体の中でバイキンを倒すというもので、薬が罹患した病気を治すために必要であることの意味を促した。また「おくすりビーム」という子どもがイメージしやすいフレーズを用いた。散剤以外の剤形にも興味をもつよう最終頁にイラストを掲載し、「こなぐすりくん」や仲間(他剤形)のシールを作成、絵本に添付した。さらに特徴的な工夫として、薬効の発現が自身の体内で起きていることがイメージしやすいように絵本の中に子どもの名前を入れる空欄を設け、絵本の中に服薬する人物として子ども自身を登場させた。

2. 調査方法

2022年10月1日～2023年2月28日の期間、共同研究者が勤務する保険薬局を訪れた1歳以上の子どもの保護者を対象に薬局窓口にて作成した絵本とアンケート依頼書を配布した。アンケートは依頼書に記載したQRコードからアクセスしてもらい、Webにて実施した。来局者410名に配布し、95名から回答を得た(有効回答率23.2%)。得られた回答をExcelにて集計し、自由記述は記述内容から質問項目ごとに含まれる意味内容のまとまりに区切って、共通する意味をもつ項目を集めカテゴリー化した。さらに各カテゴリーの中心の意味内容を示す短い文章を作成し、カテゴリー名としそのカテゴリーに含まれる代表的な回答内容を記載したうえで考察した。なお本研究において、作成した絵本の効果指標は薬への興味の高まりによる服薬理解の促進とした。

本研究実施にあたり、東京薬科大学人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究倫理審査委員会による承認を得た(承認番号:人医-2022-001)。保護者には研究の目的および意味、研究成果の公開先、個人情報保護の方針および手段、研究協力は任意である旨を文書および口頭にて説明した。さらに、アンケート上にはアンケートの回答をもって本研究協力へ同意したものとみなすこと、個人が特定されないことがないよう十分配慮する旨を再度記載した。

3. 調査項目

アンケートでは、①子どもの年齢、②薬への抵抗感、③薬を飲ませるときの工夫、④苦手とする薬の種類、⑤絵本の感想や薬への興味の変化、⑥同様な絵本の利活用、について質問した。本稿では、①とIAに関わる⑤を分析の対象とした。

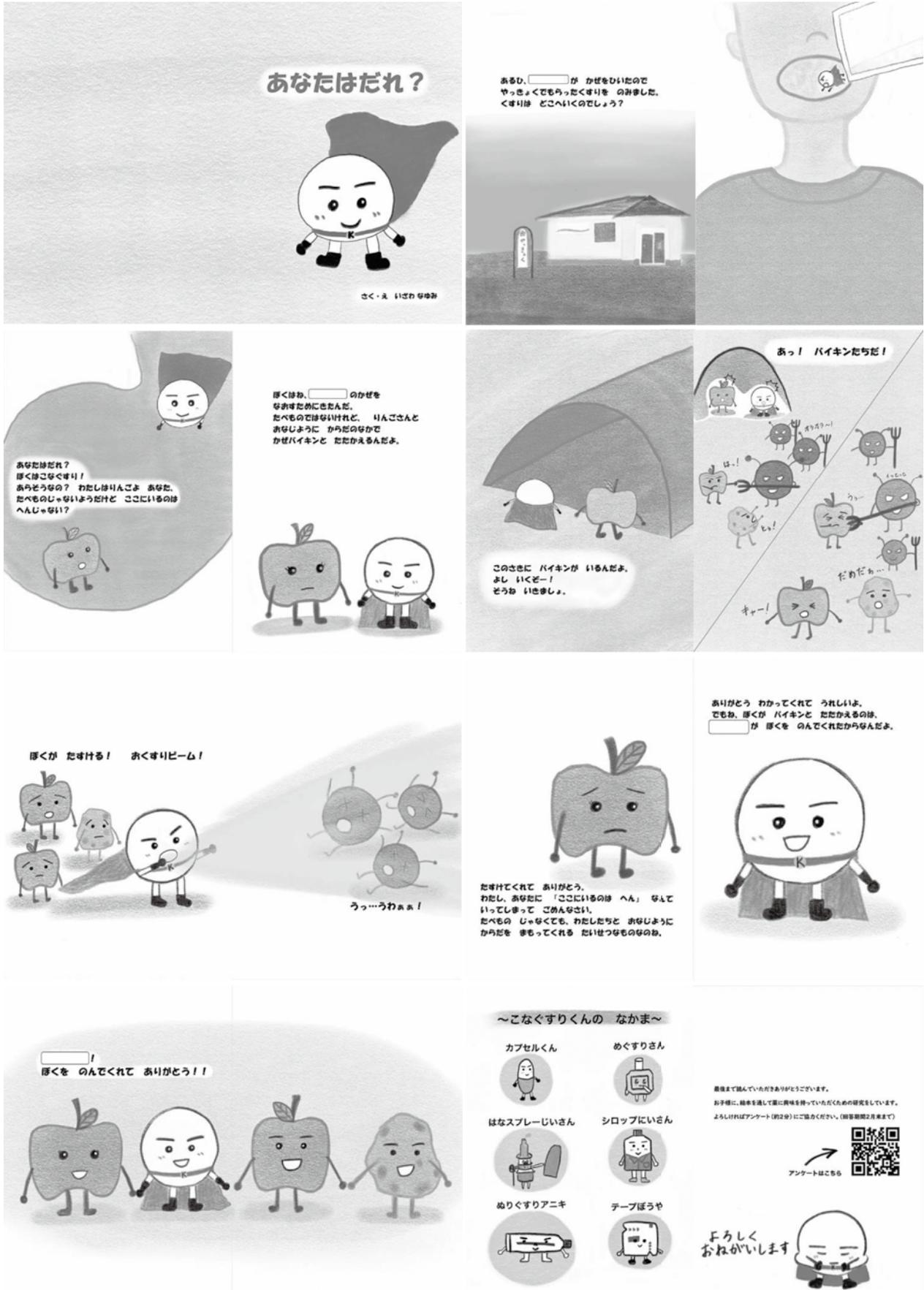


図1 作成した絵本の全文

結 果

1. 子どもの年齢 (回答者の構成)

回答者の子どもの年齢は、「1歳」20.0% (19/95), 「3歳」18.9% (18/95), 「2歳」15.8% (15/95), 「4歳」15.8% (15/95), 「5歳」14.7% (14/95), 「6歳」8.4% (8/95), 「8歳」3.2% (3/95), 「7歳」2.1% (2/95), 「9歳以上」1.1% (1/95) であり, 最も多かったのは1歳, 次いで3歳, 2歳および4歳であり, 中央値は3歳となった。

2. 作成した絵本への感想

1) 配布した絵本を楽しめたか (選択式)

著者らが作成した絵本を子どもが楽しみながら読んでいたかどうかの質問では, 「とてもそう思う」が53.7% (51/95) と最も多く, 次いで「まあまあそう思う」31.6% (30/95), 「どちらとも言えない」12.6% (12/95), 「あまりそう思わない」2.1% (2/95), 「まったくそう思わない」0.0% (0/95) であった。「とてもそう思う」と「まあまあそう思う」を合わせて85.3%の子どもの保護者が, 配布した絵本について子どもが楽しんでいたと感じていた。

2) 絵本を読む前後における子どもの薬への興味 (選択式)

配布した絵本を読む前後における子どもの薬への興味の高まりを聞いた質問では, 「どちらとも言えない」が35.8% (34/95) と最も多く, 次いで「まあまあそう思う」26.3% (25/95), 「とてもそう思う」24.2% (23/95), 「あまりそう思わない」7.4% (7/95), 「まったくそう思わない」6.3% (6/95) であった。「とてもそう思う」と「まあまあそう思う」を合わせると50.5%となり, 約半数の子どもの保護者が, 著者らが作成した絵本によって子どもの薬への興味の高まりを感じていた。年齢別にみると1歳では「とてもそう思う」と「まあまあそう思う」

を合わせて10.5%であったが, 2歳では53.4%に増加した。年齢別の回答を整理した (図2)。

3) 絵本への意見や感想 (自由記述式)

絵本の内容理解に関して, 「1歳ではまだ内容が難しそう」や, 3歳の保護者からは「字数や長さはちょうど良いが, 内容についてはしっかり理解できたかは不明」という意見があった。他方, 4歳の保護者からは「子どもにも理解しやすい内容」や5歳では「簡単でわかりやすい」という声があった。内容理解に関する意見および感想を年齢毎に分類し, 整理した (表1)。

絵本の良かった点について, 最も多かったのは「『何度か読んで』と身振り手振りで訴えてきました」や「10回以上は読んだ」など繰り返し読んだことであり, 次いで「子どもの名前で読むと, 自分の体の中で起こっていることを知れて興味もてる」など子ども自身が絵本に登場する工夫についての記述であった。この他にも「キャラクターがどれも可愛く, 子どもも楽しそうにしていました」や, 「ふとした時に『さっきの薬, お薬ビームしてるかな!』と言ったりしています」などキャラクターや絵本のなかでのシーンに関するもの, 「なかまにも興味もったようで, これはどんな薬? と聞かれて話をしました」という他剤形のキャラクターへの関心も複数寄せられた。カテゴリーごとに整理したものを示した (表2)。

他方で改善点として「迷路やクイズ, 仕掛けをシナリオに入れてほしい」「オノマトペなどの効果音があると良い」という意見が各2名ずつから, 「空欄に名前を書くことの説明が記載されていると良い」「風邪以外にも使えるようなシナリオが汎用的に使える」「誰のセリフかわかりにくいところがある」「カタカナが難しい」「もっと詳しくて良い」という意見が1名ずつから挙げられた。

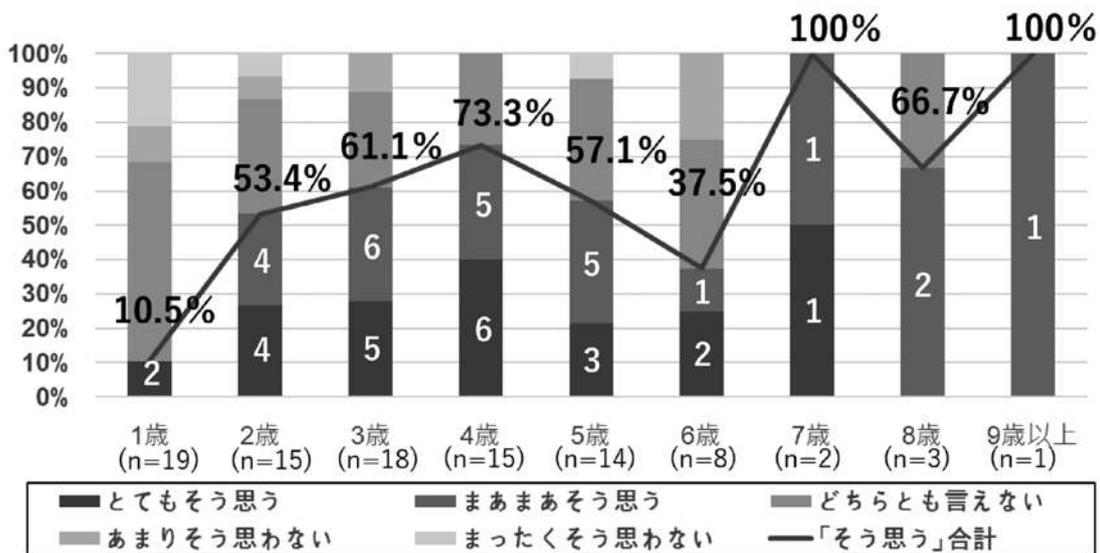


図2 絵本を読んだ後の薬への興味の高まり：年齢別の回答

表1 内容理解に関する意見および感想（13名から得た回答）

年齢	内容理解に関する意見や感想
1歳	絵本好きな1歳児ですが、文章が長く理解が難しかったようです。もう少し簡潔なほうが言いたいことが伝わるように感じました。
	子どもが1歳なので、もう少し文章が少ないものがあつたらいいなと思いました。
	1歳なので内容はまだ難しそうです。
	理解してくれる年齢になったら積極的に読みたいと思った。
	もう少し言葉がわかる頃にまた読み聞かせをしてあげたいなと思います。
2歳	低年齢には少し内容が長いように思いました。
	ストーリーもわかりやすく短めなので飽きずに読めた。
	2歳には文が長いと感じました。
3歳	字数や長さは3歳の子どもにはちょうど良いと思いましたが、内容についてはしっかり理解できたかはわかりませんでした。
4歳	子どもにも理解しやすい内容かつ可愛い絵で、子どもたちが何度も読み返しています。
	何を伝えたいのか、読んだ後に子どもに何を伝えたいのか明確にしても良いのでは？子どもでもある程度理解できるので、より詳しい内容を子どもがわかる言葉に다けて説明しても良いと思う。
5歳	簡単でわかりやすい可愛い絵本だと思います。
8歳	8歳の姉には、内容がもっと具体的でもいいと思います。

表2 絵本の良かった点 n=41

分類	回答数	割合 (%)	詳細
繰り返し読みだ	10	24.4	何度か読んで、と身振り手で渡して訴えてきました。(1歳)
			子どもがとても気に入って何回も読んで欲しいと持ってきます。(1歳)
			とても気に入って、何度も読み聞かせしました。(2歳)
			子どもがとても喜んで、何度も読んで！と言ってくれました。(2歳)
			1度読んだら何度も読んでと言ってきた。(2歳)
			読み終わるともう一回読んでとせがんできたので、好きな(興味のある)絵本なんだと思います。(3歳)
			10回以上は読んだ。(3歳)
			絵本を気に入って何度も読み聞かせしました。(4歳)
			子どもたちが何度も読み返しています。(4歳)
何度も自分で読んで楽しんでいました。(5歳)			
子ども自身が絵本に登場	9	22.0	絵本、子どもの名前が入るのがとても嬉しかったみたいで喜んでます。(1歳)
			絵本の中で自分の名前が出てきたので食いつきが良かったように感じる。(2歳)
			自分の名前が入ったのが嬉しそうでした。(3歳)
			子どもの名前を入れることでとても嬉しそうにしていました。(3歳)
			□に子どもの名前を入れて読んだらものすごい喜び、10回以上は読んだ。(3歳)
			「〇〇、ぼくをのんでくれてありがとう!!」のページを読むと嬉しそうに照れていました。絵本の中に名前があると「僕の絵本〜!」と嬉しそうでした。(3歳)
			子どもの名前を書き込めるのは良いと思います。(3歳)
			自分の名前が出てきたところが嬉しかったようです。(4歳)
			子どもの名前を読むと、自分の体の中で起きていることを知れて興味もてる。(5歳)

表2 絵本の良かった点 n = 41 (続き)

分類	回答数	割合 (%)	詳細
おくすりビーム	6	14.6	おくすりビームの勢いを好んでいます。(1歳)
			バイキンをビームでやっつける場面が気に入り、喜んでいました。(1歳)
			アンパンマンのようにお薬ビームのフレーズが気に入ったようです。(3歳)
			おくすりビームで「お薬はバイキンをやっつけてくれる」とわかりやすかったみたいです。(4歳)
			おくすりビームでバイキンたちをやっつけるところが面白かったと言っています！(5歳)
			ふとした時に「さっきの薬、お薬ビームしてるかな!？」と言ったりしています。(5歳)
薬のキャラクター化	6	14.6	顔がついているのが嬉しいようです。(1歳)
			キャラクターには興味をもっていたように見えた。(1歳)
			絵がかわいかったです。(3歳)
			かわいらしい絵で、子ども達が何度も読み返しています。(4歳)
			キャラクターがどれも可愛く、子どもも楽しそうにしていました。(4歳)
			薬のキャラクターの名前で遊びながら薬の服用を促したら嫌がらずに飲んでくれました。(6歳)
他のキャラクターを紹介	4	9.8	巻末のその他大勢のお薬たちのページも楽しそうに眺めている。(1歳)
			こなぐすりくんとりんごちゃん以外のキャラクターも「これはなに？」と興味をもっていました。(4歳)
			こなぐすりくんのなかまにも興味をもったようで、これはどんな薬？と聞かれて話をしました。(5歳)
			最後のこなぐすりのなかまの紹介を楽しそうに見てました。(5歳)
シール	4	9.8	シールもついており興味が湧いていた。(2歳)
			シールも喜んでいました。(3歳)
			お話もよく聞いていましたが、シールを貼ることを楽しんでいました。(3歳)
			シールは楽しく貼りました。(6歳)
子どもの意識の変化	2	4.9	お薬の絵本を読んでから飲むようになった。お薬ちゃん飲む！と言うようになった。(1歳)
			絵本を読んだあとはお薬を積極的に飲んでいました。(3歳)

考察

本研究では、子どもの服薬理解のための絵本を独自に開発し、作成した絵本が子どもの服薬理解を促すIA導入のツールとして有効であるか保護者へのアンケートをもとに検討した。以下、明らかになった点について述べる。

1. 作成した絵本について

1) 作成した絵本が活用できる年齢

絵本の内容理解に関する記述から、1歳では「まだ内容が難しそう」とあり、また3歳では「字数や長さはちょうど良いと思いましたが、内容についてはしっかり理解できたかはわかりませんでした」という感想から最後まで絵本を読み進めることはできているが、その内容を理解しているかは不確かであった。他方で、4歳になると「子どもにも理解しやすい内容」や5歳では「簡単でわかりやすい」という意見から、内容が理解されていることが推測された。これらから、3歳を境界とし、少なくとも4歳以上ではほぼ内容を理解していることがうかがえた。

よって、絵本の内容を理解しながら読めることを基準におくと絵本は3歳以上の子どもに対して効果的であると思われた。育児サイトでは、絵本の対象年齢について厳格な規定はしていないが、3歳頃から文章が長くなり「」(括弧)付きのセリフや説明が出てくるものも読めるようになってくると掲載されている¹⁶⁾。エリクソンの発達段階理論からみると、3～6歳は言葉の発達に伴って社会性を身につけていく時期であり¹⁷⁾、絵本に関しても内容の理解度が高まる時期であると考えられる。ただし、今回作成した絵本の効果指標は、薬への興味の高まりによる服薬理解の促進である。その点から検討すると、絵本を読んだことで薬に対して子どもが興味を高めたと回答した保護者の割合は全体で50.5%、年齢別にみると1歳では10.5%、2歳では増加し53.4%となった。結果から、作成した絵本は2歳以上の子どもに対して一定の効果を示すと推測される。その理由として、絵本の内容の言語的な理解が不完全であってもキャラクターなどの絵から得られる視覚的な要素が寄与しているものと考察できる。

2) 薬への興味を高める絵本の要素

薬への興味を高める要素として、3点が明らかとなった。

1点目は、「薬に対して親しみをもてる」点である。薬を理解してもらうために、まずは薬とは何かを知ってもらい薬への興味を引き出す必要がある。Fredricksonはポジティブな感情（喜び、興味、充足感、愛など）は思考や行動の幅を広げる（より多くの考えを受け入れたり積極性を高める）効果があると唱えている¹⁸⁾。絵本を手にとった85.3%の子どもの関心について、楽しみながら読んでいたと保護者は回答していた。例えば「薬のキャラクターの名前で遊びながら薬の服用を促したら嫌がらずに飲んでくれました」との感想から、本研究では薬をキャラクター化することで、薬に対して親近感を抱きやすく、「薬イコール怖いもの、嫌なもの」という先入観を軽減することができたと考察する。「おくすりビーム」という表現は、「ふとした時に『さっきの薬、お薬ビームしてるかな!?』と言ったりしています」などの感想から、薬がバイキンを倒すという役目を子どもにわかりやすく伝える効果があったと推測される。最終頁には他剤形のキャラクターも登場させたが、このことに対し「なかまにも興味をもったようで、これはどんな薬？と聞かれて話をしました」といった感想があり、多種多様な剤形を知ってもらう機会になっていた。

2点目は、「自身の体内で起こっていることへの意識づけができる」点である。作成した絵本には子どもの名前を記入できる空欄を設けた。「子どもの名前読んで、自分の体の中で起こっていることを知れて興味もてる」や「ふとした時に『さっきの薬、お薬ビームしてるかな!?』と言ったりしています」という保護者の感想から、子ども自身を絵本に登場させることで、絵本のシナリオが自身の体内で起きていることへの理解や意識づけに有効であったと考察する。

3点目は、「繰り返し読むことができる」点である。今回作成した絵本は、保険薬局内に配架し待ち時間に読んでもらうのではなく、自宅に持ち帰り繰り返し読んでもらえるようにした。実際、「何度か『読んで』と身振りで手渡して訴えてきました」や「10回以上は読んだ」など子どもが繰り返し読んでいた様子が見えられた。前述したHolzheimerらの研究結果にもあるように¹⁰⁾、絵本を繰り返し読むことで絵本に触れる時間が長くなり、内容の理解度を高め、子どもの服薬理解の促進につながると考える。

2. 保険薬局での活用

IAでは、子ども自身が病気の治療において薬が必要であることを理解し、そのうえで服薬するかどうかを決めるという過程が基本となる。IAの視点から考えると、薬剤師は保護者だけでなく子どもにも服薬説明を行い、保護者と子ども両者の服薬への理解を促すことが要請さ

れる。しかし実際は、子育ての多忙なかで来局する保護者の状況を考えると、子どもが理解できるよう十分な時間をかけて服薬説明を行うことには困難がある。そこで、本研究で明らかとなった上記3つの要素を備える絵本を各保険薬局で作成し子どもと保護者に配布することで、子どもが自宅で楽しく各々のペースで繰り返し読むことができる。こうした取組みは、子どもの服薬理解を促し、IA導入に繋がると考える。

3. 本研究の限界

本研究には4つの限界がある。

1つ目として、IAへの有効性を測るのであれば、患者である子ども本人へ調査を実施するのが望ましい。しかし本調査では、年齢別による絵本への興味・関心度についてもアンケートを行い、調査対象を1歳以上とした。そのため、アンケートの回答者を子どもの保護者と設定した。保護者に回答してもらうことで、服薬に対する保護者の希望的バイアスが加味されている可能性も否めない。今後、子どもの理解度を考慮し、子ども本人への調査も検討したい。

2つ目は、作成した絵本は取り上げている症状や剤形が限定的であることについてである。薬を服用する疾患は風邪であるとは限らない。「風邪以外にも使えるようなシナリオが汎用的に使える」といった感想からも、症状を限定しない絵本やいくつかの剤形を登場させる絵本の作成が求められる。

3つ目は本研究の今後の課題として、「薬への興味の変化」だけでなく、子ども本人に対して「服薬する意味への理解度」や「服薬するかどうか決めることの意味決定」を主軸に置いた調査を実施する必要がある。

4つ目は、作成した絵本の長期的な効果について未着手であることについてである。経時的に絵本への興味などを調べることで、年齢が上がることによる服薬への理解の変化や、IAへの寄与を検討する必要がある。

結 論

著者らが作成した、薬のキャラクター化や「おくすりビーム」のように子どもに伝わりやすい表現を用いることで「薬に対して親しみをもてる」、絵本に子ども自身を登場させることで「自身の体内で起こっていることへの意識づけができる」、自宅で自身のペースで繰り返し読んでもらえるよう配布することで「繰り返し読むことができる」といった3要素を包含した絵本は2歳以上の子どもに対し薬への興味を高め、服薬理解促進のきっかけづくりに活用できることが示唆された。3つの要素を持ち合わせた絵本を保険薬局に来局する子どもと保護者に配布することは、子どもが自宅で繰り返し学習できる機会の提供となり、保険薬局におけるIAの導入に繋がると考える。

謝 辞

本研究の実施にあたり、アンケート調査にご協力いただきました保護者の皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。

著者役割

伊澤菜結美: 研究の着想と企画, 絵本の作成, データの取得, 分析, 考察を行い, 論文を執筆した。

似内雄太: 対象者に本研究について説明および絵本とアンケート依頼書の配布, 論文の校閲に参与し, 論文の最終版を承認した。

海野碧希, 永吉成也: 絵本の作成および論文の校閲に参与し, 論文の最終版を承認した。

櫻井浩子: 論文の責任指導者として論文の校閲に参与し, 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) 中外製薬. インフォームド・コンセント. [<https://www.chugai-pharm.co.jp/ptn/medicine/hospital/hospital003.html> (accessed 2022-05-07)]
- 2) 東京都衛生局. 都立病院の患者権利章典. 2001. [<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000296bdatt/2r985200000296bmp.pdf> (accessed 2022-05-07)]
- 3) 東京都保健医療局. 暮らしの中の医療情報ナビ (インフォームド・コンセント). [https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/inavi/k/yougo_data/detail/d_0004.html (accessed 2022-05-07)]
- 4) 高嶋能文. 子どもと話をすること—インフォームドアセント—. 2010. [<https://www.jiyugaokamp.com/s/column/pedr.pdf> (accessed 2022-05-07)]
- 5) 日本小児科学会. 医療における子ども憲章. 2022. [https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=143 (accessed 2022-09-11)]
- 6) 鬼塚貴子, 白澤暢寂, 玉江末広. 小児アドヒアランス向上にむけての取り組み—薬嫌いを克服した3症例. 小児診療 2011; 74: 1579-1586.
- 7) 中井由佳. 小児服薬アドヒアランス向上と維持のための工夫—病院薬剤師の立場から—. 日本医療薬学会年会講演要旨集 2014; 24: 154.
- 8) 木下博子. 小児への服薬指導と投薬の工夫. 小児臨 2018; 71: 621-625.
- 9) 木下博子. 服薬アドヒアランスを上げるための工夫・薬を飲めない子への対応. 小児診療 2011; 74: 729-732.
- 10) Holzheimer L, Mohay H, Masters IB. Educating young children about asthma: comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. Child Care Health Dev 1998; 24: 85-99.
- 11) 深見春夫. にかい おくすりのめるかな. 岩崎書店, 2014.
- 12) まつたにみき. リノちゃんくすりのほしへいく. 薬事日報社, 2020.
- 13) ヤクテラス. ベンゼンじまのポポロン. リーブル出版, 2022.
- 14) 日本調剤. 小さい子どもにお薬を上手に飲ませるコツ. [<https://www.nicho.co.jp/column/14252/> (accessed 2022-05-07)]
- 15) 石川洋一. 小児に適した剤形の必要性和小児用製剤の開発. Organ Biol 2018; 25: 51-55.
- 16) 家庭の知育応援サイト《知育アットホーム》. 【絵本の選び方】絵本を開いて3秒で分かる絵本の対象年齢を知る方法. 2017. [<http://chiiku-at-home.com/ehon-erabikata-taishounenrei> (accessed 2023-03-26)]
- 17) E.H. エリクソン (著), 仁科弥生 (訳), 幼児期と社会 I. みすず書房, 1977: 85-101, 317-332, 347-351.
- 18) Fredrickson BL. The role of positive emotions in positive psychology: The broaden-and-build theory of positive emotions. Am Psychol 2001; 56: 218-226.

[原 著]

神経発達症を併存する小児てんかん患者を対象とした レベチラセタムの有効性と精神・行動の副作用に関する後方視的検討

小澤絵里菜, 村社 計寿, 伊藤 幸, 高橋 咲, 木村 直也

草加市立病院薬剤部

Retrospective study for efficacy and psychiatric and behavioral side effects of levetiracetam
in pediatric epilepsy patients with comorbid neurodevelopmental disorders

Erina Ozawa, Kazutoshi Murakoso, Sachi Ito, Saki Takahashi and Naoya Kimura

Department of Pharmacy, Soka Municipal Hospital

要旨

レベチラセタム (levetiracetam : LEV) は、易刺激性などの精神・行動の副作用 (psychiatric and behavioral side effects : PBSEs) が多く報告されている。小児てんかん患者は神経発達症を併存する割合が高く、LEVのPBSEsは治療上の課題となる。そこで本研究では、2013年5月から2022年12月の期間に当院小児科でLEV単剤療法を行った4歳以上15歳未満の神経発達症を併存する焦点てんかん患者18名 (自閉スペクトラム症8名、注意欠如・多動症3名、知的能力障害9名) を対象として、6ヵ月間の有効性とPBSEsについて後方視的調査を行った。LEVの50%レスポンス率は6ヵ月時で55.6%であった。PBSEsは7名 (38.9%) に認められ、内訳は易刺激性4名、興奮3名、異常行動2名、気分変動1名であった。6ヵ月間の継続率は77.8% (18名中14名) で、4名の中止理由はPBSEsであった。本研究により、神経発達症を併存する小児てんかん患者に対するLEVの有効性が示唆されたが、投与の際はPBSEsに注意が必要である。

キーワード：抗てんかん薬、単剤療法、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、知的能力障害

諸 言

小児てんかん患者では、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD)、注意欠如・多動症 (attention-deficit hyperactivity disorder : ADHD)、知的能力障害 (intellectual disability : ID) などの神経発達症の併存割合がてんかんを有さない小児と比較して高いことが報告されている^{1,2)}。これらの神経発達症では易刺激性や易怒性などの感情調整・行動調整上の問題を示す場合があり^{3,4)}、神経発達症を併存する小児てんかん患者の治療を行う際は、

これらの症状を悪化させないように考慮する必要がある。

レベチラセタム (levetiracetam : LEV) は、脳のシナプス前神経終末部に存在する synaptic vesicle protein 2A (SV2A) に結合することで神経伝達物質放出を調節し、てんかん発作を抑制する抗てんかん薬である⁵⁾。小児てんかん患者に対するLEVの有効性については複数の臨床試験^{6,7)} から示されており、てんかん診療ガイドライン2018⁸⁾ において特発性焦点 (部分) てんかんの第一選択薬の1つとして位置づけられている。一方で、LEVは易刺激性、攻撃性、緊張、行動上の問題、および抑うつなどの精神・行動の副作用 (psychiatric and behavioral side effects : PBSEs) の発現率が他の抗てんかん薬と比較して高いとの報告があり⁹⁾、LEVのPBSEsは神経発達症を併存する小児てんかん患者の治療上、留意すべき課題となる。

小児てんかん患者を対象としたLEVのPBSEsに関する過去の報告^{10,11)} は神経発達症の有無で比較した解析が行われておらず、神経発達症を併存する小児てんかん患者に対するLEVの有効性とPBSEsのリスクについては十分に検討されていない。そこで本研究では、神経発達症を併存する小児てんかん患者に対するLEVの有効性とPBSEsについて調査を行った。

方 法

調査対象

調査対象は、2013年5月から2022年12月までの期間に、当院小児科 (外来および入院) において新規にLEV単剤療法が開始となった4歳以上15歳未満の神経発達症を併存する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、てんかんの発作型、

てんかん症候群, 併存症 (神経発達症の種別), 併用薬, LEVの投与量, てんかん発作の回数, 副作用 (PBSEs およびその他) とした. 調査は電子カルテより後方的に行った.

LEV単剤療法の有効性評価

LEV開始前3ヵ月間の発作回数を基準として, LEV開始から3ヵ月ごとの発作回数をLEV開始前3ヵ月間の発作回数と比較した. LEV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LEV単剤療法の50%レスポonderレート (発作回数がLEV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. 調査期間はLEV開始から6ヵ月間とした.

倫理的配慮

本研究は, 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し, 草加市立病院倫理委員会の承認 (承認番号: 令和5年度-1番) を得て実施した.

結果

対象患者

対象患者は18名 (男16名, 女2名) で, 神経発達症の種別はASD 8名, ADHD 3名, ID 9名であった. 中度以上のIDを有する患者は4名であり, うち2名がASDを併存した. 患者背景を表1に示す. 患者の年齢は4~14歳で, 発作型は焦点意識減損発作 (focal impaired awareness seizure: FIAS) が8名, 焦点起始両側強直間代発作 (focal to bilateral tonic-clonic seizure: FBTCS) が10名であった. 基準となるLEV開始3ヵ月前の発作回数は1~3回で, 平均1.7回だった.

有効性

LEV単剤療法の効果を図1に示す. 3ヵ月時における「著効」は18名中8名, 「有効」は3名, 「無効」は3名, 「中止」は4名 (症例5, 9, 11, 15) であった. 6ヵ月時における「著効」は14名中10名, 「無効」は4名であった. 3ヵ月ごとの50%レスポonderレートを図2に示す. 50%レスポonderレートは開始から3ヵ月時で61.1% (18名中11名), 6ヵ月時で55.6% (18名中10名) であった. 6ヵ月時において18名中14名 (77.8%) でLEVが継続されており, 7名 (38.9%) の患者が6ヵ月間にわたって発作が消失した.

安全性

18名中15名 (83.3%) 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. PBSEsは7名 (38.9%) に認められ, そのうち5名の症状はLEV開始後1ヵ月以内

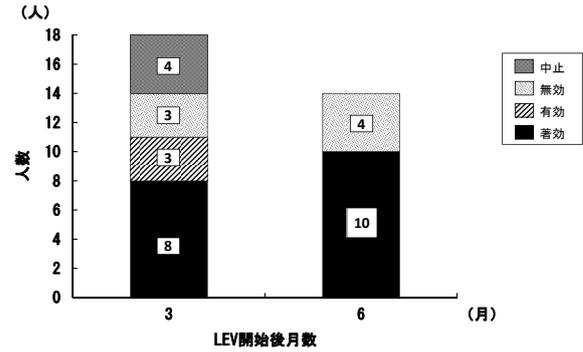


図1 LEV単剤療法の効果

LEV開始前3ヵ月間の発作回数を基準として, LEV開始から3ヵ月ごとの発作回数をLEV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.

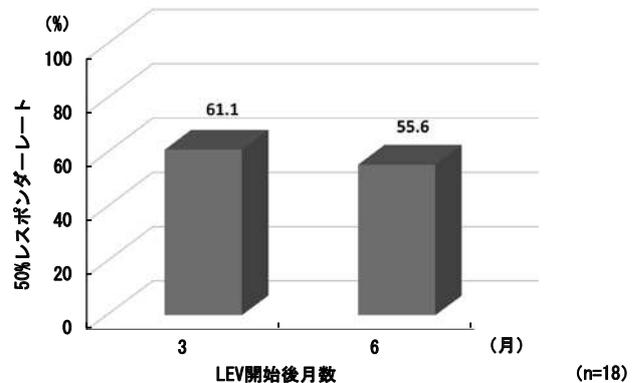


図2 50%レスポonderレート

50%レスポonderレートはLEV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 = 18).

に認められた. PBSEsの内訳は, 易刺激性4名, 興奮3名, 異常行動2名, 気分変動1名であった. PBSEsを認めた際の7名の投与量は9~38 mg/kg (平均値21 mg/kg, 中央値20 mg/kg) であった. また, その他の副作用として傾眠が9名 (50%), 頭痛が1名 (5.6%) に認められた. 4名の患者が開始後3ヵ月以内に気分変動を除くPBSEs (易刺激性, 興奮, 異常行動) のためLEV中止となった.

考察

LEVは小児てんかん患者に対して広く使用されているが, PBSEsの発現率が高く, 神経発達症を併存する小児てんかん患者の治療上の課題となる. そこで本研究では, 神経発達症を併存する小児てんかん患者に対するLEVの有効性とPBSEsの発現率について調査を行った. 結果, LEV単剤療法の50%レスポonderレートは6ヵ月時で55.6%であり, 6ヵ月時における継続率は77.8%であった. 一方で, PBSEsは38.9%で認められ, 多くはLEV開始後1ヵ月以内に認められた. また, PBSEsのために

表1 患者背景と治療経過

症例	年齢 (歳)	性別	発作型	てんかん症候群	神経発達症	併用薬	開始量 mg/kg	維持量 mg/kg	有効性		副作用	
									3ヵ月	6ヵ月	PBSEs	他
1	4	男	FBTCS	パナイトポラス症候群	ASD	-	10	20	著効	著効	-	傾眠*
2	4	男	FIAS	パナイトポラス症候群	ID (軽度)	-	10	32	有効	著効	-	傾眠*
3	4	女	FIAS	CECTS	ASD	-	5	25	無効	無効	-	傾眠*
4	4	男	FIAS	不明	ID (中度)	-	7	20	著効	著効	易刺激性*	傾眠*
5	5	男	FBTCS	側頭葉てんかん	ID (軽度)	-	8	-	中止	-	易刺激性*, 興奮*	-
6	5	男	FBTCS	側頭葉てんかん	ADHD	-	10	20	有効	著効	-	傾眠*
7	5	男	FBTCS	不明	ID (中度)	-	10	30	無効	無効	-	-
8	5	男	FIAS	不明	ID (軽度)	-	36	36	著効	無効	-	-
9	6	男	FBTCS	不明	ASD	-	10	-	中止	-	興奮*	-
10	7	男	FIAS	CECTS	ADHD	-	20	30	著効	著効	-	頭痛
11	7	女	FBTCS	側頭葉てんかん	ADHD	-	11	-	中止	-	易刺激性*	傾眠*
12	8	男	FIAS	パナイトポラス症候群	ID (軽度)	-	10	43	無効	無効	気分変動	-
13	8	男	FIAS	側頭葉てんかん	ASD	-	11	25	著効	著効	-	-
14	10	男	FBTCS	CECTS	ID (軽度)	-	8	22	著効	著効	-	傾眠*
15	12	男	FBTCS	不明	ID (中度), ASD	RPD	9	-	中止	-	興奮*, 異常行動*	-
16	14	男	FBTCS	不明	ID (中度), ASD	-	13	13	著効	著効	-	傾眠*
17	14	男	FBTCS	側頭葉てんかん	ASD	-	5	28	有効	著効	-	傾眠*
18	14	男	FIAS	不明	ASD	Vit.B ₆ RPD	11	16	著効	著効	易刺激性, 異常行動	-

FIAS : focal impaired awareness seizure FBTCS : focal to bilateral tonic-clonic seizure CECTS : childhood epilepsy with centrotemporal spikes
 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) RPD : risperidone Vit.B₆ : vitamin B₆ * : 1ヵ月以内に出現した副作用

4名がLEV中止となった。

近年、小児の焦点てんかん患者を対象としたLEV単剤療法の有効性に関する複数の報告が見られている。佐々木らの報告¹²⁾によると、LEV単剤療法の50%レスポンス率は6ヵ月間で87.9%であり、発作消失した患者は72.7%であった。Kanemuraらの報告¹³⁾によると、LEV単剤療法の50%レスポンス率は89.1%であり、発作消失した患者は80.4%であった。さらに、国内におけるLEV単剤療法の使用成績調査¹⁴⁾では、小児てんかん患者におけるLEVの有効率(著明改善および改善と判定された患者)は89%と報告されており、これらの報告からLEV単剤療法は高い有効性を示すことが期待される。一方で、本研究における50%レスポンス率は3ヵ月時で61.1%、6ヵ月時で55.6%、発作消失した患者は38.9%であり、過去の報告と比較して低い結果となった。これは本研究の症例数が少ないことと維持量までの期間が一定ではなかったことに加えて、基準となるLEV開始3ヵ月前の発作回数が少ないことが影響していると考えられた。本研究におけるLEV開始3ヵ月前の発作回数は1~3回だったが、3ヵ月以上前の発作歴や脳波異常のためLEVが開始されていた。6ヵ月時で無効だった4名はLEVが増量されてその後も継続されていた。一方で、本研究ではLEV開始後にてんかん発作が増悪した症例は認められなかった。そのため、LEVは神経発達症を併存する小児てんかん患者に対しても有効性が得られると考えられた。

抗てんかん薬によるPBSEsの発現率についてChenらは成人を対象とした観察研究⁹⁾からLEVとゾニサミドの頻度が有意に高く、Guilfoyleらは2~18歳の小児と青年を対象とした観察研究¹⁵⁾からLEVとバルプロ酸(valproate: VPA)の頻度が有意に高いことを報告しており、LEVは抗てんかん薬の中でもPBSEsの発現率が高いことが指摘されている。小児てんかん患者を対象としたシステムアタックレビュー¹⁰⁾によると、ランダム化比較試験ではLEVによるPBSEsはプラセボと比較してリスク比2.18と有意に高く、観察研究ではPBSEsの頻度が単剤療法で21.6%、併用療法で15.7%と報告されている。国内におけるLEVの使用成績調査によると、小児のPBSEsの頻度は単剤療法で3.85%¹⁴⁾、併用療法で6.49%¹⁶⁾と報告されており、海外の報告と比較して低い値となっている。LEVによるPBSEs発現率に関するこれらの報告は神経発達症の有無で比較解析が行われていないため、本研究では神経発達症を併存する小児てんかん患者を対象としてPBSEsについて調査を行った。結果、PBSEsの発現率は38.9%と過去の報告より高く、神経発達症の併存はLEVのPBSEsのリスクファクターとなることが示唆された。松尾らは難治性てんかんを有する9ヵ月~75歳(平均年齢16.3歳)の患者76名を対象としてLEVの長期効果を検討した報告の中で、

何らかの精神および行動異常が見られた割合が、IDを有する患者では33%、ASDまたはADHDを有する患者では84.6%と高率に出現したと報告している¹⁷⁾。松尾らの報告と本研究では対象患者の年齢やてんかん分類などに違いがあるものの、本研究と同様に神経発達症の併存がPBSEsのリスクファクターとなることを示唆している。また、本研究ではその他の副作用として傾眠が50%に認められたが、いずれも一過性であり傾眠のためにLEVの減量や中止を要する症例は見られなかった。

HelmstaedterらはLEVによるPBSEsの出現にはLEVの用量とは関係ないと報告している¹⁸⁾。本研究においてPBSEsを認めた際の7名の投与量は9~38 mg/kg(平均値21 mg/kg, 中央値20 mg/kg)と幅があり、Helmstaedterらの報告と同様にPBSEsは用量依存性の副作用ではないことが示唆された。本研究におけるLEVは18名中16名で添付文書の開始量(20 mg/kg)より少量の5~13 mg/kgから開始されていたが、多くのPBSEsは増量期間であるLEV開始後1ヵ月以内に認められた。そのため、神経発達症を併存する小児てんかん患者にLEVを投与する場合は少量から開始した場合でもPBSEsに注意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。本研究は診療録に基づく少数例での後方視的調査であり、神経発達症を併存しない小児てんかん患者との比較検討を行っていない。そのため、PBSEsの原因がLEVだけでなく、神経発達症に伴う症状であった可能性を否定できない。とくにLEV中止となった症例15は、ASDに伴う易刺激性による自傷や他害のためにLEV開始前からリスパリドン(risperidone: RPD)を内服していた。LEV開始後から興奮および自傷や他害などの異常行動の悪化が認められたため、LEV開始から10日後にVPAへ変更となり興奮や異常行動は軽快した。また、症例18はLEV開始前から癇癩が認められていたが、LEV開始5ヵ月後に物を投げる、自傷など感情調整・行動調整の問題が顕在化したためビタミンB6(vitamin B6: Vit.B6)とRPDが開始となった。Vit.B6とRPD併用後も易刺激性などのPBSEsは認められたが軽度であり、LEVが著効していたため有効性を考慮して両薬剤を併用しながらLEVは継続された。Vit.B6投与によりLEVのPBSEsが改善したとする報告が見られる¹⁹⁾。これらの症例ではもともと感情調整・行動調整の問題が認められており、PBSEsが神経発達症に伴う症状だった可能性もある。また、PBSEsは易刺激性や興奮など客観的指標に乏しく、保護者からの聞き取りのみに基づき、客観的な評価が行われていない。そのため、PBSEsとして見落とされている症状があった可能性がある。この点について、今後は保護者だけでなく学校・幼稚園・保育園の関係者に対して「異常行動チェックリスト日本語版(ABC-J)」²⁰⁾のような標準化された質問紙を用いて評価を求める必要が

あると考える。本研究から神経発達症を併存する小児てんかん患者に対するLEV単剤療法の有効性とPBSEsについて傾向は見られたが、症例数が少なく評価は不十分である。今後はより多くの発達特性を有する小児患者を対象とした検討が望まれる。

結 論

本研究により神経発達症を併存する小児てんかん患者に対するLEVの有効性が示唆された。一方で、神経発達症の併存はLEVのPBSEsのリスクファクターとなることが示唆されたため、LEV開始後は早期から易刺激性や興奮などの症状に注意が必要である。

著者の役割

小澤絵里菜：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

村社計寿：研究計画作成，データ収集，データ解析，論文作成，図表作成

伊藤 幸：研究計画確認，データ収集，データ解析確認，論文校正

高橋 咲：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) Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012 ; 129 : 256-264.
- 2) 岡 牧郎. 小児てんかんと発達障害. *小児の脳神* 2016 ; 40 : 368-377.
- 3) 佐々木祥乃, 宇佐美政英. 神経発達症 (ASD, ADHD) と攻撃性. *臨精医* 2023 ; 52 : 653-658.
- 4) 本谷研司. 知的障害がある人における気分障害. *日重症心身障害会誌* 2018 ; 13 : 1-27.
- 5) 石井 豊, 田中 岳. 新規抗てんかん薬レベチラセタム (イーケプラ[®]錠) の薬理作用と臨床成績. *日薬理誌* 2011 ; 137 : 95-102.
- 6) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006 ; 66 : 1654-1660.
- 7) Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1141-1149.
- 8) 「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.
- 9) Chen B, Choi H, Hirsch LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017 ; 76 : 24-31.
- 10) Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S, Aldenkamp AP, IJff DM, Majoie M. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. *Seizure* 2014 ; 23 : 685-691.
- 11) Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012 ; 27 : 80-89.
- 12) 佐々木夏澄, 藤井裕士, 大野綾香, 他. 小児の焦点てんかん患者におけるlacosamide単剤療法とlevetiracetam単剤療法の有効性と安全性の比較. *脳と発達* 2023 ; 55 : 268-273.
- 13) Kanemura H, Sano F, Ohyama T, Sugita K, Aihara M. Effect of Levetiracetam Monotherapy in Nonlesional Focal Childhood Epilepsy. *Neuropediatrics* 2018 ; 49 : 135-141.
- 14) 徳増孝樹, 鈴江京子, 平野京子. 実臨床下におけるレベチラセタム単剤療法の有効性及び安全性：部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対するレベチラセタム経口剤の使用成績調査. *診療と新薬* 2019 ; 56 : 181-197.
- 15) Guilfoyle SM, Follansbee-Junger K, Smith AW, et al. Antiepileptic drug behavioral side effects and baseline hyperactivity in children and adolescents with new onset epilepsy. *Epilepsia* 2018 ; 59 : 146-154.
- 16) 徳増孝樹, 鈴江京子, 平野京子. 実臨床下におけるレベチラセタム併用療法の安全性と有効性：部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対するレベチラセタム経口剤の使用成績調査 (最終解析結果). *診療と新薬* 2019 ; 56 : 161-179.
- 17) 松尾光弘, 藤井明子, 松坂哲應, 他. 難治性てんかん患者に対するlevetiracetamの長期効果. *脳と発達* 2015 ; 47 : 272-278.
- 18) Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008 ; 13 : 535-541.
- 19) Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav* 2008 ; 13 : 557-559.
- 20) 小野善郎 (訳・著). 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) による発達障害の臨床評価. じほう, 2006.

