

# 日本小児臨床薬理学会雑誌

第38巻 第1号

令和7年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 38 No.1

2025

巻頭言 ..... 山谷 明正

## 投稿論文

3

### ■ 総説

- OTC 医薬品のオーバードーズ：誰が止めるのか？ ..... 石崎 優子 ..... 3
- DPC データ、診療録データを用いた臨床研究～着想から論文化まで～ ..... 北岡 寛己 ..... 7
- 臨床の疑問を研究へと繋げるために ..... 田野島玲大 ..... 12
- 小児医療のためにできること—臨床現場から考える小児用製剤の課題検討— ..... 山谷 明正 ..... 16

### ■ 原著

- 神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニン（メラトベル<sup>®</sup>）の有効性と安全性の検討  
..... 村社 計寿・他 ..... 24
- 新生児発作において複数の抗てんかん薬を使用した1例 ..... 秋山 直子・他 ..... 30
- 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に罹患した極低出生体重児への  
バルガンシクロビル投与における薬剤師の支援 ..... 東 さやか・他 ..... 36
- 当院新生児病棟における栄養チューブの薬剤通過性に関する調査検討 ..... 濱町友里恵・他 ..... 42
- 極低出生体重児における漢方製剤の使用実態 ..... 田中 優輝・他 ..... 48
- 早産児胆汁うっ滞に対する $\omega$ 3系脂肪製剤内服の使用実態（単施設後方的観察研究）  
..... 山田 大暉・他 ..... 55
- 新生児薬物治療における適応外使用の実態調査 ..... 岩下 智子・他 ..... 62
- Relationship between thiopurines and hypoglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report database  
..... Shunichi Okumura, et al. .... 70
- 保険薬局における薬剤耐性（AMR）対策啓発活動が一般市民へ与えた影響：  
小児薬物療法研究会にて実施した配布企画の効果の検証 ..... 川名三知代・他 ..... 76
- 新生児早発型細菌感染症に対する広域抗菌薬調査  
（単一施設・後方的研究） ..... 巽 道代・他 ..... 83
- 小児患者における嗜好品混合によるレボセチリジン塩酸塩ドライシロップの飲みやすさ探索試験  
..... 十川 友那・他 ..... 88

### ■ 短報

- 漢方薬のペースト法で必要な水分量 ..... 吉川 慧・他 ..... 96
- ノルディトロピン<sup>®</sup>フレックスプロ<sup>®</sup>注 10 mg の流通停止が自己注射の治療に伴う苦痛に与える影響；  
4症例の検討 ..... 古池優美香・他 ..... 101

日児臨薬誌

Jpn J Dev  
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

[巻頭言]

## 第51回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して

2024年11月9日(土)～10日(日)の2日間、東京永田町に所在するシェーンバッハ・サポール(砂防会館 別館)において、第51回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催いたしました。本学術集会では、「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～」をメインテーマとしました。大会長講演でもお話ししましたが、国立成育医療研究センター薬剤部長の任に着いた時に自問自答したことであり、様々な専門家が小児臨床薬理学の旗のもとに集い、改めて小児医療のためにできることを考えるきっかけになればとの思いで本テーマを掲げました。

プログラム委員の皆様には、私からチーム連携を意識して①PK/PD、PM x 関連、②小児治験関連、③臨床研究関連、④小児製剤関連、⑤エコチル調査関連の5つのシンポジウムを検討いただきたいとお願いし、それぞれに意図に叶った素晴らしいシンポジウムを開催していただきました。また、教育講演として、臨床薬理と薬学教育、OTC医薬品のオーバードーズに関するご講演いただき、多くの一般演題、ポスター発表とともに、ご参加いただいた皆様には、満足いただけた内容になったのではないかと自負しております。

一方で、昨今の物価高騰による経済事情から、前年よりも参加費を値上げせざるを得なかったことは、ご参加の皆様のご負担を増やすこととなり、大変遺憾に思っております。運営面においても、当初より認定単位取得の方法に危機感を持っておりましたが、初日に想定を超えた長蛇の列となったことは大きな反省点であり、初日の認定単位取得にお時間がかかってしまったことをこの場をお借りしてお詫び申し上げます。

この第38巻第1号には、第51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ることと思います。学会として、多くの優秀な知見を生み出していくことは使命でもあります。ぜひ自身の持つ疑問を研究という形で昇華させ、学会発表や論文作成という形でご発表いただけることを望みます。

いろいろな困難や不手際もありましたが、ご支援いただいた企業の方々、大会事務局・運営スタッフを務めていただいた国立成育医療研究センター薬剤部の皆様、運営事務局の皆様、プログラム委員の皆様、明治薬科大学薬学生の皆様のご協力・ご支援を得て、2日間で1025名もの方に参加していただくことができました。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。

本学術集会を開催し、改めて学術集会は素晴らしい意見交換の場であることを再認識し、そのような場に参加することが自身を見つめ直すために大変重要であると意を新たにしました。今後も多くの方に本学術集会にご参加いただき、本学会がさらに発展していくことを期待しております。

第51回日本小児臨床薬理学会学術集会

大会長 山谷 明正



[総説]

# OTC医薬品のオーバードーズ：誰が止めるのか？

石崎 優子

関西医科大学総合医療センター

Overdoses of OTC drug: Who's going to stop them?

Yuko Isizaki

Department of Pediatrics, Kansai Medical University Medical Center

## 要旨

近年、若年者におけるOTC医薬品の過剰摂取（オーバードーズ）が大きな問題となっている。全国調査においては、全年代では薬物乱用の症例数は減少しているにもかかわらず、若年者では増加しており、しかも10-20代の乱用薬物としてはOTC医薬品が最多であった。しかし、1) OTC医薬品は医師の処方なしに入手できる；2) OTC医薬品自体は違法薬物ではない；3) SNSを通じた情報が拡散している、といった理由により、オーバードーズを止める画期的な対策は未だ確立されていない。本稿では、既存の調査や診療録調査の結果から、若年者のOTC医薬品のオーバードーズの実態を探る。この問題を止めることができるのは、市中の最前線に立つ薬局薬剤師であり、小児科医と薬剤師、教員など地域の関係者と協力して取り組むことが望ましい。

キーワード：over-the-counter医薬品、オーバードーズ、薬局薬剤師

## はじめに

2023年の第50回日本小児臨床薬理学会学術集会『薬物過剰摂取』のシンポジウムでは、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。薬物依存の研究者（薬剤師）、薬局薬剤師、厚生労働省担当医官の3人のシンポジストによる講演と総合討論を行い、大変な盛況であった。しかしそれからわずか1年の間、過剰摂取はさらに大きな問題となっている。

「過剰摂取」はオーバードーズ（overdose）あるいはその略のODとも呼ばれ、SNS上では薬品名の隠語とODとが飛び交っている。医薬品には「医療用医薬品」「要指導医薬品」「一般用医薬品」があり<sup>1)</sup>、うち「要指導医薬品」と「一般用医薬品」は、鎮痛、感冒、便秘等に

対して、薬剤師などの情報提供を踏まえて購入でき、「カウンター越し（over-the-counter：OTC）」に売買されることから、OTC医薬品とも呼ばれる。このOTC医薬品は近年増加しており、その背景には、軽度な身体の不調には一般用医薬品を利用する「セルフメディケーション」を推進し、医療用医薬品から一般用医薬品への転用を加速する「スイッチOTC」<sup>2)</sup>がある。その一方で、このOTC医薬品のオーバードーズが若年層で増加しており、小・中学生にまで拡がって社会問題となっている。

## 自殺対策白書から

令和6年版自殺対策白書<sup>3)</sup>によると、令和5年度は自殺の総数自体は減少したが20歳未満の年代の自殺死亡率は男性、女性ともに増加しており、とくに令和5（2023）年の女性の10代の自殺死亡率を2010年と比べると著しく上昇していた<sup>4)</sup>。また小中高生の自殺は2011年以降300人を超え、2020年に400人以上、2022年は500人以上で右肩あがりに増加している。そして小中高生の自殺者においては、1年以内に自殺未遂歴があるものが多く、18歳未満におけるその手段の2/3が過剰服薬であった（表1）。このように自殺統計から見ると、オーバードーズは“自殺の前段階”にあると考えられ、子どもの生命を脅かす重篤な課題であるといえよう。

## 2023年のシンポジウム『薬物過剰摂取』

先述のように2023年のシンポジウム『薬物過剰摂取』で筆者は座長として、話題提供を担当した。その際には所属施設である関西医科大学総合医療センター・救命救急センターの2012～2022年の20歳未満の急性薬物中毒患者の診療録調査について紹介した（関西医科大学総合医療センター倫理審査委員会承認。No.2022226）<sup>5)</sup>。なお関西医科大学総合医療センターはIRIS（大阪府自殺未遂者支援センター）の業務を引き受けている。調査

表1 自殺未遂の18歳以下と18歳超のグループの比較<sup>4)</sup>

		18歳以下 (194件) *		18歳超 (1792件)	
女性		146/194	75.3%	1108/1792	61.8%
既遂		14/193	7.3%	217/1770	12.3%
手段**	過量服薬	128/192	66.7%	1028/1789	57.5%
	飛び降り	35/192	18.2%	204/1789	11.4%
	刃物	13/192	6.8%	210/1789	11.7%
	首吊り	10/192	5.2%	204/1789	11.4%
	その他**	14/192	7.3%	245/1789	13.7%
精神科受信歴あり		112/174	64.4%	1141/1530	74.6%
自傷・自殺未遂歴あり		97/148	65.5%	729/1292	56.4%
受診後精神コンサルタントあり		147/193	76.2%	1282/1760	72.8%
新たな支援機関への連携 または何らかの情報提供		127/190	66.8%	1076/1687	63.8%

割合は、不明・欠損を除く有効な回答があった場合に占める割合である。

\*年齢不詳が1件あるため、18歳以下と18歳超の人数の合計は1986件である。

\*\*手段は複数選択項目である。その他とは、その他の手段を少なくとも1つ用いた場合である。

の結果、1) 薬物の種別では、向精神薬19人、OTC医薬品18人、身体症状への投薬（例：アセトアミノフェン）15人で、OTC医薬品と向精神薬はほぼ同数であった；2) OTC医薬品を過剰摂取した18人の年代を見ると、16-19歳12人、11-15歳5人と、小・中学生にもOTC医薬品ODが広がっていた。また救急搬送された患者の受け入れ先として、容易には依存症専門施設につながらないことが問題であった。なぜなら、厚生労働省が推奨する依存症専門施設は、土日祝日の時間外に搬送される救命救急センターから速やかに転入院/予約できるとは限らず、むしろ「できない」ことのほうが多いからである。

### 前回の調査以降の動向—関西医大総合医療センターにおける続報

2023年度のシンポジウムの反響が大きく、その後もOTC医薬品のオーバードーズがメディアで頻繁に取り上げられるようになり、さらにこの間にメディア報道でも自らの診療の現場でも、デキストロメトルファン含有薬の過剰摂取が見られるようになった。そこで前回と同様の方法で、2022年9月1日～2024年4月30日の1年8ヵ月間の20歳未満の急性薬物中毒患者の診療録調査を行った（関西医科大学総合医療センター倫理審査委員会承認、No.2024129）。この1年8ヵ月を通して、関西医科大学総合医療センター・救命救急センターは大阪府の新型コロナウイルス感染症の重症患者を引き受ける中核施設となっており、新型コロナ患者以外の診療は相当に制限されていたが、それでも20歳未満の急性薬物中毒患者数は14人であった。2012～2022年の10年間の43

人と同じ割合で考えると1年8ヵ月では7.2人であるが、実際はその2倍の14人であり、さらに新型コロナ禍による受け入れの制限下の数字であることから、20歳未満の急性薬物中毒患者が増加していると実感した。

この調査の結果では、1) 過剰摂取した薬物の種別では、OTC医薬品7人、向精神薬4人、OTC医薬品+向精神薬3人であった；2) 過剰摂取した14人の年代は16-19歳10人、15歳以下2人であり、性別は男子は1名のみで（向精神薬服用）、ほとんどが女性であった；3) OTC医薬品の薬品内訳は、メジコン<sup>®</sup>せき止め錠5、エスエスブロン錠3、以下ノーシンピュア錠、トラベルミン<sup>®</sup>、新ルル<sup>®</sup>A錠、パブロン錠等が各1であった。このように摂取薬物として、前回の調査にはなかったデキストロメトルファン含有物であるメジコン<sup>®</sup>せき止め錠が最多であった。デキストロメトルファンは従来からある鎮咳薬であり、総合感冒薬にも含有されているが、2021年に単剤のメジコン<sup>®</sup>錠がOTC化されて以降、この薬物が若年層の間で支持を集めている可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。今回の診療録調査でもまさにそのことが裏付けられた結果となった。このように日本各地で同じような医薬品のODが増加している背景にあるのは、SNSを通じた情報の拡散<sup>7)</sup>によることは間違いない。

その他に、前回の調査では摂取薬物は医療用医薬品の向精神薬の場合はそれらのみ、OTC医薬品の場合もそれらだけの印象があったが、今回は医療用医薬品とOTC医薬品を併せて飲む例やアルコールとともに摂取する例もあった。その中には医療用医薬品のメジコン<sup>®</sup>錠もあり、医師が処方する鎮咳薬のODに対する注意も

必要と考えられた。

### デキストロメトルファン<sup>®</sup>のOD

薬物乱用の調査として、「全国の子科医療機関における薬物関連精神疾患の実態調査」が1987年以来、同じ方法でほぼ隔年で実施されている。この調査の最新版である2022年の報告<sup>8)</sup>では、1) 年代別使用経験薬物は10-20代では市販薬は48.2%と最多であった；2) 主たる乱用薬物でも市販薬は10-20代で36.0%と最も高く、初使用薬物とほぼ傾向が一致していた；3) 調査全般の症例数は減少していたが、10代、20代の若い層で症例数が増加していた；4) OTC医薬品の中では従来のコデイン含有群、ブロムワレリル尿素主剤群に加えて、デキストロメトルファン含有群が増加している、といった結果が報告されている。

医療用医薬品のデキストロメトルファンは小児科医が使い慣れた薬物であるが、個人輸入できる海外のデキストロメトルファン<sup>®</sup>のOTC医薬品はピンクの錠剤で「ピンメジ」として人気を集めているという。柑橘系果汁との併用で代謝が阻害されて、急激な血中濃度の上昇により自発呼吸が抑制される可能性がある<sup>9)</sup>、その情報までもがSNS上で拡散されている。それを知った子どもたちが「ピンメジとオレンジジュース」を一緒に飲むという非常に危険な行為をすることも知られている。

また、デキストロメトルファンは大量摂取時にセロトニン症候群を引き起こす可能性がある<sup>10, 11)</sup>。つまりSSRIを服用中の患者では、デキストロメトルファン<sup>®</sup>の過剰摂取によりセロトニン症候群の危険性があるといえる。SSRIは、うつや強迫などに対して市中でもしばしば処方される薬物であることを考えると、デキストロメトルファン<sup>®</sup>のODは非常に危険であるといえよう。

### OTC医薬品のODにまつわるその他の課題

2つの診療録調査からわかったその他の課題として、「年少者のOTC医薬品のODの原因・動機は現実逃避・希死念慮に限らず、危険性は薬物中毒だけには限らない」点が挙げられる。具体的には、以下のような症例がある。

- \* 「興味で服用」 「メジ (コン) 飲んだら幻覚見れるっていうなら、やってみよう」と服用した。
  - \* 「性被害」 SNSで「一緒にODしよう」と見知らぬ男性に誘われ、繁華街で服用後、意識を失い性被害にあった。
  - \* 「発達の偏り・遅れによる誤解」 SNSの情報で「総合感冒薬を飲むとハイになれるがアセトアミノフェンの過剰摂取は危険」と書かれた内容を、「アセトアミノフェンを多量に飲んだら気持ちよくなる」と取り違えて、頭痛薬のカロナール<sup>®</sup>錠20錠服用した。
- これらの症例の経験から、ODする理由を自殺企図と考

えて「自殺予防」の観点から対策をするだけではODを防止できないといえよう。犯罪 (性犯罪) 予防という意味では警察、ネットとの付き合い方の教育という意味では学校など、子どもをとりまく他機関と連携をしつつ対処する必要がある。この点において、学術団体である日本小児臨床薬理学会が協力を呼びかけることが有意義であろう。

### オーバードーズを誰が止めるのか

急激に増加しているOTC医薬品のODの背景にあるものを3点にまとめた (表2)。まず、「①SNSによる情報の拡散」である。試しに手元のPCや携帯電話で「ODレポ」と打ち込んでみていただきたい。薬物の情報からODしたレポートが延々と続く。「今からODします」というODの実況中継すら行われていることを大人は知っているだろうか。次に「②自己治療的としてのOD」<sup>6)</sup>がある。精神医学的に見ると、「死にたくなったらODする、けれどもODしているから死なない」という。この点ではリストカットに似ているが、リストカットは目でみて確認して留めることができるが、ODは服薬した薬物の身体への作用が見えず、重篤な結果をもたらす<sup>6)</sup>点で、リストカットより重篤である。さらに「③合法性/入手アクセスの高さ」がある。OTC医薬品は、違法薬物ではなく、ドラッグストアやネットでも購入できる。しかも子どもでも購入できるような価格帯で販売されている。たとえ購入は1箱に限るとしても、往々にして近隣にドラッグストアは複数あり、数軒廻ればODできる量を手に入れる。

では誰が止めるのか/止められるのか。OTC医薬品は医師の処方箋が不要であるため、薬物の入手にかかわる唯一の専門職はドラッグストアの薬局薬剤師である<sup>12, 13)</sup>。地域のドラッグストアで、「あの子は昨日も来た」等、患者の頻回購入に気がつけば過剰摂取の発見につながることもあろう。嶋根ら<sup>12)</sup>はドラッグストアの薬剤師をゲートキーパーとして養成することで、市販薬の乱用・依存を少しでも減らせる可能性があるとして述べているが、頼りの綱は薬局薬剤師であるというのは共通の意見であろう。とりわけ、20歳未満では規制が厳しいインター

表2 OTC医薬品乱用拡大の背景

① SNSによる情報の拡散	誰もが実感
② 自己治療的としてのOD	死にたくなったらODする、けれどもODしているから死なない。
③ 合法性/入手アクセスの高さ	違法ではなく誰でも買える。ネットでも買える。

ネットの購入は難しいことから、店頭での購入が多く、販売者としての薬剤師の役割も大きい<sup>13)</sup>。

そしてさらに薬剤師の活動として、学校薬剤師のかかわりも期待される。日本薬剤師会が行う年1回の全国学校保健調査<sup>14)</sup>によると、全国の学校薬剤師の86.6%が薬局関係者(薬局(開設者)32.5%,薬局(勤務者)54.1%)である。本学会の2023年度のシンポジウムの発表<sup>15)</sup>のように学校薬剤師が薬物依存の予防を学校現場にもたらしすことにより、学校での予防活動が可能となるであろう。

### オーバードーズしてきた子どもに小児科医、薬剤師は何ができるのか

最後に、OTC医薬品のODで搬送されてきた子どもに対して、私たちに何ができるのかを考えてみたい。しばしば、「依存は孤独の病」といわれるが、そうであるならば、私たちにできるのは子どもを「孤立させない」こと、「ともにいる」ことになろう。私たちが本業の傍ら、無理のない範囲で話を聞くことにより、ODを思いとどまることもあるであろうし、深い精神病理ではなく、思春期の一過性の問題であれば、寄り添うことで乗り越えていくこともある。

逆に非専門家には対応が難しいケースとしては、背景にトラウマ、虐待や愛着障害があるような場合がある。このような症例に深くかかわりたい場合には、専門的な研修を受けることをお勧めしたい。また発達の偏りがある場合には、「ODしたくなった時にどうするか(代替の方法)を考えておく」ことも効果がある。そして「ODしたくなったら、先生に教えてね」と伝えた場合には、子どもがそれを教えてくれたら、「教えてくれてありがとう」と申し添えることも大切である。

子どものOTC医薬品のODに対し、薬局薬剤師はフロントラインに立つゲートキーパーであるとともに、小児科医とともに、子どもの言葉の聞き役・並走役となっていきたい。そして日本小児臨床薬理学会には、学術団体として関連各所へ働きかけることが望まれる。

### 謝 辞

関西医科大学総合医療センター・救命救急センターにおける診療録調査と患者の実態について貴重なご意見を賜りました関西医科大学総合医療センター・救急医学科教授 中森靖先生に深謝申し上げます。

### 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

### 文 献

1) 厚生労働省. 医薬品販売制度の変遷. [https://www.

mhlw.go.jp/content/11121000/001061773.pdf (accessed 2025-06-11)]

- 2) 厚生労働省. スイッチOTC医薬品の候補となる成分の要望募集について. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000127534.html (accessed 2025-01-08)]
- 3) 厚生労働省. 令和6年版自殺対策白書. [https://www.mhlw.go.jp/content/2024-1-1-01.pdf (accessed 2025-01-08)]
- 4) 厚生労働省. 令和6年版自殺対策白書. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi\_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/jisatsuhakusyo2024.html (accessed 2025-01-08)]
- 5) 石崎優子, 山谷明正. 薬物過量摂取 シンポジウムのねらい. 日小児臨床薬理会誌 2024 ; 37 : 145.
- 6) 松本俊彦. 十代における市販薬乱用・依存 ~事象と自殺のあいだ. 小児の精と神 2024 ; 64 : 21-28.
- 7) 嶋根卓也. 薬物使用 - 市販薬の過量服用 (オーバードーズ). 小児内科 2024 ; 56 : 1409-1412.
- 8) 松本俊彦, 宇佐美貴士, 船田大輔, 他. 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 分担研究報告書 全国の子小児科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査. [https://www.ncnp.go.jp/nimh/yakubutsu/report/pdf/J\_NMHS\_2022.pdf (accessed 2025-01-08)]
- 9) 高野良彦, 渡辺晋太郎. 咳止め剤デキストロトルファン(メジコン<sup>®</sup>) 過剰服用問題とその防止策. 薬のチェック 2024 ; 113 : 57-59.
- 10) Omoto N, Kanzawa Y, Ishimaru N, Kinami S. Serotonin syndrome after an overdose of over-the counter medicine containing dextromethorphan. J Gen Fam Med 2021 ; 23 : 38-40.
- 11) Monte AA, Chuang R, Bodmer M. Dextromethorphan, chlorphenamine and serotonin toxicity: case report and systematic literature review. Br J Clin Pharmacol 2010 ; 70 : 794-798.
- 12) 嶋根卓也. 依存症治療における薬剤師の役割: 医薬品の乱用・依存を例として. 日アルコール関連問題会誌 2023 ; 24 : 15-19.
- 13) 廣瀬正幸, 平川昭彦, 丹羽若菜, 他. 若年者の一般医薬品による急性薬物中毒の現状. YAKUGAKU ZASSHI 2021 ; 141 : 1389-1392.
- 14) 日本薬剤師会. 2021年度全国学校保健調査集計結果報告. [https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/activities/activity/2021\_report.pdf (accessed 2025-01-08)]
- 15) 諸美弥子. まちの薬局薬剤師が行う「くすりの適正使用」活動. 日小児臨床薬理会誌 2024 ; 37 : 147.

[総説]

# DPCデータ，診療録データを用いた臨床研究 ～着想から論文まで～

北岡 寛己

東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻発達発育学

Clinical research using diagnosis procedure combination database and medical records:  
From conception to publication

Hiroki Kitaoka

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

## 要旨

臨床研究を始める際，初めて取り組むのは観察研究であることがほとんどである。しかし，後方視的観察研究では入手できるデータに限りがある。リアルワールドデータを用いた研究では大きなサンプル数を確保することが可能であり，臨床疑問と研究デザインがうまくマッチすると質のよい研究結果を導くことができる。データベース研究は大きなサンプル数を確保できる反面，交絡への対処が必須であり，傾向スコア解析などの統計解析手法を用いて交絡の調整を行うことも多い。比較研究以外に，データベース研究では臨床データを記述する「記述研究」が威力を発揮することもある。同様の手法は診療録を用いた研究にも適用可能である。本稿では診療録やDPCデータベースを用いた後方視的な臨床研究について，筆者の経験を交えながら概説する。

キーワード：臨床研究・疫学研究，ビッグデータ，傾向スコア，小児科，新生児

## はじめに

臨床研究を始める際，まず，後方視的観察研究に取り組むことがほとんどである。しかし，後方視的観察研究では入手可能なデータに限りがあり，とくに単施設の研究ではサンプル数が少なく，交絡の調整に難渋することも多い。リアルワールドデータを用いた研究では大きなサンプル数を確保することが可能であり，臨床疑問と研究デザインがうまくマッチすると質のよい研究結果を導くことができる。研究にかかるコストも前向き研究に比べると小さいため，近年リアルワールドデータを用いた多くの研究が出版されるようになった。筆者は東京大

学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室との共同研究として，リアルワールドデータであるDPCデータを用いた新生児領域の臨床研究を行ってきた。本稿ではDPCデータを用いた研究とそこから着想を得たカルテレビューによる研究まで，筆者の経験を交えて報告する。

## DPCデータベース

近年，世界各国で大規模データベースを使用した臨床研究は活発化しており，本邦でもさまざまな大規模データベースを用いた臨床研究が多く報告されるようになった。そのうち，DPCデータベースは診療報酬請求に使用される日本全国の急性期入院のビッグデータであり，全大学病院を含む国内1,200以上の病院より年800万人以上の入院データを収集している<sup>1,2)</sup>。本データベースはNICUを有する病院の約9割をカバーしており，新生児医学領域においても国内のNICU入院児の大多数を含めた研究を行うことができる<sup>3)</sup>。本データベースには，患者の性別，在胎週数，出生体重，診断病名，入院時併存疾患，入院後の合併症などの情報が含まれている。診断および合併症は，日本語のテキストデータおよび国際疾病分類第10版（ICD-10）コードを用いて記録されており，原本の日本語コードと紐づけられている。また，他院からの搬送による入院もしくは院内出生，入院期間，退院時転帰，入院医療費に関する情報も存在する。DPCデータに含まれる，診断，処置の精度についてはこれまでいくつかのvalidation研究が行われており，高い精度であることが報告されている<sup>4,6)</sup>。

## データベース研究における交絡と傾向スコアマッチング

データベース研究は後方視的研究であるため、比較研究を行う際には交絡調整が必須である。研究の対象となる患者の背景因子の中で、治療とアウトカムの双方に影響を及ぼす因子を交絡因子と呼ぶ(図1)<sup>7)</sup>。例えば、軽症例に投薬治療、重症例に手術が行われるような傾向がある疾患の場合、単純比較すると投薬治療の成績が見かけ上よく見えてしまうことになる。そのため、データベース研究において可能な限り正しい結果を導くためには、交絡の調整を行う必要がある。

交絡調整を行う解析手法として、ロジスティック回帰や重回帰分析といった多変量解析がよく用いられる。近年、データベース研究の交絡調整にしばしば用いられている手法が、傾向スコアマッチング解析である。この解析では治療を受ける確率 $p$ (傾向スコア)を背景因子 $X_n$ を独立変数とするロジスティック回帰により求める<sup>7)</sup>(図2)。この確率 $p$ が等しい場合、背景因子はおおむね近いものとみなすことができる。比較する2群から同程度の傾向スコアをもつペアを選択してマッチングしたうえでアウトカムを比較することで、投入した共変量を調整した結果を導くことができる。非統計専門家にとって、傾向スコア解析を使用する際に知っておくとよい要点を記す(表1)。まず、傾向スコアを計算する際の独立変

数には入手できる全ての背景因子を投入する。ロジスティック回帰や重回帰分析では投入できる変数の数はアウトカムの発生数に依存するが、傾向スコア解析では制限がないことが利点である。ただし、「介入後」に発生する変数を調整することは不適切であるため、介入後に発生する変数を投入しないよう気を付ける。また、患者背景が2群で著しく異なる場合は傾向スコアが同程度のペアを選定することが難しく、マッチングが適切に行えない。そのため対象集団は2群である程度、患者背景に重なりがある集団を選択する必要がある。最後に、質のよいランダム化比較試験では未測定の交絡を調整できるが、傾向スコアマッチングでは未測定の交絡は調整できないことに注意すべきである。とくに、重要な交絡因子が測定できていない場合には結果に大きな影響を及ぼすため、交絡因子が適切に選定できているかは各研究で慎重に検討すべきである。実際にこのような解析を用いる際には、必ず解析手法に習熟した専門家の協力を仰ぐことが望ましい。

## DPCデータを用いた傾向スコアマッチングによる比較研究の実例

筆者は動脈管開存症(PDA)術後の患児に対するミルリノン投与は有効か?というクリニカルクエスチョンを立て、DPCデータを用いた研究を行った<sup>8)</sup>。PDAは早産児における代表的な心血管疾患のひとつである。本疾患では大動脈と肺動脈の短絡の残存により肺血流が増加し、死亡や慢性肺疾患、壊死性腸炎といった合併症を引き起こす<sup>9)</sup>。治療として動脈管閉鎖術が行われるが、手術による動脈管閉鎖により急激な循環動態の変化が起きることでPost-ligation cardiac syndromeと呼ばれる循環不全を呈することがある<sup>10)</sup>。これを予防するためにミルリノンが投与されるが<sup>11)</sup>、これまでその効果に関する研究は不十分であった。そこで筆者らはP:PDA手術を受けた患者、E:術後にミルリノンを投与した患者、C:術後にミルリノンを投与しなかった患者、O:死亡や合併症などの在院中アウトカム、とするPECOを立て研究を行った。

本研究ではNICUでPDA閉鎖術が施行された3,820人の患者が対象となり、術翌日のミルリノン使用によりミルリノン群(n=428)と非ミルリノン群(n=3,392)に分けられた。これらの患者背景を1:4傾向スコアマッ

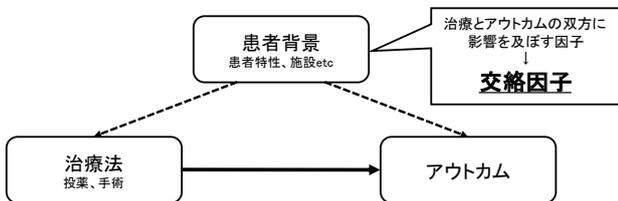


図1 交絡因子の概念図  
背景因子のうち、治療とアウトカムの双方に影響を及ぼす因子を交絡因子と呼ぶ。

$$\log \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}}$$

\* $\beta_0$ は切片、 $\beta_n$ は係数

図2 傾向スコアの計算式

表1 傾向スコアマッチング法の利点と欠点

利点	欠点
測定した交絡を調整した比較研究結果を得られる 比較的解析が簡便である 解析に使用できる共変量の数に制限がない	未測定の交絡(未知の因子)は調整できない 解析に使用できるサンプル数が減少する 患者背景が大きく異なる場合マッチングできない

表2 超早産児の動脈管閉鎖術後のミルリノン投与研究における、全患者と1:4傾向スコアマッチング後の患者背景 (抜粋)

	全患者			1:4 傾向スコアマッチング後患者		
	ミルリノン n=428	非ミルリノン n=3,392	ASD* (%)	ミルリノン n=425	非ミルリノン n=1,698	ASD* (%)
<b>患者背景</b>						
男児	198 (46)	1,571 (46)	0.1	196 (46)	799 (47)	1.9
週数, 週						
<28	224 (52)	2,209 (65)	26.2	224 (53)	933 (55)	4.5
28-31	46 (11)	404 (12)	3.7	46 (11)	193 (11)	1.7
32-36	61 (14)	263 (7.8)	20.9	59 (14)	198 (12)	6.7
≥37	73 (17)	309 (9.1)	23.7	72 (17)	291 (17)	0.5
出生体重, g						
<1,000	239 (56)	2,341 (69)	27.5	239 (56)	998 (59)	5.1
1,000-1,499	55 (13)	454 (13)	1.6	55 (13)	212 (12)	1.4
1,500-2,499	78 (18)	359 (11)	21.9	76 (18)	278 (16)	4.0
≥2,500	52 (12)	214 (6.3)	20.3	51 (12)	195 (11)	1.6
<b>治療背景</b>						
術前薬剤使用						
COX 阻害薬	244 (57)	2,407 (71)	29.4	244 (57)	955 (56)	2.4
カテコラミン	243 (57)	2,085 (61)	9.6	241 (57)	912 (54)	6.0
アドレナリン	20 (4.7)	80 (2.4)	12.6	19 (4.5)	63 (3.7)	3.8
ミルリノン	52 (12)	74 (2.2)	39.4	49 (12)	210 (12)	2.6
抗菌薬	290 (68)	2,470 (73)	11.1	287 (68)	1,136 (67)	1.3
術前輸血使用						
赤血球	247 (58)	1,893 (56)	3.8	245 (58)	986 (58)	0.9
血小板	49 (25)	377 (24)	1.7	49 (12)	178 (11)	3.3
新鮮凍結血漿	110 (26)	910 (27)	2.6	109 (26)	415 (24)	2.8
術前処置						
気管内サーファクタント	214 (50)	2,038 (60)	20.4	214 (50)	899 (53)	5.2
挿管	357 (83)	2,970 (88)	11.8	355 (84)	1,398 (82)	3.2
臨床研修指定病院	395 (92)	3,167 (93)	4.2	393 (92)	1,594 (94)	5.6
総合周産期センター	421 (98)	3,344 (99)	1.8	418 (98)	1,673 (99)	1.4
施設症例数						
<4	168 (39)	1,068 (31)	16.3	166 (39)	619 (36)	5.4
4-6	105 (25)	1,182 (35)	22.7	105 (25)	412 (24)	1.0
>6	155 (36)	1,142 (34)	5.3	154 (36)	667 (39)	6.3
年度						
2010-2015	207 (48)	1,937 (57)	17.6	206 (48)	846 (50)	2.7
2016-2021	221 (52)	1,455 (43)	17.6	219 (52)	852 (50)	2.7

ASD, Absolute standardized difference; COX, Cyclooxygenase.

\*ASD (絶対標準化差) <10%で2群間のバランスが取れていると評価した。本研究では調整前にASD >10%であった変数はマッチング後に全てASD <10%となっており、マッチングにより背景因子が調整できていると判断した。

チングにより調整した (表2)。本研究では絶対標準化差 (ASD) によりマッチング後の群間差を評価した。ASD <10%であれば両群のバランスが取れているものと評価し、ASDが基準を超える項目がないことを確認した。その結果、在院死亡や慢性肺疾患、脳室内出血、壊死性腸炎などの合併症などのアウトカムに有意差がないことを示した (表3)。本研究の結果から、PDA術後のミルリノンの一律投与の有益性は明らかでなく、今後適切な投与対象を検討していく必要性を示した。

### DPCデータやカルテレレビューを用いた記述研究

ここまで、大規模データベースにおける多数のサンプルを用い、傾向スコアマッチングにより交絡を調整した結果を導けることを示した。しかし、高度な解析を行わなければ必ずしも論文が受理されないわけではない。とくに小児医療における臨床研究では、小児特有の病態、疾

患、適応外使用などの既報が少ないテーマが研究の対象となることが多い。このようなテーマの研究を実際に行うと、サンプル数が少なく、比較対象の設定の難しさを痛感したり、交絡の調整に難渋したりすることも多い。このようなケースでは得られたデータを素直に示す、「記述研究」の枠組みが大きな力を発揮することがある (表4)。

記述研究は治療実態を述べる研究であるため、サンプル数が少なくとも実施可能であり、とくにサンプル数が多いデータベース研究では効果的に行うことができる。また、比較研究では論文中に記述できる変数が限られることが多いが、記述研究では興味のある変数を全て記述することができる。解析手法が複雑となりやすい比較研究と比べ、記述研究ではカイ2乗検定などの基礎的な解析手法のみで研究を行うことができる。また、記述研究によって得られた情報は診療においても重要な基礎情報となる。以上のように治療の効果は比較できないものの、記述研

表3 超早産児の動脈管閉鎖術後のミルリノン投与研究における、1:4傾向スコアマッチング後患者のアウトカム比較

	1:4 傾向スコアマッチング後患者		P-value
	ミルリノン n=425	非ミルリノン n=1,698	
在院中合併症			
慢性肺疾患	187 (44)	690 (41)	0.31
脳室内出血	33 (7.8)	154 (9.1)	0.40
壊死性腸炎	36 (8.5)	151 (8.9)	0.78
未熟児網膜症	91 (21)	367 (22)	0.93
在院死亡	30 (7.1)	97 (5.7)	0.30
術後ステロイド使用	217 (51)	846 (50)	0.65
術後輸血使用	205 (48)	769 (45)	0.28
自宅退院	293 (69)	1,205 (71)	0.41
在宅呼吸デバイス使用	65 (15)	288 (17)	0.41
	中央値 IQR	中央値 IQR	
入院期間, 日	113 (41-154)	102 (32-146)	0.071
総入院費用, 万円	859 (380-1,193)	820 (353-1,141)	0.15

IQR, 四分位範囲

表4 記述研究の利点と欠点

利点	欠点
基礎的データとして有用である	結果から因果関係の議論はできない
収集した全ての変数を記述できる	一般化が困難
解析に使用するサンプル数が減少しない	類似テーマに関する既報がある場合、新規性が見つけづらい

究によって得られる情報は価値が高いものになりうる。

筆者はDPCデータを用いて、新生児播種性血管内凝固 (DIC) の実態を把握する記述研究を実施した<sup>12)</sup>。新生児DICを発症した患児はしばしば重篤な合併症を伴い、死亡率も高いが、その臨床経過についての報告は限られていた。そこで、本邦NICUにおける新生児DIC治療の実態を把握することが、今後の比較研究のためにも重要であると研究の着想を得た。本研究ではDPCデータベースより、2010年7月から2020年3月の間にNICUに入院した新生児DIC患者を抽出した。その結果5,533人が同定され、新生児DICの重要なリスク因子である新生児仮死の有無により新生児仮死群 (n=2,911) と新生児仮死なし群 (n=2,622) に分類した。分類した2群において、患者背景、治療、予後を記述し、仮死の重症度に応じたサブグループ解析も実施した。

その結果、新生児仮死群では、新生児仮死なし群に比べて在胎週数や出生体重が有意に短かった (P<0.001)。その反面、新生児仮死なし群では心疾患や消化器疾患といった手術を要する併存症をもつ割合が多かった。DICの治療としては、アンチトロンビン製剤が最も多く使用され (40%)、新生児仮死群では、アンチトロンビン製剤 (43% vs. 38%)、遺伝子組換えヒト可溶性トロンボモジュリン (28% vs. 20%)、新鮮凍結血漿輸血 (68%

vs. 51%) の使用が多かった。さらに、新生児仮死群では、在院死亡 (17% vs. 10%)、頭蓋内/副腎出血 (11% vs. 6.8%)、入院医療費 (中央値410万円 vs. 340万円) も有意に高かった。新生児仮死群を重症度により分類したサブグループ解析では重症新生児仮死群では軽症新生児仮死群に比べて、遺伝子組換えトロンボモジュリンの使用率 (30% vs. 24%)、院内死亡率 (19% vs. 11%)、入院医療費 (420万円 vs. 400万円) が有意に高かった。以上より、本研究では仮死を伴う新生児DIC症例では、複数のDIC治療が施行される傾向がある一方で、転帰が不良であることが明らかとなった。また、仮死の重症度も治療や予後に影響を及ぼすことが示唆された。

同様の記述研究の枠組みはデータベース研究のみならず、単施設の研究でも採用可能である。筆者は18トリソミーの患児の聴力予後に関する記述研究を単施設のカルテレビューにより行った<sup>13)</sup>。本研究では単施設のNICUに入院した18トリソミーの患児30人を対象とし、自動聴性脳幹反応検査 (AABR) 施行の有無、聴力障害があった患者のフォローアップ経過について記述した。その結果、30人中16人に対してAABRが行われ、そのうち12人がreferの結果であることがわかった。さらに、AABRがreferとなった患者の聴力フォローアップが適切に行われていない症例が多いことを記述し、18トリソミーの患

者における聴力フォローアップの必要性を説いた。このように、得られたデータを素直に解釈、提示する記述研究は小規模な研究でも行うことができ、比較研究の立案が困難な際に採用してみるとよいかもしれない。ただし、カルテレビューを用いた研究では概してサンプル数が少なくなり、収集すべき共変量が十分に入手できないことも多い。また、単施設研究では患者背景に偏りが生じやすいなど、得られた結果の一般化可能性が低いという問題点もある。そのため、単施設のカルテレビューによる研究で得られた結果のエビデンスレベルは決して高いものではなく、その研究をきっかけに大規模なデータベースを用いた研究や前向き研究を行うことでより質の高いエビデンスを構築していくことが理想であり、肝要である。

### 終わりに

本稿ではDPCデータを用いた臨床研究について概説し、傾向スコアマッチングを用いた研究について実例を交えて示した。また、異なる型の研究として記述研究を紹介し、データベース研究のみならず、カルテレビュー研究においても論文化できた例を示した。本稿が今後臨床研究に取り組もうと考えている読者の一助となれば幸いである。

### 謝 辞

共同研究でご指導頂いております、東京大学臨床疫学・経済学 康永秀生教授、松居宏樹先生、小西孝明先生、教室の先生方に深謝申し上げます。また、平素よりご指導頂いております、東京大学小児科 加藤元博教授、東京大学医学部附属病院 小児・新生児集中治療部 高橋尚人教授に深謝申し上げます。

### 著者役割

北岡寛己は本稿の着想と企画、データの取得、分析、解析に貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。

### 利益相反

本論文の内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Yasunaga H. Updated information on the Diagnosis Procedure Combination data. *Ann Clin Epidemiol* 2024 ; 6 : 106-110.
- 2) Yasunaga H. Real World Data in Japan: Chapter II The Diagnosis Procedure Combination Database. *Ann Clin Epidemiol* 2019 ; 1 : 76-79.
- 3) Konishi T, Fujiogi M, Shigemi D, et al. Surgical and obstetric outcomes of breast cancer surgery during pregnancy: a nationwide database study in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2022 ; 195 : 289-299.
- 4) Konishi T, Yoshimoto T, Fujiogi M, et al. Validity of operative information in Japanese administrative data: a chart review-based analysis of 1221 cases at a single institution. *Surg Today* 2022 ; 52 : 1484-1490.
- 5) Ono S, Ishimaru M, Ida Y, et al. Validity of diagnoses and procedures in Japanese dental claims data. *BMC Health Serv Res* 2021 ; 21 : 1116.
- 6) Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol* 2017 ; 27 : 476-482.
- 7) Yasunaga H. Introduction to Applied Statistics—Chapter 1 Propensity Score Analysis. *Ann Clin Epidemiol* 2020 ; 2 : 33-37.
- 8) Kitaoka H, Konishi T, Shitara Y, et al. Effects of Milrinone on Neonates after Patent Ductus Arteriosus Ligation: A Retrospective Nationwide Database Study. *Neonatology* 2023 ; 120 : 751-759.
- 9) Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2020 ; 146 : 351-365.
- 10) Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in Myocardial Function and Hemodynamics after Ligation of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *J Pediatr* 2007 ; 150 : 597-602.
- 11) Sehgal A, Francis JV, Lewis AI. Use of milrinone in the management of haemodynamic instability following duct ligation. *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 115-119.
- 12) Kitaoka H, Konishi T, Shitara Y, et al. Treatments and outcomes of neonatal disseminated intravascular coagulation with and without neonatal asphyxia: A retrospective study using nationwide data in Japan. *Pediatr Neonatol* 2024 ; 65 : 117-122.
- 13) Kitaoka H, Shitara Y, Ito A, Kashima K, Kato M, Takahashi N. Recognizing the importance of adequate follow-up for hearing impairment in trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2024 ; 194 : e63506.

[総説]

# 臨床の疑問を研究へと繋げるために

田野島玲大

横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻  
附属病院次世代臨床研究センター

## From clinical question to research

Reo Tanoshima

Department of Health Data Science, Graduate School of Data Science, YCU Center for Novel and Exploratory Clinical Trials Yokohama City University, Yokohama, Japan

### 緒言

「この薬、別の疾患にも効くかな？」  
「この薬、添付文書の量だと新生児には足りない気がする...」

など、日常行われている業務についてふと疑問に思うことは、臨床業務に従事する医師・薬剤師をはじめとした医療従事者なら誰でも一度はあるであろう。この疑問が、臨床研究を行うための初めのステップである。この臨床疑問 (clinical question : CQ) は、臨床現場で働く研究者が抱くことのできる非常に重要なものであるが、CQのままでは研究は可能とならない。そのため、CQを実現可能な研究疑問 (research question : RQ) へと構造化する過程が重要である。本稿では、臨床研究を始めようとしているがどこから始めていいかわからない、主に初学者を対象に、臨床研究立案の初めのステップと実現可能な研究に繋げるための方法を概説する。

### なぜ研究を行うのか？

研究の立案について考える前に、なぜ研究を行うのか、その理由・意義について考えてみたい。この問いに答えることは容易ではなく、その答えは単一ではないが、ここでは研究を行う意義として「真理の探究」と「課題の解決」の2つを挙げたい。「真理の探究」とは、普遍的な法則を発見することを目的としており、万有引力の法則や数学の定理を解く、などはこれにあたる。一方、「課題の解決」は社会や医療上の課題に対し、それに対する解決方法を見つけることを指す。例えば貧困に対する解決方法や、治療法がない疾患の新規治療法の開発などがこれにあたる。これら「真理の探究」と「課題の解決」は完全に2つに分けられるわけではなく、重複する部分も存在する (図1)。臨床研究の多くは後者「課題の解決」

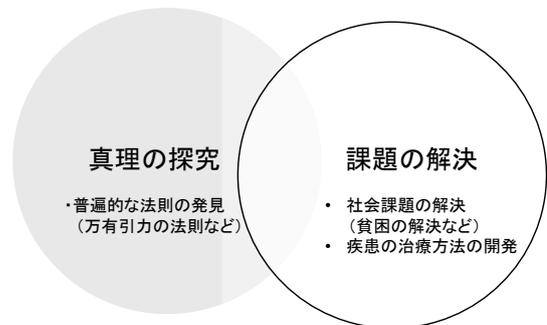
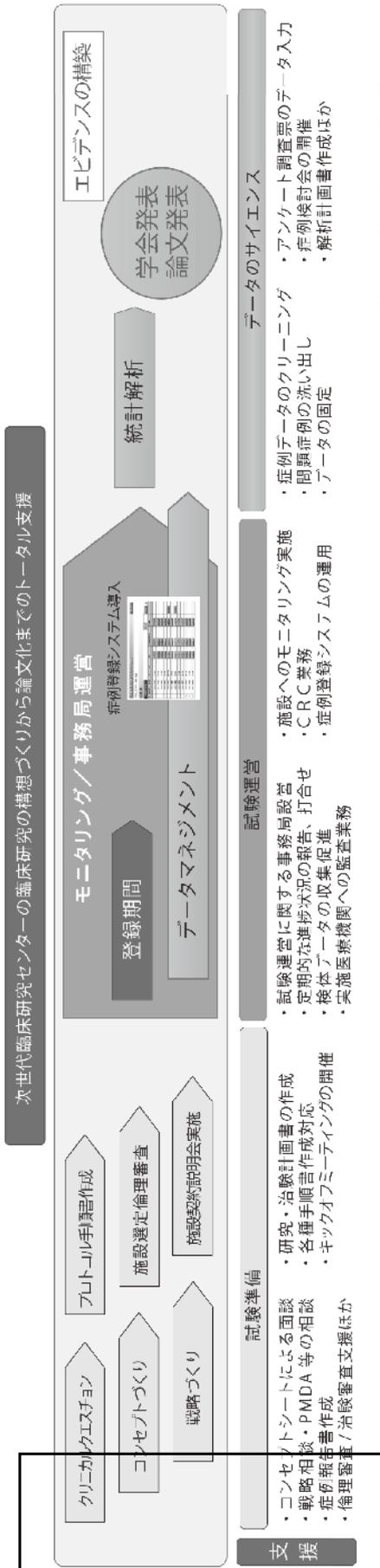


図1 研究を行う理由  
(川堀真人先生(北海道大学脳神経外科)のスライドを参考に作成)

を目指していると考えられる。そのため、臨床研究を行う研究者は、自分がどのような課題を解決したいのかを明確にしたうえで研究の立案・実施をする必要がある。福原は臨床研究の原点は医療者の「心」にあると述べている<sup>1)</sup>。共感する「心」、疑問を感じる「心」、悩む「心」、疑問や問題を解決する「心」、これらが臨床研究の出発点であると論じている<sup>1)</sup>。

### 臨床研究の流れ

図2は、筆者が所属する横浜市立大学附属病院次世代臨床研究センターの支援内容をフローチャートにしたものである<sup>2)</sup>。この図の内容は臨床研究の立案から実施、学会発表・論文化までの流れを示している。臨床研究全体の流れの中で、研究の立案は初めのごく一部 (枠内) であるが、科学的に価値の高い研究を行うためには、適切な研究立案が非常に重要である。



©横浜市立大学附属病院次世代臨床研究センター

図2 横浜市立大学附属病院次世代臨床研究センターの支援フロー

## 臨床研究立案の最初のステップ

臨床研究立案は

1. CQ (clinical question : 臨床疑問) をたてる
  2. CQをRQ (research question : 研究疑問) に落とし込む (PICO/PECOを用いて構造化)
  3. FINER (FIRM2NESS) を用いて科学的, 倫理的に評価し, 実現可能かを評価する
- の3つのステップを経る. ここからは, この3つのステップに沿って解説する.

### 1. CQをたてる

CQは, clinical question (日本語では臨床疑問) の略で, 冒頭で提示した例のように, 臨床現場で生じた, 解決したい疑問を指す. CQは, 多くの場合非常に漠然としており, そのまま研究計画として実現できることはほぼない. CQに答えるための研究は大きく①病気や診療の実態を調べる研究, ②診断方法を評価する研究, ③要因とアウトカムとの関係を調べる研究, ④治療・予防法の効果を調べる研究, の4つの種類に分けられる<sup>1)</sup>. 自身がたてたCQを解明するためにはこの4つのどれが適切かを考え, 整理することで, その後RQに落とし込むために役立つ.

ここで, 1つ例を提示して考えてみたい. 白血病は小児に最も多い悪性疾患であるが, ある新規薬剤Aが成人の白血病に効果があるという報告を読んだ医師が「この薬って子どもの急性リンパ性白血病にも効くのかなあ...」という疑問を生じたとする. このCQは上記の4つのCQのうち④治療・予防法の効果を調べる研究に該当する.

### 2. CQをRQに落とし込む (PICO/PECOを用いて構造化)

CQを具体的なRQへと構造化するステップである. 「この薬って子どもの急性リンパ性白血病にも効くのかなあ...」というCQをRQに構造化することを考える. 具体的にRQを考える際には, 「何を明らかにしたいか」を明確にする必要がある. 上の例では, この薬 (抗がん剤Aとする) が「効く」ということは具体的にどういことなのかを検討する必要がある. 白血病は, まず寛解 (白血病細胞が消滅している状態) を目指して治療を行う<sup>3)</sup> が, 寛解=治療ではない. 悪性疾患の領域では一般に5年生存率を治療の1つの目安とすることが多いが, 一義的に決まっているものではない. 他の分野においても, 研究の主要なアウトカム (評価項目) を何にするかが重要である. CQをRQへ構造化する際に有用なのがPICO (patients, intervention, comparison, outcomes) あるいはPECO (patients, exposure, comparison, outcomes) である. つまり, 誰に (P : patients), ある介入をすると (I : intervention), その介入がないのと比較して (C :

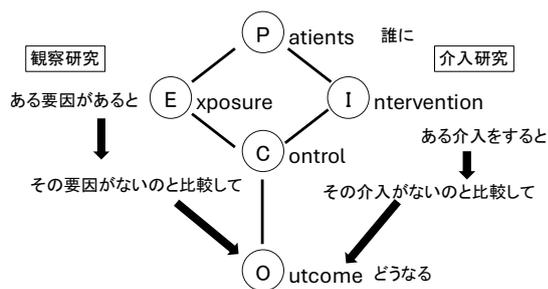


図3 PICO/PECOによるCQからQRへの構造化 (文献1より改変)

control), どうなる (O:outcome) の4つの要素を検討し、決定する。観察研究の場合、I: interventionの代わりにE: exposure (暴露, 要因)を用いる(図3)。上記のCQ例を用いてPICOへ構造化した例を示す。

- P…B大学病院に入院した18歳未満の小児急性リンパ性白血病の患児
- I…新規抗がん薬Aを追加した多剤併用化学療法
- C…標準的な多剤併用化学療法
- O…5年生存率

### 3. FINER (FIRM2NESS) を用いて科学的, 倫理的に評価し, 実現可能かを評価する

PICOを設定した後, すぐに研究が始められるとは限らない。なぜなら, PICO/PECOの妥当性や実現可能性を判定する必要があるからである。そのためにFINERと呼ばれるチェックリストを用いると良い。FINERとは, Feasible: 実現可能性, Interesting: 興味深さ, Novel: 新規性, Ethical: 倫理的, Relevant: 切実さ, のことであり, 具体的なRQがどの程度妥当で実現可能性が高いかを示すものである。最近では, FINERにMeasurable (科学的に測定可能), Modifiable (要因・介入が修正可能, アウトカムが改善可能), Structured (構造化された), Specific (具体的・明確な表記を用いて)を加えてFIRM2NESSとするものもある。

ここでは, 今回例に挙げたPICOについて, Feasibleの視点を考えてみたい。小児の急性リンパ性白血病は, 小児がんの中では最も多い疾患であるが, 本邦における発症は年間約500例である<sup>4)</sup>。また, 小児急性リンパ性白血病の長期生存率は85%以上である。仮に, 新規治療薬が長期生存率(5年生存率)を90%まで改善させるとする。症例数設計のためには効果量(従来の治療方法に比べて新規治療がどれほど効果があるか。この場合, 標準治療と新規治療の生存率の差)が重要であり, 効果量が少ない場合, 新規治療の有用性を検証するためにはより多くの症例が必要になる。症例数計算にはいくつかの無料サイトがあるが, MedCalc<sup>5)</sup>を用いて $\alpha$ エラー0.05,  $\beta$ エラー0.2として計算すると各群690(両群合わせて1380例)が必要であり, 本邦で発症する急性リ

ンパ性白血病の患児全員を組み入れて3年近くかかる計算になる。B大学附属病院という1施設だけで本試験を完遂することは実現可能性(feasibility)が低い。そのため, 単施設のみではなく, 全国規模の多施設研究を組む必要があるかもしれない。また, Outcomeを5年生存率としているが, 多施設の患児を5年間追跡するためには人的, 金銭的なリソースが必要である。また, 代替エンドポイント(寛解導入療法後の微小残存病変など)を設定する必要があるか, など検討すべき事項が多数存在する。FINERの残りの項目についても検討する必要がある。小児がんは, 小児の内因性死亡原因としても最も多く<sup>6)</sup>, その生存率の改善は非常に重要で興味深いテーマであり(Interesting), 切実(Relevant)である。また, これまで小児に使用されていない薬剤の使用は新規性がある(Novelty)。倫理的(Ethical)であることは重要であり, 被験者に倫理的に配慮を行った研究計画を立案し, 倫理審査委員会に承認されないと研究を実施することはできない。

### 先行研究の検索

CQをRQに構造化することと同時に, 自身が研究する分野で過去にどのような研究結果が発表されているかを知るため, 先行研究の検索も重要である。どんなに臨床的な意義の大きいRQを立てたとしても, 既報が数多くある研究では新規性に乏しく, その価値は高くないものになってしまう。また, 研究する分野でどのような研究が, どのような手法を用いて行われたかを知ることにより, 自身の研究計画をより具体的にブラッシュアップすることの一助となる。検索のデータベースとしては, PubMed (MEDLINEを含む)<sup>7)</sup>, Embase<sup>8)</sup>, CochraneのCENTRAL<sup>9)</sup>などがある。具体的な検索については本稿の趣旨とずれるため割愛するが, P (patients), とI (intervention)を中心に検索式を組み立てると良い。上記の例では‘急性リンパ性白血病’, ‘抗がん薬A’を中心に, ‘18歳未満’などの条件を用いて検索を進める。

### 結語

臨床の疑問を研究へつなげるには, さまざまなステップを踏むことが重要である。臨床疑問は, より良い未来の医療を創るための第一歩である。本稿が, 多忙な読者の皆様にとって, 日常の疑問を研究につなげていくための一助になれば幸いである。

### 謝辞

図の作成に当たり, スライドの引用をご快諾いただいた北海道大学脳神経外科 川堀真人先生に深く御礼申し上げます。

### 利益相反

本論文に関係した利益相反はない。また, 本文中に用いて

いるCQ, RQは例・架空のものであり, 実現可能性を加味したものではないことを付記しておく.

