





コード	品名	規格	単位	数量	用途	備考	原価	販売価格	利益	その他	合計
732	イクトコグアワフ(塩化ナトリウム)	250単位/箱	箱	114	7	1	1	7	2	106	4
733	イクトコグアワフ	500単位/箱	箱	65	8			22	2	63	
734	イクトコグアワフ	1000単位/箱	箱	22	3			20	1	1	
735	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1022	1	20	1			1			
736	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1024	1	36	27	10	4	12	5	1	11
737	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1025	1	9	8	7	7	6	5	9	2
738	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1026	1	3	2	2	2	2	2	6	2
739	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1027	1	6	7	2	2	6	5	9	2
740	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1028	1	2	2	2	2	2	2	6	2
741	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1029	1	2	2	2	2	2	2	6	2
742	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1030	1	2	2	2	2	2	2	6	2
743	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1031	1	2	2	2	2	2	2	6	2
744	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1032	1	2	2	2	2	2	2	6	2
745	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1033	1	2	2	2	2	2	2	6	2
746	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1034	1	2	2	2	2	2	2	6	2
747	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1035	1	2	2	2	2	2	2	6	2
748	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1036	1	2	2	2	2	2	2	6	2
749	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1037	1	2	2	2	2	2	2	6	2
750	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1038	1	2	2	2	2	2	2	6	2
751	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1039	1	2	2	2	2	2	2	6	2
752	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1040	1	2	2	2	2	2	2	6	2
753	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1041	1	2	2	2	2	2	2	6	2
754	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1042	1	2	2	2	2	2	2	6	2
755	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1043	1	2	2	2	2	2	2	6	2
756	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1044	1	2	2	2	2	2	2	6	2
757	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1045	1	2	2	2	2	2	2	6	2
758	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1046	1	2	2	2	2	2	2	6	2
759	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1047	1	2	2	2	2	2	2	6	2
760	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1048	1	2	2	2	2	2	2	6	2
761	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1049	1	2	2	2	2	2	2	6	2
762	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1050	1	2	2	2	2	2	2	6	2
763	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1051	1	2	2	2	2	2	2	6	2
764	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1052	1	2	2	2	2	2	2	6	2
765	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1053	1	2	2	2	2	2	2	6	2
766	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1054	1	2	2	2	2	2	2	6	2
767	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1055	1	2	2	2	2	2	2	6	2
768	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1056	1	2	2	2	2	2	2	6	2
769	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1057	1	2	2	2	2	2	2	6	2
770	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1058	1	2	2	2	2	2	2	6	2
771	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1059	1	2	2	2	2	2	2	6	2
772	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1060	1	2	2	2	2	2	2	6	2
773	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1061	1	2	2	2	2	2	2	6	2
774	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1062	1	2	2	2	2	2	2	6	2
775	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1063	1	2	2	2	2	2	2	6	2
776	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1064	1	2	2	2	2	2	2	6	2
777	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1065	1	2	2	2	2	2	2	6	2
778	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1066	1	2	2	2	2	2	2	6	2
779	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1067	1	2	2	2	2	2	2	6	2
780	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1068	1	2	2	2	2	2	2	6	2
781	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1069	1	2	2	2	2	2	2	6	2
782	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1070	1	2	2	2	2	2	2	6	2
783	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1071	1	2	2	2	2	2	2	6	2
784	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1072	1	2	2	2	2	2	2	6	2
785	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1073	1	2	2	2	2	2	2	6	2
786	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1074	1	2	2	2	2	2	2	6	2
787	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1075	1	2	2	2	2	2	2	6	2
788	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1076	1	2	2	2	2	2	2	6	2
789	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1077	1	2	2	2	2	2	2	6	2
790	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1078	1	2	2	2	2	2	2	6	2
791	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1079	1	2	2	2	2	2	2	6	2
792	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1080	1	2	2	2	2	2	2	6	2
793	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1081	1	2	2	2	2	2	2	6	2
794	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1082	1	2	2	2	2	2	2	6	2
795	ヒト血球凝集薬(血球凝集薬)製剤	634343D1083	1	2	2	2	2	2	2	6	2

-  : 禁忌
-  : 原形薬形
-  : 使用しないことが望ましい
-  : 慎重投与
-  : 0 : 安全性は確立していない (使用経験がない)
-  : 1 : 安全性は確立していない
-  : 2 : 安全性は確立していない (使用経験が少ない)
-  : 医薬品添付文書から小児への適用について判断しにくい年齢群

- 病 : 禁忌
- 原 : 原形薬形
- 望 : 使用しないことが望ましい
- 慎 : 慎重投与
- 安 : 安全性は確立していない
- 安必平 : 安全性と有効性は確立していない
- 安必調 : 安全性と臨床効果は確立していない

（分担研究課題） 臨床薬理のデータからの小児薬用量の検討

（分担研究者） 伊藤 進（香川医科大学小児科学講師）

（研究協力者） 中村秀文（久留米大学医学部小児科助手）

### 研究要旨

小児期の適応外使用医薬品の用法・用量設定の基礎となる薬物動態パラメータを新生児期に限定しての文献検索を行った。日本未熟児新生児学会の薬事委員会から提出された Priority Listに掲載された薬物では、ニトログリセリンとプロスタグランディン E<sub>1</sub>-CD 以外のデータは存在し、テオフィリンとカフェインは、そのデータから得られた結果より用法・用量の設定がなされていた。同時に、新生時期の薬物動態の解析に population pharmacokinetics を使用した文献を PubMed 検索した結果、42 編 15 品目が見出された。