[原 著]

医薬品中に含まれるアスパルテームがフェニルケトン尿症患者に及ぼす影響 (第2報) ジェネリック医薬品および同種・同効薬の比較

鈴木柚衣南¹⁾, 岡本 奈子¹⁾, 羽田 敬宏^{1,2)}, 石川 洋一³⁾, 深水 啓朗¹⁾

- 1) 明治薬科大学分子製剤学研究室
- 2) 東大病院薬剤部
- 3) 明治薬科大学薬学教育研究センター

Effect of aspartame contained in medicines on phenylketonuria patients (2nd report):
A comparative study of generic drugs and similar/equivalent medications

Yuina Suzuki¹⁾, Nako Okamoto¹⁾, Takahiro Hada^{1,2)}, Yoichi Ishikawa³⁾ and Toshiro Fukami¹⁾

- 1) Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University
- 2) Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital
- 3) Department of Pharmaceutical Education and Research Center, Meiji Pharmaceutical University

要旨

小児製剤では、矯味目的で人工甘味料のアスパルテーム (APM) が添加される。APMは、構造中にL-フェニルアラニン (Phe) を有しているためフェニルケトン尿症 (PKU) 患者への影響が懸念される。本研究では、製剤中のAPM含量を測定し、摂取基準との比較、およびPhe相当量の製剤間または同じ作用機序や薬効をもつ医薬品間 (以降、同種同効薬) での違いを比較した。各製剤のAPM含量からPhe摂取量を算出し、摂取基準と比較した結果、各製剤からのPhe摂取量は、すべて日本先天代謝異常学会の新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015で設定されている摂取目安量を下回った。急性鼻副鼻腔炎に対する薬物治療を検討した場合、ジェネリック製剤への変更で、Phe摂取量を削減できると考えられた。同種同効薬での比較において、グラム陰性菌治療で使用される経口第3世代セフェム系抗菌薬の場合、3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、15製剤で約4~41%と差が認められた。このことから、同種同効薬で変更可能な場合、Phe含量の低い製剤に変更することで、Phe摂取量が削減できる。

キーワード: 小児, 先天性アミノ酸代謝異常, フェニルアラニン, 医薬品添加物

緒 言

PKU患者では、Pheの代謝能力が先天的に低いため、厳密なPheの摂取制限やたんぱく質制限を生涯行う必要

がある¹⁾。とくに乳幼児期は、中枢神経系が急速に発達するためPheの制限が重要である²⁾。小児製剤では、苦味マスキングの目的で人工甘味料のAPMが添加されるが、構造中にPheを有しているため (図1)、APMを含有する製剤を服用する患者にとっては、摂取するPhe総量を把握することが重要である。

食品衛生法の施行規則では、APMまたはこれを含む製剤もしくは食品に対して、L-Phe化合物である旨またはこれを含む旨の表示が義務付けられているが³⁾、添付文書等にはPhe含有量としての記載義務がないため、PKU患者に対するPheの影響を評価することが困難である。医薬品の製剤中に含まれるAPM含量を測定し、Phe相当量を算出した研究報告は、本研究室で14製剤

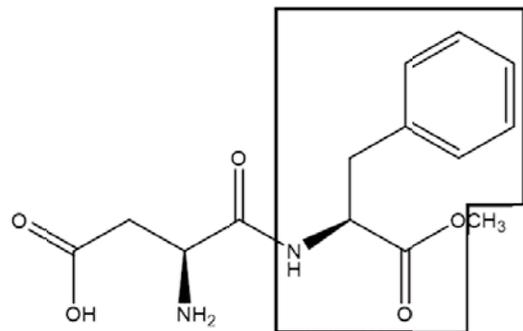


図1 アスパルテーム (APM) の構造

アスパルテームは、フェニルアラニンメチルエステルがアスパラギン酸とペプチド結合した化合物である。本研究では、アスパルテームの分子量を294、フェニルアラニンの構造に該当する部分の分子量を163として、その比率からフェニルアラニン含量を算出した。

を検討した1例のみである⁴⁾。その研究結果では、検討した14製剤のすべてにおいて、Pheの摂取量はその摂取目安量よりも明らかに小さい値となった⁴⁾。しかしながら、ジェネリック医薬品は製薬企業によって添加物の組成が異なるため、それらの製剤について試験することによって、APMの有無や含量からも適切な製剤を選択できるようになると期待される。

そこで本研究では、前報⁴⁾と同様の手法により、Phe含有量を算出した。また、PKU患者における医薬品のAPM含有量に対する安全性について、ジェネリック医薬品間や同種同効薬間を比較するために、算出されたPhe含有量とその摂取目安量¹⁾を評価した。

方 法

1. APM定量対象製剤

以下の手順で選択した。

- 1) 第5回NDBオープンデータ⁵⁾から、平成30年度に1,000 g以上小児に処方（院外，院内，入院の合計）された経口散剤のうち、APMを含む製剤を抽出。
- 2) 1) で選択した経口散剤と同一主成分の製剤（後発品を含む）を選択。ただし、入手困難であったもの、溶解が十分でなかった製剤を除いた。
- 3) そのうち14製剤のAPM含有量については、前報を参照した⁴⁾。APMの標準品として、アスパルテーム（味の素KK アスパルテーム[®]，味の素ヘルシーサブライ株式会社，東京）を用いた。

上記手順に従って、主成分20種，43製剤をAPM定量対象製剤とした（表1）。

2. APMの定量法

APMの定量は、食品中のAPM含量について検討した前報⁶⁾の測定方法および前報⁴⁾に準拠して行った。

1) 試料の調製

各製剤を100 mg秤量し、0.01 mol/L塩酸を加え攪拌し、溶解させた後、メスフラスコを用いて50 mLとした。この溶液をシリジフィルター（0.45 μm）でろ過し、そのろ液をHPLCにより測定した。APMの標準品200 mgを秤量し、0.01 mol/L塩酸を加えて100 mLとし、標準液とした（2.0 mg/mL）。さらにこの溶液に0.01 mol/L塩酸を加え希釈し、1.0、0.5、0.1 mg/mLとした。これらの標準溶液を、下記のHPLC条件により測定し、ピーク面積から検量線を作成した。例として、セフジトレンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」のAPMのクロマトグラムを示す（図2）。

2) HPLC装置・測定条件

HPLC装置として、ポンプ，オートサンプラー，紫外可視吸光度検出器にEXTREMA 4500Model（日本分光株式会社 JASCO Corporation，東京）を用いた。クロマトデータの処理プログラムにChromNAV Lite（日

本分光株式会社 JASCO Corporation，東京）を用いた。HPLC測定は以下の条件で行った。移動相はメタノール/20 mmol/Lリン酸二水素ナトリウム（1：3）を調製し、脱気後に使用した。流速は1 mL/min，検出波長は210 nm，試料の注入量は10 μLとした。カラムはInertSustain[®] C18（5 μm，4.6 × 250 mm，GL Sciences Inc.，東京）を使用し、カラム温度は40℃とした。

3. Phe量への換算

APM含有量の安全性基準に関しては前報⁴⁾の計算方法に準拠し、平均体重の値を最新^{7,8)}にして再計算した。具体的には、医薬品に含まれるAPM濃度を測定しAPM含有率からPhe含有率に換算した後、一般的な小児用量から1日の服用で摂取するPhe量を計算した。小児用量は添付文書上使用できる最大用量に設定した。ただし、添付文書上の「必要に応じて」「重症または効果不十分」「増量する場合」などの用量ではなく、通常の治療で用いられる最大量とした。Phe量の算出にあたっては、APMの分子量（294）とAPM中のPhe由来の分子量（163）より、APM中に約55.44%のPheが含まれていることを考慮して（図1）、以下の式から決定した。

$$\text{APM量 (mg)} = \text{APM濃度 (mg/ml)} \times 50 \text{ (mL)}$$

$$\text{APM含有率 (\%)} = [\text{APM量 (mg)} / \text{試料量 (mg)}] \times 100$$

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

Pheの摂取目安量に対する、製剤使用によるPhe摂取量の割合を算出し、PKU患者に及ぼす影響の指標とした。また、『今日の小児治療指針』^{9a-c)}、『小児の薬の選び方・使い方』¹⁰⁾に記載されている処方例を参考に、今回測定した製剤で治療可能な急性鼻副鼻腔炎を例にとり、APMを含む複数の製剤が処方された場合についても検討した。

4. Phe摂取量の推算

各年齢のPheの摂取目安量はガイドライン2015に基づき¹⁾、乳児期の0歳6ヵ月では50～30 mg/kg/日、乳児前期の1歳では40～20 mg/kg/日、乳児後期3歳では35～15 mg/kg/日とした。本研究では、それぞれの年齢における摂取目安量の最小値と平均体重から、乳児期（平均体重7.77 kg）、乳児前期（同10.3 kg）および乳児後期（同14.4 kg）におけるPheの摂取目安量を、233、206および216 mg/日と設定した。Pheの摂取目安量は、前報⁴⁾における定義と同様であるが、平均体重の数値を更新した。

5. 対象年齢の設定

Pheの影響について検討する対象年齢は、乳児期の0歳6ヵ月（平成22年男女平均体重7.77 kg⁷⁾）、幼児前期にあたる1歳（令和元年男女平均体重10.3 kg⁸⁾）、幼児後期にあたる3歳（令和元年男女平均体重14.4 kg⁸⁾）と

表1 APM定量対象製剤一覧

試料	製造販売元, 県	ロット
セフカペン ビボキシル塩酸塩水和物		
セフカペンビボキシル塩酸塩細粒10%小児用「日医工」	日医工株式会社, 富山	LC2002
セフカペンビボキシル塩酸塩小児用細粒10%「サワイ」	沢井製薬株式会社, 大阪	120204
セフカペンビボキシル塩酸塩細粒小児用10%「ファイザー」	ファイザー株式会社, 東京	M029AD4
セフジトレン ビボキシル		
セフジトレンビボキシル小児用細粒10%「サワイ」	沢井製薬株式会社, 大阪	119Z05
セフジトレンビボキシル小児用細粒10%「OK」	Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京	00125
セフジトレンビボキシル細粒10%小児用「日医工」	日医工株式会社, 富山	FT0402
セフジトレンビボキシル小児用細粒10%「CH」	日本ジェネリック株式会社, 東京	FB012
セフジニル		
セフジニル細粒小児用10%「サワイ」	沢井製薬株式会社, 大阪	120403
セフボドキシム プロキセチル		
セフボドキシムプロキセチルDS小児用5%「サワイ」	沢井製薬株式会社, 大阪	120901
クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物		
クラブモックス®小児用ドライシロップ	グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京都	696Y
テビベネム ビボキシル		
オラベネム®小児用細粒10%	Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京	02217
ファロベネム		
ファロム®ドライシロップ小児用10%	マルホ株式会社, 大阪	9P02K
トスフロキサシントシル酸塩水和物		
オゼックス®細粒小児用15%	富士フィルム富山化学株式会社, 東京	AB5101
トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」	Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京	00111
トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用15%「TCK」	辰巳化学株式会社, 石川	FD00
ジメモルファンリン酸塩		
ジメモルファンリン酸塩DS小児用2.5%「タカタ」	高田製薬株式会社, 埼玉	W004
L-カルボシステイン		
ムコダイン®DS50%	杏林製薬株式会社, 東京都	A043
カルボシステインDS50%「タカタ」	高田製薬株式会社, 埼玉	W130
アンプロキシソール塩酸塩		
ムコサル®ドライシロップ1.5%	サノフィ株式会社, 東京	0M010A
アンプロキシソール塩酸塩DS小児用1.5%「タカタ」	高田製薬株式会社, 埼玉	W008
برانلカスト水和物		
برانلカストドライシロップ10%「AFP」	アルフレッサファーマ株式会社, 大阪	127588
メキタジン		
ニボラジン®小児用細粒0.6%	アルフレッサファーマ株式会社, 大阪	CO24
ゼスラン®小児用細粒0.6%	旭化成ファーマ株式会社, 東京	ZED420S
レバチラセタム		
イーケブラ®ドライシロップ50%	ユーシービージャパン株式会社, 東京	314546
バルプロ酸ナトリウム		
バルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」	日医工株式会社, 富山	POHB83
バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」	日医工株式会社, 富山	P21HA12
アシクロビル		
アシクロビルDS80%「サワイ」	沢井製薬株式会社, 大阪	120601
アシクロビルDS80%「NK」	日本化薬株式会社, 東京	202340
その他		
ムヒ®のこどもかぜ顆粒a	株式会社池田模範堂, 富山	918

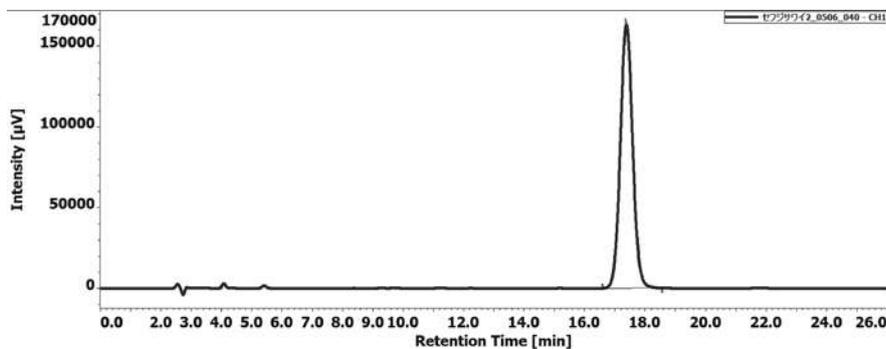


図2 アスパルテームのクロマトグラム
セフジトレンビボキシル小児用細粒10%「サワイ」を前処理した溶液中のアスパルテーム (APM含有率12.2%) がクロマトグラムの保持時間17.4分に認められた。高速液体クロマトグラフィーの分離条件は本文参照。

した。このうち、乳幼児期は、中枢神経系が急速に発達するためPheの制限がとくに重要である²⁾。

結果

1. 製剤に含まれるAPMおよびPhe含有量の比較

本研究においてAPMの標準品を測定した検量線の決定係数 (r^2 値)¹⁾ は $r^2 = 1.000$ であり、良好な直線性が得られた。測定した各製剤のAPM含有率、換算したPhe含有率を前報で報告した値とともに、表2に示す。また、各製剤の用法用量を考慮して算出したPheの1日摂取総量が、各年齢におけるPhe摂取目安量に占める割合を図3-a～fに示す。本研究で検討した43製剤のすべてにおいて、Pheの摂取量はその摂取目安量よりも小さい値となった。Pheの含有率が最も低い製剤はブランドカストドライシロップ10%「AFP」、最も高い製剤はセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」で、それぞれ0.29%および6.76%であった。

ジェネリック医薬品間について比較したところ、製剤間でPhe含有率に差が認められた。その中でもPhe含有率に3倍以上の差があった主成分は、セフジトレンピボキシル、トスフロキサシントシル酸塩水和物およびアンプロキソール塩酸塩の3種類であった。セフジトレンピ

ボキシルを主成分とするメイアクトMS[®]小児用細粒10%およびそのジェネリック医薬品のPhe含有率(%)を比較すると、Pheの含有率が最も低い製剤は、セフジトレンピボキシル小児用細粒10%「CH」、最も高い製剤は同「サワイ」で、それぞれ1.03%および6.76%であった(表2)。3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、それぞれ6.21%および40.5%であった(図3-a)。

トスフロキサシントシル酸塩水和物を主成分とするオゼックス[®]細粒小児用15%、およびそのジェネリック医薬品のPhe含有率(%)を比較すると、Pheの含有率が最も低い製剤はオゼックス[®]細粒小児用15%、最も高い製剤はトスフロキサシントシル酸塩小児用細粒15%「明治」で、それぞれ0.57%および1.77%であった(表2)。3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、それぞれ3.02%および9.42%であった(図3-b)。

アンプロキソール塩酸塩を主成分とする小児用ムコソルバン[®]DS 1.5%およびそのジェネリック医薬品のPhe含有率(%)を比較すると、Pheの含有率が最も低い製剤はアンプロキソール塩酸塩DS小児用1.5%「タカタ」、最も高い製剤はムコサール[®]ドライシロップ1.5%で、それぞれ1.05%および3.39%であった(表2)。3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、それぞ

表2 各製剤におけるAPMおよびPhe含有率

製品名	APM含有率 (%)	Phe含有率 (%)	製品名	APM含有率 (%)	Phe含有率 (%)
経口第3世代セフェム系			去痰剤		
セフカベンピボキシル塩酸塩水和物			ジメモルファンリン酸塩「タカタ」	3.80±0.22	2.11
フロモックス [®] **	1.32±0.03	0.73	L-カルボシステイン		
「日医工」	1.80±0.14	1.00	ムコダイン [®]	3.01±0.12	1.67
「サワイ」	1.54±0.03	0.85	「タカタ」	3.36±0.18	1.87
「CH」 [*]	1.72±0.33	0.95	「テバ」 [*]	2.56±0.36	1.42
「ファイザー」	1.95±0.15	1.08	アンプロキソール塩酸塩		
セフジトレンピボキシル			ムコソルバン [®] **	5.43±0.02	3.01
メイアクト [®] **	11.79±0.09	6.54	ムコサール [®]	6.12±0.03	3.39
「サワイ」	12.19±0.05	6.76	プルスマリンA [®] **	2.00±0.05	1.11
「OK」	11.36±0.03	6.30	「タカタ」	1.90±0.05	1.05
「日医工」	1.93±0.05	1.07	アレルギー用薬		
「CH」	1.87±0.04	1.03	ブランドカスト水和物		
セフジニル 「サワイ」	5.05±0.09	2.80	「日医工」 [*]	0.95±0.01	0.53
セフトラムピボキシル			「AFP」	0.53±0.00	0.29
トミロン [®] 10 ^{**}	1.83±0.02	1.01	メキタジン		
トミロン [®] 20 ^{**}	1.78±0.01	0.99	ニボラジン [®]	2.20±0.09	1.22
セフボドキシムプロキセチル			ゼスラン [®]	1.68±0.14	0.93
バナシ [®] **	2.29±0.02	1.27	エピナスチン塩酸塩「サワイ」 ^{**}	8.28±0.08	4.59
「サワイ」	2.89±0.12	1.60	フェキソフェナジン塩酸塩「トーワ」 ^{**}	1.81±0.28	1.00
その他抗菌薬			抗てんかん剤		
アモキシシリン水和物			レベチラセタム イーケブラ [®]	2.90±0.25	1.61
クラブラン酸カリウム			バルプロ酸ナトリウム		
クラバモックス [®]	1.24±0.01	0.69	40%「EMEC」	1.03±0.06	0.57
デビベネムピボキシル			20%「EMEC」	0.95±0.02	0.53
オラベネム [®]	5.06±0.02	2.81	抗ウイルス剤		
フロロベネム ファロム [®]	2.50±0.04	1.39	アシクロビル		
トスフロキサシントシル酸塩水和物			「サワイ」	1.12±0.02	0.62
オゼックス [®]	1.02±0.10	0.57	「NK」	3.33±0.03	1.85
「明治」	3.18±0.13	1.77	解熱鎮痛消炎剤		
「タカタ」 [*]	2.78±0.11	1.54	アセトアミノフェン		
「TCK」	2.77±0.02	1.54	「タカタ」 ^{**}	2.64±0.07	1.47
			ムヒ [®]	1.06±0.02	0.59

※前報⁴⁾の測定結果から平均体重の値を最新にして再計算したものである。

れ4.21%および13.6%であった (図3-c).

同種同効薬で比較した場合、Phe含有率に9倍以上の差が認められた2種類の薬効は、抗菌薬のうち経口第3世代セフェム系とアレルギー用薬であった。経口第3世代セフェム系抗菌薬において、Pheの含有率が最も低い製剤はセフカペンピボキシル塩酸塩水和物を主成分とするフロモックス小児用細粒[®]、最も高い製剤はセフジ

トレンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」で、それぞれ0.73%および6.76%であった (表2)。3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、それぞれ4.41%および40.5%であった (図3-a)。アレルギー用薬において、Pheの含有率が最も低い製剤はブランルカストドライシロップ10%「AFP」、最も高い製剤はエピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」で、それぞれ

図3 摂取目安量に対するPhe摂取量の割合 (%)

凡例は下記の通り。

- 0歳6ヶ月
- 1歳
- 3歳

共通事項として、※は、前報⁴⁾の測定結果から平均体重の値を最新にして再計算したものである。

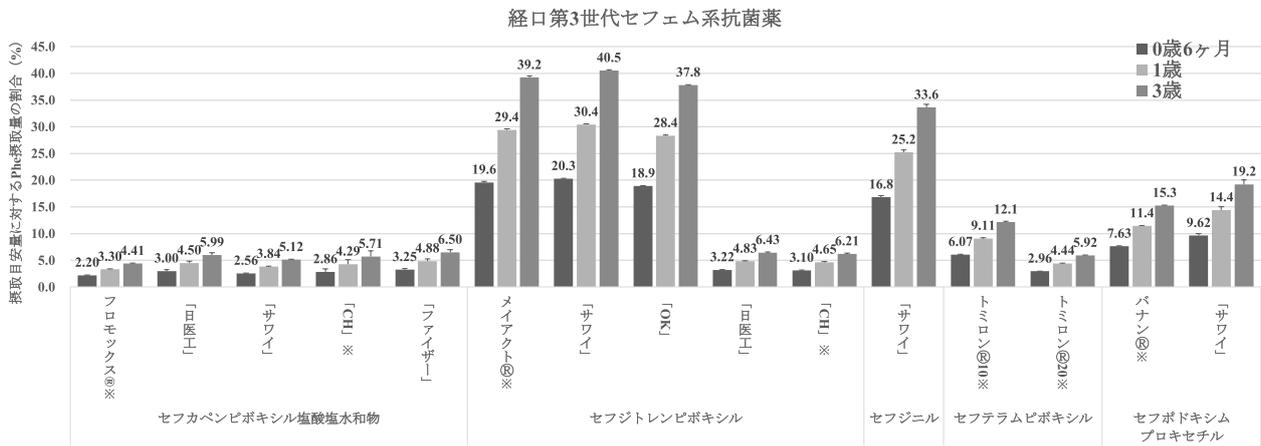


図3-a 経口第3世代セフェム系抗菌薬における摂取目安量に対するPhe摂取量の割合

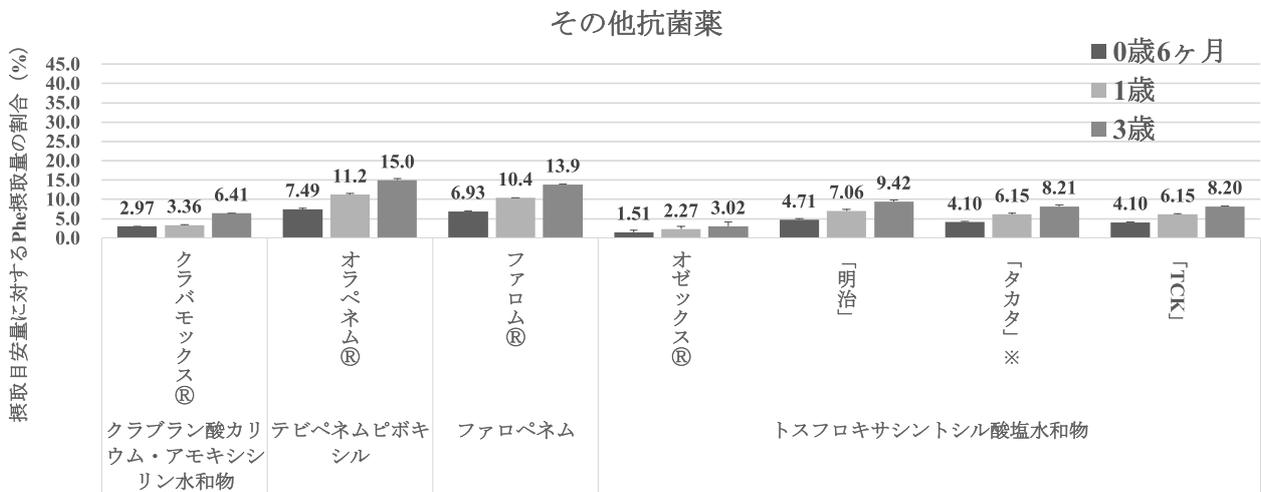


図3-b その他抗菌薬における摂取目安量に対するPhe摂取量の割合

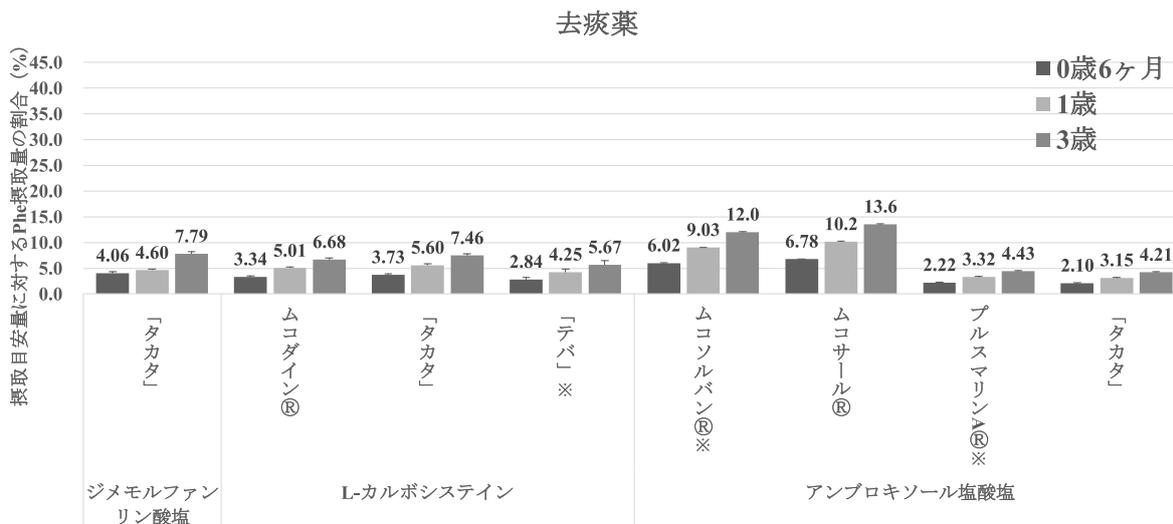


図3-c 去痰薬における摂取目安量に対するPhe摂取量の割合

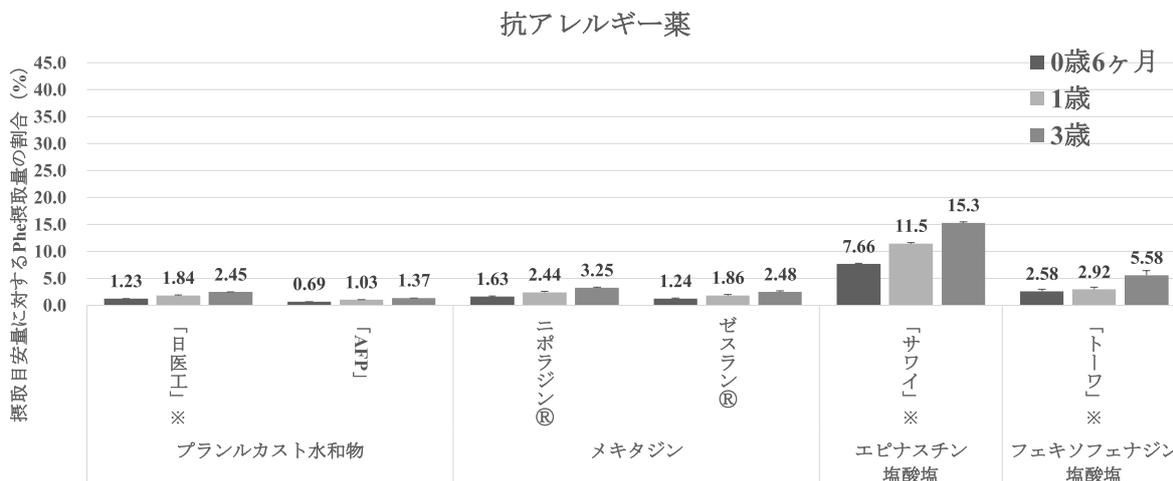


図3-d アレルギー用薬における摂取目安量に対するPhe摂取量の割合

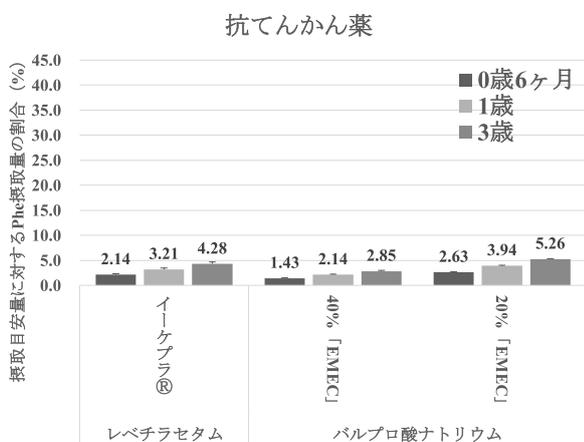


図3-e 抗てんかん薬における摂取目安量に対するPhe摂取量の割合

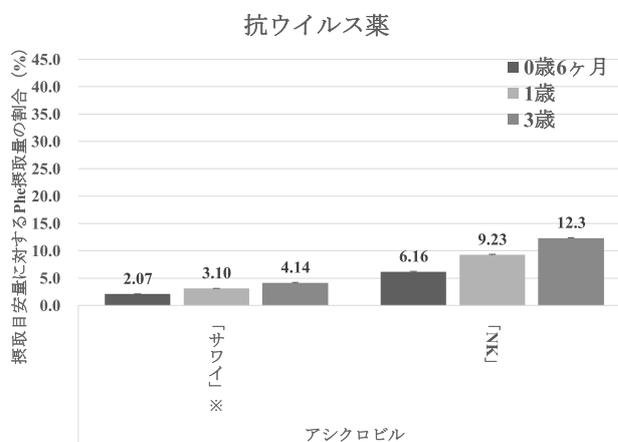


図3-f 抗ウイルス薬における摂取目安量に対するPhe摂取量の割合

0.29%および4.59%であった(表2)。3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、それぞれ1.37%および15.3%であった(図3-d)。

抗てんかん薬および抗ウイルス薬については使用頻度の高いレベチラセタム、バルプロ酸ナトリウムおよびアシクロビル製剤の測定を行った。いずれも3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は、15%未満となった。(図3-e, f)

2. 併用処方に含まれるPhe量の算出

急性鼻副鼻腔炎に対する薬物治療(重症)^{9-c, 12)}において複数の製剤が処方された場合の影響を検討した。

メリアクトMS[®]小児用細粒10%(成分量として9 mg/kg/日分3)、アセトアミノフェンDS小児用20%「タカタ」(成分量として10 mg/kg/回頓用)、カルボシステインドライシロップ50%「テバ」(成分量として30 mg/kg/日分3)が処方されたと仮定した。各年齢での1日のPhe摂取量の合計(および各年齢におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合)は、0歳6ヵ月、1および3歳で、58.0 mg (24.9%), 76.9 mg (37.3%) および108 mg (49.8%)であった(表3)。

ここで、メリアクトMS[®]小児用細粒10%をジェネリック医薬品の中でPhe含有率が最も低いセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「CH」に変更した場合の、

Phe合計摂取量とPhe摂取目安量に対する割合と比較した結果を表4に示す。変更後の各年齢での1日のPhe摂取量の合計(および各年齢におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合)は、0歳6ヵ月、1歳および3歳で、19.5 mg (8.38%), 25.9 mg (12.6%) および36.2 mg (16.8%)となった(表4)。

考 察

本研究で検討した43製剤のPhe摂取量は、Phe摂取目安量を超えることはなかった。1例として、Phe摂取量が最も高いセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」の場合でも、3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合は40.5%であったことから、1剤のみの服用によるPKU患者への影響は限定的であることが示唆された。

同一主成分の医薬品であってもAPM含有率が異なる場合が多くあることが明らかとなったため、よりPhe含有率の低い医薬品の選択や変更によってPKU患者に及ぼす影響を小さくすることが可能である。代表的な例はセフジトレンピボキシルを主成分とする製剤で、Pheの含有率が最も高いセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」から最も低い同「CH」に変更することで、Pheの含有率は5.73%減少する。そのため、3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合を34.3%削減

表3 急性鼻副鼻腔炎重症例に対する薬物療法における1日あたりの年齢別Phe合計摂取量および摂取目安量に占める割合

	メリアクトMS [®] 小児用細粒10%	アセトアミノフェンDS 小児用20% 「タカタ」	カルボシステイン ドライシロップ50% 「テバ」	Phe合計摂取量 (mg/日)	Phe摂取目安量に 占める割合 (%)
0歳6ヵ月	45.7	5.69	6.61	58.0	24.9
1歳	60.6	7.55	8.76	76.9	37.3
3歳	84.7	10.6	12.3	108	49.8

各薬剤の服用量はメリアクトMS[®]小児用細粒10%は9 mg/kg、アセトアミノフェンDS小児用細粒20%「タカタ」は10 mg/kg(頓用)、カルボシステインドライシロップ50%「テバ」は30 mg/kgとして計算

表4 メリアクトMS[®]小児用細粒10%をセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「CH」に変更した場合のPhe合計摂取量とPhe摂取目安量に占める割合の比較

年齢	変更	Phe合計摂取量 (mg/日)	Phe摂取目安量に 占める割合 (%)
0歳6ヵ月	前	58.0	24.9
	後	19.5	8.38
1歳	前	76.9	37.3
	後	25.9	12.6
3歳	前	108	49.8
	後	36.2	16.8

することが可能である。これらの例のように同一成分であっても製剤中のPheの含量が異なるという事実は認識されるべき点であると考えられた。

同種同効薬間でもPhe含有率に違いが認められたことから、Phe含量の低い製剤に変更することができれば、Phe摂取量の削減が可能である。例えば経口第3世代セフェム系抗菌薬では、Pheの含有率が最も高いセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」から最も低いフロモックス小児用細粒[®]に変更することで、Pheの含有率は6.03%減少する。それに伴い、3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合を36.1%削減することが可能である。この製剤の変更は適応症が同じかつ、薬剤感受性の問題がなければ検討されると考えられる。

前報でも述べたように、ピボキシル基を有する抗菌薬は苦味が強いことが知られている¹³⁾ため、その苦味をマスキングするためにAPMなどの甘味料が多く添加されていると推察される。ピボキシル基のある製剤の中でもセフジトレンピボキシルを主成分とする製剤は、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物を主成分とする製剤に比べ、平均してPheの含有率が多い傾向であった（表2）。添付文書により甘味料としての添加物をそれぞれ調査したところ、セフジトレンピボキシルを主成分とする製剤は白糖とアスパルテームが併用された処方であるのに対し、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物を含む製剤は、さらにマンニトール等の甘味料が追加されていた¹⁴⁻²³⁾（表5）。これらの製剤処方、先発品で用いられている甘味料を参考に行っていることが推察されるため、甘味料の系統が有効成分ごとで分かれているように見える。いずれにしても、結果的にはセフカベンピボキシル塩酸塩水和物を含む製剤ではPhe含量の少ない傾向が認められた。このことから、他の製剤に関しても今後の製剤設計においては、他の甘味料使用によるAPMの使用量削減

も考慮されることを期待する。

セフジニルを主成分とする製剤ではセフジニル細粒小児用10%「サワイ」のみAPMを含有し、それ以外の7製剤では配合されていない²⁵⁻³¹⁾。ただし同「サワイ」は、2023年2月に同「SW」²⁸⁾としてAPMを含まない製剤として新たに上市³²⁾されたことから、現時点で市場に流通しているセフジニル製剤はすべてAPMを含まない製剤となった。

同様に、برانلカスト水和物を主成分とする8製剤のうち、APMを含む製剤はبرانلカストDS10%「日医工」およびبرانلカストドライシロップ10%「AFP」の2種類のみであったことから³³⁻³⁸⁾、セフジニルおよびبرانلカストを使用するPKU患者には、APM含有の観点から適切な製剤を選択することが推奨される。

また、エピナスチン塩酸塩DS小児用1%「サワイ」は、Phe含有率が4.59%とセフジトレンピボキシル小児用細粒10%「OK」の次に大きい値となった。小児製剤ハンドブック³⁹⁾によると、エピナスチン塩酸塩は非常に強い苦味を有し、苦味が持続することが特徴である。同効薬であるアレグラ[®]ドライシロップ5%⁴⁰⁾は、APMを含有せずに精製白糖などを用いることで苦味をマスキングしていると考えられる。このことから、エピナスチン塩酸塩を使用するPKU患者はアレグラ[®]ドライシロップ5%を用いることで、3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合を15.3%削減することが可能である。

同一主成分で含量が異なる製剤について、主成分量が異なるにもかかわらずAPM（すなわちPhe）含有量が同様である製剤が2種類あった。この場合、同様の主成分量を摂取したい場合は主成分含有量が多い製剤を選択することによりPhe摂取量が削減できる。すなわちバルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」および同20%「EMEC」では、Phe含有率が各々0.57%および0.53%であった。

表5 セフカベンピボキシルおよびセフジトレンピボキシルを主成分とする製剤に含まれる甘味料の比較

セフジトレン ピボキシル	メリアクト ^{®14)}	「サワイ」 ¹⁵⁾	「OK」 ¹⁶⁾	「日医工」 ¹⁷⁾	「CH」 ¹⁸⁾
1	精製白糖	APM	精製白糖	白糖	白糖
2	APM	白糖	APM	APM	APM
セフカベン ピボキシル	フロモックス ^{®19)}	「サワイ」 ²⁰⁾	「ファイザー」 ²¹⁾	「日医工」 ²²⁾	「CH」 ²³⁾
1	粉末還元糖麦芽糖 水アメ	APM	白糖	白糖	白糖
2	マンニトール	キシリトール	マンニトール	APM	マンニトール
3	APM	マンニトール	APM	その他5成分	APM

したがって、高含量の40%製剤を服用することにより、3歳におけるPheの摂取目安量に対するPhe摂取割合を5.26%から2.85%に低減することが可能である。同じ抗てんかん薬であるレベチラセタム製剤については今後ジェネリック医薬品の測定を進める予定である。

前報⁴⁾で測定したセフテラムピボキシルを主成分とするトミロン[®]細粒小児用20%⁴¹⁾、およびトミロン[®]細粒小児用10%⁴²⁾においても同様で、Phe含有率はいずれも1.0%であった。ただし、同10%に関しては2018年7月頃に販売が中止されたため⁴³⁾、現在は必然的に高含量の製剤が用いられている。このように、製剤の添加物処方や規格は更新される可能性があるため、APM含有率の観点においても注視しておく必要があるだろう。

ここまで医薬品中に含まれるPhe含有量のみについて検討してきたが、実際の生活では医薬品だけでなく、食事に含まれるPhe量についても注意する必要がある。PKU患者は、Pheを含まない治療用ミルクや、たんぱく質調整白米あるいはPhe含有量が比較的少ない野菜や果物などで献立を考えなければならない。例えば、PKU患者は、はるさめ約0 mg/100 g、ひじき（茹でたもの）約35 mg/100 g、オレンジジュース（濃縮還元）約9 mg/100 gなど、Phe含有量が少ない食材を摂取している⁴⁴⁾。そのため、食事と医薬品から摂取するPheの総量およびバランスを考慮することが好ましい。

本研究で参考にした『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015』は2019年に改訂されており、米国における重症度別・年齢別のPhe摂取目安量が新たに示されている（表6）^{45, 46)}。従来の基準（ガイドライン2015）と新たなPhe摂取目安量（ガイドライン2019）を比較すると、無治療時の血中Pheが20 mg/dLの0歳6ヵ月時のみ従来のガイドラインに比較して厳しい基準である。1例として、新しい基準によるPhe摂取目安量について、Phe含有率が最も高いセフゾレ

表6 米国における重症度別・年齢別のPhe摂取目安量 (mg/kg/日)

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

『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019』⁴⁵⁾に、フェニルケトン尿症患者に対する重症度別のPhe摂取目安量が示されている。なお、「1歳以下」の区分は、本ガイドラインで「1歳未満」と表記されている。引用されている文献⁴⁶⁾の表現は「Infants < 1 year」であることから本論文では「1歳以下」と意識した。

ンピボキシル小児用細粒10%「サワイ」を対象として、Phe摂取量が占める割合を検討した。従来の基準と新しい基準でPhe摂取量がPhe摂取目安量を占める割合は、0歳6ヵ月の目安量をそれぞれ、30 mg/kg/日、25 mg/kg/日（重症度として、無治療時血中Phe > 20 mg/dLを仮定）としたとき、それぞれ20.3%と24.4%であり、大きな差はないことが示唆された。

緒言でも述べたようにPKU患者ではPhe量の制限をすることが重要である。本研究で示した製剤のPhe含有率（表2）を用いて摂取するPhe量を算出することで、1日あたりの、製剤以外の食事から摂取できるPheの目安量を把握することができる。このPhe目安量 (mg) は以下の計算式で算出することができる（1日当たりのPhe摂取目安量は表7を参照）。

1日当たりのPhe摂取目安量

$$= \{ \text{本研究で示した製剤のPhe含有率 (\%)} \times \text{1日の服用量 (mg)} \div 100 \} \times \text{※}$$

※ [] 内はPheを含有する製剤の総和で行う。

これらが市販の表計算ソフトで簡単に計算できるようにファイルを作成したので、連絡著者に問い合わせただけであれば共有することが可能である。いずれにしても、この計算が必要とされる方の自己管理に役立つことを願っている。

表7 年齢別Phe摂取目安量

年齢	1日のPhe摂取目安量 (mg)
0歳以上	50 × 体重 (kg)
3か月未満	
3か月以上	40 × 体重 (kg)
6か月未満	
6か月以上	30 × 体重 (kg)
12か月未満	
1歳以上	20 × 体重 (kg)
2歳未満	
3歳以上	15 × 体重 (kg)

結 論

Phe含有率は同一成分であっても製剤間で異なることが示唆された。PKU患者に対してPheの含有量が多い製剤が処方された場合は、ジェネリック医薬品等への切り替えによりPheの暴露量の低減が可能となる。

今後、APMの有無や含量から選択できるように、シロップや内用液剤を含むさらに多くの製剤について試験し、データを蓄積・更新する予定である。それに加えて、

臨床上でとくに必要とされる添加物の情報については、製薬企業からの開示の促進に繋がることが期待される。

著者役割

本研究の企画とプロトコル作成：鈴木、岡本、深水
実験データ収集：鈴木、岡本
データ解釈：鈴木、岡本、羽田、石川、深水
論文原稿作成：鈴木、岡本、羽田、石川、深水

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) 日本先天代謝異常学会（編）. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015. 診断と治療社, 2015.
- 2) 奈良隆寛. 神経系の発達と発達神経解剖学. BME 1998 ; 12 : 20-29.
- 3) 厚生労働省. 食品衛生法施行規則等の一部改正に伴うフェニルケトン尿症患児の保健指導上の留意点について. [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta9641&dataType=1&pageNo=1 (accessed 2020-06-01)]
- 4) 高田裕奈, 草村把奈, 安武 夫, 石川洋一, 深水啓朗. 医薬品に含まれるアスパルテームがフェニルケトン尿症患者に及ぼす影響. 日小児臨薬理会誌 2021 ; 34 : 47-54.
- 5) 厚生労働省. 第5回NDBオープンデータ 内服 性年齢別薬効分類数量. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00008.html (accessed 2023-06-07)]
- 6) 田原正一, 藤原卓士, 安井明子, 早藤知恵子, 小林千種, 植松洋子. 食品中の甘味料分析における迅速な改良透析法の開発. 食衛誌 2014 ; 55 : 13-18.
- 7) 厚生労働省. 乳幼児身体発育調査(平成22年度). [<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html> (accessed 2023-06-07)]
- 8) 厚生労働省. 厚生統計要覧(令和2年度). [https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html (accessed 2023-06-07)]
- 9) 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎, 水口 雅 (編). 今日の小児治療指針 第15版. 医学書院, 2012 : (a) 366-367, (b) 369, 391-392, (c) 829-830.
- 10) 横田俊平, 田原卓浩, 加藤英治, 井上信明 (編). 小児の薬の選び方・使い方 改訂5版. 南山堂, 2020 : 322-327.
- 11) 内田 治. SPSSによる回帰分析. オーム社, 2013 : 12-13.
- 12) 日本鼻科学会 (編). 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版(追補版). 日鼻科会誌 2014 ; 53 : 103-160.
- 13) 田中 宏, 本多 剛, 古家喜弘, 北島秀明, 室井哲夫, 谷野忠嗣. 熱溶融粉末コーティング技術を利用した

塩酸セフカペンピボキシルの苦味マスキング. 薬剤学 2005 ; 65 : 55-59.

- 14) Meiji Seikaファルマ株式会社. メイアクトMS[®]小児用細粒10% 添付文書2021年12月改訂(第1版).
- 15) 沢井製薬株式会社. セフジトレンピボキシ小児用細粒10%「サワイ」 添付文書 2022年1月改訂(第12版).
- 16) Meiji Seikaファルマ株式会社. セフジトレンピボキシ小児用細粒10%「OK」 添付文書 2021年12月改訂(第1版).
- 17) 日医工株式会社. セフジトレンピボキシ小児用「日医工」 添付文書 2022年1月改訂(第12版).
- 18) 日本ジェネリック株式会社. セフジトレンピボキシ小児用細粒10%「CH」 添付文書 2021年12月改訂(第13版).
- 19) 塩野義製薬株式会社. フロモックス[®]小児用細粒100mg 添付文書 2022年1月改訂(第1版).
- 20) 沢井製薬株式会社. セフカペンピボキシ小児用細粒10%「サワイ」 添付文書 2020年10月改訂(第7版).
- 21) ファイザー株式会社. セフカペンピボキシ小児用10%「ファイザー」 添付文書 2020年10月改訂(第9版).
- 22) 日医工株式会社. セフカペンピボキシ小児用「日医工」 添付文書 2020年10月改訂(第8版).
- 23) 日本ジェネリック株式会社. セフカペンピボキシ小児用10%「CH」 添付文書 2020年10月改訂(第8版).
- 24) 医薬品医療機器総合機構PMDA. ピボキシ基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について. [<https://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf> (accessed 2021-05-16)]
- 25) LTLファーマ株式会社. セフゾン[®]細粒小児用10% 添付文書 2022年3月改訂(第1版).
- 26) 日本ジェネリック株式会社. セフジニル細粒小児用10%「JG」 添付文書2020年10月改訂(第8版).
- 27) 東和薬品株式会社. セフジニル細粒小児用10%「トーワ」 添付文書 2020年9月改訂(第7版).
- 28) 沢井製薬株式会社. セフジニル細粒小児用10%「SW」 添付文書 2022年8月作成(第1版).
- 29) 株式会社陽進堂. セフジニル細粒小児用10%「YD」 添付文書 2020年9月改訂(第8版).
- 30) 日医工株式会社. セフジニル細粒10%小児用「日医工」 添付文書 2020年9月改訂(第6版).
- 31) 武田テバ薬品株式会社. セフジニル細粒10%小児用「TYK」 添付文書2021年2月改訂(第10版).
- 32) 沢井製薬株式会社. セフジニル細粒小児用10%「SW」新発売のご案内. [https://med.sawai.co.jp/file/pr28_4801_1.pdf (accessed 2023-06-29)]
- 33) 小野薬品工業株式会社. オノン[®]ドライシロップ10% 添付文書 2022年2月改訂(第1版).

- 34) キョーリンリメディオ株式会社. プランルカスト DS10%「杏林」添付文書 2020年5月作成 (第1版).
- 35) 武田テバファーマ株式会社. プランルカストドライシロップ10%「タイヨー」添付文書 2017年10月改訂 (第10版).
- 36) 高田製薬株式会社. プランルカスト DS10%「タカタ」添付文書 2017年10月改訂 (第8版).
- 37) 株式会社三和化学研究所. プランルカストドライシロップ10%「DK」添付文書 2017年10月改訂 (第7版).
- 38) ニプロ株式会社. プランルカストドライシロップ10%「NP」添付文書2019年9月改訂 (第5版).
- 39) 佐藤正樹, 佐伯 勇, 奥田 豊. 小児用製剤の苦味マスキング技術と開発事例②. 石川洋一 (監修). 小児製剤ハンドブック. じほう, 2020 : 89-91.
- 40) サノフィ株式会社. アレグラ[®]ドライシロップ5% 添付文書 2022年2月改訂 (第1版).
- 41) 富士フィルム富山化学株式会社. トミロン[®]細粒小児用20% 添付文書2021年10月改訂 (第1版).
- 42) 大正富山医薬品株式会社. トミロン[®]細粒小児用10% 添付文書 2018年10月改訂 (第19版).
- 43) 大正富山医薬品株式会社. 販売中止品目のお知らせ トミロン[®]細粒小児用10%. [<https://medical.taisho.co.jp/di/oshirase/others/201806tmr.pdf> (accessed 2023-06-29)]
- 44) 代謝異常児等特殊ミルク供給事業 特殊ミルク共同安全開発委員会 第二部会 (編). フェニルケトン尿症 (PKU) の食事療法. 恩賜財団母子愛育会, 2016.
- 45) 日本先天代謝異常学会 (編). 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019. 診断と治療社, 2019.
- 46) Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014 ; 112 : 87-122.