## 文 献

- 1) 福原俊一. 臨床研究の道標-7つのステップで学ぶ研究デザイン. 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構, 2013.
- 2) 横浜市立大学附属病院次世代臨床研究センター [<https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ynext/about/>]
- 3) Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2018 ; 60 : 4-12.
- 4) 日本小児血液・がん学会 (編). 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン. 金原出版, 2016.
- 5) MedCalc [<https://www.medcalc.org/en/calc/sample-size-survival-analysis.php>]
- 6) がん情報サービス [[https://ganjoho.jp/public/life\\_stage/child/patients.html](https://ganjoho.jp/public/life_stage/child/patients.html)]
- 7) PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]
- 8) Embase [<https://www.embase.com/landing?status=grey>]
- 9) Cochrane CENTRAL [<https://www.cochranelibrary.com/central>]

[総説]

# 小児医療のためにできること —臨床現場から考える小児用製剤の課題検討—

山谷 明正

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

What can be done for pediatric healthcare:  
A clinical perspective on challenges in pediatric drug formulations

Akimasa Yamatani

Pediatric and Perinatal Pharmacology, Meiji Pharmaceutical University

## 要旨

日本では小児用医薬品のドラッグ・ラグやドラッグ・ロスが大きな問題となっている。これらも要因のひとつではあるが、国内の臨床現場では、小児の医薬品使用に関して多くの課題が存在し、筆者らは、これまでAMED医薬品等規制調和・評価研究事業である「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の分担研究として、「小児用製剤の国際調和に向けた医療現場の課題整備に関する検討：臨床薬学の立場から」を担当し、臨床現場における小児用製剤に係る課題を抽出するとともに、課題解決のための検討を行ってきた。

本研究において、課題のひとつとして医療機関における小児用医薬品の使用に関し、海外から導入された医薬品の採用が進んでいない実態を明らかにした。理由として、患者（患児）自身が秤量を行う取り扱い性、残液廃棄による損失、採用医薬品の増一減ルールが挙げられた。また、小児において課題となっている服用性の改善を目的として、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の服用性調査を行い、これをきっかけに、本剤の小型錠を開発することができた。加えて小型錠により小児の服用性が向上することを明らかにし、低年齢児における剤形の選択肢となり得ることを示した。さらに、海外では、compoundingによる品質確保のための情報整備が積極的に行われている一方で、国内においては散剤として作製される院内製剤の品質確保に関する検討が必ずしも行われていないことから、国内で小児のために剤形加工される頻度の高い8品目における院内製剤の安定性を確認した。

臨床現場からの情報発信によって、小児用製剤使用の課題解決に導けることは数多くある。今後も積極的に臨

床現場から情報発信を行っていくべきである。

キーワード：服用性, 受容性, 剤形変更, 安定性, 小型錠

## 1. はじめに

欧米では小児用医薬品の開発が義務化されており、製薬企業等は、成人を対象とした新有効成分または新効能等の医薬品の開発早期（米国では第Ⅱ相試験終了後、欧州では第Ⅰ相試験終了後）に小児用医薬品の開発計画案を当局に提出し、成人を対象とした医薬品の承認申請時には、当局と合意した小児用医薬品の開発計画を承認申請資料に含めることが求められている<sup>1-3)</sup>。一方、日本では欧米のような措置が行われておらず、欧米で承認された小児用医薬品の承認が遅れるドラッグ・ラグや、そもそも欧米で開発された医薬品が日本国内で開発されないドラッグ・ロスが大きな問題となっている<sup>4)</sup>。

これに対し、「薬機法等制度改正に関するとりまとめ」（令和7年1月10日付厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会）において、小児用医薬品の開発をより一層促進しドラッグ・ロスの解消につなげる必要があるという観点から、医療用医薬品の承認申請時に小児用医薬品の開発計画の策定を努力義務とする方針が示され、対策が行われつつある。

しかしながら、依然として臨床現場では小児の医薬品使用に関して多くの課題が存在し、筆者らは、これまでAMED医薬品等規制調和・評価研究事業である「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」（代表研究機関：国立研究開発法人国立成育医療研究センター、研究代表者：中村秀文、研究期間：2019年度-2021年度）の分担研究として、「小児用製剤

の国際調和に向けた医療現場の課題整備に関する検討：臨床薬学の立場から」を実施し、臨床現場における小児用剤形に係る課題を抽出するとともに、課題解決のための検討を行ってきた。

本稿は、これらの研究の内容を第51回日本小児臨床薬理学会学術集会における大会長講演に追加し「臨床現場から考える小児用製剤の課題検討」として整理しまとめたものである。

## 2. 各種剤形の臨床現場における受容性評価

### 2.1. 背景

海外で開発された小児用剤形は、「液剤」または「服用前に懸濁または溶解して使用する液剤」が多い。すなわち、調剤者は必要量全量を患児に交付し、施用者または患児本人が、服用ごとに測り取ることを想定して開発される薬剤がほとんどである<sup>5)</sup>。またミニタブレットや細粒剤についても、必要量全量を払い出し、専用の計測器で計測する剤形として開発されている。固定用量の薬剤では、ミニタブレットや細粒剤を個包装形態、あるいはスプリンクルカプセルとして、カプセル単位で払い出すシステムとなっている<sup>6,7)</sup>。小児用剤形が新たに日本に導入されることは、患児にとっても臨床現場にとっても望ましいところではあるが、日本では散剤が繁用されており、患児ごとの用量を分包機で分包し個包装で提供されることが多い。日本と海外で繁用される剤形の違いから臨床現場での受入れに難色を示すことも想定される。

### 2.2. 各種剤形の医療機関における受容性調査

#### 2.2.1 各種剤形の医療従事者における受容性調査

われわれは、海外で開発されている各種小児用剤形について、品目を限定せずに剤形を例示して、臨床現場の医師、看護師、薬剤師にアンケート調査を行った。調査対象とした例示した剤形を以下に示す。

- ① 1回分ごとに分包された散剤（1包を指定容器に溶解懸濁して、必要分を秤量）
- ② ボトルに充填された散剤（必要分を秤量）
- ③ 全量がボトルに充填された散剤（水を添加し、使用前に振り混ぜて、使用毎に1回量ずつ秤量）
- ④ ミニタブレット（2-4 mm径の小さい錠剤）（受容性および調剤方法について調査）

対象は一般社団法人日本小児総合医療施設協議会（JACHRI：小児関連病床が原則として100床以上設置され、小児医療の研究、教育が行われている小児の専門施設）加盟医療施設（全36施設）、および小児薬物療法研究会の医師、看護師、薬剤師としてアンケート調査を実施した。回答者数はそれぞれ医師94名、看護師84名、薬剤師160名の計338名であった。

結果として、①②③の剤形については、これまでの剤形（分包機で分包された散製剤）のほうが好ましいと回

答する割合が高かった。理由は、施用者の秤量間違いを危惧する意見、および秤量自体の煩雑性が指摘された。一方で、これら3つの剤形について、施用者自身で秤取することについては、「これまでの水剤調剤と変わらない」とする意見も一定割合で認められた。また④のミニタブレットについては、「保存性」「持ち運びの利便性」「調剤業務の簡便性」「服用性」から、これまでよりも現場において高い受容性があり、他の3つと比較し肯定的な意見があった一方、回答者の47%が薬剤師であったこともあり、計数調剤・鑑査時における煩雑性が指摘された。さらに調剤方法に関しては、「重量調剤」を許容すること（これまでの顆粒製剤と同等の扱い）を求める意見が多く挙がった。

#### 2.2.2 医療機関における海外より導入された小児用製剤の受容性評価<sup>8)</sup>

2.2.1の③に該当する剤形の医薬品であり、海外で先行して承認された後、すでに日本国内に導入されている懸濁用および溶解用散製剤の4製剤について、JACHRI加盟医療施設の薬剤師に、「採用状況」「同成分の剤形変更が必要な処方箋を受領した場合の対応」「採用可否の根拠」について調査した。対象薬を以下に示す。

- ・ミコフェノール酸モフェチル（MMF）懸濁用散
- ・シルデナフィルクエン酸塩（SDF）懸濁用ドライシロップ
- ・ポリコナゾール（VRCZ）懸濁用ドライシロップ
- ・バルガンシクロピル塩酸塩（VGCV）ドライシロップ

本調査は2019年度に実施したものであり、上記の4製剤の発売からは半年から5年が経過したうえで実施された。小児施設36施設中29施設の薬剤師が、採用状況、使用状況について回答した。結果として国内の小児施設において、海外より導入された4つの小児用製剤は販売から十分な時間が経過していたにもかかわらず、いずれも採用が進んでいなかった（表1）。適正な使用が進まない背景として、臨床現場の管理上（残液廃棄による損失、取り扱い性、払い出し方法）および、一増一減の課題があることが明らかになった（表2）。

#### 2.2.3 医療機関における医薬品採用の一増一減ルールに関する状況調査<sup>9)</sup>

2.2.2の結果から、「一増一減ルールの存在」により臨床現場において剤形の異なる同成分薬があった場合、医薬品管理や採用基準の観点から、新たな小児剤形が普及されることが懸念された。そのため医療機関における一増一減ルールについて状況調査を行い、新規小児用医薬品導入への影響度を検討した。対象施設は、全国国立病院薬剤部科長協議会会員施設（国立病院機構、ナショナルセンター、ハンセン病施設）、JACHRI加盟施設の全196施設とした。

全196施設中、小児科を有する施設は115施設であった。小児科を有する施設において一増一減を採用している施設は100施設だった（87.0%）。このうち、ルール

表1 対象薬の剤形別採用状況 (施設数)

	1. MMF	2. SDF	3. VRCZ	4. VGCV
錠剤/カプセル剤のみ	20	16	16	21
錠剤/カプセル剤 懸濁溶解用散剤の両方	7	8	9	3
懸濁溶解用散剤のみ	0	1	1	1
採用していない	2	4	3	4

文献8) 掲載の図表を一部改変  
MMF: ミコフェノール酸モフェチル, SDF: シルデナフィルクエン酸塩, VRCZ: ポリコナゾール, VGCV: バルガンシクロビル塩酸塩

表2 対象薬の採用可否の根拠 (施設数, 複数選択可)

	1. MMF	2. SDF	3. VRCZ	4. VGCV
診療報酬算定上の理由—対象患児および使用量が少なく, 残液分が算定請求できない	10	4	5	7
製剤的な理由—調剤時・施薬時の取り扱い性 (用時振盪の必要性, 微量調剤ができない)	5	6	6	6
医薬品管理上の理由, 病棟等での管理上, 1瓶払い出しができない	6	1	6	5
カプセル剤と重複するため (一増一減等の制約)	5	3	4	5
製剤的な理由—保存時の取り扱い性	4	4	2	3
製剤的な理由—服用性	1	2	2	1
症例なし	7	5	5	7

文献8) 掲載の図表を一部改変  
MMF: ミコフェノール酸モフェチル, SDF: シルデナフィルクエン酸塩, VRCZ: ポリコナゾール, VGCV: バルガンシクロビル塩酸塩

運用として、「厳格もしくは原則」に遵守していた施設は49施設であった(42.6%)。一増一減を実施する理由として、「医薬品在庫数節減のため」が60施設であり、ついで「医薬品費削減のため」「医療安全対策のため」が多く挙げられた(複数回答可)。特定患者(小児など)に適した新規剤形医薬品が発売された場合の追加採用については、「委員会が必要と判断されれば、無条件に採用可能」が57施設と半数程度存在する一方で、「現行の採用医薬品を剤形変更(半錠, 粉碎等)で対応可能であれば, 使用量や価格で判断する」も28施設あった。また特定患者に適した同じ剤形(口腔内崩壊錠, ミニタブレット等を想定)の医薬品が発売された場合の追加採用については、「委員会が必要と判断されれば, 無条件に採用可能」が62施設と半数程度存在する一方で、「現行の採用医薬品を剤形変更(半錠, 粉碎等)で対応可能であれば, 使用量や価格で判断する」「一増一減ルールに

則り, 減ずる医薬品が必要」と回答する施設がそれぞれ29施設, 38施設であった。

一増一減ルールは約8割の施設で導入され, そのうち約半数の施設で「厳格もしくは原則」に遵守されていた。また特定患者に適した剤形開発の有無に関わらず, 既採用医薬品の剤形変更で対応可能であれば新規医薬品の採用を行わない施設が一定数存在し, その背景には少なからず新規医薬品採用に係る各施設の一増一減ルールが影響していることが考えられた。一増一減ルールの導入根拠には, 病院機能評価も関わっていると考えられたことから, 日本医療機能評価機構の窓口である医政局総務課と協議する機会を得て本結果を報告したところ, 医政局総務課からは「日本医療機能評価機構では, 採用医薬品選定に関するルールの有無を求めているものであり, 一律に一増一減ルールを求めているものではない」という見解が得られた。各医療施設での本ルールに関する理解

と小児用医薬品の適正化のための採用基準の再考に関する周知も必要であると考えられた。

### 2.3. 医療機関の環境整備の必要性

われわれの調査の結果、海外から導入された医薬品の採用、すなわち小児用医薬品の使用が進んでいない実態が明らかとなった。理由には、患者（患児）自身が秤量を行う取り扱い性、残液廃棄による損失、採用医薬品の一増一減ルールが挙げられた。このうち、一増一減ルールについては、日本小児科学会から「学会要望で開発した小児医薬品の病院での採用問題について」（日本小児科学会薬事委員会、2009年2月20日）が発出<sup>10)</sup>されるなど、かねてより医療機関における同一成分の複数規格、複数剤形の効率化から、小児用剤形の採用に対する障壁となっている。一増一減ルールを導入することによる小児用剤形採用の障壁については前項の通り、解釈をあらためる必要がある。

溶解、懸濁を行う剤形においては、溶解後の使用期限が定められることから、残液廃棄による損失も大きな問題であり、これを理由に採用を見送る施設も少なくない。日本の薬価制度上、内服薬の償還は1日分単位であり、処方日数によっては溶解懸濁後に小分けが発生する。これに対し、欧米では、製品（ボトル）ごとの償還であり、残液廃棄による損失は発生しない。調査対象品目の製造企業に日本向けに小容量規格製造の可能性を打診したが、日本向けのみ製造は困難であるとの回答を頂いた。グローバルな医薬品を早期に受け入れて使用していくためにも、薬価償還制度の見直しなど国内の環境を整備する必要があると考える。

## 3. 小児の服用性改善に関する検討

### 3.1. 背景

小児にとって、薬の味や飲みやすさは服薬できるかどうかに関わる重要な要因となる。服薬のしにくさは拒薬に繋がり、時に適切な治療ができないという深刻な事態を生み、患児、保護者に対する大きな負担と苦痛になり得る<sup>11)</sup>。小児の服用性を改善することは、臨床現場において大きな課題である。

### 3.2. スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の服用性に関する調査<sup>12)</sup>

スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤は、尿路感染症、ニューモシスチス肺炎の治療や予防等に使用される抗菌薬である。ST合剤の錠剤は、直径約11 mm、厚さ約5 mmと大きく<sup>13-15)</sup>、顆粒剤は苦味を感じることもあり、両剤形とも服用性が悪いとされている。われわれは、薬剤師を対象にST合剤の服用性の実態把握を目的としたアンケート調査を行った。調査対象はJACHRI加盟の36施設および国立高度専門医療研究

センターの5施設で薬剤管理指導を担当している薬剤師とした。

錠剤に関しては小児、成人、高齢者においてそれぞれ97.9%、91.2%、91.7%が錠剤を服用しにくいと回答した。顆粒剤では、小児、成人、高齢者においてそれぞれ77.1%、62.5%、30.0%が顆粒剤を服用しにくいと回答した。「服用しにくい因子」に関する回答結果では、錠剤は、どの年齢層のカテゴリーにおいても『大きさ』が最も多かった（小児93.8%、成人97.1%、高齢者95.8%）。その次に多かったのが『厚み』であった（小児68.8%、成人47.1%、高齢者66.7%）。小児、高齢者においては、『苦味』（小児31.3%、高齢者12.5%）や『におい』（小児4.2%）も服用しにくい因子として挙げられていた。顆粒剤に関しては、小児では『ざらつき』が最も多く（54.2%）、成人と高齢者では『嵩高い』（『量が多い』と同義）が最も多かった（成人50.0%、高齢者40.0%）。

### 3.3. スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤のミニ錠開発と受容性評価<sup>16)</sup>

3.2.の結果を踏まえ、当該企業と国立成育医療研究センターにおいて、共同研究開発を実施することとなった。国立成育医療研究センターでは、製剤開発室（小児用製剤ラボ）が組織されており、当該企業と役割分担のうえ、開発が進められた。その結果、2021年に従来の錠剤、顆粒の剤形追加としてバクタミニ<sup>®</sup>配合錠が発売された。バクタミニ<sup>®</sup>配合錠は従来の錠剤（直径約11 mm、厚さ5.1～5.3 mm）と比較して、直径約6 mm、厚さ4.4 mmと小型である。われわれは、小型錠の受容性を明確にするために、患児および保護者を対象とし、バクタミニ<sup>®</sup>配合錠の受容性を調査した。

国立成育医療研究センターにおいて、バクタ<sup>®</sup>配合錠（従来錠）またはバクタ<sup>®</sup>配合顆粒（顆粒剤）を処方された0歳から18歳の小児を対象とした。アンケートは、従来錠または顆粒剤からバクタミニ<sup>®</sup>配合錠（小型錠）への切り替え対象となる小児、従来錠を分割または粉砕して服用している小児、顆粒剤から小型錠に切り替え対象となる小児、小型錠または顆粒剤から小型錠への切り替えを希望する小児に配布し、小型錠に切り替える前の剤形（従来錠または顆粒剤）の調製時と服用時、小型錠の調製時と服用時に回答を得た。受容性は3段階の受容性スケール（Positive, Neutral, Negative）で評価した。

本研究では、従来錠から小型錠への切り替え群の患者22名と、顆粒剤から小型錠への切り替え群の患者20名が対象となった（回答率は100%）。従来錠から小型錠へ、および顆粒剤から小型錠へ切り替えた群の年齢の中央値（範囲）は、それぞれ11.0（5.0～17.0）歳と5.0（1.0～13.0）歳であった。

患者の反応は、表3に示すように従来錠ではPositiveが5例（22.7%）、Neutralが7例（31.8%）、Negativeが

10例 (45.5%)であったのに対し、小型錠に切り替えた後はPositiveが9例 (40.9%), Neutralが13例 (59.1%), Negativeが0例 (0.0%)であった ( $p < 0.0001$ , Fisher's test). 顆粒剤から小型錠に切り替えたグループでは、1例 (5%)がPositive, 7例 (35.0%)がNeutral, 12例 (60.0%)がNegativeであり、小型錠に切り替えた後は、10例 (50.0%)がPositive, 9例 (45.0%)がNeutral, 1例 (5.0%)がNegativeであり ( $p < 0.0004$ , Fisher's test), いずれも小型錠切り替え後に改良した。

切り替えによる服用時間の変化を図1に示す。従来錠から小型錠へのグループでは、服用時間の中央値 (範囲)

は従来錠で25 (5~130)秒, 小型錠で10 (5~70)秒であった ( $p < 0.004$ , Wilcoxon's signed rank test). 顆粒剤から小型錠へのグループでは、服用時間の中央値 (範囲) は顆粒剤で70 (20~1990) 秒, 小型錠で10 (5~1210) 秒であり ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon's signed rank test), いずれも小型錠切り替えにより服用時間が短縮された。

小型錠が小さいため飲み込みやすく、これが投与後の患者反応の改善に寄与したと考えられる。また、本研究では1歳児でも服用できたことから、小型錠は低年齢児における剤形の選択肢となり得ることが示唆された。

表3 剤形切り替えによる服用状況および服用時の反応変化

	従来錠から小型錠		顆粒剤から小型錠	
	従来錠 (n=22)	小型錠 (n=22)	顆粒剤 (n=20)	小型錠 (n=20)
(A) Dosing location				
Home	8 (36.4%)	8 (36.4%)	8 (40.0%)	8 (40.0%)
Hospital	14 (63.6%)	14 (63.6%)	16 (60.0%)	16 (60.0%)
(B) Dosing timing				
Morning	20 (90.9%)	20 (90.9%)	19 (95.0%)	19 (95.0%)
Evening	2 (9.1%)	2 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
(C) Dosing status				
Fully taken	22 (100.0%)	22 (100.0%)	19 (95.0%)	19 (95.0%)
Partly taken	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
Not taken	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
(D) Patient reaction				
Positive	5 (22.7%)	9 (40.9%)	1 (5.0%)	10 (50.0%)
Neutral	7 (31.8%)	13 (59.1%)	7 (35.0%)	9 (45.0%)
Negative	10 (45.5%)	0 (0.0%)	12 (60.0%)	1 (5.0%)

文献16) 掲載の図表を一部改変

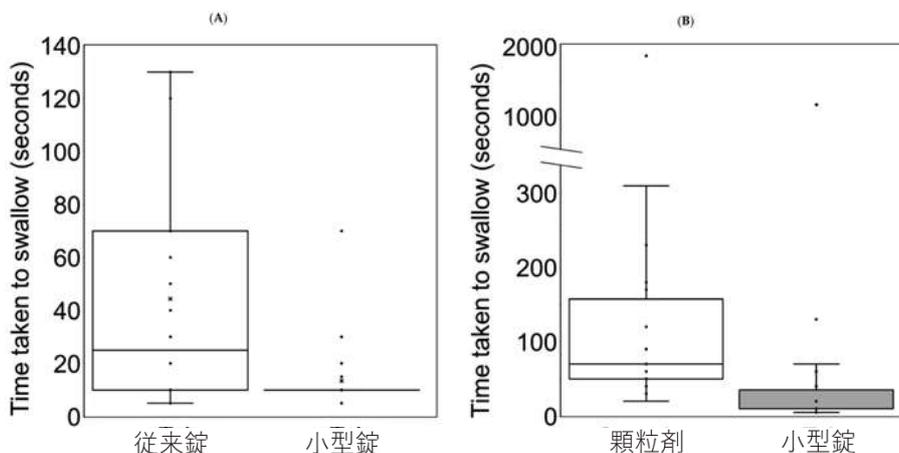


図1 剤形切り替えによる服用時間の変化  
文献16) 掲載の図表を一部改変

### 3.4. 小児の服用性改善のために

3.2.の調査では、顆粒剤の服用しにくさの要因として「ざらつき」と「量が多い」が挙げられている。顆粒剤1gは従来錠4錠分に相当するが、量は約0.52gである。服用する薬剤の量が減ったことが服用しやすさの向上に寄与した可能性がある。また、ST合剤は主薬に苦味があるため、口の中に長時間留まったり、顆粒が溶けたりすると苦味を感じることがある。また、口腔内での顆粒の広がりやざらつきが服用時の不快感につながることもある<sup>17,18)</sup>。顆粒剤から小型錠への変更は、錠剤の容積が小さくなり、服用感が改善され、服用後の患者反応の改善につながったと考えられる。小型錠の大きさは、小児患者に従来使用されている錠剤と比較して小さすぎることはなく、新たに懸念される取り扱い上の困難性はないと考える。また、小型錠には添加物として人工甘味料のスクラロースが加えられていることから、錠剤が口腔内に留まった場合でも苦味を軽減するのに寄与していると考えられる。

臨床現場における課題抽出をきっかけに、当該企業の英断により小型錠の開発を実施することができた。また、小型錠により小児の服用性が向上することを明らかにした。小型錠は低年齢児における剤形の選択肢となり得ることが示唆された。臨床における情報発信により、状況を大きく変化させることができた好例であると考えられる。臨床に携わる者として、絶えず臨床現場の状況を詳細に分析し情報発信を心がけることが、世の中を動かす原動力となり得る。

## 4. 剤形加工の手順標準化の検討

### 4.1. 背景

国内に小児用剤形が存在しない場合には、院内製剤として剤形加工を施すことが多い。小児薬物療法の現場で院内製剤は「成人の剤形を院内で加工して薬物療法に供するもの」であり、服用性の改善および用量調節のために用いられる。とくに経口薬では、錠剤の粉碎や脱カプセルが行われ、調剤上の効率化の観点から、複数錠を粉碎し、複数の処方のために一定期間使い続ける「予製製剤」として院内で作製されることがある。その多くは、小児用剤形開発が望めない薬剤であり、全国調査においても共通の成分を含む医薬品が加工されて小児に供されている<sup>19)</sup>。海外においても小児剤形がない（多くの場合小児用液剤がない）場合は、成人用の錠剤を溶解または懸濁して用いられ、“compounding”と称されている。Compoundingに関するエビデンス（安定性、生物学的同等性等）が問われる中、海外では、compounding品質確保のための情報整備が積極的に行われている<sup>20-26)</sup>。一方で、国内において剤形加工される院内製剤の品質確保に関する検討は必ずしも行われているわけではなく、品質が確保された医薬品が小児に供されているか否かは不明である。

### 4.2. 院内製剤の安定性試験

4.1.の背景を鑑みた場合の解決策として、「小児用剤形開発を要望する」ことが第一に行われるべきである。「先駆け審査指定制度」が法制化され<sup>27)</sup>、特定用途医薬品として「小児剤形」についても優先審査等の対象となったところではあるが<sup>28)</sup>、剤形が不足している医薬品の多くが特許切れ医薬品であり、剤形が存在しないだけでなく、小児の用法用量も定められておらず、剤形追加のための企業負担は大きいと考えられた。

われわれは、「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」（代表研究機関：国立研究開発法人国立成育医療研究センター，研究代表者：中村秀文，研究期間：2019-2021年度）において、剤形加工実施調査の上位医薬品であったバクロフェン、ヒドロコルチゾン、クロニジンについて、剤形加工により作製された散剤の成分安定性試験、不純物質試験、物性試験（結晶形、溶出性の確認）を実施した。国立成育医療研究センター病院薬剤部で実際に用いている作業手順書を基に作製したバクロフェン、ヒドロコルチゾン、クロニジンの散剤について、いずれも「遮光散薬瓶（ポリカーボネート製）」保存下、「薬包紙（セロハンポリエチレンラミネート製）分包・遮光」保存下にて、120日間成分量の低下、溶出性の変化は認められなかった<sup>29-31)</sup>。加えて本手順書を基に、多施設における作製および品質評価を実施した。本研究参加は、JACHRI加盟施設で上記医薬品の繁用施設である、滋賀県立小児保健医療センター、愛知県医療療育総合センター中央病院、四国こどもととなの医療センター、長野県立こども病院、神奈川県立こども医療センターの5施設に依頼した。剤形加工は、「薬局の建物及び設備に関する規則（昭和36年02月01日厚生省令第2号）」に準拠して5つの医療施設で異なる粉碎および混合条件下で調製された。各施設で調製されたバクロフェン、ヒドロコルチゾン、クロニジンの散剤は、密閉ボトル、使用中ボトル、および薬包紙（セロハンポリエチレンラミネート製）で120日間保存した後、包装後の成分の安定性、薬物の溶出、および含量均一性を評価した。3つの成分はすべて、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ および $60 \pm 5\%$ 相対湿度の包装条件下で120日間、初期含量の90%から110%の間で維持され、5つの施設で製造されたすべての製剤で溶出に変化は認められなかった。また含量均一性も許容範囲内であった<sup>32)</sup>。

さらに厚生労働省の委託事業として整備された「小児と薬情報収集ネットワーク整備事業」<sup>33)</sup>で蓄積された小児処方データ（小児DB）の粉碎情報で上位品目のうち、循環器領域で使用する医薬品5品目（ヒドロクロチアジド、アムジピン、カルベジロール、タダラフィル、プロプラノロール）を追加品目として選定し、検討を行った。追加品目の検討によって、本領域で剤形加工による散剤の安定性を担保するカバー率向上が期待できると

考えられた。

追加品目は、密閉ボトル、使用中ボトル、および薬包紙（セロハンポリエチレンラミネート製）で90日間保存した後、包装後の成分の安定性、薬物の溶出、および含量均一性を評価した。5つの成分はすべて、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  および  $60 \pm 5\%$  相対湿度の包装条件下で90日間、初期含量の90%から110%の間で維持された。また含量均一性も許容範囲内であった<sup>34)</sup>。

#### 4.3. 情報の入手と利用に向けて

4.2.の結果は論文公表した後に、本結果を国立成育医療研究センター薬剤部のホームページで公開した。しかしながら、これらの情報は医療従事者が主体的、能動的に情報を探索し入手しなければならず、閲覧数は必ずしも多くはない状況にある。

「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」<sup>35)</sup>によれば、治療ガイドラインや査読付き原著論文、FDA (U.S. Food and Drug Administration)・EMA (European Medicines Agency) など海外の行政機関が公表している審査報告書や副作用情報、海外の添付文書からの情報は、企業からの情報提供が可能であり、本研究により論文公表している調製手順については、インタビューフォーム等への掲載が望まれる。

#### 5. さいごに

小児用医薬品に関わる臨床現場の課題は、医療の発展に伴い、小児に薬を安全に、より服用しやすい形で提供することを深く考えるほどに検討すべき点が出てくると考えている。第51回日本小児臨床薬理学会学術大会のメインテーマとし、本稿のタイトルでもある「小児医療のためにできること」は、大会長講演でも話したように、国立成育医療研究センター薬剤部長の任に着いた際に自問自答した言葉である。小児医療の課題解決のために、さまざまな関係者から多くの情報発信が行われることを切に望んでいる。

#### 利益相反

本稿の内容に関し開示すべき利益相反はありません。

#### 文 献

- 1) U.S. Food and Drug Administration. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA). [https://www.fda.gov/drugs/development-resources/best-pharmaceuticals-children-act-bpca (accessed 2025-08-24)]
- 2) U.S. Food and Drug Administration. Pediatric Research Equity Act PREA. [https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea (accessed 2025-08-24)]
- 3) European Medicines Agency. Paediatric Regulation.

[https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation (accessed 2025-08-24)]

- 4) 厚生労働省. 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会 報告書. [https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/001106013.pdf (accessed 2025-08-24)]
- 5) Strickley RG. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. *J Pharm Sci* 2019 ; 108 : 1335-1365.
- 6) Porter J, Withe M, Ross RJ. Immediate-release granule formulation of hydrocortisone, Alkindi<sup>®</sup>, for treatment of paediatric adrenal insufficiency (Infacort development programme). *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018 ; 13 : 119-124.
- 7) Mulla H, Buck H, Price L, Parry A, Bell G, Skinner R. 'Acceptability' of a new oral suspension formulation of mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oncol Pharm Pract* 2016 ; 22 : 387-395.
- 8) Saito J, Nakamura H, Yamatani A. Issues on Powder Forms for Oral Solution and Suspension for Pediatric Patients in Japan: A Questionnaire-Based Observational Survey to Pediatric Pharmacists. *Ther Innov Regul Sci* 2022 ; 56 : 301-312.
- 9) 春岡美姫, 山谷明正, 中村秀文. 新規小児用剤形採用に係る一増一減ルールの実況調査. 第31回日本医療薬学会年会講演要旨集 (suppl.1) 2021 : 763.
- 10) 日本小児科学会. 学会要望で開発した小児医薬品の病院での採用問題について. [https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\_id=61 (accessed 2025-05-26)]
- 11) 横幕真紀. 小児製剤への期待. *薬剤学* 2015 ; 75 : 15-21.
- 12) Takafuji Y, Saito J, Akabane M, Komura M, Yamatani A, Ishikawa Y. A questionnaire on the acceptability of Sulfamethoxazole/Trimethoprim oral dosage form. *Jpn J Dev Pharmacol Ther* 2019 ; 32 : 114-119.
- 13) ダイフェン<sup>®</sup>配合錠・顆粒 添付文書 2018年5月 (第14版).
- 14) バクトラミン<sup>®</sup>配合錠・顆粒 添付文書 2018年10月 (第21版).
- 15) バクタ<sup>®</sup>配合錠・顆粒 添付文書 2019年6月 (第16版).
- 16) Saito J, Yamaguchi M, Shimizu S, et al. Investigation on the Usefulness of Sulfamethoxazole Trimethoprim Combination Small Tablets in Pediatric Pharmacotherapy: A Single Center Observational Study Using a Questionnaire. *Children (Basel)* 2022 ; 9 : 1598.
- 17) Lopez FL, Bowles A, Gul MO, Clapham D, Ernest TB, Tuleu C. Effect of formulation variables on oral grittiness

- and preferences of multiparticulate formulations in adult volunteers. *Eur J Pharm Sci* 2016 ; 92 : 156-162.
- 18) Kimura S, Uchida S, Kanada K, Namiki N. Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets. *Int J Pharm* 2015 ; 484 : 156-162.
  - 19) Saito J, Akabane M, Ishikawa Y, Iwahashi K, Nakamura H, Yamatani A. Retrospective survey of compounded medications for children in Japan. *Eur J Pharm Biopharm* 2020 ; 155 : 122-127.
  - 20) Rood JM, Engels MJ, Ciarkowski SL, Wagenknecht LD, Dickinson CJ, Stevenson JG. Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: a patient safety concern. *J Am Pharm Assoc* 2014 ; 54 : 383-389.
  - 21) Cain JM. Standards for compounding of oral liquids for pediatric patients. *J Am Pharm Assoc* 2015 ; 55 : 4-5.
  - 22) Engels MJ, Ciarkowski SL, Rood J, et al. Standardization of compounded oral liquids for pediatric patients in Michigan. *Am J Health Syst Pharm* 2016 ; 73 : 981-990.
  - 23) Endriukaitis LA, Briars LA, Bursua AJ. Encouraging pharmacist intervention and standardization of labeling and dispensing of oral liquid medications. *J Am Pharm Assoc* 2017 ; 57 : 412-413.
  - 24) Wauters K, Vandeputte A, De Paep K. Directives pratiques pour garantir la qualité des préparations magistrales à l'officine [Practical guidelines to ensure the quality of compounded preparations in community pharmacies]. *J Pharm Belg* 2017 ; 1 : 14-24.
  - 25) European of Quality of Medicines & HealthCare. EUROPEAN PAEDIATRIC FORMULARY. [<https://paedform.edqm.eu/home> (accessed 2022-01-31)]
  - 26) ASHP. Standardize 4 Safety. Compounded Oral Liquid Standards. [<https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/s4s/docs/Compound-Oral-Liquid.ashx> (accessed 2022-01-31)]
  - 27) 医薬品医療機器総合機構. 先駆的医薬品・医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品指定制度について. [<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0002.html> (accessed 2022-01-31)]
  - 28) 厚生労働省. 特定用途医薬品の指定制度について. [[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_12717.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12717.html) (accessed 2022-01-31)]
  - 29) Saito J, Hanawa T, Matsumoto T, et al. Stability of clonidine hydrochloride in an oral powder form compounded for pediatric patients in Japan. *J Pharm Health Care Sci* 2021 ; 7 : 31.
  - 30) Saito J, Yoshikawa N, Hanawa T, et al. Stability of Hydrocortisone in Oral Powder Form Compounded for Pediatric Patients in Japan. *Pharmaceutics* 2021 ; 13 : 1267.
  - 31) Saito J, Hanawa T, Ozawa A, et al. Stability study of baclofen in an oral powder form compounded for pediatric patients. *Children (Basel)* 2022 ; 9 : 1313.
  - 32) Saito J, Suzuki E, Nakamura Y, et al. Study on the Preparation Method of Quality-Assured In-Hospital Drug Formulation for Children-A Multi-Institutional Collaborative Study. *Children (Basel)* 2023 ; 10 : 1190.
  - 33) 小児と薬情報収集ネットワーク整備事業について. [<https://pharma-net.ncchd.go.jp/> (accessed 2025-08-24)]
  - 34) Saito J, Yamatani A, Kojima Y, et al. Stability and Dissolution Behavior Changes After Drug Compounding for Pediatric Cardiovascular Pharmacotherapy. *Pharmaceutics* 2025 ; 17 : 535.
  - 35) 厚生労働省. 医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインについて. [<https://www.mhlw.go.jp/content/000359881.pdf> (accessed 2024-12-24)]

[原 著]

## 神経発達症に伴う睡眠障害に対する メラトニン (メラトベル®) の有効性と安全性の検討

村社 計寿<sup>1)</sup>, 小澤絵里菜<sup>1)</sup>, 今林 有紗<sup>1)</sup>,  
高橋 咲<sup>1)</sup>, 長谷川 毅<sup>2)</sup>, 木村 直也<sup>1)</sup>

1) 草加市立病院薬剤部  
2) 草加市立病院小児科

Efficacy and safety of melatonin (Melatobel®) for sleep disorders associated  
with neurodevelopmental disorders

Kazutoshi Murakoso<sup>1)</sup>, Erina Ozawa<sup>1)</sup>, Arisa Imabayashi<sup>1)</sup>,  
Saki Takahashi<sup>1)</sup>, Takeshi Hasegawa<sup>2)</sup> and Naoya Kimura<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Soka Municipal Hospital  
2) Department of Pediatrics, Soka Municipal Hospital

### 要旨

神経発達症児の睡眠障害に対する実臨床でのメラトニンの有効性と安全性を検討することを目的として、2021年2月から2023年10月の期間に当院小児科で新規にメラトニンを処方された1～15歳（中央値7歳）の神経発達症児45名（入眠困難33名、睡眠相後退型12名）を対象に12ヵ月間の後方視的調査を行った。メラトニンの有効率は全体で88.9%であり、入眠困難に対しては93.9%、睡眠相後退型に対しては75%だった。6歳未満の小児13名の有効率は100%で、ラメルテオンから切り替えられた小児12名の有効率は91.7%だった。無効は1名で、中止は4名（いずれも服薬拒否）だった。疾患別（複数疾患合併含む）の有効率は自閉スペクトラム症89.2%、注意欠如多動症76.5%、知的発達症92.3%だった。開始量は全例1 mgで、維持量は1～4 mg（平均値1.2 mg）だった。副作用は4名（8.9%）に認められ、傾眠2名、頭痛2名だった。本研究により神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニンの有効性と安全性が示唆された。

キーワード：自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、知的発達症、入眠困難、睡眠相後退型

### 諸 言

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) や注意欠如多動症 (attention-deficit/ hyperactivity disorder : ADHD) などの神経発達症児は、定型発達児

と比較して睡眠障害を合併しやすいことが知られており、睡眠障害の頻度は定型発達児で25～40%であるのに対して、ASD児で40～80%、ADHD児で25～50%、他の神経発達症児も含めると全体の80%に合併すると報告されている<sup>1-3)</sup>。ASDの睡眠障害の原因として、脳波の組織化と成熟の差異、概日関連遺伝子の異常、メラトニンの産生異常、覚醒と感覚調節障害などが報告されている<sup>4)</sup>。また、ADHDでは内因性メラトニン分泌リズムの後退が生じていると報告されている<sup>5)</sup>。睡眠障害の症状は、入眠困難、頻回な覚醒、概日リズム睡眠・覚醒障害などであり、睡眠の問題は、常同症や社会性ないシコミュニケーションの困難などASDの中核症状や、不適切な行動にも悪影響を及ぼし、小児においては家族への心理的ストレスも問題となる<sup>6)</sup>。そのため、睡眠障害の治療を行うことは神経発達症の治療において重要である。

睡眠障害の治療を開始する場合、まずは睡眠衛生指導や認知行動療法が推奨され、それでも睡眠障害が残存する場合は薬物療法が検討される<sup>7)</sup>。米国神経学会のガイドラインでは、ASD児の睡眠障害に対する薬物療法の第一選択としてメラトニンが推奨されている<sup>8)</sup>。メラトニンは、視床下部の視交叉上核に高発現している2つのメラトニン受容体サブタイプMT1およびMT2を活性化する。MT1受容体の活性化は催眠作用を誘発し、MT2受容体の活性化は概日リズム調節に関与することで、後退した睡眠相の調節に関与する。メラトニンがMT1およびMT2受容体に作用することで、体内時計のリズムを覚醒から睡眠相へ切り替える役割がある<sup>9)</sup>。神経発達症児を対象としたメラトニンのメタ解析では、有意な入眠

潜時の短縮と総睡眠時間の延長が認められている<sup>10,11)</sup>。

国内では、2020年3月に内因性ホルモンであるメラトニンを有効成分とした入眠改善剤であるメラトベル<sup>®</sup>顆粒小児用0.2%が「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」の効能または効果で承認された<sup>9)</sup>。ASD児を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、メラトニンはプラセボと比較して有意に入眠潜時を短縮した<sup>12)</sup>。さらに、6～15歳の神経発達症児を対象として長期的な有効性と安全性を検討した国内第Ⅲ相試験において、メラトニンは入眠潜時を改善させるだけでなく、興奮性や多動などの行動も改善させることが示唆された<sup>13)</sup>。一方で、神経発達症児を対象とした実臨床でのメラトニン使用の報告は少なく、メラトニンの有効性と安全性は十分に検討されていない。そこで、本研究では、神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニンの使用実態調査を行い、メラトニンの有効性と安全性について検討した。

## 方 法

### 1. 調査対象

調査対象は、2021年2月から2023年10月の期間に草加市立病院小児科で睡眠障害（入眠困難または睡眠相後退型）に対して新規にメラトニンを処方された16歳未満の神経発達症児とした。このうち、使用効果に関するカルテ記載が不明確な場合は除外した。メラトベル<sup>®</sup>顆粒小児用は6歳未満または16歳以上の患者における有効性および安全性が確立されていないことが添付文書に明記されている<sup>14)</sup>。6歳未満の患者への適応外使用については、処方医の判断に基づき、保護者への十分な説明と同意のもとで適正に処方された。

### 2. 調査項目

調査項目は、患者の年齢、性別、睡眠障害の種別（入眠困難、睡眠相後退型）、神経発達症の種別、前治療の有無、メラトニンの投与量、効果、副作用とした。睡眠障害の鑑別は、入眠潜時が30分以上のものを入眠困難、入眠時刻が24時以降または昼夜逆転しているものを睡眠相後退型とした。調査は電子カルテより後方視的に行った。

### 3. メラトニンの有効性評価

有効性評価は、保護者からの問診内容を基に医師がカルテに記載した情報を以下のように分類した。著効：治療開始1ヵ月未満で入眠潜時の改善が認められた場合、有効：まれに入眠困難のエピソードがあるものの全体として1ヵ月以降に入眠潜時の改善が認められた場合、またはメラトニンの増量によって改善が得られた場合、無効：効果を感じなかった場合、中止：治療開始1ヵ月以内にメラトニンを中止した場合と定義した。入眠潜時の改善は、入眠潜時が30分未満に改善したものを効果ありとした。また、カルテに具体的な入眠潜時の記載がな

い場合は、「寝つきがよくなった」「効いている」などの主観的な改善の記載があるものを効果ありとした。有効性評価は2名の研究者が独立して行い、結果が異なる場合は協議のうえ最終決定した。本研究では、有効性評価を全体（全対象者）、睡眠障害の種別（入眠困難、睡眠相後退型）、および神経発達症の種別（ASD、ADHD、知的発達症（Intellectual Developmental Disorder：IDD））のサブグループごとに行った。有効率は、それぞれのサブグループにおいて、著効および有効に分類された症例数の合計を該当するサブグループの総症例数で除した割合として算出した。調査期間はメラトニン開始から12ヵ月間とした。

### 4. 統計

統計解析はStatcel4（オーエムエス出版、埼玉）<sup>15)</sup>を使用した。各神経発達症の有無とメラトニンの効果（著効+有効）の有無の関係（2×2）について、フィッシャーの正確確率検定を用いて検定し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする生命科学・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-39番）を得て実施した。

## 結 果

### 1. 対象患者

対象患者は45名（男32名、女13名）だった。年齢は1～15歳（中央値7歳）で、6歳未満の小児（有効性および安全性は確立していない）は13名だった。睡眠障害の種別は入眠困難33名、睡眠相後退型12名だった。前治療があった患者は12名でいずれもラメルテオン（適応外使用）を内服していた。12名の薬剤変更理由は効果不十分によるものであった。神経発達症の種別はASD37名、ADHD17名、IDD13名、チック症2名、限局性学習症1名、協調運動症1名、特定不能の神経発達症1名で、22名が複数の神経発達症を合併していた。

### 2. 投与量

メラトニンの投与量を図1に示す。メラトニンの開始量は全例1mgだった（ $n=45$ ）。維持量は、1mgが35名（85.4%）、2mgが5名（12.2%）、4mgが1名（2.4%）だった（ $n=41$ ）。

### 3. 有効性

メラトニンの効果を図2に示す。全体（ $n=45$ ）の効果は、著効29名（64.4%）、有効11名（24.4%）、無効1名（2.2%）、中止4名（8.9%）で、有効率は88.9%だっ

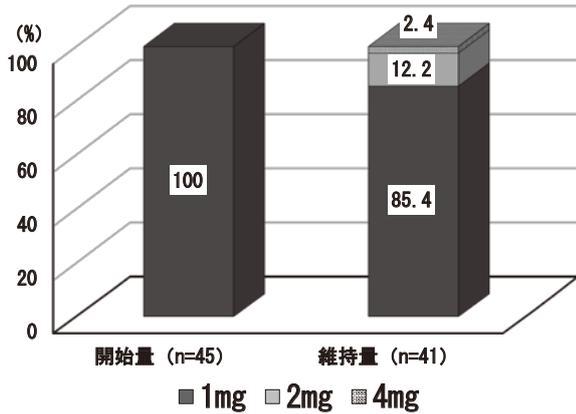


図1 メラトニン投与量  
開始量 (n=45) と維持量 (n=41) の割合を示す

た。中止4名の理由はいずれも服薬拒否だった。6歳未満の小児 (n=13) の効果は全例著効だった。前治療 (ラメルテオン) ありの小児 (n=12) の効果は、著効9名、有効2名、中止1名だった。入眠困難 (n=33) に対する

効果は、著効23名 (69.7%)、有効8名 (24.2%)、無効1名 (3.0%)、中止1名 (3.0%) で、有効率は93.9%だった。睡眠相後退型 (n=12) に対する効果は、著効6名 (50.0%)、有効3名 (25.0%)、中止3名 (25.0%) で、有効率は75%だった。疾患別 (複数疾患合併含む) のメラトニンの効果を表1に示す。疾患別の有効率は、ASDを有する患者が89.2% (p=0.643)、ADHDを有する患者が76.5% (p=0.060)、IDDを有する患者が92.3% (p=0.547) だった。メラトニンが中止となった患者の割合は、ASDを有する患者が8.1%、ADHDを有する患者が23.5%だった。

#### 4. 安全性

45名中4名 (8.9%) で副作用を認めた。副作用の内訳は、傾眠2名 (4.4%)、頭痛2名 (4.4%) だった。傾眠を認めた2名の投与量は1 mg、頭痛を認めた2名の投与量は1~2 mgだった。副作用はいずれも軽度であり、副作用による中止例は認められなかった。6歳未満の小児 (n=13) に副作用は認められなかった。

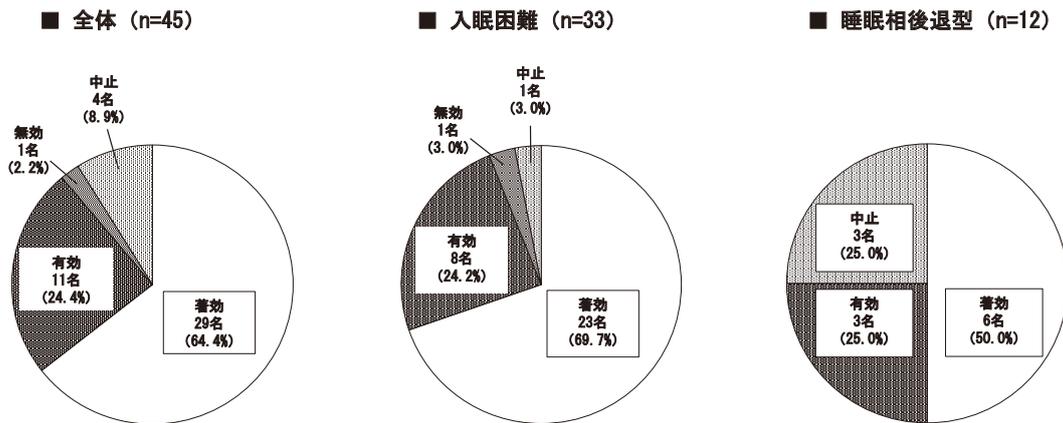


図2 メラトニンの効果  
全体、入眠困難、睡眠相後退型に対するメラトニンの効果を示す

表1 疾患別 (複数疾患合併含む) のメラトニンの効果

神経発達症	著効 (%)	有効 (%)	無効 (%)	中止 (%)	有効率	p 値
ASD (n=37)	23 (62.2)	10 (27.0)	1 (2.7)	3 (8.1)	89.2	0.643
ADHD (n=17)	9 (52.9)	4 (23.5)	0	4 (23.5)	76.5	0.060
IDD (n=13)	9 (69.2)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	92.3	0.547

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)

IDD : Intellectual Developmental Disorder (知的発達症)

## 考 察

メラトニンは薬品として承認される前からサプリメントの輸入や試薬を使用することで小児の睡眠障害に対して広く使われており、メラトニン製剤の開発が期待されていた<sup>16,17)</sup>。その後、2020年3月に小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善を目的としてメラトベル<sup>®</sup>が承認され、治療の選択肢は広がった。そこで、本研究では、実臨床における神経発達症児へのメラトニンの有効性と安全性を検討することを目的として使用実態調査を行った。結果、メラトニンの有効率は全体で88.9%と高い有効性を示した。また、神経発達症の種別（ASD, ADHD, IDD）によるメラトニンの効果に有意差は認められず、ラメルテオンで効果不十分だった小児や6歳未満の小児に対しても有効性が認められた。一方で、副作用はいずれも軽度であり、重篤な副作用は認められなかった。

ASD児の睡眠障害に対するメラトニンの有効性を検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、メラトニン1 mg群と4 mg群はプラセボ群と比較して有意に入眠潜時の短縮（中央値それぞれ-22.0分、-28.0分）が認められた<sup>12)</sup>。さらに、6～15歳の神経発達症児を対象として長期的な有効性と安全性を検討した国内第Ⅲ相試験においても、メラトニンは投与期Ⅰ期（10週間後）と投与期Ⅱ期（26週間後）のいずれにおいても入眠潜時の短縮（中央値それぞれ-30.0分、-31.5分）が認められた<sup>13)</sup>。本研究におけるメラトニンの有効率は全体で88.9%であり、とくに入眠困難に対して93.9%と高い有効性を示した（図2）。本研究では評価ツールを用いた具体的な入眠潜時短縮時間は測定できなかったが、メラトニンを処方された保護者の多くが薬の効果を実感できていたのではないかとと思われる。実臨床での睡眠障害に対するメラトニンの効果について、村上<sup>18)</sup>は自験例を中心とした神経発達症児144例での後方視的調査において、全体で著効60.4%、有効31.3%、症状別では潜時延長で著効65%と報告しており<sup>18)</sup>、われわれと同様にメラトニンの高い有効性を示唆している。一方で、本研究における睡眠相後退型に対する有効率は75%であり、入眠困難に対する有効率と比較すると低い結果となった。本研究では睡眠相後退型に対するメラトニン無効例はなく、有効率が低かった要因として3名の中止例が影響していると考えられた。神経発達症の種別（ASD, ADHD, IDD）によるメラトニンの効果に有意差は認められなかったが、有効率はIDDを有する患者で最も高く（92.3%）、ADHDを有する患者で最も低い（76.5%）結果となった（表1）。一方で、村上<sup>18)</sup>の検討ではADHD群（ADHD単独およびASD + ADHD）で著効が60%以上を占め、有効も合わせると90%以上の効果を示した<sup>18)</sup>。本研究においてADHDを有する患者の有効率が低かったことの要因として、症例数に対する中止例の割合が多かったことが考えられる

（17名中4名）。中止例4名（入眠困難1名、睡眠相後退型3名）は全てADHDを有しており（うち3名がASD合併）、いずれも神経発達症の特性が強いという特徴があった。4名ともに服薬拒否による中止で、1名は散剤が飲めないためにラメルテオン錠へ変更されたが、3名の服薬拒否理由は不明であった。本研究から、メラトニンは神経発達症の種別にかかわらず睡眠障害（入眠困難、睡眠相後退型）に対する有力な治療選択肢となることが示唆されたが、服薬拒否を訴える小児についてはその理由を確認して適切な支援（服薬指導、薬剤変更、認知行動療法など）が必要である。

本研究では、ラメルテオンで効果不十分だったためにメラトニンへ変更となった症例が12名存在し、そのうち11名でメラトニンの有効性が認められた。ラメルテオンはMT1受容体とMT2受容体に選択的に作用するメラトニン受容体作動薬であり、メラトニンと同様に睡眠増加作用や概日リズム再同調作用をもつといわれている<sup>19)</sup>。小児に対しては適応外使用となるが、ラメルテオンは小児の睡眠障害に広く使われており<sup>17)</sup>、障害児や小児精神神経疾患に関連する睡眠障害に対する有効性が報告されている<sup>20,21)</sup>。ラメルテオンのMT1受容体とMT2受容体に対する親和性はメラトニンより高く、MT1受容体に対する親和性は約6倍、MT2受容体に対する親和性は約3倍と報告されている<sup>19)</sup>。本研究において、ラメルテオンからメラトニンへ変更後に有効性が認められた要因として、ラメルテオンとメラトニンの最高血中濃度到達時間（Tmax）の影響が考えられる。単回投与におけるメラトニン（幼児および小児）のTmaxは0.33時間（約20分）だが、ラメルテオン（成人、空腹時）では0.75時間（45分）と効果発現までに時間を要することが推測される<sup>14,22)</sup>。添付文書における用法はどちらも就寝前とされており、服用後の効果発現までの時間が効果の差として現れた可能性がある。また、ラメルテオンは小児に対して適応外であり、用量に関する検討が十分に行われていない可能性がある。

国内におけるメラトニンの投与量は4 mgまで増量可能だが、本研究では多くの症例（85.4%）が開始量の1 mgで維持されており、メラトニンは低用量で効果が認められることが示唆された（図1）。しかし、国内におけるメラトニンの用量は6歳以上の小児を対象とした臨床試験に基づいて設定された用量であり、6歳未満の小児における有効性および安全性は確立しておらず、用量の妥当性も評価されていない。海外におけるメラトニンの用量について、欧州では2018年9月から「ASDとミス・マギニス症候群の症状を呈する小児および青年期（2歳から18歳）の不眠症」に対してメラトニン徐放錠剤Slenyto<sup>®</sup>が使用されている<sup>23)</sup>。用量は1日2 mgから開始して最高10 mgまで増量可能とされており、国内より多い用量で使用されている。一方で、Skochらは小児

のメラトニン投与量に関するコンセンサスが得られていないとしたうえで、最小有効量を0.05 mg/kg、典型的な投与量を思春期前の小児で2.5 mgから3 mg、青年で5 mgと報告している<sup>7)</sup>。このことは、6歳未満の小児では1 mgより低用量で効果が認められる可能性があることを示唆しており、6歳未満の小児に対するメラトニンの用量検討が必要である。

本研究ではメラトニンの副作用として傾眠と頭痛がそれぞれ2名に認められたが、いずれも軽度であり副作用による中止例は認められなかった。傾眠と頭痛はメラトニンの添付文書にも記載されている比較的頻度の高い(傾眠4.2%, 頭痛1%以上)副作用であり、今回新たな副作用や重篤な副作用は認められなかった。本研究からメラトニンは安全性が高い薬剤であることが示唆された。一方で、傾眠を認めた2名の用量はいずれも1 mg(開始量)だったため、メラトニン開始後は少量の場合でも傾眠の発現に注意が必要である。

本研究にはいくつかの限界 (limitation) が存在する。第一に、本研究では睡眠日誌やアクチグラフなどの客観的な評価ツールを用いた定量的な解析を行うことができず、保護者からの聞き取りによる主観的な評価を基に医師がカルテに記載した情報を用いて効果を以下の4つのカテゴリー(著効, 有効, 無効, 中止)に分類した。そのため、メラトニン投与によって具体的にどの程度入眠潜時が短縮したかを評価することは困難であり、評価結果の再現性には限界がある。また、評価が主観的な情報に基づいているため、評価者バイアスの影響を受ける可能性がある。この影響を軽減するために、本研究では2名の研究者が独立して評価を行い、判断が異なる場合は協議のうえで決定した。子どもの睡眠障害の評価法として、睡眠日誌、子どもの睡眠習慣質問票 (the Japanese version of Children's Sleep Habits Questionnaire : CSHQ-J) などの質問紙、アクチグラフなどが用いられており<sup>24,25)</sup>、今後はこれらの評価法を用いて評価を求める必要があると考える。さらに、本研究では対象患者45名のうち、22名が複数の神経発達症を合併していた。そのため、神経発達症の種別(ASD, ADHD, IDD)ごとにメラトニンの効果を独立して判定することには限界がある。今回の解析では、各疾患の症例数が限られていたため種別を区別せずに評価を行ったが、今後は各疾患の特性を考慮した検討が望まれる。とくに、疾患の組み合わせや重症度がメラトニンの効果に与える影響について、今後さらなる検討が望まれる。加えて、本研究におけるメラトニンの用法は1名を除き就寝前(1名は夕食後)だったが、個々の症例の入床時刻の設定や内服から入床までの時間については確認できなかった。そのため、最適な時間に服用できていないために十分な効果が得られていない症例が存在した可能性がある。その他にも、小児の睡眠障害の治療で最も重要と

なる睡眠衛生指導が十分に行われていたか不明であり、非薬物療法の実施状況もメラトニンの効果に影響している可能性がある。本研究において、実臨床における神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニンの有効性と安全性について傾向はみられたが、後方視的研究であり評価は不十分である。今後は定量的な評価法を用いた前方視的研究の実施が望まれる。

## 結 論

本研究により、神経発達症に伴う睡眠障害(入眠困難、睡眠相後退型)に対するメラトニンの有効性と安全性が示唆された。メラトニンは神経発達症の種別にかかわらず睡眠障害に対する有力な治療選択肢となり得るが、服薬拒否や服薬困難を訴える小児に対する適切な支援が必要である。

## 著者役割

村社計寿は研究の着想と企画、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た。小澤絵里菜はデータ取得、分析、解析に実質的な貢献をし、重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。長谷川毅はデータ分析、解析を指導し、重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。今林有紗、高橋咲は論文の批判的校閲に関与した。木村直也は論文の責任指導者として研究の着想と企画、論文の批判的校閲に関与した。全ての著者は論文の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。

## 文 献

- 1) Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD) : a review. *J Neurodev Disord* 2014 ; 6 : 44.
- 2) Singh K, Zimmerman AW. Sleep in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Semin Pediatr Neurol* 2015 ; 22 : 113-125.
- 3) Blackmer AB, Feinstein JA. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy* 2016 ; 36 : 84-98.
- 4) Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017 ; 19 : 34.
- 5) Coogan AN, McGowan NM. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2017 ; 9 : 129-147.

- 6) 北島剛司. 神経発達症と不眠, 過眠, 概日リズム睡眠・覚醒障害. カレントセラピー 2021 ; 39 : 263-268.
- 7) Skoch SH, Stimpfl JN, Strawn JR. Pediatric insomnia: Treatment. Current Psychiatry 2022 ; 21 : 15-21.
- 8) Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2020 ; 94 : 392-404.
- 9) 高木佳代子. 新薬のプロファイル メラトニン受容体作動性入眠改善剤. ファルマシア 2020 ; 56 : 942-943.
- 10) Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2018 ; 103 : 1155-1162.
- 11) Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2011 ; 53 : 783-792.
- 12) Hayashi M, Mishima K, Fukumizu M, et al. Melatonin Treatment and Adequate Sleep Hygiene Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. J Autism Dev Disord 2022 ; 52 : 2784-2793.
- 13) Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, et al. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. BMC Psychiatry 2020 ; 20 : 445.
- 14) ノーベルファーマ株式会社. メラトベル<sup>®</sup>顆粒小児用 0.2% 添付文書 (改訂第4版 2021年6月).
- 15) 柳井久江. 4Steps エクセル統計 第4版. オーエムエス出版, 2015.
- 16) 中川栄二. 小児自閉性障害の薬物治療の効果. 最新精神医 2013 ; 18 : 13-21.
- 17) 福水道郎, 林 雅晴, 宮島 祐, 石崎朝世, 田中 肇, 神山 潤. Melatonin, ramelteon 小児使用例に関する全国調査. 脳と発達 2015 ; 47 : 23-27.
- 18) 村上貴孝. 小児神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニン製剤の効果. 西宮医師会医誌 2024 ; 29 : 7-9.
- 19) 平井圭介, 加藤浩紀, 西川久夫, 行弘信仁, 西山啓次, 宮本政臣. メラトニン受容体作動薬ラメルテオン (ロゼレム<sup>®</sup>錠8 mg) の薬理作用と臨床試験成績. 日薬理誌 2010 ; 136 : 51-60.
- 20) 宮本晶恵, 福田郁恵, 田中 肇, 岡 隆治, 荒木章子, 長 和彦. 障害児における睡眠障害に対する ramelteon による治療. 脳と発達 2013 ; 45 : 440-444.
- 21) 杉浦由希子, 久保田雅也, 石黒 精. 小児精神神経疾患に関連する睡眠障害に対する ramelteon の効果. 脳と発達 2021 ; 53 : 452-455.
- 22) 武田薬品工業株式会社. ロゼレム<sup>®</sup>錠8 mg 添付文書 (改訂第2版 2023年11月).
- 23) European Medicines Agency. Slenyto: EPAR – Product Information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency, 2024. Available from: [[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_en.pdf) (accessed 2025-03-17)]
- 24) 土井由利子, 岡 靖哲, 堀内史枝, 大川匡子, 内山 真. 子供の睡眠習慣質問票日本語版 the Japanese version of Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J) の作成. 睡眠医療 2007 ; 2 : 83-88.
- 25) 藤野葉子. 特集 子どもの睡眠障害と睡眠習慣改善の取り組み <子どもの睡眠障害 (睡眠疾患)> 5. 子どもの睡眠障害の評価法. 睡眠医療 2023 ; 17 : 159-166.

[原 著]

# 新生児発作において複数の抗てんかん薬を使用した1例

秋山 直子, 石原まどか, 一木 孝治, 植木 哲也

産業医科大学病院薬剤部

Neonatal seizures in which multiple antiepileptic drugs were used: A case report

Naoko Akiyama, Madoka Ishihara, Takaharu Ichiki and Tetsuya Ueki

Department of Pharmacy, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health

## 要旨

フェノバルビタール (PB), カルバマゼピン (CBZ), フェニトイン (PHT) は薬物代謝酵素の強力な誘導薬であり, 影響を受ける多くの併用薬の血中濃度を変動させることが知られている. 一方, 新生児期においては, 薬物代謝酵素の活性は分子種によって異なるものの成人に比べて低く, 相互作用の影響がどの程度出るかはよくわかっていない. 今回, 新生児発作に対しPBで治療開始後, CBZをキードラッグとした併用療法に切り替えられ, 血中CBZ濃度が上がらず難渋した症例を経験した. CBZは併用薬をPB, ホスフェニトイン (fPHT) からレベチラセタム (LEV) に変更後, 血中濃度を有効域内に到達させ維持するために20~25 mg/kg/dayの投与を要した. 血中LEV濃度は40 mg/kg/dayの投与でも有効域に到達しなかった. 新生児期・乳児期早期においても代謝過程での相互作用の影響は考慮すべきであると考えられる.

キーワード: カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン, レベチラセタム, 薬物相互作用

## 緒 言

新生児発作に対する抗てんかん薬は, 国内において唯一「新生児けいれん」の適応をもつフェノバルビタール (PB) の静注が第一選択薬として用いられることが多い<sup>1)</sup>. 一方で, 自然終息性 (家族性) 新生児乳児てんかんなどの焦点てんかんではNaチャンネル阻害薬が有効とされ<sup>2)</sup>, カルバマゼピン (CBZ) の少量投与 (5 mg/kg/day) が第一選択とされている<sup>3)</sup>. またCBZは静注製剤がなく, CBZ同様にNaチャンネル阻害薬であるフェニトイン (PHT) は新生児では内服で血中濃度を有効域に維持することが困難であることから<sup>4)</sup>, 迅速に発作を抑える必要がある場合にはPHTの静注を使用後にCBZに切

り替えることを提案する報告もある<sup>2)</sup>.

フェノバルビタール (PB), カルバマゼピン (CBZ), フェニトイン (PHT) はいずれも薬物代謝酵素の強力な誘導薬として知られている. PBはN-グルコシド化 (生後20日前後に確立, 主要経路と示唆されている) の他, CYP2C9, CYP2C19等で代謝され, CYP2C, CYP3A, UGT1A1, その他多くの薬物代謝酵素を誘導する<sup>5)</sup>. CBZは主たる代謝酵素であるCYP3A4をはじめ2D6, 2C8, 1A2等の関与により約99%が肝臓で代謝され, CYP2C19を除くすべての薬物代謝酵素を非特異的に誘導すると考えられている. また代謝酵素の自己誘導により反復投与時は半減期の短縮や血中濃度の低下が見られる. 酵素誘導については投与開始後3~5日で始まり2~3週間ではほぼ完了する<sup>6)</sup>, 1~3ヵ月間は血中濃度が低下する<sup>7)</sup> といった報告がある. PHTは主としてCYP2C9, 一部CYP2C19で代謝され, CYP3A4, CYP2B6などを誘導する<sup>8)</sup>. PHTのCYP3A4誘導効果は強く, 経口クリアランスへのCYP3A4の寄与が20%程度の薬剤であっても併用時のAUCを半分程度に減少させることが予測される<sup>9)</sup>.

抗てんかん薬同士の相互作用として, PBとPHTはCBZの血中濃度を低下させ, CBZは代謝酵素自己誘導により血中濃度が低下する他, 代謝競合によりPHTの血中濃度を上昇させる<sup>10)</sup>, PB, PHT, CBZはいずれもバルプロ酸 (VPA) の血中濃度を低下させ, VPAはこの3剤の血中濃度を上昇させる<sup>11)</sup>, レベチラセタム (LEV) の血中濃度はPB, PHT, CBZとの併用で低下することが報告されている<sup>7)</sup>.