### A. 研究目的

有効な薬物療法を行うには、有害反応の発症しない状態で薬効を最大限に発現させることが重要である。そのためには、各々の薬物の用法・用量を決定することが必要である。新生児期や早期乳児期以外においては、その設定は一部の薬物を除いて体表面積を基準とした Augsberger や von Harnack の式より成人から換算可能である。しかし、これらの換算が不可能で薬物投与が多くなされる新生児期では、薬物動態学を利用して pharmacokinetics (PK) パラメータ（全身クリアランスと分布容積）を算出すれば、全身クリアランスから維持投与量を分布容積から初回負荷投与量が決定できる。即ち、全身クリアランスを  $Cl$  (L/kg/hr)、分布容積を  $V_d$  (L/kg)、投与間隔を  $\tau$  (hr)、目的とする血中濃度を  $C_{ss}$  (mg/L) とすると、

$$\text{初回負荷量 (mg/kg)} = C_{ss} \times V_d$$

$$\text{維持投与量 (mg/kg)} = C_{ss} \times \tau \times Cl$$

と計算できる。この方法は用法・用量を決める最も有用な手段である。しかし、多くの薬物に対して新生児期においても、この検討がなされているにも拘わらず十分に活用されていない。そのため、この検討がなされている論文を収集し使用可能な形にまとめるのがこの研究の目的である。小児期の適応外使用医薬品の用法・用量設定の基礎となる PK パラメータの文献検索を PubMed を用いて行ったところ膨大

な文献が存在することが判明した。

そのため、小児に対して PK を適応するための環境についても文献的な検討を行ない、この問題が最も深刻で早期の解決が望まれる新生児期に絞って文献検索を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 小児に対して PK を適応するための環境

薬物療法をするための PK の利用については、個人の PK パラメータを求め、それにより薬物の用法・用量を決定する方法と、ある集団において PK の検討を行い集団における PK パラメータを求めてその集団における用法・用量を決定する方法がある。前者については、多くの手法がありそれを文献的に検索する。後者については、新薬の治験をするための方法でありその小児への適応について文献的な検討を行った。

#### 2. 日本未熟児新生児学会の Priority list での PK の検討

ある疾患に対してある薬物が、適応を得るには多くの条件が必要となる。基本的には、その薬物治療に対しての科学的根拠（エビデンス）があれば良い。しかし、有効な薬物療法をするには、薬物のヒト（ここではヒト新生児）での代謝が明確である必要がある。科学的な薬物の用法・用量を決定するには、その薬物の正確な分析法が必要であり、PK パ

ラメータおよび有効血中濃度の設定も重要である。今年度は、日本未熟児新生児学会の Priority list でのリサーチクエストに記載された薬物についての PK パラメータおよび有効血中濃度の文献検索を行った。

### 3. 新生児の population PK に関する論文検索

インターネットを利用して、新生児でも適応し易い population PK を行った文献の PubMed の検索を行った。検索式は、population pharmacokinetics and neonates を用い、1983 年から 1999 年 11 月までの文献を検索した。それで選び出された論文について要約のある論文はそれの要約により分類し、その選び出された論文と要約のない論文については原著を読んでその適応の有無を判断した。

## C. 研究結果

### 1. 小児に対して PK を適応するための環境

間欠の点滴静注法において、short infusion test や Swachuck-Zaske 法が、持続点滴については Chiou 法が個人の投与計画において報告されている。また、PK の小児への適用特にサンプリングについて、Reed の論文が非常に参考になるのでその全訳を最後に載せた。また、Sheiner LB らが報告した population PK 法は、そのサンプリングポイントを減少させ、対象集団での精度の高い PK パラメータを算出する方法である。本邦でも堀了平 監修の著書があり、小児集団での検討に最も適した方法であった。

### 2. 日本未熟児新生児学会の Priority list での PK の検討

優先順位の記載のある 12 と静注用フェノバールのリサーチクエストについて、文献検索を行った。その結果、ニトログリセリンおよびプロスタグランディン E<sub>1</sub>-CD を除いて PK のデータは存在した。有効血中濃度は、新生児独自に決定されているものは、アミノフィリン、テオフィリンおよびカフェインのみであった。その結果を表 1 にまとめた。なお、アミノフィリン、テオフィリンおよびカフェインについては、1976 年から 1980 年にかけて多くの文献があり、用法・用量はほぼ一般化されているので省略した。

### 3. 新生児の population PK に関する論文検索

検索式より、151 の論文が見出され、原著までの検討で抗生物質に関する論文 23 編、その他が 19 編見出された。その内訳は、抗生物質については ゲンタマイシン 10、バンコマイシン 5、アミカシン 3、ネチルマイシン 1、トブラマイシン 1、

塩酸セフトゾプラム 1、セフトキシムナトリウム 1、アモキシシリン 1 であり、その他については、総説 5、ジドブジン 3、ミダゾラム 3、カフェイン 3、テオフィリン 2、インドメタシン 1、ガンシクロビル 1、フェノバルビタール 1 であった。今年度は、抗生物質を除いた薬物について表 2 にまとめた。