[原 著]

授乳婦に関する添付文書改訂後の記載内容 —睡眠薬と抗不安薬における新記載内容—

石井真理子¹⁾, 齊藤 順平¹⁾, 赤羽 三貴¹⁾, 村島 温子²⁾

- 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妊娠と薬情報センター

Survey on the description of “Breast-feeding Women” section in the package inserts for benzodiazepines and hypnotics under the revised instructions

Mariko Ishii¹⁾, Jumpei Saito¹⁾, Miki Akabane¹⁾ and Atsuko Murashima²⁾

- 1) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development
- 2) The Japan Drug Information Institute in Pregnancy, National Center for Child Health and Development

要旨

【目的】授乳婦への薬物療法は臨床データに基づき多くの薬剤で安全性が高いと考えられる中、旧記載要領の添付文書からは十分な情報を入手することができなかった。新記載要領への添付文書改訂によって、睡眠薬と抗不安薬について授乳婦に対してどのような情報が入手可能となったかを調査することを目的とした。

【方法】2023年12月末日時点で、調査可能な旧記載要領の添付文書最終版と新記載要領の第1版の授乳婦に対する記載内容を調査した。

【結果】調査薬剤は30剤であり、新記載要領において26剤は「授乳を避けること」と記載され、「授乳の継続又は中止を検討すること」とされたのは4剤だけであった。そのうちレンボレキサントだけはRelative Infant Dose (RID) が記載された。

【考察】「授乳を避けること」とされた26剤はガイドライン等で授乳不可とされる薬剤ではなく、「授乳の継続又は中止を検討すること」と記載されることが適当であった。添付文書には授乳可否に対する適切な記載と授乳可否の判断材料となるRIDや授乳児への影響について記載されることが望まれる。

キーワード：ベンゾジアゼピン、添付文書記載要領、乳汁移行、不眠症、産後うつ

緒 言

医療用医薬品の添付文書は、医薬品医療機器法の規定に基づき、医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適

正使用を図るために、医師、歯科医師、薬剤師等の医療関係者に対して必要な情報を提供する目的で、当該医薬品の製造販売業者が作成する公的文書であり、最も身近な医薬品の情報源である。

添付文書の記載要領については平成9年厚生省薬務局長通知（以下、旧記載要領）^{1,2)}により定められていたが、平成29年薬生発0608第1号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領」（以下、新記載要領）にて20年ぶりの改訂が通知された^{3,4)}。旧記載要領は廃止され、新記載要領は平成31年4月1日から適用された。また、平成31年4月1日時点で承認済みまたは承認申請中の医薬品については、2024年（平成36年）3月31日までにできるだけ速やかに新記載要領に基づいた改訂を行うこととされた。

倫理的に臨床試験実施が困難な授乳婦に対する薬剤の安全性については旧記載要領からは適切な情報が得られにくく、新記載要領への改訂が期待されている。旧記載要領では動物実験、臨床使用経験、疫学的調査などで得られている情報に基づき、投与措置の文言である「投与しないこと」「投与しないことが望ましい」に加え、授乳措置として「本剤投与中は授乳を避けさせること」「授乳を中止させること」とを適宜組み合わせたものを基本とするとされていた^{1,2)}。「授乳を避けさせる」または「授乳を中止させる」の二者択一であることから、旧記載要領が通知された平成9年時点では旧記載要領の添付文書において授乳婦への薬物治療と母乳栄養の両立は想定されていないことがわかる。新記載要領では、臨床使用経験、疫学的調査などの情報が臨床上有益な場合は適正使用情報として、乳汁移行性、薬物動態および薬理作用

から推察される哺乳児への影響、臨床使用経験などを考慮し必要な事項を記載し、母乳分泌への影響についても別途記載することになっている。授乳可否に関しては、「授乳を避けさせること」「授乳しないことが望ましい」「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（以下、授乳を継続又は中止を検討）」を基本として記載することとされている^{3,4)}。

近年、周産期医療にとって妊産婦のメンタルヘルスケアの重要性が大きな課題とされ、本邦では妊娠終了後1年未満の妊産婦死亡の原因として出血や血栓等による直接産科的死亡の割合が20.7%であるのに対し、自殺は28.6%と直接産科的死亡を上回ることが報告されている⁵⁾。妊産婦の自殺には産後うつ病を含む精神疾患が大きく関与していることが明らかであり⁵⁾、産後うつ病はとくに著しい睡眠不足や夜間の中途覚醒が大きなリスク因子となり、10～20%の妊産婦が経験するとされる⁶⁾。妊娠によるホルモン分泌パターンや身体的変化、ストレスによって妊娠中を通して約8割の妊婦の睡眠が不安定になる⁷⁾といわれ、2023年度から母子健康手帳に母親の睡眠状態を問診する項目が保護者の記録に追加された。

米国小児科学会（以下、AAP）では母子の相互の希望に応じて2歳以上まで母乳育児を継続することを支援し、一時的であっても不必要に中断しないことが推奨されている⁸⁾。この授乳期間中に睡眠障害等の薬物治療が必要となる場合もあると考えるが、妊産婦の多くは服薬を理由に授乳ができなくなるとしており、処方されることを恐れ、受診を控えるケースもある⁵⁾。

授乳期の薬物療法は乳汁中に移行した薬剤の母乳中濃度や臨床データに基づき、多くの薬剤は安全性が高いと考えられている。今回、授乳婦への使用機会が多い睡眠薬およびベンゾジアゼピン（以下、BZ）系抗不安薬に関して、2023年12月末日時点の新記載要領に基づいた添付文書の「9.6授乳婦」の項において授乳婦に対しどのような情報が入手可能となったかを調査した。

対象・方法

検討対象薬剤は『今日の治療薬2023：解説と便覧』⁹⁾に掲載されている睡眠薬と抗不安薬に分類される薬剤とし、授乳婦において使用頻度が極めて低いバルピツール酸系睡眠薬は除外した。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が提供する「マイ医薬品集作成サービス」を利用して、添付文書の旧記載要領で定められた「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」のうち授乳婦への投与に関する記載と新記載要領の「9.6授乳婦」の改訂第1版の記載内容を比較した。旧記載要領での記載内容は調査可能な最終版の添付文書で調査した。

2023年12月31日時点で販売中止が決定している薬剤、新記載要領の添付文書へ改訂されていない薬剤なら

びに旧記載要領が調査できなかった薬剤は除外した。

旧記載要領に記載されている内容を（1）授乳婦への薬剤投与の可否、（2）授乳への措置、（3）乳汁移行（記載なし、ラットでの移行有り、ヒトでの移行有り）、（4）本剤の授乳児への悪影響の記載の有無、（5）他剤の授乳児への悪影響の記載の有無に類型化し調査した。

新記載要領で記載された内容については上記に加え、（6）乳汁移行の割合の記載の有無、（7）乳汁移行量の記載の有無、（8）母乳分泌への影響の記載の有無もあわせて調査した。

また、新記載要領で「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（以下、授乳を継続又は中止を検討）」と記載された薬剤については、旧記載要領と新記載要領の記載内容を比較し、さらにインタビューフォーム（以下、IF）からはどのような乳汁移行データが入手可能か調査した。あわせて授乳期の薬物療法のリスク評価の情報源となる『Hale's Medications Mothers' Milk 2023』¹⁰⁾（以下、MMM）や National Library of Medicine's comprehensive database on drugs and lactation, LactMed^{®11)}（以下、LactMed）（2023年12月31日調査）における（a）薬剤の掲載、（b）乳汁中薬物濃度（c）授乳児への影響、（d）代替薬、MMMにおいては（e）授乳児の観察項目、LactMedにおいては（f）母乳分泌への影響の各項目の記載の有無について調査した。

結果

調査薬剤は2023年12月末日時点で販売が中止されているフルジアゼパム、フルトプラゼパム、新記載要領の添付文書へ改訂されていなかったメキサザラムの3剤を除外し、BZ系23剤、非ベンゾジアゼピン（以下、非BZ）系3剤、その他4剤の計30剤で表1に示した。添付文書やIFについては表1に記載した製品で調査し、旧および新記載要領の添付文書の授乳婦に関する記載内容を表2に示し、さらに新記載要領については薬剤の分類別に授乳婦に関する記載内容を表3に示した。

旧記載要領では授乳婦への薬剤投与の可否について、3剤（スボレキサント、フルニトラゼパム、プロマゼパム）は記載されていなかったが、2剤（ラメルテオン、レンボレキサント）は「投与を避ける」、25剤は「投与を避けることが望ましい」と記載されていた。授乳の可否については、27剤が「授乳を避けさせること」、3剤（スボレキサント、ラメルテオン、レンボレキサント）は「授乳を中止させること」と記載されていた。

新記載要領では授乳婦への薬剤投与の可否について、調査全薬剤で記載されず、投与可否の項目ごと削除された形となった。また授乳可否に関する記載については、「授乳を継続又は中止を検討」と記載された薬剤はその他に分類された4剤だけで、26剤（BZ系23剤、非BZ

表1 調査薬剤一覧（睡眠薬及び抗不安薬）

分類	有効成分（製品名）
BZ系 睡眠薬	エスタゾラム（ユーロジン [®] ） クアゼパム（ドラル [®] ） トリアゾラム（ハルシオン [®] ） ニトラゼパム（ベンザリン [®] ） ハロキサゾラム（ソメリン [®] ） フルニトラゼパム（サイレース [®] ） フルラゼパム塩酸塩（ダルメート [®] ） プロチゾラム（レンドルミン [®] ） リルマザホン塩酸塩水和物（リスミー [®] ） ロルメタゾラム（ロラメット [®] ） アルプラゾラム（ソラナックス [®] ） エチゾラム（デバス [®] ） オキサゾラム（セレナール [®] ） クロキサゾラム（セバゾン [®] ） クロチアゼパム（リーゼ [®] ） クロラゼブ酸二カリウム（メンドン [®] ） クロルジアゼポキシド（コントロール [®] ） ジアゼパム（ホリゾン [®] ） フルタゾラム（コレミナール [®] ） プロマゼパム（レキソタン [®] ） メダゼパム（レスミット [®] ） ロフラゼブ酸エチル（メイラックス [®] ） ロラゼパム（ワイパックス [®] ）
	抗不安薬
非BZ系 睡眠薬	エスゾピクロン（ルネスタ [®] ） ゾピクロン（アモバン [®] ） ゾルピデム酒石酸塩（マイスリー [®] ）
その他	セロトニン1A受容体部分作動薬 タンドスピロンクエン酸塩（セディール [®] ） メラトニン受容体作動薬 ラメルテオン（ロゼレム [®] ） オレキシン受容体拮抗薬 スポレキサント（ベルソムラ [®] ） レンボレキサント（デエビゴ [®] ）

BZ系：ベンゾジアゼピン系；非BZ系：非ベンゾジアゼピン系

表2 各記載要領で記載された添付文書の授乳婦に関する記載内容の変化

記載項目	旧記載要領		新記載要領	
	n = 30	(%)	n = 30	(%)
投与の可否				
避けることが望ましい	25	(83.3)	0	(0)
避ける	2	(6.7)	0	(0)
記載無し	3	(10.0)	30	(100)
授乳への措置				
避けさせること ^{a)}	27	(90.0)	26	(86.7)
中止させること ^{b)}	3	(10.0)	0	(0)
避けさせることが望ましい ^{c)}	0	(0)	0	(0)
継続または中止を検討 ^{c)}	0	(0)	4	(13.3)
乳汁移行				
記載無し	16	(53.3)	14	(46.7)
ラットでの移行有り	7	(23.3)	6	(20.0)
ヒトでの移行有り	7	(23.3)	10	(33.3)
本剤の悪影響等				
記載有り	7	(23.3)	7	(23.3)
記載無し	23	(76.7)	23	(76.7)
他剤の悪影響等				
記載有り ^{d)}	21	(70.0)	21	(70.0)
記載無し	9	(30.0)	9	(30.0)

a) 旧記載要領、新記載要領の両方に記載される分類；b) 旧記載要領のみで記載される分類

c) 新記載要領のみで記載される分類；d) ジアゼパムでの悪影響の報告が記載

表3 新記載要領で記載された添付文書の授乳婦に関する記載 薬剤分類別一覧

記載項目	BZ系		非BZ系		その他		合計	
	n=23	(%)	n=3	(%)	n=4	(%)	n=30	(%)
投与の可否								
記載有り	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
記載無し	23	(100)	3	(100)	4	(100)	30	(100)
授乳への措置								
避けさせること	23	(100)	3	(100)	0	(0)	26	(86.7)
避けさせることが望ましい	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
継続又は中止を検討	0	(0)	0	(0)	4	(100)	4	(13.3)
乳汁移行								
記載無し	14	(60.9)	0	(0)	0	(0)	14	(46.7)
ラットでの移行有り	3	(13.0)	0	(0)	3	(75.0)	6	(20.0)
ヒトでの移行有り	6	(26.1)	3	(100)	1 ^{c)}	(25.0)	10	(33.3)
乳汁移行割合								
記載有り	0	(0)	0	(0)	1 ^{d)}	(25.0)	1	(3.3)
記載無し	23	(100)	3	(100)	3	(75.0)	29	(96.7)
乳汁移行量								
記載有り	0	(0)	0	(0)	1 ^{e)}	(25.0)	1	(3.3)
記載無し	23	(100)	3	(100)	3	(75.0)	29	(96.7)
本剤の悪影響等								
記載有り	4 ^{a)}	(17.4)	3	(100)	0	(0)	7	(23.3)
記載無し	19	(82.6)	0	(0)	4	(100)	23	(76.7)
他剤の悪影響等								
記載有り	21 ^{e)}	(91.3)	0	(0)	0	(0)	21	(70.0)
記載無し	2 ^{b)}	(8.7)	3	(100)	4	(100)	9	(30.0)
母乳分泌への影響								
記載有り	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
記載無し	23	(100)	3	(100)	4	(100)	3	(100)

BZ系：ベンゾジアゼピン系；非BZ系：非ベンゾジアゼピン系

a) ジアゼパム，ロフラゼパ酸エチル，エチゾラム，フルニトラゼパム；b) ジアゼパム，ロフラゼパ酸エチル

c) レンボレキサント；d) タンドスピロン；e) ジアゼパムでの悪影響の報告が記載

系3剤)は「授乳を避けさせること」と記載された。

BZ系薬剤23剤の乳汁移行に関連するデータは、乳汁移行の有無や乳汁移行データがヒトか動物かどうかはさまざまであった。BZ系薬剤のうち21剤で、他剤の悪影響の情報としてジアゼパムの悪影響の報告について記載があり、そのうちエチゾラムとフルニトラゼパムはそれぞれの薬剤の授乳児への悪影響もあわせて記載されていた。

新記載要領における本調査では母乳分泌への影響に関する記載は確認できなかった。

新記載要領で「授乳を継続又は中止を検討」と記載された4剤（タンドスピロン，ラメルテオン，スボレキサント，レンボレキサント）の詳細について表4に示した。タンドスピロンの添付文書には母動物の血漿中濃度と乳汁中薬物濃度の割合が記載され、IF¹²⁾から

は添付文書以上の情報は得られなかった。またMMM, LactMedのいずれにも掲載されていなかった。ラメルテオンはラットでの乳汁移行が認められたことが添付文書に記載され、IF¹³⁾の薬物動態の乳汁移行性の項にはラットにおける乳汁中薬物濃度が記載されていた。MMM, LactMedいずれにも掲載されていたものの、母乳中薬物濃度についてはMMMに記載なく、LactMedには記載があった。スボレキサントは添付文書にはラットでの移行が認められたことが記載され、MMMには母乳栄養を継続した際の授乳児の観察項目が記載され、LactMedには代替薬のみが記載されていた。レンボレキサントは添付文書に相対的乳児投与量 (Relative Infant Dose) (%) (以下, RID) が記載されていた。

表4 「授乳を継続又は中止を検討すること」と記載された4剤の詳細

有効成分 (商品名)	添付文書		IF 乳汁移行データ	MMM 掲載の有無 母乳中薬物濃度	記載の有無		LactMed 掲載の有無		記載の有無	
	旧記載要領	新記載要領			代替薬	授乳への影響	授乳への影響	代替薬		
タンドスピロン (セディール®)	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において、乳汁中へ移行することが認められている。〕	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。哺育中のラットに14C-タンドスピロンを20, 100 mg/kg/回経口投与した場合、乳汁中に血漿中濃度の2.1~2.6倍の放射能の移行が認められた。	ラット移行割合	×	—	—	—	×	—	—
ラメルテオン (ロゼレム®)	授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットでは乳汁中への移行が報告されている。〕	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。ラットでは乳汁中への移行が報告されている。	ラット移行量	○	×	×	○	○	○	○
スポレキサント (ベルソムラ®)	授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)でスポレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕	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。動物実験(ラット)でスポレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。	ラット移行有無	○	×	×	○	○	○	○
レンボレキサント (デエビゴ®)	授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳ラットに投与したとき、レンボレキサント及びその代謝物は乳汁中へ移行することが報告されている。〕	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。健康成人に10 mgを経口投与した時に母乳中へ移行することが認められており、相対的乳児投与量(RID)は2%未満であった。	ヒト移行量	×	—	—	—	○	○	×

○：記載あり；×：記載なし；—：薬剤自体の掲載がないため記載もなし

IF：インタビューフォーム；MMM：Hale's Medications Mothers' Milk 2023

RID：(母乳を介した乳児の薬剤摂取量 (mg/kg/day) / 母親の投与量 (mg/kg/day))

考 察

医療の進歩や医療を取り巻く状況の変化に伴い20年ぶりに添付文書が新記載要領へ改訂されることとなり^{3,4)}、旧記載要領では十分な情報を入手することができなかった授乳婦に関する記載が改訂によりどのような情報が入手可能となったかを調査した。

旧記載要領では授乳婦への「薬剤投与の可否」について3剤は記載がなかったが、旧記載要領の授乳婦への「薬剤投与の可否」や「授乳可否」の記載指示に従えば、授乳婦は薬物治療ができず、また授乳もできないということになり、その問題点が指摘されてきた。

新記載要領において全薬剤で「投与の可否」に関する記載が削除されたことは、授乳婦でも薬物治療を受けら

れることが添付文書上認められたことを示し、授乳婦への薬物療法推進の第一歩となった。新記載要領で「授乳を避けさせること」と記載された26剤は、服薬中は授乳を中止することを意味する。母乳育児は母乳成分の栄養学的利点に加え、児の免疫系の発達に寄与する等の他、授乳だけでなく母の健康にもつながり⁸⁾、母子間の愛着形成にも良い影響を与えると考えられている。添付文書の記載によって服薬を理由に授乳を中止することは、多くの母乳育児の利点を得ることができないデメリットが生じることになる。

臨床現場で参考にされる書籍¹⁴⁾やガイドライン¹⁵⁾によれば、BZ系薬剤を継続使用する場合には半減期や用量、授乳時の十分な観察といった注意点があるものの、

本調査薬剤は授乳中止を検討する薬剤に含まれていない。少なくとも本調査薬剤については「授乳の継続又は中止を検討」と記載されることが適当である。

新記載要領では母乳分泌への影響について記載された薬剤はなかった。調査薬剤のうちラメルテオンについてはLactMedに「プロラクチン値上昇がみられるが、授乳が確立されている母親の母乳育児には影響を与えないことが示唆される」と記載されていた。しかし臨床における悪影響の程度は極めて低いと考えられ、添付文書に記載すべきか否かは見解が分かれるものと思われる。

新記載要領において「授乳の継続又は中止を検討」と記載されたタンドスピロン、ラメルテオン、スポレキサント、レンボレキサントの4剤は、母乳栄養と薬物治療を両立する選択肢もあると添付文書からは解釈できた。しかし、スポレキサントのIF¹⁶⁾には、ラットで乳汁移行が認められたことを理由に「授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止するよう指導すること」と記載され、授乳の継続は選択できないということが示された。添付文書の授乳可否の記載が同じ4剤の乳汁移行データはヒトのデータから算出されたRID、ラットから得られた乳汁移行の有無、乳汁中薬物濃度、血漿中と乳汁中薬物濃度とさまざまであった。このことからスポレキサントの添付文書から読み取れる「授乳継続も可」とIFの「授乳中止」という授乳可否に対する齟齬は、新記載要領において授乳可否の判断基準が明確に定められていないために生じたものと考えられた。

BZ系も含め、動物での乳汁移行データが授乳可否の根拠として示されたが、動物の乳汁移行データはヒトへの外挿が困難であることがわかっている。乳汁中の薬剤移行に関して、動物とヒトには大きな生理学的差異として母乳の組成が異なっている。ラットの母乳では、ヒトの母乳に含まれる約4倍の脂肪分、約10倍のタンパク質が含まれており、その組成の違いにより薬剤の移行性が大きく異なることが報告¹⁷⁾されており、臨床判断にはヒトでの乳汁移行データが重要となる。

レンボレキサントは米国にてPost Marketing Requirement (市販後要求事項)として、母乳中への移行量およびRIDを推定することを主要評価項目として臨床試験が実施され、RIDは1.96%と算出された¹⁸⁾。本邦のIFではRIDについて理解が乏しい医療者であっても授乳期の薬剤の安全性が評価できるよう、RIDについて詳細に解説されていた。また実際に母乳で育てられた乳児に対するレンボレキサントの影響、レンボレキサントの母乳産生への影響、または母親に連続投与した場合の乳児の曝露に関する「データがない」ことも明記されていた。

レンボレキサントの米国添付文書の授乳に関する記載¹⁸⁾には、母乳栄養と薬物治療を両立した際の授乳児の観察項目として過度な鎮静が記載されているが、本邦では授乳後の児への注意事項の記載が欠けている。レンボレキ

サントは、旧記載要領で「ラットで乳汁移行が認められたため授乳中止」とされた記載から、新記載要領の「授乳の継続又は中止を検討」へ改訂し、あわせてRIDを記載することで乳汁移行量の側面から授乳可否を添付文書から判断できるようになった。またレンボレキサントは、PMDAで添付文書情報閲覧可能な全薬剤の中で唯一RIDが記載された薬剤であり、授乳期の薬物療法に関する情報提供として大きな進歩である。

RIDは授乳期の薬物安全性の指標のひとつであるが、RIDの他に乳児のクリアランスもパラメータに加えたExposure Indexも有用である¹⁹⁾が、乳児のクリアランスが不明な薬剤もあり、Exposure Indexに比しRIDの簡便さが勝る。授乳期の薬物安全性の評価には、薬剤毒性、薬理遺伝学、薬物動態学、患者間変動などの個々の薬剤の特性を考慮する必要があるが、RIDは有用な指標になる¹⁷⁾とされており、添付文書上に記載される乳汁移行量の指標としてRIDは妥当である。

乳汁移行は乳腺上皮細胞の細胞膜を濃度勾配に従う受動拡散、薬剤の特性、一部の薬剤ではトランスポーターによる能動輸送に左右され²⁰⁾、母乳への薬物移行量の予測が困難であるため、薬剤ごとの乳汁中の薬物濃度データが必要となる。LactMedを作成している米国においても授乳期の薬物療法に関するデータ不足が問題となっている²¹⁾。情報不足の脱却には製薬企業によるRIDの推定を目的とした臨床試験が各薬剤で実施されることが必要不可欠である。

添付文書やIFにRIDや授乳児への影響に関して記載されることが望ましいと考えるが、乳汁移行のデータは少数の症例報告の集積であり、長期予後を含めた「絶対安全性」がエビデンスとして示されているわけではない背景を医療者が十分に理解する必要がある。

また本分野は常に新しい情報が更新されるため、最新の情報を確認するとともに、必要に応じて自施設内や地域の妊婦・授乳婦専門薬剤師あるいは妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師と連携をはかり、カウンセリングを行うことを考慮する¹⁵⁾とされていることから、一般薬剤師では対応に苦慮するケースがあることが示唆される。専門薬剤師等へ連携をはかる前に、補足説明なしに「授乳を避けさせること」等と添付文書の表記通りに授乳婦へ情報提供することは、その場で授乳を諦めさせ、授乳中の薬は禁忌といった誤解を与えている要因になり得る。また添付文書において「授乳を避ける」方針が明記された場合、授乳継続の判断材料となるRID等は記載する必要がないという理論が成立する。以上のことから添付文書に適切な表現である「授乳を継続又は中止を検討」と記載されることは大きな意義があり、かつ新記載要領で謳われている「授乳婦に関する臨床上有益な情報の記載」の実現に向けたさらなる改訂へつなげると考えられる。

本研究の限界は、調査薬剤が睡眠薬とBZ系抗不安薬

だけの調査であり、他の領域の薬剤の改訂内容は調査できていない。また、最も十分な情報が盛り込まれていると考えられたレンボレキサントの情報提供内容が臨床現場で有用に活用されているかは検討できていないため、さらなる調査が必要である。

結 論

旧記載要領では薬物治療と授乳の両立は選択できない記載となっていたが、新記載要領では薬剤投与可否に関する記載自体が削除され、「授乳を継続又は中止を検討する」という記載が新設された。また、レンボレキサントにおいて初めて添付文書にRIDが記載され、授乳婦の薬物療法推進の一步となる添付文書改訂となった。一方でガイドライン等の授乳可否の評価に準ずれば、調査対象となった30剤すべてが「授乳を継続又は中止を検討する」と記載されることが適当であるが、4剤が記載されただけであり、他剤においても授乳可否について適切に記載されることが望まれる。

著者役割

石井真理子は、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、齊藤順平、赤羽三貴、村島温子は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

開示すべき利益相反はない

文 献

- 1) 厚生省薬務局長. 医療用医薬品添付文書の記載要領について. 薬発第606号. 平成9年4月25日.
- 2) 厚生省薬務局長. 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について. 第607号. 平成9年4月25日.
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局長. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について. 薬生発0608第1号. 平成29年6月8日.
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について. 薬生安発0608第1号. 平成29年6月8日.
- 5) 公益社団法人日本産婦人科医会. 妊産婦メンタルヘルスケアマニュアル～産後ケアへの切れ目のない支援に向けて～ 改訂版. 令和3年4月. [https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/mentalhealth2021_L_s.pdf (accessed 2024-01-10)]
- 6) Stremler R, Sharkey KM. Postpartum period and early

- parenthood. Kryger MH, Roth T, Goldstein CA (Eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 7th ed. Philadelphia : Elsevier, 2022 : 1773-1780.
- 7) Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. Sleep Med 2015 ; 16 : 483-488.
- 8) Meek JY, Noble L. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics 2022 ; 150 : e2022057988.
- 9) 川合眞一, 伊豆津宏二, 今井 靖, 桑名正隆, 北村正樹, 寺田智祐(編). 今日の治療薬2023 解説と便覧. 南江堂, 2023.
- 10) Hale TW. Hale's Medications & Mothers' Milk 2023, 20th ed. Springer Pub Co, 2022.
- 11) National Institutes of Health. Drug and Lactation Database (LactMed®). [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/ (accessed 2023-12-31)]
- 12) 住友ファーマ株式会社. セディール®錠インタビューフォーム 2022年12月改訂(第13版).
- 13) 武田薬品工業株式会社. ロゼレム®錠8mgインタビューフォーム 2023年11月改訂(第12版).
- 14) 伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人. 向精神薬と妊娠・授乳改訂3版. 南山堂, 2023.
- 15) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編). 産婦人科診療ガイドライン産科編2023. 日本産科婦人科学会, 2023.
- 16) MSD株式会社. ベルソムラ®錠インタビューフォーム 2023年9月改訂(第13版).
- 17) Anderson PO, Momper JD. Clinical lactation studies and the role of pharmacokinetic modeling and simulation in predicting drug exposures in breastfed infants. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2020 ; 47 : 295-304.
- 18) エーザイ株式会社. デエビゴ®錠インタビューフォーム 2023年10月改訂(第8版).
- 19) Ito S. Drug Therapy for Breast-Feeding Women. N Engl J Med 2000 ; 343 : 118-126.
- 20) 伊藤直樹. 特定の背景を有する患者集団における薬物動態(3) 妊婦・授乳婦. 日病薬師会誌 2022 ; 58 : 608-610.
- 21) Byrne JJ, Spong CY. "Is It Safe?" - The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. N Engl J Med 2019 ; 380 : 1296-1297.

[原 著]

小児薬物療法研究会の薬剤師による 薬剤耐性 (AMR) 啓発活動の実態に関するアンケート調査

中井 啓^{1,12)}, 遠藤 美緒^{2,12)}, 川名三知代^{3,12)}, 大黒 幸恵^{4,12)},
大山かがり^{5,12)}, 川下 晃代^{6,12)}, 三浦 哲也^{7,12)}, 赤羽 三貴^{8,12)},
小村 誠^{9,12)}, 江藤不二子^{10,12)}, 石川 洋一^{11,12)}

- 1) 宮城県立こども病院薬剤部, 2) 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,
3) 日本薬剤師会, 4) さくら薬局長岡古正寺店, 5) 一般社団法人ヒューメディカ新つるみ薬局,
6) 一般財団法人緑風会緑風会薬局, 7) 三浦薬局, 8) 国立成育医療研究センター薬剤部,
9) 国立病院機構高崎総合医療センター薬剤部, 10) 綾部薬局, 11) 明治薬科大学, 12) 小児薬物療法研究会

Questionnaire survey regarding the actual status of antimicrobial resistance (AMR) awareness activities by pharmacists of the Japan Study Group for Pediatric Pharmacotherapy

Kei Nakai^{1,12)}, Mio Endo^{2,12)}, Michiyo Kawana^{3,12)}, Sachie Daikoku^{4,12)},
Kagari Oyama^{5,12)}, Akiyo Kawashimo^{6,12)}, Tetsuya Miura^{7,12)}, Miki Akabane^{8,12)},
Makoto Komura^{9,12)}, Fujiko Eto^{10,12)} and Yoichi Ishikawa^{11,12)}

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

要旨

小児薬物療法研究会では、2020年から薬局薬剤師によるAMR啓発資材配布企画を実施している。その後のアンケート調査では、参加者自身のAMR啓発に向けた行動変容に留まらず、不参加者のAMR啓発への興味や認知度も高まっており、研究会として継続的にAMR啓発を行う意義が示されている。2022年は、薬局薬剤師に限らず研究会に所属する病院・診療所薬剤師も対象としてアンケート調査を行った。その結果、薬剤師がAMR啓発方法として最も重要視している取り組みは所属によらず服薬指導であったが、薬局では園や学校での授業、病院では抗菌薬使用量スクリーニングが行われているなどの特徴が見られた。健康サポート機能を担う薬局では一般市民との接点が豊富であるのに対し、病院・

診療所薬剤師は抗菌薬使用動向の把握など適正使用に向けた取り組みを行う機会が多い。両者の協働により、AMR啓発活動の実効性が高まると考える。

キーワード：抗菌薬適正使用、薬局薬剤師、病院薬剤師、普及啓発、薬業連携

緒言

薬剤耐性菌による問題は、死亡者数の増加に伴う公衆衛生上の課題に加えて、経済的な影響も大きいといわれており^{1,2)}、薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 対策は、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) においても重要な政策アジェンダとして取り上

げられている³⁾。本邦では、2016年に初めてわが国としてのAMRに対するアクションプラン⁴⁾が策定された後、切れ目のないAMR対策の推進のために、2023年に新たな「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）」⁵⁾（以下、アクションプラン）が取りまとめられた。アクションプランでは、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物薬の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6つの分野に関する目標が引き続き設定され、国民に対する普及啓発・教育に関する観点においては、とくに抗微生物薬の処方される機会が多い小児やその保護者への啓発活動の重要性が明記されている。

AMR啓発に関する薬剤師の介入状況については、薬局薬剤師は地域の外来診療に根付き、服薬指導など薬局窓口において一般市民へのAMR啓発活動を実践していることが想定されるが、日常業務におけるAMR啓発に関する詳細な内容についての報告はほとんどない。一方で病院薬剤師は、処方医師が薬剤師と同じ施設内に所属していることや、薬剤師が院内の感染対策チーム（Infection Control Team：ICT）や抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）に参加する機会があることから、抗菌薬の使用状況把握など抗菌薬適正使用への取り組みは多数報告されているものの、一般市民への啓発という視点での報告は少ない⁶⁾。

著者らの所属する小児薬物療法研究会（以下、研究会）は、小児薬物療法に関心をもつ薬剤師や医師等が相互の交流を深め情報交換を行うことを目的として、主にメーリングリスト（Mailing List：ML）や研修会を通じて活動しており、令和5年4月時点での参加者は1600名を越えている。研究会では、AMR臨床リファレンスセンターが実施しているAMR啓発資材配布事業（以下、配布企画）に対して、2020年から日本薬剤師会の推薦を受けながら協力しており、薬局において来局者へAMR対策に関わる資材を配布する施設を募集するとともに、配布企画を実施したことによる薬局薬剤師の行動や意識に対する影響について調査してきた^{7,8)}。

本研究では、研究会に所属する薬局薬剤師と病院・診療所薬剤師のAMR啓発への介入状況を把握し、それぞれの立場を活かした効果的なAMR啓発方法への示唆を得ることを目的として、2022年の配布企画実施後に研究会所属の薬局薬剤師、病院・診療所薬剤師へアンケート調査を行った。

対象と方法

1. 配布企画

配布企画への応募期間を2022年9月16日～10月11日とし、研究会のMLを利用して募集した。募集にあたり、研究会とAMR臨床リファレンスセンター連名の依頼状、近隣の医療機関への本キャンペーンについての案内状と、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）、委嘱状を作成し送付した。啓発資材⁹⁾は、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（A2ポスター／1枚・スイングポップ2種類・リーフレット・クリアファイル・シール／各100部）、川柳ポスター2種類1枚ずつであり、AMR臨床リファレンスセンターより提供を受けた。2022年11月（AMR対策強化月間）に、会員の所属施設および会員の呼びかけに応じて参加した374施設より、一般市民を対象に啓発資材の配布を行った。なお、本配布企画は原則として保険薬局を対象としているが、一部、参加希望のあった病院（6施設）、診療所（1施設）、学校（6施設）についても対象とした。

2. 調査対象と調査方法

AMR対策啓発資材配布後、研究会所属の薬局薬剤師（配布企画参加者および不参加者）ならびに病院・診療所薬剤師を対象として、無記名方式のアンケート調査（表1）を実施した。アンケート調査の実施について研究会のMLにて周知し、インターネット上で回答を得た。調査期間は、2023年1月16日～2月15日とした。

3. 解析方法

各選択肢への回答数を回答者の所属（薬局、病院・診療所）、病院薬剤師の業務背景（ASTまたはICTの担当経験の有無）とのクロス集計を行った。なお統計解析では、有意差はFisherの正確確率検定（Python version 3.10spyci.stats）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. 倫理面への対応

本研究は、明治薬科大学研究倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号202233）。

結果

1. 全体の回答率と回答者の所属

アンケート回答者数は277名であり、その内訳は薬局薬剤師116名、病院薬剤師155名、診療所薬剤師6名であった。2022年9月時点での小児薬物療法研究会所属薬剤師は1275名（薬局426名、病院・診療所849名）であることから、全体の回答率は21.7%（薬局27.2%、病院・診療所19.0%）であった。

2. 回答者の背景

薬局薬剤師116名のうち、2022年度の配布企画に参加したのは61名、不参加は55名であった。

病院薬剤師の背景は、小児の抗菌薬処方に関わった経験がある薬剤師が155名中141名（91.0%）で、ASTまたはICTを担当した経験を有する薬剤師は35名（22.6%）であった。

表1 本研究におけるアンケート調査項目

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に同意します, 2. この研究に参加することに同意しません
問2	所属先を教えてください 1. 薬局, 2. 病院, 3. 診療所
問3	今回のAMR啓発資材配布事業に参加しましたか(薬局薬剤師のみ) 1. はい, 参加しました, 2. いいえ, 参加しませんでした
問4	現在, 小児の抗菌薬処方に関わる機会がありますか(病院薬剤師のみ) 1. はい, あります, 2. いいえ, ありません, 3. 以前, ありました
問5	ASTもしくはICTを担当していますか(病院薬剤師のみ) 1. はい, 担当しています, 2. いいえ, 担当していません, 3. 以前, 担当していました
問6	AMRに関することを伝える機会で「最も」多いのはどのようなことですか 1. 病原菌の薬剤耐性に関すること, 2. ウイルスが原因の疾患(風邪など)には抗菌薬は効かないこと, 3. 抗菌薬はきちんとのみきること, 4. 抗菌薬の副作用(発疹・下痢・嘔吐など)に関すること, 5. 抗菌薬をあげたりもらったりしないこと, 6. 感染予防のためのワクチン接種について, 7. 感染予防のための手洗いについて, 8. 感染予防のための咳エチケットについて, 9. 治療における抗菌薬の選択, 10. 治療における抗菌薬の投与設計, 11. その他(自由記載)
問7	AMR啓発方法として, 実施している取り組みのうち「最も重要視している」取り組みを教えてください 1. 地域薬剤師会, 病院薬剤師会等で開催する市民公開講座, 2. 病院, 薬局で開催する市民公開講座(成人向け), 3. 病院, 薬局で開催する市民公開講座(子ども向け), 4. 園, 学校で開催する授業や講座, 5. 地域の医師を対象とした研修会, 6. 同施設の医師を対象とした研修会, 7. 医師を対象とした研修会(医師会主催, 学会等)の講師, 8. 地域薬剤師会, 病院薬剤師会等で開催する地域の薬剤師を対象とした研修会, 9. 病院, 薬局で開催する地域の薬剤師を対象とした研修会, 10. 市中の抗菌薬使用量スクリーニング, 11. 施設内の抗菌薬使用量スクリーニング, 12. 啓発資材の直接配布, 13. 地域薬剤師会, 病院薬剤師会等でのソーシャルメディア(HP, SNS等), 14. 病院, 薬局でのソーシャルメディア(HP, SNS等), 15. 患者本人(成人)への服薬指導, 16. 患児本人(子ども)への服薬指導, 17. 患者家族への服薬指導, 18. 特になし, 19. その他(自由記載)
問8	薬剤師が主体となってAMRを一般市民に啓発する方法として, 「最も有用」と考える取り組みを教えてください 1. 地域薬剤師会, 病院薬剤師会等が開催する市民公開講座, 2. 病院, 薬局が開催する市民公開講座, 3. 園, 学校で開催する授業や講座, 4. 地域の医師に対する研修会, 5. 同施設の医師に対する研修会, 6. 地域薬剤師会, 病院薬剤師会等が開催する地域の薬剤師を対象とした研修会, 7. 病院, 薬局が開催する地域の薬剤師を対象とした研修会, 8. 市中の抗菌薬使用量スクリーニング, 9. 施設内の抗菌薬使用量スクリーニング, 10. 啓発資材の直接配布, 11. 地域薬剤師会, 病院薬剤師会等のソーシャルメディア(HP, SNS等), 12. 病院, 薬局のソーシャルメディア(HP, SNS等), 13. AMR専門医療機関(病院, 学会等)のソーシャルメディア(HP, SNS等), 14. 服薬指導, 15. 特になし, 16. 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に加除修正を行った

3. 調査結果

AMRについて伝える機会

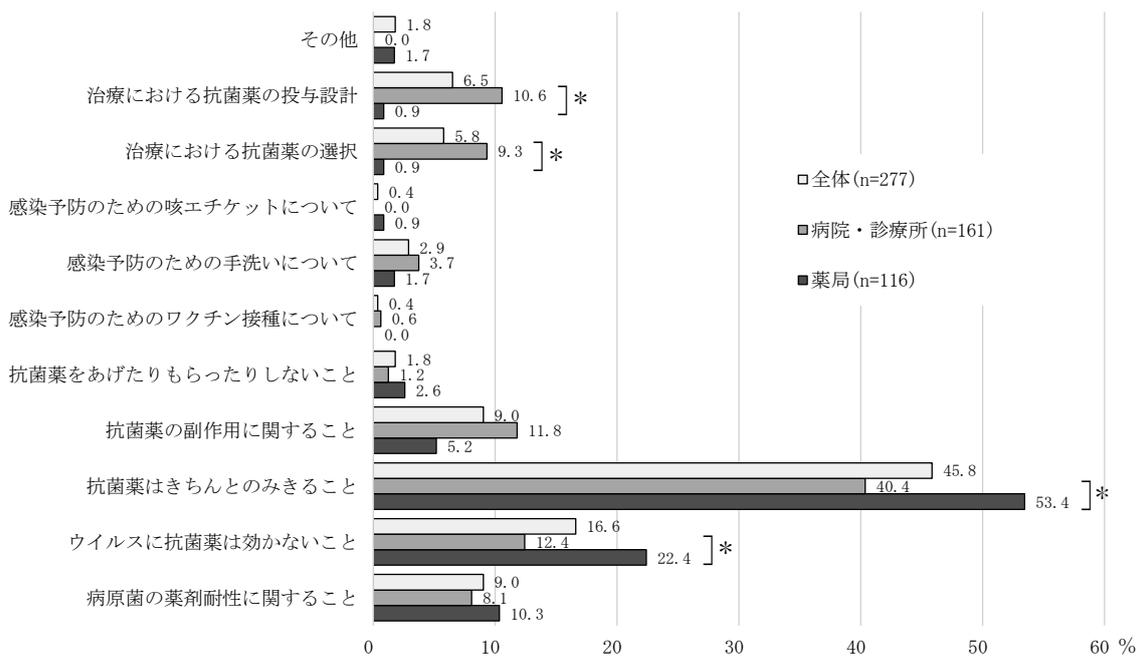
問6『AMRに関することを伝える機会で「最も」多いのはどのようなことですか』について, 回答者の所属による比較を図1に示す。薬局, 病院・診療所ともに最も選択割合が高い回答は「抗菌薬はきちんと飲み切ること」で, 薬局(53.4%)の方が病院・診療所(40.4%)よりも有意に高かった。次に選択割合が高いのは「ウイルスに抗菌薬は効かないこと」で, こちらも薬局(22.4%)のほうが病院・診療所(12.4%)よりも有意に高かった。病院・診療所の選択割合が有意に高い回答は, 「治療における抗菌薬の投与設計」(薬局0.9%, 病院・診療所10.6%)と「治療における抗菌薬の選択」(薬局0.9%, 病院・診療所9.3%)であった。

次に病院薬剤師の業務背景による比較を表2に示す。ASTまたはICTの担当経験の有無で比較した場合に, 「治療における抗菌薬の選択」(担当経験あり22.9%, 担当経験なし5.8%)は, 担当経験のある薬剤師の選択割合が有意に高かった。

AMR啓発方法として「最も重要視している」取り組み

問7『AMR啓発方法として, 実施している取り組みのうち「最も重要視している」取り組みを教えてください』について, 回答者の所属による比較を図2に示す。全体として「服薬指導」の選択割合が多くを占めており, 「患者家族への服薬指導」(薬局32.8%, 病院・診療所36.0%)については病院・診療所の薬剤師の中で最も多く選択されており, 「患者本人(成人)への服薬指導」(薬局34.5%, 病院・診療所19.3%)と「患児本人(子ども)への服薬指導」(薬局8.6%, 病院・診療所1.9%)は薬局の選択割合が有意に高かった。その他では, 「園, 学校で開催する授業や講座」(薬局5.2%, 病院・診療所0.6%)は薬局の選択割合が高く, 「施設内の抗菌薬使用量スクリーニング」(薬局0%, 病院・診療所8.1%)は病院・診療所の選択割合が高かった。

次に病院薬剤師の業務背景による比較を表3に示す。ASTまたはICTの担当経験の有無で比較した場合に, 「医師を対象とした研修会」(担当経験あり8.6%, 担当経験なし0%)と「施設内の抗菌薬使用量スクリーニング」(担当経験あり17.1%, 担当経験なし5.0%)は, 担当経験のある薬剤師の選択割合が有意に高かった。



* ; p<0.05 回答者の所属（薬局，病院・診療所）によるクロス集計

図1 『AMRに関することを伝える機会ですべて「最も」多いこと』について「回答者の所属」による比較 (n=277, 単一回答)

表2 『AMRに関することを伝える機会ですべて「最も」多いこと』について「病院薬剤師の業務背景（ASTまたはICTの担当経験の有無）」との比較 (n=155, 単一回答)

	ASTもしくはICTの担当経験		p値
	担当経験なし n=120 (%)	担当経験あり n=35 (%)	
病原菌の薬剤耐性に関すること	7 (5.8)	6 (17.1)	0.075
ウイルスが原因の疾患（風邪など）には抗菌薬は効かないこと	16 (13.3)	2 (5.7)	0.367
抗菌薬はきちんとのみきること（とっておかないこと）	55 (45.8)	7 (20.0)	0.006 *
抗菌薬の副作用（発疹・下痢・嘔吐など）に関すること	15 (12.5)	3 (8.6)	0.765
抗菌薬をあげたりもらったりしないこと	1 (0.8)	1 (2.9)	0.402
感染予防のためのワクチン接種について	1 (0.8)	0 (0)	1.000
感染予防のための手洗いについて	4 (3.3)	2 (5.7)	0.618
感染予防のための咳エチケットについて	0 (0)	0 (0)	1.000
治療における抗菌薬の選択	7 (5.8)	8 (22.9)	0.006 *
治療における抗菌薬の投与設計	12 (10.0)	5 (14.3)	0.539
その他	2 (1.7)	1 (2.9)	0.539

* ; p<0.05

薬剤師が主体となってAMRを一般市民に啓発する方法

問8『薬剤師が主体となってAMRを一般市民に啓発する方法として「最も有用」と考える取り組みを教えてください』について、回答者の所属による比較を図3に示す。「服薬指導」（薬局27.6%，病院・診療所13.7%）は薬局の選択割合が有意に高く、「園，学校で開催する授業や講座」（薬局13.8%，病院・診療所23.6%）は病院・

診療所の選択割合が有意に高かった。また両群の差は見られなかったが、「薬剤師会等が開催する市民公開講座」（薬局14.7%，病院・診療所14.9%）や「地域の医師に対する研修会」（薬局13.8%，病院・診療所13.7%）の回答割合が高かった。病院薬剤師の業務背景では、有意な差は見られなかった。

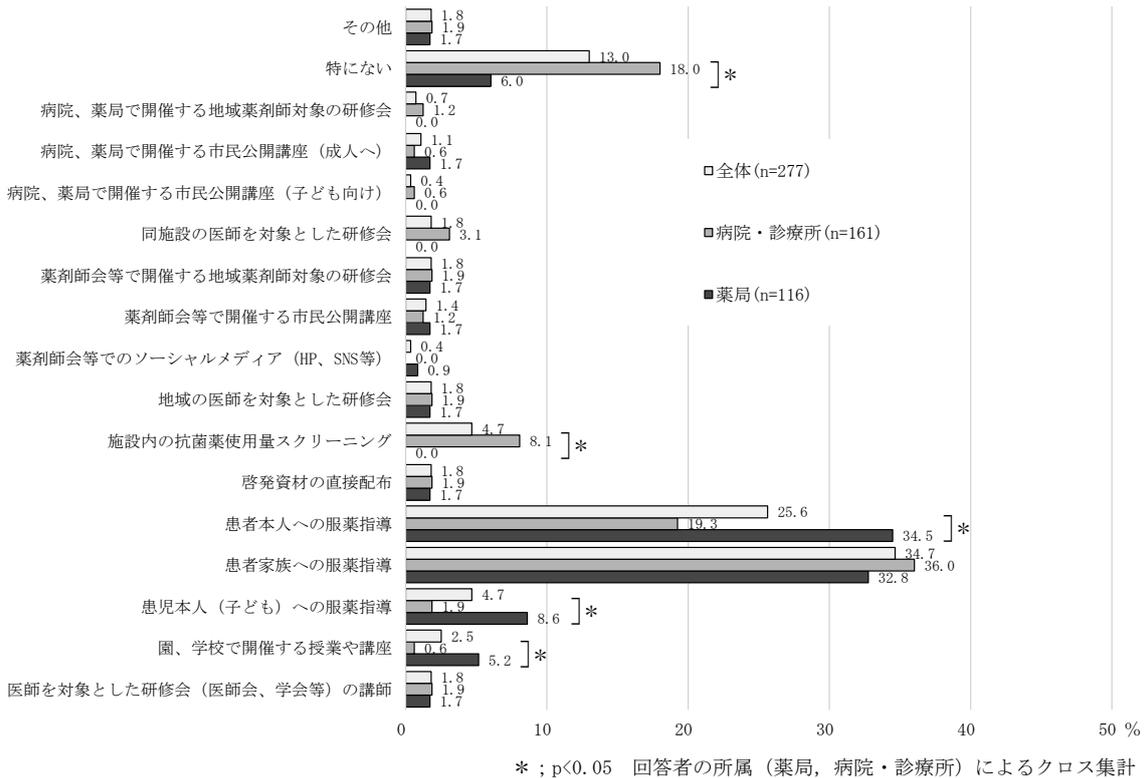


図2 『AMR啓発方法として実施している取り組みのうち「最も重要視している」取り組み』について「回答者の所属」による比較 (n=277, 単一回答)

表3 『AMR啓発方法として実施している取り組みのうち「最も重要視している」取り組み』について「病院薬剤師の業務背景 (ASTまたはICTの担当経験の有無)」との比較 (n=155, 単一回答)

	ASTもしくはICTの担当経験		p値
	担当経験なし n=120 (%)	担当経験あり n=35 (%)	
医師を対象とした研修会 (医師会主催, 学会等) の講師	0 (0)	3 (8.6)	0.011 *
園、学校で開催する授業や講座	1 (0.8)	0 (0)	1.000
患児本人 (子ども) への服薬指導	2 (1.7)	1 (2.9)	0.539
患者家族への服薬指導	48 (40.0)	7 (20.0)	0.044 *
患者本人 (成人) への服薬指導	24 (20.0)	5 (14.3)	0.623
啓発資材の直接配布	2 (1.7)	1 (2.9)	0.539
施設内の抗菌薬使用量スクリーニング	6 (5.0)	6 (17.1)	0.029 *
地域の医師を対象とした研修会	1 (0.8)	2 (5.7)	0.128
地域薬剤師会, 病院薬剤師会等でのソーシャルメディア (HP, SNS等)	0 (0)	0 (0)	1.000
地域薬剤師会, 病院薬剤師会等で開催する市民公開講座	2 (1.7)	0 (0)	1.000
地域薬剤師会, 病院薬剤師会等で開催する地域の薬剤師を対象とした研修会	2 (1.7)	1 (2.9)	0.539
同施設の医師を対象とした研修会	3 (2.5)	2 (5.7)	0.316
特にない	25 (20.8)	4 (11.4)	0.324
病院、薬局で開催する市民公開講座 (子ども向け)	1 (0.8)	0 (0)	1.000
病院、薬局で開催する市民公開講座 (成人へ)	1 (0.8)	0 (0)	1.000
病院、薬局で開催する地域の薬剤師を対象とした研修会	1 (0.8)	1 (2.9)	0.402
その他	1 (0.8)	2 (5.7)	0.128

* : p<0.05

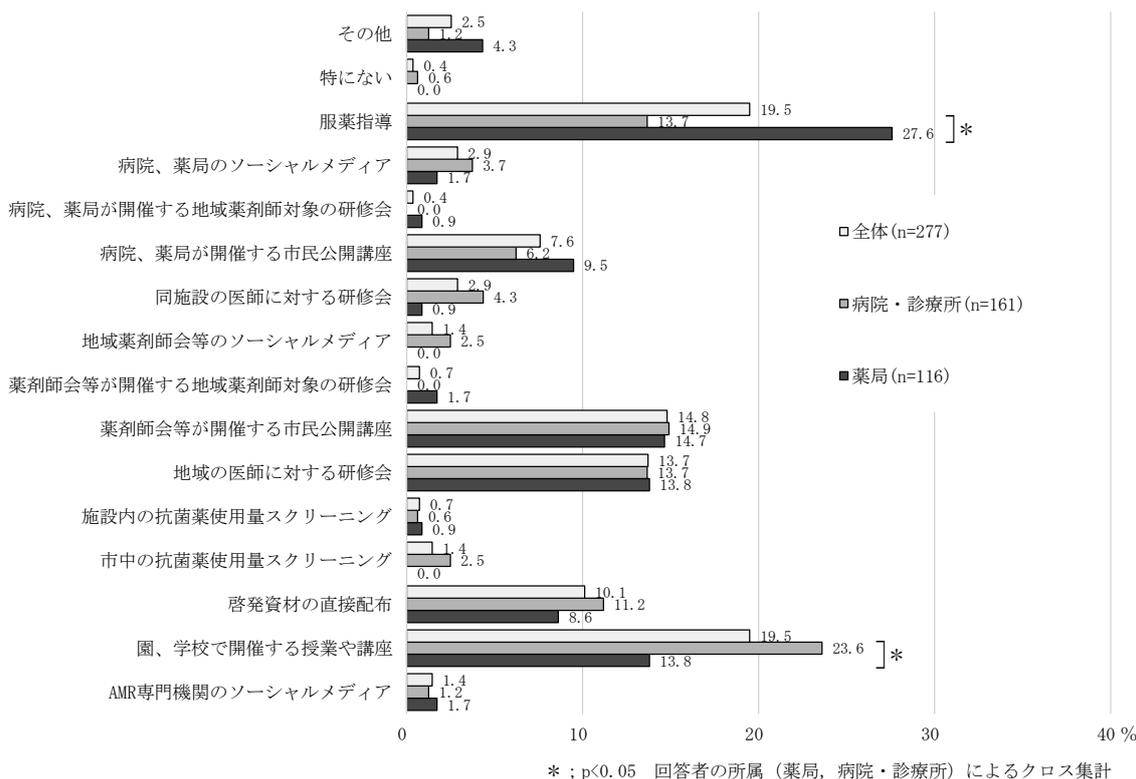


図3 『薬剤師が主体となってAMRを一般市民に啓発する方法として「最も有用」と考える取り組み』について「回答者の所属」による比較（n=277，単一回答）

考 察

今回の調査結果から、薬剤師は所属にかかわらず、AMR啓発として日頃から服薬指導を重視して「抗菌薬はきちんと飲み切ること」や「ウイルスに抗菌薬は効かないこと」を患者や家族に伝えていた。2023年にAMR臨床リファレンスセンターが行った小学生未満の子どもの親を対象とした調査¹⁰⁾では、余った抗菌薬を取っておいたことがある人は半数近くおり、そのうち6割以上が別の機会に子どもに服用させていた。また7割近くの人が抗菌薬はウイルスに対しても効果があると誤った認識をしていた。このことから一般市民のAMRに関する認識はまだ十分ではなく、引き続き薬剤師からの啓発活動の必要性が高いことが伺える。一方で加藤らが行った調査¹¹⁾では、薬局薬剤師は抗菌薬の処方意図が不明と感じている割合が高い傾向にあるとされている。また、岡下らの薬局薬剤師に対する調査¹²⁾では、抗菌薬処方内容に疑問を感じた割合は調査した薬剤師の約70%に及ぶものの、約72%の薬剤師が抗菌薬の中止などの提案を処方医に行うのは難しいと回答している。病院薬剤師はカルテ等から処方意図を把握しやすい環境にあり、本調査においても「治療における抗菌薬の投与設計」や「治療における抗菌薬の選択」を伝える機会が多いことが示された。

またAMR啓発方法として、「患者家族への服薬指導」は病院、薬局ともに多く実施されていた一方で、「患者・

患児本人への服薬指導」は薬局に比べて病院では少なかった。その理由としては、病院では抗菌薬治療を伴う疾患で入院治療中の患児本人に対してベッドサイドで直接指導することが困難な場面もあり、その場合には付き添いの保護者へ説明していると想定される。薬局では来局する患者・患児本人とその家族双方への接点が多いことが示されており、服薬指導を通じたAMR啓発の重要性が再認識された。

服薬指導以外の取り組みとしては、薬局薬剤師は学校薬剤師として活動する機会もあることから「園、学校で開催する授業や講座」が行われており、病院では業務としてICTやASTを担当したことのある薬剤師を中心に「医師に対する研修」や「抗菌薬使用量のスクリーニング」が行われており、それぞれの特徴が示された。

薬剤師が主体となってAMRを一般市民に啓発する方法として、病院薬剤師は「園、学校で開催する授業や講座」について「AMR啓発方法として実施している取組のうち最も重要視している取組」としては取り組めていないものの、「一般市民への啓発として最も有用な方法」として最も多く回答しており、さらに「市民公開講座」や「地域の医師に対する研修会」は所属に関係なく「一般市民への啓発として最も有用な方法」と回答していた。そのため、さまざまな立場の薬剤師が所属する研究会のネットワークを活かして薬局薬剤師と病院薬剤師の見解

を共有し双方の視点を踏まえることで、これらの所属施設外での講座や研修会がより有用な啓発方法になり得るのではないかと考える。健康サポート機能を有する薬局薬剤師の場合は「患者本人および家族に対する服薬指導」や「園、学校で開催する授業や講座」といった直接的な関わりをもつこと、病院薬剤師の場合は「抗菌薬使用量のスクリーニング」により地域の状況を把握し「地域の医師に対する研修会」など医療者に対する教育を行うことが、それぞれの特性を活かしたより実効性のある方法として考えられる。

われわれは、2020年に初めて実施した配布企画以降、アンケート調査を通して配布企画の実行性や配布企画が薬局薬剤師の行動や意識へ与えた影響などを調査してきた。調査の結果、配布企画に参加した薬局では、同僚や薬局内においてAMR啓発に対する意識や行動に変化が見られ、研究会として配布企画を継続することで不参加者においてもAMR啓発への興味や小児医療を守る使命感が醸成された可能性が示された^{7,8)}。これらの調査結果は学会発表やMLを通して研究会へとフィードバックしており、本研究の結果も同様に研究会へフィードバックすることで、薬局薬剤師と病院薬剤師の協働に関するきっかけとなり得ると考える。