一方, 新生児期においては, 薬物代謝酵素の活性は分子種によって異なるものの成人に比べて低い<sup>12)</sup>. 新生児期のCYP3A4の活性は出生時には極めて低く生後1週間以降で徐々に増加し, 生後1か月時の活性は成人の30~40%<sup>13)</sup>, 生後6~12か月時で成人の50%<sup>14)</sup> といった報告がある. 新生児期において薬物相互作用の影響がど

の程度出るかはよくわかっていない。

今回、新生児発作に対してPBで治療開始後、キードラッグをCBZに切り替え発作のコントロールを目指してPHT、VPA、LEVなど複数の抗てんかん薬を使用した症例を経験した。筆者は病棟薬剤師として業務を行う中で、薬物代謝酵素の誘導薬を併用した場合、目標とする血中濃度が得られない、併用薬の中止時に血中濃度が上昇しすぎるといったコントロールの難しさが生じるのではないかと、あるいは新生児期は薬物代謝酵素が発達段階であることからそのような影響は少ないのだろうか、という疑問を持った。経過中、CBZの血中濃度が予想通りに上昇せず、併用薬中止後に治療域に入った事例を経験し、相互作用の影響について考察したので報告する。なお、本症例報告は産業医科大学病院（以下、当院）倫理委員会の審議対象ではない。

### 症例および経過

在胎39週0日、2,802 gで仮死なく出生した男児。母親は新生児期から2歳頃までてんかん症状を認めたが、その後は無治療で現在まで30年程度発作なし。妊娠経過に異常所見はなかった。出生後より無呼吸発作やチアノーゼが出現し日齢2に当院NICUに入院となった。入院後、眼球上転・固視と四肢強直が出現後、酸化低下・心拍数低下が見られ、PB 21 mg/kg 静注で発作は消失した。入院後の検査（血液・生化学、先天代謝異常スクリーニング、頭部MRI/MRA）では明らかな異常を認めなかった。脳波検査（日齢7：トリクロホス服用下睡眠時、日齢54：ミダゾラム（MDZ）静注下睡眠時）では発作波は確認されなかった。

日齢3よりPB 5.5 mg/kg/day 静注開始、日齢5より内服切替となった。日齢5の血中PB濃度（トラフ値）は28 μg/mLと有効域内であった。日齢11に発作が出現しPB追加静注や維持量増量（7 mg/kg/day）で対応された。血中PB濃度は日齢11発作時24.8 μg/mL、日齢12：39.6 μg/mLと有効域内であった。日齢15にも発作が出現し、発作時の血中PB濃度は34.5 μg/mLであった。一般的な有効域（15～40 μg/mL）内の上限に近い血中濃度が保たれていても発作が出現しており、また焦点起始発作であったこと、および家族歴から自然終息性新生児乳児てんかんが疑われ日齢17よりCBZ 5 mg/kg/dayを併用開始された。

CBZ開始後のCBZ投与量と血中濃度の推移および併用薬の経過を図1に示す（本症例は最終的にCBZ、LEVの2剤併用となったため、LEVの投与量・血中濃度の推移も合わせて表記している）。CBZ開始後は血中PB濃度低下（日齢27：18.7 μg/mL）、血中CBZ濃度低値（同日：1.4 μg/mL；一般的な有効域4～12 μg/mL）にも関わらず発作なく経過していたが、日齢31より発作が再燃し（発作出現時の血中濃度：PB 13.4 μg/

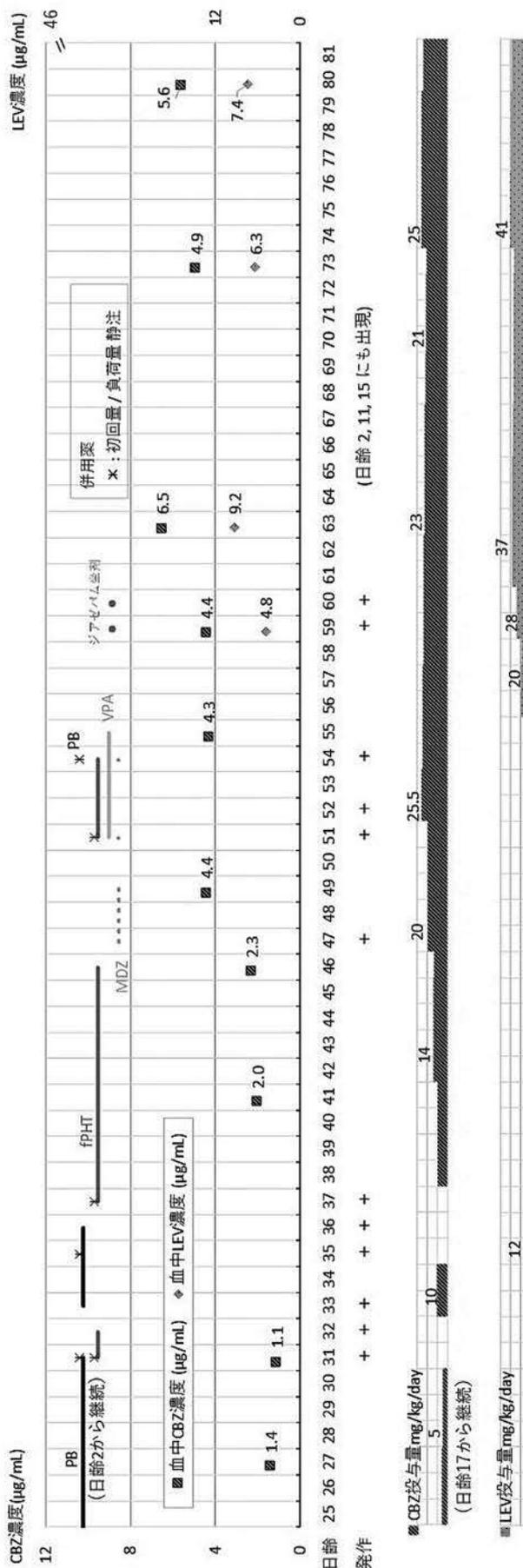


図1 カルバマゼピン投与開始後の抗てんかん薬投与歴とカルバマゼピン、レベチラセタムの血中濃度推移

mL, CBZ 1.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), PB追加静注後も発作がおさまらずホスフェニトイン (fPHT) 19 mg/kg 静注が追加された。その後LEV点滴静注も使用されたが発作群発のため、日齢37よりPBをfPHTに切り替えられた。PHTについては、内服切替を考慮していないことや採血による貧血の懸念から血中濃度を測定せず副作用に注意して使用された。CBZは日齢31~32, 35~37に発作のため内服中止となったが日齢38より10 mg/kg/dayで再開され、日齢41の血中CBZ濃度は2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。fPHT併用のもと血中CBZ濃度を有効域内に到達させたのちfPHTを中止する方針となり、日齢42よりCBZを14 mg/kg/dayに増量された (日齢46の血中CBZ濃度: 2.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

日齢47より発作が群発し、CBZは20 mg/kg/dayに増量され、相互作用の可能性を考慮してfPHTは中止としMDZ持続静注に切り替えられた (日齢47~49)。日齢49の血中CBZ濃度は4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇し有効域内に到達した。日齢51より再度発作が群発し、MDZ無効のためfPHT (日齢51~54), さらにPB 10 mg/kg 静注 (日齢54), VPA 10 mg/kg/day (日齢51~55) が併用された。CBZは日齢52より25 mg/kg/dayに増量されたが、血中CBZ濃度は日齢55: 4.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 日齢59: 4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と有効域内ではあるが増量にも関わらず横ばいであった。

日齢55より薬物相互作用の影響が少ないとされるLEVが20 mg/kg/day内服で併用開始され、CBZ, LEVの内服2剤でのコントロールを進める方針となった。日齢59, 60の発作時にはジアゼパム坐剤が使用された。血中CBZ濃度は日齢63: 6.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 日齢73: 4.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (体重当たりの投与量がやや減少), 日齢80: 5.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と有効域内に保たれた。一方LEVは40 mg/kg/dayまで漸増されたが、血中LEV濃度は日齢63: 9.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 日齢80: 7.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と一般的な有効域 (12~46  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に到達しなかった。

日齢73の予防接種後より発熱が持続し、日齢76の検査 (血液・生化学, 髄液, 胸部X線, 血液・尿培養) にて尿路感染症と診断され抗菌薬 (セフォタキシム・アンピシリン, 後にアモキシシリン・セファクロル) で加療された。

経過中、肝・腎機能異常, 皮疹, 血球減少, 骨代謝異常などの薬剤性有害事象は認められなかった。日齢61以降は発作の出現なく経過し、抗てんかん薬はCBZ, LEVを同量継続され日齢90に当院周産期病棟退院となった (退院時処方: CBZ 23 mg/kg/day, LEV 36 mg/kg/day)。

## 考 察

本症例では、日齢2よりPBを15日間投与後、日齢17よりCBZを開始し、CBZ, PB併用やCBZ, fPHT併用

にて発作のコントロールとCBZの血中濃度上昇を目指したがうまくいかず、日齢55よりCBZ, LEV併用に切り替えこの2剤内服にて退院となった。血中CBZ濃度はfPHT併用中の10 mg/kg/day投与時で2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 14 mg/kg/day投与で2.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と増量のわりに上昇せず、fPHT併用中止後の20 mg/kg/day投与では4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇した。また、fPHT併用再開後の25 mg/kg/day投与時は増量にも関わらず4.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と横ばいであったがfPHT中止9日後には同量継続で6.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇するなど、fPHT併用の有無とCBZの投与量に対する血中濃度との間に関連性が見られた。CBZは血中濃度を有効域内に到達・維持するために20~25 mg/kg/dayの投与を要し、CBZ単剤の既報に比べて投与量に対する血中濃度が低値であった<sup>15, 16)</sup>。

経過中の血中CBZ濃度/投与量比 (C/D比  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{mg}/\text{kg}$ ) の推移を図2に示す。CBZのC/D比は服薬日数に応じて薬物代謝酵素の自己誘導によると思われる変動を示し、投与初期 (10日程度) は上昇するがその後低下すると報告されている<sup>10)</sup>。本症例でも、CBZ C/D比は投与開始後30日目まで経時的に低下傾向となった。また、本症例のC/D比は小児におけるCBZ単剤投与の既報に比べて低値であった<sup>15)</sup>。さらに投与開始からPB, fPHT併用中の期間は低下傾向であり、fPHT中止後にはいったん上昇した。PB, fPHTのいずれも併用していないCBZ開始後39日目 (日齢55) 以降は、徐々に上昇傾向となった。以上より、血中CBZ濃度の推移にCBZの代謝酵素自己誘導や代謝排泄能の発達のみならず、PBあるいはPHTによる相互作用も影響した可能性を考えた。

次にCBZのC/D比の推移とPB, fPHTそれぞれの投与歴の間に関連性が見られるかどうかを調べるため、各併用薬について、投与開始前あるいは開始後から投与中止後次回投与再開前日までを1期間とし、「併用薬投与前」「併用薬開始後の日数」、および「併用中止後の日数」に対するCBZのC/D比の推移を比較した (PB: 図3, fPHT: 図4)。薬物代謝酵素誘導による影響の有無と誘導薬投与の有無とは必ずしも時期が一致しないが、併用薬による代謝酵素誘導の影響があった場合には誘導薬の投与歴と影響を受ける薬剤のC/D比の推移の間に何らかの相関が見られると予想した。

PBの投与歴との相関を見たグラフ (図3) においては、期間①: 日齢17~53, 期間②: 日齢54~81とし、fPHT併用中のC/D比には「\*」を、相互作用により血中CBZ濃度を上昇させ得るVPAを併用中のC/D比には「+」を付した。PBは日齢32に継続投与中の1日休薬があったが、前日に負荷静注を追加されていることやPBの半減期を考慮し継続とみなした。fPHTの投与歴との相関を見たグラフ (図4) においては、期間③: 日齢17~36, 期間④: 日齢37~50, 期間⑤: 日齢51~81とし、PB併用中のC/D比に「\*\*」を、VPA併用中のC/

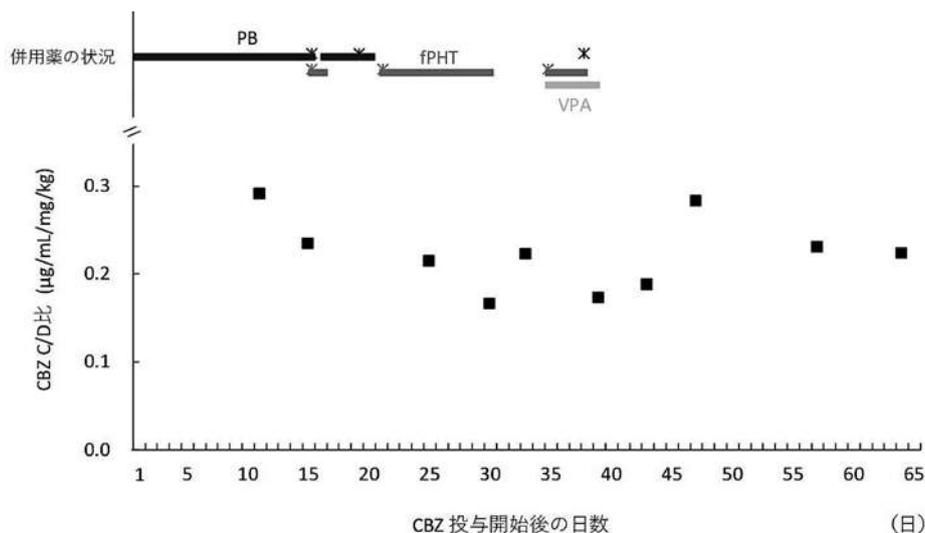


図2 カルバマゼピンの血中濃度/投与量比 (C/D比) の推移  
 ■ : CBZ C/D比 ( $\mu\text{g/mL/mg/kg}$ ), CBZ投与開始後の日数に対する推移を示した.  
 上部にCBZと相互作用を起こし得る薬剤の併用状況を示した.  
 (■ : PB併用, ■ : fPHT併用, ■ : VPA併用, \* : PB初回量/負荷量 静注,  
 \* : fPHT初回量静注)

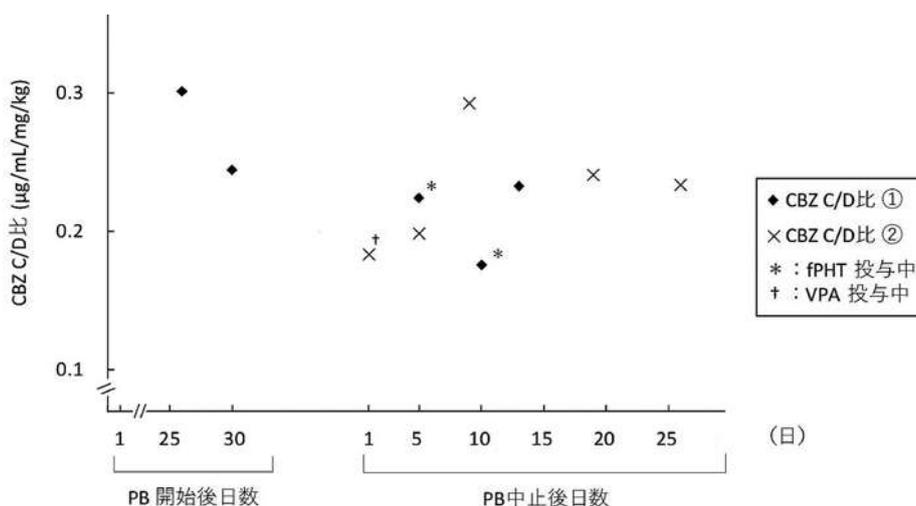


図3 フェノバルビタールの投与歴に対するカルバマゼピンのC/D比の推移  
 PB併用時のPB開始後日数, およびPB併用中止後のPB中止後日数に対するCBZ C/D比の推移を示す.  
 ◆ : 日齢17~53(期間①:PB併用時から中止後日齢54再投与前日まで)のCBZ C/D比.  
 (日齢32の1日休薬は前日の負荷静注追加やPBの半減期を考慮し継続とみなした)  
 × : 日齢54~81(期間②:日齢54にPB初回量静注後,中止後日齢81まで)のCBZ C/D比.  
 \* : fPHT投与中, + : VPA投与中

D比に「+」を付した。

CBZのC/D比は、PB開始後から中止後10日目まで経時的に低下した(図3 C/D比①)。新生児期、乳児期におけるPBの半減期は60~110 hr前後と長いことから<sup>17)</sup>投与中止後も長く体内に残存し、誘導作用が持続した可能性がある。また、日齢31、32と日齢37以降に併用されたfPHTによる酵素誘導の影響も加わったと推察される。また図4では、期間③にfPHT投与後の血中濃度データがなく異なる期間での比較となるが、fPHT投与中お

よび投与中止後早期のC/D比(④⑤)は投与前(③)に比べ低値であり、fPHT併用中は経時的に低下し、fPHT中止後3日目には上昇した(④)。日齢51~54のfPHT4日間投与およびPB単回静注(VPA併用)後(fPHT, PB中止後)のCBZ C/D比は低下なく上昇傾向となっているように見えるが、上昇した後低下傾向となっているようにも見える(図3②, 図4⑤)。VPA併用による血中濃度上昇などの影響があったのかどうかは判断できなかった。

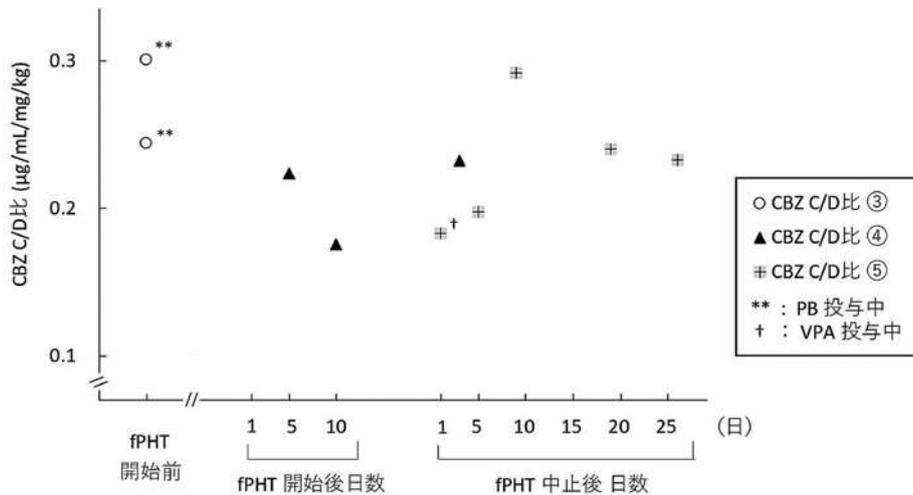


図4 ホスフェニトインの投与歴に対するカルバマゼピンのC/D比の推移  
 fPHT併用開始前, fPHT併用時, およびfPHT併用中止後のCBZ / CD比を示す。  
 fPHT併用時はfPHT開始後日数, fPHT併用中止後はfPHT中止後日数 に対する推移を示している。  
 ○: 日齢17~36 (期間③; fPHT投与前) のCBZ C / D比。  
 (日齢31, 31にfPHT投与後, 日齢37の再投与前日までの血中濃度データはない)  
 ▲: 日齢37~50 (期間④; fPHT併用時および中止後日齢51再投与前日まで) のCBZ C / D比。  
 ⊞: 日齢51~81 (期間⑤; fPHT併用時および中止後日齢81まで) のCBZ C / D比。  
 \*\*: PB投与中, †: VPA投与中

本症例ではCBZの単独投与の時期がなく, 併用された誘導薬が複数あることから各薬剤の相互作用の影響の有無を明確に判断することはできない。薬物代謝酵素の誘導による影響は誘導薬が体内から消失した後酵素量が通常のレベルに戻るまで持続し, 一般的には投与終了後1~2週間程度残存するといわれている<sup>18)</sup>。出生後は薬物代謝酵素が発達していく時期でもあり多くの要因が血中濃度の変動に影響すると予想されるが, PB, fPHTの併用の有無とともにCBZのC/D比が変動していることから, 相互作用の影響も否定できないと考えた。

LEVは添付文書上の用量(生後1か月以上6か月未満: 14~42 mg/kg/day)の上限量程度の投与によっても血中濃度が有効域下限に到達しなかった。LEVはCYPやグルクロン酸抱合の関与を受けないが, 血中LEV濃度はPB, CBZ, PHTとの併用で代謝酵素誘導のため10~30%低下すると報告されており<sup>19)</sup>, 本症例ではCBZとの併用療法であることや, LEV投与前にPHTやPBを使用されていたことが血中濃度低値の要因になったのではないかと考えられる。

今回, 薬物代謝酵素誘導作用をもつ薬剤を併用した症例において, 抗てんかん薬の血中濃度が投与量のわりに低値となり, 併用薬投与歴の変化とともに血中濃度/投与量比が変動した。今後, 新生児においても相互作用の少ない新規抗てんかん薬が使用可能となれば治療方針等も変更されるかもしれないが, 相互作用に注意が必要な薬剤を使用する必要がある場合は, 新生児期・乳児期早期においても薬物代謝酵素の誘導や阻害といった代謝過程

での相互作用の影響を考慮する必要があると考えられる。

#### 著者役割

秋山直子は論文の構想, データの収集, 解析を行い, 論文を作成した。石原まどかはデータの収集に協力した。一木孝治は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に参与した。植木哲也は論文全体の批判的校閲に参与した。

#### 利益相反

本論文におけるすべての著者は, 開示すべき利益相反はない。

#### 文献

- 1) 奥村彰久, 新島新一, 渡邊一功. 新生児けいれんの診断と治療-その問題点-. 脳と発達 2008 ; 40 : 228-230.
- 2) Dilena R, Mauri E, Di Fonzo A, et al. Case Report: Effect of targeted therapy with carbamazepine in KCNQ2 neonatal epilepsy. Front Neurol 2022 ; 13 : 1-6.
- 3) 田中 学. 良性乳児てんかん・良性家族性乳児てんかん. 小児内科 2021 ; 53 : 1662-1665.
- 4) Painter MJ, Pippenger C, MacDonald H, Pitlick W. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. J Pediatrics 1978 ; 92 : 315-319.
- 5) ノーベルファーマ株式会社. ノーベルバル静注用250 mgインタビューフォーム 2024年2月改訂 (第13版).
- 6) 木村利美. 図解よくわかるTDM 第3版 基礎から実践まで学べる Lesson160. じほう, 2014.

- 7) 一般社団法人日本神経学会. てんかん診療ガイドライン2018 第12章 薬物濃度モニター. [https://www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/tenkan\_2018\_12.pdf (accessed 2025-02-25)]
- 8) ノーベルファーマ株式会社. ホストイン静注750 mg インタビューフォーム 2024年2月作成 (第11版).
- 9) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008 ; 47 : 669-680.
- 10) サンファーマ株式会社. テグレトール錠100 mg, 200 mg, 細粒50%インタビューフォーム 2023年12月改訂 (第19版).
- 11) 一般社団法人日本神経学会. てんかん診療ガイドライン2018 第3章 成人てんかんの薬物療法. [https://www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/tenkan\_2018\_03.pdf (accessed 2025-02-25)]
- 12) Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN. Changes in Individual Drug- Independent System Parameters during Virtual Paediatric Pharmacokinetic Trials: Introducing Time-Varying Physiology into a Paediatric PBPK Model. *AAPS J* 2014 ; 16 : 568-576.
- 13) Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver-evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4, occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997 ; 247 : 625-634.
- 14) de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999 ; 37 : 485-505.
- 15) 後藤友子, 北原久枝, 福山幸夫. 小児のCarbamazepine血中濃度について. *脳と発達* 1979 ; 11 : 525-530.
- 16) Hoppen T, Elger CE, Bartmann P. Carbamazepine in phrno-barbital-nonresponders: experience with ten preterm infants. *Eur J Pediatr* 2001 ; 160 : 444-447.
- 17) Takemoto CK. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. Lexicomp, 2021.
- 18) 大野能之, 樋坂章博. これからの薬物相互作用マネジメント 臨床を変えるPISCSの基本と実践. じほう, 2014.
- 19) Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy. *Brain Dev* 2023 ; 45 : 285-292.

[原 著]

# 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に罹患した極低出生体重児へのバルガンシクロビル投与における薬剤師の支援

東 さやか<sup>1)</sup>, 松岡 順子<sup>1)</sup>, 野口 周作<sup>1)</sup>,  
吉田 圭志<sup>2)</sup>, 島 義雄<sup>2)</sup>, 笠原 英城<sup>1)</sup>

1) 日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部  
2) 日本医科大学武蔵小杉病院新生児科

## Pharmacist support for Valganciclovir administration in a very low birth weight infant with symptomatic congenital cytomegalovirus disease

Sayaka Azuma<sup>1)</sup>, Noriko Matsuoka<sup>1)</sup>, Shusaku Noguchi<sup>1)</sup>,  
Keishi Yoshida<sup>2)</sup>, Yoshio Shima<sup>2)</sup> and Eijo Kasahara<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital  
2) Department of Neonatology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

### 要旨

症候性先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の治療としてバルガンシクロビル (VGCV) が保険収載されたが、海外・国内の臨床試験では早産・低出生体重児は除外されていた。今回、早産・極低出生体重児にVGCVを投与し、薬剤師が支援した1例を報告する。在胎30週5日、1,166 gで出生した男児に生後29日、体重1,511 gの時点でVGCVを開始した。薬剤師によるドラフトチャンバー内薬液採取により、医療従事者の曝露を回避し、0.1 mL (5 mg) 刻みでの用量調節を可能にした。好中球減少で18日間投与を中断したが、治療完遂後の血中CMV量は検出限界以下まで減少し、聴力は改善。また、修正1歳7ヵ月時点の発達検査では療育が必要とされる発達障害はなかった。入院から退院後までシームレスに薬剤師が関わることで治療が円滑に行えた。また、曝露対策の構築により医師や看護師の安全を守ることができたと考える。

キーワード：早産、先天性難聴、新生児、曝露対策、  
用量調節

### 緒言

2023年3月、世界で初めて、日本でバルガンシクロビル (VGCV) に症候性先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の適応が追加承認された。従来、症候性先天性感染では出生時には症状がすでに固定されて

おり、出生後の治療には効果がないと考えられていた。2003年にKimberlinらが症候性の先天性感染症を対象とした無作為二重盲検法のガンシクロビル (GCV) 静注6週間治療によって、難聴の改善効果を初めて報告<sup>1)</sup>して以来、抗ウイルス薬治療が行われるようになってきた。米国小児科学会Red Bookでは、VGCVの6ヵ月間の治療が推奨されている<sup>2)</sup>。2020年から日本で実施された症候性先天性CMV感染症を対象とした医師主導治験 (VGCV-1)<sup>3,4)</sup> を経て承認に至った。しかし、いずれの臨床試験も在胎週数32週以上、登録時体重が1,200 g以上<sup>1)</sup> もしくは1,800 g以上<sup>3-5)</sup> の患児を対象としている。在胎週数30週5日、1,166 gで出生した早産・極低出生体重児は除外される。

新生児の約300人に1人が先天性CMV感染を起こし、症候性の先天性感染症の頻度は約1,000人に1人である<sup>6)</sup>。また、症候性感染症の約90%に発達遅滞、運動障害、難聴などの後遺症が生じ、無症候性感染症でも約10%に難聴などの後遺症が残るとされている<sup>6)</sup>。日本のコホート研究<sup>7-12)</sup> では、症候性感染症にVGCV治療を行った結果、4割が重度後遺症 (両側難聴ないし発達指数 (Developmental Quotient : DQ) < 70) に至り、2割が軽度後遺症 (片側難聴ないしDQ70~79) を有し、残り4割は正常に発達したと報告されている。治療を受けた乳児の58%が正常な発達または軽度の後遺症 (DQ 70~79または片側聴覚障害のみ) を示したことから、VGCV治療により神経障害が軽減される可能性があることが示唆されている。なお、DQ80以下が遅滞の判断の基準となる<sup>2)</sup>。

VGCV治療の問題点として、短期的副作用には好中球減少を含む骨髄抑制が挙げられ、長期的副作用としては、動物実験において催奇形性、遺伝毒性、発がん性が報告されている<sup>10-12)</sup>。本症例は早産かつ極低出生体重児であり、効果や副作用の発現予測が困難であったため、慎重に用量を調整する必要があった。しかし、治療当時は新生児への投与が想定されておらず、添付ディスプレイでは最小目盛りが0.5 mL (25 mg) であり、細かい用量調整は不可能であった。

以上を踏まえ、症候性先天性CMV感染児は約90%と高率に後遺症を起こしうること、早期診断と抗ウイルス薬治療によって後遺症が減少しうることがエビデンスとして蓄積されつつある。そのため、今回われわれは、臨床試験は実施されていないが、治療上の有益性が危険性を上回ると判断し、在胎週数30週5日、1,166 gで出生した早産・極低出生体重児へ投与を行った。

本症例は、2022年8月に日本医科大学武蔵小杉病院薬物治療審査委員会の承認後、適応追加前に、医師主導治験<sup>3,4)</sup>のプロトコルを参考に適応外使用を実施した。本症例を通じて、早産・極低出生体重児に対するVGCV投与における課題とその結果について考察し、薬剤師の支援がどのように寄与したかを報告する。

### 症例提示

症例：在胎30週5日、1,166 gで出生した男児  
 母体情報：年齢35歳。1妊0産。既往症として、子宮筋腫、子宮頸癌・異形成、高プロラクチン血症で妊娠前までカベルゴリン内服。B群溶血性連鎖球菌未検査。感染症指摘なし。HBs抗原(-)、HCV(-)、梅毒(RPR(-)、梅毒(TPLA(-)、HIV(-)、GBS(-)。75 gブドウ糖負荷試験は1ポイント陽性で妊娠糖尿病と診断されたが、血糖自己測定のみ実施し、食事療法や薬物治療は行っていない。

胎児期情報：妊娠中期胎児超音波スクリーニング検査で脳室拡大あり。胎児推定体重-2.2SDの胎児発育不全にて、在胎週数30週0日から管理入院。在胎30週5日、胎児機能不全のため緊急帝王切開で出生。アプガースコアは1分値6点、5分値10点であった。

診断経緯：胎児期に脳室周囲石灰化、胎児発育不全があり、出生後の頭部エコーでも脳室周囲石灰化を認めたため、生後1日に尿中CMV核酸検出を実施した結果、陽性であった。また、聴性脳幹反応異常、頭部CTとMRIでも石灰化を認めたが、血小板減少や肝機能障害、網脈絡膜炎は認められなかった。母体の産褥35日目検査では、CMV-IgM抗体<0.85(-)、CMV-IgG抗体濃度>=250.0(+ )であった。以上より、症候性先天性CMV感染症と診断された。

治療経過(図1-a,b,c)：医師主導治験<sup>1)</sup>におけるVGCV治療(表1)を参考に、VGCV 16 mg/kg/回を1日2回6カ

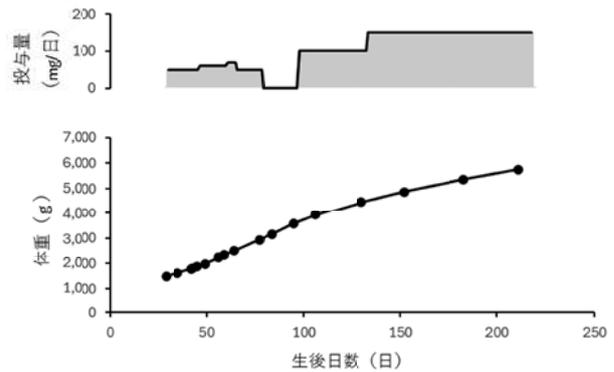


図1-a バルガンシクロビルの投与量と体重の推移

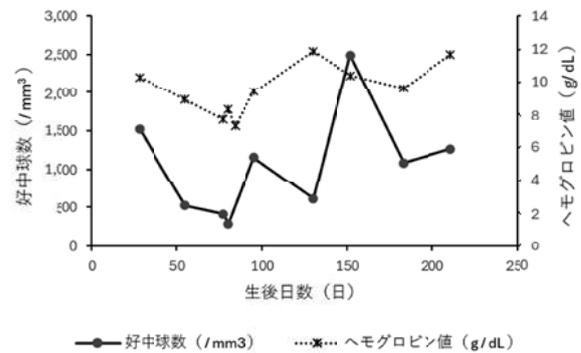


図1-b 好中球数とヘモグロビン値の推移

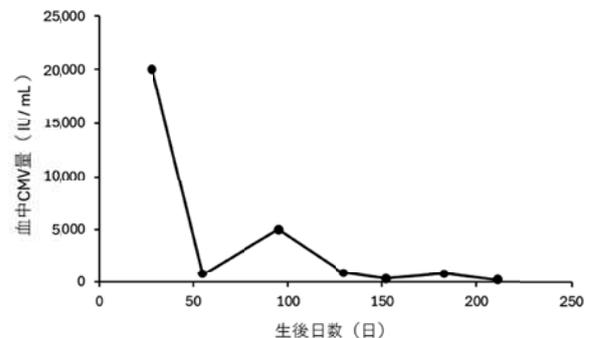


図1-c 血中サイトメガロウイルス (CMV) 量の推移

月間経口投与した。生後29日、体重1,511 gの時点で1回0.5 mL (25 mg) を1日2回から開始し、入院中は1回0.7 mL (35 mg) まで0.1 mL (5 mg) 単位で増量した。退院時は、生後64日、修正週数39週6日、体重2,492 gだった(図1-a)。バリキサ<sup>®</sup>ドライシロップの添付ディスプレイは目盛りが0.5 mL (25 mg) 刻みのため、退院処方では、1回0.7 mL (35 mg) から0.5 mL (25 mg) に減量したが、内服開始後48日目(生後77日目)に好中球減少(410 /mm<sup>3</sup>)とヘモグロビン(Hb)減少(7.7 g/dL)が発生した(図1-b)。これにより18日間投与を中断したが、好中球数(1,160 /mm<sup>3</sup>)とHb値(9.4 g/dL)が回復した内服開始後66日目(生後95日目)から1回1 mL (50 mg) で再開した。再開後から投与終了までは休薬が必要な

表1 KimberlinによるVGCV治療(2003年)と本症例の比較

	KimberlinによるVGCV治療(2003年)	本症例
治療対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 生後21日以内に実施した尿中CMV核酸検出キットでCMV核酸の検出</li> <li>➤ 中枢神経障害(小頭症, 水頭症・脳室拡大, 脳室周辺石灰沈着, 大脳皮質形成不全・白質障害, 網脈絡膜炎, 聴性脳幹反応異常: これらのいずれかに該当)を有す</li> <li>➤ 在胎期間32週以上, 登録時体重が1,800g以上の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 生後1日に尿中CMV核酸検出陽性</li> <li>➤ 脳室周囲石灰化, 聴性脳幹反応異常あり</li> <li>➤ 在胎30週5日, 出生体重1,166g</li> </ul>
治療開始時期	生後2か月以内	生後29日
投与量・投与期間	1回16mg/kgを1日2回, 6ヵ月間経口投与	1回16mg/kgを1日2回6ヵ月間経口投与(18日間の休薬)
用量調節	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 好中球数が500/mm<sup>3</sup>以下の場合, 750/mm<sup>3</sup>以上に達するまで休薬. 好中球数が再び750/mm<sup>3</sup>以下になった場合, 用量は50%に減量. 減量したにも関わらず好中球数が再び500/mm<sup>3</sup>以下になった場合は中止</li> <li>➤ 血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>以下の場合, 血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>に回復するまで休薬</li> <li>➤ ヘモグロビン値が8g/dL以下の場合, ヘモグロビン値が8g/dL以上に回復するまで休薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 好中球数410/mm<sup>3</sup>に減少(内服48日目), 休薬</li> <li>➤ 血小板減少なし</li> <li>➤ ヘモグロビン値7.7g/dLに減少(内服48日目), 休薬</li> </ul>
効果判定と副作用モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 血中CMV量の測定は, 最低3時点(治療前, 治療開始4~6週時点, 治療終了点)</li> <li>➤ 投与開始後から血球数の安定が確認されるまでは週1回, 血球減少のリスクの高い状態では(白血球数, 血小板, ヘモグロビン値などが投与前から低値など)週2回以上の頻度で血液検査を実施することが適当</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 治療前(20,000 IU/mL), 治療開始4週, 9週, 14週, 18週, 22週, 治療終了点(検出限界以下)</li> <li>➤ 適宜実施</li> </ul>

好中球減少とHb減少はなかった。血中CMV量は、治療開始前の20,000 (IU/mL)から治療完遂時には検出限界以下まで減少した(図1-c)。血小板減少は認められなかった。肝機能検査では、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)、直接ビリルビン、間接ビリルビンのいずれも異常を認めなかった。また、腎機能検査では、血清クレアチニン、血清尿素窒素、尿量に異常はみられなかった。VGCV投与開始前の生後28日目には、Hb値が10.3 g/dL、ヘマトクリット (Ht)が30.0%まで低下し、

未熟児貧血と診断されたため、鉄剤およびエリスロポエチン製剤による治療を開始した。エリスロポエチン製剤は生後64日まで継続し、鉄剤は生後130日まで投与を継続した。

薬剤師の支援：VGCVは発がん性の恐れがあるハザードドラッグであり、取り扱いには曝露対策が求められる。また、早産・極低出生体重児への投与に際しては、極めて慎重な用量調整が必要となる。そのため、薬剤師がドラフトチャンバー内で調製し、0.01 mL (0.5 mg) 単位での正確な計量が可能な1 mL 経腸栄養シリンジに必要な薬液を採取したうえで、新生児集中治療室(NICU)に払い出すことで、安全性を確保した。NICUでは、遮光・冷蔵庫保管し、薬液が充填された経腸栄養シリンジ先端を、患児の口腔へ直接入れ投薬することで、与薬を行う看護師が薬液に直接接触することを避けた。具体的な薬剤師の操作は以下の通りである。薬剤部ドラフトチャンバー内で、ガウン・手袋・フェイスシールドを装着し、バリキサドライシロップ®の瓶内へ計量した精製水を注ぎ、キャップをして瓶内の粉末が溶解するまでよく振り混ぜた。キャップを外し、アダプターは装着せずに、経腸栄養シリンジに接続した採液チップの先端を瓶内に入れ、必要量の薬液を採取した。薬液が充填された経腸栄養シリンジに経腸栄養シリンジキャップで栓をし、遮光袋に入れNICUへ払い出した。看護師および両親には、患児の尿中に薬剤が排泄されるため、おむつ交換の際には注意が必要であること、また皮膚に付着した場合には速やかに手洗いを行うことなど、曝露対策の注意点を説明した。また、白血球・赤血球・血小板の減少により、一時的に薬の服用を休止する可能性があることや、易感染状態になるため感染予防に努める必要があることなど、想定される事象について事前に説明した。その結果、両親は有害事象が発生した際にも適切に対応できることを理解した。退院前には、薬瓶にアダプターを装着し、添付のディスペンサーを用いて薬液を吸い上げる練習を両親とともにいった。本症例では、倫理委員会の手続きや体重増加を待つ期間があったため、インフォームドコンセント(IC)取得から実際の投薬までに十分な時間的余裕があった。その間、両親は疾患や治療について自ら情報を収集し、治療のメリットがデメリットを上回ることを納得したことで、不安を訴えることはなかった。さらに、退院後もNICU担当薬剤師が来院日を確認し、薬剤の調製および服薬指導を継続した。加えて、休薬・減量基準、用量、残薬調整などについて医師と協議しながら、処方支援を行い、治療の安全性と継続性を確保した。

治療完遂後：聴力検査、調整脳幹反応(ABR)では、V波の検出閾値が投与開始前の100 dBから1歳時点で20 dBへと改善し、聴力の改善が認められた。修正1歳7ヵ月時点での新型K式発達検査2020では、発達年齢が1

歳3ヵ月相当であり、療育が必要となるほどの発達障害は認められなかった。投与開始前に眼底検査を行ったが、網脈絡膜炎などの異常はなく、退院前の眼底検査にて未熟児網膜症の診察は終了した。また、投与開始前のCTおよびMRIでは脳室周囲石灰化を認めていたが、1歳4ヵ月時点のMRIでは大きな変化はみられなかった。

## 考 察

VGCVは、経口投与後に腸管壁や肝臓のエステラーゼで活性代謝物ガンシクロビルに変換され、CMV感染細胞内でウイルスDNAポリメラーゼ(UL54)を阻害することにより抗ウイルス作用を示すプロドラッグである<sup>13)</sup>。しかし、この特性は、薬物代謝機能や吸収、排泄機能が未熟な早産児では、効果や副作用発現予測を困難にさせる。本症例は、国内外で実施された医師主導治験における選択基準よりも、早産・極低出生体重児だったため、エステラーゼ活性は不明であり、腸管吸収能が低いため効果が不十分になる可能性があった。一方で、未熟な腎機能により薬物の排泄が遅延し、副作用のリスクが高まることが懸念されたが、中毒域に該当する資料はない。また、新生児期には白血球数や好中球数が生理的に減少するため<sup>14)</sup>、薬剤性との鑑別診断には慎重を期する必要があった。これらの理由から、血球減少などの副作用に対するモニタリングを十分に行い、安全性に配慮し、さらに、定期的な血中CMV量の測定により、治療効果を適切に評価する必要がある。そのため、薬剤師の支援により、0.1 mL (5 mg) 単位で細かく用量調節できたことは、薬剤導入期に好中球減少等の副作用が許容できる適切な用量決定の一助となったと考える。治療経過(図1-c)より、血中CMV量が治療開始前の20,000 (IU/mL) から治療開始4週後には800 (IU/mL) へ減少しており、治療効果が認められたと考えられる。よって、本症例は早産・極低出生体重児だったが懸念されていた腸管からの吸収、活性代謝物への代謝過程は機能していたと推察される。

現在の添付ディスペンサーは0.2 mL (10 mg) 刻みであるが、本症例の治療当時は先天性CMV感染症の適応追加前であり、新生児への投与は想定されておらず、添付ディスペンサーは0.5 mL (25 mg) 刻みであった。それゆえ、過量投与を避けるため、退院後は体重当たり18 mg/kg/回より少量での管理にならざるを得なかったが、治療完遂後には血中CMV量は検出限界以下へ減少したため、医師主導治験よりも低用量でも治療効果は得られていたと考える。

好中球減少について、GCV静注6週間治療では、最初の6週間以内に発生する報告<sup>1)</sup>がある。また、6ヵ月間もしくは6週間のVGCV治療のランダム化比較試験<sup>5)</sup>では、grade 3.4の好中球減少発症の平均期間(±SD)は、14.2 (±12.3) 日と報告されている。今回の症例では、

内服開始後48日目に、好中球減少 ( $500/\text{mm}^3$ 未満) が発生した (図1-b)。これらの先行報告より遅く、かつ退院処方で減量した後に発生したことから、副作用モニタリング期間の設定が課題として挙げられる。例えば、好中球数が増加に転じることを確認してから退院とするなどの対応が考えられ、さらなる症例の蓄積と検討が必要と考える。

VGCVは、ハザードドラッグとしての取り扱いが必要となる。そこで、薬剤師がVGCVの調製を担い、「薬剤師の支援」の項に先述した対策により、曝露経路とリスクを正しく理解したうえで、実現可能で有効な対策を講じることができ、医療従事者の健康被害リスクを回避した。NICUでは、全患児のケア、授乳や与薬の際に標準的にガウン・手袋を着用しているため、VGCV投与に際して追加の曝露対策は不要だった。

本症例では、両親と多職種で治療の有効性および安全性について十分に話し合い、適応外使用の同意を得た。重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いに関するガイドライン<sup>15)</sup>では、「新生児医療では、その疾患が突然短時間の間に家族に突き付けられるため、児の治療方針に関する家族の判断は、どのような内容の医療情報が医療者側から伝えられたかによって左右されると言っても過言ではない」と記載されている。VGCV治療により聴力・神経発達障害の軽減が期待できるが、動物実験で催奇形性、遺伝毒性および発がん性のあること、一時的または不可逆的な精子形成機能障害、妊孕性の低下が報告<sup>13)</sup>されており、ヒトでの長期的副作用は不明であることを十分に説明することが求められる。新生児へこのような薬剤を投与することに抵抗を感じる両親がいることが想定される<sup>16)</sup>。そのため、医師のICにおける治療目的、毒性に関する説明方法や両親の反応をスタッフで共有することが重要である。すべてのスタッフが統一した対応をとることは両親の不安を軽減し信頼関係を構築するうえで不可欠であると考えられる。薬剤師の介入として、服薬指導の際には、IC時の両親の理解度や反応を踏まえた説明が重要である。とくに、副作用に関する説明で用いられた表現を医師と共有し、一貫した情報提供を行うことが望ましい。これにより、両親の不安を最小限に抑え、適切な薬物治療を支援することができる。

## 結 論

症候性先天性CMV感染症の治療としてVGCVを在胎30週5日、出生体重1,166 gの早産・極低出生体重児に投与した症例を報告した。薬剤師が介入することで0.1 mL (5 mg) 単位での細かな用量調節が可能になり、薬剤導入期に好中球減少等の副作用が許容できる適切な用量決定の一助となった。適応追加前だったが、プロトコルを熟知した薬剤師がシームレスに介入を継続すること

で、治療が円滑に行えた。また、曝露対策を構築したことで医師や看護師の安全を守ることができたと考える。

## 倫理的配慮

VGCVの適応外使用 (2022年当時) は日本医科大学武蔵小杉病院薬物治験審査委員会の承認 (承認番号: 2022009) を得て実施した。本研究は日本医科大学武蔵小杉病院倫理委員会 (承認番号: D-2024-035) を得て実施した。

## 著者役割

東さやかは研究の着想と企画、データの取得、分析、解析に実質的な貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。松岡順子、野口周作、吉田圭史はデータの分析および解釈、知的内容に関わる校閲に貢献した。鳥義雄、笠原英城は論文執筆を指導し、批判的校閲に関与した。著者全員は出版原稿の最終承認を行った。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 16-25.
- 2) AMED 研究班. サイトメガロウイルス、トキソプラズマ等の母子感染の予防と診療に関する研究班「バルガンシクロビル治療の適正使用の手引き」. [<http://cmvtoxoumin.jp> (accessed 2024-12-10)]
- 3) Morioka I, Kakei Y, Omori T, et al. Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine* 2020 ; 99 : e19765.
- 4) Morioka I, Kakei Y, Omori T, et al. Oral valganciclovir therapy in infants aged  $\leq 2$  months with congenital cytomegalovirus disease: A multicenter, single-arm, open-label clinical trial in Japan. *J Clin Med* 2022 ; 11 : 3582.
- 5) Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 933-943.
- 6) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: Feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open* 2011 ; 1 : e000118.
- 7) 古谷野伸 (代表研究者). 全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解

- 析エビデンスに基づく治療指針の基盤策定. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成20~22年度総合研究報告書, 2011: 1-188.
- 8) 山田秀人(研究代表者). 先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討. 妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成23~24年度総合研究報告書, 2013: 1-201.
- 9) Matsuo K, Morioka I, Oda M, et al. Quantitative evaluation of ventricular dilatation using computed tomography in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; 36: 10-15.
- 10) Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, et al. Polymorphisms in TLR-2 are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection, but not with congenital CMV disease. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e1092-e1097.
- 11) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, et al. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom* 2014; 54: 100-103.
- 12) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, et al. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 161-164.
- 13) 田辺三菱製薬株式会社. バリキサ<sup>®</sup>錠450 mg, バリキサ<sup>®</sup>ドライシロップ5000 mg医薬品インタビューフォーム 2024年11月改訂(第11版).
- 14) 奥山虎之. 小児臨床検査基準値(国立成育医療センター). 総合医学社. [[https://www.sogo-igaku.co.jp/lec\\_in\\_ped/0302.html](https://www.sogo-igaku.co.jp/lec_in_ped/0302.html) (accessed 2024-12-11)]
- 15) 成育医療委託研究「重症障害新生児医療のガイドライン及びハイリスク新生児の診断システムに関する総合的研究」班. 重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン. 2003.
- 16) 田村正徳(監修), 玉井真理子(編). 新生児医療におけるいわゆる治療拒否に対応するための資料集, 生育医療研究委託事業研究「重症障害新生児医療のガイドライン及びハイリスク新生児の診断システムに関する総合的研究」分担研究班(分担研究者玉井真理子)2003年度報告書・別冊, 2003: 1-9.

[原 著]

## 当院新生児病棟における栄養チューブの 薬剤通過性に関する調査検討

濱町友里恵, 萱場麻紀子, 石賀 圭, 西野 昌枝,  
穂積裕香子, 戸羽 香織, 中井 啓

宮城県立こども病院薬剤部

A survey on drug passability through feeding tube in a neonatal ward

Yurie Hamamachi, Makiko Kayaba, Kei Ishiga, Masae Nishino,  
Yukako Hozumi, Kaori Toba and Kei Nakai

Department of Pharmacy, Miyagi Children's Hospital

### 要旨

新生児病棟に入院する患児は経管栄養を必要とする場合が多く、栄養チューブを用いた内服薬の投与は簡便で確実な投与方法である。しかし、新生児に使用する細い栄養チューブからの薬剤投与に関するデータは少ない。本調査では、新生児病棟で使用される内服薬26品目について、単剤および混合した場合の4Fr栄養チューブの通過性を調査し、閉塞の回避方法について検討を行った。

26品目のうち、9品目はシリンジ内で溶解、懸濁せず沈殿した。栄養チューブの通過性試験では、シリンジ内で沈殿した9品目のうち4品目はチューブ閉塞を認めしたが、溶解条件の変更により通過性が改善した。複数薬剤を混合した場合は、単剤と比較して通過性が低下する組み合わせが認められた。新生児病棟において栄養チューブを介して薬剤を投与する場合には、あらかじめ栄養チューブの通過性を確認し薬剤ごとに溶解条件等を工夫することで、より安全で確実に投与できる可能性が示唆された。

キーワード：内服薬、経管投与、NICU (Neonatal Intensive Care Unit)

### 緒 言

宮城県立こども病院（以下、当院）の新生児病棟は、NICU (Neonatal Intensive Care Unit) 12床、GCU (Growing Care Unit) 15床で構成され、入院の多くは早産児や先天的な疾患や障害のある新生児・乳児である。これらの患児は経管栄養を必要とすることが多く、その場合、内服薬は栄養チューブを介して投与することにな

る。一方で、薬剤を投与する過程で栄養チューブが閉塞してしまうと、薬剤や栄養の投与中断のみならず、栄養チューブの再挿入による患児への負担がかかるため避けなければならない。しかし、薬剤の経管投与に関する情報は成人を対象としたものがほとんどであり<sup>1)</sup>、小児、とくに新生児や乳児に使用されるような細い栄養チューブからの薬剤投与に関する情報は限られている<sup>2,3)</sup>。さらに、臨床現場でしばしば行われる複数薬剤の混合投与に関する情報はほとんどないのが現状である。

そこでわれわれは、当院新生児病棟で使用される薬剤について、単剤投与および複数薬剤を混合投与する際の栄養チューブの通過性を調査し、閉塞の回避方法について検討を行った。

### 対象と方法

本調査は、当院新生児病棟で日常的に行われている栄養チューブを介した薬剤の投与方法に準じて行った。対象薬剤は、2023～2024年の当院新生児病棟における使用頻度上位20位までの薬剤および、上位には含まれないものの投薬の成否が患児の病態に大きく影響すると考えられる薬剤の計24品目に賦形剤2剤を加えた26品目とした。また早産児に投与するビタミンや微量元素等、複数薬剤の混合投与については、当院でよく見られる6つの組み合わせを検討した。各薬剤の試験量は体重約3 kgの児への投与量を想定し、添付文書、書籍等を参考に設定した<sup>4,6)</sup>。ただし早産児に投与するビタミンや微量元素等は体重1 kg前後で投与を開始し、その後増量せずに継続されることが多いため、投与開始時の用量とした。試験薬剤は試験量を秤量し、自動散薬分包機を用いてセロファン/ポリエチレン薬包紙に分包した。試験

薬剤の溶解には、新生児病棟において薬剤の溶解・懸濁に用いている調乳水の温度に合わせ、40℃に温めた蒸留水2 mLを使用した。また注入後の栄養チューブのフラッシュは同様に40℃に温めた蒸留水1 mLを使用した。経鼻経腸栄養チューブはジェイフィード®栄養カテーテル4 Fr (外径1.3 mm, 内径0.8 mm, 内容量0.2 mL, 長さ40 cm)<sup>7)</sup>、薬剤の溶解にはジェイフィード®ENシリンジ2.5 mL, 5 mLとジェイフィード®EN採液チップ (株式会社ジェイ・エム・エス) を用い、シリンジ、採液チップおよび栄養チューブは1試験ごとに交換した。

溶解・懸濁性試験では、溶解した試験薬剤を薬包から吸い上げ、シリンジを10回転倒混和することによりシリンジ内の薬剤を均等に分散させた後に、試験薬剤の溶解、懸濁性を視覚的に評価した。続いて薬剤通過性試験では、シリンジを水平面より約45度傾けて栄養チューブにゆっくりと薬剤を注入し、その後1 mLの蒸留水で栄養チューブ内をフラッシュした後に、栄養チューブの閉塞の有無、シリンジやチューブへの薬剤の残存状態を視覚的に確認することで薬剤通過性を評価した。薬剤通過性試験で問題が生じた薬剤は、条件を変更し追加試験を実施した。試験薬の粉碎には乳鉢または粉碎器を使用し、粉碎後に試験量を計量し分包した。本調査では手技の偏りを防ぐため薬剤ごとに5名の薬剤師で試験を行い、別の試験者が評価を実施した。(図1)。評価は5名のうち1名でも溶解または通過しなかった場合を総合評価×とし、3名以上が溶解または通過した場合は○、それ以外は△として表に示した。

## 結 果

本調査で対象とした各薬剤の単剤での溶解・懸濁性試験および栄養チューブ通過性試験の結果を表1に示す。栄養チューブを介して薬剤を投与する場合、薬剤を溶解したシリンジ内で沈殿が生じると、チューブが閉塞したりシリンジに薬剤が残存して全量を投与できない可能性が高いため、シリンジ内での溶解・懸濁性を目視で確認した。今回調査した26品目のうち、酢酸亜鉛 (酢酸亜鉛顆粒5%「ノーベル」)、リン酸水素カルシウム水和物 (「山善」第二リン灰)、スピロラクトン (アルダクトン®A細粒10%)、ランソプラゾール (ランソプラゾールOD錠15 mg「武田テバ」)、レボチロキシナトリウム (チラーゼン®S散0.01%)、六君子湯 (コタロー六君子湯エキス細粒)、抑肝散 (ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用))、フェノバルビタール (フェノバル®散10%)、乳酸カルシウム水和物 (乳酸カルシウム「VTRS」原末) の9品目はシリンジ内で懸濁せず沈殿が確認された。また複合ビタミン剤 (調剤用パンビタン®末)、トコフェロール酢酸エステル (ユベラ®錠50 mg) はほぼ懸濁したものの、ごく少量の白色沈殿が確認された。

続いて栄養チューブの通過性を確認したところ、溶解・懸濁性試験において沈殿が確認された9品目のうち、酢酸亜鉛、リン酸水素カルシウム水和物、ランソプラゾール、レボチロキシナトリウムの4品目はシリンジと栄養チューブの接続部で閉塞が見られ、全量は通過しなかった。スピロラクトン、六君子湯、抑肝散、乳酸カルシウム水和物については栄養チューブの閉塞はなく、シリンジや栄養チューブへの残存も認められなかった。

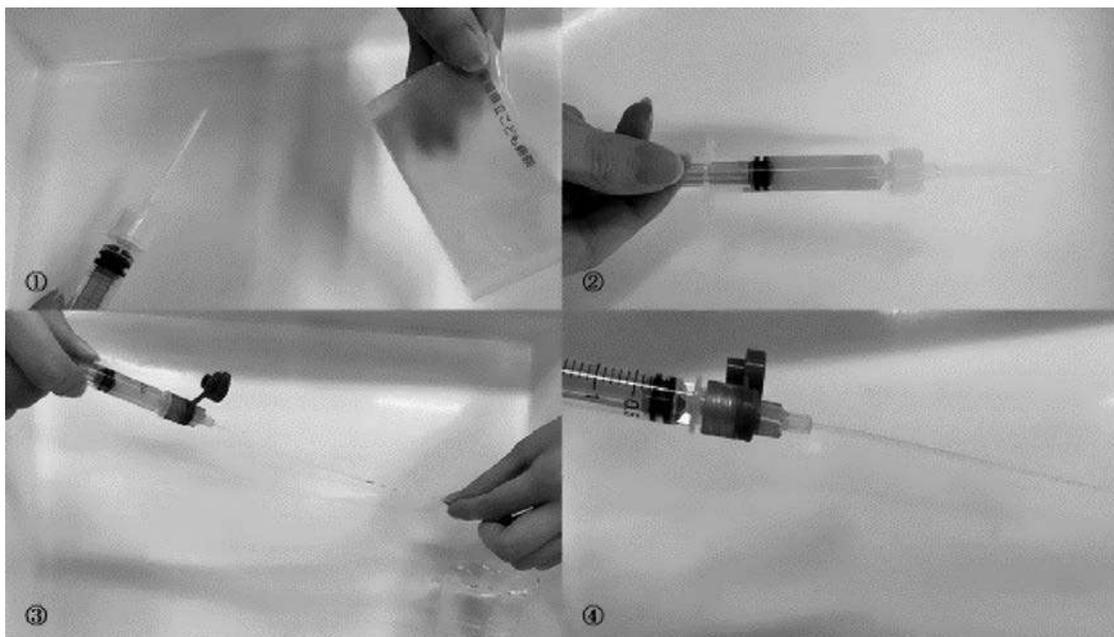


図1 試験方法

①薬剤の溶解、②溶解・懸濁性試験、③薬剤通過性試験、④シリンジやチューブへの薬剤の残存状態の確認

表1 各薬剤の溶解, 懸濁性および栄養チューブ通過性試験結果

薬剤名 (商品名)	試験量 (力価)	溶解・ 懸濁性試験	通過性試験
アルファカルシドール (アルファロール®散 1 $\mu$ g/g)	0.1 g	○	○
酢酸亜鉛 (酢酸亜鉛顆粒 5% 「ノーベル」)	0.1 g	×	×
複合ビタミン剤 (調剤用パンビタン®末)	0.3 g	△ 少量白色沈殿	○
クエン酸第一鉄ナトリウム (フェロミア®顆粒 8.3%)	0.1 g	△	○
トコフェロール酢酸エステル (ユベラ®錠 50 mg)	0.18 g (20 mg)	△ 少量白色沈殿	○
リン酸水素カルシウム水和物 (「山善」第二リン灰)	0.3 g	×	×
アンブロキシソール塩酸塩 (アンブロキシソール塩酸塩 DS 小児用 1.5% 「タカタ」)	0.06 g	○	○
L-カルボシステイン (カルボシステイン DS50% 「タカタ」)	0.06 g	△	○
フロセミド (フロセミド細粒 4% 「EMEC」)	0.075 g	△	○
スピロノラクトン (アルダクトン®A 細粒 10%)	0.03 g	×	○
モサプリドクエン酸塩 (ガスモチン®散 1%)	0.05 g	○	○
ファモチジン (ファモチジン細粒 2% 「サワイ」)	0.075 g	△	○
ランソプラゾール (ランソプラゾール OD 錠 15 mg 「武田テバ」)	0.028 g (1.5 mg)	×	×
塩化ナトリウム (塩化ナトリウム 「ヤマゼン」 M)	0.18 g	○	○
レボチロキシニンナトリウム (チラーヂン®S 散 0.01%)	0.25 g	×	×
六君子湯 (コタロー六君子湯エキス細粒)	0.2 g	×	○
抑肝散 (ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用))	0.2 g	×	○
トリヘキシフェニジル塩酸塩 (アーテン®散 1%)	0.015 g	○	○
フェノバルビタール (フェノバル®散 10%)	0.075 g	×	△ 少量白色沈殿
プロプラノロール塩酸塩 (インデラル®錠 10 mg)	0.011 g (1 mg)	○	○
グルコン酸カリウム (グルコンサン K 細粒 4mEq/g)	0.4 g	△	○
乳酸カルシウム水和物 (乳酸カルシウム 「VTRS」 原末)	0.3 g	×	○
リマプロスト アルファデクス (リマプロスト アルファデクス錠 5 $\mu$ g 「日医工」)	0.029 g (1.5 $\mu$ g)	△	○
ジアズキシド (ジアズキシドカプセル 25mg 「OP」)	0.044 g (5 mg)	△	○
乳糖水和物 (乳糖水和物 「ホエイ」 EFC (倍散用結晶))	0.05 g	○	○
トウモロコシデンブ (トウモロコシデンブ (日興製薬))	0.05 g	△	○

溶解・懸濁性試験：溶解 (○), 懸濁 (△), 懸濁しない (×)  
通過性試験：通過 (○), 通過するが少量残存 (△), 通過しない (×)

またフェノバルビタールは、栄養チューブの閉塞は認めなかったが、フラッシュ後も栄養チューブおよびシリンジ内に少量の残存薬剤が見られた。

次に、栄養チューブ通過性試験でチューブ閉塞等の問題があった薬剤について、条件を変更して実施した追加試験の結果を表2に示す。酢酸亜鉛、リン酸水素カルシウム水和物は粉砕により微粉化したことで栄養チューブ通過性の改善が認められた。ランソプラゾールは温度条件を変更し約20℃の蒸留水で溶解したものの栄養チューブ通過性に改善は認められなかった。レボ

チロキシナトリウムは同用量の錠剤（チラーヂン®S錠25μg）を粉砕することにより、栄養チューブを通過した。フェノバルビタールは、3 mLに溶解液量を増やし、3分間の静置により栄養チューブ通過性が改善した。4 mLの蒸留水で溶解すると、20回転倒混和することで完全に溶解し、栄養チューブを全量通過した。

最後に、複数薬剤を混合した場合の溶解・懸濁性試験および栄養チューブ通過性試験の結果を表3に示す。ただし表2の追加試験を行った薬剤については、変更した条件で混合時の試験を行った。アルファカルシドール(ア

表2 栄養チューブ通過性試験で問題があった薬剤の追加試験

薬剤名	試験量 (力価)	変更した条件	溶解・懸濁性試験	通過性試験
酢酸亜鉛	0.1 g	粉砕	△	○
リン酸水素カルシウム水和物	0.3 g	粉砕	○	○
ランソプラゾール	0.028 g (1.5 mg)	約20℃の蒸留水で溶解	×	×
レボチロキシナトリウム (チラーヂン®錠25μg)	0.1 g (25 μg)	錠剤を粉砕	×	○
フェノバルビタール	0.075 g	3 mLで溶解し3分間静置	○	○
フェノバルビタール	0.075 g	4 mLで溶解し20回転倒混和	○	○

溶解・懸濁性試験：溶解(○)，懸濁(△)，懸濁しない(×)  
通過性試験：通過(○)，通過するが少量残存(△)，通過しない(×)

表3 複数薬剤混合時の溶解、懸濁性および栄養チューブ通過性試験結果

薬剤名	試験量 (力価)	変更した条件	溶解・懸濁性試験	通過性試験
アルファカルシドール	0.1 g			
酢酸亜鉛 (粉砕)	0.1 g			
複合ビタミン剤	0.3 g	酢酸亜鉛は粉砕*1	×	×
クエン酸第一鉄ナトリウム	0.1 g			
トコフェロール酢酸エステル	0.18 g (20 mg)			
アルファカルシドール	0.1 g			
酢酸亜鉛 (粉砕)	0.1 g			
複合ビタミン剤	0.3 g	3 mLで溶解， 2 mLでフラッシュ*2	×	○
クエン酸第一鉄ナトリウム	0.1 g			
トコフェロール酢酸エステル	0.18 g (20 mg)			
アルファカルシドール	0.1 g			
酢酸亜鉛 (粉砕)	0.1 g			
クエン酸第一鉄ナトリウム	0.1 g	酢酸亜鉛，リン酸水素 カルシウム水和物は粉砕*1	×	○
リン酸水素カルシウム水和物 (粉砕)	0.3 g			
アンブロキソール塩酸塩	0.06 g		×	○
L-カルボシステイン	0.06 g		×	○
フロセミド	0.075 g		×	○
スピロノラクトン	0.03 g		×	○
モサプリドクエン酸塩	0.05 g		○	○
ファモチジン	0.075 g		○	○
モサプリドクエン酸塩	0.05 g		×	×
ランソプラゾール	0.028 g	約20℃の蒸留水で溶解*1	×	×

溶解・懸濁性試験：溶解(○)，懸濁(△)，懸濁しない(×)  
通過性試験：通過(○)，通過するが少量残存(△)，通過しない(×)

\*1：表2の追加試験と同じ方法で試験を実施

\*2：複数薬剤混合時に栄養チューブ通過性に問題があったため追加試験を実施

ルファロール<sup>®</sup>散1 µg/g), 酢酸亜鉛, 複合ビタミン剤, クエン酸第一鉄ナトリウム (フェロミア<sup>®</sup>顆粒8.3%), トコフェロール酢酸エステルの混合では, 全量懸濁せず白色沈殿が確認された. また栄養チューブ通過性試験では, フラッシュ後も全量通過せずシリンジ内に少量の残存薬剤が見られた. そのため溶解液量を3 mL, 注入後の栄養チューブのフラッシュを2 mLに増やして追加試験を行ったところ, シリンジ内の溶解性は変わらなかったが, 栄養チューブ通過性が改善した. フロセミドとスピロラク톤の混合ではスピロラク톤単独試験の結果と同様に, 溶解・懸濁性試験では沈殿が生じたものの, 栄養チューブ通過性試験では全量通過した. モサブリドクエン酸塩 (ガスモチン<sup>®</sup>散1%) とランソプラゾールの混合では, ランソプラゾール単独での試験と同様に, 約20℃の蒸留水で溶解しても栄養チューブの閉塞が認められた.

## 考 察

当院の新生児病棟において使用される薬剤26品目について, 新生児で繁用される4 Frの栄養チューブにおける薬剤通過性を調査し, 視覚的には21品目が問題なく通過することが確認された. 一方で通過性に問題のあった4品目の薬剤については, 薬剤ごとの特性を考慮して溶解条件等を見直し, チューブ閉塞を回避する方法を検討した.

今回対象とした26品目のうち酢酸亜鉛以外の薬剤は, インタビューフォームに4 Fr栄養チューブの通過性に関する記載がなかった. 酢酸亜鉛は懸濁性が悪く4 Frの栄養チューブを通過させることは困難であったが, インタビューフォームにおいて顆粒を粉砕することで懸濁性が改善し4 Fr以下でも問題なく通過することが報告されている<sup>8)</sup>. 今回の試験においても, 顆粒を粉砕してから溶解・懸濁することで, 4 Frの栄養チューブを通過することが確認できた.

リン酸水素カルシウム水和物は, 当院の新生児病棟で使用を開始した頃に栄養チューブの閉塞が頻繁に報告された品目である. リン酸水素カルシウム水和物は水に難溶であり<sup>9)</sup>, 製剤そのままの粒子径で栄養チューブを通過させることは困難であったが, 粉砕して微粉化することで栄養チューブの通過が可能となった.

フェノバルビタールについては, 試験薬剤の溶解濃度が成分量として21 mg/mLで4 Frの栄養チューブ閉塞を認め<sup>2)</sup>, 10 mg/mLでは栄養チューブを通過した<sup>3)</sup>とフェノバルビタールの濃度により栄養チューブの通過性が異なることが報告されている. 本試験では, 3.75 mg/mLの濃度で試験を実施し, 通過性試験において栄養チューブを通過するも, シリンジ, 栄養チューブ内に少量残存が見られた. 溶解液量を増やし1.875 mg/mLの濃度で試験をすると, シリンジ内で完全に溶解し栄養チューブ

を通過させることができた. フェノバルビタールのインタビューフォームには37℃の水に対し溶解度1.8 mg/mLと難溶であるとの記載があり<sup>10)</sup>, 本試験でも同様の結果を示した. また, 溶解液量をなるべく少なくするため3 mLで溶解した場合には, 3分間静置することで栄養チューブ通過性を改善させることができた. 投与量が増える場合は溶解液量や静置時間の変更等の工夫によって, 栄養チューブ閉塞を回避できる可能性があると考えられる.

ランソプラゾールOD錠15 mg「武田テバ」は平均粒子径約300 µmの腸溶性細粒を含むマルチプルユニット型の口腔内崩壊錠で, 常温の水で簡単に崩壊して細粒になり, 腸溶性を保ったまま8 Fr栄養チューブを閉塞させることなく経管投与できる<sup>11)</sup>. 一方で, ランソプラゾールの添加物に含まれるマクロゴール6000の凝固点は56~61℃であり, 通常の簡易懸濁法に使用する55℃の温湯を用いると, マクロゴール6000が融解し, 温度が下がった時に凝固して栄養チューブを閉塞させる可能性がある<sup>1)</sup>. 今回, 約40℃および約20℃の蒸留水で栄養チューブ通過性試験を実施したが, いずれの場合も4 Frの栄養チューブは通過せず, 閉塞が見られた. 腸溶性細粒の粒子径に対し栄養チューブの内径は0.8 mmと細く, 溶解温度を問わず通過困難であった可能性も考えられる. プロトンポンプ阻害薬は胃酸に不安定であり, 栄養チューブを胃内に留置している場合は投与に適さないものが多い. エソメプラゾール (ネキシウム<sup>®</sup>懸濁用顆粒分包) は本邦において1歳以上の幼児および小児にのみ適応を取得している腸溶性顆粒剤であり, インタビューフォームには6 Fr栄養チューブを通過すること, 腸溶性コーティングされたパレットが溶解しない状態を維持するために懸濁後30分以内に服用することが記載されている<sup>12)</sup>. 筆者らは本調査に準じて試験を行ったところ, 40℃に温めた蒸留水2 mLで溶解し, 3分間静置することで4 Frの栄養チューブを通過することを確認している. 薬剤の溶解後に経管投与の準備作業を行うことで適切な静置時間を確保でき, 新生児においても経管投与可能な薬剤と考えられる. 今後は薬剤の変更も含めた医師への処方提案を検討したい.

レボチロキシンは, 先行研究において散剤の栄養チューブ通過率が約70%と報告されている<sup>2)</sup>. 本調査においても散剤では栄養チューブを通過しなかったが, 同用量でも錠剤を粉砕することで栄養チューブを通過することが確認できた. 本調査の試験量は, 散剤では製剤量が0.25 gであったが, 同じ力価の錠剤を粉砕することで0.1 gに嵩が減り<sup>13)</sup>, 栄養チューブの通過性が改善したと推測される. このように剤形を考慮することも栄養チューブの通過性の改善につながると考えられる.

当院の新生児病棟では, 複数の薬剤を混合して投与することが日常的に行われている. しかし複数薬剤を混合

した場合の栄養チューブ通過性に関して、筆者の知る限りではこれまでに報告されていない。そこでわれわれは今回調査した薬剤のうち、新生児病棟で混合して投薬されることの多い6つの組み合わせについて、4 Fr栄養チューブの通過性を調査したところ、早産児でよく処方されるアルファカルシドール、酢酸亜鉛、複合ビタミン剤、クエン酸第一鉄ナトリウム、トコフェロール酢酸エステルを混合した場合、単剤での場合と比較し通過性が低下した。溶解液量を3 mL、フラッシュ量を2 mLを増やすことで栄養チューブ通過性の改善が見られたことから、同じタイミングで投与する薬剤が多い場合は、溶解液量を増やす等の対応が必要と考えられる。また、当院においてアルファカルシドール、酢酸亜鉛、複合ビタミン剤、クエン酸第一鉄ナトリウム、トコフェロール酢酸エステルを混合して溶解した際、経時的に溶解液の黒色変化が見られた。クエン酸第一鉄ナトリウムと複合ビタミン剤のアスコルビン酸の反応により褐変を生じるとの報告もあり<sup>14)</sup>、複数薬剤を混合して投与する場合は配合変化に注意し、配合変化を生じる薬剤は溶解後速やかに投与したり、単独で栄養チューブから投与する等の工夫が必要である。その他の複数薬剤混合の組み合わせでは、単剤で試験した場合と同様の通過性であることが確認できた。

本調査の研究限界として、各試験の手技は統一したものの視覚的な評価であることから、評価者によって結果に差が生じた可能性が示唆される。また本調査では、栄養チューブ通過性の定量的な評価は実施していないものの、栄養チューブの通過性、閉塞の回避方法について一定の評価はできると考えられる。新生児や乳児における栄養チューブを介した薬剤投与の情報は、施設ごとに投与方法が異なるため自施設の試験データに限られ、他施設での応用は難しいのが現状である。今後の課題として、新生児や乳児を想定した栄養チューブの薬剤通過性試験を標準化することで、多施設の結果を一定の基準でデータベース化し情報共有することが可能になると考える。

## 結 論

新生児病棟で使用される4Frという細い栄養チューブに対する薬剤の通過性に関する情報は限られており、実際に投与する際の条件に合わせて通過性を確認することの意義は大きい。さらに薬剤個々の特性を考慮し、散剤の粉碎、剤形や溶解液の温度の変更、溶解時間の延長等、投与条件を工夫することで、薬剤の通過性を改善できる可能性が示唆された。今後も新規薬剤の導入時には新生児病棟における手技、栄養チューブ径において通過試験を実施し、その結果を医療スタッフや患者家族と共有することで、栄養チューブから薬剤を安全に投与し適切な薬物治療につながることを示された。

## 著者役割

濱町友里恵は、研究の着想と企画、データの取得、分析、解析に実質的な貢献をし、論文の知的内容を執筆し最終版を承認している。萱場麻紀子は、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、最終版を承認している。石賀圭、西野昌枝、穂積裕香子はデータの取得に実質的な貢献をし、最終版を承認している。戸羽香織、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

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 藤島一郎 (監修), 倉田なおみ (編). 簡易懸濁法可能医薬品一覧. 内服薬 経管投与ハンドブック 第4版. じほう, 2020.
- 2) 須田沙也加, 内田 淳, 福嶋知樹, 他. 新生児への胃管投与における薬剤通過性の改善方法の検討. 日小児臨薬理学会誌 2017; 30: 15-19.
- 3) 末丸克矢, 川上賢哉, 市川裕規, 他. 小児用経鼻チューブの薬剤通過性. 医療薬 2003; 29: 337-340.
- 4) 加藤元博, 石川洋一 (編著). 新 小児薬用量 改訂第10版. 診断と治療社, 2024.
- 5) 北東 功, 三輪雅之 (編著). 改訂5版 新生児室・NICUで使う薬剤ノート. メディカ出版, 2020.
- 6) 神奈川県立こども医療センター (編). 新生児診療マニュアル 第7版. 東京医学社, 2022.
- 7) 株式会社ジェイ・エム・エス. ジェイフィード栄養カテーテル 添付文書 2022年6月改訂 (第4版).
- 8) ダイト株式会社. 酢酸亜鉛顆粒5%「ノーベル」インタビュフォーム 2024年6月改訂 (第5版).
- 9) 山善株式会社. 「山善」第二リン灰 添付文書 2023年7月改訂 (第1版).
- 10) 第一三共株式会社. フェノバル®散10%インタビュフォーム 2024年11月改訂 (第15版).
- 11) 武田テバ株式会社. ランソプラゾールOD錠15 mg「武田テバ」インタビュフォーム 2024年7月改訂 (第9版).
- 12) アストラゼネカ株式会社. ネキシウム®懸濁用顆粒分包10 mgインタビュフォーム 2024年6月改訂 (第7版).
- 13) あすか製薬株式会社. チラーゼン®S錠25 µg, チラーゼン®S散0.01%インタビュフォーム 2024年11月改訂 (第14版).
- 14) 寺島千賀子, 高島正三, 中野孝志, 沢井とし, 今井一洋. フェロミア®顆粒の配合変化試験. 病院薬学 1988; 14: 215-222.