## D. 考察

PK パラメータを新生児に使用する薬物の用法・用量の設定に使用する場合、以下の項目が重要な検討項目になると考えられる。

1. 検索論文が、正しい測定法や解析法でなされているか？
  2. 検討対象が、どのようにグループ分類され実際の臨床の対象と一致するか？
  3. 民族差の新生時期への影響
  4. 検討対象間でのバラツキの許容範囲はどの程度ならよいか？
- などが挙げられる。

論文の評価について、薬物濃度測定には非常に多くの測定法が存在するが、精度の高い分析法でなされているか、特に問題となる。高速液体クロマトグラフィーによる分離分析法を利用した文献が多く見られた。この測定法は、目的とする薬物のみでなく薬物の活性代謝産物の測定も可能であり、条件を工夫すれば少量の検体で測定が可能になる。薬物の活性代謝産物については、新生児適応外使用医薬品のリストの薬物においても、新生児未熟児ではテオフィリンからカフェインへの特有の代謝が認められ (Bory C et al. Lancet 1978; ii: 1204)、両者を測定する必要があり、リドカインもモノエチルキシリドとグリシンキシリドの活性代謝産物が存在し (Strong et al. Clin Pharmacol Ther 1975; 17: 184)、ドキサプラムもケトドキサプラムが活性代謝産物と言われている (Bairam A et al. Pediatr Res 1990; 28: 142)。一方、カフェインはテオフィリンに代謝されると考えられるが、未熟児の血中濃度を測定すると微量しか存在しない。活性代謝産物の薬効への影響の検討も必要であるが、薬物自身の血中濃度が臨床の現場で十分に測定されていない現状では困難である。今後、これらの記載された文献より、影響の程度を検討し、その薬物血中濃度測定の必要性の有無を検討する必要がある。また、測定精度の高いガスクロマトグラフィー・マススペクトルや液体クロマトグラフィー・マススペクトルが今後一層この分野に応用

されるようになるであろう。

解析法については、成人では線形の代謝過程を示す薬物も新生時期には非線形の代謝過程を示すものもあり、薬物の用法・用量設定する際に注意が必要である。

現在、小児科領域で最も問題になるのは、発達薬理から見てどのように小児を区分するかである。ICH Topic E11:小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン Step 2 では、早産児 (pre-term newborn infants), 正期新生児 (term newborn infants: 生後 27 日まで), 乳児 (infants and toddlers: 28 日から 23 ヶ月), 幼児・学童 (children: 2 歳から 11 歳), 青年 (adolescents: 12 歳から 16 歳または 18 歳 {その地域による}) と分類している。その中でも、早産児を含む新生児期での分類が問題となる。超低出生体重の生存例が、増加し多くの薬物療法がなされているがそれらの PK は殆どなされていない状態である。しかし、population PK が開発され利用されるようになり、出生体重、在胎週数や生後日齢などの影響因子を加味した薬物の全身クリアランスや分布容積が薬物投与後 1-2 回の採血で測定可能となり、それらの児に対しても安全に薬物療法がなされる時期が来るであろう。

薬物遺伝子多型の問題として、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族差の要因があり、成人においては医薬審第 672 号に厚生省より報告されている。つまり、諸外国のデータを出来る限り有効に活かして、そのデータを本邦への外挿を可能にするためのブリッジング試験の利用について記載してある。本邦で薬物遺伝子で欠損の頻度が多い P450 のサブクラスは、CYP 2 C19 である。この薬物代謝経路で代謝される薬物は、本邦でのその薬物の毒性が強く発現する頻度が高くなる。新生児期への薬物代謝の民族差の影響については、不明と言わざるを得ない。そのため、外国の PK データの利用についてもこの点に配慮して使用する必要がある。

PK パラメーターのバラツキについては、有効血中濃度や薬物中毒発症時の血中濃度が判明している薬剤についてはその標準偏差を利用した解析で、用法・用量を決めることは可能である。PK データの最も有用な活用法として、それらの薬物の分布容積、全身クリアランスの平均を利用して、short infusion test を行い個人の分布容積、クリアランスを求めて投与計画を行うのが理想的である。

しかし、何れにしても薬物血中濃度の測定については、特定薬剤治療管理料として、抗てんかん剤、

精神神経用剤、ジギタリス剤、不整脈用剤、気管支拡張剤、抗生剤及びその他 (メトトレキサート、サリチル酸) と多くの薬物が健康保険で認められている。そして、その他の薬物であっても「上記以外の薬物血中濃度の測定及び計画的な治療管理のうち、特に本項 (特定薬剤治療管理料) を準用する必要のあるものについて、その都度当局に内議し、最も近似する測定及び治療管理として順用が通知された方法により算定する」とされている。しかし、適応外使用医薬品に対して血中濃度測定を測定した場合、それが適用されるかは明らかではない。また、健康保険で認められている薬剤であっても少量の試料での臨床レベルの測定の依頼は困難である。

何れにしても、新生児期は、的確な薬物療法をするための、種々の薬物に対する PK データの最も必要な時期である。そして、それらのデータを集め評価しその利用を活発に勧めることも必要である。