さらに、上述のように処方意図を汲んだ服薬指導や所属施設外での講座や研修会等の実施に際しては、定期的に地域で薬局と病院の薬剤師同士が抗菌薬適正使用のための活動や抗菌薬処方意図に関する情報交換の場を設けることを通して連携を高めることが重要であり、研究会の活動もその一助となり得ると期待する。

本研究の限界として、本邦の薬剤師は、薬局・病院・診療所合わせて約25万人¹³⁾おり、本研究の薬剤師数はサンプル数として小さいため、本来検出されうる有意差が算出されていない可能性はある。また研究会にはMLの閲覧のみを希望して参加している薬剤師も多いことから、今回のアンケート調査の回答率は21.7%と低く、回答者がAMRに関心の高い薬剤師に偏った可能性も否定できない。今後、同様のアンケート調査を行う際には、実施時期を感染症流行期などの繁忙期以外の時期にすることや回答募集期間を1ヵ月以上設定するなどの配慮が必要と考える。しかし所属する施設の違いによってAMR対策活動の内容に違いが見られたことは、一般市民へのAMR啓発に向けてそれぞれの特性を活かして協働することで、より実効性の高い活動に繋がる可能性は示されたものと考えられる。

結 論

2023年に発表された本邦の新たなアクションプラン⁵⁾において、AMR対策では一般市民への啓発とともに専門医療職への教育の重要性や、抗菌薬使用量の動向把握など多方面からの対策が必要であることが示されてお

り、地域連携の推進に関しても明記されている。

今回の調査から、薬局では患者本人と家族双方への服薬指導や、園や学校での講義など直接的な啓発活動が行われ、病院・診療所では抗菌薬の適正使用に重点を置いて活動している状況が把握できた。研究会には立場は異なるが小児の薬物療法に関心の高い薬剤師が全国各地から集まっており、専門的な知識をもって小児薬物療法を担い、とくにAMRの分野においては、未来の子どもたちに有効な抗菌薬を残すことを目的に情報交換している。研究会会員の中にはASTやICTを担当した経験のある薬剤師も多数参加しており、今後はそれぞれの特性や専門的な知識を活かして研究会内および地域ごとに協働しながらAMR啓発活動を実践していきたい。

謝 辞

AMR啓発資材配布企画を実施してくださいましたご施設の皆様、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

中井 啓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。遠藤美緒と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。大黒幸恵、大山かがり、川下晃代、三浦哲也、赤羽三貴、小村 誠、江藤不二子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

発表内容に関連し、全ての著者において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance; Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. May 2016.
- 2) World Bank. Drug-resistant infections; a threat to our economic future: final report. May 2017.
- 3) World Health Organization. 10 global health issues to track in 2021. 24 December 2020. [https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021 (accessed 2024-01-27)]
- 4) 平成28年4月5日 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議。薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-

- 10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf3 (accessed 2020-09-22)]
- 5) 令和5年4月7日 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2023-2027. [https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001092868.pdf (accessed 2024-01-03)]
 - 6) 吉田真也, 松岡知子, 大橋健吾, 日野光記枝, 吉村知哲. 薬剤耐性対策を目的とした薬剤師の普及啓発・教育活動の評価—保育園・幼稚園の保護者を対象としたアンケート調査結果より—. 日病薬師会誌 2020 ; 56 : 1419-1424.
 - 7) 大黒幸恵, 川名三知代, 石川洋一, 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. 日小児臨薬理会誌 2022 ; 35 : 56-63.
 - 8) 大山かがり, 川名三知代, 石川洋一, 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啓発活動を続ける意義の考察. 日小児臨薬理会誌 2023 ; 36 : 126-132.
 - 9) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院AMR臨床リファレンスセンター. Press Release. 令和4年10月27日. [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20221027_press.pdf (accessed 2024-03-15)]
 - 10) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院AMR臨床リファレンスセンター. Newsletter. 令和5年8月28日. [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20230828_press.pdf (accessed 2024-01-03)]
 - 11) 加藤 溪, 満田正樹, 久保健児. 薬剤耐性対策アクションプランに関する薬剤師の意識・行動調査～病院薬剤師と保険薬局薬剤師の比較～. 日病薬師会誌 2020 ; 56 : 568-573.
 - 12) 岡下さくら, 冢瀬 諒, 後藤良太, 田辺正樹, 大毛宏喜, 村木優一. 三重県の保険薬局におけるAMR（薬剤耐性）対策の現状に関するアンケート調査. 日薬師会誌 2023 ; 75 : 1315-1320.
 - 13) 厚生労働省. 令和2（2020）年医師・歯科医師・薬剤師統計の概況. [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/20/index.html (accessed 2024-01-27)]

[原 著]

薬剤耐性 (AMR) 資材配布企画が薬剤師に与えた影響の調査研究： 小児薬物療法研究会にて実施した事前セミナーの意義の考察

江藤不二子^{1,12)}, 川名三知代^{2,12)}, 川下 晃代^{3,12)}, 三浦 哲也^{4,12)},
大山かがり^{5,12)}, 大黒 幸恵^{6,12)}, 遠藤 美緒^{7,12)}, 小村 誠^{8,12)},
赤羽 三貴^{9,12)}, 中井 啓^{10,12)}, 石川 洋一^{11,12)}

- 1) 綾部薬局, 2) 日本薬剤師会, 3) 一般財団法人緑風会緑風会薬局, 4) 三浦薬局,
5) 一般社団法人ヒューメディカ新つるみ薬局, 6) さくら薬局長岡古正寺店,
7) 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, 8) 国立病院機構高崎総合医療センター薬剤部,
9) 国立成育医療研究センター薬剤部, 10) 宮城県立こども病院薬剤部, 11) 明治薬科大学, 12) 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 the preliminary seminar conducted at the Pediatric Pharmacotherapy Study Group

Fujiko Eto^{1,12)}, Michiyo Kawana^{2,12)}, Akiyo Kawashimo^{3,12)}, Tetsuya Miura^{4,12)},
Kagari Oyama^{5,12)}, Sachie Daikoku^{6,12)}, Mio Endo^{7,12)}, Makoto Komura^{8,12)},
Miki Akabane^{9,12)}, Kei Nakai^{10,12)} and Yoichi Ishikawa^{11,12)}

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

要旨

小児薬物療法研究会では、小児領域の抗菌薬適正使用の目的「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」の達成に向け、2020年より保険薬局から一般市民へ薬剤耐性 (AMR) 対策啓発資材配布を企画してきた。2022年度は、配布企画前に薬局向け AMR 対策臨床セミナーを開催し、配布企画後に薬剤師の行動や意識へ与えた影響を検証した。その結果、事前セミナーの影響は、配布企画の実施という行動変容には及ばずとも、セミナー参加者 (①) は不参加者 (②) より、AMR 対策アクションプランの認知度 (①77% / ②45%) と小児領域

の抗菌薬適正使用の目的の認知度 (①57% / ②41%) が高く、市民啓発の最も有用な取り組みとして服薬指導を選ぶ割合が高かった。薬剤師の日頃の服薬指導による一般市民啓発促進が、今後の活動への示唆として得られた。

キーワード：抗菌薬適正使用、普及啓発、地域医療、保険薬局、服薬指導

緒言

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) による感染症対策の推進のため、2016年に策定された「薬剤

耐性（AMR）対策アクションプラン」(以下、AMR対策アクションプラン)の成果を踏まえ、2023年に新たなAMR対策アクションプランが策定された¹⁾。その中では「適切な薬剤」「必要な場合に限り」、「適切な量と期間」使用することが引き続き謳われている。また、ドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロス問題を抱える本邦の小児医療では²⁾、既存の小児用抗菌薬が使用可能な状況の維持は切実な課題である。「本邦小児に対する外来での抗菌薬適正使用プログラム実践ガイダンス」³⁾(以下、小児領域のガイダンス)では「目の前の患児とその家族、そして未来の子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。

このような状況を鑑み、小児薬物療法研究会(小児薬物療法認定薬剤師が発起人となり、小児医療に関心のある薬剤師・医師等が集って情報交換や研修会の企画等の活動に継続的に取り組んでいる。以下、研究会)では、2020年より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てきた。とくに、国内で使用される抗菌薬の約9割は外来診療で処方されており⁴⁾、院外処方に関わる保険薬局(以下、薬局)から一般市民へ向けたAMR対策活動を重要視してきた。

筆者らの2020年度の研究^{5,6)}では、配布企画を実施した薬局薬剤師は、AMR対策を意識した服薬指導を行うようになる等、自身や周囲の行動や意識が変化することがわかった。2021年度の研究⁷⁾では、配布企画の継続によりAMR対策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、薬剤師の服薬指導を介した日頃からのAMR対策啓発へと繋がる可能性が示された。一方で、配布企画を実施しなかった/できなかった理由の上位は、「同僚や上司への配慮」(34.7%)、「多忙」(30.6%)、「近隣の医療機関医師への配慮」(28.6%)、「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%)、自身の知識不足(20.4%)であった。これらの研究結果は学会発表やメーリングリスト(Mailing List: ML)を通じて研究会へフィードバックした。2022年度は、より多くの薬局での実施を促す新たな対策として、配布企画を実施しなかった/できなかった理由「自身の知識不足」の解消のため、配布企画に先立ち薬局向けAMR対策臨床セミナー(以下、事前セミナー)として「AMR対策における薬局薬剤師の役割(AMR臨床リファレンスセンター)」「小児抗菌薬適正使用の考え方と日頃の活動(配布企画チームの薬局薬剤師)」を開催した。

本研究は、事前セミナーが配布企画の実施や薬剤師の行動・意識へ与えた影響を検証し、小児領域のガイダ

スに掲げられる目的達成に向けた啓発活動への示唆を得ることを目的とする。

方法

1. 事前セミナー

研究会のMLより会員に向け参加を募り、2022年8月25日に同時双方型オンライン(ZOOMミーティング[®])にて開催し、2講演(講演①:AMR臨床リファレンスセンターより「AMR対策における薬局薬剤師の役割」、講演②:配布企画チームの薬局薬剤師より「小児抗菌薬適正使用の考え方と日頃の活動」と「AMR対策を推進していくためにできることを考える」)のテーマにて受講者参加型のディスカッションを行った。講演②より薬局薬剤師の日頃のAMR対策活動例を図1に示す。なお、事前セミナーは薬局向けではあるが、参加者を薬局薬剤師に限定したものではない。

2. 配布企画

配布企画への応募期間を2022年9月16日～10月11日とし、研究会のMLを利用し募集した。募集にあたり、研究会とAMR臨床リファレンスセンター連名の依頼状、近隣の医療機関への配布企画についての案内状、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)、委嘱状を作成し送付した。啓発資材は、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(ポスター/1枚・スイングポップ2種類・リーフレット・クリアファイル・シール/各100部)、川柳ポスター2種類1枚ずつであり、AMR臨床リファレンスセンターより提供を受けた。2022年11月(AMR対策強化月間)に、会員の所属する薬局および会員の呼びかけに応じて希望した薬局374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。

3. 調査対象と調査方法

配布企画終了後、研究会の薬局・病院・診療所所属の薬剤師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2023年1月15日～2月15日とした。

4. 解析方法

調査結果は、百分率(回答数)で示した。

回答者全体(以下、全体)の解析では、問6:「AMR対策アクションプランについてご存じでしたか」の回答状況(以下、アクションプランの認知度)、問7:「小児領域においてのガイダンスについてご存じでしたか」の回答状況(以下、ガイダンスの認知度)、問8:「一般市

民への啓発方法として有用と考える取り組みを教えてください (複数回答)」、問9:「一般市民への啓発方法として最も有用と考える取り組みを教えてください」の回答状況について、各選択肢への回答数を「事前セミナー参加群」と「事前セミナー不参加群」とに分けて対比した。

配布企画を実施した薬局薬剤師の解析では、問10:「実施を決めた理由を教えてください (複数回答)」の回答

状況について、「事前セミナー参加群」と「事前セミナー不参加群」とに分けて対比した。

配布企画を実施しなかった薬局薬剤師の解析では、問12:「実施しなかった・できなかった理由を教えてください (複数回答)」の回答状況を集計した。

有意差はFisherの正確確率検定 (Python version 3.10 spyci.stats) を用いて95%信頼区間で統計処理し、有意

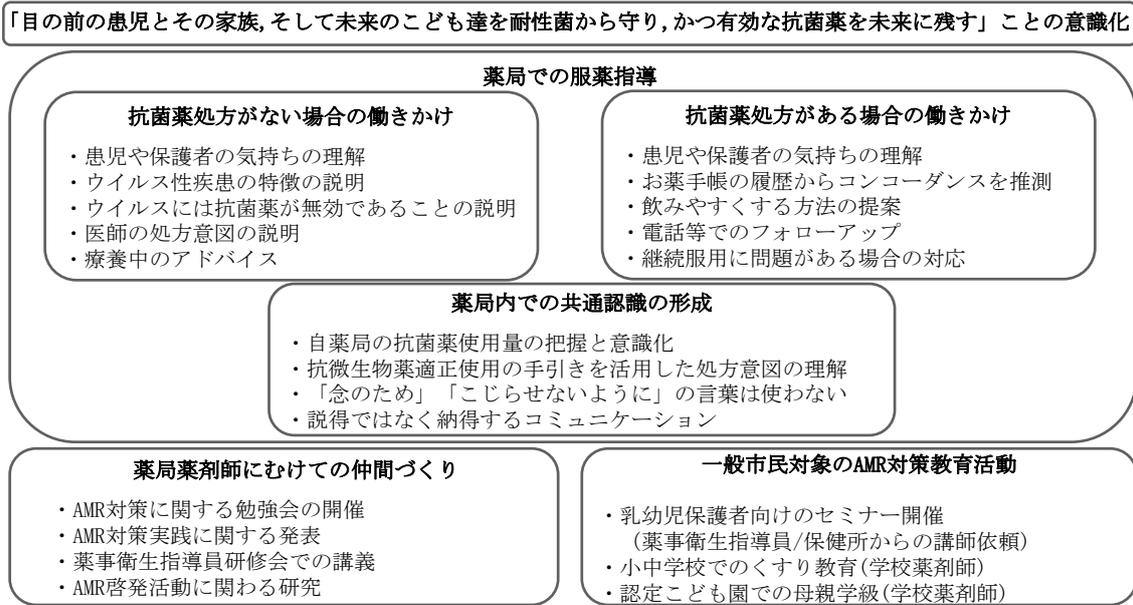


図1 講演② (講師:大黒幸恵)にて紹介した薬局薬剤師のAMR対策活動の実践例の概要

表1 アンケートの調査項目

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に同意します、2. この研究に参加することに同意しません

問2 回答者の年代を教えてください
1. 20歳代、2. 30歳代、3. 40歳代、4. 50歳代、5. 60歳代、6. 70歳代以上

問3 所属先を教えてください
1. 薬局、2. 病院、3. 診療所

問4 事前セミナーを実施しましたか
1. はい、実施しました、2. いいえ、実施しませんでした

問5 配布企画に参加しましたか (薬局薬剤師のみ)
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ご存じでしたか
1. 今回のAMR啓発資料配布事業の前から知っていた、2. AMR啓発資料配布事業で内容を知った、3. 内容は説明できないが言葉は知っている、4. 知らない

問7 小児領域におけるガイドランスについてご存じでしたか
1. ガイドランスがあることも、AMR対策が将来の小児医療を守ることも知っていた 2. ガイドランスがあることは知らなかったが、AMR対策が将来の小児医療を守ることは知っていた
3. ガイドランスがあることも、AMR対策が将来の小児医療を守ることも、今知った、4. 知らない

問8 一般市民への啓発方法として有用と考える取り組みを教えてください (複数回答)
1. 地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する市民公開講座、2. 病院、薬局で開催する市民公開講座、3. 園、学校で開催する授業や講座、4. 地域の医師に対する研修会、5. 同施設の医師に対する研修会、6. 地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する地域の薬剤師を対象とした研修会、7. 病院、薬局が開催する地域の薬剤師を対象とした研修会
8. 市中の抗菌薬使用のスクリーニング、9. 施設内の抗菌薬使用のスクリーニング、10. 啓発資料の直接配布、11. 地域薬剤師会、病院薬剤師会等でのソーシャルメディア
12. 病院、薬局のソーシャルメディア、13. AMR専門医療機関 (病院、学会等) のソーシャルメディア、14. 服薬指導、15. 特になし、16. その他 (自由記載)

問9 一般市民への啓発方法として最も有用と考える取り組みを教えてください
1. 地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する市民公開講座、2. 病院、薬局で開催する市民公開講座、3. 園、学校で開催する授業や講座、4. 地域の医師に対する研修会
5. 同施設の医師に対する研修会、6. 地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する地域の薬剤師を対象とした研修会、7. 病院、薬局が開催する地域の薬剤師を対象とした研修会
8. 市中の抗菌薬使用のスクリーニング、9. 施設内の抗菌薬使用のスクリーニング、10. 啓発資料の直接配布、11. 地域薬剤師会、病院薬剤師会等でのソーシャルメディア
12. 病院、薬局のソーシャルメディア、13. AMR専門医療機関 (病院、学会等) のソーシャルメディア、14. 服薬指導、15. 特になし、16. その他 (自由記載)

問10 今回、配布企画の実施を決めた理由を教えてください (複数回答) (配布企画を実施した薬局薬剤師のみ)
1. AMR対策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. AMR臨床リファレンスセンター、小児薬物療法研究会からの依頼 (合同依頼状) があったから、5. 近隣の医療機関開設者への配布事業実施に関するお知らせ (協力依頼状) があったから、6. 配布資料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. 事前に【薬局向けAMR対策セミナー】が開催されたから、9. 配布事業を継続してきて効果を感じているから、10. 会社の方針、11. その他 (自由記載)

問11 今回のAMR啓発資料配布事業に興味はありましたか (配布企画を実施しなかった薬局薬剤師のみ)
1. 興味があった、2. 興味なかった

問12 今回、配布企画を実施しなかった、できなかった理由を教えてください (複数回答) (配布企画を実施しなかった薬局薬剤師のみ)
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に伴い資料の直接配布が難しかったため、12. 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に加除修正を行った

水準は5%とした。

5. 倫理規定

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：202233）。

結 果

1. 回答率

アンケートの回答者数は277名（うち薬局薬剤師：116名）、調査期間直前（2022年9月）の研究会所属の薬剤師数は1275名（うち薬局薬剤師：426名）であり、回答率は21.7%（うち薬局薬剤師：27.2%）であった。

2. 調査対象者の背景

問2：回答者の年代は、20歳代5.4%（15）、30歳代31.8%（88）、40歳代35.0%（97）、50歳代20.9%（58）、60歳代が6.5%（18）、70歳代以上が0.4%（1）であった。

問3：回答者の所属施設は、薬局41.9%（116）、病院56.0%（155）、診療所2.2%（6）であった。

問4：回答者の事前セミナー参加状況は、全体では参加18.4%（51）、不参加81.6%（226）であった。

問5：回答者（薬局薬剤師のみ）の配布企画の実施状況は、実施した61名、実施しなかった55名であった。

3. 調査結果

全体（277）について

問6：「AMR対策アクションプランについてご存じでしたか」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」が全体50.5%（140）、薬

局薬剤師56.0%（65）であった。アクションプランの認知度と事前セミナー参加者/不参加者別の比較を表2に示す。セミナー参加者は不参加者より、AMR対策アクションプランを有意に高率で認知していた。

問7：「小児領域においてのガイダンスについてご存じでしたか」の回答状況は、「ガイダンスがあることも、AMR対策が将来の小児医療を守ることも知っていた」が全体43.7%（121）、薬局薬剤師50.0%（58）であった。ガイダンスの認知度と事前セミナー参加者/不参加者別の比較を表3に示す。セミナー参加者は不参加者より、小児領域の抗菌薬適正使用の目的を有意に高率で認知していた。

問8：「一般市民への啓発方法として有用と考える取り組みを教えてください（複数回答）」の回答の上位5項目は、「服薬指導」54.9%（152）、「園、学校で開催する授業や講座」50.9%（141）、「地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する市民公開講座」48.7%（135）、「地域の医師に対する研修会」39.7%（110）、「啓発資材の直接配布」36.8%（102）であった。事前セミナー参加者/不参加者別に比較して、全体および薬局薬剤師の回答にて、いずれの選択肢も有意差はみられなかった。

問9：「一般市民への啓発方法として最も有用と考える取り組みを教えてください」の回答の上位5項目は、「服薬指導」19.5%（54）、「園、学校で開催する授業や講座」19.5%（54）、「地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する市民公開講座」14.8%（41）、「地域の医師に対する研修」13.7%（38）、「啓発資材の直接配布」10.1%（28）であった。全体および薬局薬剤師の回答について、事前セミナー参加者/不参加者別の比較を表4に示す。

表2 AMR対策アクションプランの認知度と事前セミナー参加者/不参加者別のクロス集計

AMR対策アクションプランの認知度（全体）	事前セミナー参加者51名中 各項目の選択割合（人数）	事前セミナー不参加者226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	76.5%（39）	44.7%（101）	<.001*
AMR啓発資材配布企画で内容を知った	9.8%（5）	20.4%（46）	0.108
内容は説明できないが、言葉は知っている	7.8%（4）	27.4%（62）	0.002*
知らない	5.9%（3）	7.5%（17）	1.000
AMR対策アクションプランの認知度（薬局薬剤師）	事前セミナー参加者25名中 各項目の選択割合（人数）	事前セミナー不参加者91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	84.0%（21）	48.4%（44）	0.001*
啓発資材配布企画で内容を知った	8.0%（2）	22.0%（20）	0.153
内容は説明できないが、言葉は知っている	4.0%（1）	22.0%（20）	0.042*
知らない	4.0%（1）	7.7%（7）	1.000

*p<0.05

表3 小児領域のガイドランスの認知度と事前セミナー参加者/不参加者別のクロス集計

小児領域のガイドランスの認知度 (全体)	事前セミナー参加者51名中 各項目の選択割合 (人数)	事前セミナー不参加者226名中 各項目の選択割合 (人数)	p値
ガイドランスがあることも、 AMR対策が将来の小児医療を守ることも知っていた	56.9% (29)	40.7% (92)	0.042*
ガイドランスがあることは知らなかったが、 AMR対策が将来の小児医療を守ることは知っていた	39.2% (20)	49.1% (111)	0.217
ガイドランスがあることも、 AMR対策が将来の小児医療を守ることも、今知った	3.9% (2)	5.8% (13)	1.000
知らない	0.0% (0)	4.4% (10)	0.217
小児領域のガイドランスの認知度 (薬局薬剤師)	事前セミナー参加者25名中 各項目の選択割合 (人数)	事前セミナー不参加者91名中 各項目の選択割合 (人数)	p値
ガイドランスがあることも、 AMR対策が将来の小児医療を守ることも知っていた	60.0% (15)	47.3% (43)	0.367
ガイドランスがあることは知らなかったが、 AMR対策が将来の小児医療を守ることは知っていた	32.0% (8)	45.1% (41)	0.263
ガイドランスがあることも、 AMR対策が将来の小児医療を守ることも、今知った	8.0% (2)	5.5% (5)	0.643
知らない	0.0% (0)	2.2% (2)	1.000

*p<0.05

表4 一般市民の啓発方法として「最も有用と考える」取り組み (上位5項目) と事前セミナー参加者/不参加者別のクロス集計

最も有用と考える取り組み (全体)	事前セミナー参加者51名中 各項目の選択割合 (人数)	事前セミナー不参加者226名中 各項目の選択割合 (人数)	p値
服薬指導	29.4% (15)	17.3% (39)	0.053
園、学校で開催する授業や講座	19.6% (10)	19.5% (44)	1.000
地域の医師に対する研修会	15.7% (8)	13.3% (30)	0.654
地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する市民公開講座	13.7% (7)	15.0% (34)	1.000
啓発資料の直接配布	7.8% (4)	10.6% (24)	0.797
最も有用と考える取り組み (薬局薬剤師)	事前セミナー参加者25名中 各項目の選択割合 (人数)	事前セミナー不参加者91名中 各項目の選択割合 (人数)	p値
服薬指導	44.0% (11)	23.1% (21)	0.046*
地域薬剤師会、病院薬剤師会等が開催する市民公開講座	20.0% (5)	13.2% (12)	0.522
地域の医師に対する研修会	12.0% (3)	14.4% (13)	1.000
園、学校で開催する授業や講座	12.0% (3)	14.4% (13)	1.000
啓発資料の直接配布	8.0% (2)	8.8% (8)	1.000

*p<0.05

配布企画を実施した薬局薬剤師 (61) について

問10:「今回、配布企画の実施を決めた理由を教えてください (複数回答)」については、「薬剤師として取り組まなければならないと思ったから」83.6% (51), 「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」70.5% (43), 「AMR対策活動に興味があったから」73.8% (45), 「AMRリファレンスセンター、小児薬物療法研究会からの依頼 (合同依頼状) があったから」39.3% (24), 「近隣の医療機関開設者への配布事業実施に関するお知らせ (協力依頼状) があったから」1.6% (1), 「配布資料を事前に確認することができたか

ら」9.8% (6), 「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」9.8% (6), 「事前に【薬局向けAMR対策臨床セミナー】が開催されたから」4.9% (3), 「配布事業を継続してきて効果を感じているから」23.0% (14), 「会社の方針」4.9% (3), 「その他」0.0% (0)であった。参加を決めた理由について、事前セミナー参加者/不参加者別の比較を図2に示す。なお、配布企画を実施した薬局薬剤師のうち事前セミナー参加者は20名、不参加者は41名であり、いずれの選択肢も有意差はみられなかった。

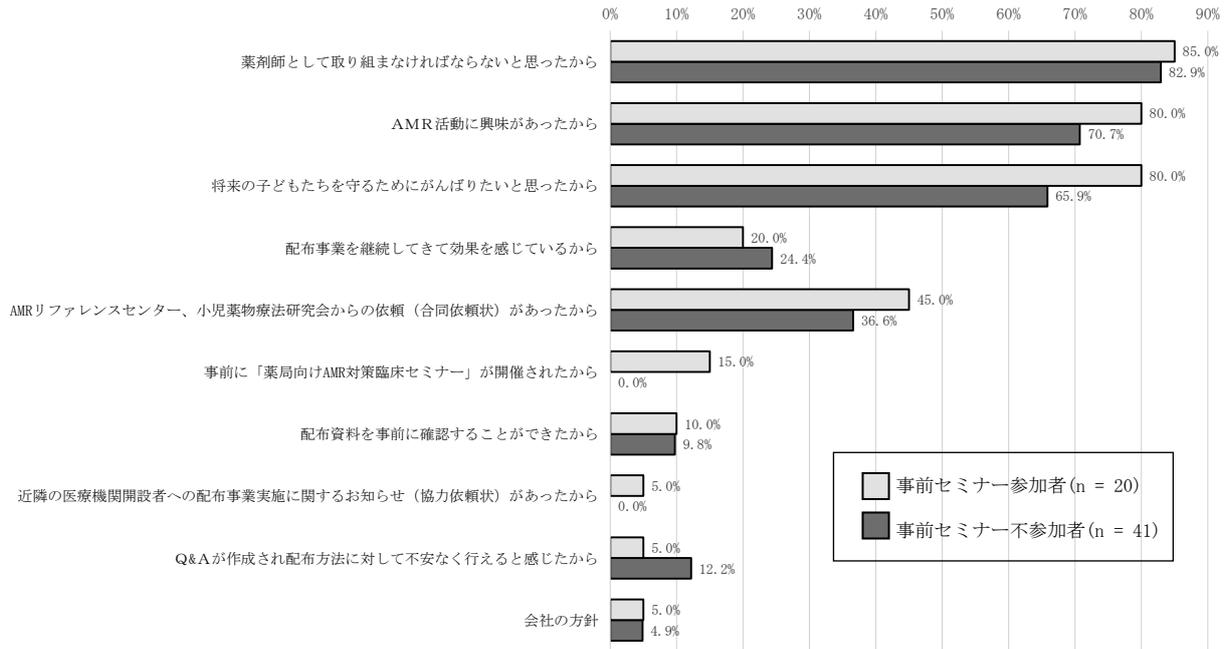


図2 配布企画の実施を決めた理由

配布企画を実施しなかった薬局薬剤師（55）について

問11：「今回のAMR啓発資料配布事業に興味はありましたか」の回答状況は、「興味があった」85.5%（47）、「興味がなかった」14.5%（8）であった。

問12：「今回、実施しなかった、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、「多忙」34.5%（19）、「同僚や上司への配慮」27.3%（15）、「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」25.5%（14）、「人手が少ない」20.0%（11）、「自分の知識不足」16.4%（9）、「近隣の医療機関医師への配慮」14.5%（8）、「会社の方針」10.9%（6）、「興味なかった」7.3%（4）、「配布方法がわからない」5.5%（3）、「患者の反応」1.8%（1）、「無償だったため」0.0%（0）、「その他」18.2%（10）であった。

考察

1. 薬剤師の認識・意識・行動に対する事前セミナーの影響

本研究におけるAMR対策アクションプランの認知度（表2上段）については、配布企画以前からAMR対策アクションプランを知っていたのは事前セミナー参加者の76.5%、不参加者の44.7%であり、参加者で有意に高く、薬局薬剤師のみの集計（表2下段）でも同様であった。小児領域のガイドランスの認知度（表3上段）については、配布企画以前から小児領域におけるガイドランスを知っていたのは事前セミナー参加者の56.9%、不参加者の40.7%であり、参加者で有意に高かった。薬局薬剤師

のみの集計（表3下段）では、有意な差はないものの、同様の傾向がみられた。これらの結果より、事前セミナーはAMR対策アクションプランおよび小児医療のガイドランスの認知度を高めた可能性がある。

一方で、配布企画を実施した薬局薬剤師61名のうち、配布企画の実施を決めた理由で事前セミナーの開催を選ぶ割合は4.9%（3）にすぎず、配布企画の実施という行動変容には、さらなる別の施策も必要と考える。

筆者らは、図2に示す回答のうち、「薬剤師として取り組まなければならないと思ったから」「AMR対策活動に興味があったから」「将来の子どもたちを守るためにがんばりたいと思ったから」の回答状況を、それぞれ「薬剤師としての責任感」「AMR対策活動への興味」「小児医療を守る使命感」と関連付け、これら内発的要因の高まりが薬局薬剤師の行動変容の動機付けになると考えている⁵⁾。配布企画の実施を決めた理由のいずれの選択肢も事前セミナー参加者と不参加者間での有意差は確認できなかったが、「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」を選ぶ割合は事前セミナー参加者で選択割合が高い傾向がみられ、今後も啓発活動を継続し「小児医療を守る使命感」の醸成⁷⁾を促したい。

2. 配布企画を実施しなかった/できなかった理由の変化

配布企画を実施しなかった/できなかった理由を2021年度の結果⁷⁾と比較すると、「自身の知識不足」を選ぶ割合は微減（20.4%→16.4%）であった。一方で「近隣

の医療機関医師への配慮」(28.6%→14.5%)、「同僚や上司への配慮」(34.7%→27.3%)、「会社の方針」(18.4%→10.9%)はより減少しており、配布企画を実施できなかったとしても、実施へ向けて了承を得るための働きかけが周囲へ理解を広める可能性がある。

3. 本研究により得られた啓発活動への示唆

一般市民への啓発方法として「最も有用と考える」取り組み(表4)は、「服薬指導」を選ぶ割合が事前セミナー参加者は不参加者より高く、その傾向は薬局薬剤師でより強くみられた。事前セミナーは、一般市民への啓発方法として「服薬指導」を重要視する意識を高めた可能性がある。

此村らの報告⁸⁾では、1人の薬局薬剤師が1日に応需する処方箋枚数は約20枚であり、服薬指導の平均時間は1回約3分と見積もっている。わずか数分であっても、1日約20回の服薬指導の内容は個々の患者に相対する薬剤師の判断に委ねられており、薬剤師の意識変化が行動変容に結びつきやすいと考えられる。服薬指導にてAMR対策が意識されれば、服薬指導を介した日頃からの啓発を速やかに実践できる可能性があり、今後は配布企画のタイミングに限らず、事前セミナーの内容を広く伝えていくことも有用と考える。なお、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AMR対策の領域にて筆者らの研究結果が活用されている⁹⁾。

一方で、「一般市民への啓発方法として最も有用と考える取り組み」について啓発資材の直接配布と回答したのはセミナー参加者7.8%、不参加者10.6%に留まっている(表4)。今後は資材配布による啓発効果を一般市民を対象に調査した上で、より効果的な啓発資材の議論も必要と考える。

研究限界

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。第一に本配布企画・事前セミナーへの参加者は、全国約18万人の薬局薬剤師数からみれば極めて少数という点である。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。社会的な背景も加味して、結果を総合的に判断する必要がある。

第二に2021年と2022年のアンケート参加者は同一ではなく、経時的な変化の考察において異なる集団を比較している点である。一方で条件設定が細分化されることで意味のある変化を見出しづらくなる可能性もあり、本研究では過去のアンケート参加の有無を問わなかった。

第三に被検者バイアスの存在である。筆者らは配布企画を実施しなかった/できなかったの理由として挙げられた「自身の知識不足」という先行研究の結果⁶⁾を踏まえて事前セミナーを開催したが、AMR対策に興味があ

る薬剤師が事前セミナーに積極的に参加した可能性も否定できない。

しかし、研究会にて企画するAMR対策活動を通じて意識が変わることで、薬局薬剤師の服薬指導を介した日頃からの市民啓発へ繋がる可能性は示されたと考える。AMR対策啓発活動における薬局薬剤師の実践に関しては、まだ十分に研究されておらず、このような小規模の研究結果であっても、新たな可能性の探索においては有用な知見と考える。

結論

事前セミナーの影響は、配布企画の実施という行動変容には及ばずとも、参加者のAMR対策アクションプランと小児領域のガイダンスの認知度を高め、一般市民への啓発として服薬指導を重要視する意識変化をもたらした可能性がある。

また、セミナー等を通じて薬剤師の服薬指導による一般市民への啓発を促すことと、より効果的な啓発資材の議論が、小児領域のガイダンスの目的達成に向けた啓発活動への示唆である。

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大曲貴夫先生、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、本配布企画の実施施設を募集した2022年9月は新型コロナウイルス感染症流行の第7波の最中であり、従来の波を超える規模で感染が拡大し、薬局においては世界初の経口重症化防止薬モルヌピラビルが、国供給から一般流通へ切り替わった時期でした。この社会的状況への対応に追われる中、AMR啓発資材配布企画を実施していただきましたご施設の皆様、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

江藤不二子は、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。川下晃代、三浦哲也、大山かがり、大黒幸恵、遠藤美緒、小村 誠、赤羽三貴、中井 啓は、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の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2023-2027. 2023. [https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001092868.pdf (accessed 2024-01-03)]
- 2) 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.
- 3) 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ンス. 2020. [https://www.ncchd.go.jp/center/activity/amr/antibacterial_drug_guidance.pdf (accessed 2024-01-03)]
- 4) 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.
- 5) 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. 日小児臨薬理会誌 2022 ; 35 : 56-63.
- 6) 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. 日小児臨薬理会誌 2022 ; 35 : 64-71.
- 7) 大山かがり, 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啓発活動を続ける意義の考察. 日小児臨薬理会誌 2023 ; 36 : 126-132.
- 8) 此村恵子, 森井康博, 赤沢 学. 薬局業務の変化が薬局薬剤師の需要へ与える影響. 薬学雑誌 2022 ; 142 : 413-420.
- 9) 公益社団法人日本薬剤師会. 令和4年度薬局ビジョン実現に向けた薬剤師のかかりつけ機能強化事業（令和4年度薬剤師の資質向上等に関する研修事業）報告書. 2023. [https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/activities/visionR04-ph.pdf (accessed 2024-01-03)]

編集者へのレター

櫻井らの「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」(日本小児臨床薬理学会雑誌36巻1号9-14)の原著論文につき、興味深く拝見いたしました。著者の先生方は、Ca製剤とP製剤を同時刻投与した患児において、血清Ca値および血清P値が有意に低下したことを報告し、とくに併用開始時体重が1500 g-2500 gの14例において、血清Ca値が 10.45 ± 0.54 mg/dLから 10.10 ± 0.54 mg/dL統計学的に有意に下がっていることを踏まえて、「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、骨減少症の発生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」と結論付けておられます。しかし本研究には以下のごとくいくつかの限界があり、今回の結果から上記のような結論が導き出せるか慎重な判断が必要と考えられます。

- 1) 本研究は一医療機関におけるカルテ情報に基づく研究であり、症例数も少なく、さまざまな交絡因子の調整ができておりません。
- 2) 血清Ca値の低下は正常範囲内での変化であり、また平均観察期間が約18日と短いです。同時投与開始後の採血時期についての明確な記載はありませんが、一定ではないと考えられます。このために臨床上問題となるような血清Ca値・P値の基準値以下となる低下がどの程度の期間でもたらされる可能性があるかについては不明です。
- 3) 2) に示した理由のため、血清Ca・P検査の測定頻度をどの程度まで増やせばよいか、そもそも測定頻度を増やすべきか、判断することが難しい状況です。
- 4) 2) に示した理由のため、また長期的なデータがないために、骨減少症の発生に至るような臨床上の問題につながるかどうかは不明です。
- 5) 同時投与群において、血清Ca値およびP値の変動を個別にみると減少しない、あるいは変化が少ない症例もあり、一方図2にあるように、同時刻群患児の1例においては血清P値のfold change of Pが0.5程度まで下がっており、特定のリスク患者において血清Ca値・P値が大きく下がる可能性も否定できません。

これらの理由により、「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、骨減少症の発生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」とまで結論付けることは困難で、「同時投与の際、とくに体重が2500 g以下の場合には血清Ca値・P値が低下する傾向があるため注意を要する」、旨の結論が妥当かと思われましたがいかがでしょうか。一方、特定のリスクのある患者で大きく減少しそうなのであれば、それら患者を特定することは臨床上有用であるとは考えます。

以上の見解についてどのように考えるか、またそれを踏まえて、どう結論付けるかについて考察頂ければ幸いです。

国立成育医療研究センター研究開発監理部 中村 秀文

編集者へのレターに対する返答

この度は私共の論文に関して、貴重なご意見を頂きましてありがとうございます。

本論文では、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ました。本論文の限界として、先生からご指摘を頂いた点については私共も認識しております。また、考察の本研究の限界でも記載しているように、本研究結果が骨減少症の病状にどのように影響しているかに関する情報も含まれていません。そのうえで後方視的に調査可能な因子について解析を行いました。その結果、同時刻投与群における平均血清CaおよびP値は、併用開始前と比較して併用開始後に有意に低下し、とくに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値が大きく低下していることが明らかとなりました。これらの検査値の低下は、全患児の平均値とすると基準値内であるものの、個々の症例によっては基準値を下回っており、症例ごとに慎重にモニターする必要があると考えられました。したがって、慎重にモニターする具体例の1つとして、血清Ca・P検査の測定頻度を増やしてモニターすることが重要であると記載致しました。

しかしながら、本論文内容のみで血清Ca・P検査の測定頻度をどの程度増やすべきかを判断することは難しいのも事実です。そのため、両剤を同時刻に投与する場合、とくに併用開始時の体重が2500 g以下の患児において血清Ca値・P値が低下する傾向があることから、個々の症例ごとに慎重にモニターして頂きたく存じます。

東京大学医学部附属病院薬剤部 櫻井 愛

第50回日本小児臨床薬理学会 学術集会講演記録

大会長講演

新生児科医として学んだ臨床薬理 河田 興……117

特別企画

私の経験した小児臨床薬理四方山話 伊藤 進……122

特別講演2（特別寄稿）

科学を伝える・心をうごかす

—「スイエンサー」から「孤独のアンサンブル」「エコー遺産」へ— 村松 秀……129

ランチョンセミナー1（特別寄稿）

温倶留（オングル）中央病院～南極昭和基地診療所～ 宮崎 栄治……137

シンポジウム3

濫用等のおそれのある医薬品について 牧野 恵利……142

薬物過量摂取 シンポジウムのねらい 石崎 優子, 山谷 明正……145

抄 録

シンポジウム3…146／教育講演1…148／教育講演2…149／シンポジウム1…150／

シンポジウム2…152／ランチョンセミナー2…156／プレナリーセッション…157／一般演題…161

大会長講演

新生児科医として学んだ臨床薬理

河田 興

摂南大学薬学部臨床薬理学研究室

Clinical pharmacology and therapeutics learned as a neonatologist

Kou Kawada

Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

はじめに

筆者は1992年に香川医科大学医学部を卒業し、香川医科大学医学部小児科学講座へ入局して、新生児や早産児の医療を30年行ってきた「新生児科医」である。その過程で、良き指導者に会い、臨床薬理学を学ぶ機会に恵まれ、現在、摂南大学薬学部臨床薬理学研究室で薬学生や薬剤師の卒前・卒後教育に関わっている。残念ながら、医師の卒前・卒後教育や小児科専門医の資格取得過程では薬物治療学（特に小児・新生児・周産期領域）や臨床研究について学ぶ機会に乏しく、また、薬剤師の卒前・卒後教育でも臨床薬理学領域について学ぶ機会は限定的である。今回の第50回日本小児臨床薬理学会学術集会開催にあたり、「こどもに安全なくすりをとどけよう」を主題とした理由は、小児や新生児、胎児にとってより安全に薬を使用することが、臨床薬理学の実践そのものと思ったからである。本稿では私自身が関心をもって関わってきた母乳や胎盤を介した薬の児への影響と新生児への薬物療法の問題について、新生児科医として臨床薬理的な立場から考えを述べてみたい。なお、本稿は第50回日本小児臨床薬理学会学術集会における講演に基づき加筆修正しまとめたものである。

授乳婦への薬物療法—添付文書記載の問題点—

現在、医薬品は2013年に「薬事法」（1960年施行）が改正された「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）によって規定され、厚生労働大臣の承認を得て製造販売されている。医療用医薬品の添付文書は販売開始時に必要で、企業から医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ届出をしたうえで、医薬品の販売が開始される。添付文書は最新の知見を反映させた文書として、市販後には主に安全性情報について改訂されている。最近ではWeb上で患者などがその情報を検索閲覧できる。

授乳婦に関する事項は、1997年の通知「医療用の医薬品添付文書の記載要項について」等^{1,2)}（旧記載要領）に基づいて、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で記載されてきた。倫理的な観点から妊婦や授乳婦、小児などではその特定の背景を有する患者への使用目的の薬でない限り治験が実施されていないため、小児等では「安全性が確立していない」と記載される。一方、授乳婦では動物などでの乳汁移行のデータを基に「動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので」などの理由を述べて、措置として主に「投与しないこと」「本剤投与中は授乳を避けさせること」「服薬を中止させること」と記載されてきた。臨床での使用経験がある場合などに、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」（有益性投与）とされて、添付文書の上では、この「有益性投与」の記載の場合にのみ薬を授乳婦に投与して、授乳をしてよいという記載になっていた。

筆者は、新生児・早産児の医療に関わる中で母乳の大切さを実感し、母乳保育を進めるうえでこの添付文書の記載についての問題点を指摘してきた³⁾。われわれは、授乳婦で比較的良好に使用される鎮痛解熱剤の非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）について、添付文書の記載と共に国内外で妊婦、授乳婦への薬剤投与の参考図書としていた『Drugs in Pregnancy and Lactation（4版）』⁴⁾の乳汁移行の記載内容と『Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics（9版）』⁵⁾の蛋白結合率などの記載を比較検討した。その結果、インドメタシンは他のNSAIDsと比較して蛋白結合率が90%と低く、乳汁中濃度/母体血濃度比（M/P比）は0.37と高いものの、ほとんどすべてのNSAIDsでは蛋白結合率が99%以上で、M/P比は0.01以下であることを提示した。このようにNSAIDsにおいては、蛋白結合率が高いことで乳汁移行率が低いため、安全に授乳婦に使用可能であ

ることを示した。一方で、2002年当時の添付文書ではフェノプロフェン（フェノプロロン[®]）が唯一「有益性投与」の記載であり、他のNSAIDsでは「本剤投与中は授乳を避けさせること」「服薬を中止させること」としており、授乳婦へ薬を投与する際に添付文書の記載が足かせになっていることを示した。

現在では日本語の参考資料として『薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳』⁶⁾などが広く普及し、妊娠と薬情報センターの活動などを通じて添付文書の記載に基づく指導が必ずしも適切ではないことなどが知られるようになってきた。2017年に「医療用医薬品の添付文書等の記載要領」等^{7,8)}（新記載要領）の改訂が20年ぶりに通知された。新記載要領では、2024年3月末までにできるだけ速やかに新記載要領に基づいた改訂を行うこととされている。治験のような質の高い検証試験が実施されていない状態で「9.5授乳婦」の項に「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」と記載のうえ、ヒトで得られた情報をどのように示して、患者を含め医療者が継続または中止を検討し判断できるようにすることが今後の課題である。

妊婦、授乳婦から児への薬物移行と児の薬物動態の検討

新薬が開発される際には、妊婦、授乳婦へ使用する薬でない限り「妊婦」「授乳婦」を対象には治験はされていないために、妊婦、授乳婦などへの安全性情報は欠如する。さらに、市販後に「特殊な集団」の中でも妊婦、授乳婦に対する安全性情報については、妊婦への安全性情報として疫学的な先天異常発生リスクの報告を収集する以外には系統的に収集する方法がほとんどない。特に授乳婦についてはヒトの乳汁移行などのデータが報告されているにもかかわらず添付文書の情報がなかなかアップデートされず、薬物療法の情報として添付文書が参考にならない状態であり続けるという問題が残っている。また、海外で開発された薬であれば承認販売後に妊婦、授乳婦に使用した海外の報告が存在することが多く、Briggsらの『Drugs in Pregnancy and Lactation』やLacMed^{®9)}などを通じてその情報にアクセスすることもできる。しかし、本邦で開発された薬については、その情報さえもないために、妊婦、授乳婦への薬の安全性情報のうちヒトのデータが全くないこともしばしば生ずる。

妊婦への薬の使用については、リスクとベネフィットのバランスはあるが母体治療を優先し、可能な範囲で胎児、新生児への影響が小さいことが判っている薬を選択することが基本である。薬による先天異常は可能な限り避けるべきであるため、ヒトの疫学的情報を優先し、ヒトの情報がない場合には動物実験の情報も注意深く検討

すべきである。一方、授乳婦への薬の使用については注意すべき一部の薬を除き、多くの薬が児への影響が少ないかほとんどない中で、現状の添付文書の記載が今なお不十分であるものが多いことは前項で述べた通りである。このような状況で、例え症例報告であっても妊婦と授乳婦に関する情報があることで、より安全な薬物療法が行える可能性がある。

2002年には本邦で開発された抗てんかん薬のゾニサミドについて、2例の胎盤移行率（出生時の臍帯血もしくはは児血濃度/母体血濃度比）と新生児における消失半減期、1例のM/P比について検討し報告した¹⁰⁾。胎盤移行率は0.92と多くの薬剤同様1.0に近く、消失半減期は109時間、61時間で、M/P比は0.41-0.57と（1-蛋白結合率）の0.51とほぼ同様であることを示した。新生児では新生児薬物離脱症候群は見られなかった。以降、ゾニサミドについての母児間の薬物移行に関する報告では、乳汁移行量が比較的多く、乳汁摂取量が多いときに児の血中濃度が比較的高値が持続することが報告されている^{11,12)}。

また2009年には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のロフラゼパ酸エチルを母体投与後に出生した新生児3例の経験も報告した^{13,14)}。胎盤移行率は0.85-1.2、新生児の薬物消失は生後数時間で半減し、8-24時間で血中濃度が再上昇した後低下し、48-96時間で再上昇して、非常に消失が緩やかで、少なくとも2度の血中濃度の再上昇を認めることを報告した。この理由としては本剤がグルクロン酸抱合され代謝されることから、腸肝循環の影響が強く示唆された。児の症状については併用薬のパロキセチンなどの影響は除外できないが、易刺激性、多呼吸、低体温、嘔吐などの症状を認め薬剤の離脱症状や耽溺症状が考えられた。

このような限られた臨床経験であっても児の薬物動態を含めて検討してヒトでの安全性の情報を作っていく価値は大きいと考えられる。

早産児・新生児・乳児での薬物動態の検討

妊婦や授乳婦と同様に、小児の中でも特に早産児・新生児においては、呼吸窮迫症候群などの特有の早産児・新生児疾患を除く種々の疾患に対しては、より年齢層の高い小児や成人で開発された薬が使用される。当然、早産児・新生児において使用経験のない薬については、その年齢層で有効で安全な投与量の設定は難しく、安全性の担保のために血中濃度測定などを実施できることが望ましい。

これまでにわれわれは、先天性サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビル¹⁵⁾、新生児上室性頻拍症に対するソタロール¹⁶⁾、多嚢胞性脳軟化症の新生児

けいれんに対するゾニサミド¹⁷⁾、ガンシクロビル耐性の先天性サイトメガロウイルス感染症に対するホスカルネット¹⁸⁾、遺伝性球状赤血球症の乳児における第三世代エリスロポエチン製剤¹⁹⁾などの薬物動態などについて検討して報告した。いずれの薬も成人や小児と体重当たりの投与量と同程度が適切ということはなく、分布容積に依存する初期投与量は多めのことが多く、クリアランスに依存する維持投与量はさまざまであることがいえる。特に初めて使用する際には、薬剤の有効性の評価だけでなく、安全性の情報を適切に収集する手段として薬物動態の検討も必要である。

早産児・新生児の薬物療法の問題—適応外使用—

医薬品の適応外使用とは、医療従事者が承認済みの医薬品を使用して、添付文書に記載されていない方法、即ち医薬品の承認の範囲外で患者を治療することである。早産児・新生児に関して適応外使用か否かを確認するには、添付文書の記載で「適応症」「用法用量」「特定の背景を有する患者」の部分参照することになる。狭義の「適応外使用」が「適応症」以外の使用に限定しているのであれば、早産児・新生児では「適応症」において適宜増減して投与すればよいと解釈できる。しかし、添付文書上の「適応症」「用法用量」および「特定の背景を有する患者」に記載されていない使用は、診療報酬上の保険審査では公知の薬理学的な機序が認められている以外は、「適応外使用」として査定される主点となりうる。一方、「未承認薬」は、本邦での医薬品として承認されていない海外の承認薬や試薬などを使用して、患者を治療することを指す。従って、承認がない点では適応外薬と同様で、この未承認薬を含めて「適応外使用」と表現することもある。

早産児・新生児特有の疾患については、それぞれの治療薬が治験として臨床研究が実施されない限り、「適応症」のうえで適応外使用が続くことになる。呼吸窮迫症候群の治療としての人工サーファクタント補充療法のほか、予防としての母体へ出生前ステロイド（ベタメタゾン）投与や、未熟児動脈管開存症への治療はNSAIDs（インドメタシン、イブプロフェン）、未熟児無呼吸発作へはキサンチン製剤（アミノフィリン、テオフィリン、カフェイン）、頭蓋内（脳室内）出血の予防としてインドメタシン、新生児けいれんへは抗けいれん薬（フェノバルビタール）、未熟児網膜症への抗VEGF抗体製剤（ラニミズマブ、アフリベルセプト）などの新生児疾患に対する治療薬や治療法が開発されてきた。以上の薬剤において頭蓋内出血予防のインドメタシン以外の薬剤は、治験や公知申請で承認された「適応症」に基づいた使用に相当する。