[原 著]

## 極低出生体重児における漢方製剤の使用実態

田中 優輝<sup>1)</sup>, 郷間 環<sup>2)</sup>, 岸上 真<sup>2)</sup>, 片山 義規<sup>2)</sup>, 三宅沙央莉<sup>3)</sup>,  
小西 麗子<sup>1)</sup>, 向井 啓<sup>1)</sup>, 小森 浩二<sup>1)</sup>, 河田 興<sup>1)</sup>

- 1) 摂南大学薬学部臨床薬理学研究室
- 2) 愛仁会高槻病院新生児科
- 3) 愛仁会高槻病院薬剤科

### Actual use of Japanese herbal medicines in very low birth weight infants

Yuki Tanaka<sup>1)</sup>, Meguru Goma<sup>2)</sup>, Makoto Kishigami<sup>2)</sup>, Yoshinori Katayama<sup>2)</sup>, Saori Miyake<sup>3)</sup>,  
Reiko Konishi<sup>1)</sup>, Akira Mukai<sup>1)</sup>, Koji Komori<sup>1)</sup> and Kou Kawada<sup>1)</sup>

- 1) Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University
- 2) Department of Neonatology, Takatsuki General Hospital
- 3) Department of Pharmacy, Takatsuki General Hospital

#### 要旨

【目的】 早産児は、消化管の未熟性により腹部膨満、嘔吐、胃残渣増加等の腹部症状を認めやすく、十分な経腸栄養量が投与できないことにより、経静脈栄養期間の延長や、児の成長に影響を与える可能性がある。腹部症状に対し、大建中湯や六君子湯を使用した児の特徴や使用実態を明らかにする。

【方法】 2020～2022年に高槻病院NICUで入院加療した極低出生体重児を対象に、診療録や処方箋等から後方視的に検討した。

【結果】 対象113名中、腹部症状により漢方製剤を使用した児は78名(69%)で、超低出生体重児57名中では44名(77%)であった。漢方製剤の用量は0.3 g/kg、使用開始日齢の中央値は11で、経腸栄養量100 mL/kg/day到達日齢の中央値9と、140 mL/kg/day到達日齢の中央値13との間であった。超低出生体重児の漢方製剤開始日齢の中央値は11であった。

【結論】 高槻病院における極低出生体重児の69%へ漢方製剤の使用されている実態が明らかとなった。

キーワード：摂食不耐、新生児、消化器、蠕動不良、胃食道逆流

#### はじめに

早産児、低出生体重児において、出生後の経静脈栄養から経腸栄養への早期移行は、児の栄養摂取や成長<sup>1)</sup>を促し、ルートトラブルの発生を抑制するためにも重要で

ある。しかし、早産児や低出生体重児は胃腸機能の未熟性などから、腹部膨満、胃残渣、嘔吐等の腹部症状が現れやすく、経腸栄養への移行の障害となるが、より早産でより低出生体重な児ほど未熟性が強く経腸栄養への移行の障害となる。

摂食不耐の定義は、胃残渣が前回注入量の50%以上存在、嘔吐または腹部膨満、もしくはその両方を呈した状態、経腸栄養の減量、遅延、中止が見られる状態<sup>2)</sup>とされており、この摂食不耐により、児の疾患の罹患率や死亡率の増加、入院日数の延長、低栄養状態の可能性といった児に負の影響が指摘されている<sup>2)</sup>。摂食不耐は早産児の約27%に現れることが報告されており<sup>3)</sup>、極低出生体重児では、さらに摂食不耐の割合が多くなると考えられる。このように摂食不耐は、早期に予防、治療する必要があるにもかかわらず、早産児の摂食不耐に対する標準治療法が確立していない。これまでの研究では、早産児の摂食不耐に対して、エリスロマイシン<sup>4)</sup>やドンペリドン<sup>5)</sup>、ヒトインスリン経腸投与<sup>6)</sup>が有効であると報告されている。愛仁会高槻病院NICU(以下、当NICU)では、2020年頃から腹部症状のある早産児に対して、漢方製剤である大建中湯や六君子湯の使用を推奨してきた。

大建中湯は、5-hydroxytryptamine (HT)<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>受容体を介したアセチルコリン遊離促進、モチリン分泌促進、バニロイド受容体を介した直接作用によって、腸管運動亢進作用を示し、カルシトニン遺伝子関連ペプチドの放出促進、アドレノメジュリンの産生増強作用による腸管血流量増加作用を示すことが示唆されている<sup>7)</sup>。六君子

湯は、食道クリアランス改善、胃貯留能改善、胃排泄能改善、グレリン分泌作用があることが知られている<sup>8)</sup>。乳児や新生児に対して漢方製剤を使用した報告は少なく、有効性や安全性の情報は限られている<sup>9-15)</sup>。

当NICUにおける漢方製剤の使用実態を調査することで、早産児の摂食不耐に対する薬物治療の選択肢として漢方製剤の使用実態を調査した。

## 対象および方法

2020～2022年に当NICUで入院加療した出生体重1500 g未満の極低体重出生児を対象とし、診療録等から後方視的に調査した。消化管合併奇形を有する児、染色体異常を含む重篤な奇形合併を有する児、生後7日以内の死亡例は除外した。生後7日以内の死亡例は経腸栄養を進めることが困難で、漢方製剤の使用はないことから検討から除外した。特発性小腸穿孔の児1名は外科的処置を要したため対象から除外した。

出生体重、在胎期間、アプガースコア、漢方製剤の使用の有無と、使用した漢方製剤、使用開始日齢、合併症、抗菌薬投与、総非経口栄養（TPN）期間、経腸栄養確立として経腸栄養100 mL/kg/日に到達した日齢、静脈輸液終了の目安として経腸栄養140 mL/kg/日に到達した日齢、退院日齢（入院日数）について調査した。また、母体背景として母体年齢、初産、帝王切開、母体への出生前ステロイド投与、硫酸マグネシウム投与、臨床的絨毛膜羊膜炎、前期破水、母体疾患の有無を調査した。

出生体重1000 g未満の超低出生体重児についても、漢方製剤の使用の有無で経腸栄養100 mL/kg/日に到達した日齢、経腸栄養140 mL/kg/日に到達した日齢を検討した。なお、漢方製剤の使用については、主治医の判断で患者家族への説明を行って使用した。ツムラ大建中

湯エキス顆粒とクラシエ六君子湯エキス細粒を、いずれもチューブの閉塞を防ぐために顆粒・細粒を粉碎し、分包後1回分を約1 mLの蒸留水に溶解し経胃管で1日3回投与した。対象症例全例にグリセリン液による浣腸を1日3回実施した。

また、漢方薬の副作用についても退院時まで診療録上の記録を確認した。

## 統計解析

JMP<sup>®</sup>Pro15（SAS Institute Japan株式会社、東京）、Excel2019（日本マイクロソフト株式会社、東京）を用いて、2群間の比較はカイ二乗検定、Fisherの正確検定、Mann-Whitney検定で解析した。p値<0.05を統計学的有意差ありとした。

## 倫理的配慮

社会医療法人愛仁会高槻病院倫理審査委員会での承認（承認番号2022-46）、および摂南大学人を対象とする研究倫理委員会での承認（承認番号2022-054）を得て実施した。

## 結果

対象の極低出生体重児は113名で、78名（69%）の児で漢方製剤が使用されていた。大建中湯、六君子湯以外の漢方製剤の使用はなかった。大建中湯のみを使用した児は58名、六君子湯のみを使用した児は4名、2剤を併用した児は16名であった（図1）。また、対象113名のうち出生体重1000 g未満の超低出生体重児は57名で、そのうち漢方製剤を使用したのは44名（77%）であった（図2）。

対象児の母体は103名（多胎9組）で、漢方製剤使用

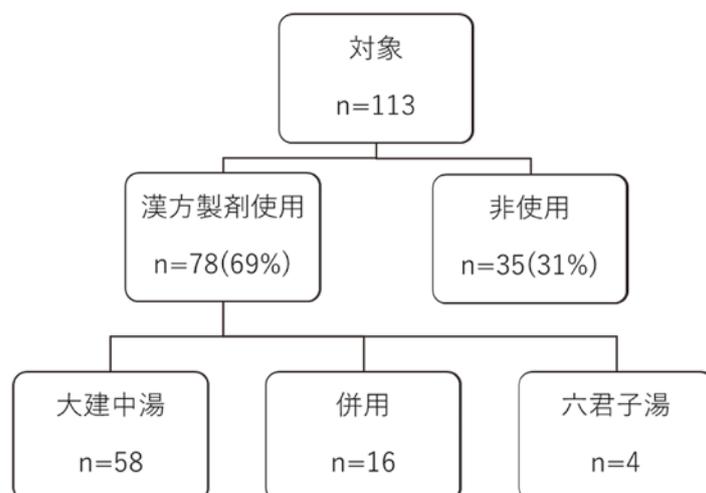


図1 漢方製剤使用割合と使用した漢方製剤  
対象113名中漢方製剤使用群が78名（69%）で大建中湯使用が58名、六君子湯使用が4名、併用が16名であった。

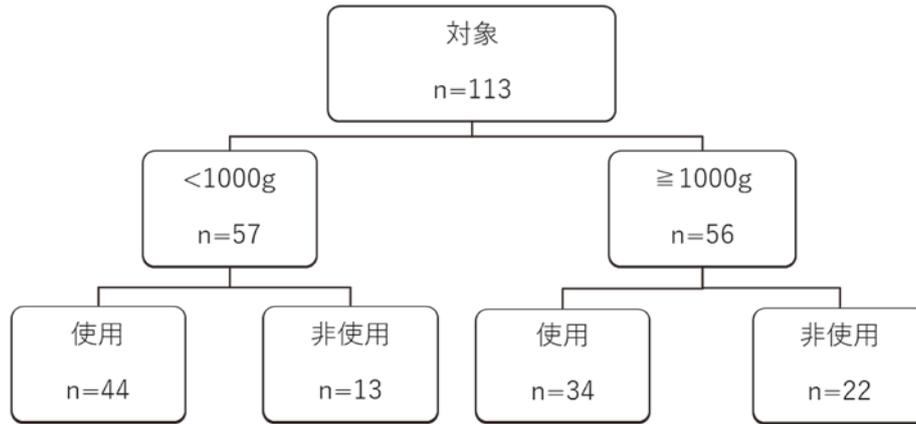


図2 出生体重別の漢方製剤使用有無  
超低出生体重児57名のうち漢方製剤使用は44名（77%）、出生体重が1000 g以上の児56名では34名（61%）であった。

表1 母体の特徴

	漢方製剤使用群 (%)	非使用群 (%)	p値
人数	71	32	
母体年齢 †	31.2 [5.2]	31.8 [5.6]	0.828
初産	32 (45.1)	12 (37.5)	0.523
ステロイド投与	64 (90.1)	22 (68.6)	0.010*
硫酸マグネシウム投与	38 (53.5)	8 (25.0)	0.009*
帝王切開	63 (88.7)	26 (81.3)	0.356
臨床的絨毛膜羊膜炎	27 (38.0)	6 (18.8)	0.070
前期破水	16 (22.5)	3 (9.4)	0.169
妊娠高血圧症候群	11 (15.5)	8 (25.0)	0.279
妊娠糖尿病	1 (1.9)	1 (3.1)	0.527

人数(割合%) †; 平均±標準偏差

児群の母体71名と非使用群の母体32名を比較した（表1）。母体へ出生前ステロイド投与があった人数は漢方製剤使用児群で64名（90.1%）、非使用群は22名（68.6%）であり漢方製剤使用群で有意に多かった（ $p=0.01$ ）。また、母体へ硫酸マグネシウム投与があった人数も38名（53.5%）と8名（25.0%）で、漢方製剤使用群で有意に多かった（ $p=0.009$ ）。その他の母体の特徴は漢方製剤使用児群と非使用群で差はなかった。

漢方製剤使用群と非使用群の児の特徴を比較した（表2）。出生体重（g）の平均±標準偏差は、漢方製剤使用群で $939.8 \pm 315.2$ 、非使用群は $1116.7 \pm 322.5$ （ $p=0.005$ ）、出生の在胎期間（週）はそれぞれ $27.7 \pm 3.0$ と $29.9 \pm 3.5$ であった（ $p=0.003$ ）。呼吸窮迫症候群は漢方製剤使用群で65名（83.3%）、非使用群で23名（65.7%）に認められ、漢方製剤使用群で有意に多かった（ $p=0.049$ ）。生後3日以内に抗菌薬投与があった児は

漢方製剤使用群55名（70.5%）、非使用群20名（57.1%）で両群に有意な差はなかった（ $p=0.190$ ）が、生後3日以降に抗菌薬投与があった児は漢方製剤使用群で50名（64.1%）、非使用群で15名（42.9%）であり、漢方製剤使用群で有意に多かった（ $p=0.04$ ）。総非経口栄養（TPN）期間（日）はそれぞれ $11.3 \pm 6.3$ と $8.3 \pm 5.7$ （ $p=0.004$ ）で、入院期間（日）はそれぞれ $132.1 \pm 57.6$ と $99.6 \pm 80.2$ （ $p<0.001$ ）であり、ともに漢方製剤使用群で有意に期間が長かった。

大建中湯の体重当たりの用量（g/kg）の中央値〔最小値, 最大値〕は $0.3 [0.2, 0.5]$ で、使用開始日齢は11〔3, 90〕、投与期間（日）は60〔8, 215〕であった。また、六君子湯の体重当たりの用量（g/kg）も中央値 $0.3 [0.19, 0.5]$ で、使用開始日齢は10〔4, 62〕、投与期間（日）は60〔7, 213〕であった。腹部症状改善に伴い使用は終了し、有害事象に伴う終了は認めなかった。

表2 児の特徴

	漢方製剤使用群 (%)	非使用群 (%)	p値
人数	78	35	
男児	41 (52.6)	16 (45.7)	0.550
出生体重(g) †	939.8 [315.2]	1116.7 [322.5]	0.005*
在胎期間(週) †	27.7 [3.0]	29.9 [3.5]	0.003*
アプガースコア (5分) †	7.5 [1.5]	8 [1.0]	0.090
在胎不当過少児	29 (37.2)	19 (54.3)	0.100
呼吸窮迫症候群	65 (83.3)	23 (65.7)	0.050
動脈管開存症	27 (34.6)	11 (31.4)	0.830
経腸栄養開始日齢 †	1.9 [1.7]	1.9 [1.5]	0.660
母乳投与無し	1	0	-
インドメタシン投与	27 (34.6)	11 (31.4)	0.830
生後3日以内の抗生剤投与	55 (71.4)	20 (57.1)	0.190
生後3日以降の抗生剤投与	50 (64.9)	15 (42.9)	0.040*
TPN期間 †	11.3 [6.3]	8.3 [5.7]	0.004*
入院日数 †	132.1 [57.6]	99.6 [80.2]	0.001*

人数(割合%), †: 平均±標準偏差

表3 漢方製剤使用開始理由

	大建中湯のみ	六君子湯
胃残渣・消化不良	26 (44.9%)	13 (65.0%)
腹部膨満	21 (36.2%)	4 (20.0%)
便秘・蠕動不良	20 (34.5%)	5 (25.0%)
胆汁性胃残渣・胆汁性嘔吐	17 (29.3%)	7 (35.0%)
嘔吐・GER症状	13 (22.4%)	9 (45.0%)
腸管ガス・腸管拡張	8 (13.8%)	3 (15.0%)
その他	2 (3.4%)	1 (5.0%)

数(割合%), 重複回答

大建中湯使用開始時の腹部症状は、主に胃残渣・消化不良 (44.9%), 腹部膨満 (36.2%), 便秘・蠕動不良 (34.5%) であった(重複あり)。六君子湯を使用した児(大建中湯との併用含む) 20名の使用開始時の主な症状は、胃残渣・消化不良 (65.0%), 嘔吐・胃食道逆流 (Gastro Esophageal Reflux: GER) 症状 (45.0%), 胆汁性胃残渣・胆汁性嘔吐 (35.0%) であった(重複あり)(表3)。

漢方製剤使用群と非使用群で分けた経腸栄養100 mL/kg/日・140 mL/kg/日に到達した日齢と漢方製剤使用開始日齢の四分位範囲を図3に示した。漢方製剤使用群の経腸栄養100 mL/kg/日到達日齢の中央値は9, 非使用群の中央値は8であった (p=0.094)。経腸栄養140 mL/kg/日到達日齢の中央値は漢方製剤使用群で13, 非使用群で11であり, 有意な差を認めた (p=0.008)。また,

漢方製剤が使用開始された日齢の範囲は広く, 中央値は11で経腸栄養100 mL/kg/日到達日齢9と140 mL/kg/日到達日齢の中央値13の間であるものの開始時期はさまざまであった。超低出生体重児の漢方剤使用群と非使用群の経腸栄養100 mL/kg/日到達日齢の中央値は10と11, 140 mL/kg/日到達日齢の中央値はいずれも15で有意な差は認めず, 漢方製剤の使用開始日齢は中央値で11であった(図4)。

今回の検討では肝機能異常などの副作用は確認できなかった。出生体重847 g, 日齢137で死亡した漢方製剤の使用のなかった1例の主病因は新生児遷延性肺疾患 (CLD) であった。漢方製剤使用群で日齢37に発症した壊死性腸炎疑診例を認めた。出生体重は477 gで日齢6に胎便栓症候群で水溶性造影剤を胃内投与し, 同日より

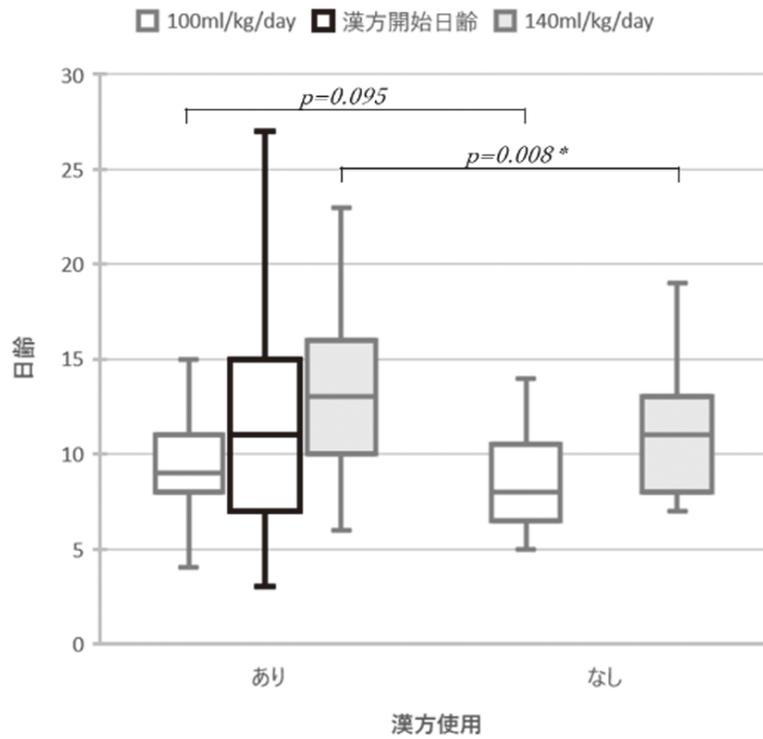


図3 経腸栄養到達日齢と漢方製剤の使用開始日齢  
漢方製剤が使用開始された日齢の中央値は11で、経腸栄養100 mL/kg/日到達日齢の9と140 mL/kg/日到達日齢の13の中央値の間であった。

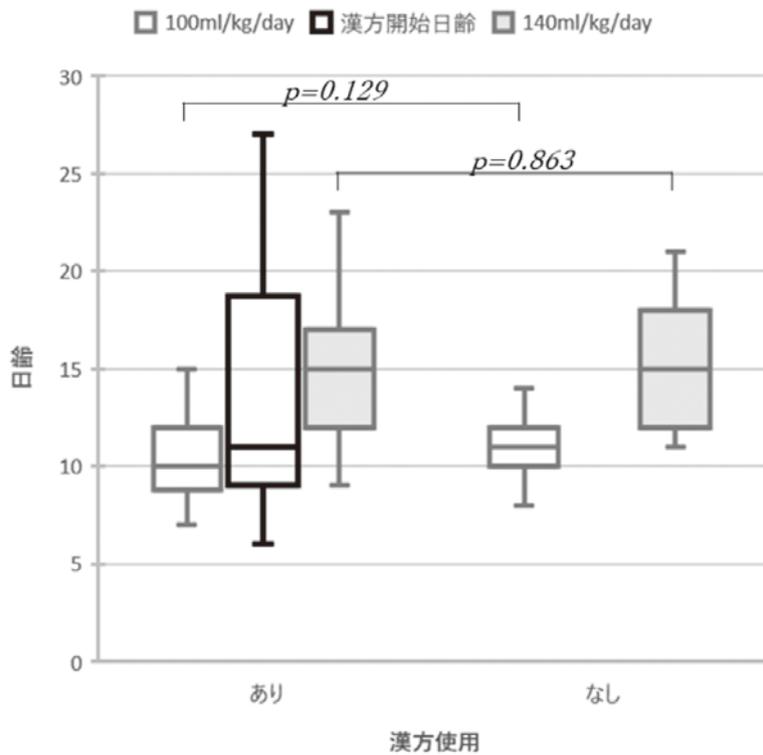


図4 超低出生体重児における経腸栄養到達日齢と漢方製剤の使用開始日齢  
漢方製剤の使用開始日齢の中央値は11であった。

大建中湯を使用して日齢19には経腸栄養量は140 mL/kg/日に到達し、大建中湯は日齢37にはいったん中断したものの計56日間使用した。大建中湯と壊死性腸炎発症の因果関係は不明であった。

## 考 察

大建中湯、六君子湯はともに成人の消化器症状に対して使用されている。これらの漢方製剤は近年作用機序が解明されてきており<sup>7,8)</sup>、六君子湯に関しては、新生児のGERに関して有効性が示されている<sup>9,16)</sup>。大建中湯、六君子湯は消化器の多くの作用点に作用し、さまざまな効果が期待できる点から、外科疾患<sup>10-12)</sup>だけでなく極低出生体重児<sup>14,15)</sup>の腹部症状に対して使用されてきているが、早産児や低出生体重児を対象とした漢方製剤の報告は少なくその使用実態は明らかでない。本研究では、漢方製剤の使用実態を調査した極低出生体重児の背景や漢方製剤の用量、使用開始日齢、使用開始した症状等を示した。極低出生体重児では経腸栄養量100 mL/kg/日到達時期は漢方製剤使用群が非使用群とで大きな差はないものの、経腸栄養量140 mL/kg/日到達時期は有意に遅いことが示され、腹部症状増悪は経腸栄養量増量期間中の幅広い時期に出現していることが示唆された。超低出生体重児では、漢方製剤使用群と非使用群で明らかな経腸栄養量100および140 mL/kg/日到達時期の差は認めなかった。

漢方製剤の大建中湯、六君子湯はともに中央値0.3 g/kgの用量で中央値では60日間使用されていた。この用量は成人の体重当たりの用量と比較すると、大建中湯はほぼ同等で、六君子湯は多い。乳幼児の胃食道逆流症に対する六君子湯の有効性を示した論文<sup>17)</sup>においては、平均用量0.27 g/kg、投与期間8ヵ月と、本研究と体重当たりの用量は同等であった。

漢方製剤を使用した児の多くは胃残渣・消化不良を呈していた。また、六君子湯を使用した児における漢方製剤使用時の特徴として、嘔吐・GER症状を呈した児の割合が大建中湯単剤使用群と比較すると多くみられた。

生後3日以内の抗菌薬投与割合に有意差はないものの、漢方製剤で高い割合を示し、生後3日以降の抗菌薬投与は漢方製剤使用群で有意に高い割合を示していた。Martinezらの研究<sup>18)</sup>では、敗血症リスクのない早産児において、早期の経験的抗菌薬投与が経腸摂食耐容性に悪影響を及ぼすことが示されている。また、Pendersらの研究<sup>19)</sup>では、乳児の腸内細菌叢組成の決定要因として在胎期間、抗菌薬投与等が示されている。

母母の特徴において、漢方製剤使用群の出生前硫酸マグネシウム投与、ステロイド投与の割合が有意に高かった。これは、漢方製剤非使用群と比較して漢方製剤使用群において有意に在胎期間が短く、出生体重が軽い児が多いこと、すなわちより未熟な児が多かったことに依存

していると考えられる。在胎期間が短く、出生体重が軽い児で出生前母体硫酸マグネシウムの使用が多く、母体への出生前硫酸マグネシウムやステロイドの使用による、極低出生体重児の漢方製剤の使用の有無への影響については判断できなかった。

新生児・早産児における大建中湯には肝機能障害<sup>16)</sup>、六君子湯には肝機能障害<sup>20)</sup>や肥厚性幽門狭窄症<sup>10)</sup>の発症リスクといった報告があるが、今回の検討では肝機能異常などの副作用は確認できなかった。しかし、因果関係については不明なものの大建中湯使用中の日齢37に壊死性腸炎疑診の症状を呈した児を認め、注意深い使用が求められる。

本研究の限界として、単施設の後方視的検討であり、主治医の判断で漢方製剤の使用が判断され、腹部症状に影響すると考えられる経腸栄養方法や、重症度、在胎期間など各種因子の調整ができていないことがある。漢方製剤の有効性の検討については多施設の前向き比較試験による検討が必要である。

## 結 論

極低出生体重児における生後早期の腹部症状に対して使用される漢方製剤の大建中湯や六君子湯についての使用実態を明らかにすることができた。

## 著者役割

田中優輝は、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。郷間環、岸上真、片山義規、三宅沙央莉はデータの収集と分析と解釈、および論文全体の批判的校閲に関与した。小西麗子、向井啓、小森浩二は考察に関わる指導、または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

## 利益相反

日本小児臨床薬理学会の定める開示すべきCOIはない。

## 文 献

- 1) Immeli L, Sankilampi U, Mäkelä PM, et al. Length of nutritional transition associates negatively with postnatal growth in very low birthweight infants. *Nutrients* 2021 ; 13 : 3961.
- 2) Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance a concept analysis. *Adv Neonatal Care* 2011 ; 11 : 149-154.
- 3) Weeks CL, Marino LV, Johnson MJ. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants. *Clin Nutr* 2021 ; 40 : 5576-5586.
- 4) Sukwuttichai P, Boonkasidecha S, Montakantikul P, Vimolsarawong N. Efficacy comparison between oral erythromycin versus domperidone for the treatment of

- feeding intolerance in preterm neonates. *Pediatr Neonatol* 2021 ; 62 : 543-549.
- 5) Nuntnarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 600-605.
  - 6) Mank E, Sáenz de Pipaón M, Lapillonne A, et al. Efficacy and safety of enteral recombinant human insulin in preterm infants. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2022 ; 176 : 452-460.
  - 7) 菅 隼人, 内田英二. 消化器病領域における漢方製剤大建中湯に注目して. *日医大医会誌* 2010 ; 6 : 127-129.
  - 8) ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用) 添付文書.
  - 9) Otake K, Uchida K, Ide S, et al. Efficacy of the Japanese herbal medicine rikkunshito in infants with gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Int* 2015 ; 57 : 673-676.
  - 10) 垣田博樹, 伊藤孝一, 小出若登, 他. 大建中湯が有効であったMegacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndromeの1例. *日周産期・新生児会誌* 2004 ; 40 : 863-867.
  - 11) 小野 滋, 関根沙知, 福田篤久, 他. 術後の胃蠕動回復に六君子湯が有効であった新生児胃破裂の1例. *日小外会誌* 2014 ; 50 : 169.
  - 12) 須貝道博, 小林 完, 長谷部達也, 他. 当科における六君子湯投与例の検討. *日小外会誌* 2014 ; 50 : 169.
  - 13) 大竹耕平, 内田恵一, 高村光幸, 他. 乳児の胃食道逆流症に対する六君子湯の有効性の検討. *日小外会誌* 2014 ; 50 : 169.
  - 14) 名嘉山興隆, 儀間政文, 大庭千明, 大城達男, 宮城雅也. 大建中湯を使用した極低出生体重児の検討. *日未熟児新生児会誌* 2010 ; 22 : 623.
  - 15) 末永英世, 瑞木 匡, 長坂美和子, 他. 大建中湯を使用した極低出生体重児の栄養に関する検討. *日周産期・新生児会誌* 2012 ; 48 : 480.
  - 16) 岡本健太郎, 伊藤佳史, 水野裕貴, 他. 新生児期発症の胃食道逆流症に対する漢方薬の使用経験. *産婦漢方研のあゆみ* 2019 ; 36 : 39-43.
  - 17) 畑田智子, 高見澤滋, 好沢 克, 岩出珠幾, 吉澤一貴, 五味 卓. 乳児胃食道逆流症に対する六君子湯の使用経験. *日小外会誌* 2016 ; 52 : 243-246.
  - 18) Martinez FE, Ferri WAG, Leone CR, et al. Early empiric antibiotic use is associated with delayed feeding tolerance in preterm infants: A retrospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 65 : 107-110.
  - 19) Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 511-521.
  - 20) Ibrahim T, Li Wei C, Bautista D, et al. Saline enemas versus glycerin suppositories to promote enteral feeding in premature infants: A pilot randomized controlled trial. *Neonatology* 2017 ; 112 : 347-353.

[原 著]

# 早産児胆汁うっ滞に対する $\omega$ 3系脂肪製剤内服の使用実態 (単施設後方視的観察研究)

山田 大暉<sup>1)</sup>, 三宅沙央莉<sup>2)</sup>, 岸上 真<sup>3)</sup>, 郷間 環<sup>3)</sup>, 片山 義規<sup>3)</sup>,  
小西 麗子<sup>1)</sup>, 向井 啓<sup>1)</sup>, 小森 浩二<sup>1)</sup>, 河田 興<sup>1)</sup>

1) 摂南大学薬学部臨床薬理学研究室

2) 社会医療法人愛仁会高槻病院・薬剤科

3) 社会医療法人愛仁会高槻病院・新生児科

The actual use of oral omega-3 fat preparations for cholestasis in preterm infants;  
Single-center retrospective observational study

Daiki Yamada<sup>1)</sup>, Saori Miyake<sup>2)</sup>, Makoto Kishigami<sup>3)</sup>, Meguru Goma<sup>3)</sup>, Yoshinori Katayama<sup>3)</sup>  
Reiko Konishi<sup>1)</sup>, Akira Mukai<sup>1)</sup>, Koji Komori<sup>1)</sup> and Kou Kawada<sup>1)</sup>

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

2) Department of Pharmacy, Takatsuki General Hospital

3) Department of Neonatology, Takatsuki General Hospital

## 要旨

【目的】早産児の胆汁うっ滞は肝不全や死亡の原因となる。経静脈 $\omega$ 3系脂肪製剤による胆汁うっ滞への治療・予防効果が報告されている。本研究では経口 $\omega$ 3系脂肪製剤であるロトリガ<sup>®</sup>粒状カプセル（ロトリガ）の使用実態を調査する。

【方法】2014年度から2023年度に愛仁会高槻病院NICUに入院し、ロトリガを使用した早産児を対象とし、診療録を用いて対象の特徴、ロトリガの使用、症状の改善などを後方的に検討した。

【結果】ロトリガは胆汁うっ滞の早産児24名に投与され、18名で改善した。最大用量の中央値(範囲)は0.155(0.07, 0.40) g/kg/日であった。対象の出生体重は647(441, 2862) g, 在胎期間は25.7(22.1, 36.7)週であった。投与開始時期は中央値(四分位範囲)で修正37(35.5, 39.5)週、投与期間の中央値(範囲)は8(2, 23)週間であった。在胎期間26週未満の児、敗血症合併、壊死性腸炎、中心静脈栄養関連胆汁うっ滞で投与期間が長かった。

【結論】胆汁うっ滞を呈した早産児24名にロトリガを使用し、17名で胆汁うっ滞の改善を認めた。

キーワード：中心静脈栄養関連胆汁うっ滞、非経口栄養、低出生体重児、Omegaven<sup>®</sup>、 $\omega$ 6系脂肪製剤、魚油由来脂肪製剤

## 緒言

早産児の胆汁うっ滞は非経口栄養 (parenteral nutrition: PN) としての中心静脈栄養併用による中心静脈栄養関連胆汁うっ滞 (parenteral nutrition associated cholestasis: PNAC) に限らず、腹部手術後、超早産児、サイトメガロウイルス感染症、敗血症の他、胆道閉鎖症、代謝異常症など種々の疾患や多因子により生じることが知られており、その予後や治療までの期間はさまざまである<sup>1)</sup>。

PNは、標準的な経腸栄養では栄養所要量を満たすことができない患者に、水分と必須栄養素（電解質、炭水化物、アミノ酸、微量栄養素）を静脈内投与する栄養方法である。新生児の場合、PNは新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit; NICU) における治療の重要な部分を占めており、早産児や経腸栄養を妨げる消化管病変を有する児の生存に不可欠である。しかし、PNの長期使用は有害な臨床転帰と関連する可能性があり、消化器系合併症としては腸管不全関連肝障害 (intestinal failure associated liver disease; IFALD) /PNACの形で現れる<sup>2)</sup>。このIFALD/PNACは未熟性もしくは短腸症候群などの広範囲腸管切除歴のある児に生じやすく、肝硬変や重度の肝不全に至り、死亡の原因となり得る<sup>3)</sup>。さらにIFALD/PNACを管理するための戦略は限られており、最も効果的な対策は経腸栄養を確立し、PNを中止することであるが、児の病状によってはこれを達成するのは極めて困難である<sup>2)</sup>。

現在、本邦で唯一保険収載されている経静脈用脂肪製

剤 (イントラリポス<sup>®</sup> 輸液) は大豆由来であり、 $\omega$ 6系多価不飽和脂肪酸であるリノール酸の含有率が53%と高く、 $\omega$ 3系多価不飽和脂肪酸である $\alpha$ リノレン酸の含有率は7%であり、ドコサヘキサエン酸やアラキドン酸は含まれていない。過剰な $\omega$ 6系多価不飽和脂肪酸は、産生されるエイコサノイドにより炎症が生じやすく、肝障害の原因となることや胆汁分泌能を低下させることにより、IFALD/PNACの発症要因の1つになるとされている<sup>4)</sup>。近年 $\omega$ 3系脂肪酸含有の魚油由来脂肪乳剤 (Fish oil-based lipid emulsions ; FOLE) によるIFALDの治療の有効性あるいは予防効果が示唆されている<sup>5-7)</sup>。しかし、本邦ではFOLEは承認されておらず、個人輸入で海外の静注製剤 (Omegaven<sup>®</sup>) を使用している<sup>8)</sup>。Omegaven<sup>®</sup>には $\omega$ 3系脂肪酸のエイコサペンタエン酸が19%、ドコサヘキサエン酸が12%で、 $\omega$ 6系脂肪酸のリノール酸が4%、アラキドン酸が2%とされる。

ロトリガ<sup>®</sup>粒状カプセル2g (ロトリガ) は高濃度の $\omega$ 3系脂肪酸経口製剤であり、主成分としてイコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチルを含有する。ロトリガは1994年にノルウェーで初めて承認され、欧州、米国等でも承認されている。国内では「高脂血症」治療薬として2012年に承認を取得した。しかし、添付文書には成人以外の用法・用量の記載はない。ロトリガが早産児の胆汁うっ滞性肝障害に対して使用されている研究報告<sup>9,10)</sup>は少ない。愛仁会高槻病院ではOmegaven<sup>®</sup>が使用できないため、ロトリガを適応外使用として以前の報告<sup>9)</sup>以降も継続して使用してきた。本研究では $\omega$ 3系脂肪酸経口製剤であるロトリガの早産児の使用実態として、対象の児の特徴および使用されている用量、使用期間などについて調査した。また、ロトリガの胆汁うっ滞への効果について、ロトリガ投与後のD-Bil値の推移などを検討した。

## 方 法

2014年4月1日～2024年3月31日に愛仁会高槻病院のNICUに入院し、 $\omega$ 3系脂肪酸製剤であるロトリガを使用した在胎週数37週未満の早産児を対象とした。診療録、NICU部門システムのPIMS (Philips information management system) 等で、ロトリガを使用した児の特徴および使用されている用量、使用期間などについて後方視的に調査した。

### 1. 対象

対象患者の特性 (性別、在胎期間、出生体重、出生時身長、出生時頭囲、入院期間、アプガースコア1分、5分、10分、ロトリガ投与前のT-Bil値、D-Bil値、AST値、ALT値)、対象の児の栄養 (経腸栄養量100 mL/kg/日到達日齢、中心静脈栄養期間、経静脈用脂肪製剤 (イントラリポス<sup>®</sup> 輸液) の投与の有無、投与期間)、母体情報 (母

親の分娩時の年齢、合併症) について調査した。

### 2. 胆汁うっ滞の原因

胆汁うっ滞の原因について、腹部手術歴の有無別に分類し、診療録の経過を元に調査検討した。

### 3. ロトリガの使用状況

ロトリガ投与期間、ロトリガの最大用量、ロトリガ開始と終了時期について児の在胎期間、最高D-Bil値の時期、NICU退院時期と共に分析した。

### 4. ロトリガの効果判定

胆汁うっ滞はD-Bil値が2 mg/dLを上回る場合とし、胆汁うっ滞解消はD-Bil値が2 mg/dLより低下するものとした。「改善」は、4週間までにD-Bil値が低下傾向でロトリガ投与期間中に胆汁うっ滞が解消した場合とした。ロトリガ投与開始後4週間を超えてD-Bil値の低下傾向はあるものの、ロトリガ投与期間にD-Bil値が2 mg/dLより低下しないものを「不良」、投与開始後もD-Bil値が上昇し続ける場合を「悪化」とした。

改善までの期間、改善率と共に、ロトリガ投与開始時、1週間後、2週間後、4週間後、終了時のT-Bil値、D-Bil値を調査し、ロトリガ治療の効果発現時期や投与開始から胆汁うっ滞解消までの期間について検討した。また、AST値、ALT値を調査し、ロトリガの副作用としての肝障害の有無についても検討した。

在胎期間、出生体重、不当軽量 (Small for gestational age; SGA) 児、敗血症、壊死性腸炎、PNAC、腹部手術、サイトメガロ感染症、光療法施行日数、早期破水、絨毛羊膜炎、妊娠高血圧症候群の因子別にロトリガ投与期間について検討した。

### 5. ロトリガの使用・終了基準

施設におけるロトリガの開始基準や終了基準は設定していなかったため、ロトリガは主治医の判断で患者家族への説明を行って使用を開始した。D-Bil値が2 mg/dLより低下した改善例では改善以降も継続使用された。不良例では4週間以降、悪化例では4週間までに主治医の判断で投与を終了した。胆汁うっ滞に対して、全例ウルソデオキシコール酸を使用し、脂溶性ビタミンなどを補充した。フェノバルビタールは使用しなかった。

### 6. ロトリガの使用法

ロトリガの製品規格は $\omega$ 3脂肪酸エチル2g/1包で、1包中に約80粒であり1粒0.025gで換算した。ロトリガの投与量は0.05 g相当/kg/day分1から開始し、下痢等の副作用がなければ徐々に増加し、最大0.4 g相当/kg/dayまで増量した。増量は効果が現れるまで行った。ロトリガは全例経管投与した。脂肪酸製剤であるロトリガ

が注入時にチューブへ吸着することが想定されたため、投与方法は、シリンジにロトリガと微温湯1-2 mLを入れて、55°Cで10-15分間湯煎し、先に少量のMCTオイルを投与してからロトリガを経管投与した。その後白湯で後押し、母乳などの栄養を注入した。

## 7. 統計解析と倫理的配慮

JMP®Pro17 (SAS Institute Japan株式会社, 東京), Excel2016 (日本マイクロソフト株式会社, 東京)を用いて、投与開始前後の群間の比較はDunnnett検定で実施し、因子の有無などの2群間の検定はマンホイットニーのU検定で行った。p値<0.05を統計学的に有意差ありとした。

表1 対象の特徴

性別 男	16 (67)
在胎期間 (週)	26.1 ± 3.3
出生体重 (g)	647 (441, 2862)
出生時身長 (cm)	30.8 (24.5, 47)
出生時頭囲 (cm) (n=21)	22.9 (18.8, 35.5)
入院期間 (週) (n=22)	29.6 ± 12.4
光療法	23 (95)
光療法期間 (日) (n=23)	7.5 (2, 37)
ブロンズベビー症候群	16 (67)
アプガーズコア1分	4.4 (1, 7)
アプガーズコア5分	7.2 (3, 9)
アプガーズコア10分 (n=13)	7.5 (3, 9)
経腸栄養量100mL/kg/日 到達日齢	10 (4, 98)
中心静脈栄養期間 (日) (n=23)	15 (9, 246)
脂肪乳剤の投与人数	4 (17)
脂肪乳剤の投与期間 (日)	15 (5, 37)
不当軽量児	7 (29)
診断	
呼吸窮迫症候群	19 (79)
動脈管開存症	16 (67)
未熟児網膜症	7 (29)
慢性肺疾患	8 (33)
21トリソミー	1 (4)
敗血症	4 (17)
サイトメガロウイルス感染症	4 (17)
腹部手術	10 (42)
母体年齢 (歳)	35.3 ± 4.9
母体合併症	
前期破水	6 (25)
妊娠糖尿病	1 (4)
絨毛膜羊膜炎	10 (42)
人数 (割合%), 平均 ± 標準偏差, 中央値 (範囲)	

対象者がオプトアウト可能な後ろ向き観察研究として、当院倫理審査委員会での承認（承認番号2023-55）、および摂南大学人を対象とする研究倫理審査委員会での承認（承認番号2023-070）を得て実施された。

## 結 果

### 1. 対象児の特徴

対象児の特徴を表1に示した。ロトリガは24名に投与された。対象児は全例低出生体重児で、極低出生体重児が23名、超低出生体重児が19名であった。光療法が23名に実施され、ブロンズベビー症候群を呈した児が16名（67%）であった。ロトリガ投与開始時のAST値（U/L）、ALT値（U/L）の中央値（四分位範囲）は106（77, 142）、37（25, 54）で、T-Bil値、D-Bil値の中央値（四分位範囲）は5.95（4.5, 8.5）、4.1（3.5, 5.7）であった。

児の栄養は経腸栄養100 mL/kg/日の到達日齢が中央値（範囲）で10（4, 98）で、中心静脈栄養期間（日）は15（9, 246）日であった。イントラリボス®輸液の投与は4名（17%）で、その投与期間は中央値（範囲）で15（5, 37）日で、ロトリガ開始と共に中止された。

### 2. 胆汁うっ滞の原因（表2）

胆汁うっ滞を呈するまでに腹部手術歴の有無別に胆汁うっ滞の原因を検討した。複数の要因があるため原因は重複して記載した。腹部手術歴がなかった14名の児の胆汁うっ滞の原因は、超低出生体重児が13名と一番多く、腹部手術歴があった10名の児の胆汁うっ滞の原因はPNACが7名と一番多く、次いで超低出生体重児が6名であった。

### 3. ロトリガ使用状況

図1に示すように、ロトリガは中央値（四分位範囲）で、修正在胎週数37（35.5, 39.5）週に開始され、胆汁うっ滞の解消までの期間（日）の中央値（範囲）は57（8, 124）であった。ロトリガの投与期間の中央値（範囲）は、8（2, 23）週であった。ロトリガの体重当たりの最大用量の中央値（範囲）は、0.155（0.07-0.40）相当g/kg/日であった。AST、ALT値の上昇などの副作用でロトリガを中止した例はなかった。胆汁うっ滞解消後も9名でロトリガは継続された。

### 4. ロトリガ治療の効果発現と肝機能

ロトリガ投与後4週までにD-Bil値が低下傾向で、ロトリガが継続投与され2 mg/dL未満に低下して「改善」した児は18名（75%）で、2 mg/dL未満まで至らなかった効果「不良」の児は3名（13%）で、ロトリガ投与開始後にD-Bil値が上昇を続けた「悪化」例は3例（13%）であった（図2）。悪化した3名を除く21名についてT-Bil値とD-Bil値を検討した。ロトリガ投与開

始時, 1週間後, 2週間後, 4週間後, 終了時のT-Bil値 (mg/dL) の中央値は6.3, 5.5, 6.1, 5.5, 1.4で, あった. 同じくD-Bil値 (mg/dL) は図2に示した. ロトリガ投与後4週間でD-Bil値は有意に低下した (p=0.0414).

ロトリガ投与24名中悪化した3名の児を含む12名 (50%) の児のAST値, ALT値は投与開始後2週間には上昇を示したが, 悪化した児3名を除いた9名の児は2週間後に頂値を示し低下した.

### 5. 遷延する胆汁うっ滞

図2に示す外れ値のロトリガ終了時までD-Bil値が2 mg/dL未満に低下しなかった不良例3名の児は, いずれも在胎期間が26週未満の超低出生体重児で, そのうちミルクアレルギーの児が2名, SGA以外の原因が不明な児が1名であった. この不良例であった3名も, 退院までに胆汁うっ滞は解消した.

ロトリガ投与後D-Bil値が上昇を続けた悪化の児3名のうち, 胆道閉鎖症であった児は2名であった. 原因が胆道閉鎖症ではなく胎便性腹膜炎と小腸閉鎖症で腹部手術術後であった児は, 転院目的のためロトリガは3週間で中止し, 転院後他院でフォローされた後には胆汁うっ滞が解消された. 原因が胆道閉鎖症であった2名はロトリガ投与開始後もD-Bil値は上昇し試験開腹にて胆道閉

鎖症と診断され, 肝門部腸吻合術が実施された後に胆汁うっ滞は解消された.

在胎期間, 出生体重, SGA児, 敗血症, 壊死性腸炎, PNAC, 腹部手術, サイトメガロウイルス感染症, 光療法施行日数, 早期破水, 絨毛羊膜炎, 妊娠高血圧症候群のうちロトリガ投与期間との有意な関係を認めたものは, 在胎期間 (p=0.042), 敗血症 (p=0.030), PNAC (p=0.045), 壊死性腸炎 (p=0.048) であった. 他の因子は有意な関係は認められなかった. 出生在胎週数26週未満と26週以上のロトリガの投与期間は, それぞれ12 (5, 23) 週, 7 (2, 13) 週であった.

### 考 察

新生児・乳児の胆汁うっ滞は, 直接ビリルビン値 (D-Bil値) が1 mg/dL以上かつ総ビリルビン値 (T-Bil値) の20%以上の場合に定義されるが, 歴史的にはD-Bil値の閾値として2 mg/dLが使用されてきた<sup>11)</sup>. そのため, 胆汁うっ滞の基準にD-Bil値2 mg/dLを用いた.

早産児の胆汁うっ滞の自然経過については明らかでない. また, 新生児・乳児の胆汁うっ滞へウルソデオキシコール酸が使用されるが, その有用性は明確ではない<sup>12)</sup>. 今回は全例ウルソデオキシコール酸を使用した検討である. 利胆作用があるとされるフェノバルビタール

表2 胆汁うっ滞の原因

腹部外手術なし	n = 14	腹部外手術あり	n = 10
超低出生体重児	13	中心静脈栄養関連胆汁うっ滞	7
不当軽量児	5	超低出生体重児	6
ミルクアレルギー	4	壊死性腸炎	4
サイトメガロウイルス感染症	4	小腸閉鎖症	4
胆道閉鎖症	2	不当軽量児	2
先天性骨系統疾患	1	ミルクアレルギー	1
不明	1	18トリソミー	1
		胎便性腹膜炎	1
		腸間膜裂孔ヘルニア	1

(原因の重複あり)

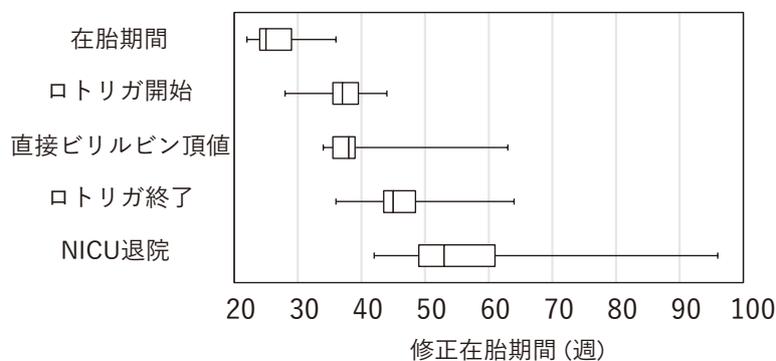


図1 ロトリガ使用時期

ロトリガ使用時期等の修正在胎週数を示した. ロトリガ開始の中央値 (四分位範囲) が37 (35.5, 39.5) 週, ロトリガ終了は45 (43.5, 48.5) 週であった.

\* 入院中の児が1名いるため, 23名での検討

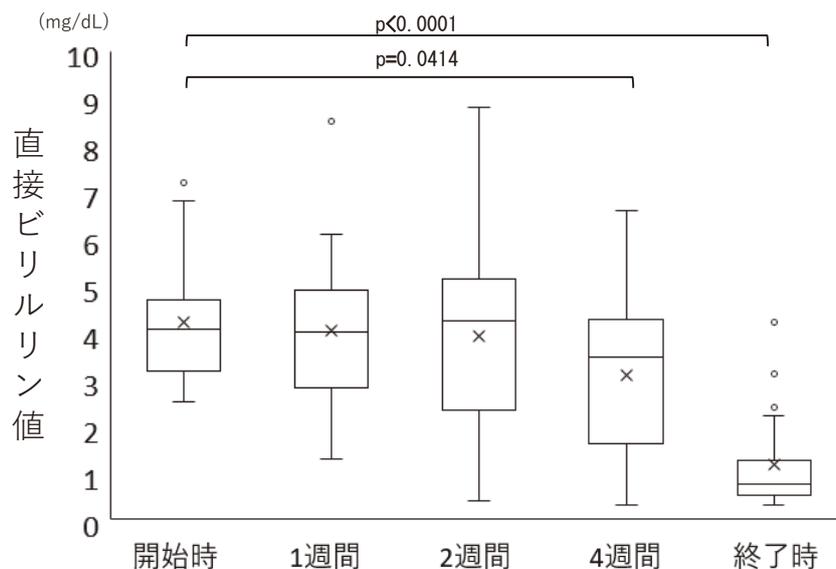


図2 直接ビリルビン値 (D-Bil値) の推移

ロトリガ開始後の胆汁うっ滞の悪化例を除く21名のD-Bil値の推移を示した。D-Bil値はロトリガ開始時の中央値は4.05 (mg/dL)で、ロトリガ開始4週間後には、3.75 (mg/dL)と有意に低下した ( $p=0.0414$ ; Dunnett検定)。終了時の外れ値3名が不良例で、残る18名が改善例であった。

は使用していない。早産児の胆汁うっ滞に対して近年、経静脈 $\omega$ 3系脂肪乳剤の有効性が報告されている<sup>13,14)</sup>。Ramiro-Cortijoら<sup>14)</sup>は、胆汁うっ滞と診断された新生児（早産児が92%、超低出生体重児が45%）に対し、FOLEのOmegaven<sup>®</sup>を1 g/kg/日で経静脈投与すると、73.3%の児で胆汁うっ滞が消失し、投与期間の中央値（四分位範囲）は38.5（11.2, 51.8）週であったと報告した。本研究では、胆汁うっ滞を発症した超低出生体重児19名を含む早産児24名に経口 $\omega$ 3系脂肪製剤であるロトリガを投与した結果、投与期間の中央値（範囲）は8（2, 23）週間で、改善率75%を示し、Ramiro-Cortijoらの経静脈 $\omega$ 3系脂肪製剤のFOLEの結果とほぼ同様であった。

当院の以前の初期的検討の症例報告<sup>9)</sup>では新生児胆汁うっ滞に対し、ロトリガを初回投与量0.05 g/kg/日で開始し、児の便性に注意しながら0.13 g/kg/日まで増量した結果を示した。その使用経験から本研究ではロトリガの投与量は0.05 g相当/kg/日を分1から開始し、下痢等の副作用がなければ、効果を見ながら徐々に増量し、効果が不十分な児には最大0.40 g相当/kg/日まで増量した検討である。ロトリガの投与量の中央値は0.155 g相当/kg/日であり、以前の報告と比較すると投与量は多かった。9例で胆汁うっ滞解消後までロトリガは使用されていた。ロトリガの胆汁うっ滞への効果は、ロトリガを使用しない群との比較が必要であるが当院での検討はできなかった。

本検討では表2のように、対象24名中10名（42%）

が胆汁うっ滞が生じた以前に腹部手術を行っていた。腹部手術が胆汁うっ滞のリスクとなる理由は手術侵襲が伴うことで循環動態に変化を及ぼし、内臓への循環血流量は減少し肝血流量減少が生じることで、肝機能障害や胆汁うっ滞のリスクが上昇することや、術後に絶食期間が持続することが考えられる。

Hsiehら<sup>15)</sup>はPNを2週間以上受けた早産児のうち出生体重が低い児、在胎期間が短い児、非経口栄養期間が長い児、敗血症のエピソード、生後2週から3週のエネルギー摂取量が少ない児であることが胆汁うっ滞を発症するリスクが高いと報告している。本検討では超早産児や超低出生体重児がより多く、PN期間が2週間以上と長かった。表1と表2に示すように敗血症例は4名で、腹部手術例10名中PNACが7名、超低出生体重児が6名で、腹部手術がない14名では超低出生体重児が13名であり、超低出生体重児のうち中でも在胎26週未満の児で有意にロトリガ使用期間が長いことが示された。また、ミルクアレルギーを伴う早産児の胆汁うっ滞の報告<sup>13)</sup>があるが、超低出生体重児のミルクアレルギー2名は不良例であり、ミルクアレルギーを伴う胆汁うっ滞はロトリガの効果が乏しいことが示唆された。

また、胆汁排泄が不良な児で生じやすいブロンズベビー症候群を呈した児が16名で、ブロンズベビー症候群がその後の胆汁うっ滞の高リスクであることが示された。

胆汁うっ滞をきたす疾患の中では胆道閉鎖症は日齢30から45までに、早産児では日齢90までに肝門腸吻合

術の実施が望まれる<sup>16)</sup>が、とくに超早産児において胆道閉鎖症と他疾患との鑑別は非常に困難である<sup>17)</sup>。ロトリガ投与後に悪化した児は他院で回復した1名を除き、胆汁うっ滞の原因は胆道閉鎖症であった。胆道閉鎖症は外科治療をしない限り胆汁うっ滞の治療は難しい。診断するための侵襲的な試験開腹実施など、診断に時間を要するため胆道閉鎖症の鑑別が早産児の胆汁うっ滞の治療において重要になる。

敗血症、PNAC、在胎期間の短い児で、胆汁うっ滞に対するOmegaven<sup>®</sup>の使用期間が有意に延長したと報告<sup>18-20)</sup>がある。本研究でも、経口 $\omega$ 3系脂肪製剤であるロトリガによる投与期間は敗血症・PNAC・在胎週数26週未満・壊死性腸炎の児では有意に延長した。また敗血症による胆汁うっ滞は、炎症性メディエーターの産生やエンドトキシントランスロケーションによって胆汁の排泄機能障害が起こっていることが報告<sup>21)</sup>されている。病理学的には細胆管周囲の炎症細胞湿潤によるcholangitis lentaと毛細胆管に胆汁栓を伴うsepsis associated intrahepatic cholestasisが報告<sup>22)</sup>されており、それらに伴い胆汁うっ滞が重症化したのだと考える。PNACが原因の児は全て腹部手術を行っていたため、それに伴う長期のPNによる粘膜、絨毛の萎縮、バリア機能の低下、腸内細菌叢の異常等<sup>23)</sup>が胆汁うっ滞の重症化を招いたと考えられる。在胎週数26週未満の児は、消化管や毛細胆管が未発達であること等の要因により胆汁うっ滞が重症化したと考えられる。壊死性腸炎の児は、治療により腸切除を行った影響や敗血症と同様の機序で胆汁うっ滞が重症化したと考えられる。

この研究のリミテーションとして、ロトリガを使用していない児との比較ができていないことにより、胆汁うっ滞が自然軽快する過程との区別ができなかったこと、施設のロトリガの使用・終了基準が設定されず、明確な効果判定基準が設定されずに実施された後ろ向き研究であることが挙げられる。

## 結 論

対象24名のうち18名(75%)で、ロトリガ投与開始後に胆汁うっ滞は改善した。ロトリガが使用された対象24名の出生体重の中央値(範囲)は、647(441, 2862)g、在胎期間は25.7(22.1, 36.7)週であった。ロトリガの投与開始時期は、中央値(四分位範囲)で修正37(35.5, 39.5)週、投与期間の中央値(範囲)は8(2, 23)週間であった。最大投与量の中央値は0.155 g/kg/日であった。在胎期間26週未満の児、敗血症合併、壊死性腸炎、中心静脈栄養関連胆汁うっ滞で投与期間が長かった。

## 謝 辞

社会医療法人愛仁会高槻病院の薬剤科、新生児科の方々には、データ収集にあたり多くの協力をいただいた。

## 著者役割

山田大暉は、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参与した。三宅沙央莉、岸上真、郷間環、片山義規はデータの収集、および論文全体の批判的校閲に参与した。

## 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) Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *Neoreviews* 2021 ; 22 : e819-e836.
- 2) 田中芳明, 升井大介, 石井信二, 朝川貴博. 小児長期静脈栄養管理のリスク・マネジメント. *外科と代謝・栄* 2017 ; 51 : 279-285.
- 3) Teng J, Bohlin K, Nemeth A, Fischler B. Cholestasis after very preterm birth was associated with adverse neonatal outcomes but no significant long-term liver disease: A population-based study. *Acta Paediatrica* 2021 ; 110 : 141-148.
- 4) Isaac DM, Alzaben AS, Mazurak VC, et al. Mixed Lipid, Fish Oil, and Soybean Oil Parenteral Lipids Impact Cholestasis, Hepatic Phytosterol, and Lipid Composition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019 ; 68 : 861-867.
- 5) 千葉正博, 土岐 彰, 杉山彰英, 他. 短小腸患児への経口用 $\omega$ 3系油脂高含有製剤の有用性. *静脈経腸栄養* 2017 ; 32 : 1207-1210.
- 6) Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition associated liver disease. *Pediatrics* 2008 ; 121 : e678-686.
- 7) Puder M, Valim C, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 395-402.
- 8) 天江新太郎, 渡辺稔彦, 和田 基. 本邦におけるオメガベン使用の現状と効果. *外科と代謝・栄* 2016 ; 50 : 71-75.
- 9) 三木祥子, 池上 等, 南 宏尚. 新生児の胆汁うっ滞性肝障害に対する経口 $\omega$ -3系脂肪製剤の試み. *日新生児成育医会誌* 2015 ; 27 : 588.
- 10) 渡邊 峻, 松寺翔太郎, 山口岳史, 他. 長期静脈栄養に関連した肝障害に対し経口 $\omega$ 3系脂肪酸製剤が奏功した1例. *日小外会誌* 2022 ; 58 : 770.
- 11) Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin*

- Pediatr Surg 2020 ; 29 : 150945.
- 12) Anne RP, Kadyada SP, Aradhya AS, Oleti TP. Ursodeoxycholic acid for preventing parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2024 ; 38 : 685-694.
  - 13) Zhao C, Chen L, Gao J. The challenging diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome: A case report series. *Front Pediatr* 2022 ; 10 : 913278.
  - 14) Ramiro-Cortijo D, Del Pozo Arribas S, Inisterra Viu L, Vázquez NG, Saenz de Pipaon M. Exclusive fish oil lipid emulsion rescue strategy improves cholestasis in neonates on partially fish oil-based lipid emulsion: a pilot study. *Nutrients* 2023 ; 15 : 509.
  - 15) Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009 ; 50 : 202-207.
  - 16) Jiao C, Yu K, Li D, et al. A retrospective study of the ideal operation time for preterm biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int* 2019 ; 35 : 679-684.
  - 17) Kawano Y, Yoshimaru K, Uchida Y, et al. Biliary atresia in a preterm and extremely low birth weight infant: a case report and literature review. *Surg Case Rep* 2020 ; 6 : 321.
  - 18) Cheung HM, Lam HS, Tam YH, Lee KH, Ng PC. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. *Clin Nutr* 2009 ; 28 : 209-212.
  - 19) Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2015 ; 145 : 277-283.
  - 20) Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 793-798.
  - 21) Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 3 : 574-585.
  - 22) 全 陽, 中沼安二. 敗血症に伴う胆汁うっ滞性肝障害: 遷延性胆管炎 (cholangitis lenta) を中心に. *肝胆膵* 2005 ; 51 : 593-597.
  - 23) 和田 基, 工藤博典, 天江新太郎, 他. IFALD (腸管不全合併肝障害) の病因と治療. *静脈経腸栄養* 2012 ; 27 : 1217-1222.