## E. 結論

新生時期の薬物動態データは、各種の薬物において存在する。それらのデータを評価し臨床において活用することが大切である。同時に、現在臨床で使用されている薬物についてもその薬物動態データを増加させる必要がある。そのためには、製薬企業や行政レベルでの援助も必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 伊藤 進, 大西 鐘壽. 発達薬理からみた小児の特徴. 月刊薬事 41: 865-870, 1999.
- 2) 伊藤 進. 新生児の薬物療法. 新生児誌 35: 241, 999.
- 3) 伊藤 進 ほか. 新生児医原性疾患に対する安全対策. 新生児誌 35: 243, 1999.
- 4) 伊藤 進. 新生児の薬物療法. 新生児誌 36:751-754, 1999.
- 5) 川崎 綾子 ほか. MELAS に対するジクロロ酢酸ナトリウムの有効性と血中濃度の評価. 発達薬理誌 12: 74-75, 1999.
- 6) 橋本 正樹 ほか. L-カルニチン大量投与により経過良好なメチルマロン酸血症の 1 例. 新生児誌 35: 95-101, 1999.
- 7) Itoh S, Onishi S. Developmental changes of vitamin K epoxidase and reductase activities involved in the vitamin K cycle in human liver. Early Hum Dev 57: 15-23, 2000.

表 1 (1) 新生児適応外医薬品の薬物動態パラメータ

NO	薬品名	対象疾患	対象症例				有効血中濃度	分布容積	排泄速度定数	半減期	クリアランス
			症例数	在胎(週)	出生体重(kg)	生後日齢(日)					
1	アミノフィリン	未熟児無呼吸発作	15	27.9±1.4		4.0-36.0	5-15 µg/ml	0.71±0.18 (n=12)	33.8±8.3 (n=6)	0.0186±4.8 (n=11)	
2	テオフィリン	未熟児無呼吸発作	108	31 (24-42)	1.5 (0.6-4.2)	8.4 (0.5-26) 週	5-15 µg/ml	0.858		*0.0175(weight) <sup>1,26</sup> + 0.00117(postnatal age)	
3	ドキサプラム	未熟児無呼吸発作	13	24.4±2.0	1.247±0.240	9.9±6.0	*0.4 µg/ml<	4±2.7	6.6±5.7	0.44±0.1	
4	メフェナム酸	未熟児動脈管閉存症	18	27.3±2.1	0.987±0.260	22.4±13.5		7.33±4.55	8.17±4.17	0.70±0.49	
5	デキサメサゾン	慢性肺疾患	10	30.0±3.0	1.384±0.422	3.6±4.2	2.0 µg/ml<		24.7±11.0	0.014±0.0080	
6	塩酸トラゾリン	遅延性肺高血圧症	7	29.0±3.4	1.135±0.313	5.9±7.5			10.2±7.8	0.051±0.0390	
7	フェンタニール	新生児の鎮静	9	27.3±1.6	0.885±0.267	21.8±9.9		1.78±0.49	7.3±5.0	4.96±3.86	
8	ニトログリセリン	遅延性肺高血圧症	13	37.9±3.2		2.9±1.7		1.061±0.55 (n=8)	9.05±11.15		
9	塩酸リドカイイン	新生児痙攣	14		2.9±0.2	3±1		1.45±0.34(C), 5.1±1(SS)	5.28±1.17	1.076±0.26	
10	フロスタグランディンE1・CD	動脈管依存性先天性心疾患	13	36.8±4.0	2.861±0.980		1.5-6 µg/ml(A)				
11	カフェイン	未熟児無呼吸発作	13	30.6±0.78	1.399±0.085	1.0-42.0	8-20 µg/ml	0.781±0.04	65±3.7	0.0085±0.0004	
12	G-CSF	新生児期の好中球減少	17	29.7±1.9	1.27±0.36	20.7±6.6			52.03±23.87		
13	静注用フェノバルビタール	新生児痙攣	42	26-36		<72 h			4.44±0.4		
			8	30-40		1 週 4 週	10-25 µg/ml(A)	0.97±0.15	115		
			17	28-41		1.0-10.0 11.0-30.0 31.0-70.0			67		
			1	38	2.6	2		1.2	92		

\* L/h



表 1 (2) 新生児適応外使用医薬品の薬物動態パラメータ

NO	文献	注
1	Jones RAK & Baillie E. Arch Dis Child 1979;54:190	
2	Moore ES et al. J Pharmacokinet Biopharm 1989;17:47	weight = kg, postnatal age = weeks
3	Beaudry MA et al. Dev Pharmacol Ther 1988;11:65	* 渡田英樹ほか. 新生児誌 1988;24:133
	Jamali F et al. Dev Pharmacol Ther 1988;11:253	
4	Ito K et al. Acta Paediatr Jpn 1994;36:387	閉鎖群 Pontal syrup での検討 非閉鎖群
5	Lugo RA et al. Eur J Clin Pharmacol 1996;49:477	
6	Ward RM et al. Pediatrics 1986;77:307	
7	Koehnert DE et al. Anesth Analg 1996;65:227	C:中心の分布容積、SS:定常状態の分布容積
8		
9	Rey et al. Ther Drug Monit 1990;12:316	PB と DZ を併用
10		
11	Gorodischer R & Karplus M. Eur J Clin Pharmacol 1982;22:47	1% aqueous solution i.v.
	Pearman SA et al. Dev Pharmacol Ther 1989;12:65	
12	Gillan ER et al. Blood 1994;84:1427	
13	Pitlich W et al. Clin Pharmacol Ther 1978;23:346	
	Gonzalez ACA et al. J Clin Pharm Ther 1993;18:267	
	Elliott ESR & Buck ML. Ann Pharmacother 1999;33:419	Extracorporeal Membrane Oxygenation