1999年の厚生科学研究（大西班）の報告²⁰⁾が小児用医薬品の適応外使用の状況を報告して以降、その後20年余りにわたって日本小児臨床薬理学会、日本小児科学会薬事委員会および厚生労働省研究班（大西・松田・伊藤・中村班）とそれに続くAMED研究（中村班）が中心となって「適応外使用」の解決に取り組んできた。この歴史については伊藤の総説²¹⁾に詳しく記載されている。2000年に、新生児領域の適応外使用の早期解消を目指して取り組むために、日本未熟児新生児学会（現在の日本新生児成育医学会）が17品目の医薬品をリストアップした。ドキサプラムの禁忌およびフェンタニルの2歳以下の禁忌の解消、承認された治療薬がない新生児特有の疾患に対する医薬品の開発を目指して、2006年からの小児薬物療法検討会議、2010年からの医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議の検討を経て、公知申請、企業治験および医師主導治験によってこのうち9品目が承認された。このような医薬品の開発にあたっては、開発企業が手を挙げて治験を実施し承認申請をしない限り承認されることはなく、その際に開発費に見合うだけの収益が見込まれない限り、開発企業は現れない現状がある。筆者は医師主導治験で新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの開発に関わった²²⁾。このように一部の早産児・新生児用薬については労力をかけて適応外使用の解決がなされてきた。今のところ、新生児領域では適応外薬をエビデンスに基づいた診療ガイドラインに盛り込み、適応拡大する方法については実現していない。製剤があっても開発企業の協力なしには医師主導でも治験は実施できない。未熟児動脈管開存症の次の治療薬として、静注用アセトミノフェンがガイドラインに掲載するべく臨床研究が現在進行中である²³⁾。

早産児・新生児の薬の問題—添加剤—

医薬品添加剤の量に関しては、使用前例の範囲（分量・投与経路）でを使用することとなっている。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されているが、新生児用に開発された薬剤は極めて限定的であり、成人用薬剤に含有する添加剤が新生児で安全である保障はない。

Gaspings症候群を呈することが知られるベンジルアルコールについては、添付文書の使用上の注意の「小児等への投与」の項に、「低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している]」といった注意の記載がある。田邊ら²⁴⁾は、早産児に投与される静注

マルチビタミン製剤や経口ビタミンK₂製剤による添加剤のプロピレングリコール曝露量が中央値で約1 g/kgであることを示し、曝露量を検討する際の経口製剤の添加剤含有量が不明であることも問題としている。

欧州各地域の新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit : NICU) を対象とした報告²⁵⁾では、31%の処方潜在的に有害な添加剤が含まれ、日本のNICUの調査²⁶⁾では27.4%の処方に潜在的に有害な添加剤が含まれていることが報告されている。また宮本ら²⁷⁾は、新生児使用医薬品の約1/4で新生児に潜在的に有害な添加剤を含有しており、先発品と後発品で添加剤の含有量や種類に違いがあり、医薬品選択の際には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ことを指摘している。後発医薬品は、先発品と比べて有効成分が同じで安価であるため、2021年における日本のその使用割合は、79.2%に増加している。新生児ではその使用にあたって添加剤の含有の有無や含有量への配慮が特に求められる。

終わりに

私は新生児科医として、赤ちゃんとその家族のために働いてきた。NICUをはじめ周産期医療の現場では多くの方にご指導いただき助けていただいた。困ったときの「薬の専門家」、そのような役割を担う人材養成をこれからの仕事としていきたい。香川医科大学 (現香川大学) 医学部小児科学講座初代教授の故大西鐘壽名誉教授、第2代教授の伊藤進名誉教授をはじめ多くの方にご指導いただいたことへ大変感謝してこの稿を終える。

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

- 厚生省薬務局長。医療用医薬品添付文書の記載要領について。薬発第606号。平成9年4月25日。
- 厚生省薬務局長。医療用医薬品の使用上の注意記載要領について。薬発第607号。平成9年4月25日。
- 河田 興, 伊藤 進。育児編 育児にからむ病的状態 母体への薬剤投与と母乳 添付文書の記載の問題点。周産期医学編集委員会 (編)。楽しくお産楽しく子育て 周産期医学から出産・育児を考える。周産期医 2002 ; 32 (増) : 591-595。
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2001。
- Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill, 1996。
- 伊藤真也, 村島温子 (編)。薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳。南山堂, 2020。
- 厚生労働省医薬・生活衛生局長。医療用医薬品の添付文書等の記載要領について。薬生発0608第1号。平成29年6月8日。
- 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長。医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について。薬生安発0608第1号。平成29年6月8日。
- National Institutes of Health. Drug and Lactation Database (LactMed[®])。[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (accessed 2024-03-20)]
- Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. Brain Dev 2002 ; 24 : 95-97。
- 名古屋 靖, 吉沢幸弘, 大木康史, 森川 昭廣。ゾニサミドの母乳移行および児への移行。日周産期・新生児会誌 2005 ; 41 : 557-560。
- Ando H, Matsubara S, Oi A, Usui R, Suzuki M, Fujimura A. Two nursing mothers treated with zonisamide: Should breast-feeding be avoided? J Obstet Gynaecol Res 2014 ; 40 : 275-278。
- 河田 興, 河田真由美, 黒見徹郎, 他。母体ロフラゼブ酸エチル (メイラックス) 投与後出生した新生児例の経験。日小児臨床薬理学会誌 2003 ; 16 : 87-89。
- 河田 興, 大橋育子, 小谷野耕佑, 他。母体ロフラゼブ酸エチル (メイラックス) 投与後出生した新生児3例の経験。日小児臨床薬理学会誌 2009 ; 22 : 83-86。
- 河田 興, 石井真美, 石井禎郎, 他。先天性サイトメガロウイルス感染症に対する ganciclovir 投与。発達薬理・薬物治研会誌 1994 ; 7 : 29-31。
- 河田 興, 池上博彦, 西田 朗。塩酸ソタロールとジゴキシンが有効であった chaotic atrial rhythm とと思われる上室性頻拍症を呈した Costello 症候群の1新生児例 塩酸ソタロール薬物動態を中心に。日新生児会誌 2001 ; 37 : 75-81。
- 河田 興, 古家信介, 宮城雄一, 他。新生児へのゾニサミド使用と薬物動態。日小児臨床薬理学会誌 2011 ; 24 : 98-100。
- 近藤杏子, 河田 興, 阿水利沙, 他。ガンシクロビル耐性の先天性サイトメガロウイルス感染症に対するホスカルネットの使用。日小児臨床薬理学会誌 2010 ; 23 : 151-154。
- 河田 興, 阿水利沙, 北 誠, 他。遺伝性球状赤血球症の乳児における第三世代エリスロポエチン製剤使用経験。日小児臨床薬理学会誌 2013 ; 26 : 67-71。

-
- 20) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析. 大西鐘壽 (主任研究者). 平成13年度厚生労働科学研究 小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 研究報告書. 2001 : 33-55.
- 21) 伊藤 進. 日本小児臨床薬理学会の1つの歴史 発達薬理から臨床薬理へ. 日小児臨床薬理学会誌 2020 ; 33 : 1-7.
- 22) Kawada K, Itoh S, Itani Y, et al. A clinical trial assessing the efficacy and safety of a new injectable formula of sodium phenobarbital containing no additives for the treatment of neonatal seizures. *Jpn J Clin PharmTher* 2011 ; 42 : 205-210.
- 23) Namba F, Honda M, Sakatani S, et al. iPAPP: study protocol for a multicentre randomised controlled trial comparing safety and efficacy of intravenous paracetamol and indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *BMJ Open* 2023 ; 13 : e069314.
- 24) 田邊実香, 片山義規, 三宅沙央莉, 他. 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. 日小児臨床薬理学会誌 2023 ; 36 : 15-20.
- 25) 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.
- 26) Saito J, Agrawal A, Patravale V, et al. The Current States, Challenges, Ongoing Efforts, and Future Perspectives of Pharmaceutical Excipients in Pediatric Patients in Each Country and Region. *Children (Basel)* 2022 ; 9 : 453.
- 27) 宮本 堇, 小西麗子, 向井 啓, 小森浩二, 河田 興. 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. 日小児臨床薬理学会誌 2023 ; 36 : 21-30.

特別企画

私の経験した小児臨床薬理四方山話

伊藤 進

香川大学医学部小児科学講座

はじめに

小児臨床薬理には、多くの学問的要素が含まれている。私は小児の薬用量設定に興味をもったことから、私と小児臨床薬理の関わりが始まった。最初の関わりは、数学的興味として、薬物の体内の代謝過程のコンパートメントモデルを作り、それらの経路で作成した微分方程式をラプラス変換で解き、その速度定数を算出することであった。次に興味をもった関わりが、薬物試料濃度（血中濃度）の測定法であった。測定法は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分離分析で行った。その当時は、構造式が複雑で非常に不安定なビリルビンの分離同定法の開発に挑んでいた。薬物血中濃度は前処理に手間のかかる方法であったが、ビリルビンの測定に較べれば比較的簡単に測定できた。最初に測定を手掛けたのが、抗けいれん剤の薬物血中濃度で、その後多くの薬物の血中濃度を測定し、個別の薬物動態パラメータを計算し適正な薬用量設定に努力してきた。そして、早産児新生児を対象にもう少し大きい集団で、薬物動態パラメータを測定した。また、発達薬理的な検討として、基質薬物とその薬物代謝産物をHPLCで測定し、薬物代謝のヒト肝酵素活性の発達変化を検討した。その後、臨床薬理的な検討を文献検索により、エビデンス研究を中心に行った。その目的は、Therapeutic Orphansからの脱却であり、EBM研究や治験の推進であった。

1. 私の小児臨床薬理学の原点（薬物動態学）と薬物血中濃度測定法（高速液体クロマトグラム）

薬物動態学を学ぶ契機は、日本薬剤師研修センター三十年史¹⁾にも記載したが、医学部卒業後1年目にたまたま受講した薬学部の先生による薬物動態学の講義であった。薬物投与後の薬物血中濃度の経時的な測定により、個別の見かけの分布容積と薬物総クリアランスを計算することで、その個人にあった適正な薬用量を設定できる。最近、イメージ的に理解するために作成された書物も出版されている²⁾。

適正な薬用量設定には、数学的技法と同時に薬物血中濃度測定技法も必要である。私にとって、HPLCは最適な技法であった。HPLCは、分離分析法として一度に多くの種類の薬物とそれらの薬物代謝産物が同時に測定

でき、感度も高く、定量性にも優れていた。その当時、薬物血中濃度測定に関する保険適応はなかったが、治療において有効血中濃度が既に確立していた抗けいれん剤を手掛けた。抗けいれん剤を1群（プリミドン、エトサクシミド、フェノバルビタール、カルバマゼピンエポキシド、フェニトイン、カルバマゼピン）、2群（クロナゼパム、ニトラゼパム）、3群（ジアゼパムとその活性代謝物）、4群（バルプロ酸）の4つのグループに分け測定し³⁾、採血したその日に結果を報告するようにした。その折に、脳性麻痺患者で散薬と錠剤による剤形の違いでフェニトインやバルプロ酸の生物学的利用率の差が非常に大きいことを見出した。また、バルプロ酸を投与中、嘔吐やふらつき症状、およびめまい、眼振が出現した患児において、バルプロ酸中毒では、眼振症状は生じ難いため、他の抗けいれん剤の血中濃度を測定した結果、誤投与されたカルバマゼピンによる中毒を見出した。

2. 薬物動態パラメータの算出

1) 個別の薬用量設定

新生児の個々の症例に対して、HPLCで血中濃度を測定し、薬物投与後の3点以上の測定点を片対数グラフにプロットして見かけの分布容積（Vd, L/kg）と薬物総クリアランス（CL, L/kg/hr）を算出していた。つまり、切片の血中濃度をC₀ mg/Lとして投与量をX₀ mg/kgとすれば、VdはX₀/C₀で算出できる。また、血中半減期（t_{1/2}, hr）から、排泄速度定数（k, 1/hr）= log₂(0.693)/t_{1/2}を求めて、CL=k・Vdにより薬物総クリアランスを計算した。よって、初回負荷量（mg/kg）=有効血中濃度（mg/L）・Vd（L/kg）と維持投与量（mg/kg）=有効血中濃度（mg/L）・CL（L/kg/hr）・投与時間あるいは投与間隔（hr）を決めることができる。それにより、先天性サイトメガロウイルス感染児に対して難聴予防のためのガンシクロビルを母親の許可を得て適切な投与設計を行った⁴⁾。また、クロラムフェニコールのグレイ症候群を回避するために、生後2日目の多剤耐性菌に感染した新生児にも児の薬物動態パラメータを測定して、治療に成功した⁵⁾。その他、気管支喘息発作のアミノフィリン持続点滴時の薬用量設定もしていた。しかし、クロラムフェニコールやテオフィリンは、血中濃度と関係しない再生

不良性貧血やテオフィリン関連けいれんの重篤な有害反応があり、現在ではほとんど使用されなくなった。

2) 早産児・新生児に使用される薬物の薬物動態パラメータの測定

この検討については、HPLC法による新しい測定法を開発・応用したものが多く、インドメタシンの血中濃度測定は、インドメタシンが紫外線（ブラックライト）照射で蛍光物質に変化するので、その感度・特異度が増すことを利用した。カラム分離後にブラックライトを照射し、蛍光検出器で測定することで微量検体での測定が可能となった。血中濃度測定と脳血流を測定することにより、早産児動脈管開存症に対するインドメタシン治療での有害反応の軽減を証明できた。インドメタシンは急速静脈内注射により、尿量減少等の有害反応が生ずることが知られていた。そのため、インドメタシンの10分静注群と120分持続静注群に分け、脳血流と臨床効果を血中濃度との関係で検討した。動脈管閉鎖効果は両群に有意差がなかったが、10分静注群で最高血中濃度が有意に高く、脳血流は有意に低下し、120分持続静注による副作用軽減効果が示された⁶⁾。

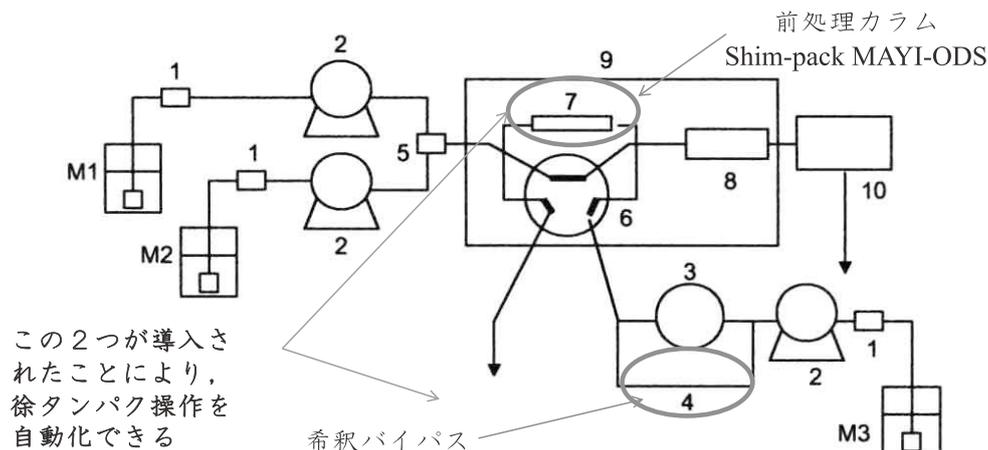
フロセミドの血中濃度には、前処理法を自動化されたHPLC (Co-Sense for BA, Shimadzu Co) が開発されたのでそれを使用した。流路図は、図1に示すように、前処理カラムで除タンパクを行い、目的とする物質を測定できる仕組みである。除タンパクは、小分子がカラム

の粒子にトラップされる。その応用として、NICUにて頻用されているフロセミドの薬物動態/薬力学的検討を行った。ベイズ法を利用して薬物動態パラメータの算出し、見かけの分布容積が0.27 L/kg, 総クリアランスが16.5 mL/kg/hrを求めた。また、血清クリアランス (mL/kg/hr) = $84.2 - (67.1 \times \text{血清クリアチニン濃度 (mg/dL)})$ で算出されることを見出した⁷⁾。

ミカファンギンの血中濃度は、既報告のHPLC蛍光測定法を用いて行った。対象は早産児であり、目的は真菌感染予防のための投与量の決定であった。薬物動態パラメータのために、投与後4回の採血を行った。その結果、全症例の平均は、見かけの分布容積0.76 L/kg, クリアランス0.089 L/kg/hrであった。1日1回の1 mg/kgの投与は、*Candida parapsilosis* 以外の*Candida*属と*Aspergillus*感染症予防に対して有効であることを示した⁸⁾。

3. 薬物血中濃度モニタリングに関する今後の期待

測定法に関しては、検出器としてLC/MS/MSが開発され、従来苦労して測定していた薬物の測定が容易になったと思われる。薬物血中濃度の測定の重要性が高まるとともに、臨床現場での多くの薬物測定におけるその応用を望むものである。薬物動態パラメータの算出法については、ベイズ統計学が利用され、新生児期を含めた各小児集団において多くの薬物の薬物動態パラメータが算出され、科学的根拠をもった用法・用量設定がなされることを望む。



- 1: Degasser, 2: Pump, 3: Auto Sampler, 4: Dilution Bypass Line, 5: Mixer, 6: Flow Selection Valve, 7: Pretreatment Column, 8: Analytical Column, 9: Column Oven, 10: Detector, M1, M2: Mobile Phase for Sample Separation, M3: Mobile Phase for Sample Injection

図1 フロセミド血中濃度測定に用いたHPLC (Co-Sense for BA) の流路

4. HPLCを用いた薬物代謝酵素系の発達研究

1) フェノバルビタールの血中濃度と生体内分布

薬物血中濃度の評価のために、鎮静目的でフェノバルビタールを使用した死亡児の剖検時の血中濃度と大脳濃度の関係を調べた。血中濃度と大脳濃度には、相関係数0.82 ($P < 0.01$) で有意な正の相関があった。また、血中濃度と種々の臓器組織濃度との関係は図2のようであった⁹⁾。

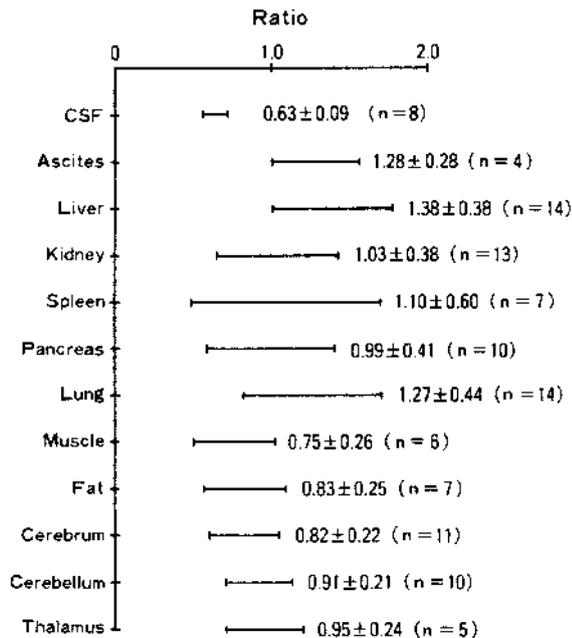


図2 フェノバルビタールの血清中濃度と各臓器濃度との関係
(文献8より、引用した)
フェノバルビタールの血清中濃度を1として、その比率として表示した。

2) 薬物代謝酵素系の発達研究

インフォームドコンセントを得たうえで、生検や剖検時の生体肝を用いて薬物代謝酵素系の発達研究を行った。内因性物質や薬物を基質として、薬物代謝酵素に肝ホモジネートを使用して、その代謝物質をHPLCで測定した。また、尿や血清中の薬物とその代謝物質濃度を発達の測定し、その代謝に関する薬物代謝酵素系の発達研究も行った。

胎生期の薬物代謝において、「薬物の代謝過程で生成される毒性のある活性代謝産物の生成がどのようになっているのか」を検討した。その代表的な毒性のある薬物代謝の中間物質としてエポキシ体がある。そこで、比較的測定が容易なカルバマゼピンの代謝を検討した。カルバマゼピンを基質として、カルバマゼピンエポキシドを測定すると、その活性は胎生期に低値で生後上昇する発達変化を示した¹⁰⁾。一方、カルバマゼピンエポキシド

を基質としてジハイドロキシカルバマゼピンを測定すると、胎生期にその活性は高く生後低下しその後上昇する特徴的な発達を見せた¹¹⁾。このことより、胎生期に毒性のあるエポキシ体が蓄積しない胎生期における代謝過程の一例が証明された(図3. A, B)。

もう一つは、脂溶性物質に結合して生成されるグルクロン酸抱合体の胎生期における動態である。そのグルクロン酸抱合体は、容易に切れてその薬物がタンパクなどに結合することが報告されている¹²⁾。また、脂溶性物質はある程度胎盤を介して排泄されるが、グルクロン酸抱合体は水溶性になるため、胎児に蓄積しその作用によって毒性を発揮すると考えられる。われわれは、内因性物質であるビリルビンを用いて詳細に検討した。胎生期の肝のビリルビン・UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の活性は、在胎30週で成人の1/1000で、正常産出生児で1/100であった^{13, 14)}。また、出生と同時に活性が上昇することも判明した¹⁴⁾。このように、胎生期の肝UGT活性は極めて低値であり、グルクロン酸抱合体の生成を抑制していると考えられた。

生後の医原性疾患のグレイ症候群の原因であるクロラムフェニコールも新生児期は、グルクロン酸抱合で代謝される。しかし、両者は同じ遺伝子に支配されているわけではない(ビリルビンはUGT1A1、クロラムフェニコールはUGT2B7)。また、小児で解熱剤としてよく使用されるアセトアミノフェンも成人ではグルクロン酸抱合で代謝されるが、体重当たりの薬用量は新生児も成人とあまり変わらない。それは、新生児期に活性が高い、硫酸抱合酵素により代謝されているからである¹⁵⁾。また、クロラムフェニコール・サクシネイトを用いたプロドラッグの加水分解酵素のエステラーゼ活性やジアゼパムやカルバマゼピンをを用いた酸化・還元の関係するシトクロムP₄₅₀、およびビリルビン、2-アミノフェノールを用いたグルクロン酸抱合などの薬物代謝酵素系の発達変化も種々の基質を用いて検討して、概念的な発達変化を報告した(図4)。

薬物代謝の発達の基盤を見出すための、発達薬理の基礎研究も活発に行って欲しい。遺伝子レベルの研究とともに、あまり負担なく採取できる生体試料で、RNAレベルの研究ができると考えられる。

5. 小児の臨床で新しい治療法を見つける

当然のことであるが、新しい治療法は文献検索をすることで見出される。EBMの手法によるエビデンス評価をしたうえで、患者に適応すべきであるが殆どエビデンスのない症例報告の治療法を適応せざるを得ないこともある。

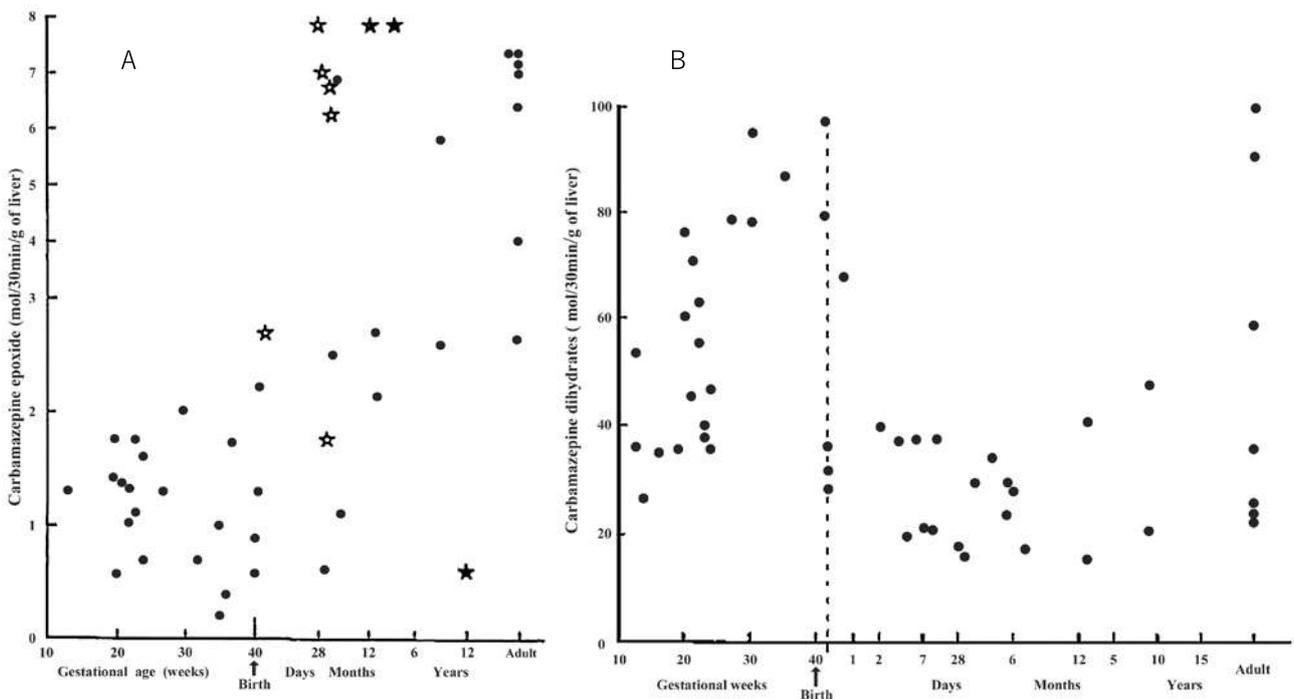
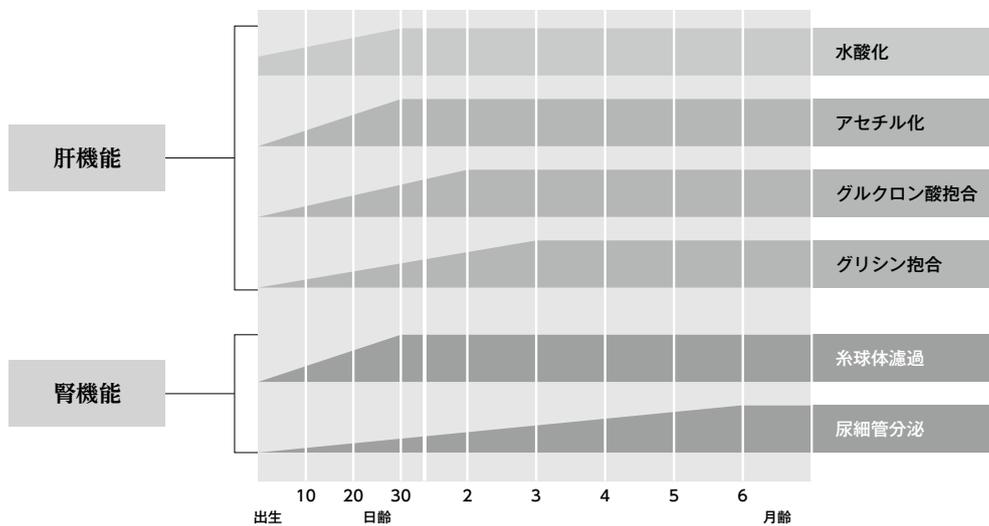


図3 A. カルバマゼピンエポキダーゼの発達変化
 ☆ 突然死例（新生児）★ 突然死例（乳児・学童）
 ● 人工中絶例，剖検例，生検例

B. カルバマゼピンエポキシドヒドロラーゼの発達変化
 ● 人工中絶例，剖検例，生検例
 （内容は本文参照）



*注) 硫酸抱合は胎生期より発達していると考えられる。

図4 代謝 (M: Metabolism) と排泄 (E: Excretion) の発達の概念図
 (大西鐘壽, 伊藤 進, 図説臨床産婦人科講座第36巻, 1980)
 実際の生体での代謝排泄は, 「各酵素や輸送体の活性(質) × その代謝・排泄臓器の体に占める割合(量)」で発達変化が決定される。

1) 脳のhemangioendotheliomaと考えられた症例

12歳の女児が複視を主訴に来院した。眼科的検査により、うっ血乳頭を指摘され、頭部CTにて多数の頭蓋内病変が認められた。開頭で右後頭葉の摘出術により、病理組織診断を行った。確定診断には至らなかったが、hemangioendotheliomaが最も疑われた。この症例に対して、文献検索をしたところ、肺hemangioendotheliomaに対してリコンビナントインターフェロン α -2aが有効との報告があった¹⁶⁾。患児とその母親に、その薬剤の説明を十分に行い、同意を得たうえで使用したところ、患児の腫瘍は著明に縮小し消失した。私は、患児が結婚し出産されるまで経過を観察した。その患者さんは再発もなく、健常な児を出産され、児の発育も正常であった。

2) 先天代謝異常の薬用量の設定は難しい

新生児期に、高ビリルビン血症と著しい代謝性アシドーシスで発症したビタミンB₁₂不応のメチルマロン酸血症の児を経験した。適応薬としてL-カルニチンがあった。その当時の添付文書での投与量は30~60 mg/kg/dayであった。その投与量では血清アンモニアは安定せず185 mg/kg/dayの投与量になったが、そのまま続けて安定した。同時に、尿中アシルカルニチンも測定し、その投与量で頭打ちになった¹⁷⁾。児は、知能発達も正常であったが、腎機能は徐々に悪化し、透析に移行した。彼はキリスト教の伝道師として、30歳で生涯を閉じられた¹⁸⁾。

3) 同じ母親から生まれた児が2例続いて肝硬変で死亡

香川大学医学部附属病院のNICUで、2例続いて同じ母親から生まれた児が肝硬変で死亡した。このような病態を示すのは、どのような疾患だろうかと文献検索をしていた。1つの文献に目が留まった。それは、「新生児ヘモクロマトーシスが胎生14週より大量ガンマグロブリンの母体投与で治療可能なのに、どうして東アジアとアフリカではその報告例が無いのであろうか」であった¹⁹⁾。そこで、剖検をした2症例を病理で確認してもらおうと、その新生児ヘモクロマトーシスであった。そのため、病院で大量ガンマグロブリン療法の費用をもつこととしてガンマグロブリンによる治療を行い治療に成功した²⁰⁾。

6. EBMを勉強しよう

1998年4月に創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業重点研究第4分野希少疾患治療薬等の開発に関する研究「難治疾患・希少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」(主任研究者：津谷喜一郎)の分担研究者に大西鐘壽先生がなり、私が月1回のペースで津谷先生の所にその勉強に行った。EBM

の構造とその使用方法をThe Cochrane Libraryを中心に学習した²¹⁾。これを利用して、仲間と共に適応外薬・未承認薬の解決のために力を注いだ。

私は日本新生児未熟児新生児学会(現在、日本新生児成育医学会)の薬事委員長をしていたので、この領域の薬剤の本邦での承認・認可を目標とした。最初に行ったことは、早産児の無呼吸発作や動脈管開存症、動脈管依存性先天性心疾患や慢性肺疾患などの早産児・新生児に特有な疾患に対して、最低1品目は本邦で承認・認可された製品を作ることであった。その後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の対象品目が限定されたので、米・英・独・仏・加・豪で承認・認可された品目を中心に要望した。日本特有の制度として、公知申請や新薬創出・適応外薬解消等促進加算などが設定できた。また、現在に至るまで、公知申請等に係る非常に手間のかかる作業が機構審査部の協力を得て、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」のワーキンググループ(厚生労働省選任の構成員)の献身的な努力によりなされている。

7. 小児医薬品開発のための治験に参加しよう

私が治験担当医師になったのは、ウィルソン病の酢酸亜鉛の治験である²²⁾。スクリーニングで見出された姉妹例で、姉の遺伝子診断がされていたので参加でき、問題なく終えることができた。次は、医師主導治験の新生児けいれんに対する「注射用フェノバルビタールナトリウムNPC-03 医薬品 第Ⅲ相試験」を治験調整医師として河田興先生と共に行い、開発できた²³⁾。その後、けいれん重積発作に対する適応拡大も公知申請によりなされた。早産児無呼吸発作に対するクエン酸カフェインは、私が教授になった時に開発を企業に依頼し断られたが、その後、新薬創出・適応外薬解消等促進加算により、企業治験での開発ができた²⁴⁾。

8. 思い出に残る苦労したこと

当時、インフルエンザ感染症に対してオセルタミビルが、1歳未満で使用できなかった。オセルタミビルの副作用が強調され、低体温症や突然死があるなどその適応拡大に反対意見の外圧が小児科学会の薬事委員会に加えられていた。しかし、後方視のおよび前方視的な検討により、その副作用は1歳以上と変わらないことを証明し²⁵⁾、諸外国の薬用量と合致させて1歳未満のオセルタミビルの適応拡大がなされた。また、米国で静脈注射用インドメタシンのキャップから異物が混入することにより、その製剤が日本に入荷されないとの情報が入った際、その情報の拡散を防ぎ、その製薬会社の日本企業と交渉して本邦で静脈注射用インドメタシン製剤を製造してい

ただけるようになった。さらに、「ビタミンA経口製剤の薬価を上げていただかないと生産を止める」との企業からの薬価引き上げの要望の依頼があり、日本小児科学会でその要望書を作成し、私が厚生労働省の担当部署の担当者に要望書を直接手渡した。国内からビタミンA経口製剤がなくなるのを防ぐことができた。新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防に対する添付文書への用法・用量の記載は、国内の使用実績のない用法・用量を提出したため混乱を生じたが白幡先生らのガイドライン作成により外国の投与法に合わせることができた²⁶⁾。

おわりに

なお、本文の内容は、第50回日本小児臨床薬理学会学術集会の発表内容に一部手を加えて記載した。皆様の小児臨床薬理の問題解決や研究に少しでもお役に立てば幸いです。

また、今回発表した内容は、私が最初に所属した名古屋市立大学小児科学教室の皆様、香川大学小児科学講座の皆様および日本小児科学会と日本未熟児新生児学会(現日本新生児育成医学会)の薬事委員会の皆様と日本小児臨床薬理学会の皆様のご尽力により、なし得たものです。そして、皆様のお力により委員長や運営委員長を何とかやり終えることができました。ここに、深謝の意を示すとともに、現運営委員長のもとにこの学会がなお一層発展するために、皆様のご協力をよろしく願います。

文 献

- 1) 日本薬剤師研修センター三十年史編集委員会(編). 日本薬剤師研修センター三十年史. 日本薬剤師研修センター, 2019.
- 2) 福岡憲泰. 塩とメダカとくすりのうごき. : 水槽図でイメージする薬物動態の本. 南山堂, 2022.
- 3) 伊藤 進, 大西鐘壽. 高速液体クロマトグラフィーによる抗痙攣剤血中濃度のシステム化. 医のあゆみ 1982 ; 120 : 40-44.
- 4) 河田 興, 石井直美, 石井禎郎, 他. 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する ganciclovir 投与. 発達薬理・薬物治研会誌 1994 ; 7 : 29-31.
- 5) 伊藤 進. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による体液中薬物濃度の発達薬理学的研究. 名古屋市大医会誌 1982 ; 33 : 315-333.
- 6) Kondo M, Kunikata T, Okazaki K, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Relation between infusion rate of indomethacin and cerebral blood flow velocity. *Pediatr Int* 2010 ; 52 : 616-621.
- 7) Okazaki K, Fukuoka N, Kuboi T, et al. Furosemide clearance in very neonates early in life: a pilot study using scavenged samples. *Pediatr Int* 2022 ; 64 : e14735.
- 8) Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28 : 840-842.
- 9) Onishi S, Ohki Y, Nishimura Y, et al. Distribution of phenobarbital in serum, brain and other organs from pediatric patients. *Dev Pharmacol Ther* 1984 ; 7 : 153-159.
- 10) 伊藤 進, 近藤昌敏, 高橋真弓, 他. ヒト carbamazepine-10, 11-epoxidase の発達変化. 発達薬理誌 1988 ; 1 : 28.
- 11) 大西鐘壽, 伊藤 進, 磯部健一, 石井禎郎, 田内 昭. 5. 小児期における臨床薬理的データの臨床医学への還元. 第17回日本臨床薬理学会 1996年11月1日 東京・京王プラザホテルワークショップ2 : 臨床薬理学データのフィードバック. 臨薬理 1997 ; 28 : 85-86.
- 12) Dig A, Zia-Amirhosseini P, McDonagh AF, Burlingame AL, Benet LZ. Reactivity of tolmetin glucuronide with human serum albumin. Identification of binding site and mechanisms of reaction by tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 1995 ; 23 : 369-376.
- 13) Onishi S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J* 1979 ; 184 : 705-707.
- 14) Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J* 1981 ; 196 : 257-260.
- 15) 李 喆海. 高速液体クロマトグラフィーによる acetaminophen の抱合能の生後発達と pharmacokinetics およびその病態に関する研究. 名古屋市大医会誌 1978 ; 29 : 342-364.
- 16) 西田智子, 照下真美, 今井 正, 他. Recombinant interferon alfa-2a 療法が奏効した multiple cerebral hemangi endothelioma と思われた1例. 日児誌 1992 ; 96 : 396-399.
- 17) 橋本政樹, 日下 隆, 磯部健一, 今井 正, 伊藤 進, 大西鐘壽. L-カルニチン大量投与により経過良好なメチルマロン酸血症の1例. 日新生児会誌 1999 ; 35 : 95-101.
- 18) 木村陽子. 忠実な神のしもべ : YASUYUKI CHIBA. 記念誌, 2021年7月恵日.
- 19) Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008 ; 121 : e1615-e1621.
- 20) Tanaka H, Haba R, Itoh S, Sakamoto H, Hata T. Prenatal high-dose immunoglobulin treatment for neonatal

- hemochromatosis: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 ; 37 : 1891-1894.
- 21) 伊藤 進, 大久保賢介, 黒見徹郎. コクランライブラリの使用法. *小児内科* 2002 ; 34 : 317-322.
- 22) Shimizu N, Fujiwara J, Onishi S, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res* 2010 ; 156 : 350-357.
- 23) Kawada K, Itoh S, Itani Y, et al. A clinical trial assessing the efficacy and safety of a new injectable formula of sodium phenobarbital containing no additives for the treatment of neonatal seizures. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2011 ; 42 : 205-210.
- 24) Kondo M, Kitajima H, Yamazaki T, Ohzeki M, Itoh S. NPC-11 Phase III trial concerning apnea of prematurity in Japanese neonates: a study of safety, efficacy and pharmacokinetics. *Pharm Anal Acta* 2016 ; 7 : 1-7.
- 25) Tahara T, Abe T, Sugiura T, Ishikawa Y. Investigation of the safety of oseltamivir in infants less than one year of age in infected with influenza, 2003/2004 season in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 6 : 31-35.
- 26) 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博, 西口富三, 松田義雄. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミン製剤投与の改訂ガイドライン (修正版). *日児誌* 2011 ; 115 : 705-712.

特別講演2 (特別寄稿)

科学を伝える・心をうごかす —「すイエんサー」から「孤独のアンサンブル」「エコー遺産」へ—

村松 秀

近畿大学総合社会学部社会・マスメディア系専攻

Communicating Science, Moving The Minds
—Expressions Of TV Programs Such As “Suiensaa”, “An Ensemble For Isolated Players”,
“Japan Echo Heritage Journey”—

Shu Muramatsu

Faculty of Applied Sociology, Kindai University

要旨

人は、自分が大事だと思ったことを他者に伝えようとするものである。臨床や薬事の現場のように、「科学」の内容を相手が知らなければ、とにかく「伝える」ことが肝心と思うものである。だが、ただ一方的に「伝える」だけでは、相手には「伝わらない」。なぜなら、もともと興味のないものを単に提示しても、「心が動かない」からである。心が動かなければ、関心を示そうともしないし、ましてや理解しようとはまったく思わないだろう。注意すべきは、科学の面白さにはすべての人々が興味を示すという間違っただけの思い込みである。本稿では、筆者が前職のNHKで制作してきた科学番組「すイエんサー」や「日本エコー遺産紀行 ゴスペラーズの響歌」、現在大学でトライしている「コトづくり」の事例なども挙げながら、ただ単に伝えるのではなく、「伝わる」ためにいったい何をすべきか、相手の心を動かすためにはどんなコミュニケーションをとるべきか、番組制作者の目線から語っていく。

キーワード：伝わる、当たり前を疑う、科学コミュニケーション、ステルス型、コトづくり

1. はじめに：伝えたいのに伝わらない

いきなりで恐縮だが、筆者はぎっくり腰の際の無理がたたり数年前から坐骨神経痛に苛まれ、足のしびれを感じることも多く、整形外科で処方してもらっている薬を毎日服用している。写真1に示した4種類を日々飲んでいるわけだが、実のところ恥ずかしながら、どの薬がどんな役割をしているのか、ちゃんと頭に入っていない。もちろん医師の方も薬剤師の方もそれぞれの薬の意味は説明してくだ

さっていたのは覚えているのだが、肝心の内容を全然覚えてもいないし、薬局でもらう説明書きを読めばよいこともわかりながら読もうともしない典型的な“ダメな患者”である。



写真1 筆者が服用している薬

だがあえて自己弁護すれば、筆者にとっては坐骨神経痛が収まればよいのであって、これらの薬をとにかく服用すれば効果はあるので、「すべて服用すること」にこそ意味があり、個別の薬剤の役割をいちいち覚えることはむしろ余計なタスクになってしまう、という側面があるわけである（すみません）。

こうした「伝わっていない」状況は、筆者の事例に限らず、多くの臨床の現場で、また多くの薬局の現場で、起きているのではないと思われる。医師側、薬剤師側は投薬の意味や用法を「伝えたい」と心から思っていて、実際に薬局のカウンターでは薬剤師さんが、これは大事なことから、「伝える」ことに一生懸命である。にもかかわらず、「伝わっていない」というミスマッチが多々発生していることは容易に推測できる。専門知識を持たない多くの患者にとって、それぞれの薬の意味合いはかなり難しくもあり、またその理解よりも病気を治

すことが最優先の意識としてあることが影響しているであろう。伝える側も、ともすると伝えること自体が目的化してしまっている恐れもある。

2. NHKでの仕事：「エル」ではなく「ワル」

筆者は大学で工学を学んだ後、NHKに入局した。希望が叶い、科学番組を専門に作る部署である科学環境番組部に配属になり、ディレクターやプロデューサーとして「ためしてガッテン」「すイエんサー」といった日常生活に根ざした柔らかな科学番組から、「史上空前の論文捏造」「生殖異変のびよる環境ホルモン汚染」などの「NHKスペシャル」や「クローズアップ現代」のような硬派な科学ドキュメンタリーまで、硬軟にわたり幅広く多種多様な科学番組を制作してきた。また30余年のNHK人生の後半は科学番組にとどまらず、「マサカメTV!」「さし旅」「発掘!お宝ガレリア」「ガンバレ!引越越し人生」といった新番組の開発や、エッジの効いた特集番組の制作など、特殊部隊的な仕事を多く行ってきた。

それらの番組を作る際に強く意識してきたことがある。それは、『「エル」ではなく「ワル」』ということである。すなわち、『「伝える」ではなく「伝わる」』である。

「伝える」のではなく、「伝わる」ことに徹する必要がある、というのが番組制作にとって必須の心構えとなる^{1,2)}。

番組ディレクターやプロデューサーは、なんらかの伝えたいメッセージを抱き、番組を制作する。だが、伝えたい思いだけで作られた番組は、ともすると独りよがりであったり、なかなか理解もされなかったり、そもそも番組を最後まで視聴してもらえない。つまり思いだけでは決して視聴者には「伝わらない」のである。

社会にとって本当に伝えるべきメッセージであるかどうか、その深さや価値が問われるし、浅いものや独善的なものは見るに値しないであろう。そして価値あるメッセージであっても、それに興味関心をもたらしように番組をさまざまな表現を駆使して作っていかないと結局は視聴者には伝わらない。

自分が興味を持ったテーマは自分にとっては面白いし興奮もするが、他人にとってはまったく興味がないことも多いであろう。特に科学の世界のことは、多くの人々は難しすぎて遠い存在である、と捉えているであろうし、それゆえ科学自体に興味がないのである。ともすると忌避したい存在にすらなっているはずである。

しかし、こと科学の世界に生きる人々が陥りやすいのは、自分自身は現場で常にかけている「科学は面白い」ということを、そのまま一般の市民も同じように「科学は面白い」と思っている、思ってくれる、と盲目的に信じてしまうことである。したがって、臨床や薬局の現場も含めて科学の世界の側から市民へ「伝える」ことは多々

なされていても、それが「伝わる」ところまで至りにくい、ということが多いのではないと思われる。

3. 「伝えたい」があふれる世の中

この数十年でのITの急激な発展、パソコンやスマホの幅広い普及と高機能化は、XやInstagram、TikTokといったSNSやYouTubeなどを通じた個人による発信をより容易にし、いまやマスメディアだけでなく、誰もが情報発信者になれる時代となった。2022年のデータでは、1日にYouTubeにアップロードされる動画は約82年分に相当するという³⁾。つまり、「伝えたい」情報はあふれかえっているが、物理的に見るのが不可能な量でもある。したがって、それらの大半は誰の目に触れることもなく埋もれてしまっている、とも言える。

一方で、情報だらけの中ですます忙し日々を送る一般の市民にとって、自分にとって意味のないと思われる情報は触れることもしたくないであろう。

今の時代、「伝える」だけなら誰でもできる。そんな世の中で、本当に価値のあるものが市民に「伝わる」かどうか。それこそが肝心であり、実はテレビメディアはそこに注力してきたのだと言うこともできる。

4. 「コトづくり」による「伝わる」の実践

筆者は2022年春、32年勤めたNHKを退職し近畿大学に奉職することとなった。そこでは、映像を軸に、人々の心が動いたり豊かになる「コト」を生み出していく「コトづくり」のプロデュースを実践研究することをテーマに掲げ、学生たちとさまざまなチャレンジをしている。



写真2 「地球研ミュージアゴラ」会場外観



写真3 「地球研ミュージアゴラ」展示空間

当然ながら、「コトづくり」においても「伝える」ではなく「伝わる」に徹底的にこだわりながら進めている。

実際のコトづくりとしては、例えば、2023年に京都・烏丸御池の町家を改造したギャラリーにて、京都にある総合地球環境学研究所の研究内容を展示し来場者との対話を促進する「地球研ミュージアゴラ」(ミュージアゴラとは、展示対話空間を意味する)の企画を立案し、大半のキュレーションと制作・運営を村松ゼミで行った⁴⁾。「地球がささやく 地球にささやく」と題したこの展示(2023年9月8～13日、しまだいギャラリー、写真2・3)において、「伝わる」にこだわった一つの事例を紹介する。

総合地球環境学研究所では、これまでにさまざまな研究プロジェクトが実施されてきた。そのうちの一つに地球上の砂漠化について探究するプロジェクト「砂漠化を巡る風と人と土」というものがあり、その研究者がインドで撮影した写真(写真4)を紹介しようと考えた。



写真4 「ヤギと少女」(撮影：遠藤 仁)

この写真をただ見るだけだと、砂漠地帯を歩く少女とヤギが写っていることがわかるにすぎない。

そこで、ひとつの仕掛けを考えた⁵⁾。

このギャラリー内には、室町時代からあるとも言われる井戸があり、そこから汲んだ水が常に溢れている。この石で組まれた水場の中に、写真を沈めてみた(写真5)。



写真5 ギャラリー内にある水場



写真6 水場に沈めた状態の写真

水が溢れる水場は、来場者にとっては気になるし、つつい中を覗き込みたくなる。そうすると、水面が揺れる下に、何か写真らしきものがあることがわかり、ゆらゆらとした水の中の写真を凝視することになるのである(写真6)。

日本人にとっては、この場所のように水が湧き続け、生活が豊富な水で満ちているのは当たり前のことであり、疑う余地もないであろう。しかしながら、水場の中にある写真の世界の少女は、日々の水を確保するのおぼつかない暮らしをしているはずである。少女の世界では、水は湧いてくるものではなく、採りに行くことが当たり前になっている。水場の水中にこの写真があることで、いま世界中で安全な飲み水を手に入れない人々が実は20億人もいる⁶⁾ことに思いを馳せることにもなるのである。このささやかな仕掛けによって、「水のありがたみ」が「伝わる」ことになる。

5. 「伝わる」ために「心をうごかす」

筆者がプロデューサーとして3年がかりで制作した、ひとつのクラシック音楽番組がある。日本の最高級のメンバーを揃えたあるオーケストラが、ベートーヴェンの作曲したクラシック音楽の最高峰とも言える交響曲第9番「合唱付き」、いわゆる「第9」を演奏し、大きな称賛を集めた。そのとてつもない挑戦に密着したドキュメンタリーとして2022年5月8日にNHK・BSプレミアムで放送したのだが、この番組でも、「伝える」ではなく「伝わる」になるような仕掛けを特に冒頭に施している。視聴者に伝わるのは、オーケストラのチャレンジのすごみである。

まず番組が始まってすぐ、その演奏が「圧倒的な名演」であったことをナレーションで語る。そうして映像で演奏の様子を見せていくのだが、「一つだけ、ふつうの第9と違うところがある」と語り、写真(写真7)のような映像を見せていく。



写真7 「第9」を演奏するオーケストラの様子

本稿をお読みの皆さんも、この写真を見てもいっただいどこがふつうのオーケストラと違うのか、不思議に思うかもしれない。だが、よく見ていただきたい。これこそ

が、このオーケストラの挑戦のすごみを体現しているのである。

いったいどういうことかと視聴者が考えた直後、ナレーションがこう語る。

「そう、指揮者が、いない」

初めてこのオケに指揮者がいないことが明らかになる。すると視聴者は、オーケストラに指揮者がいない、っていったいどういうことなんだ？待てよ、指揮者がいないのに、合唱まで一緒のオーケストラが演奏することなんてできるのか、しかもクラシックに興味のない人でも知っている大曲「第9」を指揮者なしで??と思う。

そしてこの番組のタイトルが出てくる。

「指揮者なしのオーケストラ 第9に挑む！」

いったいどんなことになるのか、続きが気になって仕方がなくなる。視聴者は番組を観続けてくれる、という流れになるのである。

これを、ただタイトルだけ先に言ったところで、事実のみの情報でしかなく、それはただ「伝える」だけにしかない。しかし、映像の提示の仕方、情報の出し方を工夫することによって、視聴者は「心をうごかす」。大きく心をうごかしてもらえれば、番組を観続けていただくこともでき、そして「伝わる」のである。

このオーケストラは、東京都交響楽団のソロ・コンサートマスターを務める矢部達哉氏を中心として日本を代表するプレイヤーたちが全国のオケから集まり、半年に一度だけ結成されるスペシャルオーケストラで、東京・晴海の第一生命ホールを本拠地としており、その名も「トリトン晴れた海のオーケストラ」(通称・晴れオケ)という。指揮者なしで名手たちが心を通わせながらアンサンブルを育み音楽を作っていくのが特徴で、ベートーヴェンの交響曲シリーズは大きな話題となっていた。そのトリとして企画されたのが「第9」だったというわけである。合唱、ソリストも含め総勢70名を超える大人数が、指揮者なしでどうやって一つの音楽を作っていくのか、第9という傑出した楽曲をどう高みの世界へと昇華させるのか、興味は尽きなかった。幸いにも密着取材が許された。