[原 著]

## 新生児薬物治療における適応外使用の実態調査

岩下 智子<sup>1)</sup>, 奥平 倫世<sup>2)</sup>, 伊藤 直樹<sup>3)</sup>, 古川 志織<sup>1)</sup>, 今井季布子<sup>1)</sup>, 光永 義治<sup>1)</sup>,  
渡部多真紀<sup>1,2)</sup>, 長瀬 幸恵<sup>1,2)</sup>, 三牧 正和<sup>3)</sup>, 安野 伸浩<sup>1,2)</sup>

- 1) 帝京大学医学部附属病院薬剤部
- 2) 帝京大学薬学部病院薬学研究室
- 3) 帝京大学医学部小児科

### Survey on off-label use in neonatal pharmacotherapy in Japan

Tomoko Iwashita<sup>1)</sup>, Michiyo Okudaira<sup>2)</sup>, Naoki Ito<sup>3)</sup>, Shiori Furukawa<sup>1)</sup>, Kinuko Imai<sup>1)</sup>, Yoshiharu Mitsunaga<sup>1)</sup>,  
Tamaki Watanabe<sup>1,2)</sup>, Yukie Nagase<sup>1,2)</sup>, Masakazu Mimaki<sup>3)</sup> and Nobuhiro Yasuno<sup>1,2)</sup>

- 1) Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital
- 2) Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University
- 3) Department of Pediatrics, Teikyo University

#### 要旨

新生児薬物治療における医薬品適応外使用の問題に対して、2003年に大西らによって適応外医薬品のリストが提示され（以下、大西リスト）、2015年には河田らによる追跡調査で一部の医薬品について新生児適応が認められたことが報告された。本研究では、大西リストの現時点での状況調査および新生児マニュアル等収載医薬品についても適応外使用の調査を行った。その結果、未だ約8割の医薬品が適応外使用であり、また小児に比べ新生児では適応取得が遅れていた。一方で、限定的ではあるが新生児適応を取得した医薬品も存在し、その半数は公知申請により承認がなされていた。また新生児に対する注意事項の記載追記など進歩も見られた。新生児における適応外使用の問題を解決するためにはすでに実施されている施策に加え、日常診療で得られる安全性情報の収集やModeling & Simulationなどの技術を活用し、公知申請による承認の道筋を広げることが必要であろう。

キーワード：医薬品添付文書、新生児、適応外使用、  
実態調査、病院薬剤師

#### 緒 言

新生児薬物治療における問題点として、使用される多くの医薬品が適応外（本研究では、医薬品添付文書上で新生児に対する用法・用量の記載がないこと、と定義する）使用であることが挙げられる。この問題は、本邦だけでなく世界共通の課題である。2000年に日米EU医薬

品規制調和国際会議において作成された小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスでも、強調されている<sup>1)</sup>。

本邦では新生児適応外使用の問題を解決するための研究班が組織され、2003年には大西研究班により「新生児に汎用される医薬品のうち適応外使用の医薬品158品目」（以下、大西リスト）が提示された<sup>2)</sup>。新生児に使用する医薬品の開発に製薬企業が積極的に取り組めないという問題を解決する一助として2003年に医師主導治験が認められ、ノーベルパール<sup>®</sup>静注用などが承認された<sup>3)</sup>。さらに2009年には「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）が始まり、日本新生児成育医学会などが作成した優先医薬品リストに基づく公知申請によって、ピクシリン<sup>®</sup>注射用、ケイツー<sup>®</sup>シロップなどが新生児適応を取得した。また、2013年には中村らによる「小児医薬品の早期実現化に資するレギュラトリーサイエンス研究」<sup>4,5)</sup>で河田らが大西リストの再調査を行い、新たに13品目で新生児適応が認められたことを示した（以下、河田研究）<sup>6)</sup>。2016年には、小児医薬品開発推進のための対応策が提案された<sup>7)</sup>。

このように河田研究以降も、新生児適応外使用の問題解決に向けたさまざまな取り組みが行われているが、その後10年で大西リストの追加調査は行われておらず、医学の進歩に伴う新たな医薬品の新生児適応外使用の実態を調査した報告もない。本研究では、病院薬剤師の立場から現在の新生児適応外使用の実態を把握し、薬剤師が新生児薬物療法の適正化にどのように貢献できるかを明らかにすることを目的とする。そのために、大西リス

トおよび新生児医療で汎用されるマニュアルの医薬品リストについて、河田らの手法を用いた適応外使用の実態調査を行った。

## 方 法

### 1. 本研究で調査した医薬品

検討1) 大西リスト158品目について、医薬品医療機器総合機構ホームページの医薬品添付文書情報より2025年3月時点での販売状況を確認した。まず薬品名ごとに商品名や剤型を調査した。販売中止の医薬品10品目を調査対象外とした。同一商品名または同一薬品名が重複して記載されていた14品目は重複として7品目とした。商品名や剤型ごとに新生児の用法・用量に関する情報が異なる医薬品5品目は別品目とし10品目とした。なお、塩酸セフトゾプランは薬品名と商品名が一致していなかったため調査対象外とした。

検討2) 新生児医療で汎用されている「NICUマニュアル第5版（新生児医療連絡会（編）」）、および多くの新生児マニュアルの中で研究着手時点に、出版年が最新であった「新生児診療マニュアル第7版（神奈川県立子ども医療センター（編）」）に記載のある179品目と、これらマニュアルに記載はないが帝京大学医学部附属病院NICUで汎用している医薬品6品目（タリビット<sup>®</sup>眼軟膏、サイプレジン<sup>®</sup>点眼薬、ネオシネジン<sup>®</sup>点眼薬、クラビット<sup>®</sup>点眼薬、ベノキシール<sup>®</sup>点眼薬、エムラ<sup>®</sup>クリーム）を追加した計185品目について調査を行った（以下、新生児マニュアル等収載医薬品）。

### 2. 医薬品添付文書情報の調査

大西リスト、新生児マニュアル等収載医薬品について、医薬品添付文書の新生児および小児の用法・用量に関する情報から、河田研究<sup>6)</sup>に従い医薬品を8分類した（表1）。8分類は新生児に関して「1. 用法・用量の記載あり」「2. 慎重投与」「3. 安全性未確立」「3\*. 新生児では安全性未確立、小児では用法・用量あり」「4. 記載なし・不詳」「5. 投与しないことが望ましい」「6. 禁忌」に加えて、本邦未承認薬・院内製剤・食品添加物や化学物質等の医薬品ではないものを「7. その他」とした。添付文書の調査は2025年3月に行った。医薬品の販売年度および

薬効分類コードも同様に、医薬品添付文書情報より調査した。薬効分類コードは、総務省が定める中分類87-医薬品及び関連製品（以下、薬効87分類）を用いた。

## 結 果

### 1. 大西リストにおける河田研究から10年後の8分類の変化

大西リストとして挙げられた158品目を現在の医薬品添付文書情報を元に整理した結果、145品目となった。この145品目について、表2Aに河田研究で提示された8分類と本研究で再調査した8分類の品目数を示した。河田研究からの10年間で「1」は14から17品目とあまり変わらなかった。その内訳は、5品目が「1」となり、河田研究では「1」であったドブトレックス<sup>®</sup>注とイントラリボス<sup>®</sup>注の2品目が「2」となっていた。「1」となった5品目のうち、レスピア<sup>®</sup>静注・経口液、プフェニール<sup>®</sup>顆粒、バリキサ<sup>®</sup>ドライシロップは検討会議において評価され承認となった。また、ドプラム<sup>®</sup>注射液は医療関係者からの強い要望<sup>8)</sup>で、プロスタンディン<sup>®</sup>注射用は日本小児循環器学会からの要望<sup>9)</sup>で公知申請により用法・用量が追加された。一方で「2」は19から5品目へ、「4」は43から22品目へそれぞれ減少した。また「3」は52から59品目へ、「3\*」は2から33品目へ増加していた。

### 2. 新生児マニュアル等収載医薬品の8分類

次に新生児マニュアル等収載医薬品についても同様の添付文書調査を行った。大西リストは2003年時点で新生児に汎用されていた適応外薬を抽出したものであり、そこから約20年の間に医療現場で新生児に使用される医薬品は大きく変化していると予想されたためである。医薬品を抽出・集計した結果、計185品目であった。185品目のうち89品目は大西リストに含まれていた。8分類の内訳は「1」39品目、「2」6品目、「3」63品目、「3\*」49品目、「4」23品目、「5」0品目、「6」1品目、「7」4品目であった（表2B）。大西リストおよび新生児マニュアル等収載医薬品の両方において、約8割の医薬品が「3」「3\*」「4」に該当しており、新生児に対する明確な用法・用量の記載がなかった。

表1 医薬品8分類

分類	医薬品添付文書における「新生児」の用法・用量に関する情報（2025年3月時点）
1	用法・用量の記載あり
2	慎重投与
3	安全性未確立
3*	新生児で安全性未確立、小児では用法・用量あり
4	記載なし・不詳
5	投与しないことが望ましい
6	禁忌
7	その他

3. 医薬品添付文書に新生児に関する記載があった品目数

表2Aおよび表2Bの下段に、医薬品添付文書に新生児への使用におけるモニタリング項目や注意事項の記載があった医薬品の品目数を示した。大西リスト145品目のうち59品目(41%)、新生児マニュアル等収載医薬品185品目のうち71品目(38%)で記載があった。表3に新生児への使用可否が不明瞭(3, 3\*, 4)である医薬品に記載されていたモニタリング項目や注意事項の例を抜粋した。記載内容は主に新生児で発現した副作用、用量・投与速度の調整、添加剤であるベンジルアルコールについての注意に大別された。

4. 販売年別の8分類

次に、新生児マニュアル等収載医薬品を販売年に基づき2003年以前と2004年以降の2群に大別し、各群について8分類の集計を行った(図1)。大西リストが提示された2003年以降に行われた新生児適応外使用を解決するためのさまざまな取り組みの成果を確認するためである。2004年以降に発売された医薬品は、2003年以前と比較して「1」および「3\*」の割合が増加していた。「1」であった11品目について、その適応取得の経緯を調査した。その結果、医師主導治験や検討会議または学会からの要請で治験が行われた医薬品が6品目、治験が行われず国内外のデータのみで承認された医薬品が5品目であった。

新生児マニュアル等収載医薬品のうち、新生児への使用可否が不明瞭(3, 3\*, 4)である医薬品の使用目的を明らかにするために、それぞれの薬効を総務省が定める薬効87分類に従って調査した(図2)。その結果、とくに抗生物質製剤(23品目)、循環器官用薬(19品目)が多かった。表4に上記の薬効群に該当する42品目の薬品名、代表的商品名、8分類および販売年を示した。42品目のうち2000年代に発売された医薬品は9品目のみであり、33品目は1900年代に発売された医薬品であった。また、抗生物質製剤では小児適応をもつ3\*の医薬品が多いことが特徴的であった。

考 察

新生児適応外薬の初回調査から約20年が経過したが、新生児適応を取得した医薬品の数は限定的であり、適応外使用の実態の改善は緩徐であった。今回の調査でも、未だ約8割の医薬品で新生児に対する明確な用法・用量の記載がなかった。すなわち、大西リストでは河田研究からの10年間で新生児適応「1」を取得した医薬品は5品目であり、いずれ

表2 (A) 大西リストにおける河田研究から10年後の8分類の変化

	1	2	3	3*	4	5	6	7
	用法・用量あり	慎重投与	安全性未確立	安全性未確立 (小児では用法・用量あり)	記載なし ・不詳	投与しないことが望ましい	禁忌	その他
河田研究2015	14 (9.7%)	19 (13.1%)	52 (35.9%)	2 (1.4%)	43 (29.7%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	12 (8.3%)
本研究2025	17 (11.7%)	5 (3.4%)	59 (40.7%)	33 (22.8%)	22 (15.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	7 (4.8%)
医薬品添付文書に新生児に関する記載があった品目数 (145品目中59品目)	13	4	17	14	10	1	0	0

品目数(全体に占める割合、小数点以下四捨五入)

(B) 新生児マニュアル等収載医薬品の8分類

	1	2	3	3*	4	5	6	7
	用法・用量あり	慎重投与	安全性未確立	安全性未確立 (小児では用法・用量あり)	記載なし ・不詳	投与しないことが望ましい	禁忌	その他
本研究2025	39 (21.1%)	6 (3.2%)	63 (34.1%)	49 (26.5%)	23 (12.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)
医薬品添付文書に新生児に関する記載があった品目数 (185品目中71品目)	24	5	18	16	7	0	1	0

品目数(全体に占める割合、小数点以下四捨五入)

表3 医薬品添付文書の新生児に関する記載内容

記載内容	商品例	8分類	実際の記載内容
新生児で発現した副作用	トリクローロール®シロップ	3*	無呼吸、呼吸抑制、痙攣は新生児、低出生体重児、乳幼児で報告が多い。
	ラシックス®注	2	生後数週間以内の呼吸窮迫症の低出生体重児では、動脈管開存のリスクが増加する可能性がある。
	ミリスロール®注	3	新生児及び乳幼児ではメトヘモグロビン還元酵素活性性が低いので、メトヘモグロビン血症を起こしやすい。
	ワソラン®錠	3*	新生児及び乳児はカルシウム拮抗剤の感受性が高く、徐脈、心停止等を生じる危険性が大きい。新生児及び乳児に本薬を静脈内投与した際、重篤な徐脈や低血圧、心停止等が認められたとの報告がある。
用量、投与速度の調整	セフアメジン®α注射液	3*	低出生体重児、新生児では乳児、幼児等に比べて血清中濃度半減期が延長するとの報告がある。
	ドルミカム®注射液	3*	低出生体重児、新生児では小児より投与量減じる必要あり。低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失半減期が長く、また本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。
	イントラリポス®輸液	2	新生児、特に極低出生体重児、呼吸障害、アシドーシスを伴う新生児、生後日数が短い新生児は投与に際してはできるだけゆっくりに、たとえば0.08 g (10%製剤は0.8 mL、20%製剤は0.4 mL) /kg/時以下の速度で注入すること。
	ハベカシン®注射液	3*	投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続することに より、最低血中濃度2 µg/mLを超えるおそれがある。少なくとも次回投与直前に血中濃度を測定し、投与間隔を調整すること。特に低出生体重児においては、正常な新生児と比較しても著しく半減期が延長し、かつ、個体差が大きいために知られている。
	トブラシン®注	3*	血中濃度を測定して投与量や投与間隔を調整することが望ましい。腎が発達段階にあるため血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがある。
	フェンタニル注射液	3*	低出生体重児、新生児及び乳児に自発呼吸で投与する場合は、低用量から開始するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。低出生体重児、新生児および乳児では呼吸抑制を起こしやすい。
添加剤であるベンジアルアルコールについての注意	ロラピタ®静注	3*	ベンジア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 (外国人データ)。本剤は添加剤としてベンジアルアルコールを含有している。
	ダラシン®S注射液	3*	外国において、ベンジア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アルアルコールを含有している。
	ゲンタマイシン硫酸塩注	3*	本剤は添加剤としてベンジアルアルコールを含有しており、外国において、低出生体重児へのベンジアルアルコールの静脈内大量投与 (1日平均投与量99~234 mg/kg) によりGasping症候群が発現したとの報告がある。

も検討会議・公知申請にて新生児適応が認められていた。また、医薬品添付文書に新生児における注意事項の記載が見られた割合も、大西リストでは41%、新生児マニュアル等収載医薬品でも38%に留まっていた。河田研究で「2」または「4」であった医薬品の多くは「3」または「3\*」に変化しており、2019年の添付文書記載要領改訂により、「慎重投与」の記載あるいは記載がない状態を極力避けるように定められたことが理由と考えられた。河田研究で「1」であった2品目が「2」に変化していたが、著者らが調べた限り変化の理由は不明であった。

新生児適応の進捗は小児適応の進捗の実態とは異なっていた。新生児では適応外使用であるが小児では適応を有する「3\*」の医薬品は、河田研究からの10年間で2

品目から33品目へと増加していた(表2)。また、販売年別の比較でも2004年前後で23.1%から42.1%と増加していた(図1)。他の調査でも小児領域では2010年から2015年の5年間で190品目もの医薬品が適応を取得したことが示されている<sup>7)</sup>ことから、小児に比べて新生児で適応取得が遅れていることが強く示唆された。

今後は治験を実施せずとも適応取得につながる道筋を広げる必要がある。各施設の日常診療で得られるデータを活用することが重要である。本研究で、2004年以降に発売された医薬品の新生児適応取得の経緯を調査した結果、治験が実施された医薬品は6品目、治験を実施せずにデータのみで承認された医薬品は5品目であった。また、河田研究以降に新生児適応を取得した医薬品も公

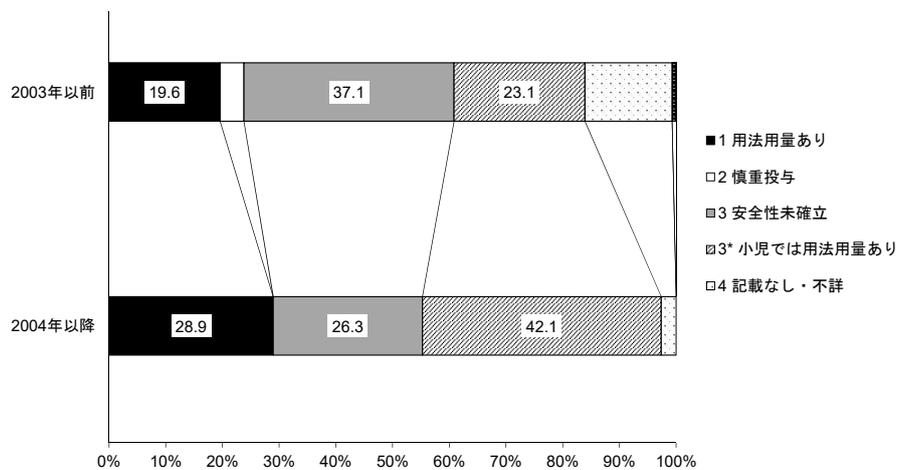


図1 新生児マニュアル等収載医薬品の販売年別の医薬品の8分類の割合  
 新生児マニュアル等収載医薬品185品目を販売年2003年以前または2004年以降に大別し、8分類の集計を行った。「7. その他」に分類された4品目(本邦未承認薬、院内製剤、食品)は販売年不明のため除外した。2003年以前に販売された医薬品は143品目、2004年以降に販売された医薬品は38品目であった。カラムの中の数値は全体に占める割合(%)を表している。

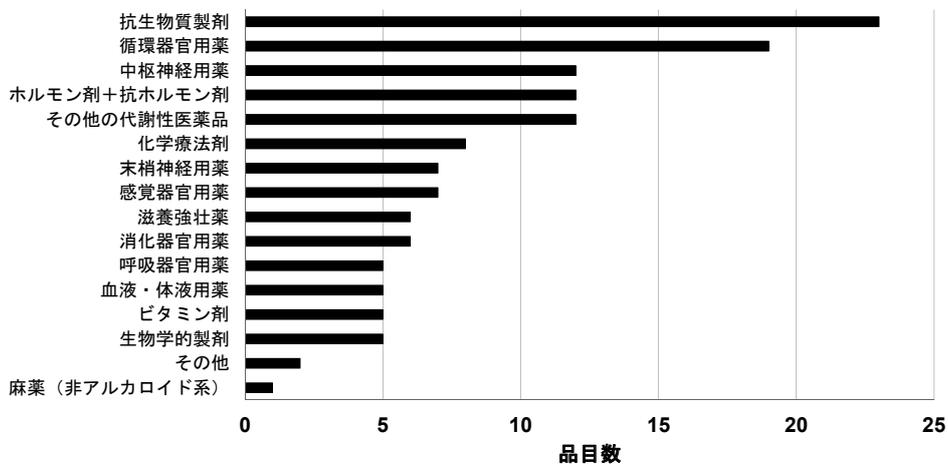


図2 新生児マニュアル等収載医薬品の使用可否不明135品目の薬効分類  
 新生児マニュアル等収載医薬品185品目のうち「3. 安全性未確立」「3\*. 新生児で安全性未確立。小児では用法・用量あり」「4. 記載なし・不詳」に分類された135品目を使用可否不明とし、135品目について総務省が定める薬効87分類ごとに品目数を集計した。

知申請により承認されていた、多くの先行研究において、新生児を対象とした治験が実施困難である理由として、対象患者数の少なさ、同意取得に際しての特別な配慮の必要性、被験者に応じた医薬品の剤形・用量等のきめ細かな対応が必要であること、NICUが救命条件下であることなどが挙げられている<sup>3)</sup>。そのため、治験ではなくデータのみで適応承認される、つまり検討会議や公知申請により承認される医薬品の数を増加させることが、今後の重要な解決策となると考えられる。

病院薬剤師として積極的な参入が可能である具体的な

対策として、以下の2点について論じる。1つ目に日々の業務で得られた安全性情報を標準化したうえで集約することである。今回の調査において、新生児マニュアル等記載医薬品で3、3\*、4に分類された抗生物質製剤、循環器官用薬42品目のうち33品目が1900年代に発売されたものであった(表4)。使用歴が長い医薬品は、有効性・安全性に関するデータを集積しやすいものであると考えられるため、臨床現場での経験を明確なエビデンスとして蓄積していく必要がある。データの集約システムの例として国立成育医療センターを事務局とす

表4 図2の抗生物質、循環器官用薬の薬品名、商品名(例)、8分類、販売年

	薬品名	商品名(例)	8分類	販売年	
抗生物質製剤	アムホテリシンB	アムビゾーム®点滴静注用	3	1962	
		ファンギゾン®注射用	3	1975	
	エリスロマイシンエチルコハク酸塩エステル	エリスロシン®DS	3*	1966	
	エリスロマイシンラクトピオン酸塩	エリスロシン®点滴静注用	3	1976	
	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン®注	3*	1968	
	リファンピシン	リファジン®カプセル	4	1971	
	トブラマイシン	トブラシン®小児用注	3*	1977	
	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン®注	3*	1980	
	セフメタゾールナトリウム	セフメタゾン®静注用	3*	1980	
	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン®注射用	3*	1981	
	イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム	チエナム®点滴静注用	3*	1987	
	クラリスロマイシン	クラリス®ドライシロップ	3*	1991	
	クリンダマイシンリン酸エステル	ダラシン®S注射液	3*	1992	
	パニペネム・ベタミプロン	カルベニン®点滴用	3*	1993	
	メロベネム水和物	メロベン®点滴用	3*	1995	
	セファゾリンナトリウム水和物	セファメジン®α注射用	3*	1999	
	アジスロマイシン水和物	ジスロマック®細粒小児用	3*	2000	
	ポリコナゾール	ブイフェンド®静注用	3*	2005	
	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	ユナシンSキット®静注用	3*	2006	
	ミカファンギンナトリウム	ファンガード®点滴用	3*	2006	
	タゾバクタム・ピペラシリン水和物	ゾシン®静注用	3*	2008	
	セフェピム塩酸塩水和物	セフェピム塩酸塩静注用(後)	3	2010	
	カスポファンギン酢酸塩	カンサイダス®点滴静注用	3*	2012	
	循環器官用薬	プロカインアミド塩酸塩	アミサリン®注	3	1953
		フェニレフリン塩酸塩	ネオシネジン®コーワ注	3	1955
		アセタゾラミドナトリウム	ダイアモックス®注射用	3	1963
		ジゴキシシン	ジゴシン®エリキシル	3*	1964
	ベラパミル塩酸塩	ワソラン®錠	3*	1965	
	D-マンニトール	マンニトール®注射液	4	1965	
	プロプラノロール塩酸塩	インデラル®錠	3*	1966	
	トイソプレナリン塩酸塩	プロタノール®L注	4	1967	
	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	カリメート®散	4	1975	
	ドパミン塩酸塩	イノバン®注	4	1978	
	スピロラクトン	アルダクトン®A細粒	3	1978	
	ニトログリセリン	ミリスロール®注	3	1984	
	エナラプリルマレイン酸塩	レニベース®錠	3*	1986	
	フレカイニド酢酸塩	タンボコール®錠	3*	1991	
	カルベリチド	ハンブ®注射用	3	1995	
	オルブリンオン塩酸塩水和物	コアテック®注	3	1996	
	エポプロブテノールナトリウム	静注用フローラン®	3	1999	
	ミルリノン	ミルリーラ®注射液	3	2006	
	トルパブタン	サムスカ®OD錠	3	2019	

※(後) 先発医薬品が販売中止のため後発医薬品を調査した

る「小児と薬情報収集ネットワーク」がある<sup>10)</sup>。2025年3月現在の協力施設は医療機関で11施設、クリニックで32施設とわずかであった。今後、当院を含めた新生児医療に関わる医療機関の積極的な参入が望まれる。また、データを集約する際にはデータの標準化を行うことも重要である。大西リストの145品目中59品目、新生児マニュアル等収載医薬品の185品目中71品目で見られた新生児に対する特記事項の記載内容(表3)は、症例報告や可能性にとどまっておき、病院薬剤師の立場として処方監査の根拠とするには不十分である。今後、データが標準化され、現場の医療従事者が判断に困らないものになることが望まれる。成人の有害事象の重症度判定にCTCAE(有害事象共通用語基準)が用いられるように、新生児ではInternational Neonatal ConsortiumによりNeonatal Adverse Event Severity Scale (NAESS)が有用である。現在は日本語版も公開されている<sup>11)</sup>。新生児で発現した有害事象をNAESS等の共通基準を用いて評価する必要があると考える。

2つ目に新生児における適切な用量設定のためにModeling & Simulation (M&S)の技術を活用することが有用である<sup>12)</sup>。図2、表4で示したように新生児に対して多くの抗生物質が用法・用量不明のまま使用されていた。臨床現場においてはやむを得ず小児に対する用法・用量を新生児の体重で換算して使用している場合がある。小児と新生児では薬物の吸収・分布・代謝・排泄が異なるという報告も数多く存在する<sup>13, 14)</sup>が、一部の医薬品は小児用量を新生児へ外挿できる可能性も示唆されている<sup>15, 16)</sup>。M&Sでは限られた臨床データや前臨床データを統合・解析し、薬物動態や薬力学の予測モデルを構築することで、新生児における最適な用量を科学的に推定することが可能であると考えられる。実際に成人において抗生物質は投与量設定にM&Sの技術が用いられており、薬剤師もそのプロセスに積極的に関与している。米国では3か月未満の乳児を対象に、M&Sを活用して設計された臨床試験により、メロペネムの新生児に対する用法・用量が承認された事例も報告されている<sup>12)</sup>。したがって、小児用量で投与された新生児の有効性・安全性のデータを元にM&Sの技術を用いて新生児用量の最適化につなげることが重要である。齋藤らが述べているように、M&Sの活用においては臨床現場とアカデミアが連携することも重要である<sup>12)</sup>。

一方で、河田研究からの進歩として医薬品添付文書に「9. 特定の背景を有する患者」の項目が新設され、新生児に関する記載の視認性が向上した。これは2017年に実施された添付文書改訂によるものである。例として、ベンジルアルコールを含有する医薬品においては、有害事象が発現しうる具体的な投与量が記載されており(表3)、「3. 組成」の項目にはベンジルアルコール含有量が記されていた。1982年に米国疾患予防管理センターからの

新生児死亡例を受け、本邦でも2018年には注意喚起の記載をすることの通達が出された<sup>17)</sup>。今後は、ベンジルアルコール以外の記載内容についてもさらなる精緻化によりエビデンスに基づいた確固たる情報が提供されることで、新生児への投与がより安全かつ適切に行われることが望まれる。

本研究の限界は、今回調査した医薬品がどのくらいの施設で使用されているのか、実臨床で使用している医薬品を全てカバーしているのかを調査できていないことである。大西研究で選択された医薬品に加え、新規開発薬や新生児領域で新たに使用され始めた医薬品を網羅すべく、代表的なマニュアルから調査対象を決定した。ただし新生児診療における薬剤選択は、施設間差も大きい。当院での頻用薬6品目を入れたが、他施設の医薬品を網羅していない可能性がある。「小児と薬情報収集ネットワーク」などに多施設での医薬品使用状況を集約することで、使用実態の細やかな把握が可能になると考えられる。

## 結 論

本研究により、新生児を対象とした治験の推進、検討会議の実施、医薬品添付文書の記載要領の改正などさまざまな取り組みの成果が明らかとなった一方で、未だ8割にのぼる医薬品が新生児において適応外で使用されている状況であり、さらなる取り組みの必要性が認識された。われわれ薬剤師も、新生児医療に携わる医師との連携の強化、日常業務で得られた安全性情報の標準化および集約、他施設との共有、企業へのフィードバックを試み、また、アカデミアと協働してM&Sの技術を活用し、新生児用法用量の設定をするなどの専門性を活かした積極的な参入が必要であると考えられる。

## 著者役割

岩下智子、奥平倫世は本研究の着想と企画、データの収集、分析、解析に実質的な貢献をし、論文の執筆をした。伊藤直樹は研究デザイン、分析、解析、論文執筆の指導をした。古川志織、今井季布子はデータの収集に貢献した。光永義治、渡部多真紀、長瀬幸恵は論文全体の校閲に関与した。三牧正和、安野伸浩は研究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

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Recommended for Adoption

- at Step 4 of the ICH Process on 20 July 2000 by the ICH Steering Committee.
- 2) 大西鐘壽 (主任研究者). 平成14・15年度 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 厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬安全総合研究.
  - 3) 河田 興. 小児・新生児領域における医師主導治験 (新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールを実施して). 臨薬理 2008 ; 39 : 275-279.
  - 4) 中村秀文 (研究代表者). 小児医薬品の早期実現化に資するレギュラトリーサイエンス研究 厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究. 2013.
  - 5) 平野慎也, 河田 興, 佐藤淳子, 他. 小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究分担研究報告書 特殊集団, 特に新生児における治験・適応拡大についての研究. 2013.
  - 6) 河田 興, 藤村尚子, 平野慎也. 新生児適応外医薬品リストの現状調査と適応外解決への提言—平成14・15年度リスト薬品の平成26年添付文書記載—. 日小児臨薬理会誌 2015 ; 28 : 11-16.
  - 7) 中川雅生, 土田 尚, 河田 興, 他. 本邦における小児医薬品開発推進のための提言. 日小児会誌 2016 ; 120 : 1453-1461.
  - 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 (販売名) ドプラム注射液400 mg平成27年2月16日. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P201500015/230034000\_21800AMX10307\_A100\_1.pdf (accessed 2025-05-31)]
  - 9) 国立医薬品食品衛生研究所長. 審査報告書 (販売名) 注射用プロスタンディン 開発第3474号平成15年9月19日. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2003/P200300041/18018800\_154\_00AMZ01236\_Q100\_1.pdf (accessed 2025-05-31)]
  - 10) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター. 小児と薬情報収集ネットワーク整備事業について. [https://pharma-net.ncchd.go.jp/ (accessed 2025-02-28)]
  - 11) International Neonatal Consortium. 有害事象共通用語規準 新生児用 INC版 v1.0 (日本語訳). 2021年2月18日.
  - 12) 齊藤順平, 山谷明正, 中村秀文. ファーマコメトリクス活用の推進に向けて—アカデミアと臨床現場の連携も視野に— 小児医薬品開発ワークショップ. 2022. [https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/rfcmr000000026bi-att/2-2\_20220329.pdf (accessed 2025-02-28)]
  - 13) 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. 日小児臨薬理会誌 2011 ; 24 : 98-100.
  - 14) 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. 日小児臨薬理会誌 2010 ; 23 : 151-154.
  - 15) 宮前由里恵, 菊池佳代子, 金子麻衣, 宮長麻里子, 中村秀文. 小児を対象とした医師主導治験の問題点と解決策について. 臨薬理 2024 ; 55 : 21-34.
  - 16) 矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, 他. 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について. 臨薬理 2016 ; 47 : 89-104.
  - 17) 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課. 添加剤としてのベンジアルコールを含有する注射に係る添付文書の改訂について 薬生安発1031第1号 平成27年10月13日.

[ORIGINAL]

# Relationship between thiopurines and hypoglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report database

Shunichi Okumura<sup>1)</sup>, Shogo Akahoshi<sup>2)</sup> and Junko Hiroi<sup>1)</sup>

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

2) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## Summary

In October 2023, Japanese health services issued a warning about the risk of hypoglycemia associated with the use of 6-mercaptopurine (6-MP) in pediatric patients in Japan after several such cases were reported overseas. However, because there are, as of yet, few reports of pediatric hypoglycemia associated with 6-MP therapy in Japan, the veracity of the overseas reports has been called into question. Moreover, no warnings have been issued in Japan about the risks associated with the use of azathioprine, another thiopurine, and it is unclear whether pediatric hypoglycemia is a common adverse effect of this drug class. Based on the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER), the present study analyzed the relationship between thiopurines and pediatric hypoglycemia using the reporting odds ratio (ROR) and found that the ROR for hypoglycemia caused by thiopurines in all age groups was 0.22 (95% confidence interval [CI]: 0.18-0.27), indicating no significant increase in the hypoglycemia signal. However, when patients receiving thiopurines were stratified into pediatric and adult groups, the ROR for hypoglycemia in the pediatric group was 3.22 (95% CI: 2.09-4.97) compared to the adult group, indicating a significantly increased signal. In addition, when the same analysis was conducted separately for 6-MP and azathioprine, the ROR was 15.72 (95% CI: 2.07-119.36) and 3.00 (95% CI: 1.78-5.05), respectively, suggesting a significantly increased signal of hypoglycemia. Therefore, 6-MP and other allied drugs, such as azathioprine, should be administered to pediatric patients with due consideration of the possibility of hypoglycemia.

Key words : 6-mercaptopurine, azathioprine, spontaneous adverse event report database

## Introduction

In June 2023, Health Canada issued a warning after multiple cases of hypoglycemia were reported in pediatric patients receiving mercaptopurine (Leukerin<sup>®</sup>).<sup>1)</sup> In October 2023, the manufacturer of mercaptopurine in Japan issued a warning about the risk of hypoglycemia associated with its use in pediatric patients and revised the drug package insert.<sup>2)</sup> In Japan, two thiopurines are commercially available: mercaptopurine and its prodrug, azathioprine (Azanin<sup>®</sup>, Imuran<sup>®</sup>). Mercaptopurine is used to treat acute leukemia and chronic myeloid leukemia while azathioprine is used to suppress transplant organ rejection, Crohn's disease, ulcerative colitis, refractory rheumatic diseases, and autoimmune hepatitis. The manufacturer of Leukerin<sup>®</sup><sup>3)</sup> added the following statement to section "9.7 Pediatrics" of the drug package insert in response to the above-mentioned Canadian report: "When administering to children, pay particular attention to the occurrence of side effects and administer with caution. There have been reports of hypoglycemia occurring after administration of this drug." However, this revision was based on non-Japanese reports, making it unclear whether the same caveats applied in Japan; and if indeed hypoglycemia was a risk, whether this was the case only in children and not in adult or elderly patients. On the other hand, the drug package inserts for Azanin<sup>®</sup> and Imuran<sup>®</sup> make no mention of any risk of hypoglycemia.<sup>4,5)</sup>

The present study therefore attempted to analyze the occurrence of hypoglycemia during thiopurine therapy based on information from the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) of the Pharmaceutical and Medical Devices Agency using the reporting odds ratio (ROR), a simple, highly sensitive signal detection method.

## Methods

Previous reports of hypoglycemia in patients receiving thiopurines (mercaptopurine, azathioprine) between January 2004 and December 2022 were retrieved from the JADER database for review. The JADER database contains four types of data file: “demo files,” which contain demographic information about the reported cases; “drug files,” which contain drug information; “reac files,” which contain reports of adverse reactions; and “hist files,” which contain data on the primary disease in each of the reported cases. For the present analysis, duplicate data entries in the drug and reac files were identified using the method reported by Hirooka and Yamada.<sup>6)</sup> A new file consisting of the datasets of all the administered drugs and observed adverse reactions in individual patients was created by conflating these files. Then, a search was conducted for relevant data using the standard medical query (SMQ) for hypoglycemia (SMQ: 20000226) and 15 preferred terms (see Appendix) in accordance with the Japanese translation of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA/J, ver. 27.0). Using the new file set, patients in whom hypoglycemia developed during thiopurine therapy and those in whom it developed during the administration of drugs other than thiopurines were identified.

The reporting odds ratio (ROR) and 95% confidence interval (CI) were calculated in the patients in whom hypoglycemia developed with or without thiopurine therapy following a previously reported method.<sup>7)</sup> Next, the relationship between hypoglycemia and age was assessed in the patients receiving thiopurines. Specifically, the patients receiving thiopurines were divided into a pediatric and adult group by age, and the ROR and 95% CI of the two groups were compared. The pediatric group comprised all patients aged < 20 years, and the adult group comprised all patients aged ≥ 20 years. Patients whose age was unknown or were in the fetal stage of development were excluded from the analysis. Furthermore, the thiopurines were divided into mercaptopurine and azathioprine and examined in the same way. Cases where azathioprine and mercaptopurine were administered concurrently were excluded.

A ROR signal was considered significant if the lower limit of the 95% CI exceeded 1.0. Statistical analysis was performed using JMP<sup>®</sup> 14.2.0 (SAS Institute Japan).

Appendix. Preferred terms used to retrieve the target adverse event, hypoglycemia (SMQ: 20000226), from the JADER database and their code. (MedDRA/J, ver. 27.0)

Code	PT
10005555	Decreased blood glucose
10082172	Glycopenia
10077216	Hyperinsulinemic hypoglycemia
10020993	Hypoglycemia
10020994	Hypoglycemia neonatal
10020997	Hypoglycemia unawareness
10021000	Hypoglycemic coma
10021002	Hypoglycemic encephalopathy
10048803	Hypoglycemic seizure
10065981	Hypoglycemic unconsciousness
10080024	Nesidioblastosis
10054998	Neuroglycopenia
10082152	Paraneoplastic hypoglycemia
10059035	Postprandial hypoglycemia
10040576	Shock hypoglycemic

## Ethics approval

This study was approved by the ethics committee of Tokyo Metropolitan Children’s Medical Center (approval number: 2024b-116).

## Results

In total, the JADER database contained reports of 1,382,272 adverse events, of which 9,792 occurred in patients who had received thiopurines and 1,372,480 occurred in patients who had not. There were 88 reports of hypoglycemia and 9,704 reports of other adverse events in patients receiving thiopurines, and 54,846 reports of hypoglycemia and 1,317,634 reports of other adverse events in patients not receiving thiopurines.

The ROR (95% CI) for hypoglycemia in the thiopurine group was 0.22 (95% CI: 0.18-0.27) (Table 1), but the difference was not significant. The ROR of hypoglycemia

in the pediatric group compared to the adult group was 3.22 (95% CI: 2.09-4.97) (Table 2), and when calculated separately for mercaptopurine and azathioprine, the ROR was 15.72 (95% CI: 2.07-119.36) and 3.00 (95% CI: 1.78-5.05) (Table 3), respectively, indicating a significant difference.

### Discussion

Hypoglycemia caused by mercaptopurine administration is rare but widely known as a serious side effect and has been reported in several pediatric patients.<sup>8-11)</sup> On the other hand, there are also reports of hypoglycemia occurring in adults who were concurrently receiving

Table 1 Reporting odds ratios (ROR) of hypoglycemia in patients receiving a thiopurine drug compared those receiving another drug

Target drug	a	b	c	d	ROR	95%CI
Thiopurine	88	9,704	54,846	1,317,634	0.22	0.18-0.27

a: Number of patients with the target adverse event (AE), hypoglycemia, during thiopurine therapy; b: number of patients with non-target AE (other than hypoglycemia) during thiopurine therapy; c: number of patients with the target AE during administration of other drugs; d: number of patients with a non-target AE (other than hypoglycemia) during administration of other drugs. The reporting odds ratio (ROR) was calculated using the following formula:  $\frac{a/b}{c/d}$ . The 95% confidence interval (CI) for ROR was calculated using the following equation:  $exp \left[ \ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]$ .

Table 2 Reporting odds ratios (RORs) of hypoglycemia in pediatric and adult patients receiving a thiopurine drug

Target drug	a	b	c	d	ROR	95%CI
Thiopurines	35	1,618	52	7,750	3.22*	2.09-4.97

a: Number of pediatric patients with the target adverse event (AE), hypoglycemia, during thiopurines therapy; b: number of pediatric patients with a non-target AE (other than hypoglycemia) during thiopurine therapy; c: number of adult patients with the target AE during thiopurine therapy; d: number of adult patients with a non-target AE (other than hypoglycemia) during thiopurine therapy. The reporting odds ratio (ROR) was calculated using the following formula:  $\frac{a/b}{c/d}$ . The 95% confidence interval (CI) for ROR was calculated using the following equation:  $exp \left[ \ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]$ .

\*Statistically significant (lower limit of 95% CI > 1.0)

Table 3 Reporting odds ratio (ROR) of hypoglycemia in pediatric and adult patients receiving mercaptopurine or azathioprine

Target drug	a	b	c	d	ROR	95%CI
Mercaptopurine	15	704	1	738	15.72*	2.07-119.36
Azathioprine	20	900	51	6,882	3.00*	1.78-5.05

a: Number of pediatric patients with the target adverse event (AE), hypoglycemia, during mercaptopurine or azathioprine therapy; b: number of pediatric patients with a non-target AE (other than hypoglycemia) during mercaptopurine or azathioprine therapy; c: number of adult patients with the target AE during mercaptopurine or azathioprine therapy; d: number of adult patients with a non-target AE (other than hypoglycemia) during mercaptopurine or azathioprine therapy. The reporting odds ratio (ROR) was calculated using the following formula:  $\frac{a/b}{c/d}$ . The 95% confidence interval (CI) for ROR was calculated using the following equation:

$$\exp \left[ \ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right].$$

\*Statistically significant (lower limit of 95% CI > 1.0)

azathioprine 3,000 mg.<sup>12)</sup> On the other hand, there were few reports of hypoglycemia occurring in pediatric patients or with therapeutics dosages. Although the ROR in the present study did not directly indicate the hypoglycemia signal associated with thiopurine therapy in pediatric patients, the findings are generally in line with those of previous reports.

Although the drug package insert for thiopurines does not specify the timing of administration, mercaptopurine is often administered before bedtime<sup>13, 14)</sup> because absorption of the drug decreases when it is administered after a meal,<sup>15, 16)</sup> and mercaptopurine is metabolized by xanthine oxidase in milk, which reduces its bioavailability<sup>17, 18)</sup> by converting about 30% of mercaptopurine to the non-therapeutic metabolites, 6-thioxanthine and 6-thiouric acid. Therefore, mercaptopurine is often administered before bedtime, when the effects of food and drink are minimal.<sup>13)</sup> Another reason for administering the drug before bedtime is to avoid adverse effects, such as nausea.<sup>14)</sup> On the other hand, some studies have reported that administering mercaptopurine after breakfast or

dividing the daily dosage into two doses<sup>19)</sup> prevented hypoglycemia.<sup>10, 11)</sup>

The factors accounting for the heightened susceptibility of pediatric patients to hypoglycemia during mercaptopurine administration are not clearly understood, but several hypotheses have been advanced. First, mercaptopurine administration may cause gastrointestinal side effects, such as nausea and vomiting, which may lead to decreased food intake. Second, the smaller glycogen stores in children compared to adults are thought to make children more susceptible to hypoglycemia.<sup>14)</sup> Furthermore, 6-MMP, a metabolite of mercaptopurine, is known to inhibit the conversion of alanine to pyruvate in the liver during overnight fasting in children, thereby suppressing gluconeogenesis and increasing the hypoglycemia risk.<sup>14)</sup> Liu et al. reported that mercaptopurine activated the orphan nuclear receptor, NR4A3 in skeletal muscle cells, augmenting glucose transport and glucose transporter type 4 translocation into the basal muscle cell.<sup>20)</sup>

To the best of our knowledge, the present study is the first to use the JADER database to analyze the hypoglycemia signal associated with thiopurine therapy in pediatric patients. No relationship between these drugs and hypoglycemia was observed in any age group, but a significant ROR signal was found between thiopurines and hypoglycemia in the pediatric group compared to the adult group. Moreover, the findings suggested that both mercaptopurine and azathioprine might be a factor of hypoglycemia in the pediatric population, suggesting that these drugs are generally more likely to cause hypoglycemia in children than in adults. Despite the silence of the drug package inserts regarding the hypoglycemia, physicians should be aware of this possibility when administering azathioprine or mercaptopurine to children.

This study has several limitations. First, ROR was used to detect adverse event signals, which are known to be susceptible to various types of bias.<sup>21)</sup> Thus, a significant increase in the ROR does not necessarily signify a causal relationship between thiopurine use and hypoglycemia onset. The ROR values in this study did not reflect the odds of hypoglycemia occurrence after thiopurine therapy in children compared with other drugs. Hypoglycemia may be more common in children than in adults owing to constitutional factors regardless of thiopurine use. Therefore, the ROR values in the present study are only an indirect indicator of the hypoglycemia possibility associated with thiopurine use. Since the number of prescriptions of a drug is strongly related to the number of reports of the adverse event of interest (e.g., hypoglycemia), the absolute risk of hypoglycemia onset associated with thiopurine use is assumed to be low. Moreover, the reports are spontaneous reporting systems for adverse events and may have contained biases, such as the reporting bias, thereby increasing the number of reports of a specific adverse event especially if these reports are published in the popular media. To avoid this bias, we analyzed the JADER database for the period prior to Health Canada's June 2023 warning (January 2004-December 2022). Furthermore, the ROR may involve noise due to the high sensitivity of the method.<sup>21)</sup>

## Conclusion

Using the pharmacoepidemiologic approach, the present study found that the hypoglycemia signal in Japanese patients receiving thiopurines was significantly higher in the pediatric than in the adult population. Furthermore,

azathioprine, a mercaptopurine prodrug, might be a factor of hypoglycemia. Thus, physicians should be acutely aware that hypoglycemia is more likely to occur in children than in adults during mercaptopurine or azathioprine administration and should monitor patients' blood glucose daily.

## Acknowledgments

We would like to thank Mr. James Robert Valera for his assistance with editing this manuscript.

## Authors' contributions

Shunichi Okumura made substantial contributions to the conception and design of the study, data acquisition and analysis, and the intellectual content of the study. Shogo Akahoshi and Junko Hiroi made substantial contributions to the conception and design of the study and the intellectual content of the study. All the authors have approved the final version for submission.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest to disclose related to the content of the presentation.

## References

- 1) Health Canada. Summary Safety Review - Mercaptopurine - Assessing the Potential Risk of Hypoglycemia. [<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1683309818342> (accessed 2025-01-29)]
- 2) Ohara Pharmaceutical Co., Ltd. Notice of revision of precautions for use : Leukerin<sup>®</sup> powder 10%. [<https://www.ohara-ch.co.jp/appendix/pdf/inc05/leukerin10G-OS2310a.pdf> (accessed 2025-01-29)].
- 3) Ohara Pharmaceutical Co., Ltd. Drug package insert : Leukerin<sup>®</sup> powder 10%. [[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4221001B1052\\_1\\_09/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4221001B1052_1_09/?view=frame&style=XML&lang=ja) (accessed 2025-01-29)]
- 4) Fuji Pharma Co., Ltd. Drug package insert : Azanin<sup>®</sup> Tablets. [[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1040\\_2\\_01/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1040_2_01/?view=frame&style=XML&lang=ja) (accessed 2025-01-29)]
- 5) Sandoz Pharma K.K. Drug package insert : Imuran<sup>®</sup> Tablets 50 mg. [[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1059\\_X\\_09/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1059_X_09/?view=frame&style=XML&lang=ja) (accessed 2025-01-29)]
- 6) Hirooka T, Yamada M. Evaluation of risk of adverse reactions using PMDA "Adverse Drug Reaction Database"- How to position an adverse reaction risk of company pharmaceutical products- (2) Utilization of

- PMDA “Adverse Drug Reaction Database.” Proceeding of the SAS User’s Meeting in 2012 : 263-270.
- 7) Ruxton GD, Neuhäuser M, Freckleton R. Review of alternative approaches to calculation of a confidence interval for the odds ratio of a 2 × 2 contingency table. *Methods Ecol Evol* 2013 ; 4 : 9-13.
  - 8) Rebelo A, Oliveira J, Sousa C. Severe mercaptopurine-induced hypoglycemia in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2020 ; 37 : 245-247.
  - 9) Albiroty K, Al Sabahi A. Severe Recurrent Nocturnal Hypoglycemia During Chemotherapy With 6-mercaptopurine in 2 Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2023 ; 45 : 162-163.
  - 10) Cho EM, Moon JE, Lee SJ, Ko CW. Severe recurrent nocturnal hypoglycemia during chemotherapy with 6-mercaptopurine in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018 ; 23 : 226-228.
  - 11) Melachuri S, Gandrud L, Bostrom B. The association between fasting hypoglycemia and methylated mercaptopurine metabolites in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 1003-1006.
  - 12) Kooshki A, Mehrpour O, Nakhaee S. Azathioprine and hydroxychloroquine overdose in Sjögren's syndrome patient with hypocalcemia: a case report. *J Med Case Rep* 2024 ; 18 : 76.
  - 13) Mohamed A, Bolen C, Morgan J, et al. Reducing Morning Hypoglycemia Among Children Undergoing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JCO Oncol Pract* 2021 ; 17 : e901-e907.
  - 14) O'Shea M, Kuhn A, Creo AL, Kohorst M, Ferdjallah A. Profound Hypoglycemia and High Anion Gap Metabolic Acidosis in a Pediatric Leukemic Patient Receiving 6-Mercaptopurine. *Children (Basel)* 2024 ; 11 : 160.
  - 15) Burton NK, Barnett MJ, Aherne GW, Evans J, Douglas I, Lister TA. The effect of food on the oral administration of 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986 ; 18 : 90-91.
  - 16) Riccardi R, Balis FM, Ferrara P, Lasorella A, Poplack DG, Mastrangelo R. Influence of food intake on bioavailability of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1986 ; 3 : 319-324.
  - 17) de Lemos ML, Hamata L, Jennings S, Leduc T. Interaction between mercaptopurine and milk. *J Oncol Pharm Pract* 2007 ; 13 : 237-240.
  - 18) Rivard GE, Lin KT, Leclerc JM, David M. Milk could decrease the bioavailability of 6-mercaptopurine. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989 ; 11 : 402-406.
  - 19) Zhang M, Bostrom B. Allopurinol reverses mercaptopurine-induced hypoglycemia in patients with acute lymphoblastic leukemia. *F1000Res* 2019 ; 8 : 176.
  - 20) Liu Q, Zhu X, Xu L, Fu Y, Garvey WT. 6-Mercaptopurine augments glucose transport activity in skeletal muscle cells in part via a mechanism dependent upon orphan nuclear receptor NR4A3. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 ; 305 : E1081-1092.
  - 21) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 : 519-523.

[原 著]

# 保険薬局における薬剤耐性 (AMR) 対策啓発活動が 一般市民へ与えた影響： 小児薬物療法研究会にて実施した配布企画の効果の検証

川名三知代<sup>1,2)</sup>, 富田みさと<sup>1)</sup>, 大野 彩花<sup>1)</sup>, 中村 昂聖<sup>1)</sup>, 大仁田 純<sup>1)</sup>, 堀口 道子<sup>3)</sup>

- 1) ココカラファイン薬局砧店
- 2) 帝京大学薬学部社会薬学研究室
- 3) 株式会社MCCマネジメントウエルネス事業企画部

Effects of community pharmacy AMR awareness activities on the public:  
Evaluation of a distribution campaign by the Japan study group for pediatric pharmacotherapy

Michiyo Kawana<sup>1,2)</sup>, Misato Tomita<sup>1)</sup>, Ayaka Ohno<sup>1)</sup>, Kousei Nakamura<sup>1)</sup>, Jun Ohnita<sup>1)</sup> and Michiko Horiguchi<sup>3)</sup>

- 1) Cocokarafine Pharmacy Kinuta
- 2) Teikyo University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Social Pharmacy
- 3) MCC Management co. ltd Wellness Business Development Division

## 要旨

当薬局は2020年より、小児薬物療法研究会の薬剤耐性 (AMR) 対策啓発資材配布企画に参加している。2023年は「ウイルスに抗菌薬は効きません」と記載のポスターを掲示し、抗菌薬適正使用に関する配布資材を抗菌薬の服薬指導時に配布した。また、味や風味に敏感な小児の服薬指導では抗菌薬をしっかり飲み切るサポートを日頃より重視している。これらの啓発活動が一般市民に与えた影響を調査したので報告する。調査はポスターを掲示した状態で実施し、ポスターの認知群と非認知群、15歳未満の子との同居群と非同居群、初来局群と継続来局群に分け比較した。その結果、「抗菌薬はかぜに効く」の正答率は41%、ポスター認知群で正答率が有意に高かった。「抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい」の正答率は42%、15歳未満の子との同居群で有意に高く、継続来局群で正答率が高かった。配布企画と服薬指導による一般市民への啓発効果が確認された。

キーワード：抗菌薬適正使用、普及啓発、地域医療、薬剤師、服薬指導

## 緒 言

近年、世界的に薬剤耐性菌の増加が深刻化しており、公衆衛生上の重大な課題となっている。この状況に

対処するため、2015年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 総会で薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択され、これを受けて日本でも2016年に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が策定され、(1) 普及啓発・教育、(2) 動向調査・監視、(3) 感染予防・管理、(4) 抗微生物薬の適正使用、(5) 研究開発・創薬、(6) 国際協力国民の6つの目標が掲げられ、対策が講じられてきた<sup>1)</sup>。

わが国における抗菌薬使用量の約9割は外来診療における経口抗菌薬が占めており<sup>2)</sup>、院外処方において患者やその家族と接する保険薬局 (以下、薬局) の薬剤師は、抗菌薬の適正使用の確認やAMR対策への積極的な関与が期待されている<sup>3)</sup>。現在は「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023-2027)」が進行中で、水産分野や愛玩動物分野も含めた包括的で持続可能なAMR対策の取り組みが進められている<sup>4)</sup>。

とくに小児領域においては、急性上気道炎に対する抗菌薬処方の要望が保護者からあること<sup>5)</sup>や、保護者のAMRに対する認識が低く一般市民への普及活動の必要性が示唆されている<sup>6)</sup>。このような背景から、当薬局では2020年より、AMR臨床リファレンスセンターが毎年11月のAMR対策推進月間に実施する啓発資材配布事業へ小児薬物療法研究会の配布企画を通じて協力してきた。小児薬物療法研究会では、抗菌薬の処方頻度が高い

小児の薬物療法において、既存の小児用抗菌薬が使用可能な状況を維持することを共通の目的としてAMR対策啓発活動が行われている<sup>7-11)</sup>。

先行研究として、大黒らの研究<sup>7)</sup>では、この配布企画への参加によって薬局薬剤師の行動や意識に変化が生じ、AMR対策を意識した服薬指導を行うようになったことが明らかになった。大山らの研究<sup>9)</sup>では、同様の配布企画を継続することで、AMR対策活動への興味や使命感が伝わり、醸成され、薬局薬剤師の服薬指導を介した日常的なAMR対策啓発へと発展する可能性が示された。しかし、これらの先行研究では、AMR対策啓発活動を通じた薬局薬剤師の意識変化や行動変容の可能性は示されたものの、一般市民の意識や行動に与えた影響を捉えることはできていない。

本研究では、薬局薬剤師によるAMR対策啓発活動が一般市民に与えた影響を調査する。調査の結果により、抗菌薬について正しい知識をもつ人の背景を把握し、薬局薬剤師の立場を活かした一般市民へのAMR対策啓発活動に関する示唆を得ることを目的とする。

## 方法

### 1. 薬局における啓発活動

当薬局は、小児薬物療法研究会の配布企画へ2020年度から参加しており、配布企画への参加は4回目となる。2023年度の啓発資材は、薬局掲示用:ポスター2枚、配布資材:テレビアニメ「はたらく細胞<sup>®</sup>」コラボレーション啓発ツール（リーフレット・クリアファイル・シール/各100部）であった。ポスターには、「薬剤耐性：未来に使える抗菌薬を残すため、今、みんなができること」の記載があり、リーフレットには、「ウイルスに抗菌薬は効きません」「かぜの原因はウイルスです」「不必要な時に抗菌薬を飲まない」「抗菌薬を処方されたらきちんと飲みましょう」の見出しと解説が掲載されている。配布資材は2023年11月（AMR対策強化月間）に、当薬局にて抗菌薬処方を受けた患者または家族等の代理人への服薬指導の際に手渡し、97部を配布。ポスター掲示は「薬剤耐性：ウイルスに抗菌薬は効きません!!」と記載された2022年度版（すでに1年間掲示）と、「薬剤耐性：未来に使える抗菌薬を残すため、今、みんなができること」と記載された2023年度版を組み合わせ、2023年11月1日より薬局内に掲示（表1の問2：写真左）し、

表1 アンケートの調査項目

研究に関する説明文(略)	
以上をご了承いただける方は、以下の質問にご回答ください。	
問1. 年齢について教えてください。	<input type="checkbox"/> 20歳未満、 <input type="checkbox"/> 20歳代、 <input type="checkbox"/> 30歳代、 <input type="checkbox"/> 40歳代、 <input type="checkbox"/> 50歳代、 <input type="checkbox"/> 60歳代、 <input type="checkbox"/> 70歳以上
問2. 以下のポスターや配布物をご存じですか？知っているものをお選びください。	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>&lt;ポスター&gt; <input type="checkbox"/>知っている</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>&lt;クリアファイル&amp;シール&gt; <input type="checkbox"/>知っている</p> </div> </div>
問3 抗菌薬・抗生物質という言葉を知っていますか？	<input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない
問4 抗菌薬・抗生物質についてあなたが当てはまると思うものをお選びください。	<p>1. 抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける <input type="checkbox"/>間違っていると思う <input type="checkbox"/>正しいと思う <input type="checkbox"/>わからない</p> <p>2. 抗菌薬・抗生物質は「かぜ」に効く <input type="checkbox"/>間違っていると思う <input type="checkbox"/>正しいと思う <input type="checkbox"/>わからない</p> <p>3. 抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい <input type="checkbox"/>間違っていると思う <input type="checkbox"/>正しいと思う <input type="checkbox"/>わからない</p> <p>4. 抗菌薬・抗生物質を飲むと下痢などの副作用がしばしばおきる <input type="checkbox"/>間違っていると思う <input type="checkbox"/>正しいと思う <input type="checkbox"/>わからない</p>
問5. いっしょに住んでいるご家族に15歳未満のお子さんはいらっしゃいますか？	<input type="checkbox"/> いる <input type="checkbox"/> いない
問6. この薬局のご利用は初めてですか？	<input type="checkbox"/> はい、初めてです。 <input type="checkbox"/> いいえ、初めてではありません。
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	

掲示期間は1年間とした。なお当薬局では、日頃の抗菌薬服薬指導において、処方された抗菌薬を「しっかり飲み切ること」を重点的に説明しており、とくに味や風味等が服薬コンプライアンスに影響しがちな小児では、粉薬を飲みやすくする工夫の説明とフォローアップも重視している<sup>12)</sup>。

## 2. 調査対象と調査方法

調査対象者は、来局患者に限定せず、家族や同伴者・代理人も含めた15歳以上の来局者とするこゝで、一般市民とみなした。

調査方法は、ポスターを掲示したまま、質問紙を用いたアンケート調査を実施した(表1)。ポスターを掲示した待合室は4 m×3.5 mの広さで、来局者用の3人掛けソファが2つ設置されている。ポスターを掲示した壁面は、来局者用ソファの最近接の端から1.5 m離れており、来局者がソファに座った際には右手側に位置する。ポスターはB3サイズであり、高さ1.4 mの医薬品陳列棚の上部の壁面に3枚並べて掲示した(表1の問2:写真左)。

なお、本研究の設問(表1の問4-1~問4-4)は、AMR臨床リファレンスセンターが実施した抗菌薬意識調査レポート2023<sup>13)</sup>より引用した。同レポートでは15歳以下の子どもをもつ親の経験や行動も分析されており、本研究においても同様に15歳未満の子どもとの同居を回答者背景として問うこととした。

アンケート用紙は、処方せん受付時に全ての来局者が手に取れる位置に設置し、分担研究者が調査への協力の声かけと研究に関する説明を行った。

調査期間は2024年4月1日~4月30日とした。

## 3. 解析方法

調査結果は、百分率(回答数)で示す。調査により得られた有効回答数を、問2の回答にて<ポスター>を知っている群と知らない群、<クリアファイル&シール>を知っている群と知らない群、問5の回答にて15歳未満の子どもと同居している群としていない群、問6の回答にて当薬局への初来局の群と継続来局の群とに分けて対比した。

有意差の検定には、Python (version 3.10) を使用し、scipy.stats モジュールを用いて Fisher の正確確率検定を実施した。統計解析は95%信頼区間で行い、有意水準は5%とした。

## 4. 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、日本薬局学会研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:24002-3)。

## 結 果

### 1. 回答率

アンケートは237名に配布し全て回収。未記入で回収した15件を研究参加の同意が得られなかったものとみなし、年代以外の回答が未記入であった1件を無効と処理した。有効回答数は221名(93.2%)であった。2024年4月に処方せんを応需した患者数(在宅患者を除く)は約1000名であり、来局者の約2割より回答が得られたことになる。

### 2. 調査対象者の背景

問1:回答者の年代は、20歳未満2.3%(5)、20歳代6.8%(15)、30歳代11.3%(25)、40歳代16.3%(36)、50歳代19.9%(44)、60歳代16.7%(37)、70歳代以上が25.3%(56)、無回答1.4%(3)であった。

問2:ポスターを知っていると回答した(以下、ポスター認知群)のは22.2%(49)、知らないと回答した(以下、ポスター非認知群)のは77.8%(172)であった。クリアファイル&シールを知っていると回答した(以下、配布資材認知群)のは10.9%(24)、知らないと回答した(以下、配布資材非認知群)のは89.1%(197)であった。

問3:「抗菌薬・抗生物質という言葉を知ったことがありますか?」の回答状況(以下、言葉の認知度)は、「ある」が97.7%(216)、「ない」が1.8%(4)、無回答が0.5%(1)であった。

問5:「いっしょに住んでいるご家族に15歳未満のお子さんはいらっしゃいますか?」の回答状況は、「いる」(以下、同居群)が23.1%(51)、「いない」(非同居群)が76.5%(169)、無回答0.5%(1)であった。

問6:「この薬局のご利用は初めてですか?」の回答状況は、「はい、初めてです。」(以下、初来局群)が11.3%(25)、「いいえ、初めてではありません。」(以下、継続来局群)が88.7%(196)であった。

### 3. 抗菌薬・抗生物質についての理解度

問4-1「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」の回答状況は「間違っていると思う」(正答)が28.5%(63)、「正しいと思う」(誤答)51.6%(114)、「わからない」19.5%(43)、無回答0.5%(1)であった。

問4-2「抗菌薬・抗生物質はかぜに効く」の回答状況は「間違っていると思う」(正答)が41.2%(91)、「正しいと思う」(誤答)26.2%(58)、「わからない」32.6%(72)であった。

問4-3「抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい」の回答状況は「間違っていると思う」(正答)が42.1%(93)、「正しいと思う」(誤答)43.4%(96)、「わからない」14.0%(31)、無回答0.5%(1)であった。

問4-4「抗菌薬・抗生物質を飲むと下痢などの副作用がしばしばおきる」の回答状況は「間違っていると思う」(誤答)が10.0%(22)、「正しいと思う」(正答)44.3%

(98)、「わからない」45.7%（101）であった。

問4の各設問について、ポスターの認知群と非認知群、配布資材の認知群と非認知群、15歳未満の子どもとの同居群と非同居群、薬局の利用状況について初来局群と継続来局群について2群に分け、クロス集計を行った結果を表2～5に示す

#### 4. 抗菌薬意識調査レポート2023との比較

AMR臨床リファレンスセンターが実施した抗菌薬意識調査レポート2023<sup>13)</sup>（以下、レポート）では、全国の15歳以上の男女700名（男性：10代50名、20代50名、30代50名、40代50名、50代50名、60代50名、70代50名 / 女性10代50名、20代50名、30代50名、40代50名、50代50名、60代50名、70代50名）より、インターネット上で回答を収集している。

レポートにおける「抗菌薬・抗生物質という言葉を知っているか？」の回答状況（言葉の認知度）は「ある」が80.9%、「ない」が19.1%であった。抗菌薬・抗生物質という言葉の認知度は、年代別では20代が最も低く59%、70代で最も高く96%であった。本研究での言葉の認知度は97.7%であった。

レポートにおける「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」の正答率は14.7%、誤答率は62.9%、「わからない」は22.4%であった。本研究の正答率は28.5%、誤答率51.6%、「わからない」19.5%であり、正答率が高く、誤答率が低い傾向がみられた。

レポートにおける「抗菌薬・抗生物質はかぜに効く」の正答率は23.0%、誤答率は47.9%、「わからない」は29.2%であった。本研究では正答率が41.2%、誤答率26.2%、「わからない」32.6%であり、正答率が高く、誤答率が低い傾向がみられた。

レポートにおける「抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい」の正答率は30.4%、誤答率39.8%、「わからない」は29.9%であった。本研究では正答率が42.1%、誤答率が43.4%、「わからない」14.0%であり、正答率が高く、「わからない」の回答が低い傾向がみられた。

レポートにおける「抗菌薬・抗生物質を飲むと下痢などの副作用がしばしばおきる」の正答率は42.0%、誤答率は9.0%、「わからない」は48.9%であった。本研究では正答率が44.3%、誤答率が10.0%（22）、「わからない」が45.7%であり、正答率も誤答率も同等であった。

本研究にてこのレポートより引用した設問（表1の問4-1～問4-4）の正答率の状況をレポートと比較し、表6に示す。

### 考 察

#### 1. 来局者の抗菌薬・抗生物質という言葉の認知度について

レポートにおける抗菌薬・抗生物質という言葉の認知

度は80.9%であるのに対し、本研究での言葉の認知度は97.7%と高い傾向がみられた。これは調査対象者に占める70代以上の割合が25.3%と高いことも一因と考えられるが、医薬品を取り扱う薬局への来局者は医薬品情報に触れる機会が多いことも影響していると考えられる。

#### 2. ポスター掲示の効果について

本研究は「ウイルスに抗菌薬は効きません!!」と記載されたポスターを掲示したまま調査を実施しており、「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」の正答率はレポートと比較して13.8ポイント高かった（表6）。また表2からは、本研究におけるポスター認知群のうち問4-1「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」に正答したのは34.7%であり、非認知群と比較して有意差はみられないものの高い傾向がある。また、ポスターの認知群は非認知群に比べてこの問いの誤答率が有意に低い。さらに、薬局への継続来局群も初来局群に比べて誤答率が有意に低いことが読み取れる。これは薬局にて継続して啓発ポスターを掲示した効果と考えられる。しかし、ポスターを認識していたのは来局者の22.2%にすぎなかった。ポスターを来局者がソファに座った際に正面に位置するよう掲示できる場合や、ポスターの「薬剤耐性」の文字よりも「ウイルスに抗菌薬は効きません」の文字を大きくする等の工夫で正答率は向上する可能性はある。しかし、ポスターをただ掲示しただけでは、それを認知する人数には限界があることも示された。

#### 3. 啓発資材配布の効果について

本研究では問4-2「抗菌薬・抗生物質はかぜに効く」の正答率がレポートと比較して18.2ポイント高かった（表6）。さらに本研究では、ポスター認知群において問4-2の正答率の高さと誤答率の低さに有意差が認められ、とくに顕著であったのは、調査実施の5ヵ月前の配布資材を覚えていた配布資材認知群では、非認知群と比較して問4-2の正答率が28.6ポイント有意に高かったことである（表3）。配布資材中のリーフレットに「かぜの原因はウイルスです」と記載されていたことが、ウイルスには抗菌薬が効かないという知識、そして風邪の主な原因がウイルスであるという知識と結びついて、段階的に薬識が形成された可能性がある。これは、AMR対策への意識が高い一般市民ほどポスターや配布資材を認識し、かぜの原因がウイルスであることを知っていた可能性も否定できないが、配布資材が知識の定着に寄与した可能性も十分に考えられる。

#### 4. 日頃の服薬指導の効果について

本研究では「抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい」の正答率は、レポートと比較して11.7ポイント高かった（表6）。さらに本研究では、15歳未満の

表2 問4-1 「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」のクロス集計結果

回答	ポスター				配布資料				15歳未満の子との同居				薬局の利用状況	
	認知群 (49)	非認知群 (172)	P値	認知群 (24)	非認知群 (197)	P値	同居群 (51)	非同居群 (169)	P値	初来局群 (25)	継続来局群 (196)	P値		
	全体 (221)	28.5% (63)	34.7% (17)	0.286	41.7% (10)	26.9% (53)	0.152	31.4% (16)	27.2% (46)	0.596	16.0% (4)	26.8% (59)	0.165	
間違っていると思う(正答)	51.6% (114)	34.7% (17)	0.009 *	33.3% (8)	53.8% (106)	0.082	54.9% (28)	50.9% (86)	0.635	64.0% (16)	50.0% (98)	0.001 *		
正しいと思う(誤答)	19.5% (43)	28.6% (14)	0.100	20.8% (5)	19.3% (38)	0.790	13.7% (7)	21.3% (36)	0.340	20.0% (5)	19.4% (38)	1		
わからない	0.5% (1)	2.0% (1)	0.222	4.2% (1)	0.0% (0)	0.109	0.0% (0)	0.6% (1)	1.000	0.0% (0)	0.5% (1)	1		
無回答														

表3 問4-2 「抗菌薬・抗生物質はかぜに効く」のクロス集計結果

回答	ポスター				配布資料				15歳未満の子との同居				薬局の利用状況	
	認知群 (49)	非認知群 (172)	P値	認知群 (24)	非認知群 (197)	P値	同居群 (51)	非同居群 (169)	P値	初来局群 (25)	継続来局群 (196)	P値		
	全体 (221)	41.2% (91)	37.2% (64)	0.032 *	66.7% (16)	38.1% (75)	0.009 *	41.2% (21)	41.4% (70)	1.000	28.0% (7)	42.9% (84)	0.197	
間違っていると思う(正答)	26.2% (58)	30.8% (53)	0.003 *	12.5% (3)	27.9% (55)	0.141	19.6% (10)	27.8% (47)	0.278	36.0% (9)	25.0% (49)	0.808		
正しいと思う(誤答)	32.6% (72)	34.7% (17)	0.732	20.8% (5)	34.0% (67)	0.251	39.2% (20)	30.8% (52)	0.307	36.0% (9)	32.1% (63)	0.821		
わからない	0.0% (0)	0.0% (0)	0.222	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000		
無回答														

表4 問4-3 「抗菌薬・抗生物質は治ったから早くやめる方がいい」のクロス集計結果

回答	ポスター				配布資料				15歳未満の子との同居				薬局の利用状況	
	認知群 (49)	非認知群 (172)	P値	認知群 (24)	非認知群 (197)	P値	同居群 (51)	非同居群 (169)	P値	初来局群 (25)	継続来局群 (196)	P値		
	全体 (221)	42.1% (93)	43.0% (74)	0.626	50.0% (12)	41.1% (81)	0.512	56.9% (29)	37.9% (64)	0.023 *	24.0% (6)	44.4% (87)	0.056	
間違っていると思う(正答)	43.4% (96)	40.8% (20)	0.745	29.2% (7)	45.2% (89)	0.190	31.4% (16)	47.3% (80)	0.053	44.0% (11)	43.4% (85)	1.000		
正しいと思う(誤答)	14.0% (31)	20.4% (10)	0.163	20.8% (5)	13.2% (26)	0.347	11.8% (6)	14.2% (24)	0.817	28.0% (7)	12.2% (24)	0.059		
わからない	0.5% (1)	0.0% (0)	1.000	0.0% (0)	0.5% (1)	1.000	0.0% (0)	0.6% (1)	1.000	4.0% (1)	0.0% (0)	0.113		
無回答														

表5 問4-4 「抗菌薬・抗生物質を飲むと下痢などの副作用がしばしばおきる」のクロス集計結果

回答	ポスター				配布資料				15歳未満の子との同居				薬局の利用状況	
	認知群 (49)	非認知群 (172)	P値	認知群 (24)	非認知群 (197)	P値	同居群 (51)	非同居群 (169)	P値	初来局群 (25)	継続来局群 (196)	P値		
	全体 (221)	10.0% (22)	8.2% (4)	0.790	4.2% (1)	10.7% (21)	0.481	7.8% (4)	10.7% (18)	0.790	4.0% (1)	10.7% (21)	0.481	
間違っていると思う(誤答)	44.3% (98)	42.9% (21)	0.871	50.0% (12)	43.7% (86)	0.664	47.1% (24)	43.8% (74)	0.749	60.0% (15)	42.4% (83)	0.134		
正しいと思う(正答)	45.7% (101)	49.0% (24)	0.629	45.8% (11)	45.7% (90)	1.000	45.1% (23)	45.6% (77)	1.000	36.0% (9)	46.9% (92)	0.395		
わからない	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000	0.0% (0)	0.0% (0)	1.000		
無回答														

表6 抗菌薬意識調査レポート2023と本研究の正答率の比較

設問	正答率	
	レポート <sup>11)</sup>	本研究
問4-1: 抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける	14.7%	28.5%
問4-2: 抗菌薬・抗生物質はかぜに効く	23.0%	41.2%
問4-3: 抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい	30.4%	42.1%
問4-4: 抗菌薬・抗生物質を飲むと下痢などの副作用がしばしばおきる	42.0%	44.3%

子との同居群では非同居群と比較して正答率が19ポイント有意に高く、継続来局群の正答率は初来局群より20.4ポイント高い傾向がみられた（表4）。この問いに関連する情報は配布資材中のリーフレットに記載されている「抗菌薬を処方されたらきちんと飲みましょう」であるが、配布資材認知群は非認知群より正答率が8.9ポイント高いものの有意差は認められなかった。一方で当薬局では、抗菌薬の処方頻度の高い小児の保護者への服薬指導時には、粉薬を飲みやすくする工夫を伝えたいうえで「しっかり飲み切ること」を重点的に伝えている<sup>12)</sup>。「きちんと飲む」という表現は、服薬のタイミングや方法を守ることと捉えられる可能性があるが、「しっかり飲み切る」という表現は、処方された抗菌薬を最後まで残さず服用することの重要性がより明確に伝わる可能性がある。とくに抗菌薬においては、途中で服用をやめることが耐性菌の発生リスクを高めることから、「飲み切る」ことの意義を強調する表現が、AMR対策の観点からも有効であると考えられる。

また、本研究の「抗菌薬・抗生物質を飲むと下痢などの副作用がしばしばおきる」の正答率は、レポートと比較して2.3ポイント高いものの同等であった。副作用情報の伝え方によっては、患者の服薬意欲の低下を招く懸念があるため<sup>14)</sup>、薬剤師は情報提供の方法を慎重に検討し、必要な情報を適切に伝えるためのコミュニケーションスキルへの意識を高める必要があり、これは当薬局での啓発活動の今後の課題とする。

## 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、AMR臨床リファレンスセンターのレポートと本研究では性質の異なる集団を比較している点である。レポートでは全国の15歳以上の男女それぞれ10代から70代までの各年代50名ずつを対象に、インターネットを用いて調査が実施された。本研究では、回答者の年齢が均一ではなく高齢者に偏っている傾向がある。その一方で、本研究では質問紙を用いてアンケートを実施しており、Webアンケートでの回答に必要な、情報技術リテラシーの高低に影響されない結果が得られた可能性がある。

第二に、単一薬局における来局者を対象とした本研究では、サンプルサイズが限られており、真に存在する差異を有意差として検出できない可能性を孕む点である。しかし、薬局薬剤師の服薬指導による日頃からのAMR

対策啓発活動が、一般市民の薬識形成に影響を与える可能性は示されたと考える。薬局薬剤師が実践するAMR対策啓発活動への取り組みについては、まだエビデンスが不十分であり、このような小規模な研究結果でも、新たな可能性を探るうえで有益な情報であると考えられる。

## 結論

調査の際に掲示されていた「ウイルスに抗菌薬は効きません!!」と記載のポスターに気づいたのは来局者の22%にすぎなかったが、ポスターの認知群は非認知群に比べて「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」の誤答率が有意に低く、「抗菌薬・抗生物質はかぜに効く」の正答率の高さと誤答率の低さに有意差が認められた。

調査の5ヵ月前に配布した配布資材を覚えていたのは来局者の11%であったが、「抗菌薬・抗生物質はかぜに効く」の正答率が配布資材認知群は非認知群と比較して有意に高かった。

当薬局では、抗菌薬服薬指導において、処方された抗菌薬を「しっかり飲み切ること」を重点的に説明しており、とくに味や風味等に敏感な小児では、粉薬を飲みやすくする工夫の説明とフォローアップも重視している<sup>12)</sup>。「抗菌薬・抗生物質は治ったら早くやめる方がよい」の正答率は、15歳未満の子どもの同居群は非同居群に比べて有意に高く、継続来局群は初来局群より高い傾向がみられた。

以上より、薬局薬剤師の立場を活かした一般市民へのAMR対策啓発活動として、薬局内のポスター掲示、抗菌薬服薬指導時の手渡しによる啓発資材配布、AMR対策を意識した日頃の服薬指導による啓発のいずれも、啓発効果を期待できることが示された。

本研究は、薬局薬剤師によるAMR対策啓発活動が一般市民の意識に与える影響を評価した点において、新規性を有すると考える。

## 発表歴

本研究は、第18回日本薬局学会学術総会（横浜）において研究結果の一部を報告した。

## 謝辞

本研究の実施にあたりAMR対策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の皆様、ならびに、配布企画に参加の機会をいた

だいた小児薬物療法研究会の皆様へ深く感謝申し上げます。また、本調査にご協力くださいました一般市民の皆様へ厚く御礼申し上げます。

#### 著者役割

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し、論文の責任指導者として最終版を承認している。富田みさとは、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、論文の最終版を承認している。大野彩花、中村昂聖、大仁田純、堀口道子は、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

全ての著者に関して、開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) 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/content/10900000/0000120769.pdf (accessed 2025-03-18)]
- 2) 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.
- 3) 川名三知代. 日本薬剤師会が発信するこれからのAMRへの取り組み. 調剤と情報 2025 ; 31 : 57-59.
- 4) 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 2025-03-18)]
- 5) 泉谷徳男, 高松 勇, 平田 良, 他. 上気道炎に対する抗菌薬使用に関する医師および患者アンケート調査報告. 小児保健研 2008 ; 67 : 656-660.
- 6) 伊藤彩乃, 久保美由紀, 米田真紀子, 他. AMR対策アクションプラン策定前後の小児科外来での抗菌薬処方実態とAMRに対する保護者の認識調査. 日小児臨床薬理学会誌 2023 ; 36 : 62-68.
- 7) 大黒幸恵, 川名三知代, 三浦哲也, 他. 薬剤耐性 (AMR) 資材配布企画が地域薬剤師に与えた影響の調査研究: 小児薬物療法研究会でAMR対策に取り組む意義の考察. 日小児臨床薬理学会誌 2022 ; 35 : 56-63.
- 8) 遠藤美緒, 中井 啓, 江藤不二子, 他. 地域薬剤師による薬剤耐性 (AMR) 普及啓発活動のための課題の調査研究: より参加しやすい啓発企画へ向けた考察. 日小児臨床薬理学会誌 2022 ; 35 : 64-71.
- 9) 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. 日小児臨床薬理学会誌 2023 ; 36 : 126-132.
- 10) 中井 啓, 遠藤美緒, 川名三知代, 他. 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. 日小児臨床薬理学会誌 2024 ; 37 : 98-105.
- 11) 江藤不二子, 川名三知代, 川下晃代, 他. 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. 日小児臨床薬理学会誌 2024 ; 37 : 106-113.
- 12) 川名三知代. 子どもの病気 1. 小児急性中耳炎 2. 小児急性中耳炎の処方箋を受け取ったら. 石川洋一 (編集代表). 子どもの処方箋が来たときの薬局業務が120%わかる本. じほう, 2021.
- 13) AMR臨床リファレンスセンター (厚生労働省委託事業). 抗菌薬意識調査レポート2023. [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20231026\_report.pdf (accessed 2025-03-18)]
- 14) 中村友真, 岸本桂子, 山浦克典, 福島紀子. 高齢者の薬物治療における残薬発生・長期化の要因に関する質的研究. 社会薬学 2016 ; 35 : 2-9.