表 2 (1) 新生児薬物療法において抗生剤以外の population PK のなされた論文とその解析法

NO	薬剤名	著者	雑誌年号, 巻, ページ	解析方法	pharmacokinetic model
1	ジドブジン	Mirochnick M et al	Clin Pharmacol Ther 1999, 66:16-24	NONMEM (version IV level 1.0)	two compartment model
2		Mirochnick M et al	Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:808-12	NONMEM (version IV level 1.0)	one compartment model
3		Collart L et al	Dev Pharmacol Ther 1992, 18:71-80	NONMEM77 (version III level 1.0)	one compartment model
4	ミダゾラム	Lee TC et al	Anesthesiology 1999, 90:451-7	NONMEM (version 4.2)	two compartment model
5		Burtin P et al	Clin Pharmacol Ther 1994, 56:615-25	NONMEM (version IV level 1.0)	two compartment model
6		Harte GJ et al	J Paediatr Child Health 1997, 33:335-8	NONMEM (version 4.2)	two compartment model
7	カフエイン	Falcaco AC et al	Eur J Clin Pharmacol 1997, 52:211-7	NONMEM (version IV level 2.0)	one compartment model
8		Lee TC et al	Clin Pharmacol Ther 1997, 61:628-40	NONMEM (version 4.2)	one and two compartment model
9		Thomson AH et al	Ther Drug Monit 1996, 18:245-53	NONMEM	one compartment model
10	チオファイリン	Lee TC et al	Br J Clin Pharmacol 1996, 41:191-200	NONMEM (version 4)	one compartment model
11		Karlsson MO et al	Ther Drug Monit 1991, 13:195-200	NONMEM (PREDDP version)	one compartment model
12	インドメタシン	Wiest DB et al	Clin Pharmacol Ther 1991, 49:550-7	NONMEM (version 2, level 1.4)	one compartment model
13	ガンシクロビル	Zhou XJ et al	Antimicrob Agents Chemother 1996, 40:2202-5	NONMEM	one compartment model
14	フェニバルピタール	Grasela TH & Donn SM	Dev Pharmacol Ther 1985, 8:374-83	NONMEM	one compartment model

NONMEM = NoN-linear Mixed Effect Model

表 2 (2) 新生児薬物療法における抗生物質以外の population PK のなされた論文の解析

NO	症例数	対象症例		PK の影響因子		注	
		在胎(週)	出生体重(kg)	分布容積(L)	クリアランス(L/h)		
1	83	37.5 (26.0-41.5)	*3.1(0.71-6.0)	PACTG082/PACTG239でなければ 1.23*Wt PACTG082の時 3*Wt/PACTG239の時 0.583*Wt 1.59±0.51L/kg	在胎 ≤35週、k:0.0856±0.00832*Wt; 在胎 >35週、k:0.113+(1.05*Pa)/(1.33+Pa) Cl: k*Vd 0.152±0.0264L/kg/h Pa:6.3±2.1, 0.140±0.0335, Pa:1.77±6.9, 0.261±0.108 Pa<20, 0.64±0.05L/kg/h, Pa≥20, 1.07±0.20 Cl:0.000782(83%), Clq:0.00653(116%) Cl:0.070±0.0130L/kg/h, Clq:0.42±0.08L 在胎 >39週、1.6*Cl, inotropic support, 0.7*Cl 0.104±0.0286(80.7%) Cl = 0.00581*Wt + 0.00122*Pa 在胎 ≤28週、Cl*0.757 非経口栄養、Cl*0.836 0.00399*Wt+0.000128*Pa 0.00399*Wt+0.000128*Pa 0.00583*Wt+0.0001*Pa	生物学的利用率 Pa ≤14, 0.788(1+0.125) Pa >14, 0.788 Pa<20, 86.7±8.3, Pa≥20, 70.1±8.0	PATCG, the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Pa: 生後日齢(日), Wt: 現在の体重 (Kg)
2	15	29.4±2.1	1.23±0.402	1.59±0.51L/kg			
3	32	38.9(35-41.5)	*3.78(1.93-5.96)	Pa<20, 1.70±0.14L/kg, Pa≥20, 1.70±0.41		Pa: 生後日齢(日)	
4	60	27(24-31)	0.965(0.823-1.47)	出生体重 ≤1kg, V1:0.47(370%), V2:0.51(3146%) 出生体重 >1kg, V1:0.82(343%), V2:1.04(193%) V1:0.598±0.065L/kg, V2:0.42±0.11L		V1: 中心の分布容積, V2: 末梢の分布容積 Cl: 全身クリアランス, Clq: 分画間クリアランス V1: 中心の分布容積, V2: 末梢の分布容積 Cl: 全身クリアランス, Clq: 分画間クリアランス V1: 中心の分布容積, V2: 末梢の分布容積 Wt: 現在の体重 (Kg), Pa: 生後日齢(週)	
5	187	26-42	0.7-5.2				
6	10	27.9(25-30)	1.045(0.677-1.418)	V1:0.802±0.173(68.7%), V2:0.395±0.0679(56.0%)			
7	75	27-28(23-35)	1.0-1.2(0.6-2.0)	0.911*Wt 0.911*Wt			
8	119	28.1(24-31)	1.164(0.571-2.307)	在胎 >28週、0.764*Wt+0.0468*Pa 在胎 ≤28週、0.759*Wt+0.0224*Pa 0.82(±24%)		Wt: 現在の体重 (Kg), Pa: 生後日齢(日)	
9	80		*1.3(0.6-2.9)	23(1-100) (n=80)		Wt: 現在の体重 (Kg), Pa: 生後日齢(日)	
10	112	≤32週	<1.5kg	0.937*Wt		Wt: 現在の体重 (Kg), Pa: 生後日齢(日)	
11	131	26-27(26-36)	0.9-1.1(0.8-2.4)	Vd/F = 1.3±0.2 L/kg	0.918	Wt: 現在の体重 (Kg), Pa: 生後日齢(日)	
12	83	28.3±2.5	1.13±0.4	0.28*Wt+0.0041*Pa		F = 生物学的利用率	
13	27			0.627+0.437*Wt		Wt: 現在の体重 (Kg), Pa: 生後日齢(日)	
14	59	31(24-42)	1.52(0.6-3.62)	Vd = 0.96(±16%) L/Kg 仮死、1.13*Vd		ASCC = 7/77先天性ヘルペスウイルス感染、symptomatic, congenital cytomegalovirus inf.	