そして2021年11月27日に行われたコンサート⁷⁾は、音楽史に残るような素晴らしい名演だった。この第9へのチャレンジのすごみと、演奏の感動をどう視聴者の方々に届けられるか。しかもクラシックファンでない大多数の方々にも「伝わる」ようにしなくてはならない。そのための番組編集の肝が、どう視聴者の「心をうごかす」か、ということにあったのである。有難いことに放送は大変好評で、第9シーズンの年末にしばしば再放送をしていただいている。

6. 「科学を伝える」から「科学が伝わる」へ

「伝わる」ために「心をうごかす」ことの大切さは、科学についても同じである。筆者がプロデューサーとして制作していた科学エンタメ番組「すイエんサー」(NHK Eテレ、2008～2023年)の事例で述べたい。

「すイエんサー」は、理科嫌い、科学嫌いな中高生たちにも科学の面白さが伝わるようにしたい、ということで始めた番組である。だが、科学嫌いな中高生たちは、そもそも科学の気配を感じたら決して近寄ろうとはしないであろう。興味がないどころか、忌避していく。つまり、この番組の狙い自体、かなり無謀なところがある。では、科学嫌いな中高生たちの「心をうごかす」にはどうしたらいいか。そのために行ったのが、徹底して「科学番組」の「当たり前を疑う」、ということだった^{2,8)}。

まず、科学番組がこれまで当たり前に使ってきた、「科学」という言葉を一切使わない、ということを買いた。



写真8 「すイエんサー」当時のHP



写真9 収録場所の1例 (NHK正面玄関の屋外・脇のスペース)



写真10 MCたちが座るベンチ

その言葉を使った瞬間、科学嫌いの若い視聴者たちは忌避の感情を抱き、チャンネルを変えてしまうからである。

また、科学番組と言えば、スタジオにスタイリッシュなセットを組んでアナウンサーが専門家から高説を伺う、というようなイメージがある。その「当たり前を疑って」、スタジオをやめ、NHKの中にあるちょっとしたスペースを見つけてはそこで収録をすることにした(例:写真9)。セットにあたるのは1台のベンチのみ(写真10)で、これにMCたちが座る。カメラも固定のカメラが1台あるのみで、演者たちは顔をUPで映すためには自力でカメラに近寄るしかない。今のYouTubeの手法を先んじて実践していた。

テーマも、およそ科学らしいニオイのしない、生活に密着したものにした。例えば「バースデーケーキのろうそくの火を一息で消したい!」「スパゲッティのソースの飛びはねをなくしたい!」「ゆで卵の黄身をど真ん中にしたい!」といったようなものである。

しかも、ロケでテーマに挑むスイエンサーガールズには、台本もなければ打ち合わせもない。ガチでチャレンジすることで、その試行錯誤のプロセスそのものを視聴者にも共有してもらい、という作りにした。こうすることで、それまでの科学番組では当たり前だった「科学の結果」を伝えるやり方ではなく、「科学するプロセス」を共感してもらうことに徹した。スイエンサーガールズと一緒に考えていく視聴者は、「なぜ?」「どういうこと?」を積み重ねていき、心をうごかされていく。無駄に思えるほどとことんグルグル考える「グルグル思考」を続けるうちに、いつの間にか、「科学する」というプロセスが「伝わる」ことになるのである。そのことは、東大や京大などの学生たちとガチンコ対決する「知力の格闘技シリーズ」が盛り上がり大いに人気となり、トータルでスイエンサーガールズが勝ち越したことにも結実している⁹⁾。

「スイエンサー」には立ち上げから足掛け7年携わったが、その後も番組は続き、長寿番組として多くの人々に視聴していただけるものとなった。「伝える」やり方からシフトチェンジし、「当たり前を疑う」ことによって視聴者の心がうごき、「科学が伝わる」ようになったと考えている。

7. 新型コロナウイルスと、「伝わる」ための「共感」

2020年4月、全国に発せられた、新型コロナウイルスの「緊急事態宣言」。医療や薬局の現場の皆様の苦労は、われわれには想像しえない大変なものだったかと思う。そして今に至るまで、新型コロナウイルスの感染の波は絶えず押し寄せ、脅威が消えているわけでもない。現場の皆様の絶え間なきご尽力には頭の下がる思いである。

最初の緊急事態宣言当時、科学番組を長年作ってきた人間として、気になっていたことがあった。それは、世界全体に未知のウイルスがまん延していく未曾有の事態が起こっていて、医療の方々もメディアも、みな新型コロナウイルスについて一生懸命伝えようとしているが、しかし、なかなか伝わらない、という状況になっているのではないかと、ということだった。

日本全体が外出自粛となり、多くの人々は、職場や学校に行けなくなり、自分の仕事はどうになってしまうのか、もしや解雇されてしまうのではないかと、倒産してしまうのではないかと、学校に通えなくなってしまうのではないかと、といった強い不安に襲われていたはずである。そんなときに、新型コロナウイルスについて、「細菌ではなくウイルスである」とか「他のウイルスとはここが違う」とか、そうした科学的な知識をいくら言われても、耳に入っていない、そんな状況だったのだと思う。コロナの知識を得ることの優先順位は低く、それよりも明日の自分の生活や暮らしのほうに圧倒的に重要だったであろう。

筆者は当時、先に紹介した番組「指揮者なしの第9」のコンサートに向けての取材・制作を行っていた。もともと2020年6月に開かれる予定だったコンサートは延期を余儀なくされ、番組も先延ばしとなってしまった。その頃は、クラシックに限らず、あらゆる演奏会やライブ、展覧会やエンタメも中止・延期となっていたときである。取材の流れの中で、オーケストラのメンバーは皆、練習で集うこともできず、外出自粛のために自宅にこもり、自宅の防音室でただ誰に聴かれるわけでもない音楽を、たった一人で奏でるしかない状況に陥っていることを知った。アンサンブルをしなくてはならない人たちが、アンサンブルできなくなっていたのである。

そのとき筆者の頭に突如、「孤独のアンサンブル」という言葉が浮かんだ。そして、それをタイトルとした番組を急ぎ作ることにした。

それは、首都圏のオーケストラに急きょお願いをし、各オケのトッププレイヤーたちに自宅でたった一人の「孤独の音楽」を奏でてもらいリモートで収録、それらを数珠つなぎにするというシンプルな番組である。だが、この状況下、孤独の音楽だからこそ多くの視聴者の方々に必ず届くものがある、それを信じたのだった。

番組のキャッチコピーとして取り入れたのが「孤独だけれど、ひとりぼっちじゃない」という言葉だった。オーケストラの奏者たちも私たちも孤独だけれど、孤独な状態はみんなそうなのだから、ひとりぼっちじゃないはずだ、孤独であることを知り、慮れば、心はつながるはずだ、というメッセージを込めたのだった。

わずか3週間余りで制作し2020年5月5日に放送した番組「オーケストラ・孤独のアンサンブル」(写真11、

12) は有難いことに、SNSを中心に大きな反響を呼んだ。それは奏者一人ひとりの素晴らしい音楽がもたらしてくれた癒しや希望、孤独であってもひとりぼっちではないことへの「共感」である。その後すぐに続編を制作、その年の8月には、孤独の演奏をした奏者13名によるリアルなアンサンブルを披露していただいた「明日へのアンサンブル」も放送¹⁰⁾。さらに2022年12月にはNHKホールで有観客のコンサート「共生へのアンサンブル」の実現にまで至った^{11), 12)}。

一連の過程で強く感じたのは、視聴者の心に寄り添い、共感を生み出すことで、初めて視聴者は落ち着き、ほっとして、前を向くことができるのではないか、その心の持ちようになった時、ようやく科学的な情報を受け入れられるようになるのではないだろうか、ということだった。相手の心のありようを顧みず、いたずらに科学の情報を伝えても、それは伝わることはない。「共感」を生み出して初めて「心がうごき」、そして「伝わる」に至る。科学コミュニケーションを实践するうえできわめて大切な考え方であろう¹³⁾。



写真11 NHK番組「オーケストラ・孤独のアンサンブル」より 東京の無人の夜景にタイトルを重ねた



写真12 同番組より 東京都交響楽団ソロ・コンサートマスター 矢部達哉氏が自宅でたった一人演奏するシーン

8. 「ステルス型・科学コミュニケーション」

科学が「伝わる」ためにもう一つ大事であると考えているのが、「ステルス型・科学コミュニケーション」である。

科学コミュニケーションは科学のことを伝えたいという思いに満ち溢れている場で生じることが多いが、しかし科学に対して距離感を持っている人々が大半なのだとしたら、そういう人たちはそもそも寄り付かず、忌避していくであろう。「スイエンサー」の項でも述べたように、科学を押し出し過ぎることで人々が端から離れていくことには注意が必要である。科学の面白さは誰もがわかってくれるというのは思い込みすぎないであろう。

「ステルス型・科学コミュニケーション」とは、筆者が考えた造語である。これは「スイエンサー」がまさにそうだったように、科学をことさら前面に押し出さずとも、密やかに科学する楽しさや意味を入れこんでおくことで、知らず知らずのうちに視聴者が科学に興味を持ってくれる、そういうやり方を「ステルス型・科学コミュニケーション」と定義付ける。

その一つの事例が、NHK・8Kにて2021年からシリーズで放送している番組「日本エコー遺産紀行 ゴスペラーズの響歌」である(写真13)。筆者は立ち上げからプロデューサーとして制作し、今もアドバイザーとして関わっている。

トンネルや銭湯など、その空間の音の「響き」がユニークな場所はたくさんある。そうした場所を「エコー遺産」として認定していき、日本を代表するアカペラグループ・ゴスペラーズが現場に赴き、ハンドマイクなしで歌を披露し、その空間に広がる響きを集音して番組としてお届けする、というものである。好評につき、「横浜編」「広島編」などすでに4本の放送を実現、現在5本目の「群馬編」も制作中である(投稿時)。



写真13 「日本エコー遺産紀行 ゴスペラーズの響歌」より (東京上野・旧博物館動物園駅構内)

この番組はもちろん、歌というエンターテインメント番組として制作しているが、いっぼうでその土地や場所の文化や歴史も丹念に探っていき、紀行的要素も取り入れている。さらに、それぞれの現場での響きを、音響工学の専門家に分析してもらい、残響時間や周波数による響きの違い等を見出して、響きの特徴づけも行っている(写真14, 15)。これがまさに「ステルス型・科学コミュ

ニケーション」であり、エンターテインメントや旅番組として見始めた視聴者が、いつの間にかサイエンスの奥深さにふれることにもなる。ことさらに科学を前面に立てなくとも、むしろより多くの視聴者が科学の面白みに接していき、興味関心を広げてくれる、ステルス型の科学コミュニケーションの好例である。



写真14 「横浜編」でエコ遺産に認定した横浜税関「クイーン」の塔（中央右寄りの丸みのあるタワー）

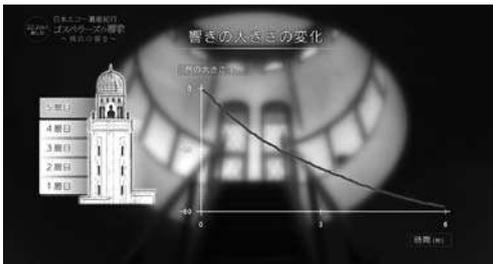


写真15 「クイーン」の塔内での残響の変化グラフを示したもの

9. おわりに

医療や薬事の現場では、医師側・薬剤師側が患者側に「伝えたい」にもかかわらず「伝わっていない」という齟齬が数多く起きているであろう。それに対して、筆者の番組制作や大学での研究実践の知見から、相手の「心をうごかす」にはどうしたらいいのかを徹底的に考え、「当たり前を疑う」や「ステルス型」などのアプローチをしていくことで「伝える」を「伝える」へと昇華させていく、そうした事例と考え方を紹介してきた。「心をうごかす」ようにしていくことはまさに「コトづくり」であり、そのためには人々の心をとらえ、コミュニケーションを築いていき、共感を生み出していくことが肝要である。

その答えは、現場にこそあるはずである。そして、それぞれの現場によって解は異なるはずでもある。皆様のそれぞれの現場で、相手の心をどううごかせるか、さまざまに考えていただき、「伝える」ためのコトづくりを生み出していただければ嬉しく思う。

必要とあらば、ぜひ医療・薬事の現場での「コトづく

り」のお手伝いもさせていただきたく思っている。どうか気軽にお尋ねいただければ有難い限りである。

謝辞

NHK各番組の制作に携わってくださったご出演者、スタッフ、すべての皆様方に御礼申し上げます。

「地球研ミュージアゴラ」については、主催の総合地球環境学研究所に貴重な機会をいただいたこと、心より感謝申し上げます。

今回、このような執筆の機会を与えてくださった日本小児臨床薬理学会様、とりわけ第50回学術集会大会長の河田興先生に篤く御礼申し上げます。

利益相反

今回の発表に際し、開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 村松 秀, 榎 太一. 榎太一が聞く「サイエンスコミュニケーションの今」科学の伝わり方って何? : 映像メディアとサイエンスコミュニケーション. 現代化学 2022 ; 619 : 20-25.
- 2) 村松 秀. つたえる・ひろめる テレビ番組とサイエンスコミュニケーション. 日本菌学会大会講演要旨集 66th 2022 ; 30.
- 3) Laura Ceci. Hours of video uploaded to YouTube every minute as of February 2022. Statista Web; 2023. [https://www.statista.com/statistics/259477/hours-of-video-uploaded-to-youtube-every-minute/ (accessed 2024-2-2)]
- 4) NEWSCAST. 近畿大学総合社会学部生が総合地球環境学研究所主催イベントに協力 アートとサイエンスを融合した展示から、地球環境について考える. 2023年9月1日. [https://newscast.jp/news/9692187 (accessed 2024-02-02)]
- 5) 中山由基, 中川一歩, 山崎怜菜, 村松 秀. ギャラリー展示における仕掛け: 京都町家の水場を用い砂漠下の水環境を考える. 仕掛学研究会ディスカッションペーパー 2024.
- 6) ユニセフ. 3月22日は『世界水の日』 気候変動や紛争で悪化の一途をたどる水の危機 46年ぶりに国連水会議も開催. 2023年3月20日. [https://www.unicef.or.jp/news/2023/0048.html (accessed 2024-02-02)]
- 7) 認定NPO法人 トリトンアーツ ネットワーク. トリトン晴れた海のオーケストラ 第10回演奏会 ベートーヴェン・チクルスV「第九」. [https://www.triton-arts.net/ja/concert/2021/11/27/3496/ (accessed 2024-2-4)]

- 8) 村松 秀. 科学ジャーナリズムとテレビ番組制作：NHK「すイエんサー」の現場から. 理大科学フォーラム 2012；337：19-23.
- 9) 村松 秀. 女子高生アイドルは、なぜ知力で東大生に勝てたのか？. 講談社, 2016.
- 10) 村松 秀. 孤独のアンサンブル—コロナ禍に「音楽の力」を信じる. 中央公論新社, 2021.
- 11) 村松 秀. コロナ禍での誓いから実現まで2年！日本を代表するオケ奏者15人が会したくあり得ない>有観客コンサート「共生へのアンサンブル」実現の裏側 私たちはコロナ禍の「孤独」を決して忘れない〈前編〉. 中央公論新社 婦人公論.jp. 2023年3月19日. [<https://fujinkoron.jp/articles/-/8012> (accessed 2024-02-04)]
- 12) 村松 秀. 「奇跡の一夜」に集うオケ奏者15人へ送られた止まない拍手. 心の奥底で得られた「自分はたしかに人とつながっている」という確信. 『共生へのアンサンブル』コンサートはこうして成功した 私たちはコロナ禍の「孤独」を決して忘れない〈後編〉. 中央公論新社 婦人公論.Jp. 2023年3月21日. [<https://fujinkoron.jp/articles/-/8017> (accessed 2024-02-04)]
- 13) 村松 秀. これからの10年 市民の「優先順位」, そして「寄り添う」こと. サイエンスコミュニケーション 2021；11：6-7.

ランチョンセミナー1 (特別寄稿)

温倶留 (オングル) 中央病院 ～南極昭和基地診療所～

宮崎 栄治

第62次南極地域観測隊, 静岡厚生病院外科

2020年11月20日, 自衛隊横須賀基地の小さな栈橋から小さな救命艇に乗り込み, 日本から約14,000キロ離れた地球最果ての地, 南極へ向けて出発しました。新型コロナウイルスを南極大陸へ持ち込まないようにと出発の2週間前から隊員たちはホテルに隔離されていたため出発セレモニーなどはなく, 家族の見送りの遠く離れた公園からというさみしいものでした。数キロ先の洋上で, やはり隔離のため2週間前から停泊していた南極観測船『しらせ』に乗り移り, 約1年4か月にわたる南極観測活動が始まりました。

今回は南極地域観測隊の医療隊員として経験した南極での越冬生活, そこでの医療活動についてご紹介いたします。

南極大陸

南極大陸の形や大きさをきちんと認識している人はほとんどいないと思います。地球儀では軸の中心の一番見えにくいところにあり, 平面の世界地図ではいびつに引き伸ばされていて本当の形などよくわかりません。南極大陸(図1)は象の横顔のようなかわいい形をしていて, 面積は約1,400万平方キロメートルとオーストラリア大陸よりも広く, 日本の約37倍の広さがあります。日本は, タロ, ジロで有名になった第1次南極観測隊を1956年に派遣してからはほぼ毎年観測隊を南極に派遣して,

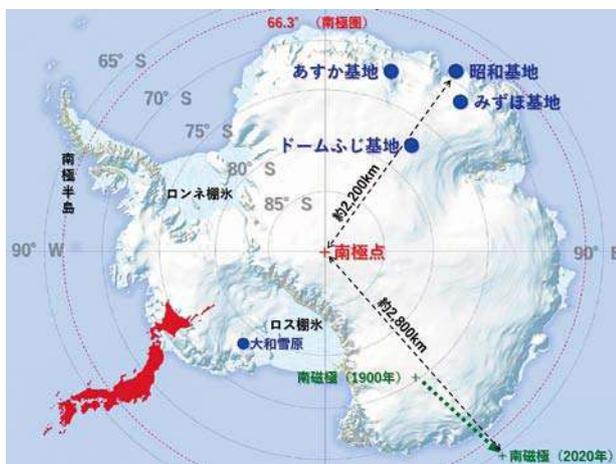


図1 南極大陸

私が参加した観測隊が第62次隊になります。日本の観測基地である昭和基地(図2)は象の耳のあたりにある, 南極大陸からは約4 km離れたオングル島という島にあります。島といっても海は凍っているのでスノーモービルや雪上車で南極大陸へ移動できます。気温は夏でも氷点下で冬には -40°C 近くになります。ブリザードが来れば命の危険さえ感じるような過酷な環境ですが, 空を覆いつくすオーロラ, 見たことのないような満天の星, 360度真っ白な大地の地平線, ダイヤモンドダストによるハロ(太陽の周りに現れる虹のような光の輪)など多くの神秘的な自然現象, そしてかわいいペンギンやアザラシをたくさん見られる場所です(図3)。



図2 昭和基地

南極地域観測隊

南極地域観測隊は気象, 大気, 雪氷, 地質, 宇宙物理, 生物, 海洋などの観測を南極で行うために1年ごとに日本から派遣される調査隊で, 南半球の夏期間(12月から1月)のみ滞在する約70人の夏隊と1年間滞在する約30人の越冬隊で構成されています。ただし私が参加した62次隊は新型コロナウイルス感染症のリスクを抑えるために夏隊の規模が大幅に縮小され13人のみでした。隊員は観測を主に行う観測系隊員と基地の維持・管理を行う設営系隊員に分かれます。

62次越冬隊の観測系隊員は13人で, 超高層の大気や宇宙空間が対象の宙空圏部門, 天気に関わる大気, 身近な空気, 水, 氷が対象の気象・気水圏部門, 地面の動きや地球の中が対象の地圏部門の3つの部門に分かれて任務にあたっていました。大きなドーム状アンテナや

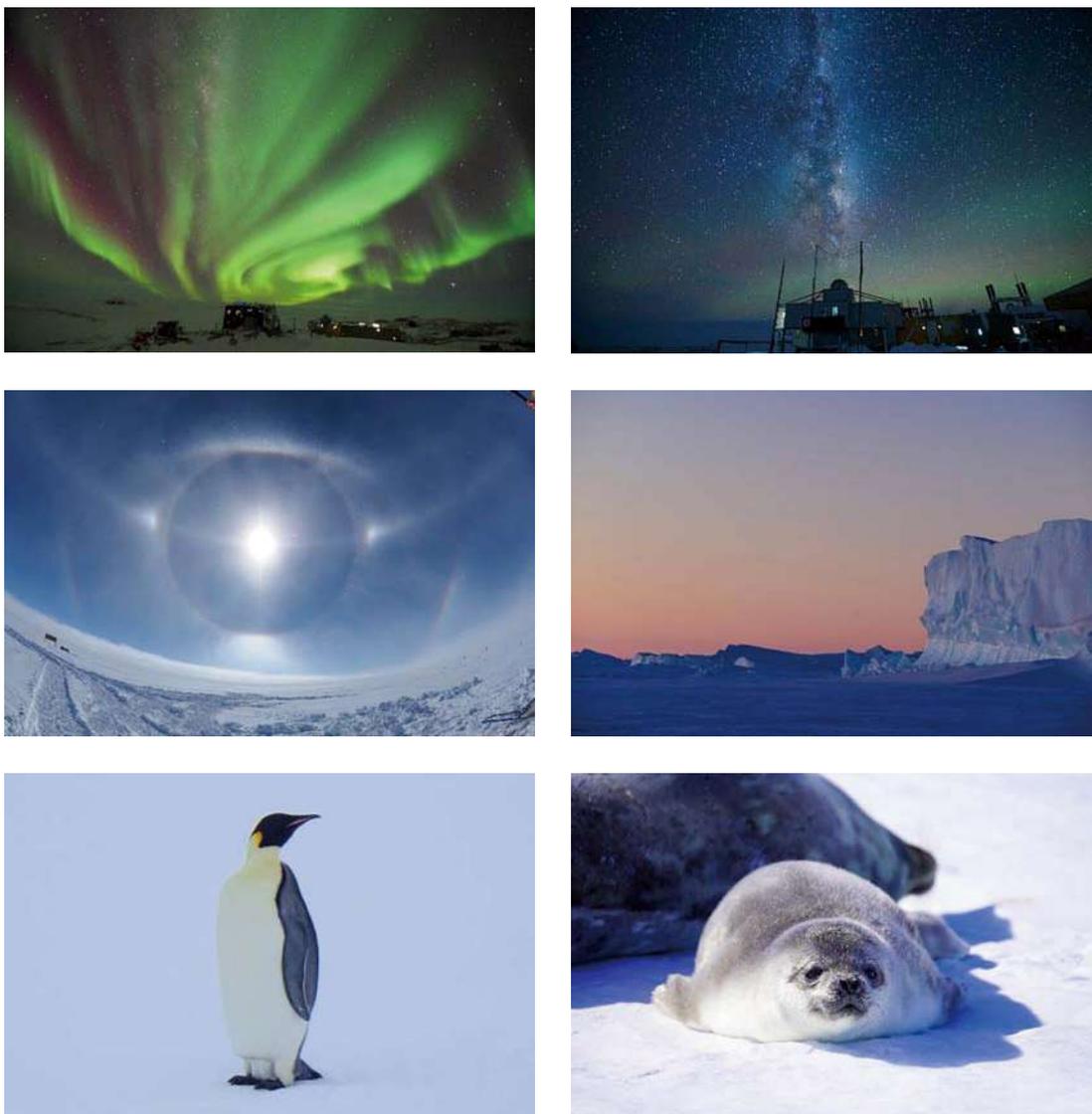


図3 南極の風景

1,000本以上のアンテナを配置した巨大レーダーなど大掛かりな設備から手作りで工夫された装置などを使い、多くの研究者の知識を集積して地球環境に関するさまざまな調査、研究を行っています。隊員は気象庁や国立極地研究所、色々な大学の研究室などから派遣されます。

南極観測船『しらせ』は日本と南極を1年に1往復しかできません。そのため越冬隊は『しらせ』が帰国してしまえば日本へ帰る手段はなく補給もないので、昭和基地にいる30人程の隊員だけで南極の厳しい冬を越さなければなりません。この越冬期間中に基地でどんな問題が起こっても的確に対応できる、さまざまな分野の専門家の集団が設営系隊員です。電気、発電機、機械設備、車両、建築、通信、調理、医療、環境保全、野外活動などの専門家で企業から派遣されて参加している隊員と公

募により参加している隊員がいます。基地の心臓部分といえる巨大な発電機、雪を溶かして作った水を貯める貯水装置、その水を浄化させる浄水装置、汚水処理装置、焼却装置、生活に必要なさまざまな機械や電気設備、雨漏り（雨は降らないので正確には雪解け水）などの建物の不具合、通信設備、重機やトラックなどの車両、ほとんどのトラブルは彼らだけで解決してしまいます。医療隊員は公募で2名が選ばれます。長期間の内陸への観測旅行に同行することがあるため、基地に残る隊員と合わせて2名が必要とされています。

温倶留（オングル）中央病院

昭和基地の診療所はオングル島にあるので『温倶留（オングル）中央病院』といいます。血液、レントゲン、



図4 温倶留中央病院

超音波、内視鏡などの各種検査機器があり、手術室や歯科診療室も完備されていて、日本国内の小さな病院と同じくらいの医薬品や医療設備がそろっています(図4)。入院ベッドもあり、必要であれば入院することもできます。医療隊員の専門領域以外のことに関しては、国内の専門医のサポートが受けられるように衛星回線を利用した遠隔医療システムも整備されています。コメディカルはいませんので診療以外にも医薬品や医療材料、医療機器の管理など、日本国内では医師がやらないような仕事もやらなければなりません。さらに歯科医師もいませんので歯科診療も医療隊員が行わなければならないので、出発前に大学病院で歯科研修を受けました。隊員は全員、日本出発前に健康診断を受け、国立極地研究所の極地観測隊員健康判定委員会において心身ともに健康であるとの判

定を受けた健康で元気な人ばかりですので、診療業務はさほど忙しくありません。私が南極滞在中に診た最も重症な傷病は転落事故による腰椎骨折で、幸い小さな骨折だったため数日の安静で軽快しました。他には指の骨折や肋骨骨折、捻挫、腰痛、胃腸炎などで入院が必要なほどの重症の傷病者はいませんでした。温倶留中央病院での1年間の傷病者一覧(図5)を示します。ご覧になってわかるように、風邪などの感染症はありませんでした。コロナ禍のため厳重な感染対策をして南極へ行ったので、新型コロナウイルスはもちろんインフルエンザなどの風邪すらも発生しませんでした。「南極は寒くてウイルスすら生きることができないから風邪をひかない」と言われることがよくありますが、そうではありません。風邪のウイルスを持ち込めば、基地の中で人がウイルス

図5 南極での越冬期間中の傷病者

診療科	症例数	内 訳
内科	26	発熱・倦怠感 2, 頭痛 3, 心房細動 1, 逆流性食道炎 3, 胃炎 9, 急性胃腸炎 5, 下痢 3
外科	7	手指挫創 3, 手指挫減創 1, 手指切創 3
整形外科	46	肩打撲傷 1, 肩こり 5, 胸部打撲傷 1, 肋間神経痛 1, 背部筋肉痛 1, 上肢筋肉痛 3, 肘関節炎 4, 手関節痛 1, 指節骨骨折 1, 腰椎椎間板ヘルニア 1, 腰痛症 15, 腰椎骨折 1, 腰部打撲傷 1, 下肢筋肉痛 2, 下肢肉離れ 2, 膝打撲傷 1, 足関節捻挫 2, 足関節痛 1, 足関節打撲傷 2,
脳神経外科	2	頭部打撲 2
眼科	12	結膜炎 3, 眼瞼炎 2, 眼瞼内異物 1, 結膜下出血 1, 化学熱傷 1, 緑内障 1, ドライアイ 1, 麦粒腫 1, 霰粒腫 1
耳鼻咽喉科	8	アレルギー性鼻炎 6, 鼻出血 2
皮膚科	34	II度熱傷 4, アトピー性皮膚炎 6, 口唇ヘルペス 3, 接触皮膚炎 2, 蕁麻疹 1, 皮疹 1, 汗疹 3, 湿疹 2, あかぎれ 1, 足底角化症 3, 足白癬 6, 鶏眼 2
泌尿器科	2	膀胱炎 1, 左尿管結石症 1
精神科	2	睡眠障害 2
歯科・口腔外科	19	歯痛 5, う蝕 1, 急性歯肉炎 2, 知覚過敏 1, 歯冠補綴物脱離 5, 歯破折 4, 舌潰瘍 1

を媒介するので流行することはあるでしょう。ただし流行が収まってウイルスが死滅してしまえば、その後に感染が起こることはありません。つまり12月に新しい隊が来た時には風邪が流行することはありませんが、いったん収束してしまえばその後に流行することはないのです。基地の外は極寒のため媒介する生物がないからウイルスは生きていけないのです。

医療隊員の仕事

病人や怪我人がいなければ、比較的暇な時間が多い医療隊員はよく他部門の手伝いに駆り出されます。観測部門の手伝いでは、大気中の微粒子の調査のためにカイトプレーンという凧と飛行機が合体した機器を飛ばして微粒子を採取するという仕事や、夏季に産卵のために巣に帰ってくるペンギンの個体数調査などを行いました。ペンギンはもちろんかわいいのですが、子育て中の親ペンギンは子を守るために殺気立っていて、かなり鋭い目つきをしていて少し怖いです。設営部門の手伝いでは基地から離れた観測場所への水上ルート工作、無線の通信傍受（隊員間で行う無線のやりとりの対応）、発電機や造水装置などの機械の点検、土木作業、重機を使った除雪作業などを行いました。ブリザードが来るとあっという間に建物の2階くらいまで雪が積もり、それを放っておくと次のブリザードでさらに高く積もってしまいます。ブリザードは多い時期だと週に1回くらいのペースで来

るので、頻繁に除雪作業が必要になります。狭いところはスコップを使って人力で行いますが、広いところはショベルカーやブルドーザーなどの重機で行います。そのため観測隊に参加するには重機の免許が必要で、医療隊員も例外ではなく出発前に教習所に通って取得しました。

内陸旅行

昭和基地から内陸に向かって約1,000 km離れた場所にドームふじ基地というもう1つの日本の観測基地があります。ここは映画『南極料理人』の舞台になった場所で、現在は雪に埋まってしまい居住空間としては使用できず、観測のためのみに使用されています。ドーム状に盛り上がった南極大陸の氷床（降り積もった雪が長い年月をかけて圧縮され厚い氷になったもの）の頂上付近で標高3,810 m地点にあり、厚い氷床を深く掘ってその氷を調査しています。深く掘れば掘るだけ大昔に積もった雪でできた氷を採取することができるので、太古からの気候変動を調査・研究することができます。これまでに約3,000 mの深さまで掘って約80万年前の氷を採取できていて、今後は4,000 m掘って100万年前の氷を採取しようという計画が進んでいます。62次隊のミッションはそのための準備で、掘削のための物資を運んだり掘削地点の探査を行ったりすることなのですが、その遠征に医療隊員として帯同しました。片道約1,000 kmの道

のりを時速約10 kmの雪上車で移動するので往復で1か月半くらいかかります。今回のプロジェクトは、前年にコロナ禍の影響で遅れたプロジェクトを取り戻さなければならなかったので、ドームふじ基地まで2往復するという今までに行われたことがない過酷なものでした。6台の雪上車で2往復分の大量の物資を運び、ドームふじ基地周辺では巨大なレーダーを積んだ雪上車で1日に100 km近く移動しながら数日かけて掘削地点の探査を行いました。ここでも医師としての仕事はほとんどなく、1日に10時間くらい雪上車を運転したり、レーダー探査のモニターをひたすら監視したり、巨大風船を使った大気の観測や気象観測機器のメンテナンスの手伝いなどをしていました。このドームふじ基地への内陸旅行は3か月間の長旅だったのですが、ずっと雪上車で生活で、寝床は寝袋、風呂なし、大きな缶に便座を乗せただけの簡易トイレ、ネットは限られた数時間だけできるメールのみ、水は雪を溶かして作り、食事は冷凍というとても過酷なもので、まるで冒険家のような生活でした。

南極での娯楽

休みの日に隊員たちはそれぞれ好きなことをして過ごします。基地内には娯楽室があり、卓球台やビリヤード、

カラオケ設備、ギターやドラム、電子ピアノなど数種類の楽器が置いてあります。またジムもあってさまざまな筋トレマシンやランニングマシン、エアロバイク、ボルダリングの設備もあります。野外では自分たちでゲレンデを作ってスキーやスノーボードをしたり、雪上をランニングしたり、氷の張った池でアイスホッケーをしたり、海水に穴を開けて釣りをしたりしていました。誕生日会などのイベントがある時には野球やラグビー、卓球、ドッジボール大会などが行われ大変盛り上がります。また、近くの小さな氷山へ行ってかき氷を作ったりソーメン流しをしたりもしました。

地球のみらい

このように日本では普通の医師が絶対しないような体験をたくさんしてきました。南極は素晴らしい自然はもちろんですが、まだ人間の手が及んでない調査、観測、研究対象があふれています。地球の過去を知ることができるとても興味深い場所であり、そして温暖化など地球の未来にも関わる重要な場所です。地球の未来を読み解くために、世界が南極観測に取り組んでいます。簡単に行くことはできませんが、ぜひ南極観測について関心を持ってみてください。

シンポジウム3

濫用等のおそれのある医薬品について

牧野 恵利

厚生労働省医薬局医薬安全対策課

1. はじめに

昨今、若年者の一般用医薬品の過量服薬による健康被害に関する報道が相次いでおり、社会問題となっている。厚生労働省では、「濫用等のおそれのある医薬品」の指定や、それらの成分を含む一般用医薬品の販売ルールを規定するなど、乱用防止に向けた施策を講じている。本稿では、令和5年10月1日に開催された日本小児臨床薬理学会にて講演した、一般用医薬品の適正使用に向けた行政の取り組みについて紹介する。

2. 「濫用等のおそれのある医薬品」について

一般用医薬品のリスク区分（図1）は、成分のリスクを踏まえ、相互作用、副作用、患者背景、効能・効果、使用方法などを考慮して分類されており、リスクに応じた情報提供の義務や対応者（薬剤師又は登録販売者）を定めている。

この分類は平成21年に施行されたが、「濫用等のおそれのある医薬品」の販売については、リスク区分策定時には当該医薬品の販売方法に関する規定はなく、「一般

用医薬品の販売ルール策定グループとりまとめ」において、販売個数の制限や、多量購入の際の購入理由の確認、若年者の場合の年齢の確認等が必要とされたことを踏まえ、平成26年の薬事法（現医薬品医療機器等法）改正において一般用医薬品販売ルールを設定するための根拠条項（医薬品医療機器等法施行機則第15条の2）が設けられ、省令において販売ルールが規定された。具体的には、「若年者が購入する場合の氏名や年齢の確認」「適正な使用のために必要と認められる数量を超えて購入しようとする場合はその理由」などを確認することとされている。

あわせて、平成26年以前の規制や当時の動向を踏まえ、平成26年厚生労働省告示第252号において、「濫用等のおそれのある医薬品」が指定された。

3. 「濫用等のおそれのある医薬品」の指定範囲の見直し

厚生労働省では平成30年厚生労働科学研究費補助金において、薬物関連精神疾患患者が使用した薬物を調査したところ、一般用医薬品とする回答が一定数あったこ

分類	第1類医薬品	第2類医薬品	第3類医薬品
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、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施行規則上の規定	<ul style="list-style-type: none"> その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害を生ずるおそれがある医薬品であって、その使用に関し特に注意が必要なものとして厚生労働大臣が指定するもの 新一般用医薬品として承認を受けてから厚生労働省令で定める期間を経過しないもの（一般用医薬品としての使用経験が少ない等安全性上特に注意を要する成分を含むもの） 	<p>その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害を生ずるおそれがある医薬品であって厚生労働大臣が指定するもの</p> <p>※第一類医薬品を除く （まれに入院相当以上の健康被害が生じる可能性がある成分を含むもの）</p> <p>【指定第2類医薬品】</p> <ul style="list-style-type: none"> 第二類医薬品のうち、特別の注意を要するものとして厚生労働大臣が指定するもの （薬局開設者、店舗販売業者等は、 ・情報を提供するための設備から7m以内の範囲に陳列する ・「指定第二類医薬品を購入等する場合は、当該指定第二類医薬品の禁忌を確認すること及び当該指定第二類医薬品の使用について薬剤師又は登録販売者に相談することを勧める旨」を購入者が確実に認識できるようにするなどの措置をとる） 	<p>第一類及び第二類以外の一般用医薬品 （日常生活に支障を来す程度ではないが、身体の変調・不調が起こるおそれがあるもの）</p>
質問がなくても行う情報提供	文書による情報提供義務	努力義務	不要
相談があった場合の応答	義務		
対応する専門家	薬剤師	薬剤師又は登録販売者	

図1 一般用医薬品のリスク区分について

とや、販売者向けのガイドラインと関係団体等に向けた提言がとりまとめられたことから、「[「濫用等のおそれのある医薬品」の適正販売に向けた販売者向けのガイドラインと関係団体等に向けた提言]について(情報提供)(厚生労働省医薬・生活衛生局総務課・医薬安全対策課事務連絡)等の通知を发出し適正販売の促進に努めてきた¹⁾。

本提言において、「鎮咳去痰薬に限る」と限定されていたコデイン、ジヒドロコデイン及びメチルエフェドリンの3成分については、規制の対象となっていない総合感冒薬等の用途の製品についても、同様に乱用につながる可能性は否定できないことから、「濫用等のおそれのある医薬品」と同様に扱うことが望ましいとされた。

実際に、これらの成分を含む総合感冒薬等においても、不適正な使用を目的とした複数購入や用法・用量を超える多量服用等の実態が報告されていたことから、令和4年度、このような乱用等を未然に防ぐことを目的に、「濫用等のおそれのある医薬品」の成分の見直しを行った。

具体的に行った分析・調査は「令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金『民間の依存症支援団体利用者を対象とする依存実態の再解析及び追加調査』(令和元年度厚労科研)」、「公益財団法人日本中毒情報センターの分析」の2つである。

前者は、ダルク[※]利用者を対象として一般用医薬品による依存症例の実態を把握することを目的として実施したもので、この調査では、「一般用医薬品のうち主たる依存の対象として、ジヒドロコデイン及び/又はメチルエフェドリンが含まれる鎮咳去痰薬のみならず、同成分を含んだ総合感冒薬の依存症例が報告された。なお、解熱鎮痛剤が報告されたが、ブロムワレリル尿素を含むものであった」と報告されている。

後者は、依存症患者に限らない実態を幅広く把握することを目的として、2017～2021年に公益財団法人日本中毒情報センターに寄せられた相談のうち、一般用医薬品を意図的に過量摂取した事例について、集計及び

分析を行ったものである。この分析では、「薬効分類ごとに整理した結果、解熱鎮痛剤389件(33%)が一番多かったが、令和元年度厚労科研で主たる依存の対象とされたかぜ薬(総合感冒薬)210件(18%)及び鎮咳去痰薬176件(15%)についても多く確認された。これらの総合感冒薬の中には、鎮咳去痰薬に限り濫用等のおそれのある医薬品として指定しているジヒドロコデイン及び/又はメチルエフェドリンを含む総合感冒薬が挙げられた。また、メチルエフェドリンを含有する製剤については、内用液剤以外の剤型の鎮咳去痰薬及び総合感冒薬が含まれた」と報告されている。

これらの分析・調査結果等を元に、令和4年度第3回の医薬品等安全対策部会における議論等を踏まえ、令和5年厚生労働省告示第5号により、指定範囲の見直しを行った(図1)。

(※)薬物依存症回復支援施設のこと。薬物依存症回復支援施設では、依存症という共通項のある者同士が支え合い、グループミーティングを中心とした各自の取組みを行うなどして、依存症からの回復を目指している。

4. 濫用等のおそれのある医薬品の適正使用に向けた取り組み

適正使用に向けた取り組みとして、4つの取り組みを紹介したい。

- ① 店舗での薬剤師・登録販売者の対応の周知：濫用等のおそれのある医薬品については、購入の際に必要な確認を行うことを店頭でポスター等で掲示することが有効と考えられるため、通知においてポスターの例示を示し、購入者の理解につなげるなど各店舗で適切な注意喚起の実施を呼びかけている¹⁾。
- ② 販売対応が適正でなかった店舗等への呼びかけ：厚生労働省が毎年実施している「医薬品販売制度実態把握調査」において、「濫用等のおそれのある医薬品」

改正後 (令和5年厚生労働省告示第5号)	改正前 (平成26年厚生労働省告示第252号)
1. エフェドリン	1. エフェドリン
2. コデイン	2. コデイン(鎮咳去痰薬に限る。)
3. ジヒドロコデイン	3. ジヒドロコデイン(鎮咳去痰薬に限る。)
4. ブロムワレリル尿素	4. ブロムワレリル尿素
5. プロピドエフェドリン	5. プロピドエフェドリン
6. メチルエフェドリン	6. メチルエフェドリン(鎮咳去痰薬のうち、内用液剤に限る。)

(1) 濫用等のおそれのある医薬品は、その範囲を表のとおり改正し、同表の改正後の欄に掲げるもの、その水和物及びそれらの塩類(以下「指定成分」という。)を有効成分として含有する製剤(以下「指定医薬品」という。)とする。

(2) 指定医薬品は、指定成分を有効成分として配合する製剤であり、生薬を主たる有効成分とする製剤は含まれない。

(3) ジヒドロコデインセキサール及びリリル酸ジヒドロコデインセキサールは、ジヒドロコデインを含む混合物であるため、これらを有効成分として配合する製剤は、指定医薬品となる。

図2 濫用等のおそれのある医薬品

を複数購入しようとした場合の対応が適切でなかった店舗等に対して、適正な販売が行われるよう、通知等にて呼び掛けている。

- ③ 啓発ポスターの作成及び周知：一般用医薬品の乱用等を未然に防ぐことを目的として、啓発ポスターを作成し（図3）、厚生労働省のホームページで公開、関係各所に周知している²⁾。是非、本ポスターをダウンロードし、病院や店舗等に掲示して活用していただきたい。
- ④ 政府インターネットテレビで、「医薬品の正しい使い方」に関する動画を公開しており、その中でも一般用医薬品の乱用に関する注意喚起を実施している。資料作成時や通知発出時には、厚生労働省の公式X（旧ツイッター）でも、一般用医薬品の乱用防止を呼び掛けており、SNSを活用した啓発も行っている。



図3 一般用医薬品の乱用防止に関するポスター

5. おわりに

厚生労働省は、令和5年12月19日付で「一般用医薬品の適正販売及び適正使用について（医薬総発1219第1号・医薬安発1219第1号厚生労働省医薬局総務課・医薬安全対策課連名通知）」を发出しており、一般用医薬品の適正販売、ポスター等を活用した乱用防止に関する防止啓発、乱用に悩む方やそのご家族の方、学校教育関係者等から相談があった場合の相談対応、副作用等報告の実施について、あらためて注意喚起を行った³⁾。

また、乱用防止対策に一層の強化を図るため、「医薬品の販売制度に関する検討会」（令和5年2月～）において、「濫用等のおそれのある医薬品」の販売方法のあり方について議論しており、引き続き一般用医薬品の乱用防止に向けて実効性のある取り組みを進めて参りたい。

また、医療関係者の皆様においては、一般用医薬品の乱用に悩む方やそのご家族の方、学校教育関係者等から相談があった場合は、都道府県薬務課や精神保健福祉センターに設けられた相談窓口につなげる等の対応をお願いしたい。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局総務課、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課。「濫用等のおそれのある医薬品」の適正販売に向けた販売者向けのガイドラインと関係団体等に向けた提言について（情報提供）。令和2年9月11日。
- 2) 厚生労働省。一般用医薬品の濫用防止に関するポスター。 <https://www.mhlw.go.jp/content/001075630.pdf>
- 3) 厚生労働省医薬局総務課・医薬安全対策課。一般用医薬品の適正販売及び適正使用について。令和5年12月19日。

シンポジウム3

薬物過量摂取 シンポジウムのねらい

石崎 優子¹⁾, 山谷 明正²⁾

- 1) 関西医科大学総合医療センター 小児科
 2) 明治薬科大学薬学教育研究センター 臨床薬学部門小児周産期薬学

シンポジウムのねらい

このシンポジウムのねらいは、近年小児にも広がっている薬物過量摂取、その中でも総合感冒薬や鎮痛薬などの市販薬の過剰摂取の問題を取り上げた。最初に「シンポジウムのねらい」として昨今の小児救急の現状を紹介し、続いて薬物依存研究者（薬剤師）、薬局薬剤師、厚生労働省担当課の3人のシンポジストのスピーチの後、総合討論を行った。

今回取り上げたのはOTC（Over the counter）医薬品と呼ばれる医師の処方箋がなくても購入できる「市販薬」をさす。このOTC医薬品の過剰服用（Overdose：OD）は以前から存在していたが、昨今の課題は、SNSを通じて若年者に広がっていることである。またOTCのODは、精神科医や救命救急センターのスタッフには知られていても、いまだ小児科医療者には十分に知られていないのが現状である。

そこでまず救命救急の現状として、20歳未満の小児のOTC乱用の実態を知る目的で関西医科大学総合医療センター・救命救急センターに2012～2022年の10年間に受診した20歳未満の急性薬物中毒患者の診療録調

査（関西医科大学総合医療センター倫理審査委員会承認、N0.2022226）の結果を紹介した（表1）。調査の結果、該当する患者は43人であり、女性が80%を越えていた。年齢は1歳から19歳であったが、10歳以下の2名は1歳と2歳であり、いずれも家族の服用する薬物の誤嚥であった。薬物の種別では、向精神薬19人とOTC医薬品18人と、ほぼ同数であった。このうち、OTC医薬品の過剰摂取に注目すると、16-19歳12人、11-15歳5人と、小・中学生にも広がっている現状が示された。

シンポジウムのまとめ

各シンポジストから、市販薬乱用の現状と特徴に関する解説、薬局薬剤師が行う「くすりの適正使用」活動、厚生労働省から「濫用等のおそれのある医薬品」と販売制度検討会の紹介が行われた。

その後の総合討論では、市販薬乱用をしている方たちは、法を犯しているわけではなく、悪いことをしている人達というイメージをもたずに、ODをした方の背景を理解し正しい知識をもってもらうことが重要であるとの認識が示された。また、SNSによる濫用拡大に対応した正しい知識を拡散するための情報戦略が必要との意見が出された。そのための方策として、市販薬乱用を止めた方の話を取り上げることや若年者および薬学生への理解を深めることも有効ではないかとの意見がなされた。薬剤師には、市販薬乱用のゲートキーパーとしての役割が期待されるという認識も示された。共感的な態度で信頼関係を構築し、専門的な支援につないでいくことが重要であるとの認識が示され、支援の窓口の紹介等が行われた。一方で、ODをしてしまった方に対する救急体制の整備や救急で診療にあたる医師への理解の深化が必要であるとの意見がなされた。加えて市販薬乱用の背景として、入手アクセスの容易さが指摘された。セルフメディケーションの推進との兼ね合いの中で、今後の制度検討が期待される。

総合討論では、会場からの質問者が絶えず非常に熱い議論が行われ、座長不手際ではあるものの時間超過での議論となった。時宜にかなった本テーマへの関心の高さを示すものであり、参加者はより理解が深まったものと考えられる。

表1 20歳未満の急性薬物中毒患者の概要（N=43）

性別	
男性	7
女性	36
年齢	
10歳以下	2
11-15歳	14
16-19歳	27
薬効（複数回答含む）	
向精神薬	19
OTC 医薬品	18
身体症状への投薬	15

シンポジウム3

「助けて」が言えない子どもたち
—市販薬乱用を例として—

嶋根 卓也, 猪浦 智史, 喜多村真紀, 松本 俊彦

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部

精神科臨床では、鎮咳去痰薬や総合感冒薬といった市販薬を乱用する依存症患者が急増している。精神科医療施設を対象とする全国調査によれば、市販薬を主たる薬物（現在の精神的症状に関して、臨床的に最も関連が深いと思われる薬物と定義）とする患者が占める割合は、2012年から2022年までの10年間で約7倍に増加している。

市販薬の乱用問題は、10代の青少年の間にも広がっている。全日制高校生を対象とする全国調査によれば、過去1年以内に市販薬の乱用経験（ハイになるため、気分を変えるために決められた量や回数を超えて使用することと定義）は、高校生全体の約1.6%が経験している。これは約60人に1人の割合であり、市販薬の乱用問題を抱えた生徒は、全国どの学校にいても不思議ではないことを示唆している。市販薬を乱用する子どもたちは、学校が楽しくない、親しく遊べる友人がいないなど学校生活がうまくいっていないことに加え、家庭生活では、親に悩み事を相談できない、大人不在で過ごす時間が長いなど、家族と十分なコミュニケーションがとれていないといった特徴がある。つまり、市販薬の乱用問題を抱えた子どもたちは、社会的に孤立した状態に置かれてい

るにも関わらず、自ら「助けて」を言い出せず、辛い気持ちをクスリと一緒に飲み込んでしまっているような状態にある。

現在、乱用の対象となっている市販薬の一部については、「濫用等のおそれのある医薬品（薬機法）」として指定され（ジヒドロコデイン、ブロムワレリル尿素など6成分）、指定成分を含有する市販薬については、原則として一人一包装単位での販売に制限されている。ドラッグストア等では、こうした販売規制が平成26年より導入されているにも関わらず、市販薬を主たる薬物とする症例は増加傾向にあることから、販売規制による抑止効果は限定的と考えられる。依存症臨床あるいは急性中毒の治療にあたる救急医療の現場では、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、カフェインといった販売規制の対象になっていない市販薬の乱用患者が後を絶たず、乱用・依存の実態に即した対策・対応が急務である。本発表では、こうした実態を踏まえつつ、市販薬の乱用問題を抱えた子どもたちに対する治療やサポートについて小児科領域の専門家と考えていきたい。

シンポジウム3

まちの薬局薬剤師が行う「くすりの適正使用」活動

諸 美弥子

きはら薬局

薬局は、保険処方箋に基づく調剤だけでなく、OTC医薬品の販売およびサポート、健康相談、介護相談などの機能があり、薬局薬剤師はその役割を担っている。また薬局薬剤師は、学校薬剤師を兼務している薬剤師も少なくなく日本薬剤師会が行う年1回の全国学校保健調査によると全国の学校薬剤師の86.5%が薬局関係者（開設者もしくは勤務者）である。SNSの普及やドラッグストア・インターネットでの一般用医薬品が容易に購入できるようになったが、10代の市販薬による薬物過剰摂取、依存が増加しており社会問題、身近な問題になっている。くすりの適正使用のために、一般用医薬品を販売する薬局薬剤師の役割がより重要になってきている。また、全国の学校薬剤師は、薬物乱用防止教室の講師やサポートをしているが、この10代の広がりつつある薬物問題は、今までの『ダメ、ゼッタイ!』麻薬覚醒剤中心の薬物乱用防止教育では不十分であることも示してい