[原 著]

# 新生児早発型細菌感染症に対する広域抗菌薬調査 (単一施設・後方的研究)

巽 道代<sup>1)</sup>, 新沼 悠介<sup>1,2)</sup>, 菅原 満<sup>1)</sup>, 武隈 洋<sup>1)</sup>

1) 北海道大学病院薬剤部

2) 北海道大学病院感染制御部

Survey of broad-spectrum antimicrobials for early-onset neonatal bacterial sepsis  
(Single-site, retrospective study)

Michiyo Tatsumi<sup>1)</sup>, Yusuke Niinuma<sup>1,2)</sup>, Mitsuru Sugawara<sup>1)</sup> and Yoh Takekuma<sup>1)</sup>

1) Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital

2) Infection Control Team, Hokkaido University Hospital

## 要旨

新生児早発型細菌感染症の管理は新生児医療にとって重要であり、在胎週数や母体情報などを参考に発症リスクのある患児を対象に広域の抗菌薬予防投与を行う必要がある。本研究は、2019年から2023年に北海道大学病院新生児集中治療室に入院した新生児を対象に、新生児早発型細菌感染症の発症予防目的に投与された広域抗菌薬の使用状況と感染発症率を後方視的に解析した。出生直後に広域抗菌薬を投与された児155例中、予防投与群は135例、感染例を除く感染徴候群は19例、感染症発症は1例であった。発症例の母体血液培養および児の血液培養から起因菌は検出されなかった。155例に投与された広域抗菌薬は培養検出菌をカバーしていた。抗菌薬の予防投与日数は減少傾向にあったが、新生児早発型細菌感染症の発症率は増加していなかった。これより早発型細菌感染症発症予防に対して有効な抗菌薬投与が実施されていると考えられた。1例当たりの抗菌薬使用日数は減少した可能性が示唆された。早発型細菌感染症発症予防に対して、抗菌薬適正使用のための努力が行われていると考えられた。

キーワード：アンピシリン、セフォタキシム、NICU、  
抗菌薬予防投与日数

## 緒言

新生児の感染症は、急激に進行するために血液培養検査で細菌感染が確定する前から広域抗菌薬が経験的に投与される。新生児は免疫能が未熟であること、常在細菌

叢がないことから、感染症に罹患するリスクが高い。とくに新生児集中治療室（以下、NICU）に入室を必要とする児では、子宮内感染症が早産の原因となること、母体からの移行抗体が少ないこと、さらに人工呼吸器や末梢静脈挿入式中心静脈用カテーテルなど多くのデバイスが必要であり、通常よりも感染症のリスクはさらに高まる<sup>1)</sup>。NICUにおける新生児の感染症は早発型と遅発型に分けて考えられる。早発型は生後72時間未満で発症し、母体垂直感染によるものが多い。起炎菌としてはB群溶血性連鎖球菌（Group B *Streptococcus*；以下、GBS）、大腸菌が多い<sup>1,2)</sup>。一方で新生児早発型細菌感染症（以下、早発型細菌感染症）に対する管理、とくに早産児へ5日以上を経験的抗菌薬治療は遅発型細菌感染症、壊死性腸炎、死亡率を上昇させるリスクがあり、細菌感染症の可能性が低いと判断されれば48時間で広域抗菌薬の投与を中止することが近年増えている<sup>3)</sup>。加えて抗菌薬の投与期間が長いほど、常在細菌叢の中で感受性の菌が消失し感受性がない菌や真菌が増殖する危険性が高まる<sup>1-3)</sup>。とくに極低出生体重児は1ヵ月を超える入院期間を要し、出生後の耐性菌保菌率も高く、初期の抗菌薬の投与には注意が必要である<sup>4)</sup>。

2023年、厚生労働省はAMRアクションプラン<sup>5)</sup>、生後3ヵ月以降の乳幼児の治療方針を示した抗微生物薬適正使用の手引きを発出した<sup>6)</sup>。しかし生後3ヵ月未満の新生児・乳幼児に対する抗菌薬適正使用の指針はなく、予防投与に関する記載もない。国内外のNICUでは抗菌薬適正使用の動きが見られているが<sup>7)</sup>、日本における早発型細菌感染症に対する広域抗菌薬投与の実態調査の報告は少ない。

北海道大学病院はNICU 9床GCU 11床を有する大学病院である。新生児医療における薬剤の適正使用を図ることを目的として、早発型細菌感染症に対する広域抗菌薬使用状況と培養結果を調査した。

## 対象と方法

### 1. 対象期間および対象患児

2019年1月から2023年12月までに北海道大学病院NICUに入院し、出生時に早発型細菌感染症の疑いで広域抗菌薬を投与された児およびその母親を後方視的に抽出した。出生時に重症感染症に罹患していることが明らかである児、出生後1週間以内に感染症以外の要因で転院もしくは死亡した児、出生後1週間以内に手術等の侵襲のため早発型細菌感染症以外の目的で抗菌薬を投与された児、出生時に広域抗菌薬を投与されなかった児は除外した。

### 2. 広域抗菌薬投与基準と中止基準

投与基準はCRP上昇、24時間以上の前期破水、著しい遷延分娩、悪臭のある羊水、母体感染徴候、バイタル変動が目立つとき、頻発する無呼吸発作、末梢冷感、皮膚色不良、体動の減少の臨床所見のいずれかが見られ、医師が投与必要と判断した場合とした。中止基準はCRP低下（上昇が見られた場合）、採取後48時間培養の血液培養陰性、バイタル安定、無呼吸発作の改善、末梢冷感改善、皮膚色改善、体動の正常化が見られ、医師が投与終了と判断した場合とした。

### 3. 調査項目

児の調査項目は、既報を参考に身体情報（体重、在胎週数、アプガースコア（APS;出生直後の新生児の状態を評価し、新生児仮死の有無を判断するためのスケール）、併存疾患）、広域抗菌薬投与内容（抗菌薬の種類、投与量、投与期間、抗菌薬総投与量）、広域抗菌薬治療開始前の培養結果（胃液、血液）とした。母親の調査項目は妊娠週数、分娩方法、分娩経過、分娩前ステロイド使用の有無、分娩直前の培養結果（臍、血液）とした<sup>8,9)</sup>。

### 4. 評価項目

主要評価項目は、早発型細菌感染症疑いに対する広域抗菌薬投与後の早発型細菌感染症発症率とした。早発型細菌感染症の定義は、2010年欧州医薬品庁発表の基準を参考にし、出生72時間以内に発症し、児の血液培養が陽性となった児、または、血液培養は陰性であっても抗菌薬投与が4日以上行われ、患者カルテに「感染症」の記載があり臨床的な経過や症状から感染症と判断し抗菌薬治療を要した児とした<sup>10)</sup>。副次的評価項目は抗菌薬の使用量、使用期間、総投与量、抗菌薬投与前の培養から検出された細菌種、早発型細菌感染症発症例の有意な因子、早発型細菌感染症を発症した児の母体培養から検出された細菌種とした。

## 5. 統計

統計学的解析にはEZR (version1.68)を使用した。早発型細菌感染症ありの群（以下、感染症群）となしの群（以下、非感染症群）に分け、さらに非感染症群のうち感染徴候がある群（以下、感染徴候群）と予防的に抗菌薬投与を行った群（以下、予防投与群）に分けた。感染症群と感染徴候群の周産期因子（妊娠週数、分娩方法、分娩経過、出生直後の児の検査結果、分娩直前の母体の臍・血液培養結果）を比較・検討した。解析方法はFisherの正確確率検定を用いた。p<0.05を統計学的有意差ありとした。

## 6. 倫理的配慮

本研究は、北海道大学病院生命・医学系研究倫理委員会〔実施許可番号 指024-0096〕の承認を得た後に、オプトアウト方式で患児情報の収集を行った。得られた患児情報を匿名化し、北海道大学病院が定める倫理指針を遵守して解析を行った。

## 結 果

期間中にNICU入院症例は300例であった。そのうち、出生時に広域抗菌薬（以下、抗菌薬）を投与されなかった児、出生後1週間以内に感染症以外の要因で転院または死亡した児、出生後1週間以内に手術等のために早発型細菌感染症以外の目的で抗菌薬を投与された児145例を除外した。155例を対象症例とし、患者抽出フローを図1に示す。投与基準に合致した症例全例に抗菌薬が投与され、中止基準に該当した症例全例で抗菌薬投与は終了した。感染徴候群は20例、予防投与群は135例であった。感染徴候群の患者背景を表1に示す。感染徴候群のうち感染症発症は在胎週数28週の1例であった。予防投与群のうち発症例は0例であった。発症例を除き、感染徴候群の抗菌薬投与期間は中央値5日〔3-10〕、予防投与群の抗菌薬投与期間は中央値4日〔2-10〕であった（表2）。抗菌薬の種類は感染徴候群および予防投与群全例にアンピシリン（以下、ABPC）およびセフトキシム（以下、CTX）が、両剤ともに100 mg/kg/dayで投与されていた。対象患児155例の早発型細菌感染症の発症率は0.65%であった。28-34週未満の対象患児は58例であることから、28-34週未満の感染率は約1.7%であった。対象期間における北海道大学病院の出生数は1723例であったことから、院内における早発型細菌感染症の発症率は1000出生あたり0.58であった。感染症例の詳細および培養から検出された細菌種は表3に示す。胃液グラム染色、母体の血液培養、児の血液培養は陰性であった。単変量解析の結果、破水期間で有意差があった（表1）。

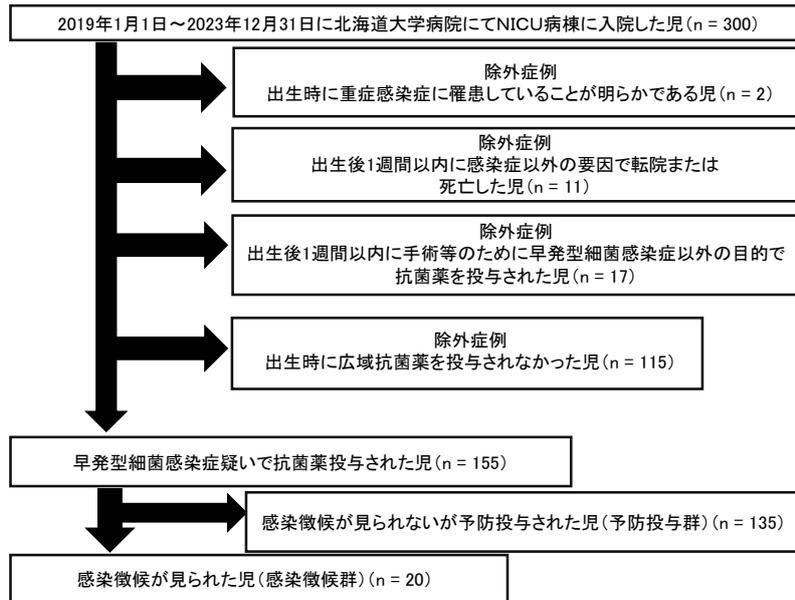


図1 患者抽出フロー  
2019年1月1日～2023年12月31日に北海道大学病院にてNICU病棟に入院した児のうち、調査対象患者の抽出方法を示す。

表1 アンピシリン+セフトキシム投与群の患者背景（感染徴候群n=20）

	早発型細菌感染症なし	早発型細菌感染症あり	p値
患者数	n=19	n=1	
男性(%)	9 (47.4)	1 (100.0)	1.000
前期破水あり(%)	6 (31.6)	1 (100.0)	0.350
臨床的絨毛膜羊膜炎あり(%)	0 (0.0)	1 (100.0)	0.050
自然早産あり(%)	12 (63.2)	1 (100.0)	1.000
母体ステロイド投与あり(%)	1 (5.3)	1 (100.0)	0.100
帝王切開分娩あり(%)	8 (42.1)	1 (100.0)	0.450
児血CRP0.02以上(%)	17 (89.5)	1 (100.0)	1.000
胃液グラム染色培養陽性(%)	2 (16.7)	0 (0.0)	1.000
破水期間	0.00 [0.00, 24.00]	107	0.042*
在胎週数	36.00 [28.00, 40.00]	28	0.135
出生体重	2725.00 [1046.00, 3760.00]	888	0.099
APS1分値	8.00 [1.00, 9.00]	8	0.541
APS3分値	8.00 [1.00, 9.00]	8	0.558
APS5分値	9.00 [3.00, 9.00]	9	0.619

対象患者のうち、感染徴候があった患者背景を示す。  
CRP：C反応性タンパク、APS：アプガースコア

表2 アンピシリンおよびセフトキシムの平均予防投与日数および予防投与日数中央値の年次推移

予防投与群 (n=135) におけるアンピシリンおよびセフトキシムの平均予防投与日数および予防投与日数中央値の年次推移

	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年
平均予防投与日数(日)	3.62	4.14	3.93	4.64	3.4
予防投与中央値(日)[最小値-最大値]	3[3-5]	4[3-6]	4[3-8]	4[2-10]	3[3-5]
患者数(人)	21	28	29	17	40

感染徴候群 (n=19) におけるアンピシリンおよびセフトキシムの平均投与日数および投与日数中央値

平均予防投与日数(日)	5.42
投与中央値(日)[最小値-最大値]	5[3-10]
患者数(人)	19

2019年から2023年における対象患者155例のうち予防投与群 (n=135) および感染例を除く感染徴候あり群 (n=19) のアンピシリン+セフトキシムの抗菌薬平均予防投与日数、中央値の年次推移を示す。

表3 新生児早発型細菌感染症発症群の患者背景 (母体情報含む)

No.	在胎週数	出生体重(kg)	性別	前開破水	前開破水期間(週間)	縦毛膜羊膜炎	母の菌培養	APSS分層	APSS分層	CRP (mg/dl)	胃液グラム染色培養	母体の血液培養採出	胎児の血液培養採出	帝王切開分娩	併存疾患	分娩時ステロイド使用	抗菌薬使用期間(日)
1	28	888	男	あり	107	あり	<i>Streptococcus milleri</i> , <i>Aerococcus species</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>	8	8	0.08	陰性	陰性	陰性	あり	なし	あり	11

考察

世界各国のNICUで使用される抗菌薬はABPC, ゲンタマイシン, アミカシン, バンコマイシン, メロペネムなどが挙げられる<sup>4)</sup>。北海道大学病院NICUでは, 早発型細菌感染症の治療および予防目的で対象患児155例にABPC+CTXがそれぞれ100 mg/kg/dayで投与されていた。木下の報告によると, 日本には早発型敗血症に対する診療ガイドラインが作成されておらず, 生後早期の抗菌薬使用については施設間でのばらつきが大きいとしている<sup>11)</sup>。北海道大学病院は三次医療施設であり, 出生前に先天性異常が判明している児やハイリスク妊婦の受け入れを行っている。そのため超低出生体重児, ハイリスク妊婦から出生する児, 出生時から複数の合併症をもつ患児が多く, 広域抗菌薬投与を行う症例が増加している可能性がある。今回の発症例では母体の膣培養と児の胃液グラム染色培養は一致せず, 母体の血液培養と児の血液培養は陰性であった。これは感染症例が1例と少なかったことや, 血液培養が1セットであることが原因であると考えられる。Puopoloらは34週未満, とくに22~28週の早産児が早発型細菌感染症の発症リスクが高いと報告している<sup>9)</sup>。本研究では, 発症例は母体が絨毛膜羊膜炎を発症していた28週1例であった。またGBS陽性妊婦が経膣分娩を行う場合は, 未受診妊婦を除いて母体には分娩前にABPCの抗菌薬投与が少なくとも1回投与されていた。これらは適切な症例に抗菌薬投与を行うことで児の感染症発症を予防しているためと考えられた。1000出生当たりの感染率は既報と同様であった<sup>1,2)</sup>。

北海道大学病院では, 2019

年頃より抗菌薬適正使用の流れを受けて, 出生時採取した血液培養の48時間陰性を確認したうえで抗菌薬投与を積極的に終了する症例が増加している印象であった。そのため今回使用状況の調査を行った。2019年以降の数年間にはCOVID-19が流行したが, 2019-2023年のNICU病棟の新規入院患者数(転院転棟等含む)はそれぞれ80, 80, 83, 97, 109名と比較的安定しており, 調査時期として問題ないと判断した。表2の抗菌薬投与日数について各症例を精査したところ, 2021年以前の症例では児の感染徴候はないが母体感染があること, 超低出生体重児であること, 先天性疾患を有すること, 呼吸障害が遷延していることが見られた症例に5日以上投与されていた症例が比較的に見られた。2022年は除外基準を満たす患児が比較的多かったこと, 感染徴候群が6名であったことから予防投与群が少ないと考えられた。抗菌薬投与日数では, 先天性の重症合併症を有する患児2例にそれぞれ7日, 10日間抗菌薬投与されていたことが平均投与日数増加に関与していると考えられた。2023年は患者背景に関わらず中止基準に沿って投与終了している症例が多く見られた。2019-2023年にかけて中央値は3-4日と変化がなかった。2023年は予防投与群が増加しているように見えるが, 前述の通り2023年に新規入院患者数が最も多かったことや, 除外症例が少なかったためであった。以上より, 中止基準に沿って抗菌薬投与終了を行う意識の変化が見られた可能性が示唆された。抗菌薬投与は患児の感染症以外の疾患の重症度に影響を受けるが, 1症例当たりの抗菌薬使用量は減少した可能性が示唆された。また, 対象患者にABPC+CTX 100 mg/kg/dayが投与されており, 感染率は他施設と同様であったこと, 検出された細菌の感受性はカバーされていたことから, 有効な抗菌薬投与が推進されていると考えられた。このように抗菌薬適正使用のための努力が行われていると考えられた。

本研究は, 北海道大学病院NICU病棟入院児に限定した早発型細菌感染症発症率である。発症例以外も含めて本研究で検出された菌種はABPC, CTXに感受性があることが報告されているため, 抗菌薬選択は問題ないと考えられる。また, 調査期間中に未受診妊婦を受け入れており, 分娩に至る経過が不明かつ母体への抗菌薬予防投与ができなかった症例が含まれていた。

本研究の限界は, 以下が挙げられる。第1に, 北海道大学病院NICUでは血液培養採取は1セットのため, 検出率が低下している可能性がある。第2に, 感染症発症を予防できた児が一定数存在するがその数を正確に把握することは困難である。第3に, 感染症発症数が1例であったため, リスク因子の抽出は参考である。第4に, 調査期間中の遅発性細菌感染症の発症率は検討していない。現在, 日本では生後早期の極早産児に対する「複合的な抗菌薬適正使用プログラム」の普及効果に関する多

施設共同観察試験が進行中であり結果が待たれるところである<sup>12)</sup>。

## 結 論

北海道大学病院NICUでは2019～2023年における早発型細菌感染症発症は1例であった。ABPC+CTX投与は早発型細菌感染症発症予防に対して有効な抗菌薬投与であると考えられた。1例当たりの抗菌薬使用日数は減少した可能性が示唆された。早発型細菌感染症発症予防に対して抗菌薬適正使用のための努力が行われていると考えられた。

## 著者役割

巽道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（改訂）し最終版を承認している。新沼悠介は分析，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。菅原満，武隈洋は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。

## 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) Morioka I, Morikawa S, Miwa A, et al. Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006-2008. *Neonatology* 2012 ; 102 : 75-80.
- 2) Flannery DD, Mukhopadhyay S, Morales KH, et al. Delivery Characteristics and the Risk of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatrics* 2022 ; 149 : e2021052900.
- 3) Feng K, He Y, Liu W, Zhang X, Song P, Hua Z. Evaluation of antibiotic stewardship among near-term and term infants admitted to a neonatal unit. *Eur J Pediatr* 2023 ; 182 : 245-254.
- 4) Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 ; 5 : CD013837.
- 5) 厚生労働省. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020. [<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120777.pdf> (accessed 2025-03)]
- 6) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版. [<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001168459.pdf> (accessed 2025-03)]
- 7) 浅野裕一郎, 佐藤晶論, 橋本浩一, 細矢光亮. 大学附属病院小児科における抗菌薬適正使用支援プログラムの効果. *感染症誌* 2022 ; 96 : 186-192.
- 8) 福田沙矢香. 早産低出生体重児における早発型感染症周産期因子, 特に出生時の胃液グラム染色からの予測. 第41回周産学シンポジウム抄録集, 2023.
- 9) Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2018 ; 142 : e20182896.
- 10) Oeser C, Lutsar I, Metsvaht T, Turner MA, Heath PT, Sharland M. Clinical trials in neonatal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 2733-2745.
- 11) 木下大介. 新生児感染症に関する最近のトピックス NICUにおける抗菌薬適正使用ならびに多剤耐性菌対策に関する全国アンケート調査報告(会議録). *日新生児成育医学会誌* 2023 ; 35 : 213-214.
- 12) 国立国際医療研究センター. EOS STUDY. [<https://eos.ncgm.go.jp/> (accessed 2025-05)]

[原 著]

## 小児患者における嗜好品混合による レボセチリジン塩酸塩ドライシロップの飲みやすさ探索試験

十川 友那<sup>1)</sup>, 篠永 浩<sup>1)</sup>, 土屋 冬威<sup>2)</sup>, 森 久寿<sup>2)</sup>, 大橋 育子<sup>2)</sup>,  
佐々木 剛<sup>2)</sup>, 川田 敬<sup>3,4)</sup>, 石澤 啓介<sup>3,5)</sup>, 加地 努<sup>1)</sup>

- 1) 三豊総合病院薬剤部
- 2) 三豊総合病院小児科
- 3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野
- 4) 徳島大学病院薬剤部
- 5) 徳島大学病院総合臨床研究センター

An exploratory study on the palatability of levocetirizine hydrochloride dry syrup mixed with flavored vehicles in pediatric patients

Tomona Sogo<sup>1)</sup>, Hiroshi Shinonaga<sup>1)</sup>, Toui Tsuchiya<sup>2)</sup>, Hisatoshi Mori<sup>2)</sup>, Ikuko Ohashi<sup>2)</sup>,  
Tsuyoshi Sasaki<sup>2)</sup>, Kei Kawata<sup>3,4)</sup>, Keisuke Ishizawa<sup>3,5)</sup> and Tsutomu Kaji<sup>1)</sup>

- 1) Department of Pharmacy, Mitoyo General Hospital
- 2) Department of pediatrics, Mitoyo General Hospital
- 3) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences
- 4) Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital
- 5) Clinical Research Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital

### 要旨

小児患者で頻用される散剤の「味」は、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす重要な要因である。本研究では、レボセチリジン塩酸塩ドライシロップ（以下、LCZ-HCl DS）について、天然水および嗜好品9種類との混合による飲みやすさを検討した。試験では、LCZ-HCl DSを3日分以上処方された患児を対象とし、3日間の服用率、服用感（甘味、苦味、後味、溶けやすさ、飲みやすさ、保護者の評価）を5段階で評価し、pHの変動も測定した。結果、1歳未満では天然水、1歳以上ではバニラアイスが最も高い服用率を示した。服用感では総合的な評価からバニラアイス、チョコアイス、スポーツ飲料、ゼリーが上位を占めた。また、使用した嗜好品への混合による大幅なpHの変動がないことを確認した。本結果から、天然水による服用でも一定の服用許容性が確認されたが、嗜好品との混合はより服薬アドヒアランスを改善する1つの手段となる可能性が示唆された。

キーワード：味覚試験、レボセチリジン、服薬アドヒアランス、服用率、嗜好品

### 緒言

小児患者に対する薬物治療においては、錠剤よりも散剤や液剤、シロップ剤が頻用される傾向にある。小児科を受診する患者は、新生児から中学生までと年齢層が広く、体格の差異も大きいため、それぞれの児に適した剤形の選択が求められる<sup>1)</sup>。とりわけ散剤は、処方量の微調整が可能であり、携帯性にも優れる一方で、苦味や匂いが強い薬剤は服用しにくいとされている。そのため、薬剤の「味」は服薬アドヒアランスに大きな影響を及ぼす要因の1つとされる<sup>1)</sup>。

蕁麻疹やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患に対して使用される抗ヒスタミン薬は、小児科外来において鼻汁症状の管理のために頻用されており、服薬アドヒアランスの遵守が課題となっている。また、抗ヒスタミン薬は嗜好品と混合して服用されるケースもあり、味覚センサーを用いた嗜好品との混合試験に関する報告も散見される<sup>2,4)</sup>。しかしながら、実際に小児患者を対象として嗜好品との混合試験を行い、服薬アドヒアランスに及ぼす影響を調査した研究はないのが現状である。抗ヒスタミン薬の中でも、第1世代では苦味が強く服用しにくい薬剤もあるが、第2世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬で

は苦味が改善され服用しやすさが向上したとされている<sup>5)</sup>。これまで三豊総合病院(以下, 当院)では, 小児患者の薬物治療に使用される散剤について味覚に重点をおき, 後発医薬品を選定することを重視してきた<sup>6, 7)</sup>。実際に, 成人では飲みやすいと感じる薬剤でも, 小児患者では苦味や服用感から拒薬が見られることがある。中には混合する嗜好品によって苦味が増す薬剤もあり, 主薬に苦味がないとされる薬剤についても服薬アドヒアランス向上に向けた検討が必要と考える。

本研究では, 当院で採用している抗ヒスタミン薬「レボセチリジン塩酸塩ドライシロップ」(以下, LCZ-HCl DS) を対象とし, 水および特定の嗜好品との混合が服薬アドヒアランスや服用感に及ぼす影響を検討することを目的とした。

## 方法

### 1. 対象

本研究の対象は, 2021年1月4日から2023年12月28日までの間に当院小児科を受診した6か月以上15歳未満の小児患者のうち, LCZ-HCl DSが処方された患児およびその家族とした。試験の説明は, 医師が簡単な概要を説明した後, 担当薬剤師が患児および保護者に対し詳細な説明を行い, 最終的な同意取得を実施した。

### 除外基準

以下の基準に該当する患児は除外した。

- ・6か月未満の患児
- ・内服薬の服用が困難な患児
- ・保護者の同意が得られない患児
- ・その他, 嗜好品にアレルギー物質が含まれており摂取できない, 試験期間中にアレルギー症状が出現した患児

### 2. 試験方法

本研究では, LCZ-HCl DSを3日分以上処方された患児を対象とし, 最初の3日間は指定した嗜好品に溶解または混合して服薬することで評価を行った。評価に用いた「お薬内服チェックシート」は図1に示す。使用する嗜好品の登録および割り付けは, 嗜好品を番号で表示したくじを引いてもらい, 用法や嗜好品の摂取可能範囲が異なる6か月以上1歳未満および1歳以上15歳未満の2つの年齢群に分けて行った。併用薬についての除外基準は設けず, LCZ-HCl DS服用中に他剤が処方されている場合であっても, 試験期間中はLCZ-

(A)お薬内服チェックシート(6か月以上1歳未満)

1日目	
2日目	
3日目	

内服目安

100% : すべて内服できた

75%以上 : だいたい内服できた

50%前後 : 半分程度内服できた

25%以下 : わずかに内服できた

内服後すぐに嘔吐や内服拒否など : ほぼ内服できなかった

お薬の味は甘かったかな?	
お薬の味は苦かったかな?	
飲んだ後の味はどうだったかな?	
お薬は口の中でザラザラしたかな?	
お薬の飲みやすさはどうだったかな?	
保護者の方から見たお薬を飲むときの表情はどうでしたか?	

(B)お薬内服チェックシート(1歳以上)

	1回目	2回目
1日目		
2日目		
3日目		

内服目安

100% : すべて内服できた

75%以上 : だいたい内服できた

50%前後 : 半分程度内服できた

25%以下 : わずかに内服できた

内服後すぐに嘔吐や内服拒否など : ほぼ内服できなかった

お薬の味は甘かったかな?	
お薬の味は苦かったかな?	
飲んだ後の味はどうだったかな?	
お薬は口の中でザラザラしたかな?	
お薬の飲みやすさはどうだったかな?	
保護者の方から見たお薬を飲むときの表情はどうでしたか?	

図1 試験期間中に使用した内服チェックシート  
お薬内服チェックシートを示す。服用状況はリッカート尺度を用い、服用感はFace Scaleを用いて、それぞれ5段階で評価した。

HCl DSのみ単独で服薬するよう説明した。

嗜好品に溶解する際には、計量カップを用いて溶解量を均一化し、飲料水に溶解する場合は1回15 mL、アイスやゼリーなどの食品についても15 mLの目盛りを目安に取り分け混合した。また、混合後の味の変化も想定し、5分以内に服用するよう説明した。使用する嗜好品は、薬剤の交付と同時に提供した。チェックシートの回収は小児科外来または入院病棟で実施した。

### 3. 試験薬

LCZ-HCl DSは、後発医薬品レボセチリジン塩酸塩DS0.5%「タカタ」(高田製薬(株))を使用した。香料は、いちごミルク風味とされている。

### 4. 対象飲料・食品

#### (1) 6か月以上1歳未満

- ①天然水 (奥大山の天然水：SUNTORY)
- ②麦茶 (健康ミネラルむぎ茶<sup>®</sup>：伊藤園)
- ③オレンジジュース (なっちゃん<sup>®</sup>オレンジ：SUNTORY)
- ④リンゴジュース (なっちゃん<sup>®</sup>りんご：SUNTORY)

#### (2) 1歳以上15歳未満

- ①天然水 (奥大山の天然水：SUNTORY)
- ②麦茶 (健康ミネラルむぎ茶<sup>®</sup>：伊藤園)
- ③オレンジジュース (なっちゃん<sup>®</sup>オレンジ：SUNTORY)
- ④リンゴジュース (なっちゃん<sup>®</sup>りんご：SUNTORY)
- ⑤スポーツ飲料 (ポカリスエット<sup>®</sup>：大塚製薬)
- ⑥牛乳 (らくれん牛乳：らくれん)
- ⑦チョコアイス (スーパーカップ<sup>®</sup>チョコクッキー：明治)
- ⑧バニラアイス (スーパーカップ<sup>®</sup>超バニラ：明治)
- ⑨ゼリー (Qoo<sup>®</sup>りんごゼリー：日本コカ・コーラ株式会社)
- ⑩ヨーグルト (ソフール<sup>®</sup>プレーン：ヤクルト)

### 5. 調査項目

#### (1) 患者背景

服薬状況および嗜好品の摂取可否について質問した。普段の経口薬の服薬状況について、「内服できる」「どちらともいえない」「内服できない」の3択で回答を求めた。また、嗜好品(ゼリーやお菓子など)の摂取可否については、「できる」「できない」の選択式で回答を求めた。さらに、嗜好品が摂取可能と回答した場合、受け入れ可能な食品について自由記載を求めた。

#### (2) 服用状況

試験期間中3日間の服用状況についてはリッカート尺度を用いて評価し、『すべて内服できた』を100%、『半分程度内服できた』を50%、『ほぼ内服できなかった』を0%の基準として、服用率を算出した。各嗜好品の服用率については、味覚の発達段階を考慮し、6か月以上1歳未満、1歳以上3歳未満、3歳以上7歳未満の3群に分けて解析した。

#### (3) 服用感

指定した3日間の服薬終了後にアンケート項目として、『甘味』『苦味』『後味』『溶けやすさ』『飲みやすさ』『保護者から見た服用の様子』の6項目を、Face Scaleを用いてそれぞれ5段階で回答を求めた。『保護者から見た服用の様子』は全年齢に対して回答を求め、味についての評価が難しいと思われた6か月以上1歳未満の患児については、Face Scaleを参考として服用時の表情で回答を求めた。服用感についても、服用率と同様に6か月以上1歳未満、1歳以上3歳未満、3歳以上7歳未満の3群に分けて解析した。

#### (4) 検体のpH測定

LCZ-HCl DSと各嗜好品との混和前、混和直後、混和5分後のpHについて、pHメーター(アズワンツインpHメーターII)を用いて測定した。検体の温度については、冷蔵庫から取り出してすぐ溶解することを想定し、飲料・食品は2~7℃、アイスは-10~-14℃で行った。

### 6. 統計処理

各嗜好品についての1日目~3日目までの服用率の比較については、Scheffeの多重比較法を行った。有意水準5%未満とし、分析にはエクセル統計Ver3.22を用いた。

### 7. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、当院臨床研究審査委員会の承認(承認番号：20CR01-142)を得ている。主治医同意のもと患児にインフォームドアセント文書、保護者に説明文書を用いて研究内容を十分に説明し、保護者の署名にて研究参加の同意を得た。

## 結 果

### 1. 患者背景

調査期間中に研究参加の同意を得た患児は、6か月以上1歳未満で21名、1歳以上15歳未満で58名であった。本調査では7歳以上の参加者は見られず、6か月以上1歳未満で21名、1歳以上3歳未満は37名、3歳以上7歳未満は21名で3群に分けた。脱落症例は、6か月以上1歳未満でチェックシート未回収、拒薬のためそれぞれ1名、1歳以上3歳未満、3歳以上7歳未満でチェックシート未回収がそれぞれ2名であった。

患者の服薬状況について確認したアンケート結果を表1に示す。1歳以上7歳未満の小児では、いずれの年齢群においても約7割が「内服できる」と答え、年齢が上がるにつれて経口薬の服用が可能になる傾向が見られた。一方で、「どちらともいえない」または「内服できない」と答えた割合も一定数存在した。特に1歳以上3歳未満では、「どちらともいえない」と答えた割合が高い傾向が見られた。

嗜好品については、年齢が上がるにつれて摂取可能な小児の割合が増加しており、1歳以上3歳未満では8割以上、3歳以上7歳未満では9割以上が摂取可能と回答した。これに対して、1歳未満は約半数にとどまった。

嗜好品の割り付けによって、苦手な嗜好品または摂取が初めての嗜好品に該当した患児の内訳は、自由記載よ

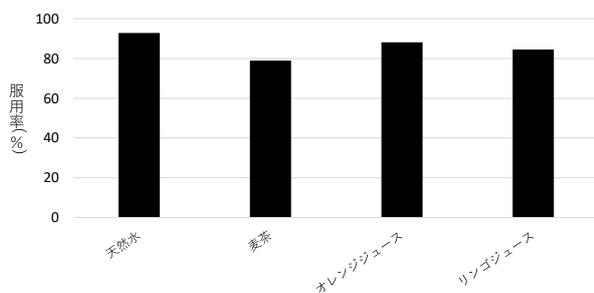
表1 患者の服薬状況に関するアンケート結果  
脱落症例を除いた6か月以上1歳未満19名、1歳以上3歳未満35名、3歳以上7歳未満19名の結果を示す。

Q. 普段の服用状況は？

	6か月以上 1歳未満	1歳以上15歳未満	
		1歳以上 3歳未満	3歳以上 7歳未満
内服できる どちらとも いえない	14(73.7%)	24(68.6%)	15(78.9%)
内服できない	2(10.5%)	6(17.1%)	—
未記入	—	—	3(15.8%)
	3(15.8%)	5(14.3%)	1(5.3%)

Q. 嗜好品は口にできますか？

	6か月以上 1歳未満	1歳以上15歳未満	
		1歳以上 3歳未満	3歳以上 7歳未満
できる	9(47.4%)	28(80%)	18(94.7%)
できない	7(36.8%)	1(2.9%)	—
未記入	3(15.8%)	6(17.1%)	1(5.3%)



(A) 6か月以上1歳未満

りオレンジジュース、スポーツ飲料、ヨーグルトで1名、リンゴジュースで2名であった。また、6か月以上1歳未満のうち1名が手書きで『はじめて内服』と記載した。

## 2. 服用率

各嗜好品の服用率について図2に示す。

6か月以上1歳未満では、天然水での服用率が高く、オレンジジュース、リンゴジュース、麦茶と続いた (Not Significant; NS,  $p=0.63$ )。

1歳以上3歳未満では、バニラアイスが100%で、チョコアイス、ゼリー、オレンジジュース、スポーツ飲料と続いた。ヨーグルト、牛乳、天然水は80%台、麦茶、リンゴジュースは60%台であった (NS,  $p=0.81$ )。

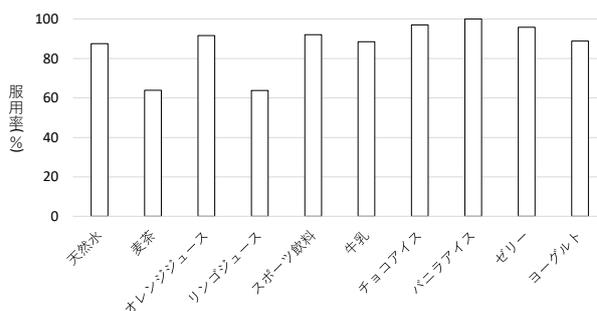
3歳以上7歳未満では、天然水、麦茶、オレンジジュース、牛乳、バニラアイスの5品目で服用率が100%であった。チョコアイス、ゼリーが続き、スポーツ飲料、リンゴジュース、ヨーグルトは服用率が低い結果であった (NS,  $p=0.12$ )。

各年齢層における天然水と嗜好品9種類の服用率の間には、いずれも有意な差は見られなかった。

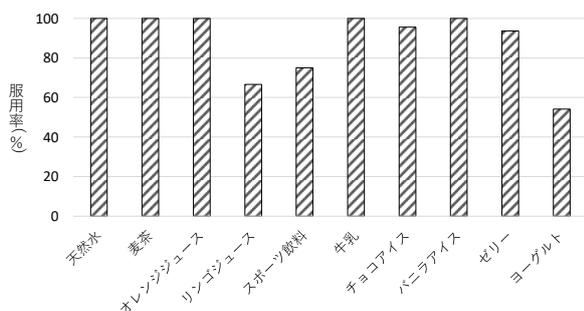
## 3. 各嗜好品間での服用感

各嗜好品との混合服用による服用感について図3に示す。

図3に示すように、チョコアイス、バニラアイス、スポーツ飲料、ゼリーが多くの項目で高評価を得た。年齢層による違いも見られ、6か月以上1歳未満では、天然水、オレンジジュース、リンゴジュースが全項目で高評価で



(B) 1歳以上3歳未満



(C) 3歳以上7歳未満

図2 LCZ-HCl DSと各嗜好品を混合服用した際の服用率の結果  
Scheffe's multiple comparison test

あった。麦茶は『甘味』『苦味』『後味』の項目が低評価となった。

1歳以上3歳未満では、チョコアイスやバニラアイス、ゼリー、ヨーグルト、オレンジジュース、リンゴジュース、スポーツ飲料、牛乳で高評価を得た。天然水では『苦味』、麦茶は『飲みやすさ』『保護者の印象』の項目で低評価であった。

3歳以上7歳未満でも、多くの嗜好品で服用感は高評価を得た。一方で、天然水、リンゴジュースの『溶けやすさ』、リンゴジュース、牛乳の『苦味』、牛乳の『甘味』は低評価となった。また、オレンジジュースや牛乳、チョコアイス、ゼリー、ヨーグルトなどの嗜好品は、1歳以上3歳未満よりも低評価となった。

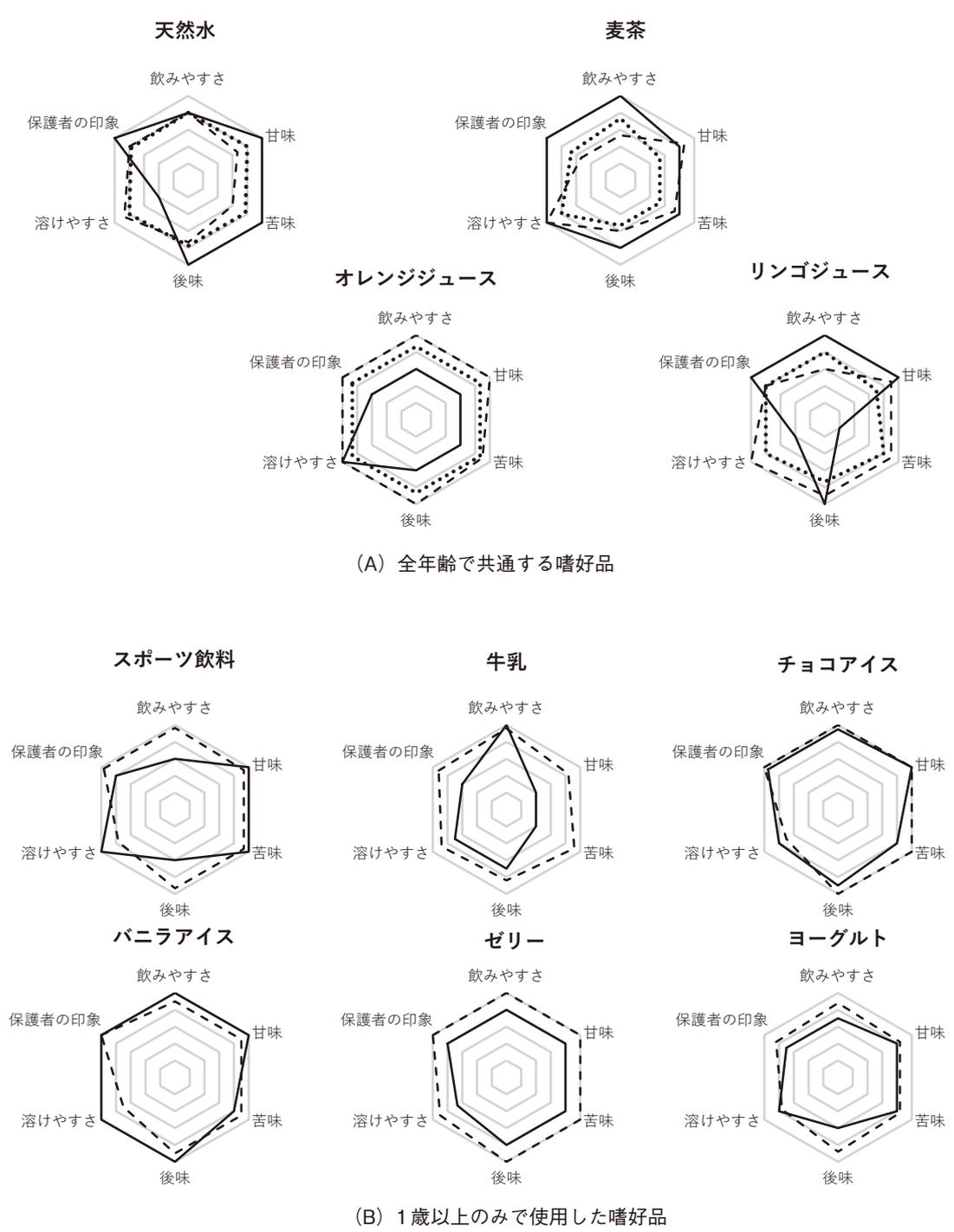


図3 LCZ-HCl DSと各嗜好品を混合服用した際の服用感の結果  
 ……6か月以上1歳未満 --- 1歳以上3歳未満 —— 3歳以上7歳未満

#### 4. pH測定

各嗜好品のpHの推移については表2に示す。

基準となる天然水のpHは6.89であった。最もpHが低いものはリンゴジュースのpH2.67で、酸性側で推移した嗜好品はpH2.67～3.85を示した。一方、中性付近のpHで推移した嗜好品はpH6.61～6.89を示した。LCZ-HCl DS混和直後のpHとしては、天然水+LCZ-HCl DSのpH 7.40で0.51上昇していた。また、LCZ-HCl DS混和5分後のpHとしては、リンゴジュース+LCZ-HCl DSのpH3.44で0.77上昇していた。

#### 考 察

本研究の結果は、嗜好品との混合が小児患者の服薬アドヒアランス向上に寄与する可能性を示唆した。以下、その要因と臨床的意義について考察する。

本研究において、服用率は年齢層によって異なる傾向を示した。6か月以上1歳未満では天然水が高かった。1歳以上3歳未満ではアイスやゼリー、ヨーグルトなどのような粘度のある嗜好品を中心に高く、3歳以上7歳未満では多くの品目で高い服用率が示された。これらの違いは、味覚の発達段階や病識の形成、嚥下能力の差に起因する可能性がある。

一般的に6か月以上1歳未満は、離乳食への移行期間であり、水分補給は母乳やミルクから湯冷ましや麦茶などが取り入れられる。天然水自体は無味であり、日常的な水分補給でも飲み慣れているため、服用率が高くなったと考えられた。

1歳以上3歳未満では、離乳開始時期からの学習型味覚反応を示す<sup>8)</sup>ため、摂取する食品の幅も少しずつ広がる時期にあたる。一方で、病識が乏しく服用性が十分理解できておらず、自我が形成され自己主張の激しい年齢層である<sup>9,10)</sup>とされているため、拒薬が起こる可能性が高い。これらのことから、天然水での服用が難しい場合、チョコアイスやバニラアイス、ゼリー、ヨーグルトのような嗜好品を中心とし、オレンジジュースやリンゴジュース、スポーツ飲料を使用することで、服薬アドヒ

アランス向上へ繋がる可能性が示唆される。

3歳以上7歳未満では、食習慣が確立しさまざまな味を経験した結果、学習としての味覚体験から嗜好性が形成される<sup>8)</sup>。また、4歳以上では嗜好品の味に関係なく服薬の必要性が理解できるようになっている<sup>9,10)</sup>と考えられることから、多くの嗜好品で服用率が高い結果になったと考えられる。これまでに実施された調査<sup>9,10)</sup>では、3歳以下では牛乳、ジュース、アイスクリーム等への混合、4歳以上ではジュースや茶への混合が一般的であったとされ、本研究の結果とおおむね一致する。相違点として、ヨーグルトやリンゴジュースの服用率が本研究では低い傾向が見られたが、これは嗜好性や摂取習慣の個人差が影響した可能性が考えられる。

服用感は、バニラアイス、チョコアイス、スポーツ飲料、ゼリーについて多くの項目で高評価を得た。年齢による違いも認められ、3歳未満では『甘味』や『苦味』、3歳以上では『飲みやすさ』や『後味』など多面的な要素が影響していると考えられた。小児の拒薬を引き起こす最大の服用感は『苦味』とされており、先行研究<sup>7)</sup>からも、『飲みやすさ』に対する影響は『苦味』と考える。しかしながら、『苦味』を改善したとされる第2世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬のLCZ-HCl DSでも、一部の年齢層や嗜好品では『苦味』の訴えが見られた。また、成長するにつれて『苦味』以外にも、『量が多い』『ざらつき』などが拒薬の原因として挙げられる。

6か月以上1歳未満では、母乳中に糖類が含まれることから『甘味』にふれる機会が多い<sup>11)</sup>。味蕾細胞は胎児後期から乳児に最も多く、『酸味』以外の基本的な味覚が発達している<sup>12)</sup>ことから、味覚が敏感で『甘味』を好むとされる。これらの報告から、「いちごミルク風味」が添加された天然水や、オレンジジュース、リンゴジュースが麦茶よりも服用感が高い要因になったと考えられる。

1歳以上3歳未満であれば、特に『苦味』や『酸味』『匂い』の強いものは避ける傾向<sup>12)</sup>がある。天然水による服用でも『苦味』の自覚が見られるため、チョコアイスやバニラアイス、ゼリー、ヨーグルトなどの嗜好品を中

表2 LCZ-HCl DS と各嗜好品の混和前後におけるpHの推移について  
混合前の各嗜好品のpHおよびLCZ-HCl DSと嗜好品の混和直後、混和5分後のpHを示す。  
全ての測定はn = 1で実施した。

	天然水	麦茶	オレンジ ジュース	リンゴ ジュース	スポーツ 飲料	牛乳	チョコ アイス	バニラ アイス	ゼリー	ヨーグ ルト
混和前	6.89	6.65	3.17	2.67	3.34	6.73	6.75	6.61	3.30	3.85
混和直後	7.40	6.80	3.50	2.69	3.45	6.73	6.74	6.38	3.38	3.97
Δ pH	0.51	0.15	0.33	0.02	0.11	0.00	-0.01	-0.23	0.08	0.12
混和5分後	7.31	6.74	3.38	3.44	3.19	6.88	6.61	6.46	3.48	3.73
Δ pH	0.42	0.09	0.21	0.77	-0.15	0.15	-0.14	-0.15	0.18	-0.12

心に、オレンジジュースやリンゴジュース、スポーツ飲料、牛乳などを使用することで『飲みやすさ』の向上に繋がると示唆される。

3歳以上7歳未満では、『苦味』をはじめとし『後味』や『溶けやすさ』がより重要な要素として評価される。これらのことから、懸濁性が優れる<sup>9,13)</sup> チョコアイスやバニラアイス、ゼリー、ヨーグルトなどの粘度のある食品の使用が『ざらつき』などの口当たりをカバーすると考える。また、『後味』を重視する場合、アイスやゼリー以外にも天然水やリンゴジュース、麦茶の使用が有用であると考え。この年齢層においては、嗜好性に応じて嗜好品9種類を使用することで、『飲みやすさ』の向上に繋がると示唆される。全年齢層の『飲みやすさ』で高評価を得た牛乳は、対象薬として使用したLCZ-HCl DSが「いちごミルク風味」のため、混合後も違和感なく服用できたためと考える。

検体のpH測定では、嗜好品との混合後におけるpHの変動がほとんど観察されなかった。薬剤を嗜好品に混合する際、混合後すぐに服用することが望ましいが、服用時の状況によって混合後から服用するまでの時間は個々によって異なる可能性がある。LCZ-HCl DSの溶解後の安定性については、水10 mLに溶解したデータがあり、pHは試験開始時のpH7.56から3日目までのpH7.51まで大幅な変動はないとされている<sup>14)</sup>。本研究で使用した嗜好品についても、混和前、混和直後、混和5分後のpHともに大きな変動は見られていない。このことから、LCZ-HCl DS追加による各嗜好品のpHの変動についての影響は少なく、服用時に嗜好品に混合することは問題ないと推測される。

本研究で使用した天然水および嗜好品9種類については、LCZ-HCl DSとの混合により服薬アドヒアランスの向上に繋がる可能性があることと結論づけることができた。しかしながら、この結果を実際の服薬指導に活かす際には注意点が存在する。

まずは、マクロライド系抗菌薬が処方されている事例である。第2世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬と一緒に処方されることが多く、懸濁後の液性が主薬の溶解度の低い塩基性となるように設計されている。マクロライド系抗菌薬は、懸濁液が酸性になると溶出しやすく、薬剤の味に大きく影響する<sup>15)</sup>ことが知られている。これらのことから、服薬介助を行う保護者の混乱を避けるためにも、抗菌薬が処方されている場合に限り、酸性の嗜好品(リンゴジュースやスポーツ飲料など)は、使用を避けるよう助言する必要がある。

次に、患児一人ひとりの嗜好性を事前に確認することが重要となる。普段から摂取し慣れていない嗜好品での服用を勧めることは、嗜好品に対する不信感から拒薬を引き起こす可能性がある。しかしながら、摂取し慣れている嗜好品でも、薬剤を混合することで拒薬に繋がる可

能性があることは認識しておかなくてはならない。わずかな味の変化や内服に対しての抵抗感が服用率の低下を招く可能性も示唆されるため、複数の選択肢を提示し保護者や患児が無理なく服用できる方法を検討していくことが必要と考える。

本研究にはいくつかの限界が存在する。例えば、嗜好品ごとのサンプル数が限定的であり、本結果を一般化するためにはさらなる症例数が必要であること、嗜好品の選択が患者の日常的な摂取物に基づいていない点が課題として挙げられる。また、試験期間が3日間と限定されたものであるため、正確な服用率の評価に至っていない可能性がある。嗜好品との混合における主薬の安定性として、pHのみでの検討であり、さらに各嗜好品のデータがn=1であるため、手技によるざらつきの影響や安全性に関するデータは不十分であることが挙げられる。

今後の課題として、他剤との併用や、より多様な嗜好品を考慮した追加研究が必要であると考え。その際には、同じ薬剤でも販売会社によっては色合いや風味、ざらつきに違いがあることを認識しておかなくてはならない。今後も当院では服薬アドヒアランス向上に向けた味覚試験を実施し、さらなる調査・研究を行っていきたいと考える。

## 謝辞

本研究を行うにあたり、アンケート調査にご協力いただいた患児ならびにご家族の皆様、またアンケート回収にご協力いただいた小児科外来スタッフ、西3階病棟スタッフに感謝いたします。

## 著者役割

十川友那は、研究の着想と企画、分析、解析を行い、論文を作成した。土屋冬威、森久寿、大橋育子、佐々木剛はデータの取得に実質的な貢献に関与した。篠永浩、加地努、川田敬、石澤啓介は論文の知的内容を執筆(改訂)し最終版を承認している。

## 利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 渡邊常樹. どの科でも役立つ小児診療の基本 小児の薬の使い方. レジデントノート 2022; 23: 2498-2504.
- 2) 小嶋 純, 米子真記. 飲み合わせ研究所 子どもの服薬Tips アレグラDS. 薬局 2023; 74: 118-121.
- 3) 小嶋 純, 米子真記. 飲み合わせ研究所 子どもの服薬Tips ザイザル<sup>®</sup>シロップ0.05%. 薬局 2023; 74: 1324-1325.
- 4) 宮前 彰, 西田貴宣, 山口亜希子, 阿部智恵子. 味覚センサーを用いたエピナスチン塩酸塩ドライシロップ(エ

- ルピナン<sup>®</sup>DS小児用1%)の飲食物との飲み合わせによる苦味評価. 医と薬学 2012 ; 67 : 849-861
- 5) 徳田玲子, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 小児アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬によるQOL改善効果の検証: レボセチリジン塩酸塩を用いて. 日小児アレルギー会誌 2013 ; 27 : 557-565.
  - 6) 十川友那, 篠永 浩, 原田典和, 他. 味覚試験による小児用抗菌薬の院内採用方法の検討. 日小児臨薬理会誌 2019 ; 32 : 97-102.
  - 7) 十川友那, 篠永 浩, 原田典和, 他. 成人の味覚試験で選定されたクラリスロマイシンドライシロップの後発薬品と先発薬品の比較による小児患者の服薬アドヒアランス調査. 日小児臨薬理会誌 2021 ; 34 : 10-16.
  - 8) 平井良治, 池田 稔. 味覚器の発生と味覚の発達. JOHNS 2013 ; 29 : 10-12.
  - 9) 岩井直一. 服用性. 小児診療 2000 ; 63 : 1692-1704.
  - 10) 下川健一, 板橋知子, 山崎紀子, 日野文男, 石井文由. 小児用製剤の服用改善に関する調査. 医療薬 2009 ; 35 : 662-668.
  - 11) 成川真隆, 三坂 巧. 味覚の発達. 小児診療 2024 ; 87 : 390-395.
  - 12) 田村文誉. 咀嚼・嚥下機能や味覚の発達. 小児内科 2018 ; 50 : 45-50.
  - 13) 小嶋 純. 薬を飲むのが苦手な子ども／保護者に飲食物との飲み合わせを指導する. 薬局 2022 ; 73 : 1963-1968.
  - 14) 高田製薬株式会社. 持続性選択H1受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤 レボセチリジン塩酸塩DS0.5%「タカタ」配合変化表 2020年6月作成.
  - 15) 田杭直哉, 下道友莉恵, 竹下絵梨香, 他. 官能試験による小児用抗菌剤の味に及ぼす併用薬の影響. 日病薬師会誌 2020 ; 56 : 198-204.