\*現在の体重、( )変動係数

## 最適なサンプリング理論：小児における薬物動態学の研究適応概念

Reed MD : Optimal sampling theory : an overview of its application to pharmacokinetic studies in infants and children. Pediatrics 104 (3): 627-632, 1999.

略語：Vd，分布容積；Cl，クリアランス；AUC，血漿中薬物濃度下面積；OST，最適なサンプリング時間理論

病的新生児，乳幼児と小児の病気の改善や治療のため，しばしば薬物療法が必要となる。薬物療法の成功は，理想的な投与間隔において最適な投与量を投与することに直接依存している。薬物の最適な投与量と投与間隔を決定するには，薬物動態と薬力学の間の複雑な相互作用を基本的に理解する必要がある。不幸にも，小児を治療する者が，薬物動態，薬力学，あるいは相互作用の明確な理解なしで，薬物を選択し，その投与量と投与間隔を決定しなければならないという課題にしばしば直面させられる。

これらの重要で，個々の薬物に特異的な薬理学的特徴に関する我々の理解の欠如は，患者を最適以下の治療結果と重大な副作用との2つの危険にさらす。幸いに，過去10年間で，病気の乳幼児と小児における薬物動態の研究を行うことが受け入れられるようになり，そのデータに基づいて年齢に適した投与計画が行われるようになってきた。しかしながら，病気の乳幼児や小児において，詳細な薬物動態試験を行う上での独特な検討や制約は未だに存在している。この論文の目的は，小児患者での臨床薬理試験の方法とその施行に影響する可能性のある重要な幾つかの要因について述べることである。

## 薬物動態学

薬物動態プロフィールを決定することは，吸収，分布，代謝と排泄の過程を詳細に検討することである。上述の通り，これらの各過程についての根本的な理解が夫々の疾患に対する最適な投与方法を作成するために必要とされる。これらの各過程が薬物動態に直接に影響を与える患者独自の要因と統合され，評価されなくてはならない。薬物動態に影響を与える重要な臨床上的要因を〔表1〕に示した。〔表1〕で説明された要因の中で，年齢が最も重要であるように思われる。年齢によって臓器機能に生じる正常でダイナミックな変動は薬物動態プロフィールに影響を与える所が多くなるであろう。特に，主要臓器の機能的変化は，薬物クリアランス (Cl) に強い影響を与えやすい。また，体内水含量とその解剖学的分布とタンパク含量は体内での薬物分布に直接影響を与える。薬物の分布容積，すなわち，分布容積 (Vd) の理解が，個々の患者に対する正確な投与量を決定させるのに対して，薬物Clの理解は正確な投与間隔の決定を促す。さらに，テクノロジーの薬物動態に与える多大な影響も忘れてはならない (表1)。血液濾過と体外式膜型人工肺は薬物動態に様々な影響を及ぼす可能性があるが，この影響は実際にこのような治療を受けている患者に対して適切な研究によってのみ明らかにすることができる。薬物の物理化学的特徴によっては，これらの治療方法は装置表面への吸着あるいは膜への取り込みによって薬物Clを上昇させる可能性もある。

薬物の主要な薬物速度論のパラメータ，排泄半減期 ( $t_{1/2}$ )，Vd，Cl等の推定値を決定するための最も通常の方法は，個々の患者に於て患者特定の薬物動態の評価を行うことである。