る。成長に合わせて教育現場と協力し情報リテラシー教育にも関わり、くすりの適正使用教育と医薬品を含めた乱用防止教育を行い『自分たちの命に関わる問題』として理解されるように実施する必要がある。私は、京都府南部京田辺市のまちの薬局・学校薬剤師として、来局する患者への声かけや中学生への薬物乱用防止教室、また、京都府薬剤師会学校薬剤師部会の委員として、学校薬剤師の自己研鑽のために研修を企画・支援する側としても活動している。養護教諭から指導助言を求められたことをきっかけに、エナジードリンクやカフェインに関して文献検索を行った内容を本学会で発表した。2010年から比べると報告件数は2018年では約2倍になっており現在も報告件数は同じくらいで推移している。本シンポジウムでは、「くすりの適正使用」に関してこれから薬剤師ができるサポートに関して考える機会にできたらいいと思う。

教育講演 1

こどもの喘息とアレルギーの管理 2023

勝沼 俊雄

東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科

近年、臨床アレルギーの分野における治療の進歩には目を見張るものがある。過去10年余の間に生物学的製剤、分子標的薬が次々と登場してきた。喘息においては生物学的製剤や新たな吸入ステロイド/長時間作用性ベータ2刺激薬 (ICS/LABA) などが登場している。以前であれば経口ステロイド薬の長期投与に頼らなければならなかった重症・難治喘息児たちの多くが救われるようになった。アトピー性皮膚炎においては生物学的製剤、分子標的薬が登場し、その診療に革命的なインパク

トを与えている。アレルギー性鼻炎 (花粉症) では生物学的製剤に加え、舌下免疫療法製剤が登場し根治の可能性が期待されている。しかしその一方で、薬剤の適正使用期間や中止時期に対する明確な指標は存在しない。また、残念ながら最新の薬剤をもってしても喘息・アレルギーの根治は困難といえる。長期におよぶ喘息・アレルギーの適正な管理に当たっては、新しい資格であるアレルギー疾患療養指導士などコメディカルの活躍が必須と考えている。

教育講演 2

薬学生・薬剤師への小児領域の教育・研究

入江 徹美

熊本大学大学院生命科学研究部

薬剤師・薬局業務のICTへの対応や機械化に加え、昨今の新たな感染症への対応など、医療提供体制は急速に変化している。このような急激な社会変化や時代の要請に柔軟に対応し、地域住民に真に必要な医療を提供するためには、薬学部における卒前・卒後教育、生涯研鑽の充実、多職種との連携強化による薬剤師の専門職能の深化・伸展が必要である。

2024年度から導入される「薬学教育モデル・コア・カリキュラム(令和4年度改訂版)」は、以下のような特徴をもつ：1)「医師/歯科医師/薬剤師に求められる基本的な資質・能力」を原則共通化する、2)既存の資質・能力「薬剤師としての心構え」「患者・生活者本位の視点」を「プロフェッショナリズム」に発展させ、「総合的に患者・生活者をみる姿勢」「情報・科学技術を活かす能力」を加える、3)「臨床薬学」という教育体系を構築する。

小児医療は、日本の医療計画における5疾病・6事業に含まれる重点領域であるが、薬学教育の6年間で、新生児・小児医療、発達薬理、小児薬物療法などについて学ぶ機会は限られている。「薬学教育モデル・コア・カ

リキュラム(令和4年度改訂版)」において、「小児」という言葉は、F 臨床薬学、F-I 薬物療法の実践、F-I-1 薬物療法の個別最適化、<学修目標>「9」疾患の病期(急性期、回復期、慢性期、終末期)や患者や家族の希望、年齢(小児から高齢者まで)、生理学的変動、療養の環境や生活状況を踏まえ、その状況に適した薬物治療を計画立案し、関係者間の情報共有により、シームレスな薬物治療を実践する」にしか見出せない。今後、各大学の判断で卒前・卒後の薬学教育を通じて、小児領域の薬物治療に関する教育内容を充実させることが強く望まれる。

本学会が創設した「小児薬物療法認定薬剤師制度」は、学部教育で不足している小児領域の教育を補完するために重要である。小児専門薬剤師は、米国Board of Pharmacy Specialtiesが認定する専門薬剤師の14領域の1つであり、韓国病院薬剤師会が運営する専門薬剤師制度の10領域(2023年法制化)にも含まれる。今後、多職種と連携した臨床研究が盛んになり、「小児薬物療法認定薬剤師制度」が発展・進化することを期待したい。

シンポジウム1

当院NICUにおける点滴薬剤オーダーエラーの現状と対策

岸上 真

社会医療法人愛仁会高槻病院新生児小児科

新生児医療において、点滴薬剤の誤りはなんとしても防止したいトラブルである。新生児の静注薬剤の投与量は体重ごとに綿密な調整が必要であり、また中心静脈栄養の組成は、成人の集中治療と比較しても非常に複雑である。点滴薬剤の誤りが患者様に及ぼす影響も大きく、医師・看護師・薬剤師などさまざまな職種が、細心の注意の中働いている。

点滴薬剤の投薬までには、オーダー・薬剤準備・調剤・投与時という手順があり、それぞれを医師・看護師・薬剤師という複数の職種が担っている。投薬過誤のタイミングは、オーダー・投与時の2つが多いとされ、各々が3-4割を占めるとの報告もある。とりわけ、オーダー段階でのエラーは、患者様に有害な影響を及ぼす事例と関連することも多いと言われている。医師による点滴薬剤のオーダーエラーは、途中の確認で発見されなければ患者様にとって大きな害悪であり、また途中で発見されたとしても無駄になる薬剤や再作成に用いられる人的資

源の浪費があり大きな問題である。オーダーエラーへの対策は非常に重要であるが、NICUにおいてどのようなオーダーエラーが起こっているかに関して具体的な報告は乏しい。

当院では、医師が点滴薬剤をオーダーする際、患者情報管理システム（PIMS：Phillips information management system）上で、医師がダブルチェックしないとオーダーされないシステムを用いて運用している。今回、当院の点滴薬剤オーダー時ダブルチェックシステムの運用下において、どのようなオーダーエラーが起きているかについて調査した。また、当院ではオーダー時のサポートとして、薬剤計算用エクセルファイルを作成し、計算間違い防止と医療チーム内で情報の共有に努めている。当院NICUにおける点滴薬剤オーダーエラーに関する調査結果と、当院でのエラー防止策に関して報告する。

シンポジウム1

PDA治療薬としてのアセトアミノフェン導入
—より安全な薬物療法の開発を目指して

難波 文彦

埼玉医科大学総合医療センター小児科

未熟児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus : PDA) に対するアセトアミノフェン静注療法とインドメタシン静注療法の安全性および有効性を比較することを目的に、多施設共同ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) iPAPP trialを2022年10月17日にjRCTに公表後、特定臨床研究として被験者登録を開始した。本試験計画は2016年5月から開始、周産期・小児臨床研究コンソーシアム (国立成育医療研究センター) の支援を受け、臨試験企画ワークショップにおいて研究計画をブラッシュアップした後、令和3年度AMED成育疾患克服等総合研究事業 (BIRTHDAY) に採択された。同事業内で、PDAに対するアセトアミノフェン療法に関するRCTから既存のエビデンスをレビューし、プロトコル骨子を作成し、骨子を基にプロトコルを作成した。

主要評価項目は、治療開始から治療終了後48時間以内の腎機能障害発生割合とした。主な副次評価項目は、治療終了24時間後の動脈管閉鎖割合、治療成功割合、

動脈管再開通割合とした。研究デザインは、多施設共同非盲検RCTとし、特定臨床研究として実施する。選択基準を、在胎期間24～34週かつ出生体重500～2,000 g、生後24時間～7日、血行動態的有意なPDAとした。アセトアミノフェン静注療法は、1回15 mg/kgを15分かけて6時間ごと1日4回、3日間連続で行う。インドメタシン静注療法は、生後時間に応じ、0.1または0.2 mg/kgを24時間間隔で、3回静脈内投与する。目標症例数は各群55例、合計110例に設定した。

2023年5月現在、7症例が登録された。アセトアミノフェンがPDAの新規治療薬として国内ガイドラインに収載されることが期待され、収載後は、公知申請による薬事承認を目指す。本試験は、令和4年度から5年間AMED-BIRTHDAYの支援を受けることが決まっている。本シンポジウムでは、PDA標準治療薬 (インドメタシンおよびイブプロフェン) と比較して安全性が高いであろう新規治療薬の導入に関して、その構想から試験開始にこぎつけたこの6年間を振り返りたい。

シンポジウム2

新生児薬物離脱症候群と関連のある薬剤について

宇都宮 剛

大阪府健康医療部健康づくり課

本邦ではオピオイド系薬剤などとともに、抗てんかん薬やベンゾジアゼピン系、バルビツール系薬剤、セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬など抗精神病薬服用妊婦から出生した児の新生児薬物離脱症候群が問題となっている。令和3年に改定された「重篤副作用別疾患対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群」によるとゾルピデム酒石酸塩やバルプロ酸ナトリウムによる報告が多くみられる。また新生児薬物離脱症候群を呈する可能性がある児の管理のために用いられるスコアリングは本邦では磯部スコアが32%と最も多く用いられ、多くの施設で8点以上で新生児薬物離脱症候群と診断されていた。われわれはどの種類の薬剤が薬物離脱スコアと関連があるのか調査するために、平成28年から令和元年の間に兵庫医科大学病院小児科で母体が向精神薬を1剤以上内服していた症例を対象に、児の性別、出生体重、在胎週数、向精神薬の種類およびその数と新生児薬物離脱

スコアとの関連について検討を行った(中山ら, 日本新生児成育医学会雑誌 2021; 33 (3): 91-97)。離脱スコアを従属変数、性別、出生体重、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬のそれぞれの数を説明変数として線形回帰分析を行った。その結果、対象は82例で、内服薬は向精神病薬が50例、睡眠薬が39例、抗うつ薬が38例、抗不安薬が34例であった。離脱スコアの中央値は1点で最低は0、最大は9点であった。性別による離脱スコアの有意な差は認めず、離脱スコアと母体内服薬剤数の有意な相関は認めなかった。また離脱スコアは睡眠薬の数と有意な正の相関を認めた。最近ではベンゾジアゼピン系薬剤が薬物治療が必要な新生児薬物離脱症候群のリスクを増加させているという報告もみられ(Sanlorenzo LA, et al. Hosp Pediatr 2019; 9 (8): 569-575.)、睡眠薬と新生児薬物離脱症候群の関連について報告する。

シンポジウム2

薬剤師の立場から、てんかん合併妊娠の検討

寒川 早織¹⁾, 藤岡 泉²⁾, 小林 映子¹⁾, 笠井 靖代³⁾, 細谷 治¹⁾

- 1) 日本赤十字社医療センター薬剤部
- 2) 国立成育医療研究センター
- 3) 日本赤十字社医療センター産婦人科

妊娠・出産時の抗てんかん薬はガイドラインにおいて、ライフサイクルに応じた助言・指導を行い、発作による転倒や切迫流産、腹圧上昇を起こす可能性を考慮し、発作の発現頻度の変化に注意すること、発作のリスクと催奇形性などの胎児への薬剤リスクの両者が最小になるようにバランスをとり、患者個々に合わせた治療をすることを目標としている。

2014年から5年間で分娩に至った妊娠例のうち、当センターのてんかん合併妊娠58例を後方視的に調査した論文において、妊娠前から母児への影響を考慮した抗てんかん薬の選択が必要なことと、正しい情報提供ができる体制が望まれることが重要であると報告している(藤岡2021)。

抗てんかん薬のフェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムなどは催奇形性リスクだけでなく、新生児不適応症候群も見られる可能性が示唆されている。近年、妊娠可能年齢まで服薬を続ける可能性が高いとされるてんかんの若年発症者には、催奇形性リスクの低いラモトリギン、レベチラセタムなどの薬剤が推奨されているが、これらの薬剤は妊娠中に薬物血中濃度が変化するため、必要に応じて血中濃度モニタリングを行い、投与量の調整が必要となる。

ラモトリギンは妊娠中のエストロゲンの上昇により、グルクロン酸抱合が促進されるために代謝が亢進し、血中濃度が低下するため、臨床的に発作が増加することが指摘されている。催奇形性リスクの減少する妊娠20週頃にはラモトリギンの血中濃度が半減することが報告されているため、血中濃度を保つために薬剤の増量が必要と考えられている。また、レベチラセタムはタンパク結合率が低く、腎クリアランス増加の影響を受けやすいため血中濃度低下が起こりうると報告されているが、血中濃度の至適範囲が広く血中濃度だけでは有効性の判断が難しいため、症状にあわせて薬剤の増量が必要と考えられている。

バルプロ酸などの催奇形性リスクが報告されている薬剤でも、てんかん発作の抑制のために使用が必要な症例もある。薬剤師として、血中濃度モニタリングを行うなど治療継続のための適切な薬学的介入に加え、プレコンセプションケアとして、十分な時間が必要となる薬剤変更や用量調整のために、薬剤の必要性やリスクなどを事前に患者自身に伝える機会が求められ、母児ともに注意深く観察を行っていくことが今後の課題であると考えられる。

シンポジウム2

薬剤師の立場から、大阪急性期・総合医療センターの208例での検討

寺岡 知香¹⁾, 川田 希帆²⁾, 竹岡 尚音³⁾, 河田 興³⁾,
白石 淳⁴⁾, 小垣 滋豊⁵⁾, 藤田 敬子²⁾

- 1) 兵庫県立はりま姫路総合医療センター薬剤部, 2) 大阪急性期・総合医療センター薬局,
3) 摂南大学薬学部臨床薬理学研究室, 4) 国立循環器病研究センター新生児科,
5) 大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科

新生児離脱症候群 (Neonatal Abstinence Syndrome : 以下NAS) とは、妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎児へ移行し、出産を契機に胎児への暴露が中断されることで発生する症候群とされている。主な原因薬剤として、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗てんかん薬等が挙げられる。

大阪急性期・総合医療センター (以下当センター) は、856床の急性期総合医療センターであり、産科、小児科、精神科を含め36診療科有した地域周産期医療センターとしての役割を担っている。産科では、正常妊娠や合併症を伴う妊娠、妊娠に伴う合併症の診療を行っている。2022年、NAS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として検討を行い、第49回日本小児臨床薬理学会学術集会で報告を行った。

2017年から2021年の5年間で当センターで出産した母体と新生児を対象に調査を行った結果、NASに影響を与える薬剤を服用していたのは、全症例の3.9% (208例/5279例) であった。主な薬剤として、ベンゾジアゼ

ピン系薬剤では、エチゾラム16.3% (34例/208例)、フルニトラゼパム14.4% (30例/208例)、アルプラゾラム14.4% (30例/208例)、非ベンゾジアゼピン系薬剤では、ゾルピデム19.7% (41例/208例)、エスゾピクロン14.9% (31例/208例)、非定型抗精神病薬では、アリピプラゾール16.8% (35例/208例)、クエチアピン13.4% (28例/208例)、リスペリドン11.0% (23例/208例)、SSRIでは、セルトラリン7.2% (15例/208例)、エスシタロプラム3.8% (8例/208例) であった (重複あり)。2剤以上併用している症例は、全体の72.6%であった。

また、非定型抗精神病薬のうち第2世代であるアリピプラゾールやリスペリドンを服用していた母体の約50%の割合でベンゾジアゼピン系薬剤を併用しており、NASを発症した割合 (Finneganスコア1点以上をNAS症状あり) は、それぞれ21%、31%であった。

NASを発症した症例は多剤併用症例が多く、併用薬剤としてベンゾジアゼピン系薬剤が最も多くみられていた。

シンポジウム2

妊娠中の抗うつ薬曝露と新生児合併症
—リアルワールドデータの解析—

藤岡 泉

国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター
順天堂大学大学院医学研究科臨床薬理学

近年、生殖可能年齢女性がうつ病を罹患する頻度は増加し、妊娠中の抗うつ薬治療も増加傾向にある。臨床現場では、本来服薬が必要であるうつ病の母親が、児への薬剤の影響を懸念して服用を中断し症状が増悪する例もあり、妊娠中の適切な治療のため、母親の抗うつ薬服用による児への影響に関する安全性情報が必要とされている。また、近年、Real world data (RWD) /Real world evidence (RWE) を用いた新しい方法論がFDAから提唱されており、妊娠期の薬のリスクベネフィット評価においてもRWD/RWEを用いた方法論を確立し研究を行うことが必要とされている。

本研究では、日本の保険データを用いて、妊娠中、とくに分娩前の母親の抗うつ薬曝露と児の新生児不適応症候群を含めた合併症との関連を検討することを目的とした。

日本の保険請求データベースであるJMDCのデータベースを用いたレトロスペクティブコホート研究を行った。2005年1月から2019年11月までに保険に在籍した740万人のうち、家族コードで紐づけ可能であった母児ペア約21万人を対象とし、うつ病を罹患する母の妊

娠中の抗うつ薬の処方実態と母体合併症、新生児の合併症を調査した。抗うつ薬処方についてはAnatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) コード、診断名はInternational Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) をベースとしたコードを用いて抽出した。分娩より前にうつ病の診断がある母は2,893人であり、そのうち分娩前3ヵ月に抗うつ薬が処方された母（曝露群）は352人であった。母親の妊娠中の抗うつ薬処方数は妊娠後に大きく減少していた。うつ病の既往があるが妊娠前3ヵ月の抗うつ薬処方がない母を対照群とし、年齢や母体合併症の因子でPropensity score matchingを行い曝露群と比較した。曝露群では児のNICU入院率が有意に高かったが、長期入院では差がなかった。新生児アウトカムは増加したが重症化のリスクは少ないと考えられた。

本シンポジウムでは、RWDの強みと限界について考察するとともに、今回の研究結果を踏まえ周産期うつ治療のリスクベネフィットについても検討する。

ランチオンセミナー2

亜鉛が不足する子ども達のためにできること

児玉 浩子

帝京平成大学 栄養・発育研究講座

亜鉛は必須微量ミネラルの1つで、欠乏するとさまざまな欠乏症が発症する。推奨量（望ましい1日摂取量）は『日本人の食事摂取基準』で示されており、年齢、性別により異なる。一方、日本人が実際に1日摂取している摂取量は、毎年行われている国民健康栄養調査で知ることができ、年齢や性別によるが、成人では約60～80%、幼児で10～25%、学童で10～20%、思春期では40～60%の者の摂取量が推奨量より少ない。

子どもの亜鉛欠乏の症状

1. 皮膚炎：口、鼻、肛門などの開口部の周囲や爪周囲に見られることが多い。なかなか治らないおむつかぶれとして対応されていることもある。2. 体重増加不良：哺乳力低下や食欲低下により体重の増えが悪い。亜鉛欠乏の主症状の1つに味覚異常がある。味覚異常の場合は食欲が低下する。小児では味覚異常を訴えることがないので、哺乳力低下や食欲低下の症状として現れることが多い。3. 脱毛：頭髪が抜けやすい、薄くなる、円形脱毛症のような症状もある。4. 身長伸びの不良：学童期で器質的疾患がない低身長症患者の約60%は亜鉛欠乏であるといわれている。これら患者では亜鉛投与で身長伸びが改善することがある。5. 易感染性：上気道炎等の感染に罹りやすい、感染が重症化しやすい。6. 貧血：鉄剤投与で改善しない貧血では亜鉛欠乏性貧血の場合がある。

診断

血清亜鉛値は80 $\mu\text{g/dL}$ 以上が基準値、60～80 $\mu\text{g/dL}$ が潜在性亜鉛欠乏、60 $\mu\text{g/dL}$ が亜鉛欠乏とされている。血清亜鉛値が80 $\mu\text{g/dL}$ 未満で、上記の症状があれば、亜鉛欠乏を疑って、亜鉛製剤を投与することが推奨されている。

治療

亜鉛を多く含有する食品（牡蠣、豚肉、牛肉、ホタテ貝、めし、豆腐、納豆など）を積極的に摂取し、食事だけで改善しない場合に亜鉛製剤を投与する。亜鉛として、成人では50～100 mg/日、小児では1～3 mg/kg/日または体重20 kg未満では25 mg/日、体重20 kg以上では50 mg/日を分2で食後に投与する。低亜鉛血症の適応薬剤は、以前は錠剤のみであったが、最近、顆粒製剤が使用できるようになったので、小児では投与量を調整しやすくなった。

亜鉛投与で副反応として、銅欠乏が生じる場合がある。銅欠乏の症状として、貧血、白血球減少がある。したがって亜鉛治療を行っている場合は、数ヵ月ごとに貧血・白血球減少の有無や血清銅を測定する。血清銅が低値の場合は、亜鉛の投与量を減量する。

プレナリーセッション

新生児への薬剤経管投与に係る単剤および混合散剤の通過性評価の検討

岡野真澄美¹⁾, 小森 智也¹⁾, 小池 博文¹⁾, 佐橋 幸子^{1,2)}

1) 横浜市立大学附属病院薬剤部

2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター薬剤部

背景

横浜市立大学附属病院（以下、当院）のNICUでは水分負荷が制限されている患児が多く、経管投与を行う際は少量の常温の水で溶解し、患児の大きさに合わせ成人よりも細い経管チューブを用いて投与している。しかし、そのような条件下における薬剤通過性のデータは限られており、医療者への情報提供に苦慮することがある。そこで、本研究では単剤・混合散剤において新生児に用いるチューブの薬剤通過性の評価および改善策を検討したので報告する。

方法

2020年4月～2022年3月に当院NICUで使用頻度が高い25品目の内服薬および5パターンの混合散剤を対象とした。チューブは4Fr・6Frの2種類を用い、それぞれ体重2 kg・3 kgの児を想定して添付文書や書籍をもとに、薬剤量を設定した。薬剤を入れた2.5 mLシリンジに温湯または常温の水を1 mL入れ、5分間放置後15往復横転した後に薬液をチューブへ注入し、閉塞の有無を評価した。各薬剤3回評価し、1回でも閉塞を認めた薬剤を「閉塞」と定義した。閉塞した薬剤は、①シリンジのサイズアップ（10 mL）、②容器内で懸濁した薬剤をシリンジに充填、③ボルテックスミキサーを使用し懸濁、④2 mLへの増量、⑤剤形の変更（散剤→錠剤粉碎）と条件を変更し検討した。

結果

アルダクトンA細粒（4Fr・6Fr）、チラーヂンS散（4Fr・6Fr）、六君子湯（4Fr）、レバチオ錠（4Fr・6Fr）でチューブ内の閉塞を認めた。これら4剤について①～③のそれぞれの条件で検討したところ、アルダクトンA細粒、六君子湯の閉塞性は改善した。チラーヂンS散・レバチオ錠は、①～④の条件で通過性は改善せず、チラーヂンS散のみ⑤により改善を認めた。混合散剤は多いもので4剤混合であったが、5パターン全てにおいて1 mLの溶解液量でチューブを通過した。

考察

本研究により8Frのチューブでは通過すると考えられる薬剤においても、新生児への投与では閉塞する可能性があることが明らかとなった。閉塞した薬剤においては懸濁の工程を工夫することで改善する可能性が示唆され、チラーヂンS散は添加剤による影響が大きく、剤形変更により通過性が改善すると考えられた。レバチオ錠について本研究では通過性を改善することができず、今後他の方法を検討していきたい。混合散剤は当院NICUで使用頻度が高い5パターンの中のみの検討ではあるが、少量の溶解液でチューブを通過し、水分負荷を減らすことができる薬剤の組み合わせがあることが示唆された。

プレナリーセッション

小児用ST配合錠含有ゼリー剤の用量調節性と溶出性

首藤 誠¹⁾, 齊藤 千晶¹⁾, 鈴木 里帆¹⁾, 垣野由佳理²⁾, 菱川 慶裕²⁾,
三田村しのぶ¹⁾, 高田 雅弘¹⁾, 山下 伸二³⁾

1) 摂南大学薬学部医療薬学研究室

2) 大蔵製薬株式会社研究開発部

3) 立命館大学総合科学技術研究機構

目的

小児では、医薬品の味等に対して敏感であり、服用を拒み、保護者や看護者が苦勞するケースも多く見られる。そのため、服薬に苦勞を要する医薬品の服用性や許容性の改善に対する要望が強い。今回、われわれはダイフェン® (ST:スルファメトキサゾール・トリメトプリム) 配合錠の苦味をマスキングしたST配合錠含有ゼリー剤を、病院の調剤室や薬局から提供できることを最終目標に、まずその用量調節性および溶出性について検討することとした。

方法

ゼリー基剤に水を加えた懸濁液に、粉碎したST配合錠、ゲル化因子および甘味剤を添加・混合し、ゼリー4g当たり1錠含有もしくは0.5錠含有する2種類のST配合錠含有ゼリー剤を調製した。調製後のゼリー剤はクリープメータにより破断応力を経時的に測定した。またST配合錠、ST配合錠含有ゼリー剤、シリンジでクラッシュしたST配合錠含有ゼリー剤についてpH-shift溶出試験を行い、溶出率の変化を経時的に観察した。

結果

各ST配合錠含有ゼリー剤は、調製後1時間以内では破断応力が約4000 Paと、1回服用量ずつ一包化するの

に十分な柔らかさを保っていた。また3時間後の破断応力は約10000 Pa、1日後には11000-13000 Paとなり、スプーンで容易に取り出すことができた。一方、ゼリー剤からの薬物溶出性は錠剤に比べて低かったものの、服用後に胃・小腸の蠕動運動によって崩壊することを想定したクラッシュゼリー剤では、溶出率が有意に高く、さらに実際の胃から小腸への製剤の消化管内移動を模したpH-shift溶出試験では錠剤と同等な溶出性を示すことがわかった。

考察

ST製剤は、小児にはトリメトプリムとして1日量4-8 mg/kgを2回に分割し、投与することとなっている。今回対象としている小児の体重を10-20 kgとすると、トリメトプリムとして1回量は20-80 mgとなる。このゼリー剤はST製剤の用量を調節したうえで調製することを想定しているが、今回作製したゼリー剤においても、トリメトプリムとして20 mgおよび80 mgとなり、ゼリー剤を半分に分割することで、10, 20, 40, 80 mgと段階的な用量調節ができると考えられる。一方、pH-shift溶出試験の結果から、ゼリー剤が錠剤と同等な溶出性を示すことが分かり、今回のゼリー剤は投与後の有効性が確保された製剤であることが示唆された。

プレナリーセッション

小児専門病院におけるレムデシビル投与による肝酵素上昇例の検討

陣田 剛志¹⁾, 網代 千慧¹⁾, 藤田 愛美¹⁾, 田中 智啓¹⁾, 多々見俊輔¹⁾, 末森千加子¹⁾,
河原 香織¹⁾, 明神 翔太²⁾, 水野 真介²⁾, 笠井 正志²⁾, 石田 達彦¹⁾

1) 兵庫県立こども病院薬剤部

2) 兵庫県立こども病院感染症内科

背景・目的

新型コロナウイルス感染症の治療薬であるレムデシビルは肝酵素上昇を引き起こすことが知られているが、そのリスク因子や小児における報告は限られている。当院においてレムデシビルが使用された小児患者を対象に肝酵素上昇のリスク因子について検討を行った。

方法

当院において2022年2月から2023年3月までにレムデシビルを投与した18歳未満の小児を対象とし、年齢、投与日数、重症度、トランスアミナーゼ値 (AST/ALT)、併用薬などの情報を診療録を用いて後方視的に収集した。肝酵素上昇は、レムデシビル投与開始時点のAST/ALT値を基準とし、投与開始直後から終了後15日以内までにCTCAE ver.5におけるAST/ALT値がGrade1以上の上昇を認めた場合に判定した。投与開始時点における酸素投与、肝酵素逸脱、レムデシビル投与4日以上、中等症以上、慢性心疾患既往、アセトアミノフェン製剤使用を曝露因子とした場合の肝酵素上昇とそれぞれの関連を χ^2 乗検定を用いて評価した。

結果

62例 (再投与2名含む) の小児が含まれ、投与量は全例添付文書に準じて投与された。男性40例 (64.5%)、女性22例 (34.5%)、年齢中央値7歳 (IQR2-11)、症状発現または診断から投与開始までの期間2日 (IQR1-3)、投与期間中央値4日 (IQR3-5) であった。62例中10例でAST/ALT値のGrade1以上の上昇 (16.1%) を認め、2例で投与中止、4例で肝庇護剤が投与された。肝酵素上昇例は採血なく経過不明であった2例を除き、投与開始前の水準まで改善を認めた。曝露因子に関しては投与4日以上 ($p<0.05$)、アセトアミノフェン製剤 ($p<0.05$) において統計学的有意差を認めた。

考察

レムデシビル投与4日以上、アセトアミノフェン製剤使用が肝酵素上昇のリスク因子となる可能性が示唆された。しかし、早期に退院し投与終了後15日以内の肝酵素測定がなかった症例や、アセトアミノフェン製剤が5日未満の限定的な使用に止まる症例が多かったことから今後更なる検討が必要である。また、投与時点で肝酵素上昇を認めても、定期的な検査を行えばレムデシビルは小児に対して安全に使用できる薬剤と考えられる。

プレナリーセッション

静注用鉄剤の乳汁移行と新生児への影響

伊藤 直樹

帝京大学医学部小児科学講座

緒言

分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、国内第3相試験として静注用鉄剤（一般名：イソマルトシド鉄1000）投与を行い、有効性及び安全性を検討する。

方法

試験デザインは多施設共同、単群、非対照、オープンラベル試験とした。母体年齢20歳から39歳で、分娩後24時間までの出血量が500 mL以上であり、妊娠36週の血清フェリチン値25 ng/mL未満かつHb10.0 g/dL未満の産褥婦を対象とした。分娩後48時間までにイソマルトシド鉄1000の初回投与を開始した。投与量は1000 mgを基本とし、褥婦の体重により調整した。初回投与日を1日目とし、57日目までの母体Hb濃度の最大変化量を主要評価項目とした。本剤が投与された母体からの乳汁を摂取した新生児を対象とし、母児の観察および乳汁中濃度測定を行った。有害事象は、観察中に認めた本剤との関連が否定できない事象と定義した。また乳汁中鉄濃度は、観察期間中の4日目、8日目、11日目、15日目の搾乳検体から、ICP-MSにより測定した。

結果

母体21名とその新生児21名が調査を実施できた。鉄剤の総投与量は1000 mg6例、1500 mg14例、2000 mg1例であった。母体Hb値は8.70 g/dLから13.47 g/dLまで4.77 g/dLの上昇を認めた ($p < 0.001$)。母体の有害事象は便秘が4例 (19.0%) と最大だった。新生児の有害事象では、黄疸3例 (14.3%)、陰嚢水腫、肛門裂傷、おむつ皮膚炎が各1例 (4.8%) だった。中等度の黄疸2例を除き、全例で有害事象は軽度であった。また21例全例で乳汁を採取した。乳汁中濃度の中央値 (範囲) は4日目0.793 mg/dL (0.400, 2.250)、8日目0.479 mg/dL (0.181, 1.340)、11日目0.634 mg/dL (0.400, 1.680)、15日目0.572 mg/dL (0.257, 1.570) であった。

考察

分娩後出血に対する静注用鉄剤の、母児への有効性と安全性が示唆された。新生児に重度の有害事象はなかったが、乳汁移行が確認された。仮に授乳量を150 mL/k/dayとすると、母乳のみの栄養における乳汁からの鉄暴露量は1 mg/k/day前後であり、新生児の治療域に達するとは考えにくいと推測された。

謝辞：浜松医科大学産婦人科家庭医療学講座杉村基教授および日本新薬株式会社の方々に深謝いたします。

一般演題

小児造血細胞移植後の帯状疱疹予防におけるアシクロビルおよび
バラシクロビルの投与方法に関する検討

加藤 美和¹⁾, 歌野 智之¹⁾, 松井 俊大²⁾, 高橋 勇人¹⁾, 柳下 祥子¹⁾, 春岡 美姫¹⁾, 藤本 彩貴¹⁾,
千葉 杏子¹⁾, 齊藤 順平¹⁾, 丹沢 彩乃¹⁾, 牛腸 義宏³⁾, 山田 悠司³⁾, 塩田 曜子³⁾, 清谷知賀子³⁾,
井口 晶裕³⁾, 富澤 大輔³⁾, 寺島 慶太³⁾, 坂口 大俊³⁾, 松本 公一³⁾, 赤羽 三貴¹⁾

- 1) 国立成育医療研究センター薬剤部
- 2) 国立成育医療研究センター感染症科
- 3) 国立成育医療研究センター小児がんセンター

背景・目的

造血細胞移植後は帯状疱疹ウイルスの再活性化が問題となりえるため、アシクロビル (ACV) およびバラシクロビル (VACV) の予防投与が推奨される。成人では低用量 ACV の長期予防投与の有効性が示唆されているが、小児におけるエビデンスは限定的である。本研究では小児造血細胞移植後の ACV および VACV の予防投与の有効性について検討する。

方法

2005年3月～2023年3月に当院小児がんセンターで造血細胞移植を施行した20歳未満の小児患者のうち、追跡可能期間が移植後1年以上であり ACV または VACV による予防投与を実施した初回移植患者を対象とした。調査項目は全て診療録を用いて後方視的に抽出し、患者背景や ACV または VACV の投与方法および投与期間と帯状疱疹発症との関連性を検討した。

結果

対象患者は合計114名であり、予防投与された抗ウイルス薬は、ACV が64名、VACV が50名であり、そのうち添付文書の記載に基づき移植後35日で投与を終了

した患者は6名、35日以降に低用量 (1日1回 ACV 投与または1日1回 VACV 投与) で予防投与を継続した患者は ACV が36名 (56.3%)、VACV が34名 (68.0%) であった。全体で16名 (14.0%) が帯状疱疹を発症し、発症時期の中央値は移植後326日 (範囲: 116-783日) であった。発症者の年齢の中央値は11.2歳 (範囲: 4.0-19.3歳) であり、非発症者98名 (中央値4.8歳 (範囲: 0.40-18.1歳)) と比較し高かった ($p=0.004$)。予防投与中の帯状疱疹発症は1例 (0.9%) であったのに対し、予防投与終了後の発症は15名 (13.2%) と有意に多かった ($p<0.001$)。予防投与期間は1年未満が78名、1-2年が29名、2年以上が7名であり、帯状疱疹の2年累積発症率はそれぞれ16.8%、7.3%、0%であった。

考察

本研究により、予防投与終了後に帯状疱疹発症が一定頻度認められ、ACV/VACV の少量長期予防投与は帯状疱疹発症を抑えることが示唆された。さらに、長期投与により累積発症率が低下する傾向がみられたことから、今後 ACV/VACV 少量長期予防投与の至適期間の検討が必要である。

一般演題

長期人工呼吸器管理された小児患者における尿路結石に関する実態調査

岩瀬 里佳¹⁾, 詫間 梨恵¹⁾, 中村 知夫²⁾, 丹沢 彩乃¹⁾, 山尾 晶子¹⁾,
青柳 薫¹⁾, 村山 彩¹⁾, 堀内 萌衣¹⁾, 栗原 陽介¹⁾, 赤羽 三貴¹⁾

- 1) 国立成育医療研究センター薬剤部
- 2) 国立成育医療研究センター総合診療部

背景・目的

近年、本邦では人工呼吸器管理を必要とする児が著しく増加しており、臨床現場では、呼吸器管理中に尿路結石が散見され、しばしば尿路感染症や尿閉等の合併症に苦慮している。本研究では当院における人工呼吸器管理患者の尿路結石発症に関して調査した。

方法

2022年4月1日～2023年3月31日の期間に当院に入院し、人工呼吸器管理を1年以上行っている16歳未満の患者を対象とし、診療録をもとに調査した。尿路結石の有無、患者背景、結石の発生に関連する因子について検討を行った。人工呼吸器管理開始から1年未満に尿路結石が生じた児は除外した。

結果

対象57名の人工呼吸器導入時の年齢の中央値(範囲)は0歳(0-15)、男児は37名(64.9%)、自力で寝返りが困難な寝たきり状態の児は50名(87.7%)だった。結石ありの児は8名(14.0%)、結石なしは38名(66.7%)だった。結石発生時の各項目の中央値(範囲)または人数は、年齢は2.5歳(1-15)、男児は6名(75.0%)、人工呼吸器導入から結石が生じるまでの期間は1.5年(1-6)であり、8名全員が寝たきりだった。結石の合併症は、尿路感染症が6名(75.0%)、肉眼的血尿が3名(37.5%)、疼痛による息こらえ・頻脈が3名(37.5%)、尿閉が1名(12.5%)

であり、4名は尿路感染症を2-3回繰り返し発症した。1名には、経尿道的尿路結石破碎術が施行されたが、再度結石を生じた。3名(37.5%)の尿中からシュウ酸Ca結晶が検出された。尿中Ca/Cre比の中央値(範囲)は、結石ありは0.78(0.11-2.23)、結石なしは0.25(0.09-0.57)であり、有意差を認めた($p=0.0235$)。結石の診断前に尿検査を実施していたのは、結石ありのうち1名のみであった。抗てんかん薬や活性型ビタミンD製剤など添付文書の副作用に尿路結石の記載がある薬剤の服用人数は、結石ありは6名(75%)、結石なしは8名(21%)であり、有意差を認めた($p=0.0061$)。血中Ca値、P値、intact PTHについては有意差を認めなかった。

考察・結論

本研究では、人工呼吸器管理を1年以上継続している14%の児に尿路結石が認められ、重症心身障害者に関する既報と同程度のリスクが認められた。結石を生じた児は、全員が寝たきりであり、多くの患者で尿路感染症などの結石に関連する症状が見られた。また、結石の副作用がある薬剤の服用および尿中Ca/Cre比の上昇が結石の発生リスクを上げる可能性が示された。人工呼吸器管理下の寝たきりの児において、服用薬の適切な評価、定期的な尿検査の実施とモニタリングは、尿路結石および尿路感染症や尿閉などの合併症の予防につながる可能性がある。

一般演題

消化器症状を有する小児患者におけるコルヒチン使用実態の検討

先崎 希恵¹⁾, 笠原沙耶香¹⁾, 山口 みほ¹⁾, 大穂 祐介¹⁾, 澤田 京子¹⁾,
山田真由美¹⁾, 風間 彩¹⁾, 山口 紗季¹⁾, 丹沢 彩乃¹⁾, 栗原 陽介¹⁾,
竹内 一朗²⁾, 清水 泰岳²⁾, 新井 勝大²⁾, 赤羽 三貴¹⁾

- 1) 国立成育医療研究センター薬剤部
2) 国立成育医療研究センター消化器科

背景

コルヒチンはIL-1 β 産生を制御することで、炎症を抑制することが知られている。近年、既存治療に抵抗性の腸炎患者の一部にコルヒチンが著効することが報告され、消化器病領域でもコルヒチンが使用されることが増えているが、有効性、安全性、臨床的特徴等の詳細は明らかではない。本研究では、当院消化器科でコルヒチンを処方されていた小児患者の実態について検討する。

方法

2013年4月から2023年4月に当院消化器科の受診歴がありコルヒチンが処方されていた18歳未満の患者を対象に、診断名、年齢、性別、体重、コルヒチン投与量、投与期間、臨床的有効性、添付文書上の副作用の有無、中止の有無、中止理由等を診療録より抽出し、後方視的に検討した。転院などの理由でフォロー不能な症例は除外した。臨床的有効性は主治医による三段階評価(著効、部分的改善、無効)で分類し、副作用はCTCAE ver5を用いて評価した。

結果

対象症例は42例(男児25例)で、診断名は潰瘍性大腸炎(UC)11例、クローン病(CD)18例、家族性地中海熱(FMF)6例、IgA血管炎4例、ベーチェット病(BD)2例、A20ハプロ不全症1例であった。各項目の中央値

(範囲)は年齢8.8歳(1.2-17.9)、体重23 kg(8.5-65)、コルヒチン投与量0.02 mg/kg/日(0.009-0.051)、投与期間7.3ヵ月(0.3-179.9)であった。臨床的有効症例はUC1例(9%)、CD4例(22%)、FMF5例(83%)、IgA血管炎3例(75%)、BD2例(100%)、A20ハプロ不全症1例(100%)であった。そのうち、コルヒチン単剤で寛解に至った症例はFMF5例、IgA血管炎2例であった。副作用は下痢(grade1-2)7例、悪心(grade1-2)4例、AST/ALT上昇(grade1-3)4例、クレアチニン上昇(grade2)1例で、死亡例はなかった。観察期間中の中止症例は22例(52%)で、中止理由は無効9例(UC4例、CD4例、IgA1例)、副作用7例(下痢4例、悪心3例)、原病に対する手術5例、内服拒否1例であった。

考察

消化器症状を有する小児患者の中にコルヒチンが奏効する症例が存在し、治療戦略の1つとなりうることが期待されたが、無効例も一定数存在した。副作用は下痢が最も多かったが、コルヒチンの減量に伴い継続が可能な症例もあった。症例数が少なく、コルヒチン奏功例、無効例の詳細な傾向の評価は行えないが、UC、CDでコルヒチンのみで寛解維持に至る症例はなかった。また、副作用と原病の判別も困難な部分もあった。今後さらに情報を集積し、コルヒチンが著効する消化器病患者の臨床的特徴や病態の解明につながることを期待する。

一般演題

当院におけるチペピジンヒベンズ酸塩の使用実態調査

久保美由紀¹⁾, 森本 和雄¹⁾, 米田真紀子²⁾, 青谷 裕文³⁾, 中川 雅生²⁾

1) 医療法人啓信会京都きづ川病院医療技術部薬剤部門

2) 医療法人啓信会京都きづ川病院小児科

3) 医療法人啓信会きづ川クリニック小児科

背景・目的

咳嗽は日常診療で遭遇する最も頻度の高い症状の1つである。日本小児呼吸器学会「小児の咳嗽診療ガイドライン2020」(以下ガイドライン)では中枢性鎮咳薬の使用はあくまで対症療法であり、安易な投与は行わず、原因対策が重要であるとの記載がある。湿性咳嗽の場合は、喀痰を喀出するために咳嗽が生じており対症療法の基本は去痰調整薬である。古くから日常診療においては急性咳嗽を主症状とする小児の上気道炎患者に中枢性非麻薬性鎮咳薬であるチペピジンヒベンズ酸塩の処方が行われてきた。そこで京都きづ川病院・きづ川クリニック(以下当院)においてチペピジンヒベンズ酸塩の処方の実態について調査した。

方法

2014年度から2022年度に当院小児科において急性上気道炎あるいは気道感染を示唆する診断が下され、カルボシステイン、アンブロキシソールに加えてチペピジンヒベンズ酸塩が処方された小児を電子カルテより後方視的に調査した。

結果

アンブロキシソール、カルボシステインあるいはどちらか一方に加えてチペピジンヒベンズ酸塩が処方され

た患者中で、チペピジンヒベンズ酸塩が処方されていた割合は、2014年度72.7%(3231/4442件)、2015年度58.0%(2679/4617件)、2016年度45.9%(2326/5063件)、2017年度33.8%(1703/5038件)、2018年度31.0%(1505/4852件)、2019年度30.1%(1273/4229件)、2020年度19.8%(369/1861件)、2021年度2.7%(86/3218件)、2022年度1.4%(55/3801件)であった。2022年度ではチペピジンヒベンズ酸塩単独の使用が1件、カルボシステイン、アンブロキシソール製剤いずれかが併用されていたものが54件であった。診断名は上気道炎48件、気管支炎4件、その他3件であった。

考察

今回の調査で急性上気道炎あるいは気道感染が疑われた患者の中で、チペピジンヒベンズ酸塩が処方された割合は、2014年度から2022年度では72.7%から1.4%に減少していた。ガイドラインに則って鎮咳薬の使用が抑制されている傾向が明らかになった。新型コロナウイルス感染症の流行以降チペピジンヒベンズ酸塩製剤の原薬の生産・供給体制が縮小されて限定出荷がされているが、診療に大きな影響はないと考えられた。咳嗽は保護者を不安にさせるため、希望されれば医師が鎮咳薬を処方している可能性はあると考えられるが、概ねガイドラインに沿った処方がなされていると考えられた。

一般演題

HPVワクチン接種，10年の空白を埋めるために

田中 敏博

静岡厚生病院小児科

背景

子宮頸がん罹患する女性は毎年約1.1万人、死亡は約2.9千人に上り、新たに診断される患者は40歳代をピークに20歳代以上の全年齢層にまたがっている。この子宮頸がんの予防を主たる目的としたヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンは、わが国では2009年に最初の製品が承認された。2010年11月より小学校6年生から高校1年生の女子を対象として子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業により接種率が急増、2013年4月からは定期接種に組み入れられた。しかし、接種後にさまざまな反応が生じたとして2013年6月に積極的接種勧奨の差し控えの措置がとられたことにより、事実上、接種が休止したに近い状態が約9年間続いた。2022年4月より接種勧奨が再開され、結果的に接種の機会を逃していた世代に対するキャッチアップ接種のために、2024年度末までの救済措置期間も設けられた。2023年4月からは、定期接種として9価ワクチンが使用できるようになった。しかし、接種率の回復、大幅な増加には至っていない。

目的

HPVワクチンの、とくにキャッチアップ接種の推進に取り組み、将来の子宮頸がんの発症を抑制することによって、働き手であり母親でもある女性の健康を守る。

方法

①株式会社キャタラーにおいて、救済措置対象に該当する女性社員に対して社内メールで、子宮頸がん HPV ワクチンに関する情報提供を行ったうえで、1) 母子手帳の確認、2) HPV ワクチンの接種歴の確認、3) 接種歴がない場合に接種の希望の有無の確認、を求める。希望者に対して産業医である演者が出張集団接種を行う。②演者が園医として契約している7ヶ所のこども園/保育園/幼稚園において、①と同様に呼び掛けを行う。希望者には、園児の健診の機会を利用しながら出張接種を行う。③上記①②を起点として、社員やスタッフの家族にも、HPV ワクチン接種の重要性を波及させる機会とする。

結果

①株式会社キャタラーでは、2023年4月1日現在、社員1041名、女性190名、救済措置対象者28名、接種完了8名、接種希望なし12名、接種希望ありが8名（29%）。4月に第1回目の出張接種を行い、6月に第2回目を予定している。②7ヶ所の園において希望者を募り、春の健診の機会を利用して4名に出張接種を行った。

結論

10年にも及ぶHPVワクチン接種の空白の時間を埋めるためには、異次元の対策が必要である。

一般演題

医療ビッグデータを用いた小児における薬剤耐性対策アクションプラン前後の 抗菌薬の使用動向に関するトレンド分析

百 賢二^{1,2)}, 大城真理奈^{2,3)}, 平出 美紀^{2,3)}, 小林 麻美^{2,3)}, 詫間 章俊^{2,4)}, 佐々木忠徳⁵⁾

1) 昭和大学統括薬剤部, 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座, 3) 昭和大学病院,
4) 昭和大学横浜市北部病院, 5) 昭和大学薬学部臨床薬学講座医薬品適正使用学部門

背景・目的

2016年4月, 薬剤耐性対策アクションプラン (AMR) が制定され, 学童期以降の小児においても治療指針が示されている. 小児における抗菌薬使用は診療科, 地域でばらつきが多いことが報告されているものの, AMR 導入前後における, とくに感冒に対する新生児から学童期までの抗菌薬の使用動向に関する情報は十分でない. 本研究では, 医療ビッグデータを用いて感冒に対する経口抗菌薬の使用のトレンドを分析したので報告する.

方法

対象患者は, 株式会社JMDCより入手した12歳未満の患者のうち, 2011年度以降に感冒の診断を受けた211,706名とした. これらの患者に関し, 感冒と同じ月の抗菌薬処方に関し, 年齢, 性別, 季節で調整した1,000名あたりのadjusted Prevalence Rate (aPR) をAMR 導入前5年間と, 導入後1年間で経時的に算出した. また2011年度を基準としてaPR Ratio (aPRR) を経時的に算出した. 加えて, 年齢 (0-1歳/2-4歳/5-11歳), 抗菌薬 (セファロスポリン:Cep, マクロライド:Mac, フルオロキノロン:Fq, ペニシリン:Pen) ごとに層別化し, aPRRを算出した.

結果

対象患者において, 感冒の診断と同月内に抗菌薬が処方されていたのは, 48.6% (n=102,891) であった. 抗菌薬のaPRは, AMR導入直前の494 (485-503) /1,000人年と比べて導入1年後には491 (483-500) /1,000人年とほぼ横ばいであった. 抗菌薬ごとのaPRRは, 2011年度と比べてAMR導入後はCepで0.95 (0.92-0.98), Macで0.80 (0.76-0.85) と減少していたものの, Fqで2.40 (2.29-2.51), Penで1.11 (1.06-1.16) と上昇していた. 年齢ごとに層別化したところ, 0-1歳でaPRRは1.11 (1.08-1.15) と上昇を認め, 2-4歳, 5-11歳ではそれぞれ0.92 (0.88-0.97), 0.83 (0.77-0.89) と減少していた.

考察

本研究では感冒を呈した小児における抗菌薬の使用実態を背景因子で調整してトレンドを評価した. その結果, 全体としては変化がなかったものの, 層別化によりFqおよびPenの使用量が増加していること, 0-1歳で増加していることが明らかになった. 本研究は, 小児における今後の抗菌薬の適正使用に利用可能と考えられた.