[短 報]

## 漢方薬のペースト法で必要な水分量

吉川 慧<sup>1)</sup>, 佐藤英令菜<sup>1)</sup>, 渡部 智文<sup>2)</sup>, 鈴木ゆきえ<sup>3)</sup>,  
小森 亮子<sup>3)</sup>, 花房 喜子<sup>3)</sup>, 吉川 真一<sup>1)</sup>

- 1) 医療創生大学薬学部
- 2) 星薬科大学実務教育研究部門
- 3) いわき市医療センター薬局

The requisite quantity of water necessary for the preparation of a paste comprising herbal medicine

Satoshi Yoshikawa<sup>1)</sup>, Erena Sato<sup>1)</sup>, Tomofumi Watanabe<sup>2)</sup>, Yukie Suzuki<sup>3)</sup>,  
Ryoko Komori<sup>3)</sup>, Yoshiko Hanabusa<sup>3)</sup> and Shinichi Yoshikawa<sup>1)</sup>

- 1) Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University
- 2) Division of Applied Pharmaceutical Education and Research, Hoshi University
- 3) Department of Pharmacy, Iwaki City Medical Center

### 要旨

小児の薬物治療において、継続可能な服用方法の確立は重要である。服用方法としては、服薬補助ゼリーなどを活用する方法が一般的であるが、乳児の投与においては、薬剤と少量の水を混ぜたペーストを上顎等にすり付け、水などで流し込む「ペースト法」という方法がある。この方法は、薬剤を少量の水で団子状にし、味を感じにくくする利点があり小児の漢方薬服用において有用であると考えられる。一方で、この方法は水分量の調整が難しい課題も抱えている。

本研究では、小児で処方される8種類の漢方薬を対象に、各薬剤1.0 gに0.1 mLずつ精製水を加え、ペースト状にするための至適水分量について検討した。その結果、7種類の漢方薬で0.2~0.4 mLの範囲で適切なペーストが調整できた。至適水分量に応じた服薬指導は、アドヒアランスの向上に寄与するものと考えられるため、今後は、さらに多くの検討を重ね、情報を蓄積していく必要がある。

キーワード：小児，乳児，服用方法

### 緒言

小児の疾患における薬物療法は、年齢、体重などから換算した薬用量だけでなく、服用方法も重要な要素となる。成人の場合は、錠剤やカプセル剤が扱いやすく、服用の手間も少ない。一方、小児の場合は、年齢や発達段階により適切な剤形が異なる。また、薬用量の調節が困難で

あるため、調節が行いやすい水剤や散剤がよく選ばれる。

小児患者への散剤投与は、患者の嗜好や感受性を考慮し、服用しやすい形態で提供することが重要である。とくに漢方薬においては、特有の苦味や香りが服薬アドヒアランスに影響を与えるため、適切な服薬支援が求められる。小児患者の散剤服用における一般的な服用方法として、散剤に少量の水を加え、団子状にしたものを上顎または頬の奥に塗布し服用させるペースト法がある。この方法は、直接散剤が舌に触れることがないため、味を感じにくいというメリットがある。しかしながら、散剤をペースト状にするために加える水の量の調整が難しいことや、薬剤の種類によっては、サワシリン細粒のように水を加えてもペースト状になりにくいものもある。これまで散剤をペースト状にするための至適水分量に関する報告は、抗菌薬や抗アレルギー薬を対象とした西洋薬の検討がなされている<sup>1)</sup>。しかしながら、漢方薬についての報告例はない。漢方薬は、単一成分からなる西洋薬の散剤と異なり、複数の生薬から構成される製剤であり、吸湿性、溶解性などの物理化学的性質も大きく異なる。そのため、漢方薬における至適水分量の検討は、個々に検討が必要である。

漢方薬による治療は、疾患の原因へのアプローチよりは、患者の症状および周囲の環境を観察し、その改善を目標としており、小児科領域においても注目されている<sup>2)</sup>。本研究では、小児領域で用いられる漢方薬に着目し、ペースト法における至適水分量を明らかにし、小児の服薬指導における実践的な知見を提供することを目的として検討を行った。

## 方 法

### 1. 漢方薬

実験には、小児において使用が報告されている漢方薬の文献<sup>3-6)</sup>を基に株式会社ツムラから購入した五苓散(17; 製造番号: U21191), 小青竜湯(19; 製造番号: U21452), 半夏白朮天麻湯(37; 製造番号: W11571), 抑肝散加陳皮半夏(83; 製造番号: P11121), 小建中湯(99; 製造番号: U16852), 辛夷清肺湯(104; 製造番号: P11791), 桂枝加芍薬大黃湯(134; 製造番号: R20752) および加味帰脾湯(137; 製造番号: P28881)の8つの漢方薬を使用した。

### 2. 判定表の作成

小建中湯1.0 gを秤取し、0.1 mLずつ正確に精製水(14 ± 3°C)を加え、スパーテルを用いて秤量皿上で約10秒間混合し、薬剤の状態を観察した。観察した結果を基に判定表を作成した。なお、すべての実験は温度25 ± 2°C、湿度40 ~ 50%下で実施した。

### 3. 至適水分量の検討

各漢方薬を1.0 g秤取し、0.1 mLずつ正確に精製水を加え、スパーテルを用いて秤量皿上で混合し、薬剤の状態を観察した。至適水分量は、観察した状態を基に、判定表を用いて複数人による独立評価を行った。

## 結 果

### 1. 判定表の作成

抗菌薬や抗アレルギー薬を対象とした先行研究<sup>1)</sup>を参考に小建中湯を基準薬剤とし、A ~ Eの状態に判定表を作成した(表1)。判定基準はA(一部が団子状になった。), B(全体に水分が行き渡り、スパーテルに付着してきた。), C(Bの状態よりも水分が増し、より団子状になってきた。), D(さらに水分が増し、粘り気がなくなってきた。), E(ほぼ液状になった。)とした。本研究では、上記基準のCまたはDの状態が指やスプーンで容易にすくえるような状態であることから至適水分量とした。

### 2. 至適水分量の検討

各漢方薬に精製水を加え、スパーテルを用いて秤量皿上で混合し、薬剤の状態を観察した結果、五苓散では0.3 ~ 0.5 mL、小青竜湯では0.7 ~ 0.9 mL、半夏白朮天麻湯では0.4 ~ 0.6 mL、抑肝散加陳皮半夏では0.4 ~ 0.9 mL、小建中湯では0.3 ~ 0.4 mL、辛夷清肺湯では0.2 ~ 0.5 mL、桂枝加芍薬大黃湯では0.2 ~ 0.5 mL、加味帰脾湯では0.1 ~ 0.6 mLの添加で状態CまたはDであることが確認された(表2)。加えた精製水の量と状態変化を基に、判定表(表1)を用いて至適水分量を検討したところ、状態Cになる至適水分量は、五苓散では0.3 mL、

表1 水分を加えた状態の判定表

状態の評価	水分を加えた状態	
加水前		顆粒
状態A		一部が団子状になった。
状態B		全体に水分が行き渡り、スパーテルに付着してきた。
状態C		Bの状態よりも水分が増し、より団子状になってきた。
状態D		さらに水分が増し、粘り気がなくなってきた。
状態E		ほぼ液状になった。

小青竜湯では0.7 mL、半夏白朮天麻湯では0.4 mL、抑肝散加陳皮半夏では0.4 mL、小建中湯では0.3 mL、辛夷清肺湯では0.2 mL、桂枝加芍薬大黃湯では0.2 mL、加味帰脾湯では0.1 mLであった(図1)。

## 考 察

小児の疾患における漢方薬の治療は、1000年以上前から日本で行われてきた伝統的な医療である<sup>7)</sup>。近年では、小児への漢方薬の使用に関する研究が進み、ランダム比較試験のような有効性に関する検証<sup>8-12)</sup>や症例報告が日々集積されている<sup>13,14)</sup>。しかし、服用方法に関する具体的な報告例は依然として限られている。

小児の服薬は、患児自身だけでなく保護者にとっても大きな課題の1つとなっている。森永製菓株式会社が実施した1 ~ 10歳の子どもをもつ保護者に対するアンケートでは、子どもが服薬を嫌がるかという質問に対し、71%の保護者が「服薬を嫌がられた経験がある」と回答している<sup>15)</sup>。同アンケートによると、服薬を嫌がる理由の81%は薬剤の味や苦味に起因しており、漢方薬の服用においても味の問題を解決することが服薬のアドヒアランス向上の鍵となる。先行研究<sup>1)</sup>にて、抗菌薬や抗アレルギー薬などの薬剤1.0 gにおける至適水分量は0.2 ~ 0.4 mLの範囲に集約されている。本研究でも同様に、検討を行った8種類の漢方薬のうち五苓散、半夏白朮天麻湯、抑肝散加陳皮半夏、小建中湯、辛夷清肺湯、桂枝加芍薬大黃湯および加味帰脾湯の7つの漢方薬において1.0 gあたりの至適水分量が0.2 ~ 0.4 mLとなる結果であった。また、これらの漢方薬は、0.5 gおよび2.0 gにおいても比例換算できることを確認しており、漢方薬のペースト法における至適水分量は1.0 gあたり0.2 ~ 0.4

表2 各漢方薬に加えた水の量と状態変化

薬品名	加えた水の量 (mL)								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
小建中湯	 A	 B	 C	 D	 E				
五苓散	 B	 B	 C	 D	 D	 E	 E		
半夏白朮天麻湯	 A	 B	 B	 C	 D	 D	 E	 E	 E
小青竜湯	 A	 A	 A	 B	 B	 B	 C	 D	 D
抑肝散加陳皮半夏	 A	 B	 B	 C	 D	 D	 D	 D	 D
加味帰脾湯	 C	 D	 D	 D	 D	 D	 E	 E	 E
辛夷清肺湯	 B	 C	 D	 D	 D	 E	 E	 E	 E
桂枝加芍薬大黃湯	 B	 C	 D	 D	 D	 E	 E	 E	 E

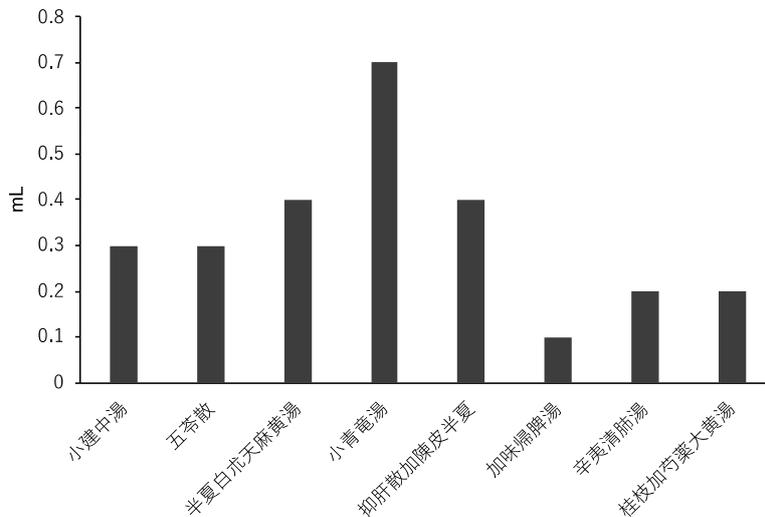


図1 状態Cまでに必要な水分量  
各漢方薬1.0gが状態Cになるまで精製水を0.1mLずつ加えた結果

mLであることが明らかとなった。これまで小児患者において漢方薬が処方された場合、薬剤師は保護者に対し服用方法に関する具体的な情報がないまま行わざるを得なかったが、本研究の結果から薬剤交付時にスポイトを渡すことにより、ペースト法における具体的な説明が可能となったと考えられる。

しかしながら、小青竜湯は、1.0 gあたり0.7 mLと検討した他の漢方薬より多くの水分が必要であった。本研究で使用した小青竜湯（株式会社ツムラ）は、9.0 g中に半夏0.6 g、乾姜3.0 g、甘草3.0 g、桂皮3.0 g、五味子3.0 g、細辛3.0 g、芍薬3.0 gおよび麻黄3.0 gが混合されている。使用した他の漢方薬には、五味子、細辛および麻黄が含まれていないため、これらの生薬が関係している可能性があると考えられる。

本研究の限界として、昨今の薬剤の供給制限等もあり、株式会社ツムラの五苓散、小青竜湯、半夏白朮天麻湯、抑肝散加陳皮半夏、小建中湯、辛夷清肺湯、桂枝加芍薬大黃湯および加味帰脾湯の8種類の漢方薬でのみ検討を行っている。そのため、他社製品や異なる製造方法による検討を行っていない。漢方薬は、吸湿性が高く保存状態による影響も考慮する必要がある。また、本研究では実際の服薬アドヒアランスへの影響について検証ができていない。今後は、薬剤供給状況を観察しながら、必要な水分量が多くなる原因と考えられる五味子、細辛および麻黄を含有した他の漢方薬での検討を行い、情報を蓄積していく必要があると考えられる。さらに、他社製品や異なる製造方法による検討、分包後の保存状態の検討、実際の服薬状況に関するアンケート調査などを通じて保護者や患児の意見を把握し、より実態に即した知見を得ることも重要である。これらの知見を踏まえ、将来的に小児における漢方薬服薬指導の標準化を図り、実用的な服薬指導マニュアルの作成につながる事が期待される。

## 結 論

小児における漢方薬の服用は、味や匂いを克服することが重要となる。ペースト法は味を感じにくい服用方法であり、漢方薬の服用において有用であると考えられる。本研究の結果から五苓散、半夏白朮天麻湯、抑肝散加陳皮半夏、小建中湯、辛夷清肺湯、桂枝加芍薬大黃湯および加味帰脾湯の7つの漢方薬1.0 gのペースト状における至適水分量は0.2～0.4 mLであることが明らかとなった。これらの漢方薬は薬剤交付時にスポイトを渡すことにより、至適水分量に応じた服薬指導が可能となり、アドヒアランスの向上に寄与するものと考えられる。

## 著者役割

吉川慧は、研究計画、データ収集および解析を行い、論文内容を執筆し、原稿の最終承認を行った。佐藤英令葉は、薬

学生として、吉川慧の指導の下、データ収集を行った。渡部智文、鈴木ゆきえ、小森亮子、花房喜子、吉川真一は、データの解析および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) 山本佳久, 鎌野 衛, 深水啓朗, 他. 乳幼児の散剤服用法についての検討－少量の水で練る場合の至適水分量について－. 医療薬 2005 ; 31 : 625-631.
- 2) 小川恵子. 漢方処方. 小児外科 2024 ; 6 : 844-852.
- 3) 中島俊彦. 子どもに漢方薬を使ってみよう (第16回) 咳嗽・鼻汁・鼻閉に使える漢方薬. チャイルドヘルス 2023 ; 26 : 302-303.
- 4) 中島俊彦. 子どもに漢方薬を使ってみよう (第20回) 便秘に使える漢方薬. チャイルドヘルス 2023 ; 26 : 618-619.
- 5) 中島俊彦. 子どもに漢方薬を使ってみよう (第21回) 夜泣き・夜尿症・発達障害に使える漢方薬. チャイルドヘルス 2023 ; 26 : 698-699.
- 6) 中島俊彦. 子どもに漢方薬を使ってみよう (第24回) 頭痛に使える漢方薬. チャイルドヘルス 2023 ; 26 : 951-953.
- 7) 渡邊悠紀, 並木隆雄, 中村道美, 他. 現代医学での治療に抵抗があった小児患者に関する漢方薬併用療法の検討～当院における10年間の連続全98例について～. 日東医薬 2022 ; 73 : 137-145.
- 8) 吉田政己, 水野淑子, 溝口文子, 佐藤真幾, 前田正雄. 幼小児嘔吐に対する五苓散坐薬の有効性について (第2報) 捕中益気湯坐薬との二重盲検法. 和漢医薬誌 1991 ; 7 : 506-507.
- 9) 白木和夫, 谷本 要, 富樫武弘, 他. HBe抗原陽性小児慢性B型肝炎に対する小柴胡湯の有効性に関する検討. 小児臨 1991 ; 44 : 2146-2151.
- 10) 伊藤節子, 三河春樹. 小児気管支喘息の治療における柴朴湯の効果について－トラニラストとの比較試験・他施設共同研究結果について. 基礎と臨 1992 ; 26 : 3993-3998.
- 11) 田尻 仁, 古座岩宏輔, 沢田 敦, 他. 小児の非A非B慢性肝炎における小柴胡湯の有効性. 日本小児東洋医学研究会会誌 1996 ; 12 : 12-17.
- 12) 吉川徳茂, 伊藤 拓, 酒井 糾, 他. 巣状・微小メサンギウム増殖を示す小児期IgA腎症における柴苓湯治療のプロスペクティブコントロールスタディ. 日腎学誌 1997 ; 39 : 503-506.
- 13) 山口英明. 小児科漢方臨床の現状－過去15年間における小児科漢方臨床報告の検討. 日東医薬 2003 ; 54 : 578-582.

- 14) 窪田正幸, 八木 実. 日本小児外科漢方研究会参加施設・会員における漢方薬使用状況調査-日本小児外科学漢方研究会第21回研究会アンケート報告. 小児外会誌 2018 ; 54 : 130-135.
- 15) 松井悠子, 齋藤健一, 井上嘉余子, 亀井優徳, 間藤 卓. 服薬補助食品「にがいのにがいのとんでいけ」の小児投薬に対する有用性. 薬剤学 2020 ; 80 : 315-321.

[短 報]

# ノルディトロピン®フレックスプロ®注10 mgの流通停止が自己注射の治療に伴う苦痛に与える影響；4症例の検討

古池優美香<sup>1)</sup>, 平田 一耕<sup>2,3)</sup>, 土屋 紗季<sup>2)</sup>, 石川 康恵<sup>2,3)</sup>, 舟越 亮寛<sup>2)</sup>

- 1) クオール株式会社
- 2) 医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部
- 3) 医療法人鉄蕉会亀田クリニック薬剤室

Impact of the discontinuation of distribution of Norditropin® FlexPro® 10 mg on the therapeutic burden of self-injection: A case series of four patients

Yumika Koike<sup>1)</sup>, Ikkou Hirata<sup>2,3)</sup>, Saki Tsuchiya<sup>2)</sup>, Yasue Ishikawa<sup>2,3)</sup> and Ryohkan Funakoshi<sup>2)</sup>

- 1) Qol Co., Ltd.
- 2) Department of Pharmacy, Kameda General Hospital
- 3) Department of Pharmacy, Kameda Clinic

## 要旨

在胎不当過小児 (Small for Gestational Age : SGA) の中で、3歳以上でSGA性低身長が継続している場合や、成長ホルモン分泌不全性低身長の場合は、成長ホルモン製剤の治療が必要とされる。日本に流通しているソマトロピン製剤のうち、ノルディトロピン®フレックスプロ®の2023年5月からの出荷停止に伴い、他剤への変更を余儀なくされた患児4名の自己注射指導およびフォローアップを行ったところ、4名の児すべてにおいて注射時に感じる痛みの増悪が認められた。意見として痛みに関するものが児より1件、家族より8件、またデバイスの注入速度や音に関する意見が児より2件、家族より7件寄せられた。添加剤、注入量、使用方法、デバイスが異なることによるハンドリングの影響で治療に伴う苦痛が生じた結果、注射部位疼痛や治療の継続が困難との訴えがあり、患児や家族へのフォローとしては、受診時のみならず電話などによる丁寧なフォローアップが必要であると考えられた。

キーワード：成長障害、ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤、ソマトロピン（遺伝子組換え）、在宅自己注射、注射部位疼痛

## 緒 言

在胎不当過小児 (Small for Gestational Age : SGA) の中で、3歳以上でSGA性低身長が継続している場合や、成長ホルモン分泌不全性低身長の場合は、成長ホル

モン製剤の治療が必要とされる<sup>1)</sup>。そのため、どちらの疾患とも適切な時期に薬物治療を行うことが児の小児期以降のQOL向上に重要である<sup>2,3)</sup>。

現在、日本において主成分がソマトロピンの製剤は5種類存在するが、それぞれに適応症が異なるため、いずれか1つでも供給不安定になると他の薬剤も含めて同一薬剤による治療継続が困難になる。今回、治療薬の1つであるノルディトロピン®フレックスプロ®（以下、ノルディトロピン）は、2023年5月より海外製造元における供給能力の低下により、5 mg製剤は限定出荷、10 mg製剤は出荷停止となった。供給された薬剤は、骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に使用する必要があった。そのため、SGA性低身長の患児は適応のある他剤への変更を余儀なくされた。ノルディトロピンのバイオ後続品であるソマトロピンBS皮下注シュアパル®（以下、ソマトロピンBS）を含め全薬剤が出荷調整となったため、成長ホルモン分泌不全性低身長の患児は、適応のあるエヌジェンラ®皮下注ペン（以下、エヌジェンラ）へ変更し、SGA性低身長はソマトロピンBSへの変更を余儀なくされた。しかし、薬剤の変更によりデバイスが異なることによるハンドリング不良、添加剤や緩衝剤による注射部位疼痛が起こる可能性が想定された。このような懸念があることから、外来で薬剤師が切り替えの自己注射の指導を行い、その後のフォローアップを実施した。

今回ノルディトロピンの流通停止に伴い、SGA性低身長および成長ホルモン分泌不全性低身長の患児において薬剤変更が必要となった患児4名について、限定的な

結果からではあるが薬剤変更に伴う影響を報告する。

## 症 例

対象は亀田クリニック小児科の低身長外来を受診し、ノルディトロピンによる治療を行っていた患児のうち、ノルディトロピンの流通停止に伴い2023年8月から9月にかけてソマトロピンBSまたはエヌジェンラへ変更となった4名とした。患者背景を表1に示す。いずれも成長ホルモン分泌不全性低身長またはSGA性低身長と診断され、ノルディトロピン®注10 mgによる治療を受けていた。治療開始時の年齢は3歳2ヵ月から9歳6ヵ月で、治療期間は約4年から7年であった。治療前の身長SD値は-2.8～-3.2SDであり、全例で保護者が注射を介助していた。また、4名とも薬剤変更前にはデバイスのハンドリング不良に関する訴えは認められなかった。

本報告は、患児4名を対象とした症例記述であり、倫理審査は不要と判断された。すべての症例について保護者よりインフォームド・コンセントを取得した。さらに、可能な範囲で患児本人にも説明を行い、理解を得よう努めた。

### 1. 薬学的管理

亀田クリニックでは、薬剤師が薬学的管理の中で在宅自己注射指導を実施している。実施項目として、①薬剤の使用目的や治療目標に関する情報提供および指導、②患者の年齢、疾患、生活環境、手技能力などを考慮した薬剤およびデバイスの選定、③バイオ後続品への切り替え時の情報提供および指導、④変更前に使用していた薬剤があれば異なる点に関する情報提供、⑤注射部位の選び方、消毒方法、針の取り扱いを含む注射手技、デバイスの使用方法、⑥薬剤の保管方法および廃棄方法などの管理に関する指導、⑦注射部位疼痛、腫脹、発赤などを含む副作用のモニタリングおよび評価、⑧その他患者や

家族からの不安や疑問への対応、⑨必要に応じて電話等を使用したフォローアップの9項目を実施し、必要に応じて医師や看護師に情報提供を行っている。なお、本症例の薬剤変更に際しても、同様の手順で薬学的管理を実施した。

### 2. 評価項目

今回は注射指導後の3ヵ月以内にフォローアップの一環として、他の患者と同様に患児または患児家族から、薬剤変更によるハンドリング等の使用感、注射部位疼痛、痛み以外の症状の有無を確認した。さらに、使用感や疼痛、デバイス等を含めた薬剤の満足度に関してVisual Analogue Scale (VAS) 0～100を聴取した。薬剤の変更により負担が増えたかどうかは「はい、いいえ」の二者択一で質問を行った。

### 3. 臨床経過および結果

本調査の範囲では、4名とも薬剤切り替え中に成長曲線への明らかな影響は確認されなかった。ノルディトロピンから薬剤変更となった4名の児すべてにおいて注射時に感じる痛みの増悪が認められた。(表2) また、長期的な治療継続には、痛み以外のハンドリングやデバイス使用時の音などが治療に伴う苦痛になっていることを児および家族より聴取した。具体的な意見として家族からは、①主な痛みの訴えとして「痛みにより2度打ちが困難になった(2件)」「痛みにより1回で投与しきれないため投与を1回から2回に変更して実施する必要があった(2件)」「注入速度が遅いことが恐怖心や痛みを増悪させると感じた(2件)」「痛みにより投与タイミング(就寝中)の変更が必要になった(1件)」「週1回製剤のほう痛みがあっても負担が少ない(1件)」、②痛み以外のハンドリングやデバイスに関する訴えとして「音が大きいと子どもが反応して投与が困難(2件)」「注

表1 患者背景

症例	性別	疾患名	治療開始時の年齢と身長	切り替え時の年齢	切り替え時の身長体重
1	男	SGA性低身長	3歳7ヵ月 身長86.3 cm (-3.0SD)	10歳	身長140.7 cm (-0.3SD) 体重45.2 kg
2	男	SGA性低身長	3歳2ヵ月 身長84.1 cm (-3.0SD)	10歳	身長135.0 cm (-0.38SD) 体重 36.5 kg
3	男	SGA性低身長	6歳2ヵ月 身長101.2 cm (-2.8SD)	11歳	身長139.5 cm (-0.57SD) 体重 38.5 kg
4	男	成長ホルモン分泌性低身長	9歳6ヵ月 身長115.4 cm (-3.2SD)	13歳	身長145.0 cm (-1.5SD) 体重43.0 kg

入速度が遅いことにより投与完了が困難（2件）」「カートリッジの交換が煩わしい（1件）」「デバイスが重い（1件）」「注入ボタンが押しにくい（1件）」③その他の訴えとして「痛みやデバイスの影響から長期的な継続は難しい（3件）」「同じ薬剤であると聞いていたが変更した薬剤では投与後に腫脹が数日続いた（1件）」「週1回製剤だと学校行事があっても治療を継続しやすい（1件）」という意見があった。患児からは「注入速度が遅いと怖い（2件）」「以前より痛みが持続する（1件）」という意見があった。さらに、主観的な負担の増加に関する聞き取りでは、用法が変わらない製剤へ切り替えた3名は負担が増加したと回答した。一方で、エヌジェンラに切り替えた患児は負担の増加は認められなかった。

変更先の薬剤ごとの経過に関しては、ノルデイトロピン流通再開後ソマトロピンBSに変更した症例1～3の患児3名は治療に伴う苦痛から、元々使用していたノルデイトロピンへ変更を希望し治療を継続した。変更後は以前と同様に問題なく使用できていることが確認された。症例4のエヌジェンラに変更した患児1名はノルデイトロピンの週6回の投与から、投与間隔が週1回へ変更となった。ノルデイトロピンに変更せず治療を継続したが14歳3ヶ月で体重43.4 kg (-1.15SD)、155.3 cm (-1.3SD) となり成長曲線に入っていたため、本人希望によりエヌジェンラが中止となった。

## 考 察

4名の児の結果からノルデイトロピンの流通停止は、在宅自己注射の手技の再取得や痛みの増悪などを引き起こし、その結果、患児やその家族が低身長治療を継続するうえで一定の影響があったものと考えられた。薬剤師による変更時の薬学的管理は、円滑な薬剤の切り替えと低身長治療の継続につながったが、強制的に薬剤を切り替えざるを得ない状況においては、患児や家族が治療に伴う苦痛を感じる薬剤の長期的な使用には課題が認められた。

過去の生物学的製剤の注射時痛に関する検討<sup>4)</sup>では、理想的な皮下注射薬剤はクエン酸の添加がないこと、

pHや浸透圧が体液組成に同等で液量は少ないこと、注射針は細くて短い針を使用することが好ましいということが示されている<sup>5)</sup>。また、一般的に緩衝剤としてヒスチジンが含まれていることで、注射時の痛みが軽減することがあることが認められている<sup>6)</sup>。3剤を比較するとノルデイトロピンは浸透圧比が0.8～1.1、添加剤としてクエン酸はなく、ヒスチジンが含まれている<sup>7)</sup>。ソマトロピンBSは浸透圧比が約1.1、添加剤としてクエン酸は含まれていないが緩衝剤としてのヒスチジンは含まれていない<sup>8)</sup>。エヌジェンラは浸透圧比が約1.2、緩衝剤としてヒスチジンが含まれている。一方で、添加剤としてクエン酸も含まれており<sup>9)</sup>、週に1回投与という特性から注入量がノルデイトロピン投与時の0.165 mL（投与量1.1 mg × 1.5 mL/10 mg 1キット）から0.56 mL（投与量28 mg × 1.2 mL/60 mg 1キット）へ増加している。これらのことから、ノルデイトロピンからソマトロピンBSやエヌジェンラへの変更によって、患児は注射時の痛みを強く感じた可能性があると考えられた。一方で、成長ホルモン製剤は連日投与が必要となる場合が多く、エヌジェンラのような週1回製剤は治療に伴う苦痛の軽減やアドヒアランスの向上など良い影響もあると考えられる。

医薬品の供給停止に伴う患者への影響について、菅野らの調査<sup>10)</sup>では、適応症や使用条件が同一である場合には、薬剤師の適切な介入により薬剤変更を行っても、病態悪化などの不利益は認められなかったと報告されている。本4症例の報告では各薬剤で承認されている適応症は異なっていたものの、事前に患児ごとに適応症が一致する薬剤を確認・選択した。そのため薬剤変更後も病態の悪化は認められなかったが、添加剤や注入量、使用方法の違い、さらにはデバイスの構造や操作性、作動音などの違いがあり、治療に伴う負担が増加したと考えられた。とくにデバイスの音が大きいことによる影響については過去に報告がなく、児においては就寝中や子どもの気を紛らわせて親が投与する事例もあるため、成人よりも影響が大きいと推察された。

薬剤師によって変更前に適応症の確認や用法用量の違い

表2 薬剤切り替え後に患児および家族から聴取した内容

症例	変更後薬剤	疼痛状況		副作用の有無	使用感		薬剤の満足度		主観的な負担の増加
		変更前	変更後		変更前	変更後	変更前	変更後	
1	ソマトロピンBS	0	70	腫脹	90	50	90	50	あり
2	ソマトロピンBS	20	80	なし	100	40	100	20	あり
3	ソマトロピンBS	40	70	なし	70	70	80	70	あり
4	エヌジェンラ	50	90	なし	100	100	60	80	なし

使用感はVAS100を非常に良い、薬剤の満足度はVAS100を非常に満足として評価した。

いの確認、添加剤の違いやその影響の説明、デバイスが異なることによるハンドリングの影響などを考えた薬剤選択をすることも必要である。しかしバイオ後続品においては、事前の製造過程から添加剤の有無や、注入量、注入速度の違いが影響する可能性があることから、これらを考慮した製剤開発が望まれる。本症例の患児への介入は注射剤切り替え時に行ったハンドリング等の手技指導の1回のみであったが、フォローアップでアセスメントを行い、薬学的管理は継続した。フォローアップでアドヒアランスの低下は認められなかったが、注射部位疼痛や治療の継続が困難との訴えが認められた。自己注射する薬剤では、デバイスの音や使用感など患児が敏感に反応する要因について、家庭での使用状況を確認したうえで、不安や疑問を直接解消することが必要であり、患児や家族へのフォローとして受診時のみでなく電話などでの丁寧なフォローアップを行うことが重要であると考えられた。今回の報告は、少数例を対象とした聞き取り調査に基づくものであり、薬剤間の直接的な比較を目的としたものではない。流通停止という状況下での薬剤変更により、患児および家族からネガティブな意見が強く表出した可能性がある。また、負担の感じ方は個人差が大きく、薬剤の変更に伴う心理的・環境的要因などが複合的に影響している可能性がある。とくに今回のように薬剤が強制的に変更された場合は、結果の解釈には注意が必要であり、本報告の結果はあくまで限定的なものであり、安定供給がされている環境下では同様の結果が得られるとは限らないことに留意が必要である。

## 結 論

流通停止による薬剤の変更は、自己注射の治療に伴う苦痛に影響を与える可能性が示された。さらに、痛みの増悪や薬剤変更によるハンドリング等の使用感の違いは本人だけでなく、介護にあたる親への負担の増加にもつながっていると考えられる。とくに小児では治療に伴う負担が成人より大きい可能性があり、丁寧な薬剤師のフォローアップが必要と考えられる。バイオ後続品へ切り替える場合には、先発バイオ医薬品と同等の治療に伴う苦痛となるよう配慮することが望ましいと考えられた。

## 謝 辞

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

## 著者役割

古池優美香は研究計画、データ収集・分析を行い、論文の内容を執筆した。平田一耕、土屋紗季、石川康恵は研究計画・

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。舟越亮寛は論文全体の批判的校閲に関与した。

## 利益相反

古池優美香（クオール株式会社の社員）は亀田総合病院で研修を行っており、研修として本研究を行ったため、開示すべき利益相反はない。また、平田一耕、土屋紗季、石川康恵、舟越亮寛の4名は亀田総合病院に所属しており、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 日本小児内分泌学会下垂体・成長障害委員会. SGA性低身長におけるGH治療の手引き. 2017年4月22日統合版. [[https://jspe.umin.jp/medical/files/SGA\\_guide.pdf](https://jspe.umin.jp/medical/files/SGA_guide.pdf)] (accessed 2025-04-01)
- 2) 日本小児内分泌学会下垂体・成長障害委員会. 成長ホルモン分泌不全性低身長の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン. 2017年4月22日修正版. [[https://jspe.umin.jp/medical/files/guide110101475\\_2.pdf](https://jspe.umin.jp/medical/files/guide110101475_2.pdf)] (accessed 2025-04-01)
- 3) 長田久雄, 田中敏章, 藤枝憲二, 他. SGA性低身長児と健常児のQOL比較およびSGA性低身長児の成長ホルモン治療によるQOLの変化. 小児保健研 2009; 68: 350-358.
- 4) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基. 皮下注生物学的製剤の注射時痛に関する検討. 臨リウマチ 2014; 26: 121-125.
- 5) 二神咲子, 由井蘭陽一, 楨林智子. ペン型注入器用注射針変更による患者使用感の違いに関する検討. 医療薬 2015; 41: 624-629.
- 6) Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 218-221.
- 7) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社. ノルデイトロピン<sup>®</sup>フレックスプロ<sup>®</sup>注 インタビューフォーム 2024年9月改訂 (第2版).
- 8) サンド株式会社. ソマトロピンBS皮下注5 mg/10 mg「サンド」 シュアバル<sup>®</sup> インタビューフォーム 2022年12月改訂 (第12版).
- 9) ファイザー株式会社. エヌジェンラ<sup>®</sup>皮下注ペン インタビューフォーム 2023年6月改訂 (第4版).
- 10) 菅野 智, 松本良順, 伊勢崎竜也, 舟越亮寛. リュープロレリン製剤の供給停止に伴う患者の影響調査. 日病薬師会誌 2023; 59: 257-262.

# 第51回日本小児臨床薬理学会 学術集会講演記録

(発表者の許可が得られたものを掲載しています)

## 抄 録

教育講演1	107
シンポジウム1	108
シンポジウム2	112
シンポジウム3	114
シンポジウム4	117
シンポジウム5	121
ランチョンセミナー1	125
ランチョンセミナー2	126
ランチョンセミナー3	127
プレナリーセッション	128
一般演題(口演)	129
一般演題(ポスター)	137



## 教育講演 1

## 臨床薬理と薬学教育

越前 宏俊

明治薬科大学

「全ての（有用な）薬は毒である。毒でないものは薬とならない」と喝破したのは毒性学の父と呼ばれるパラケルススである。実際、医薬品に対する応答性の個人差が大きいことは古くから知られており、投与量の個別化は名医の勘と経験に基づく「さじ加減」に依存した時代が続いたのである。しかし、1970年代に薬効評価と薬物治療を科学的な研究対象とする学問として臨床薬理学が誕生した。以来、薬物の臨床試験は無作為化比較対照試験の枠組みのもとで実施され、臨床の場の薬物治療は薬物動態学（PK）の知識を基礎として投与量よりは薬物の「標的部位曝露量」と標的部位での感受性（PD）の観点から評価するに至ったのである。臨床薬理学の修得は、薬剤師が臨床の場において薬物治療の個別化に直接的に関与するための強力な武器となるため、薬学教育においては重要である。臨床薬理学・治療学では、薬物の応答性を薬物動態（ADME）による薬物の標的部位曝露量の時間経過と標的部位の機能分子の感受性（薬力学）の観点から独立して解明する。薬物動態解析の手法は病態時の体内薬物濃度時間推移を予想可能とし、薬物代謝酵素の遺伝多型の影響もモデル化し、薬物相互作用の影

響についても阻害薬と被阻害薬との代謝酵素部位での阻害モデルを下に定量的な予測が可能となっている。また、作用部位の機能分子（受容体、酵素）の感受性の個人差も機能分子の遺伝多型に基づいて解明が進んでいる。これらの知識は添付文書を正しく理解する上でも不可欠となっている。臨床薬理学は前臨床試験における（実験動物等を対象とする）基礎薬理学に対応してヒトを対象とする薬理学と理解される向きもあるが、臨床薬理学発症の地である米国の臨床薬理学会の正式名称はAmerican Society of Clinical Pharmacology and Therapeuticsであり、日本臨床薬理学会の英文名称もJapanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeuticsである。臨床薬理学は本来「治療学」なのである。薬学教育における強みは、薬物治療学教育を医師よりもはるかに長時間、講義、演習、症例検討などで時間を掛けて実施できることである。とりわけ承認前の臨床試験では除外されている特殊な患者集団（肝臓/腎臓機能障害、小児・妊婦、高齢者等）における治療学教育は重要であり、今後一層の充実を期待する。

---

シンポジウム1

プラジカンテル小児製剤開発の道のり  
～コンソーシアムパートナーとともに～

小島 宏行

アステラス製薬株式会社 CMC ディベロップメント 製剤研究所

住血吸虫症は顧みられない熱帯病のひとつであり、住血吸虫科に属する寄生虫に感染することで引き起こされる疾患である。世界中で今なお約2.5億人が治療を必要とし、アフリカを中心に毎年20万人に至る命が失われている。プラジカンテルが学齢期の子供と成人の標準的な薬物治療として用いられている。一方、錠剤のサイズが大きく(23 mm)、錠剤をすりつぶして服用させようとするも主薬由来の強い苦味により就学前児童の服用が困難であった。すなわち、小児にとって適した製剤がないために、5000万人(推定)の就学前児童が公的な医療プログラムで治療されていない課題がある。当社は創設メンバーとして2012年より小児用プラジカンテルコンソーシアムに参画し、Merckやパートナーと共に非営利で本小児製剤の開発を推進している。当社の製剤技術により、根本課題であったプラジカンテル主薬由来の強い苦味を抑え、小児にも服用可能なプロトタイプ製剤の処方・プロセスの開発に成功した。既存製剤の1/4のサイズに小型化し、口の中で速やかに崩壊することで水なしでも服用可能、又はティースプーンの上で少量の水

とともに錠剤を懸濁することもできる製剤とすることで、生後3か月の乳幼児も安全に服用できる製剤の開発に至った(その後の当局審査の結果、現在は水に懸濁後に投与する予定)。将来的にアフリカ現地生産も視野に入れていたことから、製剤開発はAffordability(手ごろな価格)、Sustainability(継続性)を考慮し、苦味を抑えつつも安価で大量生産できるシンプルな製剤処方、特殊な製造機器を用いず製造できるプロセスとし、パートナーへ技術を移管し、コンソーシアムパートナーが治験薬製造、臨床試験に繋げ、その後の処方・プロセスの最適化を経て、商用生産に向けたスケールアップを完了した(現在、ケニア現地生産の準備も推進中)。2023年12月EMAの欧州医薬品委員会が、就学前児童における住血吸虫症の治療薬arpraziquantelについて肯定的な科学的見解を発表するとともに、翌年5月世界保健機関(WHO)の事前認証リストに収載された。本発表では、アフリカの子供たちのためにコンソーシアムパートナーとともに歩んだ12年以上にわたる活動について、当社が担当した小児製剤開発の設計を中心に紹介する。

## シンポジウム1

ジェネリック医薬品における小児製剤開発の留意点  
～酢酸亜鉛製剤の開発を事例として～

野沢 健児

沢井製薬株式会社 研究開発本部 製剤研究部

小児製剤の不足が叫ばれて久しいが、本件に関して先発医薬品（新薬）メーカー、ジェネリック医薬品（GE）メーカーのそれぞれの側面から対策と課題について考えてみたい。

新薬に関しては、小児治験の困難さ、収益性の低さなどが要因となり、小児製剤の開発が進みにくかった。これを踏まえ政府は、新薬メーカーから小児に対する用法・用量設定の開発計画が提出された場合に再審査期間延長を認める取り組みや、特定用途医薬品の指定制度を導入し、研究開発税制の対象となるインセンティブを与え、創薬段階から小児製剤の開発を促す対策を進めている。

一方、GEの小児処方について視点を向けてみる。本邦では、医療費削減を目的にGE使用が推奨され一定の成果が得られたものの、小児患者においてはGEの使用割合が低い。この背景には、品質問題に端を発したGEに対する保護者の信頼度低下も一因として考えられる。すなわち、保険薬局において未成年患者に処方された医薬品をGEへ変更するには、保護者の同意が必要となることから、GEに対する保護者の信頼と認知を得ることが、小児医療現場において重要な課題と考えられた。

当社は剤型・薬効ともに幅広いGEラインナップの充実を目指しており、新薬に小児適用がある場合は、成人を対象とした生物学的同等性試験により有効性を検証し、小児への用法用量も含め承認取得を行っている。こ

の時、成人の服用だけを考慮するのではなく、小児に対する利便性も考えた設計コンセプトを掲げ、製剤技術によって具現化できるよう取り組んでいる。信頼と認知度が高まることを期待しつつ、本シンポジウムでは以下に関する製剤設計事例を紹介したい。

- 1) 小児適用を有するウィルソン病治療剤、低亜鉛血症治療剤の酢酸亜鉛製剤の開発事例  
～GEの最速上市達成により、安価で品質の優れた医薬品を市場に投入
- 2) AIを活用した香料スクリーニング技術と口腔内における錠剤の食感評価技術の開発  
～官能項目を科学的な根拠に基づいて可視化し、保護者の医薬品選択の視点拡大

新薬メーカーとGEメーカーは、革新的医薬品の創出と国内インフラとなったGEの安定供給を通じ、小児医療現場に医薬品を継続的に提供する仕組みを伴に構築できると考える。そして当社は信頼性確保を命題に、小児医療現場でも選択いただけるよう製剤設計に込めた想いを積極的に発信することにより、小児におけるGE使用比率の向上に貢献したい。

---

シンポジウム1

臨床現場に適した小児製剤開発の道標  
～最適な小児用製剤を現場に届ける～

肥田 典子

昭和大学大学院 薬学研究科 臨床研究開発学分野

日本で小児用の剤形として使用されるのは、シロップ、細粒、顆粒、ドライシロップ、OD錠である。10歳未満の小児では、細粒、顆粒、ドライシロップなどが頻繁に処方されている。錠剤の処方頻度は年齢とともに増加するが、小児医薬品では比較的まれな剤形である。小児の服薬拒否の原因として、「原薬の味（苦み）」「口の中でのざらつき」「量の多さ」の3つが挙げられるが、直径2～4 mmの小さな錠剤であるミニタブレットは、これらを回避することが可能な剤形として期待されている。しかし、5歳未満の小児は錠剤を安全に服用することができないといわれてきた。演者らは、ミニタブレットが日本の小児でも受け入れられるか、プラセボ製剤を用いて検討を行い、生後6か月以上の小児ではミニタブレットの受容性があることを明らかにしてきた。ミニタブレッ

トは、薬用量の微調整にも対応できることなどからも小児にとって実用的な選択肢となる可能性があるが、有効成分を含むミニタブレットに関する研究はほとんど行われていない。

演者らは、川崎病の治療で長期間にわたる服薬が必要なアスピリンに注目し、研究を行っている。アスピリンは白色の粉末でわずかに酸味があることから、小児が服薬拒否を起こすことが臨床現場の薬剤師・看護師から報告されている。本シンポジウムでは、アスピリンミニタブレットに関連した一連の研究を紹介する。これまでの研究活動をふりかえり、適切な小児用製剤を医療現場に届けるための課題解決策について、フロアの皆さんとディスカッションする機会としたい。

## シンポジウム1

病院薬剤師の病棟薬剤業務を通じた小児用製剤の開発  
～セレン欠乏患児に対する院内製剤「セレン速崩錠」を例に～

門田 亜紀

高知大学医学部附属病院 薬剤部

日本における小児の薬物療法は、成人と異なり未承認・適応外医薬品が散見され、さらには小児用製剤がないことも特筆すべき点であり、臨床上問題となることも少なくない。最適な小児薬物療法を解決・実践するためには、薬学的視点による薬剤師の剤形変更などが適用されている現状が未だにある。なかでも院内製剤は、個別医療の多様性の需要に応えるべく、病院薬剤師により調製され、高度・複雑化する医療に貢献してきた。

高知大学医学部附属病院では、院内審査のうえ長期経管栄養施行中の重症心身障害患児に対して、2000年よりセレン内服液を院内製剤として調製している。近年、小児在宅医療を取り巻く環境や医療的ケア児の在宅医療への移行といった社会的背景が大きく変化していることもあり、当院のセレン内服液の患児および交付場所は小児科病棟から小児科外来へと移り変わっている。

セレンは微量必須元素の1つであり、生体内では抗酸化作用や甲状腺ホルモンの代謝などに関与し、正常な生理機能を保つため重要な役割を果たしている。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での議論を契機に、セレン単体制剤としてセレン注射剤が上市された。

国内保険診療のなかで低セレン血症の治療が可能となったことは薬物療法の前進といえるが、近年増加している在宅医療等の現場では、患者自身または介護者による注射剤の投薬は困難である。また、セレン欠乏症の診療指針においては内服液を各施設で作製する方法が提示されているものの、セレン内服液を院内製剤として調製可能な施設は限られており、最適な小児薬物療法を継続する障壁の1つとなる。

セレン製剤は長期に継続的な使用が想定されるが、院内製剤として調製する当院のセレン内服液は、小児用経口服液剤が有する問題点と同様に、防腐剤の添加や安定性に関する検討が十分なされていないこと、また薬液の汚染等の懸念があり長期保存が難しいという問題点があった。そのため経口及び経管投与ができ、長期保存を可能とする利便性の高い剤型開発を目的とし、院内製剤として速崩錠を作製した。

本シンポジウムでは、院内製剤「セレン速崩錠」を自験例として提示しながら、臨床現場に適した小児用製剤のあるべき姿を議論したい。

---

シンポジウム2

病棟業務で関わった院内プロトコル変更から着想した臨床研究

大橋 知佳

杏林大学医学部付属病院 薬剤部

現在の医療はエビデンスに基づき行われており、薬剤師も医薬品の適正使用や医療安全の観点より最新のガイドラインや論文などの情報を収集することが必要不可欠である。近年薬剤師の活動の場が広がり、臨床研究で必要な臨床・クエスチョンを発見する機会は増えている。それらを元に臨床研究を立案し、学会発表や最終的には論文化することはとても意義のあることであるが、日常業務と平行して臨床研究を行うその一歩を踏み出すことがなかなか難しい。そこで今回の講演では、私が担当しているNICU病棟の業務で関わった院内プロトコル変更に伴い生じた臨床・クエスチョンから立案した臨床研究について紹介する。

杏林大学医学部付属病院では、出生時全例でエコリシン<sup>®</sup>点眼液にて細菌性結膜炎の発症予防を行っていた。しかし、エコリシン<sup>®</sup>点眼液販売中止の発表を受け、出生時の抗菌点眼薬投与について代替薬の必要性を医師と協議した。その結果、抗菌点眼薬による細菌性結膜炎の発症予防に関するエビデンスが乏しい点から、出生時に細菌性結膜炎の発症予防目的で抗菌点眼薬は投与しないことにした。出生時の抗菌点眼薬中止後1年が経とうと

したところで、「出生時の抗菌点眼薬は中止して問題はなかったのだろうか」という臨床・クエスチョンが芽生えた。当時、出生時の抗菌点眼薬を調査した際に国内でのデータが乏しかったこともあり、「出生時に抗菌点眼薬を投与していない新生児は、投与していた新生児に比べて細菌性結膜炎の発症数が増加していないか」を統計的に評価できないかと考え、「出生時のエコリシン<sup>®</sup>点眼液投与の有無による細菌性結膜炎発症率を比較し、細菌性結膜炎の発症予防に対する抗菌点眼薬の必要性について検討」する観察研究を行うことにした。

私自身この臨床研究が初めて行った臨床研究であり、研究計画を立てるところ（対象群、調査期間および調査項目の設定が妥当であるか、統計方法など）から躓くことは多かった。また、想定していた結果と異なる結果となったことからどのように考察し、結論に結びつけていくかなども苦慮した点ではある。しかし、多くの人の協力を得て、研究を遂行できその成果を学会発表や論文化することができた。今回の講演が、これから臨床研究を行いたいと考えている方の参考になれば幸いである。

## シンポジウム2

## 薬剤師による小児がん領域におけるエビデンスの創出

歌野 智之

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部

小児がんは年間に約2000人が発症し、成人の年間がん罹患数である約100万人と比較すると、稀な疾患である。小児がんに対する薬物治療は、最も発症頻度の高い白血病をはじめ、多くの疾患において多剤併用化学療法が行われる。また、小児がん領域で使用される薬剤は治療薬である抗がん薬だけでなく、感染予防や嘔気・嘔吐予防等の支持療法として多くの薬剤が使用されるため、薬剤師を含めた医療従事者の薬物治療管理はとても重要である。近年、多くの医薬品が承認され、医療現場で使用可能となる医薬品が増えつつあるが、多くの医薬品が成人を対象としたエビデンスに基づいており、小児患者

におけるエビデンスは十分ではないことがある。特に小児患者においては、医薬品の薬物動態が成人とは異なる場合があり、成人でのエビデンスが小児では適用できない場合があり、さらに、小児期においても年齢や体重などにより薬物動態が変化することがあり、成人で明らかとなったエビデンスに関して、幅広い年齢層の小児患者を対象とした検証が必要である。本セッションでは、小児がん領域における臨床研究に関して、自験例を交えて研究テーマの立案から調査方法、論文作成までにおける過程や経緯を紹介する。

---

シンポジウム3

リアルワールドデータを活用した出生コホート研究

大久保祐輔

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

リアルワールドデータ (RWD) を活用した出生コホート研究の報告は、近年世界的に増加している。RWDは、日常診療から収集された「ビッグデータ」であり、豊富な医療情報を含んでいる。また、従来の出生コホート研究とは異なり、RWDを利用することで研究参加者を募ったり、追跡調査を行う必要がなく、低コストでコホート研究を実施できる。さらに、RWDは他のデータベースとリンケージを実施することで、連結することが可能

な場合もある。一方で、RWDには、研究者が欲しい集団や変数の情報を直接収集できないという欠点も存在する。このようなRWDを用いた出生コホートの利点と欠点を踏まえ、発表者は過去に行ってきたRWDの活用事例や、他国での参考事例を紹介する。具体的には、小児の疾病負荷の分析、診療パターンの変化、周産期薬剤疫学、および医療政策の効果推定について説明する。

## シンポジウム3

## 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）の概要と成果

目澤 秀俊

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)は、環境省が実施している全国10万人の母子を対象とした環境疫学の出生コホート研究である。出生コホート研究は、ある「暴露」が疾患の「発生」に関わるかに興味を持って実施される研究であり、エコチル調査の主たる興味は環境要因、特に化学物質暴露の影響にある。これは、エコチル調査が1997年のマイアミ宣言において、「世界中の子供が環境中の有害物の脅威に直面していることが認識され、小児の環境保健をめぐる問題に対して優先的に取り組む必要があること」が宣言され、それを受けた国内の対応として環境省により実施されたためである。そのため、エコチル調査では日本全国に住む全ての妊婦（一般集団）が対象となった。先行する多くの環境疫学の出生コホート研究では「化学物質暴露を受けやすい地域」での調査が主であり、エコチル調査は一般集団での調査という特殊性がある。このような状況の中、エコチル調査では、化学物質の影響評価を行うために、遺伝的要因、社会的要因、生活要因を同時に測定する必要性を当初より計画しており、様々な評価項目を質問票調査にて収集している。化学物質暴露は、妊娠中から出産後の生体試料から測定され評価されており、これらの

生体試料は長期的にフォローされることで妊娠中の化学物質の長期的な影響評価が可能となる。2024年度より先頭集団が13歳となり、フォローアップ率の高さから18歳までの延長が環境省にて決定した。現在、延長のリクルートと思春期の情報を収集している最中である。

エコチル調査からの成果は、2024年8月現在で400件を超える論文成果として発表されている。これらのデータは主に、妊娠中から4歳までのデータとなっており、今後も4歳以降のデータが固定され、新たな成果発表が期待されている。また、この成果は、食品安全委員会の評価書や診療ガイドラインに引用されている。今後もより社会還元ができるよう質の高い成果発表が望まれている。また、化学物質暴露評価として、血液重金属暴露濃度（鉛、水銀、カドミウム、マンガン、セレン）、妊娠中のタバコ暴露の指標となる尿中コチニン濃度が母親にて評価されている。そのほか、一部の母親参加者を対象に、有機フッ素化合物やフェノール暴露、有機水銀暴露、臍帯血の重金属暴露が測定されている。まだ解析中の成果も多くすべての結果を共有できないが、一部の成果を共有する。

---

シンポジウム3

## 本邦の主な出生コホート研究の概要と成果

小原 拓

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学研究部

胎児期から乳幼児期の環境が生活習慣病等の慢性疾患のリスクと関連していると考えられている (DOHaD 仮説)。欧米においては、出生ゲノムコホート研究の連携基盤が構築されており、各コホートにおいても、大規模化および Multigeneration 化が進められると共に、ゲノム情報を含む Individual Participant Data (IPD) 解析によって、DOHaD 仮説の検証が行われている。本邦にも、数多くの出生コホートが存在し、2019年から AMED-BIRTHDAY 事業として「出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究」が開始され、現在は『出生ゲノムコホート連携に基づく周産期・小児期の各種曝露と小児期の各種疾患との関連に関する研究』として、周産期から小児期の疾患に関する共同研究事業が進んでいる。当初、北海道大学『北海道スタディ (母児約21,000組)』、東北大学『三世代コホート調査 (母児約22,000組)』、東北医科薬科大学『BOSHI 研究 (母児約1,500組)』、千葉大学『C-MACH コホート (母児400組)』、国立成育医療研究センター『成育母子コホート (母児2,000組)』、浜松医科大学『浜松母と子の出生コホート研究 (母児1,000組)』が参加し、

その後、愛媛大学『九州・沖縄母子保健研究 (母子約1,800組)』などが追加され、各コホートにおけるプロフィールおよび既収集情報・試料に関する情報の収集や、Web ページの作成 (<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/jbicc/>)、学会等と連携したセミナーの開催が進んでいる。また、各種疾患のリスク因子・予後に関する各コホート独自の解析と各コホートから得られた結果の統合メタ解析が進められているのと同時に、複数の出生コホートデータを一度に解析する IPD 解析も進められている。本研究事業の最大の課題は、背景・目的・開始時期等の異なる本邦の複数の出生コホートをとりまとめ、連携基盤を構築・維持・更新することである。これまでに、その課題解決のために、各コホートの情報収集、共通項目の洗い出し、同意取得内容の精査、ターゲット疾患の測定方法とその精度の確認、今後の精度管理とデータハーモナイゼーションの効率化、相乗効果の創出等々、研究推進のためのサポート体制の充実が図られてきた。本シンポジウムでは、本 AMED 研究班の出生ゲノムコホート連携に参画している主な出生コホート研究の概要と成果について紹介する。

## シンポジウム4

AMED研究, 厚生労働科学研究, 小児医薬品開発ネットワーク,  
小児治験ネットワークを活用したアカデミアの取り組み

中村 秀文

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 研究開発監理部

小児科領域では欧米に承認が遅れるドラッグラグや欧米で開発された医薬品が国内で開発されないドラッグロスが大きな問題となっている。「経済財政運営と改革の基本方針2023」にも小児用・希少疾病用等の未承認薬の解消に向けた薬事上の措置と承認審査体制の強化等を推進し、ドラッグラグ・ドラッグロスの問題に対応することが明記された。

演者は日本小児科学会・関連学会の関係者と連携して、適応外薬・未承認薬問題解決と小児医薬品開発推進のための様々な取り組みを行ってきた。関連学会は医師主導治験に積極的に取り組み、AMEDレギュラトリーサイエンス研究では、小児医薬品開発推進のための提言が作成された。さらにこのAMED研究班では、子どもに適した小児剤形の検討を進め、小児剤形の国際的な検討コンソーシアムであるEuPFIとの連携も進めている。新生児医薬品開発推進の国際コンソーシアムであるINCにも日本から新生児科医が参加し、検査値や有害事象評価スコア作成、疾患診断・評価の標準化、啓発資料作成等の作業を進めてきた。

厚生労働省が2022年に開催した「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討

会」には小川と中村が参加し、その検討結果を踏まえ様々な施策が実施されている。さらに2022年から厚生労働省の行政推進調査事業として「小児がんおよび小児希少難治性疾患の医薬品の早期実用化を目指した新たな審査基準提言のための研究」が、アカデミア主導で進められている。

日本小児科学会はAMED研究「小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等の研究」を2017年から実施し、小児医薬品開発についてのアドバイス・協力をを行うオールジャパン体制である「小児医薬品開発ネットワーク」を構築した。このネットワークは2020年からは厚生労働省の支援事業として活動を続けており、2024年8月末時点までに先行研究とあわせて32品目の医薬品について企業への開発アドバイスを行ってきた。小児治験の実施インフラである「小児治験ネットワーク」とも密接に連携しており、製薬企業の開発関係者からは概ね良い評価を頂いている。さらに海外ネットワークとの連携も進めつつある。

本シンポジウムではこれら活動を踏まえて、取り組むべき課題とさらなる開発推進に向けての議論を行いたいと期待している。

---

シンポジウム4

## 日本における小児がん医薬品開発の現状と取り組み

小川千登世

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

小児がんの患者数は少なく、種類は多い。特に小児特有のがんでは、その希少性ゆえに医薬品の企業開発が困難であり、ドラッグラグ、ドラッグロスの解消が課題となってきた。欧米では、その対策の1つとして、成人の医薬品開発時に小児用医薬品の開発計画策定を義務付ける等の取組みが行われている。我が国においてもこれまでに、特定用途医薬品指定制度の創設、再審査期間の延長等の対応により、小児用医薬品の開発環境の整備がなされてきたが、小児特有のがんに対する開発の活性化にはつながってこなかった。海外承認薬、また、海外でも承認されていない標準治療薬等を、承認・保険適用下で使用、治験等の臨床試験参加で使用、さらには一定のエビデンスのある医薬品を個々の患者の要望に基づき迅速な審査の下で使用を可能とすることなどが患者・家族から要望されてきた。

これらを受け、アカデミアでは当面の薬剤アクセスの一助として、複数の薬剤をあらかじめ準備して行う患者申出療養の臨床試験（NCCH2220：PARTNER試験）を開始した。製薬企業の協力の下、がんゲノム情報管理センター（C-CAT）データベース内に登録されたがん遺伝子パネル検査結果で小児がん推奨された回数が多い

薬剤を中心に準備をしている。行政ではこれまでの取り組みに加え、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」における検討が行われた。この結果を踏まえ、成人用の医薬品の開発時に小児用の開発計画を策定することが努力義務とされ、その際にはPMDAに新たに設置された「小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センター」にて開発計画の確認を受けられる仕組み、および相談手数料の補助も導入された。PMDAの確認を受けた開発計画に基づき開発を進めた結果、小児の適応が承認された場合には、薬価収載時、薬価改定時及び市場拡大再算定適応時における小児加算率をより高く評価するなどの整備もなされた。また、「小児がんおよび小児希少難治性疾患の医薬品の早期実用化を目指した新たな審査基準提言のための研究」班における検討も行われている。さらに、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」では、国主導の開発要請スキームも新設されるなど、開発促進への新しい動きが始まっている。

多くの新しい施策により、小児がん・希少疾病等に対する医薬品開発が加速することを期待する。

## シンポジウム4

製薬企業の立場から  
～小児医薬品開発への取り組み～

坂口 佐知

日本イーライリリー

日本イーライリリーでは、世界同時開発の戦略のもと、2011年以降グローバルポートフォリオの100%カバーを維持しています。この戦略の一環として、小児患者さんにも革新的な医薬品を届けたいという思いのもと、2016年からは小児においてもすべての国際共同治験に参画することを目指してきました。2018年には小児医薬品開発のためのアドバイザーハブを社内に設立し、米国本社の小児開発チームと密接に連携しながら、各プロジェクトの進行を支援する体制を構築しています。本年、2つの小児適応症が承認され、現在も自己免疫疾患、オンコロジー、神経疼痛領域において多数の国際共同治験が進行中です。小児医薬品開発は製薬企業にとって容易な挑戦ではありません。治験実施における様々な課題の克服だけでなく、小児向けの新たな用量や内服用剤

の開発と製造ラインの確立、承認後の製造販売後調査、安定した製剤供給や安全管理の継続など、多面的かつ長期間にわたる対応と責任が求められるからです。2024年度の薬価制度改革は、私たちのように小児医薬品開発に挑戦している企業、またこれから挑戦しようとする企業にとって、大きな後押しになるものでした。小児加算における新しい対応や、同時開発に対する取り組みがより高く評価される改正が行われたことにより、実際に、社内でも小児開発を強化するための議論がより活発になったことを実感しています。本講演では、私たちの小児医薬品開発への取り組みと、その中で直面する課題について紹介し、製薬企業の立場から見た小児医薬品開発の現状と今後の展望について、皆様と共に考察していきたいと思います。

---

シンポジウム4

## 小児用医薬品の開発に資するための薬事規制上の取り組み

浦 克彰

厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課・次世代ワクチン等審査推進室

近年、希少疾病や難病、小児用を中心に、医療上必要な医薬品の国内開発が進まない「ドラッグ・ロス」の拡大が指摘されている。

その原因については国内の創薬力や市場性を含めて様々な課題が指摘されているが、このうち薬事規制上の課題に対応するため、厚生労働省では、令和5年7月から「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」([https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku\\_128701\\_00006.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701_00006.html))を開催し、令和6年4月に報告書を取りまとめた。

検討会では、希少疾病用医薬品の指定のあり方、小児

用医薬品の開発促進のための方策、日本人データの必要性等について、テーマを変えながら毎月精力的に議論を行った。小児用医薬品については、①成人用の開発時に、企業に小児用医薬品の開発計画の策定を促し、PMDAが確認する仕組みの導入や、②モデリング&シミュレーション(M&S)や海外データを活用することなどの方針がとりまとめられ、その後関連通知の発出等を行った。

当日は、検討会の概要やその結果に基づく取り組みを中心に、小児用医薬品の開発に資する薬事規制上の対応について紹介する。

## シンポジウム5

## 小児科領域における抗微生物薬TDMの実態

中野 孝介

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター多施設連携部門

小児科領域において、「子供は小さな大人ではない」と表現されるように、小児の生体機能は発達途上にあり、薬物感受性や薬物体内動態は成長に伴い変化します。このため、小児における薬物療法は成人のそれとは異なり、複雑さを伴います。特に、治療薬物モニタリング(TDM)を実施する際には、慎重な対応が求められます。小児科領域におけるTDMに関する実態を包括的に把握することは、小児に対する薬物治療の最適化に貢献するものと考えられますが、TDMの実施が推奨される医薬品について、その実態を網羅的に調査した報告は限られています。近年、RWD(リアルワールドデータ)と呼ばれる医療情報データベースは、医療の諸問題解決や改善に貢献できるデータソースとして期待されており、薬剤疫学研究などで広く活用されています。小児科領域におけるTDMに関する実態調査の方法として、RWDの活用が1つの有力な選択肢となりうると考えています。国立成育医療研究センターでは、平成24(2012)年度より厚生労働省の補助事業「小児と薬情報収集ネットワーク整備事業」を通じて、小児医療情報収集システムを構築してきました。このシステムは、全国の小児医療機関

から問診情報や診療情報を収集し、医療情報データベースを運用しています。令和6(2024)年8月末時点で、このデータベースには100万人を超える医療情報が集積されています。さらに、平成29(2017)年度からは「小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業」が開始され、このシステムを用いて収集された医療情報の利活用が進められています。これにより、小児科領域における未承認薬や適応外使用薬の実態や安全性に関する解析情報が提供され、小児医薬品の安全対策の向上や開発推進に貢献しています。今回、小児医療情報収集システムの医療情報データベースから、TDMの実施が推奨される抗微生物薬に関するデータを抽出し、小児科領域における抗微生物薬TDMの実態に関する調査を行いました。本シンポジウムでは、この小児医療情報収集システムの概要紹介に加え、小児科領域における抗微生物薬TDMの実態調査の結果を提示します。また、RWDの利活用の展望や課題について共有し、「PK/PDを武器に細菌と戦う」場面におけるRWD利活用の位置づけや可能性について議論したいと考えています。

シンポジウム5

抗菌薬のPK/PD・TDMの基本とUp to date

木村 利美

順天堂大学医学部附属順天堂医院 薬剤部

抗菌薬に対する耐性は世界的な問題であり、我が国においても、薬剤耐性 (AMR: antimicrobial resistant) 対策アクションプランが策定され、不適切な抗菌薬の使用は耐性菌を発生・蔓延させる原因となるため、抗菌薬適正使用支援 (AS: antimicrobial stewardship) の取り組みが重要とされている。抗菌薬の効果を最大限に引き出し、耐性化・副作用を防止する上でPK/PD理論並びにTDMは不可欠であり、日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会は2012年、2016年、2022年に抗菌薬TDMガイドラインを策定し、ASに努めてきた。本シンポジウムではPK/PD理論、TDMについて概説、Up dateする。薬物投与後のPK/PDは生体反応性を評価することが一般的であるが、抗菌薬領域では、細菌への作用が二次的に臨床効果に反映し、細菌に対する抗菌薬の感受性/最小発育阻止濃度 (MIC: minimum inhibitory concentration) がPK/PDパラメータとして利用されている点特徴的である。現在臨床で汎用されているPK/PDパラメータは①投与間隔に占め

るMIC以上の血中濃度を示す時間の割合 (TAM: time above MIC), ②CpeakとMICとの比 (Cpeak/MIC: ratio of peak concentration to MIC), ③AUCとMICとの比 (AUC/MIC: ratio of total AUC to MIC) である。 $\beta$ ラクタム系はTAM, アミノグリコシド系・キノロン系はCpeak/MIC, グリコペプチド系はAUC/MIC, リポペプチド系のダプトマイシンはAUC/MICが抗菌薬特性を表す主な指標として知られている。これらの中で診療報酬が算定できるTDMの対象抗菌薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系薬、ボリコナゾールである。これまでバンコマイシンはACU/MICのサロゲートマーカーとしてトラフ濃度 (投与直前値) をモニタリングの指標としてきたが、近年はAUCをベースにした投与設計が推奨されている。またAUCの算出には頻回採血が必要とされるが、1~2点でもAUCが算出可能なベイズ推定が臨床的に有用であり、日本化学療法学会はベイズ推定アプリケーションを開発し提供している。