表1. 薬物の薬物動態プロフィールに影響を与える臨床的に重要な要因

年齢	臓器機能の発達による変化
疾患	臓器機能に対する影響
技術	ECMO /心肺バイパス 透析 /血液濾過

ECMO は体外式膜型人工肺を示す

このような評価を行うために、多数の血液と体液濃度、もしくはいずれかを特定の時間にわたって、決まったサンプル採取時間に、前もって獲得しておく必要がある。これらのサンプルが分析され、その濃度が測定されると、 $t_{1/2}$ 、 $V_d$  と全身  $Cl$  の正確な計算をするために薬物濃度-時間曲線 (図1) が書かれる。薬物濃度-時間曲線を書くことは、薬物の薬物動態学的プロフィールを描写するために必要である。薬物の  $t_{1/2}$ 、 $V_d$  と  $Cl$  の実用知識は、有効で安全な投与方法を決めるのに必要である。

成人に於て新旧の薬物に対して詳細な薬物動態評価を行うことは、一般的に受け入れられている。成人に於ては、薬物の投与施行後、前もって決定された時間帯において、採血量に関係なく頻回の血液採取をするのが普通である。採血が排泄半減期の3-4倍の時間にわたってなされた時、薬物動態評価は最も正確に行う事が出来る。仮に薬物が腎より体外へ多少なりと排出された場合、一回投与後に分画尿を採取することによって腎排泄量と腎  $Cl$  値の検討をすることができる。[図1A] は、4時間の  $t_{1/2}$  を持つ薬物における薬物動態評価のための詳細な採血時期の例である。この例では薬物の血漿中濃度-時間プロフィールを決定するために12回の採血がなされている。これらの点を結び合わせて適合度の最も良い線を引けば、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) とその濃度-時間曲線の終末部の傾きを得ることができる。終末部の傾きは、薬物の  $t_{1/2}$  ( $\beta$  を血漿濃度-時間曲線の終末部分の傾きとすると  $t_{1/2} = 0.693/\beta$ ) を、また AUC ( $Cl = \text{薬物投与量}/\text{AUC}$ ) は全身  $Cl$  を計算するために使用される。薬物の  $V_d$  は、 $C_{po}$  を薬物濃度の頂値とすると、単純化された方程式  $V_d = \text{薬物投与量}/C_{po}$  から計算することができる。

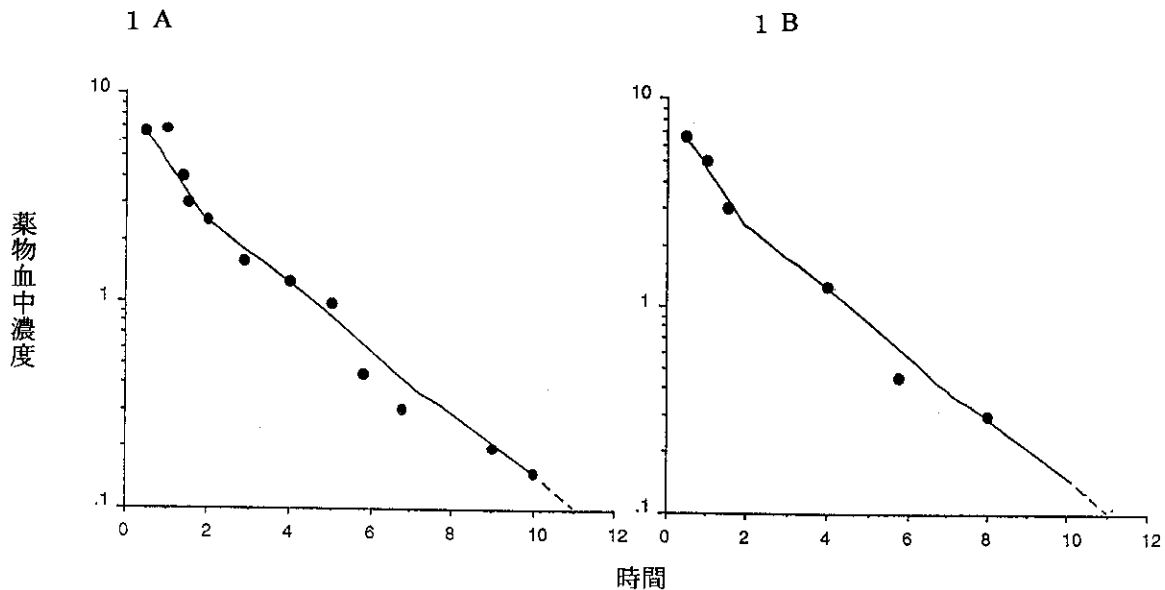


図1. 典型的な薬物濃度-時間曲線

伝統的な、頻回のサンプリング戦略 ( $n=12$  のサンプル, A) から作成された薬物濃度-時間曲線と、最適なサンプリング戦略を使用しているまばらなサンプリング ( $n=6$  のサンプル, B) で作成された同一の薬物濃度-時間曲線との比較図。

このような詳細な薬物動態学的評価の殆どは、しばしば健康な成人のボランティアを使ってなされ、これらの研究の結果を用いて成人と小児の患者の薬物動態が推測される。一般的な薬物動態の特徴を見出すために、健康なボランティアにおける研究は非常に有益であるが、薬物動態プロフィールへの疾患の影響、あるいは薬物-薬物や薬物-疾患での相互作用の可能性についての情報は殆ど提供されない。これらの理由の為に、薬物治療の対象となる特定疾患の患者で追加試験が行われる。