一般演題

医学部3年生による小児用医薬品の味・においに関する許容性評価

肥田 典子¹⁾, 三邊 武彦²⁾, 滝 伊織¹⁾, 安藤 睦実¹⁾, 山崎 太義¹⁾, 神谷 太郎³⁾

1) 昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門

2) 昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

3) 昭和大学医学部小児科学講座小児内科学部門

背景

小児では医薬品の味や匂い、ざらつきなどによって、服薬コンプライアンスが低下する。健康成人を対象とした官能試験の報告はあるが、小児と一致しない可能性がある。

目的

医学部3年次の学生に対し小児科で汎用される医薬品の味の許容性を評価した。

方法

文書同意が得られた36名を対象に、4種類の医薬品(ザイザル[®]シロップ, ムコダイン[®]シロップ, キプレス[®]細粒, クラリス[®]ドライシロップ)について官能試験を行った。それぞれの医薬品を口に含んだ後、甘味・塩味・酸味・苦みおよび匂いについて5段階で、小児が許容できるか4段階で評価した。水剤はそのまま、散剤は水、オレンジジュース(OJ)、服薬補助ゼリー(AJ)とともに口の中を含むよう指示した。

結果

水剤はいずれも甘みと匂いが強いものの、「許容できる」と評価された(ザイザル77.8%, ムコダイン30.6%)。キプレス細粒は甘味・塩味・苦み・匂いのすべての項目が「ほとんどない」、「わずかにある」と

16.7%, 55.5%の学生が回答し、水で服用した際には「許容できる」と72.2%の学生が回答した。一方、クラリスDSは、甘味・苦み・匂いのすべての項目で「非常に強い」または「強い」と16.7%の学生が回答し、水で服用した際に「許容できる」と回答したのは2.8%の学生であった。また、キプレス細粒とクラリスDSはOJと服用した際、「許容できる」と評価した学生が増加した(キプレス細粒: 80.5%, クラリスDS: 52.8%)のに対し、AJを使用した際には「許容できる」の評価の割合が低下した(キプレス細粒: 52.8%, クラリスDS: 0%)。

考察

本研究は若年成人を対象に評価を行った。水剤は甘味と匂いが強くても、小児に受け入れられるのに対し、散剤は甘味や匂いがほとんど感じられない医薬品が好まれる傾向があることが示唆された。マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシンは酸性飲料で強い苦味を感じ、匂いや後味も悪くなることが知られているが、種類によっては風味が改善する可能性がある。また、服薬補助ゼリーの特有の味や匂いによって、服用性が変化することが明らかになった。

小児医薬品の服用性を高めるためには、患者の意見を取り入れることが重要であるが、医薬品の剤形や味に加え服薬に用いる媒体についても患者らの意見を取り入れながら開発を行うことが重要である。

一般演題

カルバマゼピンの粉碎依頼からわかった小児の錠剤投与における問題点

信安 恵見¹⁾, 雨宮 馨²⁾, 宮田 章子²⁾, 庄籠 綾子¹⁾,
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

背景

テグレトール細粒50%が2021年2月に発生した福島県沖を震源とする地震により供給が困難な状況となった。後発医薬品であるカルバマゼピン細粒50%にも影響がおよび、現在も供給不安定な状態が続いている。栄養カテーテル10Fr使用の10代男児にカルバマゼピン細粒50%が処方されたが、細粒の供給が困難であったため、錠剤粉碎に変更になった。カルバマゼピン錠100 mg「アメル」の粉碎調剤を行ったが、栄養カテーテルの注入時に薬剤が水に浮いてしまい、注入しづらいと家族から連絡があった。錠剤粉碎ではなく簡易懸濁法で溶解することに変更し、栄養カテーテル通過が容易になった。

目的

カルバマゼピン細粒50%を錠剤粉碎に変更することで起こった問題点を抽出し、簡易懸濁法で栄養カテーテルに注入できた経緯を報告する。

方法

①カルバマゼピン錠100 mg「アメル」を粉碎したものを溶解する。②簡易懸濁法によりカルバマゼピン錠100 mg「アメル」を溶解する。③それぞれ溶解させたものを注入器にて吸い取り、栄養カテーテルで注入する。④注入器、栄養カテーテルに残薬があるか確認する。⑤薬剤が残った原因を検討する。

結果

カルバマゼピン錠100 mg「アメル」を粉碎したものは、薬剤が浮いてしまい溶解せず、注入器で吸い上げることが困難であった。また注入器、栄養カテーテル接続部、側面に多くの薬剤が残ってしまった。カルバマゼピン錠100 mg「アメル」は『錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第8版』では粉碎可となっていたため、問題なしと判断してしまったが、原薬の水に対する溶解性は極めて溶けにくいとされている。簡易懸濁法を用いて溶解した薬剤は注入器、栄養カテーテルに残ることは少なく、薬剤を注入することができた。『内服薬経管投与ハンドブック第4版』では水（約55℃）5分で完全崩壊し注入器に吸い取り可能となっている。

考察

薬の供給不安定により、現場では剤形変更を求められる場面も多い。また、小児に処方される薬で、家族が簡易懸濁法より錠剤粉碎を希望することが多い傾向がある。1薬局が調べて得られる情報だけでは限界があり、安全性、有効性が不明確のまま調剤、服薬指導を行わなくてはいけないこともある。多くの病院、薬局との情報を共有することで、薬剤が安全に使用されることが重要と考える。

一般演題

若手薬剤師に対する授乳婦への服薬指導を支援する情報提供のあり方

喜田 孝史¹⁾, 藤井 大和²⁾, 小原 直紘³⁾, 渡辺 雄太⁴⁾, 物部加容子⁵⁾,
桶本 幸⁶⁾, 河合 実²⁾, 本田 富得⁷⁾

1) 南和歌山医療センター, 2) 大阪刀根山医療センター, 3) 京都医療センター,
4) 和歌山病院, 5) 宇多野病院, 6) 南京都病院, 7) 神戸医療センター

当院は国立病院機構近畿ブロックに所属している。所属している施設間でさまざまな取り組みを行っているが、その一貫として、医薬品情報委員会では、授乳婦への服薬指導時に必要な資料を本会ホームページ上に掲載し、活動報告などで各施設にアナウンスしてきた。しかし、1～3年目薬剤師（以下若手薬剤師）中心に授乳婦への服薬指導に不安があるという意見もあり、今回、アンケートを用いて実態調査を行い、情報提供のあり方について検討したので報告する。

アンケートは、各施設の授乳と薬の相談件数・新人薬剤師への教育体制並びに若手薬剤師には、ホームページ資料の周知度、授乳婦への服薬指導時に注意すべき点の理解度や不安な点などを調査した。

その結果、授乳婦への服薬指導件数が増えつつあること、若手薬剤師の教育が十分でないとする施設が多いことがわかった。またHP資料が殆ど周知されていないこ

と、添付文書のみでは授乳中の薬剤の情報提供が難しいことを知っているのは18/54名（33%）・授乳婦への服薬指導に不安があるのは37/54名（67%）であることがわかった。不安の原因としては75%が経験がないためと回答し、17%が指導されていないためと回答した。

これまでの資料は、服薬中の授乳の可否が中心であった。これは教育する側も経験が少ない状況では不十分であり、授乳と薬の基本的な考え方や実際の服薬指導例といった情報も必要であると考えられた。そのため、これらの情報を加えたオンライン講義を行うこととした。講義後には、授乳婦への服薬指導の流れがわかり、不安が少し解消したという意見も得られた。今後の課題としては取り組みの継続性が挙げられる。これは若手薬剤師向けに全施設共通の教育資料として使用されるように情報を加工し、各施設で継続的な使用を促進することで達成できればと考える。

一般演題

当院の小児におけるリスジプラムドライシロップの運用方法の確立

中山 幹子, 青野左知子, 松浦 優里, 宮武 未来, 山本 宏

四国こどもとおとなの医療センター

目的

本邦において、リスジプラムドライシロップは、初めての経口投与の「脊髄性筋委縮症 (SMA)」治療剤として、2021年8月に販売された。当院では2022年1月より処方開始となるが、入院患児に対する薬剤の運用で、いくつかの問題が生じた。薬剤部で調製が必要な薬剤であること、調製時の暴露により胚胎児毒性などのリスクがあること、調製後の薬剤は、小分け不可で1瓶単位での払い出しであるため、体重により投薬日数が変わること (20 kg 以上では5 mg/day)。これらの問題点や患児の長期入院が見込まれることに対して、計画的に対応ができる新たな運用方法が必要になった。運用を開始して1年以上が経過し、現在は問題なく運用できているためその経緯を報告する。

方法

リスジプラムドライシロップの発注、処方依頼、調製、払い出し、空瓶の返納という5つのカテゴリーに分類し、関連のある部署 (製薬会社、卸、医師、看護師、薬剤師) と連携しながら運用方法案を作成した。処方忘れや調剤過誤を防ぐ目的で、処方日は平日の曜日が指定できるように検討した。

結果

処方日は、基本的には2週間ごとの曜日指定とし、医師・薬剤師・看護師の3職種間で処方スケジュールを共有した。2週間ごとの処方では、残薬が増えたところで処方を1回とばす運用とした。薬剤部では患児の体重をもとに、残薬を計算して1回分とばすタイミングを判断した。病棟では実際の残薬を確認して1回分とばすタイミングを判断した。実際に運用しながら問題点を修正していくという作業を繰り返した。多職種で運用方法や処方日を共有することにより、計画的な運用ができた。薬剤部内でも、同じ曜日の決まった時間に調剤を行うことで、担当者が明確となり、調製が大きな負担となることはなかった。

考察

運用方法を多職種で検討し、服薬状況を共有することで、処方忘れや残薬の確認不足を防ぐことができ、安全に運用することができた。リスジプラムドライシロップは長期にわたり服用し続ける必要がある薬剤であるため、患児が外来に移行する場合や処方量が大きく変わる場合には、改めて運用方法を考えていく必要がある。処方に関連するトラブルがないように、今後も多職種間で確認や課題を共有していきたい。

一般演題

妊婦における禁忌薬処方チェックシステムの構築および周産期病棟への導入

岩澤 春奈¹⁾, 井上 達也¹⁾, 篠原 尚樹¹⁾, 山口佳津騎²⁾,
元木 貴大¹⁾, 田中 裕章¹⁾, 小坂 信二¹⁾

1) 香川大学医学部附属病院薬剤部

2) 香川大学医学部附属病院医療安全管理部

目的

妊婦は、薬物が胎児へ及ぼす影響に不安を抱くケースが多い。また妊娠中の薬物使用については患者のみならず医療従事者にとっても不安が大きく、ましてや禁忌薬となるとなおさら慎重な確認が必要である。処方チェックシステムを利用することで大量の医薬品情報を網羅し、薬剤師の知識や経験に関わらず、同じ結果かつ速さでチェックが可能となる。本研究では、全薬剤師が画一的に情報を得るための取り組みとして、妊娠時禁忌薬について電子カルテ検索機能を活用したチェックシステムを開発したので報告する。

方法

本システムは、電子カルテ付属の検索システム(DWH)とExcelマクロを組み合わせたシステムとして構築した。DWHにより患者情報、処方薬情報を抽出し、Excelに添付文書で妊婦禁忌に該当する処方薬と患者の妊娠週数を一覧で表示する設定とした。妊娠中の一部期間のみ禁忌となる薬剤については、チェック対象となる妊娠週数をExcel内に登録しておくことで禁忌か否か判断できるように設定した。操作はExcelでのボタンクリック1つで印刷まで実施するようプログラム設定を行った。

結果

印刷までの操作に要する時間は1分以内であった。DWHによる情報取得とExcelによる情報処理によって、外来および入院中の患者を対象とするチェックリストの作成が可能となった。病棟業務において本システムを活用することで、胎児へ悪影響を及ぼす可能性のある妊娠時禁忌薬の投与を未然回避できた事例を経験し、母体および胎児の安全管理に寄与することができた。

考察

本システムの開発は、妊娠時禁忌となる薬剤のチェックを簡便に実施できるため、安全性向上に有用であると示唆される。またExcelがベースであるため、設定条件の柔軟な変更が可能であり、小児禁忌薬といったその他禁忌薬への対応も今後期待できる。2017年より妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業が開始されている。本取り組みとともにシステムを柔軟に対応していくことで、母児に対してより安全かつ適切な医療を提供することができると思われる。

一般演題

当院における成長ホルモン製剤の patient choice

渡邊 千明¹⁾, 村井 弘道²⁾, 土井智香子¹⁾, 斎藤 裕¹⁾,
松浦 祥子¹⁾, 川口伊津子²⁾, 五十嵐佐知子²⁾

- 1) 白河厚生総合病院薬剤科
2) 白河厚生総合病院小児科

背景

成長ホルモン治療のアドヒアランス向上の1つの手段として、patient choiceがある。これにより、治療を家族全体の問題として捉えることができ、家族が参加して注射していくことで、怠薬率が改善しアドヒアランス向上につながると思われる。当院ではpatient choiceを2016年11月から行っている。

目的

patient choiceを導入してから約6年が経過しており、この間、54名が負荷試験で入院し、18名が実際に成長ホルモン開始となった。現在は初回導入時のみ外来にて薬剤師が手技説明を行っているだけで、その後の継続的なフォローはできていない。今回、成長ホルモン治療を継続中の患児と家族に対しアンケート調査を行うことで、patient choiceが服薬アドヒアランスにどのように影響しているか、そして薬剤師の今後の患者フォローにおける関わり方について検討してみることにした。

方法

2016年11月以降から成長ホルモン治療開始となった患児18名のうち、現在も治療を継続している患児16名を対象に調査を行った。設問の内容としては、①性別、②負荷試験入院時につきそった家族、③薬剤師からのデバイス説明に対する患児・家族の理解度、④デバイスの最終決定者、⑤治療中について問題が起きた場合だれに相談したか、⑥患児の治療に対する姿勢、⑦注射を行

う人は導入時と現在ではだれか、⑧初回治療導入後の定期的な薬剤師によるフォローは必要か、である。

結果

アンケートの結果としては以下ようになった。①男児10名、女児6名、②父親2名、母親11名、両親2名、本人のみ1名、③わかりやすい8名、ふつう7名、わかりにくい0名、忘れた1名、④父親1名、母親10名、両親4名、回答なし1名、⑤病院6名、薬局0名、メーカー0名、回答なし10名、⑥積極的8名、ふつう6名、消極的1名、回答なし1名、⑦導入時：父親0名、母親4名、本人2名、両親6名、回答なし4名、現在：父親1名、母親1名、本人2名、両親8名、回答なし4名、⑧そう思う5名、どちらでもよい4名、そう思わない（いまのままでもよい）6名、回答なし1名

考察

患児の治療に対する姿勢をみても積極的という回答が多く、これが良好なアドヒアランスに寄与していると考えられた。また、小児におけるpatient choiceにおいて母親がキーパーソンとなることが多い。今後は継続的な薬剤師のフォローにより治療を家族全体の問題として捉えてもらい、アドヒアランス向上に繋げていきたい。

参考文献：横谷 進『成長ホルモン分泌刺激試験マニュアル 2018年改訂版』

一般演題

小児患者におけるバクタミニ[®]配合錠の服用調査飯間 莉紗¹⁾, 森谷 康志¹⁾, 青山 周平¹⁾, 濱端 隆行²⁾, 納富誠司郎²⁾, 高柳 和伸¹⁾

- 1) 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院薬剤部
- 2) 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院小児科

背景・目的

スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤であるバクタ[®]配合錠 (Combination Tablet : CT) は小児が服用するには若干大きく、また、バクタ[®]配合顆粒 (Combination Granules : CG) はざらつき等の点から、服用に抵抗を示す問題がみられた。2021年12月にバクタミニ[®]配合錠 (mini-Combination Tablet : m-CT) が服薬アドヒアランスの向上を目的とした小型化製剤として発売され、当院では2022年5月に採用した。今回、小児患者に対するアンケートにより、m-CTが服薬アドヒアランス向上への選択肢になり得るかについて検討した。

方法

2022年5月～2023年5月の期間にm-CTの内服歴がある5～16歳の小児がんならびに血液疾患の患児と保護者に、CT, CG, m-CTの服用に関するアンケート調査を行った。患児へは各剤形の服用のしやすさや服用しにくい因子、保護者へは服用するための工夫等を調査した。

結果

対象患児と保護者は各12名であり、うち9名がm-CTに変更後服用が継続され、年齢 (中央値 [四分位数] 8 [5.5, 10]) であった。残り1名はm-CTからCGに変更、2名は短期間CTとm-CTを併用していた。m-CTを継続

していた患児9名中4名が飲みやすくなった、4名が少し飲みやすくなったと回答した。変更前の服用しにくい因子として、CTでは大きさや味、CGでは味や嵩高いこと、口の中に残ることが挙げられた。また、保護者への調査では、9名中6名が飲ませる負担が減ったと回答し、9名中7名が服用にかかる時間が大幅に減少したと回答した。全ての保護者に飲ませ方について調査を行ったところ、CTを服用させたことがある12名中7名、うち5名が服用時に粉砕や飲み物に混ぜる等の工夫が必要であり、また、CGを服用させたことがある12名中7名全員に工夫が必要であった。一方、m-CTを服用させる時に工夫が必要であったのは12名中4名と減少した。

考察

CT, CGの服用に抵抗を示す患児にとって、m-CTへの変更は服薬アドヒアランスの向上と保護者の負担軽減につながることを示唆された。また、今回の報告内容とは別に、剤形変更せずCTを内服中の患児9名 (年齢中央値13歳)、CGを内服中の患児6名 (年齢中央値5歳) にも補足的に同様のアンケートを実施したところ、m-CTへ変更した患児と比較して服用への抵抗感は少ない傾向であった。理由として、服用への慣れや年齢が関与していると考えられた。しかし、年齢や苦手意識に応じて剤形を考えるうえでm-CTの選択肢が増えたことは、長期の服用継続、アドヒアランスの維持に寄与し得る可能性がある。

一般演題

当院GCU病棟における病棟薬剤管理指導の現状と今後

原田喜三恵¹⁾, 南雲美奈代¹⁾, 高木 身和¹⁾, 新井 咲紀¹⁾, 高山 広志¹⁾,
高橋 大輔¹⁾, 佐藤真理子¹⁾, 藤波 洋征¹⁾, 高橋 和子²⁾

- 1) 群馬県立小児医療センター薬剤部
- 2) 群馬県立心臓血管センター薬剤部

目的

当センターは県内で唯一の総合周産期母子医療センターで、他施設からも患児を受け入れている。当院の新生児集中治療病棟 (NICU, GCU) は、NICU15床、GCU18床からなり、早産児、低出生体重児、出生後早期に治療が必要な患児の診療を行っている。副作用チェック、処方もれチェック、退院時指導などにおいて以前から薬剤師の関与が求められていた。2021年9月より病棟薬剤管理指導を開始した。今回、そのうちの退院時指導の現状を把握するため指導対象者である保護者からの質問について集計したので報告する。

対象

2022年4月1日～2023年3月31日の1年間にGCU病棟で退院時薬剤管理服薬指導を行った患者129名。

指導内容

薬の説明、用法・用量の確認、お薬手帳交付、薬情・手帳ラベルの交付、院外処方についての説明、保護者からの質問など。

結果

129人の対象者より延べ146件質問等を受けた。質問は薬の飲ませ方について40件、退院後の院外薬局についての相談9件、薬の保管方法5件、飲み忘れ時の対応5件合計59件 (40.4%) だった。質問なしは11人 (7.5%) だった。質問ではないが、病棟で飲ませてみたので大丈夫41件、説明を聞いたので大丈夫11件、その他お礼や感想など24件合計76件 (52.1%) だった。

考察

服薬指導時に検査データ確認などの副作用チェック、処方もれチェックを行うことにより薬剤の適正使用や医療安全に貢献できた。薬の飲ませ方、薬局相談、保管、飲み忘れ時の対応の質問が多い現状を考えると今後は服薬を開始する早い段階での指導を積極的に取り組むことが必要と感じた。また質問なしと答えた方に対しても、その理解度を確認するために、今回受けた質問内容を生かしたチェックシートなどを作り、多職種間で共有できるようにしていきたい。

一般演題

ミニタブレットの服用性向上に向けた乳幼児の服薬に関する実態調査

三井 奈緒^{1,2)}, 内田 朱音³⁾, 三邊 武彦⁴⁾, 山崎 太義⁵⁾,
滝 伊織⁵⁾, 原田 努⁶⁾, 肥田 典子⁵⁾

- 1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座, 2) 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院, 3) 昭和大学病院,
4) 昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門, 5) 昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門,
6) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門

背景

欧州ではミニタブレット (MT) と称される直径2~4 mmの錠剤が小児製剤として開発されており, 本邦においても乳幼児や小児に受容されることが報告されている。しかし, 小児に適応を有するMTは国内で流通しておらず, 研究段階であるためその服用方法はいまだ確立されていない。医療従事者が服用方法を指導できるよう準備しておくことは, MTの普及ならびに服用アドヒアランスの向上につながると考えられる。そこでMTの最良の服用方法を提案することを目的とし, 現在の乳幼児の服薬状況ならびにMTに関する意識調査を行った。

方法

昭和大学病院に入院中または通院中の6ヵ月以上2歳未満の乳幼児をもつ保護者を対象とし, 飲ませやすかった剤形, 今後飲ませたい剤形およびMTの服用法についてアンケート調査を行った。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得て実施した (承認番号21-161-B)。

結果

63名 (1歳未満17名, 1歳以上46名) の保護者にアンケートを実施し, そのうち服薬経験のある児は95%だった。飲ませやすかった剤形はシロップ剤59%, 粉

薬40%, ゼリー剤1%で, その理由として「子どもが飲み込むのに時間がかからない」「子どもが味を嫌がらない」が多かった。今後飲ませたい剤形では服用経験のある剤形を選択した保護者が多かった。MTを「是非使用してみたい」「子どもが大きくなったら使用してみたい」という回答は95%で, 希望する服用方法として2-3粒まとめて47%, 1粒ずつ33%, 1回で全て15%, 2回に分ける5%であった。一方, 「もう少し成長したら使用してみたい」「今のままでいい」と回答した保護者の多くは, 「錠剤をうまく飲み込めるか心配」と回答した。

総括

多くの保護者は使用経験のある剤形に満足している一方, MTの使用にも前向きであった。理由としては持ち運びの利便性, 与薬準備の軽減が可能なことに加え, 薬の味を感じにくくなり, 子どもの受け入れがよいのではないかという期待によるものだった。MTの服用方法は, 錠数にかかわらず数錠に分けて飲ませたいという回答が多かった。これはMTの使用に積極的でない保護者が感じていた, 誤嚥のリスクと同様の感覚に起因していると考えられる。本研究は少数例の調査であり, 乳幼児が安全に飲み込むことができるMTの服用方法について今後詳細な検討が必要である。

一般演題

小児病棟・NICU・GCUにおける病棟薬剤業務

門居 久嗣¹⁾, 山田 真吾¹⁾, 中島 萌¹⁾, 武内 沙知¹⁾,
高見 麻友¹⁾, 山口 瑞彦¹⁾, 大坂 雅史²⁾

- 1) 近江八幡市立総合医療センター薬剤部
- 2) 近江八幡市立総合医療センター診療部

目的

当院の小児病棟は、31床（GCU6床含む）、NICUは、9床（2020年3月）からなり、地域周産期母子医療センターとして、小児・新生児のための医療を提供している。2016年に病棟薬剤業務実施加算2が算定可能となり、2017年4月より薬剤師の半日常駐を開始した。2018年に病棟業務の標準化を行い、薬剤師の増員により1日常駐開始、2022年度に病棟薬剤業務実施加算1の対象に小児病棟が含まれ、NICUに1日、小児病棟に半日常駐が開始となった。前回2019年度までの病棟薬剤業務について報告した。今回、2020年度から2022年度について、当院で行っている小児病棟・NICU・GCUにおける病棟薬剤業務について業務内容を把握・分析したので報告する。

方法

2020年4月～2022年3月までの薬剤管理指導件数、VCM投与患者のTDM件数、混注業務件数について集計した。新規業務として退院時カンファレンスへの参加や施設間情報連絡書（トレーシングレポート）を用いて退院時薬剤情報連携を行った。

結果

小児病棟・NICU・GCU指導件数は、2020年度（2020年4月～2021年3月）は、薬剤管理指導月平均81件・退院指導月平均21件・退院時薬剤情報連携月平均1件（病棟配置1日）。2021年度（2021年4月～2022年3月）は、薬剤管理指導月平均80件・退院指導月平均18件・退院時薬剤情報連携月平均1件（病棟配置1日）。2022年度（2022年4月～2023年3月）は薬剤管理指導月平均117件・退院指導月平均40件・退院時薬剤情報連携月平均3件（病棟配置1日+半日）。TPNの混注件数は年間で平均件数2件/日であった。VCM投与患者におけるTDMは薬剤師が常駐開始した2017年度は対象患者の57%であったが、血中濃度測定のプロセスを開始した2019年度以降は、対象患者の90%以上へ増加した。

考察

担当薬剤師が常駐することにより、薬剤管理指導、VCMのTDM、問い合わせ対応、疑義照会、処方監査等を行い、薬剤の適正使用、医療安全の向上に貢献できた。病棟への常駐時間の増加により新規業務を行うことが可能となった。また、薬剤管理指導件数等の増加へ影響した。VCMのTDMを提案することによりTDM件数は増加し、重篤な副作用の発現防止に寄与できたと考える。今後も継続して専門性を高め、医療の質の向上に貢献していきたい。

一般演題

小児領域における施設間情報連絡書の実用性について

山田 真吾, 門居 久嗣, 中島 萌, 武内 沙知, 高見 麻友, 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

当院は地域医療を中心とする病院で、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、小児特有の服用方法や手技の説明があり、退院時に保険薬局へ情報提供を行うことは重要である。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また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。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、実用性について検討した。

方法

令和4年4月から令和5年5月を対象に、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について調査した。トレーシングレポートの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。また保険薬局、他病院にGoogle Formsを用いてアンケートを行いトレーシングレポートの実用性を評価した。

結果

対象期間に作成したトレーシングレポートは68件であり、退院時薬剤情報管理指導連携加算を算定したのは37件で、全体の約54.4%であった。情報提供内容は、新規開始薬剤に関する情報、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渡っていた。薬剤管理指導とトレーシングレポート作成には平均19分を要した。保険薬局へアンケートを行った結果、新規開始薬以外の薬剤を服用している理由、疾患についての詳細等、多くの情報を求めていることがわかった。

考察

小児領域では患者個々に応じた調剤を行うことが多いため、新規開始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、患者の不安軽減に繋がると思われた。また退院時薬剤情報管理指導連携加算を算定するにあたり、病院側の業務負担増大にはなるが保険薬局からのニーズが高いためトレーシングレポートは実用性があると考えられた。保険薬局へのアンケート結果より、疾患についての詳細な情報伝達が求められたため、保険薬局と症例検討会を行うことでより良い地域医療を提供できると推察される。今後もトレーシングレポートを用いて情報交換を行い、小児領域での薬業連携の重要性が評価されるように貢献していきたい。

一般演題

当院における退院時薬剤管理サマリーの運用実態調査

館内謙太郎, 相馬 伸樹, 戸羽 香織, 中井 啓

宮城県立こども病院薬剤部

背景・目的

近年, 医療技術の進歩により在宅移行患者が増加し, 病院と調剤薬局との情報連携の重要性が認識されるとともに, 薬剤管理サマリー (以下, サマリー) による情報提供が積極的に行われている. 令和4年には医療的ケア児を対象とした退院時薬剤情報管理指導連携加算が新設され, 今後は小児病院においてもサマリーの活用が進められていくことが予想される. 当院では退院患者への薬学管理の強化を令和5年度の目標のひとつとしており, 院外への情報提供の強化・充実を図るため, 現在のサマリーの運用実態を調査した.

方法

令和4年4月1日から令和5年3月31日の期間を対象に, 当院から院外医療機関へ送付したサマリーを調査した. 調査項目は, 送付件数, 送付人数, 診療主科, 入院病棟, 連携加算算定件数, 記載内容とした.

結果

令和4年度退院処方件数2754件に対し, 送付件数は33件, 送付人数は29名であった. 診療主科, 病棟ごとの最多送付は循環器科で10件, 本館3階病棟で28件であった. 連携加算算定件数は退院時薬剤情報連携加算24件, 退院時薬剤情報管理指導連携加算が1件, 未算定

が8件であった. 記載内容は多いものから治療経過について33件, 次いで薬剤の変更点について31件, 次回受診日について29件であった.

考察

退院処方件数に対しサマリー送付は1%以下であり, 積極的にサマリーを使用している状況ではなかった. また, 送付患者の入院病棟は本館3階病棟で84%を占めており非常に偏りが見られた. 本館3階病棟は循環器科, 心臓血管外科の入院が主であり, 検査・手術後に薬剤追加・変更が多く, サマリーを発行しやすい環境であることが考えられるが, 今後は他病棟での積極的な運用が望まれる. 記載内容では, 治療経過や薬剤変更に関すること以外に, 「服用困難事例に対する粉砕・脱カプセル対応」「短腸症候群におけるOmegaven投与スケジュール」「通学による昼内服困難事例に対する用法調整」「医薬品適応外使用」「体重増加による用量調整」など小児特有と思われる内容も見られた. これらの記載内容は小児患者の薬物療法を安全・確実に継続するために欠かせない情報であり, 病院から薬局への情報提供は非常に有意義であると考えられる. 今後もサマリーを通じた情報提供を強化し, 小児専門病院として小児地域医療連携の推進に努めていきたい.

一般演題

小児病棟における退院時薬剤情報管理指導連携加算への取り組み

鹿間 友絵, 海野 明子, 長澤 彩華, 加藤 一郎

恩賜社団法人済生会横浜市南部病院薬剤部

目的

2022年度診療報酬改定に伴い、済生会横浜市南部病院（以下、当院）においても2022年4月より小児患者に対する退院時薬剤情報管理指導連携加算（以下、連携加算）の算定を開始した。当院では、電子カルテで作成できる「薬剤管理サマリ」を使用し、患者を通じてかかりつけ薬局（以下、薬局）への情報提供を行っている。今回、その実施状況および患者背景について調査をしたので報告する。

方法

2022年4月1日から2023年4月30日までの当院で連携加算が算定された患者46名を対象に、電子カルテを用いて後方視的に年齢、疾病、再入院の有無等を調査した。

結果

対象患者の年齢は7ヵ月～13歳までの平均4歳であった。対象疾病は気管支喘息（以下、喘息）43名（93%）、血小板減少症2名（4.3%）、ネフローゼ症候群1名（2.2%）の順に多かった。連携加算算定時の使用薬剤の種類については、喘息治療におけるサルブタモール硫酸塩、フル

チカゾンプロピオン酸エステル、シクレソニド等の吸入薬が多く、ネフローゼ症候群治療においてはプレドニゾロンの内服薬等があった。退院後に再入院した患者は18名（39%）であった。再入院の原因として喘息患者では吸入薬の服薬アドヒアランス不良、病状の進行が挙げられた。

考察

当院における連携加算の対象疾患は喘息が最多であった。吸入薬が入院中または退院後の外来受診時に導入される患者家族に対して、退院時に薬局への情報提供文書を通じて連携し、継続した指導がなされることによりアドヒアランス維持につながったと考えられる。喘息以外の場合においても、長期的な副作用モニタリングを行ううえで薬局への情報提供は有用であると考えられる。しかし、家庭事情や患者の拒薬等の理由でアドヒアランスが不良となり再入院に至った事例もあった。入院中の服薬状況の詳細を記載できる「薬剤管理サマリ」を有効に活用することで今後さらに薬局との連携をはかり、病院薬剤師として個々の患者背景に合わせた服薬支援に携わっていきたい。

一般演題

スギ花粉舌下錠の他花粉IgEへの影響について

平島佳代子^{1,2)}, 山脇 一夫¹⁾, 柘植 郁哉¹⁾, 近藤 康人³⁾

1) 社会医療法人財団新和会八千代病院小児アレルギーセンター, 2) 藤田医科大学大学院医学研究科,
3) 藤田医科大学ばんだね病院総合アレルギーセンター小児科

緒言

Pollen-food allergy syndrome (PFAS) は野菜や果物が口腔粘膜に接触すると、その直後から数分以内に口腔、咽頭、口唇粘膜の刺激感、かゆみなどが誘発される口腔アレルギー症候群の中でも花粉を原因とする病態である。PFASを訴える患者は花粉症症状を訴えることも多く、スギ花粉舌下錠の治療を行うことが多い。その中でPFASの症状が軽快、緩和したと訴える症例を経験したため、スギ花粉舌下錠がほかの花IgEに及ぼす影響について検討した。

方法

調査期間2018年4月～2023年3月でスギ花粉舌下錠が処方された患者の属性、非特異的IgE、スギ、ヒノキ、カモガヤ、ハンノキ、シラカバの特異的IgEを電子カルテから後方視的に抽出した。各特異的IgEを非特異的IgEで平均して除したものを、スギ花粉舌下錠の治療前と、治療開始後1年以内、1-2年、2-3年、3-4年、4-5年の差を比較した。

結果

調査期間中にスギ花粉舌下錠が処方された患者は83名で、親子で治療される方も多いため、平均年齢19歳、男女比52:31であった。PFASの症状を訴えている患者は28名であった。調査対象の特異的IgEが治療前後で採血されていたのは、スギ47名、ヒノキ42名、カモガヤ38名、ハンノキ14名、シラカバ6名であった。特異的IgE/非特異的IgEの治療前後の差は1年以内群では、スギ0.0049496, N=5, ヒノキ-0.0004614, N=5,

カモガヤ-0.0016831, N=4, ハンノキ-0.0036297, N=2, シラカバ-0.0002429, N=1, 1-2年群スギ0.0029782, N=17, ヒノキ-0.0000024, N=14, カモガヤ-0.0024749, N=13, ハンノキ0.0018546, N=4, シラカバ0.0097173, N=2, 2-3年群スギ0.0098286, N=15, ヒノキ0.0010776, N=13, カモガヤ0.0022668, N=14, ハンノキ0.0030456, N=6, シラカバ-0.0005449, N=1, 3-4年群スギ-0.0137207, N=8, ヒノキ0.0155372, N=8, カモガヤ0.0137167, N=5, ハンノキ0.0022623, N=1, シラカバ0.0039157, N=1, 4-5年群スギ-0.1086390, N=2, ヒノキ-0.0232597, N=2, カモガヤ-0.0759306, N=2, ハンノキ0.0008907, N=1, シラカバ-0.0084037, N=1であった。

考察

スギ花粉舌下錠の添付文書では、治療開始1年後から症状緩和が報告されているが、本研究では特異的IgEの下降は3年目以降からであった。WHO position paper 1998では減感作療法の治療推奨期間は3-5年とされており、本研究の特異的IgEの下降期と一致する。スギ以外の花粉の特異的IgEも4-5年で下降しており、スギ花粉舌下錠の治療によりPFASの症状が緩和された一因である可能性が示唆される。減感作療法ではIgG, IgAなどの増加により免疫反応抑制が生じることで症状緩和が示されると報告されており、これらとの相乗効果との可能性も考えられる。アレルギー免疫療法の実施により新たなアレルギー感作を抑制すると報告もあり、今後もPFASの治療に貢献できるよう、さらなる研究につなげたい。

一般演題

多職種連携により携帯型精密輸液ポンプを用いてブリナツモマブの外来投与が可能となった3症例

長井絵里奈¹⁾, 小森 智也¹⁾, 山本 紗代¹⁾, 小池 博文¹⁾, 山西 純²⁾, 栗田 大輔²⁾,
林 弘明²⁾, 池田 順治²⁾, 辻本 信一²⁾, 竹内 正宣²⁾, 田野島玲大²⁾, 柴 徳生²⁾,
伊藤 秀一²⁾, 畑 千秋³⁾, 小林 瑞穂³⁾, 歌野 智之⁴⁾, 佐橋 幸子^{1,5)}

1) 横浜市立大学附属病院薬剤部, 2) 横浜市立大学附属病院小児科, 3) 横浜市立大学附属病院看護部,
4) 国立成育医療研究センター, 5) 横浜市立大学附属市民総合医療センター薬剤部

背景・目的

再発または難治性B細胞性急性リンパ性白血病に適応を有するブリナツモマブは、1サイクルあたり28日間持続投与を行うため原則入院治療が必要となる。一方で、海外では携帯型精密輸液ポンプを利用し外来で治療を行っている症例もある。今回、医師・看護師・薬剤師等の多職種連携により、ブリナツモマブの外来投与が可能となった3症例について報告する。

連携体制

携帯型精密輸液ポンプ導入に際し、職種間で共通認識をもつために勉強会を複数回開催した。医師、看護師、薬剤師は導入に向けそれぞれ役割を担い、その中で薬剤師は携帯型精密輸液ポンプの在庫管理および調製方法のマニュアル作成等に携わった。投与開始後、携帯型精密輸液ポンプ切り替え時には医師・看護師・薬剤師の3職種でトリプルチェックを行い、正常に作動しているか確認を行った。

症例

①17歳男児、B前駆性急性リンパ性白血病（以下、BCP-ALL）再発に対し、造血幹細胞移植に向けブリナツモマブ投与を開始した。1サイクル目day21より携帯型精密輸液ポンプに切り替え、2サイクル目のday10に

退院し外来投与に移行した。途中でルートの接続部外れがあり一度外来受診されたが、すぐに再接続を行うことで問題なく経過し、全2サイクル完遂した。②7歳女児、BCP-ALL再発に対し、造血幹細胞移植に向けブリナツモマブ投与を開始した。1サイクル目day10より携帯型精密輸液ポンプに切り替え、day24に退院し外来投与に移行した。途中でルートの接続部外れがあったが自宅で再接続し、全2サイクル完遂した。③6歳女児、難治性BCP-ALLに対し、造血幹細胞移植に向けブリナツモマブ投与を開始した。1サイクル目day10より携帯型精密輸液ポンプに切り替え、day15に退院し外来投与に移行した。途中でルートの接続部外れがあり外来受診されたが、すぐに再接続を行うことで問題なく経過し、全2サイクル完遂した。

結論

携帯型精密輸液ポンプの使用によりブリナツモマブの外来投与が可能となった。3症例ともルートの接続部外れなどのトラブルがあったが、いずれも外来投与中止には至らなかった。外来治療に移行し自宅での投与が可能となることで、患者のQOL向上に繋がるのが期待される。これらの経験を踏まえ、今後も安全に外来治療ができるよう多職種連携を深めていく。

一般演題

バンコマイシン血中濃度にマンニトール注が影響したと考えられる1例

松山加奈絵, 岩田 聡, 鰐田 芽未, 沖川奈津衣, 太田 達也, 田中 章郎

医療法人宏潤会大同病院

目的

バンコマイシン (VCM) はTDMに基づいた投与設計が推奨されている。今回、D-マンニトール注射液 (マンニトール注) の影響により、VCMが有効血中濃度に到達せず、低値を示した1症例を経験したため報告する。

症例

5歳8ヵ月、体重18 kgの女児。発熱、意識レベル低下のため当院に搬送された。全身所見や血液検査より髄膜炎を想定してCTX + MEPMが開始された。翌日の腰椎穿刺の結果より細菌性髄膜炎と診断され、CTX + VCMに変更となった。また、頭蓋内圧亢進のためマンニトール注が同時に開始された。

経過

抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022に基づきVCMの初回投与量は360 mg/回 1日4回に設定した。VCM投与2日後のトラフ値4.3 $\mu\text{g/mL}$ (Scr0.22 mg/dL) は低値であったが、定常状態に達していないと評価して処方継続とした。VCM投与4日後5.4 $\mu\text{g/mL}$

(Scr0.25 mg/dL) と低値であり、ガイドライン上の最大量450 mg/回 1日4回に増量した。6日後マンニトール注は投与終了となった。VCMトラフ値は7日後5.9 $\mu\text{g/mL}$ (Scr0.25 mg/dL) であったが、8日後9.4 $\mu\text{g/mL}$ (Scr0.25mg/dL) と腎機能の悪化を伴うことなく急激に上昇した。

考察

VCMは水溶性が高く、腎機能や水分バランスの変動が大きい小児では、クリアランスや分布容積の変動に注意する必要がある。マンニトール注は頭蓋内圧を下げるために使用される浸透性利尿薬である。組織水分が血中に移動することで分布容積が変化する。マンニトール注の併用により、VCMのクリアランス上昇に伴い血中濃度が有意に低下することが報告されている。本症例ではマンニトール注の中止に伴いVCMのクリアランスが低下し血中濃度が上昇している可能性が示唆された。VCM投与は、症例ごとに薬物動態パラメーターに影響を与える可能性がある併用薬・要因の有無を確認し、投与設計を詳細に行うことが重要である。

令和6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 秀一, 伊藤 進, 伊藤 直樹
今井 正, 岩瀬 孝志, 上田 昌宏, 岡崎 薫, 岡田 仁
小谷野耕佑, 加藤 育子, 河田 興, 日下 隆, 小西 行彦
小森 浩二, 齊藤 順平, 阪上 由子, 庄司 健介, 瀧谷 公隆
田野島玲大, 富家 俊弥, 中川 雅生, 日野ひとみ, 平野 慎也
三浦 大, 三田村しのぶ, 山谷 明正, 山本康次郎, 山元 俊憲

(敬称略)

以上30名

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
51	6年(24年)11月	東京	山谷 明正	明治薬科大学薬学部

注：第1～11回までの発達薬理シンポジウム, 第12回発達薬理シンポジウム・発達薬理研究会, 第13回まで発達薬理・薬物治療研究会, 第23回から日本小児臨床薬理学会と名称変更

第51回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ

日 時：2024年11月9日（土）～11月10日（日）

会 場：シェーンバッハ・サボア（砂防会館）

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4

開催形式：現地開催のみ

大会 長：山谷 明正（明治薬科大学薬学部 教授）

主催事務局：国立成育医療研究センター薬剤部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

運営事務局：株式会社メディセオ 学会支援部

〒104-8464 東京都中央区京橋3-1-1

TEL：03-3517-5519 / FAX：03-3517-5186

E-mail：041089masaki@mediceo-gp.com

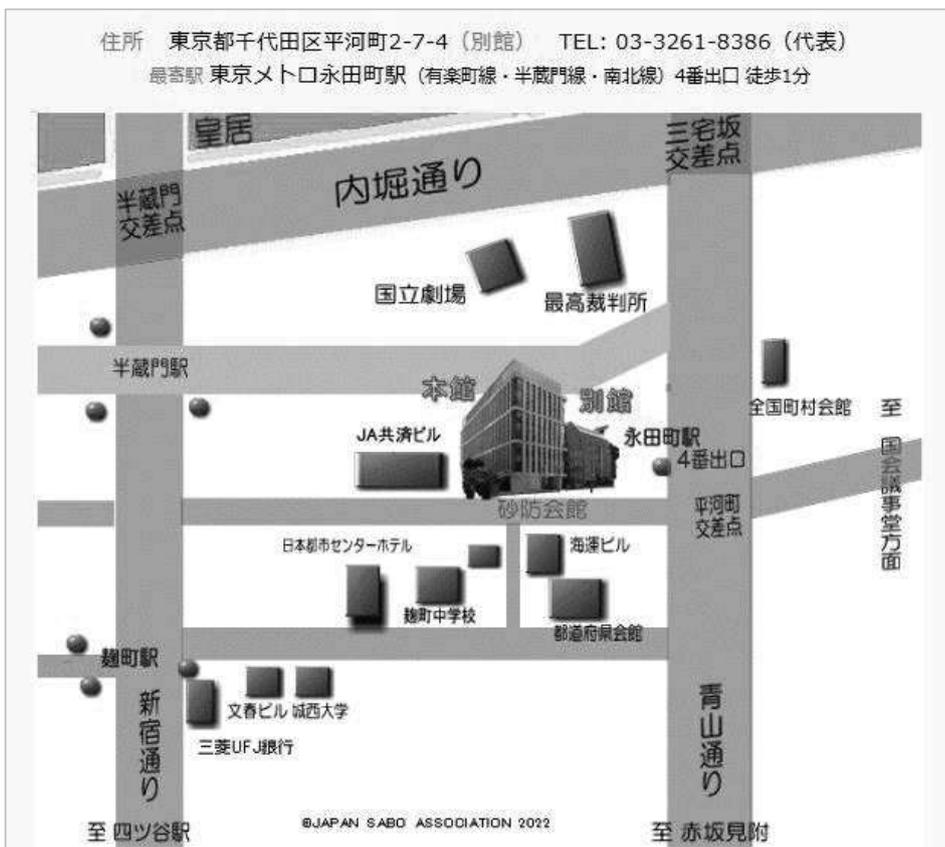
テ ー マ：小児医療のためにできること

～小児臨床薬理学が紡ぐチーム連携～

学術集会URL：<https://www.jsdpt51.org/index.html>



【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つける。ただし、原稿は過去に他誌に発表していないもの、あるいは現在投稿していないものとする。また、編集委員会から執筆依頼をする場合がある。

原著：小児における薬物療法及びその関連領域に関する論文で、独創性・新規性があり、かつ、科学的に価値のある事実あるいは結論を含むもの。

短報：小児における薬物療法及びその関連領域に関する論文で、新規性あるいは重大な結果・見解を早急に公表することを希望するもの。

総説：小児における薬物療法及びその関連領域における特定の主題に対して、今日的な意義の高い知見、研究業績を総括し、体系化もしくは解説したもの。

編集者へのレター：本誌の発表論文などに対して、読者が疑問や意見を表明するもの。

抄録：本学会発表の抄録。

その他：編集委員会が認めた特別寄稿など。

4. 言語

投稿言語は日本語あるいは英語とする。

5. 倫理的配慮

投稿論文の研究は、関連した法規、指針、ガイドラインを遵守して実施すること。人を対象とした研究で倫理的配慮が必要なものは、所属施設の倫理審査委員会などで承認されることが必要である。その場合は、論文に承認番号を記載する。

6. 採否審査

原稿は複数の査読者による審査の上、その意見をもとに編集委員会で検討し、掲載の採否を決定する。掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある。編集委員会の判断で掲載区分の変更を求めることがある。

7. 原稿の投稿

7.1 論文の投稿は電子ファイルで行う。投稿ファイル形式については学会HP、機関誌の記載の指示に従うこと。

7.2 新規の投稿原稿は、E-mailの添付ファイルとして受け付ける。E-mailで投稿が困難な場合は、出力原稿1部及び電子ファイルを保存した電子媒体 (CD-R等) を日本小児臨床薬理学会編集室宛に郵送する。

7.3 原稿送付先・問い合わせ先は日本小児臨床薬理学会編集室である。

E-mail pyakuri-m@kagawa-u.ac.jp

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

日本小児臨床薬理学会編集室

電話：087-891-2171 ファクシミリ：087-891-2172

8. 著者校正

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

9. 掲載料・別刷

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

10. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、本学会に帰属する。

11. 利益相反

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

執筆要項

1. 様式

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

2. 原稿の記載

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

3. 著者の論文作成の役割を記載する。

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

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

4.1 開示すべき利益相反がない場合

[例] 発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

4.2 開示すべき利益相反がある場合：著者名と開示する内容を記載する。

[例] 発表内容に関連し、開示すべき利益相反を以下に示す。

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

5. 文献の記載

- 5.1 文献は本文該当部の右肩に上付きで、引用順に番号を片括弧付きの算用数字で記し、本文最後の文献の項に1件ごとに算用数字で記す。
- 5.2 著者名は6人以下なら全員を記す。7人以上のときには、3名まで記載し、“著者名, 他”, “著者名, et al.”とする。著者と著者の間にはコンマを入れる。外国人著者名の姓と名の間にコンマを入れず、イニシアルには省略記号(ピリオド)をつけない。
- 5.3 雑誌名は和文誌では医学中央雑誌、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); 卷: 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]

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. 選考委員会は受賞論文候補を決定する。
3. 受賞論文は年1編とする。
4. 最終選考は運営委員会で行い、選考結果は総会で報告する。

[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。
4. 本規約改正は、2024年9月9日から実施する。

〈大西記念小児臨床薬理学会賞受賞者一覧〉

- 2007年 20巻 平野 慎也 (大阪府立母子保健医療センター新生児科／臨床試験支援室)
- 2008年 21巻 草川 森士 (国立成育医療センター研究所薬剤治療研究部)
- 2009年 22巻 鈴木 雅美 (東京都立八王子小児病院新生児科)
- 2010年 23巻 該当なし
- 2011年 24巻 櫻井基一郎 (昭和大学小児科学教室)
- 2012年 25巻 三村 由卯 (滋賀医科大学小児科)
- 2013年 26巻 該当なし
- 2014年 27巻 該当なし
- 2015年 28巻 該当なし
- 2016年 29巻 櫻井 俊輔 (昭和大学医学部小児科学講座)
- 2017年 30巻 橋本 直人 (日本薬科大学薬学部臨床薬学教育センター)
- 2018年 31巻 齋藤 順平 (国立成育医療研究センター薬剤部)
- 2019年 32巻 大橋 知佳 (杏林大学医学部附属病院薬剤部)
- 2020年 33巻 野原 史勝 (旭川厚生病院小児科)
- 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

2024年の夏も昨年同様に、高温と台風などによる被害が各地で見られました。新幹線をはじめ交通機関の混乱も、お盆の時期を中心に大きな影響をもたらしました。

日本小児臨床薬理学会雑誌37巻1号を会員の皆様にお届けいたします。本号は2023年9月30日、10月1日に開催された第50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。2編の総説は、特別講演とシンポジウムの内容をまとめて総説として投稿していただきました。投稿のあった14編の原著論文も、その多くは学術集会で発表された内容です。学術集会講演記録のほうに掲載した論文も、大変熱のこもったものになっています。

私の勤務する大学では、薬学生の学部教育の一環で卒業研究を実施しています。一部の学生は卒業研究として、基礎研究ではなく臨床研究を行っています。研究協力施設の薬局や病院のデータをまとめて論文化することを目指し、まずは倫理審査委員会へ提出する研究計画書を作成し、施設と契約を結び、施設の倫理審査、施設の先生方の協力を得て診療情報にアクセスして患者データを収集し、解析してまとめをします。関連する論文も多数読まないといけません。もちろん、薬学生にとっては初めての経験であり、医療現場での問題に接して体験して、臨床実習並みに教育効果があることを感じています。「専門薬剤師」の資格取得にも論文が求められます。「専門医」の資格取得も論文が必要です。ほんの一部の人を除けば、適切な指導なしには論文掲載までは辿り着きません。本誌においては、初めて執筆投稿したであろう論文について、査読者の助言等によりようやく形になった論文も掲載されています。編集委員会として、初めての論文投稿の経験が成功体験になるよう全力で応援しています。多くの関係者の協力のもとで、皆様にとって本学会の学術集会や学会誌での発表が役立つものとなり、多くの人が学術集会や学会誌を利用して欲しいと思います。

ご多忙の中、原稿のご執筆を賜りました諸先生、査読にご協力いただいた先生方、また学術集会関係者、雑誌編集にご協力いただいた方々に感謝いたします。

2024年9月吉日

河田 興

日本小児臨床薬理学会雑誌 第37巻第1号

発行日 2024年10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



抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

新発売

ベイフォータス[®] 筋注 50mg シリンジ
100mg シリンジ

Beyfortus[®] 筋肉内注射用ニルセビマブ (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

「効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報」等については電子添文をご参照ください。

サノフィ株式会社とアストラゼネカ株式会社は、日本国内においてベイフォータス[®]の共同プロモーションを行っています。

製造販売元: **アストラゼネカ株式会社**
大阪市北区大深町3番1号

販売元: **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

【文献請求先及び問い合わせ先】
サノフィワクチンコールセンター
フリーダイヤル0120-870-891

MAT-JP-2400718-1.0-03/2024 2024年5月作成

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





長時間作用型ヒト成長ホルモンアナログ製剤

薬価基準収載

ソグロージャ[®] 皮下注

5mg
10mg
15mg

SOGROYA Subcutaneous Injection 一般名:ソマブンタン(遺伝子組換え)

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文を参照してください。

製造販売元〈資料請求先〉

ノボ ルディस्क ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

JP23SOM00101
(2023年12月作成)

薬価基準収載

血行促進・皮膚保湿剤

ヒルドイド[®] クリーム0.3% ソフト軟膏0.3% ローション0.3% フォーム0.3%

Hirudoid[®]:ヘパリン類似物質 製剤



●効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文を参照ください。

GS1バーコード(『添文ナビ』で電子添文を閲覧できます):



(01)14987213050752

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

製造販売 **maruho** マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22 〒531-0071

(ホームページアドレス)

<https://www.maruho.co.jp/>

(2024.2作成NJ)

健康にアイデアを
meiji

守るとは、挑むこと。

大切なものは、何ですか。

見つめる。支える。寄り添う。誓う。

大切なもののために、できることのすべてを。

私たちMeiji Seika ファルマは、
ワクチンによる予防から抗菌薬による治療まで
幅広いラインアップで、世界の感染症に挑み続けます。
これからも、ずっと。



Meiji Seikaファルマ株式会社