## シンポジウム5

## 小児におけるバンコマイシンAUC-guided dosingのポイント

尾田 一貴

熊本大学病院 薬剤部・感染制御部

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療薬であるバンコマイシンは、濃度依存性の殺菌作用および腎毒性を示すことから、治療薬物モニタリング（TDM）が求められる。従来、TDMの指標はトラフ値が採用されていたが、2000年代に下気道感染に対するTDMの指標は血中濃度-時間曲線下面積（AUC）であることが示された。2010年代後半になり、成人においてAUCを指標とする投与設計（= AUC-guided dosing）による腎障害リスク軽減効果が証明され、TDMガイドラインにも採用される形で普及していった。小児においてはAUCを推定する手段が限られているために、本邦のTDMガイドラインでの推奨は見送られたものの、今後の評価が期待されている。

AUCの推定については統計学的手法であるベイズ推定が普及している。ベイズ推定は事前情報と観測データを組み合わせることで、事後確率を推定する手法であり、バンコマイシンのAUC-guided dosingでいえば事前情報が母集団薬物動態（popPK）モデル、観測データが血中

濃度測定実測値、そして事後確率が患者個別の薬物動態パラメータ値にそれぞれ該当する。特に、AUCを推定する伝統的手法である台形法は、血中濃度測定値を多数必要とすることに対し、ベイズ推定によるAUC-guided dosingでは事前情報であるpopPKモデルを効率よく扱うことで、血中濃度測定値が1-2点で済む利点がある。ベイズ推定では事前情報の精度が高いことが求められるため、popPKモデルを適切に整備することが望ましい。

本邦におけるAUC-guided dosingを普及させるために、日本化学療法学会では血中濃度測定値を基にAUCを推定するためのWebアプリケーション「PAT（= Practical AUC-guided TDM）」を2021年4月に一般無料公開した。さらに2022年12月には小児のpopPKモデルを登録し、小児におけるAUC-guided dosingの下地を整えた。本講演では、小児のバンコマイシンAUC-guided dosingにおけるPAT活用のポイントや、本邦の小児バンコマイシン母集団薬物動態モデルの整備の状況等について報告する。

---

シンポジウム5

## 小児抗微生物薬PK/PD研究の現状と未来

庄司 健介

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部感染症科

小児には発育・発達の要素があり、その薬物動態は成人に比べて複雑である。しかしながら、小児では体格が小さく採血が技術的に難しい、採血量の安全域が狭い、痛みを伴う採血を研究目的で実施することに対して保護者の心理的ハードルが高い、などの理由から薬物動態に関するデータが限られているのが現状である。一方で、小児においても固形臓器・造血幹細胞移植や、血液透析、ECMOなどの体外循環なども盛んに実施されるようになってきており、通常の薬物動態を示さない患者や、重篤な感染症を起こしやすい患者が増えている。このような患者に適切な抗微生物薬投与を行うためには、やはり小児抗微生物薬の薬物動態研究をより活発に行っていく必要がある。例えば、少ない採血量でも血中濃度測定が可能な測定系の開発や、1患者あたりの採血点は少なくとも、複数患者のデータを集団として解析する母集団薬物動態解析の活用などが、この問題を解決する

一助となりうると考えられる。また、臨床面において、Therapeutic drug monitoring (TDM) の実施は、治療域の濃度と副作用が出る濃度の幅 (Therapeutic window) が狭いグリコペプチド系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、ポリコナゾールなどに限られているのが現状である。しかしながら、成人の正解では、βラクタム系抗菌薬など、これまで安全域が広いためTDMは不要と考えられていた抗微生物薬についても、TDMを実施することが重症感染症患者の予後を改善するという報告が増えてきており、海外のガイドラインではその実施を推奨するものも出始めている。今後は小児においてもβラクタム系抗菌薬など、通常のTDM対象ではない薬剤のTDMが有用なのかについても研究を実施していく必要がある。本シンポジウムでは、本邦における小児抗微生物薬PK/PD研究の現状についてをまとめ、今後の方向性について議論をするきっかけとしたい。

## ランチオンセミナー1

## 子どもの服薬の現状と服薬支援

原田 香奈

東邦大学医療センター大森病院

医療を受ける子どもや家族が抱える精神的な負担を軽減して、子どもが主体的に医療体験に取り組めるようにと、チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）は、子どもとその家族への心理社会的支援を担っている。入院する子どもたちと一緒に話をしたり遊んだりしながら日々接しているが、服薬をする時間帯になると、子どもの嫌がる声が聞こえたり、飲みたくないと言っている声を見聞きする。せっかくの食事中や食後の時間が、薬を飲むことに格闘する時間になったり、泣いて嫌がったりしている子どもたちの言動が今も昔も変わらないのが小児医療現場でもある。長年多くの子どもたちの服薬状況を見聞きし、服薬が困難な子どもへの支援を行ってきたが、実際に見聞きする子どもたちの服薬に対する思いと嫌がる理由は何も変わっていないことが多いと感じている。苦い、不味い、大きすぎる、だから飲めないんだという子どもたちの素直な言葉と反応に、飲ませる看護側にとってもどうにかならないものかため息をつきたくなることがしばしばである。それでも、処方された薬を子どもに飲んでもらえなければ、その効果もなく症状も改善しないため、親も看護師も必死に子どもに薬を飲ませようとするのである。一方で、子どもたちの嗜好と傾向

は、その世代に応じた変化として様々な場面で見受けられる。例えば、現代の子どもたちの服薬の味の好みや飲み方は、5年前、10年前の子どもたちとも異なっている。子どもたちの好きなお菓子売り場の傾向を見れば、今はどのようなものや味が人気で何が好まれているかもよくわかるだろう。服薬支援の方法も、服用補助ゼリーが利用できるようになり、服薬のさせ方も変わってきた。オブラートや食べ物に混ぜたり隠したりして子どもに薬を飲ませる方法から、服薬補助ゼリーを使って、その1口分だけは薬が入っていると認識して、薬の嫌な苦みをカバーしながら服薬を補助するという方法が増えたのである。これにより、親が子どもを騙したり、薬を隠したりするのではなく、子どもも自分の病気や症状を改善させるためだと服薬してみようとするのである。小児製剤の改善や改良が進み、子どもたちにとって苦痛なく服薬できるようになることが一番であるが、服薬支援の方法として、服薬補助ゼリーのような服薬を容易にさせる手段が増えることは、子どもたちの服薬の大変さや、親や医療現場の苦勞と困難感を軽減することにつながっている。

---

ランチョンセミナー2

## 小児在宅医療から見える小児における薬局や薬剤師の地域連携の姿とは

中村 知夫

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

少子化が進む中で、医療的ケア児と呼ばれる基礎疾患に加えて、生命・健康の維持と生活のために、様々な医療的ケアを必要としているこどもが増えている。また、Children and youth with special health care needs (CYSHCN)、Children with medical complexity (CMC)といわれる慢性的な身体的、発達の、行動的、感情的な状態を発症するリスクが高く、通常のこどもが必要とする種類または量を超える健康および関連サービスを必要とするこどもや青少年も増えてきており、彼らの地域を基盤とした生活を生涯支えるための医療的・社会的支援の構築が求められている。

乳幼児・小児では、かかりつけ薬剤師指導料、乳幼児服薬指導加算の算定率が高く、小児においても、薬局や薬剤師が専門性を発揮しながら、地域包括ケアを担う一員として活躍することが望まれている。薬局を起点とする医療情報の連携や、高度な専門性に基づく薬剤師サービスの提供を目的として、地域連携薬局、専門医療機関連携薬局の認定がなされており、今後、がんだけでなく小児医療にも専門区分を広げる方針が示されている。また、小児においては、すでに小児薬物療法認定薬剤師や、

妊婦授乳婦薬物療法認定薬剤師制度など専門性を意識した資格制度もあり、専門性の高い小児医療において薬業連携が進むと同時に、患者が適切な薬局を選択できることが期待されている。

小児においても、高額な在宅バイオ製剤を用いた在宅治療が進んできており、病気・病態の正しい理解をしながら安全で確実な在宅治療を行うシステムの構築も急務となっている。薬局や薬剤師が、ますます多くなる日常業務をこなしながら、薬剤師の小児に関する専門性を高めてゆくことは容易ではない。成人に比べ患者数が少ない、希少疾患も多い、地域差が大きい小児において、「高度薬学管理機能」の実現には、小児専門医療機関との理解しやすい情報交換システム、治療薬や個別症例などに関する継続的な勉強会・研修会の共同開催などが必要である。さらに、ポリファーマシーとなりやすい、病態及び年齢の変化を考慮することが必要な医療的ケア児等の投薬に専門性の高い薬局や薬剤師が介入し、投薬内容を簡素化することで家族の暮らしを楽にできる可能性もあり、このことは災害対策の面からも非常に重要である。

## 小児循環器治療薬の課題と対策

三浦 大

地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター

小児用の薬剤には、適応外使用が多い、エビデンスが乏しい、適切な剤型が少ない、アドヒアランスが難しい、薬物動態や副作用の情報が十分でない、製薬企業へのインセンティブが乏しいなどの諸問題がある。適応外使用の解決には小児治験を行うべきであるが、製剤開発の労力、非採算性、寡少な症例数、同意取得が困難、医師が繁忙といった障壁により、実施には困難をとまなう。

日本小児循環器学会（以下、本学会）では、臨床試験委員会を中心に、2015年から治験促進活動に取り組んできた。本学会が企業と契約を締結し、プロジェクトチームが治験の各段階をサポートする。その項目は、1) 治験前：計画の立案、対象患者数の調査、参加施設の選定、当局との面談の陪席、2) 治験中：会議の開催、学会員への情報提供、候補患者の紹介、3) 治験後：承認に向けた支援、報告書・論文の作成、製造販売後調査などである。

現在までに、7つの医薬品と3つの手術関連素材の治験に関して企業と契約を締結した。そのうち、ランジオロール、リバーロキサバン、サクビトリルバルサルタン、合成心血管パッチの4品目が小児適用を取得した。これまでの経験から、小児治験が奏効するためには、成人の

保険適用の承認前または直後の開始、現実的な試験デザイン、最低限の侵襲が重要と考えられる。このためには、治験の計画段階から学会が積極的に関与することが望ましい。

治験以外の本学会の活動として、プロプラノロールとジゴキシンの対策も紹介する。いずれの薬剤も、小児循環器疾患に対する保険適用があり、古くから使用されてきた。プロプラノロールは、右心室流出路狭窄による低酸素発作、期外収縮、心房細動などの効能を有し、ガイドラインにおいて、小児のQT延長症候群および肥大型心筋症の第1選択薬とされている。しかし、剤型は錠剤のみで約80%は粉碎で処方されており、小児用製剤の開発可能性について企業と協議を行っている。ジゴキシンは、心不全にも頻拍性不整脈にも有効な薬剤であるが採算性が低い。本学会から厚生労働省に対し継続供給に関する要望書を出し、薬価が見直された。

小児の薬剤の課題を解決し、患者・家族に安全かつ有効な薬剤を届けるためには、産官学の連携を強化する必要がある。治験促進活動など本学会の取り組みが、他の小児関連学会の参考になれば幸いである。

## プレナリーセッション

# 4種混合ワクチン及びHibワクチンから5種混合ワクチンへの切り替えに関する互換性研究

田中 敏博<sup>1)</sup>, 坂田 葉子<sup>2)</sup>, 瀧本 朋子<sup>3)</sup>,  
西田 大祐<sup>4)</sup>, 原 拓磨<sup>5)</sup>

1) 静岡厚生病院 小児科, 2) 丘のうえこどもクリニック,  
3) たきもこどもクリニック, 4) にしだこどもクリニック,  
5) はらこどもクリニック

### 背景

5種混合ワクチン（ゴービック水性懸濁注シリンジ、以下5混）は、2024年4月に定期接種に組み入れられたが、前年度までに既存の4種混合ワクチン（以下4混）及びHibワクチン（以下Hib）で初回免疫の3回の接種を受けた乳幼児は一定数存在する。初回接種と同じワクチンで追加接種を行うことが原則であるが、ワクチンの院内採用や流通状況により同一ワクチンでの接種が困難で、やむを得ず接種スケジュールの途中から5混に切り替えて接種せざるを得ない場合もあると想定される。そこで、4混とHibから5混への切り替えに関する、特にHibの成分に関する互換性データの取得は有用であると考えられる。

### 目的

初回免疫として既存の4混+Hibを3回接種済みの乳幼児において、追加免疫として5混を接種した場合の免疫原性 [Hib (PRP) 抗体価] 及び安全性を、4混とHibを同時接種した場合と比較し、両者の互換性を確認する。

### 方法

対象は、4混とHibを3回接種済みの生後10か月以上60か月未満の乳幼児。5混を接種するグループ（5混群）は、ゴービック水性懸濁注シリンジ0.5 mLを上腕の皮下又は筋肉内に接種する。4混とHibワクチンを同時接

種するグループ（4混+Hib群）は、テトラビック皮下注シリンジ0.5 mL及びアクトヒブ<sup>®</sup>1回分をそれぞれ別々の上腕の皮下に接種する。また、両群とも接種当日の接種前と接種4～6週間後に採血を行う。得られた血清を用いて接種後のPRPに対する抗体保有状況と、接種後の有害事象の発生状況を、両群間で比較する。本研究は、特定非営利活動法人MINS治験審査委員会の審査を受けて承認され、一般財団法人阪大微生物病研究会の助成により、多機関共同、観察研究として実施する。

### 結果

2024年5月7日より症例の組み入れを開始し、7月13日までに44例（5混群21例、4混+Hib群23例）を登録し、接種を行った。なお、接種当日、両群とも当該ワクチン以外の種類のワクチンの同時接種はなかった。現時点で特記すべき有害事象の発生は認められていない。学術集会において、本研究の解析の結果を報告する予定である。

### 結論

5混の導入に際して、定期接種を4混とHibで開始した児における5混への切り替えは一時的な事案ではあるが、有効性と安全性を可能な範囲で確認し、被接種者の安心感につなげていく。

## 一般演題（口頭）

カニューレ抜去を目指して  
～患児家族へのサポート～信安 恵見<sup>1)</sup>, 雨宮 薫<sup>2)</sup>, 古川 真弓<sup>2)</sup>,  
庄籠 綾子<sup>1)</sup>, 浅田 美子<sup>3)</sup>, 野中 明人<sup>3)</sup>

- 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・目的

両側性声帯麻痺のため気管切開し、気管カニューレを使用している10歳未満男児の在宅支援に関わったため、介入方法について報告する。感染症予防のためモンテルカスト細粒4 mg、カルボシステインDs50%、ブロムヘキシン錠4 mg（粉砕）を定時薬としているが、母親が注意欠如多動症（ADHD）のため、薬の管理ができず服薬アドヒアランスが悪かった。在宅医師より居宅療養薬剤管理の依頼があり、当社が在宅訪問に入るようになった。当初は処方が出てからの配薬であったため2ヵ月に1～2回の訪問で服薬管理ができておらず、頻回に感染症に罹患していた。患児の成長に伴い、気管カニューレ抜去を目指す治療方針になり、服薬管理、感染症時の対応方法などを医師と再度検討した。薬剤師が2週間に1回訪問し、薬剤管理の見直し、また、母親のADHDの治療を進め、自宅の環境を整えることになった。

## 介入の具体的方法

①在宅クリニック医師の訪問に同行。②医師、母親とともに今後の治療方針について検討。医療従事者の指示に統一性がないことが母親の混乱を招くため、治療の方向性を統一する。③服薬カレンダーや整理BOXを使用し、母親が継続的にできる薬の管理方法を検討。④母親のADHD治療のための心療内科への継続的通院を促し、

母親の薬剤を管理。⑤母親の疾患に対して自立支援医療を利用し、訪問看護師が定期的に入るよう精神科訪問看護事業所と連携をとる。

## 結果

自宅の環境を整えることにより患児の服薬アドヒアランスが上がったことで、感染症罹患が減り、気管カニューレを抜去することができた。最終的には医療従事者の在宅訪問から1年9ヵ月で外来に移行することができた。母親は安定してADHDの治療が継続できるようになった。今回の症例で、患児の服用アドヒアランスを向上させるため、介護する母親の疾患を理解しながら自宅の環境の整備が重要であることが証明された。

## 考察

医療的ケア児の在宅では、患児の状況のみではなく、保護者を中心とした介護者の環境整備が重要であると考ええる。特に母親が介護の中心となるケースが多く、1人で問題を抱えてしまい、孤立してしまう場合がある。医療的ケア児を抱える家族は患児に注視しがちであるが、母親を中心とした介護する者のケアも必要であり、関わる医療従事者の多岐にわたるサポートが必要であると考ええる。

一般演題 (口頭)

## 咳に対するセルフメディケーションを薬剤師はどの程度指導しているか： 横断研究

桜田 尚季

株式会社なの花北海道 なの花薬局美しが丘店

### 背景・目的

現在、我が国では鎮咳薬をはじめとする医薬品が出荷調整により入手しづらい状況にある。それにより、鎮咳薬を別成分への変更や処方日数の減少、場合によっては鎮咳薬の処方を控えざるを得ない状況も散見される。その状況に対して、薬剤師はどのような対応をしているか、また、患児及びその家族に咳に対するセルフメディケーションについてどの程度指導しているかはわかっていない。そこで、薬剤師におけるセルフメディケーションの実施有無及びその内容について調査した。

### 方法

弊社所属の薬剤師550名を対象に2024年5月13日～31日にweb質問紙調査を実施。調査項目は、薬局で応需する咳処方割合、小児患者の処方応需有無、小児患者における鎮咳薬応需時の対応について、小児患者における非薬物療法の指導有無、非薬物療法の指導内容とした。

### 結果

回収割合は50.7% (n=279)。門前に小児科がある店舗に所属している薬剤師は27.6%、普段の業務で小児患者の処方箋を24.0%の薬剤師が1日1枚以上応需していると回答した。小児患者において鎮咳薬を応需した際に、

処方変更等の提案をしなくても概ね調剤できている薬剤師は41.2%であったが、33.7%の薬剤師は他剤への変更・処方日数を減らす提案・他薬局への促しを行っているとは回答した。小児患者における咳に対して、8.2%の薬剤師が非薬物療法を指導しており、その内容として、部屋の加湿が91.3%、飲み物を飲む事が60.9%、飴をなめる事が26.1%であった(複数回答)。非薬物療法の指導有無については、小児患者の応需有無や小児咳処方の応需状況とは有意な関連は見られなかった。

### 考察

全体の半数が1日1枚以上小児患者の処方箋を応需している中で、3割の薬剤師は処方箋通りに調剤する事が難しく、様々な対応を余儀なくされている可能性が示唆された。その中で、非薬物療法の指導については小児患者の応需有無や小児咳処方の応需状況には依存せず、各薬剤師の判断のもとで指導されている可能性が考えられる。また、指導内容については環境整備が大多数を占めており、食べ物や飲み物の摂取への指導については半数程度行われている事が示唆されたが、子どもの摂食状況が大きく関わる事が1因として考えられる。今後は、患児及びその家族を調査対象として実際のセルフメディケーション状況を調査していきたい。

## 一般演題 (口頭)

## ゼリー剤による苦味マスキング効果の小児による評価

三田村しのぶ<sup>1)</sup>, 岩崎 由芽<sup>1)</sup>, 奥田 昂甫<sup>1)</sup>, 富澤 百花<sup>1)</sup>, 樋野 陽菜<sup>1)</sup>,  
 首藤 誠<sup>1)</sup>, 高田 雅弘<sup>1)</sup>, 小松 絵美<sup>2)</sup>, 安富 暉浩<sup>2)</sup>, 小林 政彦<sup>2)</sup>,  
 大部 聡<sup>3)</sup>, 藤野 寿典<sup>3)</sup>, 垣野由佳理<sup>4)</sup>, 菱川 慶裕<sup>4)</sup>, 山下 伸二<sup>5)</sup>

1) 摂南大学 薬学部 医療薬学研究室, 2) 日本赤十字社大阪赤十字病院 薬剤部,  
 3) 日本赤十字社大阪赤十字病院 小児科, 4) 大蔵製薬株式会社 研究開発部,  
 5) 立命館大学 総合科学技術研究機構

## 目的

小児の薬物治療において、嚥下性や用量調節の観点からシロップ剤、散剤が多く用いられているが、医薬品によっては味や色、におい、口に入れたときのざらつきなどが原因で、服薬コンプライアンスが著しく低下する場合がある。苦味抑制などの工夫が施された製剤の開発や、苦みを防ぐために服薬補助ゼリーを用いるなど様々な工夫がされているが、小児の嗜好は様々であり、それでもなお服薬困難を訴える小児は多い。我々は、これまでの研究で、散剤の用量調節性は保持したまま、苦味を防ぐ方法として散剤（ST配合錠の粉碎物）のゼリー化を実現した。今回、その苦味抑制の効果について、小児が従来服用していた方法とゼリー剤を用いた方法で、小児ボランティアによる官能試験により比較評価を行った。

## 方法

日本赤十字社大阪赤十字病院小児科病棟に入院し、ST配合剤（ダイフェン<sup>®</sup>配合錠/配合顆粒あるいはバクタ<sup>®</sup>配合錠/配合顆粒）を服用した経験のある患児7人（男性3人、女性4人、年齢中央値6.0歳（範囲3-13歳））を対象に官能試験を実施した。ST配合錠（ダイフェン<sup>®</sup>配合錠）0.25錠の粉碎物を含んでいるゼリー剤（ゼリー試料）、患児が最も楽だったとする服用方法で同用量の4分割した錠剤もしくは錠剤粉碎物（コントロール試料）、

の順で試料を口に含み、苦味の程度をVAS（0-10）により評価した。

## 結果

コントロール試料は、5人が錠剤粉碎物に対し水、ジュース、ジャム等を混合し服用する方法（散剤群）、2人が錠剤に対し水、ジュースで服用する方法（錠剤群）であった。散剤群では、VASの中央値はコントロール試料7.7（IQR：2.6-10）、ゼリー試料1.1（IQR：0-7.6）であった。その5人のうち1人はコントロール試料7.7であるのに対し、ゼリー試料10.0であったが、4人はコントロール試料と比較してゼリー試料のVASが低い結果であった。錠剤群におけるVASの中央値は、コントロール試料0.00、ゼリー試料4.85であった。

## 考察

服用方法のより良い選択肢に繋がる剤形開発や服用の工夫の提案は重要である。今回の結果から、全ての小児において、ゼリー剤は苦味を完全に抑制できるものではないが、散剤と比較して苦味を抑える傾向があることが示された。ST配合錠を粉碎してゼリー化する方法は、薬の苦味を抑制して、患児が楽に服用できる1つの手段となり得ると考えられる。

一般演題 (口頭)

## 酢酸亜鉛水和物服用中の小児患者における低銅血症の リスク因子に関する検討

村上 百花, 詫間 梨恵, 丹沢 彩乃, 齊藤 順平, 青柳 薫,  
堀内 萌衣, 先崎 希恵, 栗原 陽介, 赤羽 三貴

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部

### 背景・目的

酢酸亜鉛水和物は、低亜鉛血症治療薬として広く使用されているが、服用により銅の腸管吸収が障害され、低銅血症を生じる可能性がある。低銅血症は貧血や白血球減少、神経症状を引き起こすことがあるが、本邦において銅欠乏症に対する有効な治療薬は存在しない。本研究では、小児における酢酸亜鉛投与と低銅血症の関連や、その他のリスク因子に関して検討した。

### 方法

2014年5月～2024年4月に当院で酢酸亜鉛が処方された15歳未満の患者を対象とし、診療録より後方視的に抽出した。ウィルソン病の患者、酢酸亜鉛投与開始前より血清銅値が基準値未満である患者は除外した。調査期間内に血清銅値が基準値下限 (68  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) 未満に低下した群と非低下群に分け、酢酸亜鉛の最大投与量 (mg/kg/日) や血清亜鉛値、患者背景について比較した。

### 結果

対象患者125名の年齢の中央値 (範囲) は4 (0-14) 歳であり、男児は76名 (61%)、銅低下例は24名 (19%) であった。酢酸亜鉛の投与量 (中央値) は低下群: 1.86 (0.57-5.96)、非低下群: 1.26 (0.36-5.72) mg/kg/日であり、

低下群の投与量が有意に高かった ( $p=0.042$ )。非低下群と比較して低下群では血清アルブミン、総蛋白が有意に低かった (ともに  $p<0.001$ )。血清亜鉛値 (中央値) は低下群: 105 (53-201)、非低下群: 91 (36-206)  $\mu\text{g}/\text{dL}$  であり有意な差はなかった。年齢、性別、血清クレアチニン、CRP、血清鉄についても有意差を認めなかった。酢酸亜鉛の投与量が1.7 mg/kg/日を超えると低下例の割合に有意差が見られ、1.7 mg/kg/日以上患者では低下例が30% (14/46名)、1.7 mg/kg/日未満患者では13% (10/79名) であった ( $p=0.028$ )。

### 考察

本研究では酢酸亜鉛服用中の小児患者の19%に低銅血症が見られ、酢酸亜鉛の投与量が1.7 mg/kg/日を超える場合では低銅血症のリスクが増加していた。血清亜鉛値は銅低下群と非低下群で有意な差はなく、血清亜鉛値に関わらず低銅血症を引き起こす可能性があると考えられた。銅低下群では血清アルブミン値が有意に低く、銅の吸収過程においてアルブミンとの結合が必要であることが関与しているものと考えられる。酢酸亜鉛服用の際は、漫然とした長期服用を避け、定期的な血清亜鉛と血清銅の測定のもとでの用量調整が必要である。

## 一般演題 (口頭)

## 免疫グロブリン療法施行後にB型肝炎ウイルスマーカーの偽陽性が判明した川崎病男児

富塚 稚菜<sup>1)</sup>, 渡邊亜矢子<sup>1,2)</sup>, 櫻井 康亮<sup>1,2)</sup>, 伊波 樹<sup>1,2)</sup>, 柏原 由佳<sup>1,2)</sup>,  
山本 和也<sup>3)</sup>, 唐渡 諒<sup>3)</sup>, 阿部 祥英<sup>3)</sup>, 百 賢二<sup>1,4)</sup>

1) 昭和大学 薬学部 病院薬剤学講座, 2) 昭和大学江東豊洲病院 薬剤部,  
3) 昭和大学江東豊洲病院こどもセンター, 4) 昭和大学 統括薬剤部

**背景**

川崎病の治療は免疫グロブリン静注療法 (IVIG) とアスピリンの投与が第一選択である。IVIG 不応例に対する追加治療の選択肢の1つに生物学的製剤のインフリキシマブ (IFX) があるが、生物学的製剤はB型肝炎ウイルス (HBV) 感染者および既感染者においてHBV再活性化のリスクがあり、注意が必要である。今回、IVIG後にHBVマーカー検査でHBc抗体が偽陽性になった川崎病症例を経験したので報告する。

**症例**

5歳の男児。B型肝炎ワクチンの定期接種は完了している。4歳時に川崎病の既往あり、母にも川崎病の既往がある。川崎病の6つの主要症状を認め、再発川崎病の診断で発症3日目に当院に入院した。小林スコアが2点 (治療開始病日) であり、IVIGとアスピリンで治療を開始した。発症5日目、症状の改善が認められず、2回目のIVIGを行った。また、次の治療選択としてIFXの投与を行うことを想定し、HBVマーカーを検査したところ、HBs抗原陰性、HBs抗体/HBc抗体陽性であった。患児の既往歴を勘案し、抗体の陽性反応はIVIGによる偽陽性と考えられた。IVIG前の残血清を用いた再検査では、患児はHBc抗体陰性であることが確認された。また、使用した免疫グロブリン製剤においてHBs抗体/

HBc抗体が含有されていることを製薬会社に確認した。発症7日目には川崎病急性期症状も改善され、IFXの投与を要さずに発症17日目に退院した。

**考察**

本症例は、IFXの投与が考慮された川崎病治療の際に、HBc抗体が偽陽性と判断された1例である。生物学的製剤をはじめとする免疫抑制剤による追加治療を行う際、B型肝炎ウイルス再活性化に注意しなければならず、HBVマーカーの評価を適切に行う必要がある。HBc抗体はB型肝炎を経過した患者で陽性になるが、IVIG後のほぼ全例においてHBc抗体の偽陽性が認められ、個人差は大きいものの陰性化におおよそ4ヵ月要することが報告されている。本症例の場合、母はHBVキャリアではなく、本児のHBV既往感染も当てはまらないため、HBc抗体偽陽性の判断に至った。

**結語**

川崎病に対するIFXの追加治療前のHBVマーカー検査においてIVIGの投与によってHBc抗体が偽陽性を呈することがある。その後の治療に影響を及ぼす可能性があるため、適切な評価にはIVIG前の血清を用いるのが望ましい。

一般演題 (口頭)

## 高血圧合併妊娠におけるアムロジピン内服による 母児への影響についての検討

中山 絢愛<sup>1)</sup>, 三戸 麻子<sup>2)</sup>, 川崎 裕世<sup>1)</sup>, 佐々木なぎ<sup>1)</sup>, 丹沢 彩乃<sup>1)</sup>,  
三大寺紀子<sup>1)</sup>, 望月 真維<sup>1)</sup>, 湖城 由佳<sup>1)</sup>, 渡辺 誌乃<sup>1)</sup>, 三浦 里奈<sup>1)</sup>,  
岩瀬 里佳<sup>1)</sup>, 石井真理子<sup>1)</sup>, 赤羽 三貴<sup>1)</sup>

- 1) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部
- 2) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科

### 目的

高血圧合併妊娠 (CH) では, 加重型妊娠高血圧腎症 (SPE) や早産, 胎児発育遅延, 常位胎盤早期剝離, 帝王切開率の増加などが報告されており, ハイリスク妊娠である. 近年CHに対しては妊娠中の厳格な血圧コントロールの重要性が示されている. Ca拮抗薬のアムロジピンは, ニフェジピンと比較して緩やかに血圧を低下させ, 血管拡張関連の副作用が少ない. そのため当院では高血圧症で拳児希望の女性や妊娠中の血圧コントロールが不良の妊婦に対してアムロジピンを使用することがあるが, 国内外のガイドラインではエビデンスが十分でないことから推奨されるには至っていない. そこで本研究では, CHにおけるアムロジピン内服による母児への影響を検討する.

### 方法

2021年1月-2024年3月までに, 当院母性内科を受診しCHと診断され, 当院で妊娠・分娩管理を行った単胎妊娠の母児各82人を対象とした. アムロジピンを必要とした群 (A群), 降圧薬を必要としなかった群 (B群) とし比較検討した. 妊娠初期・中期・後期, 産後の各期間中において目標血圧 (収縮期血圧140 mmHg以下又は拡張期血圧90 mmHg以下) に達した割合, 母体の妊娠転帰, 児の転帰について評価した. 評価項目は診療録を用いて後方視的に調査した. 離散変数はフィッシャー

の正確確率検定, 連続変数はt検定で解析し, 有意水準は5%とした.

### 結果

A群は47例 (その内アムロジピン単剤使用 (単剤) 32例), B群は32例であった. 目標血圧に達した割合は, 各妊娠期間において両群間で有意差は認めなかった. SPE発症はA群5例 (単剤2例), B群0例, 重症高血圧発症はA群4例 (単剤3例), B群2例であり, 各項目で有意差は認めなかった. 平均在胎週数 [標準偏差] はA群36.7 [4.1] 週 (単剤37.2 [3.3] 週), B群37.9 [2.4] 週, 平均出生体重はA群2713.7 [648.3] g (単剤2894 [421.0] g), B群2921.1 [565.9] gであった. 早産児はA群9例 (単剤3例), B群2例, 低出生体重児はA群10例 (単剤5例), B群3例, SGAはA群2例 (単剤0例), B群1例であり, 各項目で有意差を認めなかった.

### 考察

今回の検討では, 妊婦及び出生児の各評価項目において有意差は認められず, 降圧薬を必要とするCHの血圧管理においてアムロジピンは選択肢のひとつになり得る可能性が見出された. 妊娠中のアムロジピン内服による母児への影響や他の降圧薬との比較については, 今後さらに症例を集め検討していく必要がある.

## 一般演題（口頭）

## 医療的ケア児のための薬局のこれから

飯田 祥男

コロポックル薬局

日本の保険薬局は医薬分業が1974年から始まり、1990年から院外処方への顕著な伸びを見せている。これまでは病院やクリニックのそばに保険薬局、近年では医療モールの中に医療機関と保険薬局がセットで開局することが多かった。以前からの市販薬や化粧品を販売する薬局も存在している。それ以外にも漢方専門、在宅専門の薬局もあるが、保険薬局の形態も飽和が見られ、現在はコンビニエンスストアより保険薬局の方が多い状態となってしまった。

2018年から昨年までに北海道の小児専門病院である北海道立子ども総合医療・療育センターに勤め、調剤だけでなく病棟活動もしていたが、医療的ケア児が退院する時、特にTPNを調製する薬局を探すのに難渋することがあった。札幌市内であれば保険薬局も多いので対応してくれるかもしれないが、地方になるとクリーンベンチ、無菌室といった施設を備えることは難しい。先行投資に莫大な金銭がかかり、またそれを回収できるほどの調剤報酬もつかず、無菌室が必要なTPNの処方が必要な患者も多いわけではない。ましてや小児のTPN混

合など保険薬局の薬剤師がやったことがあるという経験を持っている人はかなり稀である。

これまでの薬剤師としての自身の経験を地域や必要とする患児・患者さんのため、それも医療的ケア児を積極的に引き受けるような保険薬局を開設することとした。保険薬局の機能としては、医療的ケア児の処方を受け付けるような仕組みと薬局内の機器の配備、無菌調製室を完備するようにした。また、麻薬小売免許も取得し、小児から成人までの緩和医療など全ての領域の在宅医療を網羅できるようにしている。

それ以外にも、2025年4月に小児科クリニック、重症児デイサービス、ショートステイ、病児保育のある複合施設の建設のプランニングに関与している。複合施設の利用開始となればショートステイ、デイサービスなどと連携して、薬剤師向け医療的ケア児の研修を構想している。2024年8月1日開局のため、稼働後はどうなったかは当日に現状についてお伝えできればと思う。

最後にクラウドファンディングにて支援くださった多くの皆様には、心より御礼申し上げます。

一般演題 (口頭)

緑茶含有アミノ酸L-テアニンの乳汁移行性に関する非臨床的評価

小森 浩二, 吉野 愛, 山浦慎之介,  
小西 麗子, 向井 啓, 河田 興

摂南大学 薬学部 臨床薬理学研究室

目的

茶葉含有のアミノ酸L-テアニンは、睡眠改善作用やリラックス効果を有する成分としてサプリメントなどで販売されている。こうしたサプリメントは出産後の授乳婦にとって気になる栄養成分かもしれない。しかし本成分に関する乳汁移行性の情報はほとんどない。これまで我々は、マウスおよびヒト乳腺上皮細胞 (HMEC) を用いてL-テアニンの乳汁移行性について検討し、第49回日本小児薬理学会学術集会でその成果を報告した。今回、試験個数を増やし詳細に解析したので報告する。

方法

乳汁移行性をマウスを用いた*in vivo*試験と、ヒト乳腺上皮細胞を用いた*in vitro*試験の2つの手法で評価した。*in vivo*試験では、産後10~11日目の授乳中の泌乳マウス (Std-ddy) に、1000 mg/kg b.w. のL-テアニンを経口投与後、0~180分に採血、搾乳を行った。*in vitro*試験では、トリプシン耐性化HMECを20~30×10<sup>4</sup> cells、セルカチャーインサート内に播種し、約3週間培養して単層膜を形成させた。その後、インサートの内側 (apical) および外側 (basal) をHank's平衡塩溶液で満たし、apicalまたはbasalに、750 µg/mLのL-Theanineを添加し、180分間、経時的にapicalおよびbasalのHank's平衡塩溶液を試料として採取した。なお、添付文書の記載方法が統一されていないこと-L-テアニンの定

量はHPLC-PITCアミノ酸分析法で定量した。*in vivo*試験からM/P比、*in vitro*試験から透過係数比、分布比を求めた。

結果

マウスの血中テアニン濃度は、投与後30分でC<sub>max</sub>となる約760 µg/mLに達するのに対し、乳汁中では投与後60分で64 µg/mLが最大であった。*in vivo*試験では、M/P<sub>AUC<sub>0-180</sub></sub>が0.091であり、極めて低い移行性であった。*in vitro*試験では、apical又はbasalに添加したL-テアニン濃度は、ほぼ横ばいのまま緩やかに移行し、透過係数比がapical→basalで約3.8、basal→apicalで約3.5であり、分布比は0.914であった。

考察

L-テアニンは、ヒト乳腺上皮細胞において、透過係数比と分布比から単純拡散であることが示唆された。単純拡散と仮定した際の乳汁への移行性は、*in vivo*試験の結果から極めて低いと考えられた。授乳期にL-テアニンを摂取しても児には影響しないことが考えられる。

謝辞

本研究はJSPS科研費21K12764の助成を受けて実施した。

## 一般演題 (ポスター)

## 白河厚生総合病院でのGH治療中の患児の経過について

渡邊 千明<sup>1)</sup>, 松浦 祥子<sup>2)</sup>, 渡邊 直仁<sup>2)</sup>,  
山田 葉子<sup>2)</sup>, 川口伊津子<sup>3)</sup>, 五十嵐佐知子<sup>3)</sup>

- 1) 白河厚生総合病院
- 2) 白河厚生総合病院 薬剤科
- 3) 白河厚生総合病院 小児科

**背景**

当院ではGH治療において薬剤師が一貫して関わりを持っている。現在GH治療患児は29名おり、それぞれの治療経過について比較検討を行ってみることにした。

**目的**

当院でGH治療中の患児29名はそれぞれ、性別、使用薬剤、治療期間、アドヒアランス、デバイス変更の有無の違いがある。令和4年6月時点から令和6年6月までの2年間のそれぞれの成長率を調査して比較し、治療効果について検討してみることにした。

**方法**

GH治療中の患児29名の過去2年間の身長伸び方を電子カルテ参照して調査する。29名の患児は性別、使用薬剤、治療期間(治療開始年齢)、アドヒアランス、デバイス変更の有無が異なるため項目ごとに分別し多角的に検討を行う。

**結果**

まず、デバイスの変更なく治療を継続している患児は概ね良好な成長率であった。その中で、治療開始から3年以上経過している患児では伸び率の緩やかな減少がみられた。一方で、治療開始後2年の患児はキャッチアップ効果もみられて伸び率も良好であった。この群の患児が使用しているデバイスはDaily製剤2種であるが、伸

び率に大きな差はなかった。治療開始年齢と性別についても大きな差はなかった。多くの患児は2024年6月時点での身長SDSが-2.0を上回っていた。次にデバイスの変更をして治療を行っている患児の群はDaily製剤とWeekly製剤の半数ずつである。この群の患児は治療開始から6年以上経過している児が多く、キャッチアップ効果はみられず、多くの患児の伸び率が緩やかであった。デバイス切り替え前後で成長率SDSを比較した場合、デバイス間での差はなかった。2024年6月時点での身長SDSについては-2.0を下回る割合がデバイス切り替えを行っていない群に比較すると多かった。また、疾患別にみると、ターナー症候群の児ではデバイス切り替えに関わらず、成長率SDSが低値(-1.5以下)を示した。治療開始年齢と性別には違いはみられなかった。3つ目の群は治療開始時期が令和5~6年と直近である。この群の患児は成長率(cm/年)が平均で7cm以上であり、キャッチアップ効果がみられた。現在当院で治療中の29名の患児のアドヒアランスの観点でみると、不良の患児では成長率の低下を来していることがわかった。一方で、家族が協力的であったり患児本人が治療に前向きな姿勢は成長率に良い影響があることがわかった。

**参考文献**

野瀬 宰. 子どもの低身長と成長ホルモン治療 2020年版.

一般演題 (ポスター)

GCU病棟における服薬指導－病棟看護師との連携－

原田喜三恵<sup>1)</sup>, 高山 広志<sup>1)</sup>, 佐藤真理子<sup>1)</sup>, 高橋 洋子<sup>2)</sup>, 藤波 洋征<sup>1)</sup>

- 1) 群馬県立小児医療センター 薬剤部
- 2) 群馬県立小児医療センター 看護部

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あり、新生児集中治療病棟はNICU 15床、GCU 18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。前回、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報告した。2024年5月から、退院時指導に加えて看護師と薬説明時にも服薬指導を開始した。今回、病棟看護師と協力し、指導の効果や保護者からの質問、今後の課題について検討したので報告する。

方法

2024年5月1日～2024年7月31日のGCUにおいて看護師と薬説明時に服薬指導を行った。GCU病棟担当看護師を対象にアンケート調査を行った。

結果

回答者は14名。GCU病棟経験年数は、3ヵ月～3年4ヵ月、看護師経験年数は、4年2ヵ月～31年3ヵ月であった。看護師の与薬指導時に薬剤師が服薬指導を行う

ことにより保護者の薬に対する理解度は良くなった5名(36%) 変わらない4名(29%) その他(わからない) 5名(36%)。理解度が良くなった理由は、保護者が薬の効果について関心を持ち認識している、専門的な説明で理解が深まったなどであった。保護者から看護師への質問について、あった6名(43%) なかった8名(57%)。薬剤師に介入して欲しいこと、あった2名(14%) なかった10名(71%) どちらでもない2名(14%) だった。

考察

アンケート結果から、保護者の理解度についての回答では良くなったより、変わらない、わからないが多かった。指導前後の評価をしていないことと確認する機会がなかった結果と考える。また、看護師への質問すべてが用法・用量についてだと考えると服薬指導時に重点的に確認することが必要だと感じた。薬剤師に介入してほしいことがない、どちらでもないとの意見が多かった。現状の指導方法で良いとのことだった。そこで、看護師と薬説明時と退院時に服薬指導を行う際に、1回目指導済みカードと理解度を示すチェックシートを作成し看護師と共有する必要性を感じた。情報を共有することで医師、看護師多職種との連携をはかっていきたい。

## 一般演題 (ポスター)

## ボソリチド皮下注導入による薬剤師の関わり

土屋 貴, 馬場 瑛美, 山口 佳子, 由留部圭伍

地方独立行政法人福岡市立病院機構 福岡市立こども病院 薬剤部

**背景**

福岡市立こども病院 (以下, 当院) 薬剤部では, インスリン製剤や成長ホルモン製剤といった自己注射が可能な薬剤を導入する患児・患児の保護者に対し, 手技指導を行っている。近年, 軟骨無形性症を適応とするボソリチド製剤が上市された。本薬剤は, 在宅での薬物治療を生後間もなく開始する可能性があることや, 薬価が高額であるといったことから, 治療導入時には薬剤師による自己注射の手技指導に加え, 適正使用の支援や院内外の連携が不可欠である。そこでボソリチド製剤導入にあたり薬剤師が積極的に関わることで見えてきた課題を検討したので報告する。

**方法**

2022年8月~2024年8月に, 骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形性症として診断され, 当院内内分泌・代謝科に通院中の患児6名の診療録を用いて, 薬剤師が患児へ実施した服薬支援について後方視的に検討した。

**結果**

該当する患児全員には, ボソリチド製剤導入時に薬剤師による自己注射の手技指導を実施し, 実施後も外来窓口にて相談応需が可能となる環境を整備した。対象となった患児の薬剤導入時の年齢は, 1歳未満:3名, 9歳:1名, 12歳:2名であった。薬剤師による自己注射の手

技指導を実施した6名のうち, 5名については自己注射に関連するトラブルもなく経過されていたが, 1名については導入後3日目で注射時の疼痛が原因で自己中断となっていた。

**考察**

ボソリチド製剤はプレフィルドシリンジ製剤ではないため, 手技指導に加え投与前に薬剤調製を行う必要があり調製方法については丁寧な指導が求められる。製剤本体は冷所保管が規定されているため, 自宅では製剤外箱の大きさを考慮した保管場所の確保を伝える必要があると考える。また1歳未満の患児に投与する場合, 首が座っていない患児に投与する可能性があり, 投与時の患児・保護者の体勢や環境についても情報提供を行う必要があると考える。さらに投与量は年齢や体重によって設定されており, 短い周期で製剤規格の変更が予想されることから, 院外薬局と綿密な情報共有を行うことで, 患児の服薬アドヒアランス維持と本薬剤の適正使用に繋がると考える。これらの服薬支援が治療継続の一助となっていると考えるが, 自己中断事例もあったことから, 導入後のフォローアップについても今後検討していきたい。

**結語**

ボソリチド製剤導入に薬剤師が介入することで, 自宅での環境を見据えた自己注射の手技指導が可能になる。

一般演題 (ポスター)

## 日本の医療的ケア児の診療実態： 大規模診療報酬請求情報データベースを用いた記述研究

池田 喜一<sup>1)</sup>, 佐藤 淳子<sup>2)</sup>, 漆原 尚巳<sup>1)</sup>

1) 慶應義塾大学 薬学部 医薬品開発規制化学講座

2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### 背景・目的

2021年6月、「医療的ケア児及びその家族に対する支援に関する法律」が公布されたことで、「医療的ケア児」が法律上で明確に定義された。また同法律で、国や地方自治体が医療的ケア児の支援を行う責務を負うことが日本で初めて明文化された。医療的ケア児は日常生活及び社会生活を営むために恒常的に医療的ケアを受けることが不可欠である児童と定義される。そのため、患児は多様な基礎疾患や合併症を有し、受ける診療行為も多様である。本研究では、医療的ケア児の実態調査を行い、適切な支援の検討のための基礎資料を作成することを目的に、診療報酬請求データを用いて、在宅医療に移行した医療的ケア児の診療実態を調査する。

### 方法

本研究は、株式会社JMDC “BIG DATA for CHILDREN” プロジェクトにて提供を受けたレセプトデータベースを用いた後ろ向き記述疫学である。対象患者は、2005年1月から2021年12月の間に特定の在宅療養指導管理料が算定された18歳未満の患児とした。対象とする在宅療養指導管理料は先行研究を参考に選択した。これらの患者に関して、データ期間中の最も古い算定日を指標日、指標日から1年間を追跡期間として、追跡期間中に記録された疾患、薬剤、診療行為を集計した。疾患は、小児

慢性特定疾病（以下、小慢）として認定されている疾患の疾患群に基づき集計した。

### 結果

対象患者は3,076名、指標日時点での年齢の中央値は0.83歳、1歳未満の患者は1,707名（55.5%）であった。追跡期間中に小慢に該当した患者は2,767名（90.0%）であり、疾患別該当患者数は、慢性呼吸器疾患が1,610名（52.3%）、慢性心疾患1,174名（38.2%）、内分泌疾患854名（27.8%）、慢性腎疾患436名（14.2%）、染色体異常又は遺伝子に変化を伴う症候群420名（13.7%）、神経・筋疾患405名（13.2%）、慢性消化器疾患192名（6.2%）、悪性新生物189名（6.1%）、糖尿病170名（5.5%）、先天性代謝異常140名（4.6%）、血液疾患78名（2.5%）、免疫疾患73名（2.4%）、膠原病47名（1.4%）、骨系統疾患44名（1.4%）、皮膚疾患25名（0.8%）、脈管系疾患8名（0.3%）であった。

### 結論・考察

医療的ケア導入の背景にある基礎疾患や医療的ケア児の診療実態は、非常に多様であることが明らかになった。引き続き医療的ケア児特有の疾患や薬剤、診療行為を構成する概念を明らかにする。

## 一般演題 (ポスター)

## 小児の処方におけるインシデントの傾向と対策の検討

村雲 智久, 長濱 藍, 阿部多嘉浩, 松下 貴英,  
小林 夕莉, 高橋利佳子, 徳城 雄大, 喜多 洋嗣

医療法人徳洲会 中部徳洲会病院

**背景**

インシデントとは日常診療の場で誤った医療行為などが患者に実施される前に発見されたものや、誤った医療行為などが実施されたが、結果として患者に影響を及ぼすに至らなかったもので、ヒヤリハットと同義と定義される場合もある。小児の薬物治療におけるインシデントは、体重や投与量の計算や剤形の複雑さがあり、特有のインシデントの報告が多い。そこで小児におけるインシデントを解析することで傾向の把握と対策の検討を目的とした。

**方法**

2023年4月から2024年3月の1年間を対象期間とし、電子カルテより修正歴がある処方を抽出し、その中から15歳以下患者の処方に関連するインシデントから用量間違い、処方薬間違いなどを抽出し解析を行った。

**結果**

全454件中、初期研修医233件、一般医221件と初期研修医のインシデントが多かった。報告の中で多いインシデントの種類を解析したところ用量間違いが333件と最も多く、用法間違い39件、調剤困難25件と続いた。また、用量間違いと用法間違いの薬剤の種類を集計したところ用量間違いの薬剤はアセトアミノフェンが69件

と最も多くカルボシステイン47件、オセルタミビル36件であった。

**考察**

一般医の年間処方数34,598件に対し初期研修医の年間処方数7,007件と約5倍の差があるにもかかわらずインシデントの件数に大きな差がないことから初期研修医のインシデントが多いことが判明した。研修医の処方ミスが多いのは、小児処方に慣れておらず添付文書の記載方法も統一されていないことが原因と考えられる。アセトアミノフェン、カルボシステインは処方回数が多く処方マスターにmgとmLのマスターが混在していることも原因と考えられる。オセルタミビルは用量間違いの薬剤の中で3番目に多かった。これはコロナ禍においてインフルエンザの感染が縮小しておりオセルタミビルの処方経験が少ない医師が多かったことが一因と考えられる。また、アモキシシリン、クラリスロマイシン等は処方箋の記載方法が1日量で記載されているのに対し、オセルタミビルは1回量で記載されており1日量と混同するミスが多くみられた。これは、添付文書の記載方法が統一されていないことが原因と考えられる。これらの解析結果より、インシデントが生じやすい薬剤に対して電子カルテのシステムで誤った処方を行えないようにしていくなどの対策を考えていきたい。

一般演題 (ポスター)

## 胎児期におけるバルプロ酸曝露による神経系への副作用評価を目的とした分子生物学的検討

小島 勇人, 添田 修平, 上島 智, 角本 幹夫

立命館大学 薬学部

### 目的

妊娠期間中に抗てんかん薬であるバルプロ酸 (VPA) を高用量服用していた母親から生まれた児のIQが低下するという報告がある。これまでに我々は、ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞において、VPAが電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネル遺伝子の1つである*SCN1A* mRNA発現量を濃度依存的に増加させることを報告してきた。*SCN1A* 遺伝子変異はてんかんなど様々な神経・精神疾患との関係が指摘されており、*SCN1A* 遺伝子は神経発達に何らかの影響を与えていることが考えられている。そこで今回我々は、ヒトiPS細胞から誘導した神経幹細胞・神経細胞における神経突起伸長及び*SCN1A* mRNA発現量に及ぼすVPAの影響をラモトリギン (LTG) と比較することで検討した。

### 方法

神経幹細胞・神経細胞は鼻上皮細胞由来iPS細胞 (nips) から誘導・分化し、VPA (10-500 μM) とLTG (10-100 μM) による影響を評価した。神経細胞への分化とその性質を評価するため、神経細胞マーカーである*TUBB3*, *MAP2* 及びイオンチャンネル内蔵型受容体 *GRIN1*, *GRIA1*, *GABRA1* mRNA発現量をRT-qPCRにより測定した。神経突起伸長はβ III-Tubulinを免疫染色し蛍光顕微鏡下においてimage Jにより計測した。*SCN1A* mRNA発現量はRT-qPCRにより測定した。

### 結果・考察

β III-Tubulin染色及び*MAP2* mRNA発現量の増加により神経細胞への分化を確認した。10 μM VPAを24・48時間曝露することで神経突起の長さはコントロール群と比較して1.1-1.2倍と有意に増加し、500 μM VPA曝露により*TUBB3* mRNA発現量は2.5倍と有意に増加したが、LTGはいずれの濃度でも影響を与えなかった。これより、VPAは神経突起伸長や神経分化に影響を与えることが示唆された。*GRIN1* mRNA発現量はnipsより1.4倍と増加し、*GRIA1* 及び*GABRA1* mRNA発現量は0.3及び0.1倍と減少した。*GRIN1*はNMDA型グルタミン酸受容体1をコードする遺伝子であり、今回の検討で分化した神経細胞は興奮性神経である可能性が示唆された。神経細胞における*SCN1A* mRNA発現量は、500 μM VPA曝露によりコントロール群と比較し7.6倍と有意に増加したが、LTGでは影響を与えなかった。今回用いたVPA濃度は臨床用量からも考えられる濃度であることから、胎児期のVPA曝露は発達段階にある神経細胞の*SCN1A* mRNA発現量に影響を与えることが示唆された。しかしながら、*SCN1A* mRNA発現量の変化とIQ低下や神経発達への直接的な関係は不明であるため、今後更なる研究を行う必要がある。

## 一般演題 (ポスター)

## 小児の鎮静薬について～トリクロリールシロップの使用実績

茶谷 優香<sup>1)</sup>, 佐野 直美<sup>1)</sup>, 岡山 敦子<sup>1)</sup>,  
児玉由紀子<sup>2)</sup>, 村上 貴孝<sup>3)</sup>, 荒木 敦<sup>3)</sup>

- 1) 社会医療法人真美会 大阪旭こども病院 薬剤科
- 2) 社会医療法人真美会 大阪旭こども病院 臨床検査科
- 3) 社会医療法人真美会 大阪旭こども病院 診療部

**目的**

小児専門病院である当院は、検査前の鎮静において、トリクロホスナトリウム（トリクロリール）を使用することが多い。トリクロリールは中枢神経に作用して催眠の効果をもたらす薬剤であり、古くから用いられているが、呼吸抑制など副作用に注意が必要である。当院は、トリクロリールを初回投与し、鎮静しなかった場合15分後に追加投与する方法を採用している。トリクロリールを安全に使用するには、できるだけ低用量の方が望ましいのではないかと考え、当院の脳波検査におけるトリクロリール使用症例を後方視的に調査した。

**方法**

2023年4月1日～2024年3月31日で脳波検査を行った入院患者を抽出し、トリクロリール使用の有無、トリクロリール投与量（①初回投与51～71 mg/kg、②追加投与）と服用時間、有害事象、脳波波形に対する薬剤性の影響の有無を調査し、分類した。鎮静の安全性については医師が口頭で説明し同意を得た。

**結果**

脳波検査の全件数は928件、鎮静薬を使用したのが460件であった。年齢の内訳は、0歳45件、1歳166件、2歳113件、3歳82件、4歳31件、5歳以降23件であった。

トリクロリールの使用420件の内、入院は137件であった。トリクロリール初回投与量で鎮静が可能であったのが40件、鎮静できず追加投与が必要であったのが80件、抱水クロラル（エスケレ）坐剤への変更・追加が7件、鎮静不可が3件、その他7件であった。当院における初回投与は、60 mg/kg相当量が最も多かった。投与量における鎮静の割合は、それぞれ50 mg/kg量が18%、60 mg/kgが31%、70 mg/kgが46%であった。服用時間は、12-13時台の鎮静が22件/44件（44%）で最も多かった。有害事象は、ふらつき、多動・興奮がみられたが、呼吸抑制など重篤な副作用はなかった。脳波波形は、読影に際して1名のみ影響があった。

**考察**

乳幼児の熱性けいれんの受診が多い当院では、脳波検査の鎮静にトリクロリールの使用が必要である。トリクロリールの初回投与量が多いほど鎮静の効果が高く、70 mg/kg量なら約半数が鎮静可能であった。しかし、初回投与50～60 mg/kg量の鎮静も可能であることがわかった。また、12-13時台の午睡時間に鎮静が得られたものが多かった。時間帯も考慮することで初回投与の鎮静が得られやすくなるを考える。当院のように初回投与量を調整し、鎮静しない場合のみ追加投与をする方法は、トリクロリール低用量の鎮静に繋がると考える。

一般演題 (ポスター)

## 多職種の緊密な連携により服薬アドヒアランスが改善した1例

長井絵里奈, 渡邊 倫, 小森 智也, 小池 博文, 佐橋 幸子

横浜市立大学附属病院

### 背景

B前駆性急性リンパ性白血病 (以下, BCP-ALL) は化学療法により治癒を目指すことができる疾患であるが, 治療中は感染予防が重要である. ガイドラインでは化学療法中の全期間を通じてニューモシチス感染の予防を主目的としたST合剤の投与が強く推奨されており, 横浜市立大学附属病院においても全症例で内服している. しかし, バクトラミン配合顆粒は嵩高い上に苦味も強く, 内服を苦手とする児は多い. 今回, 様々な事情で服薬拒否に至った患児の内服に関して, 医師・看護師・薬剤師・チャイルドライフスペシャリスト (以下, CLS) 等の多職種で介入を行い, 服薬アドヒアランスが改善した症例について報告する.

### 臨床経過

3歳男児, BCP-ALLの治療目的で入院となった. 治療開始と同時に支持療法としてバクトラミン配合顆粒が開始となった. 入院前から薬という言葉を見ると泣き喚いてしまうほど内服が苦手であり, 口に含んでもすぐに薬を吐き出してしまい, 上手く内服させることができなかった. 味が濃く, 薬の苦味や舌触りなどをマスキングするものが有効と考え, いくつか候補を挙げ, その中で

児はチョコレートペーストでの内服を選んだ. その他に内服の必要性について, 紙芝居を作成し患者教育を行う, 乳糖を用いて内服の練習をする, 薬剤整理 (錠剤を粉碎し嵩を減らすなど), 内服できたご褒美に児の好きなシールを用意するなどの介入を継続した. また, 適宜医師・看護師・薬剤師・CLS間でカンファレンスを行い, 児の情報を共有した. 次第に児は内服に対して前向きな姿勢を見せるようになった. 最終的に児はバクタミニ配合錠を粉碎したもので内服ができるようになり, 現在も治療を継続している.

### 考察

薬剤師が薬に関する紙芝居を作成し, わかりやすい言葉で説明したことにより児の薬に対する意識が変わったと考えられる. また, 多職種で連携し児に関わり, 内服できた時にはみんなで褒めることで内服への自信に繋がった. 児自身に内服の剤形を決めてもらうことや, 内服のお供を選んでもらうことで, 自己決定力が高められたのも内服のきっかけに繋がった. これらの経験を踏まえ, 今後も児の内服がなるべく苦痛なものにならないよう多職種で連携を深めながら関わっていく.

## 令和7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。

青山 峰芳, 石川 洋一, 石崎 優子, 石塚 洋一, 伊藤 秀一  
入江 徹美, 内田 淳, 岡田 裕子, 小澤 秀介, 柏倉 康治  
河田 興, 鬼頭 敏幸, 窪田佳代子, 小森 浩二, 齊藤 順平  
櫻井 浩子, 清水 啓道, 関崎 直人, 瀧谷 公隆, 田中 敏博  
田中 悠介, 田野島玲大, 中村 克徳, 平野 慎也, 百 賢二  
八島 秀明, 山本康次郎, 山元 俊憲, 若杉 陽子

(敬称略)

以上29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
52	7年(25年)11月	大阪	瀧谷 公隆	大阪医科薬科大学医学教育センター・小児科

注：第1～11回までの発達薬理シンポジウム, 第12回発達薬理シンポジウム・発達薬理研究会, 第13回まで発達薬理・薬物治療研究会, 第23回から日本小児臨床薬理学会と名称変更

# 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）；巻：通巻頁（始め-終わり），単行本では著者名，引用箇所，表題（必要があれば），編者，本の表題，版数，発行所，発行地，発行年（西暦）；引用頁（必要があれば）
- 5.5 ウェブサイトからの引用の際は，URLとアクセスした年月日を記す。

### 5.6 凡例

#### 和文献

- 1) 長谷川博司，古田盛，栗林俊治，他. 本邦における放射性同位元素を使用したヒトマスバランス試験の現状と課題点に関するアンケート調査結果報告. 臨床薬理 2015；46：265-272.

#### 欧文献

- 2) Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Employment of vasopressin receptor antagonists in management of hyponatraemia and volume overload in some clinical conditions. J Clin Pharm Ther 2015；40：376-385.（雑誌名の後ろのコンマ無し）

#### 単行本

- 3) 小坂樹徳. 糖尿病の診断・スクリーニングに用いられる指標とそれらの相互関係. 早藤弘(編). 糖尿病2第3版. 日本臨牀 1997；479-487.
- 4) 日本臨床薬理学会(編). 臨床薬理学 第3版. 医学書院, 2011.
- 5) Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. NY：McGraw-Hill, 2006：41-70.

#### 訳書

- 6) トンプソンL，シュスターCR（著）. 田所作太郎，安東潔，柳田知司（訳）. 行動薬理学. 岩崎学術出版社, 1972. [Thompson L, Schuster CR. Behavioral Pharmacology. Englewood Cliffs NJ：Prentice-Hall, Inc., 1968.]

#### インターネット上の文書

- 7) 厚生労働省. 「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」の取りまとめについて.

[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k0gy.html> (accessed 2012-11-05)]

## 6. 原稿データフォーマット

電子ファイル名には著者の姓を入れる。[例] 香川（本文），kagawa (figure)

原稿データは以下のフォーマットを推奨する。

本文ほか：マイクロソフトワード形式

表：マイクロソフトワード形式，またはマイクロソフトエクセル形式

図（グラフ，写真）：マイクロソフトパワーポイント形式，マイクロソフトワード形式，PDF形式（ファイルに張り付ける際には解像度に留意）

## 大西記念小児臨床薬理学会賞

日本小児臨床薬理学会  
運営委員長 中村秀文

日本小児臨床薬理学会では、若手研究者による小児臨床薬理学の分野における研究が推進されることを期待して、2007年から大西記念小児臨床薬理学会賞を設けております。

---

### 〈規 約〉

#### [目的]

1. 小児臨床薬理学の分野における研究が、特に若手研究者によってさらに推進されることを期待して、大西記念小児臨床薬理学会賞を設ける。

#### [選考対象]

1. 選考の対象者は原則として日本小児臨床薬理学会員であって、論文掲載月において45歳未満の者とする。但し論文が極めて優秀である場合はこの限りではない。
2. 選考の対象となる論文は個人研究または共同研究（筆頭著者）であって、本学会雑誌に掲載された原著論文を対象とする。
3. 論文は、小児臨床薬理学の進歩に関与が大であると認められる学術論文とする。

#### [選考]

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 (大阪府立母子保健総合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)
- 2024年 37巻 鈴木柚衣南 (明治薬科大学分子製剤学研究室)
- 2025年 38巻 濱町友里恵 (宮城県立こども病院薬剤部)

## 編集後記

本号の刊行が予定より遅れましたことをお詫び申し上げますとともに、日本小児臨床薬理学会雑誌第38巻をお届けいたします。

本年度より編集委員会の体制を刷新し、査読の迅速化と質の向上を目的として、各編集委員が投稿論文ごとに進行を担当する体制（担当編集委員制）を導入いたしました。これにあわせて投稿規定および執筆要領の見直しも行っております。本誌には従来からの投稿規定・執筆要領を掲載しておりますが、改定後の規定につきましては学会ホームページをご参照ください。

また、学会として著作権ポリシーを整備いたしました。掲載論文の著作権は引き続き学会に帰属いたしますが、著者ご自身による機関リポジトリへの登録や教育・研究目的での利用等については、あらかじめ無償で許諾することといたしました。これにより、研究成果のより円滑な発信と利活用が期待されます。詳細につきましてはポリシー本文をご確認ください。

本誌の刊行にあたり、ご投稿いただいた著者の皆様、丁寧な査読にご協力いただいた査読者の先生方、ならびに編集作業にご尽力いただいた関係各位に心より御礼申し上げます。

小児領域における薬物療法の適正化とエビデンスの蓄積は、臨床現場および教育の双方にとって重要な基盤となります。本誌が研究成果の共有と建設的な議論の場として、引き続き貢献できれば幸いです。今後とも皆様からの積極的なご投稿とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

2026年3月吉日

山本康次郎

### 日本小児臨床薬理学会雑誌 第38巻第1号

発行日 2026年3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内 日本小児臨床薬理学会事務局  
TEL (087) 891-2171  
FAX (087) 891-2172



希少疾病に、  
JCRのできるごと。



JCRの医薬品を、世界中の患者の皆さんへ。

医薬品を通して人々の健康に貢献するために

JCRは、長年にわたって、希少疾病用医薬品の開発に取り組んでいます。治療薬を待ち望む多くの患者の皆さんと家族の思いに一日も早く応えるため、独自のバイオ技術、細胞治療・再生医療技術を活かした付加価値の高い新薬の開発を進めています。

JCRファーマ 株式会社 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19 TEL.0797-32-8591(代) 東京証券取引所プライム市場上場 証券コード 4552 www.jcrpharm.co.jp



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<sup>®</sup>** 皮下注 **5mg**  
**10mg**  
**15mg**

**SOGROYA** Subcutaneous Injection 一般名:ソマブシタン(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 ノルディスク ファーマ株式会社**

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

JP23SOM00101  
(2023年12月作成)



抗TFPIモノクローナル抗体

薬価基準収載



**ヒムペブジ**® 皮下注  
150mgペン

新発売

**HYMPAVZI**® s.c. Injection 150mg Pen マルスタシマブ (遺伝子組換え)

生物由来製品 処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、電子添文をご参照ください。

製造販売 **ファイザー株式会社**  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び問い合わせ先:  
Pfizer Connect/メディカルインフォメーション 0120-664-467  
<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見:  
0120-407-947  
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

HP Z720004B  
2025年3月作成



**maruho**



生物由来製品、創薬、処方箋医薬品  
ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体

薬価基準収載

**ミチーガ**® 皮下注用60mgシリンジ  
皮下注用30mgバイアル

**Mitchga**®: ネモリスマブ (遺伝子組換え) 注射剤

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

**maruho** マルホ株式会社  
大阪市北区中津1-5-22

60mgシリンジ: 最適使用推進ガイドライン対象品目  
30mgバイアル: (一部) 最適使用推進ガイドライン対象品目

\* 注意-医師等の処方箋により使用すること

●効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については、電子添文をご参照ください。

2025年5月作成