決められた期間に得られた血液試料の数がより大きいと、それだけ薬物の血漿中濃度-時間曲線の構築が正確であり、それにより導き出される薬物動態パラメータの計算がいつそう正確になされる事は [図1A] に示された例より明らかである。しかしながら、この頻回サンプリング法は、曲線を定めるための資料を得る最適なサンプル採取時間には殆ど注意を払っていない。他に、もし少ないサンプル数で頻回サンプリング法

と同じ精度の曲線を求めることが出来れば、臨床や検査室での資源の節約にもなり、それは大いに望ましいことであろう (図 1B)。

上述で説明した成人にしばしば使われたアプローチと比べて、小児分野において薬物動態評価を行うことを望む臨床の研究者あるいは臨床家が直面する問題も多い。小児患者に薬物動態評価を行うことを困難にする幾つかの非常に重要な制約を [表 2] に表示する。[表 2] に表示した制約の大多数は子供の健康と安全そのもの (例えば、測定するための相対的な試料必要量) を保護するための正当な予防措置であるが、一方制約の中には、薬物動態試験の重要性に対する理解がないために生じた、“臨床試験に対する感情的な態度の表れ” の様なものであるかもしれない (例えば、倫理的な制約についての認識)。その例として、倫理上のガイドラインが小児被験者における臨床研究の遂行のために確立された。このような研究は小児における新しい薬物の安全で効率的な使用のために当然必要であるにもかかわらず、新生児、乳幼児、あるいは小児での薬物動態評価が、曖昧な倫理上の懸念と克服出来ない様に感じられる危険またはそのいずれかのために行うべきでないという誤った認識が、若干の医師、研究者、そして何よりも多くの革新者に依然残っている。実際には、この認識は事実と正反対である。年齢毎の薬物動態データが欠如すれば、薬物はその薬物動態も理解されぬままに小児に投与されることになり、患者は臨床試験にともなう危険とは比べ物にならない大きな危険にさらされることになる。

善意からくる認識であるが、この誤った認識が、不幸にまた不当に、小児患者が医学の恩恵を十分に受けることを妨げている。多くの現実的な制約が乳幼児と子供たちに対する薬物動態研究を行うことを困難にする。特に、血漿濃度-時間曲線 (図 1) の薬物動態プロフィールを解析するための重要性を認識し、そして血漿濃度-時間曲線を解析するための必要なサンプル数とサンプル量は小児薬物動態研究を可能にする 2 つの非常に重要な要因である。さらに、サンプル (例、血漿、どんな体液でも) 中の薬物濃度の測定法の感度と精度は、サンプリングの時間の選択に影響を与えて、そして最終的に必要なサンプル数 (表 2) にも影響する可能性がある。

表 2. 幼児と小児における薬物動態研究の遂行する際の制約

倫理上の対立の認識
小児患者を保護する努力の必要性
小児薬物動態データの必要性に対する同僚の無知
特に年齢-疾患に関連する投与量予測に対する価値の過小評価
分析
少量サンプルの必要性
感度 / 精度の制約
正確に薬物動態プロフィールを決定するのに必要なサンプル数

これらの要因は、採取可能な血液量は患者の年齢、体の大きさと基礎疾患によって制限される小児患者にとって特に重要である。したがって、少量のサンプル量で測定できる正確な分析法の開発が小児では必要となる。薬物動態研究を行う為の採血量は成人の研究方法でめったに問題点となることはない。不幸にも、この必要サンプル量に注目されていなかった為に、大部分の臨床検査室と研究室に於いては、分析に不必要な大きいサンプル量を当たり前で請求し、あるいは必要条件として要求して来た。殆どのこれらの検査は、血液及び体液の極めて少量でも正確に測定することができる。

成人と子供の両者でなされる研究に関連するもう 1 つの重要な因子が、費用である。得られたサンプルの数が大きければ大きいほど、それだけ臨床 (装置、労働時間など) と検査での消耗品の消費がより大きくなり、明らかに研究費用が全体的に増加する。同様に、サンプリングの期間 (例、12-24 時間以上) の長さ按比例して、費用もかさむ。有効性、正確性と安全性を最大にし、そして費用を最少にするための 1 つの実行可能なアプローチが、臨床での薬物動態の評価方法に最適なサンプリング戦略を取り入れることである。薬物濃度-時間曲線を正確に書くために必要な最低限のサンプル採取時間を決定することにより、得られたデー

タの完全性、正当性を保持して、薬物動態試験に対して課せられた上述のような合理的、臨床的でロジスティックな束縛の負の因子を最低限にすることができる<sup>(訳者注)</sup>。はるかに少ないサンプリングで、正確に薬物動態を決定することができる最適なサンプリングデザインの対照例を、[図1A] (伝統的で大規模なサンプリング) 対 [図1B] (まばらなサンプリング) で示す。[図1B] に示されている最適なサンプリング戦略を使うことにより、はるかに低侵襲、より少ない採血量で、そして低費用で、同一の薬物動態評価を行うことができる。

訳者注) 採血点をうまく減らせば、その研究の質を保持したまま、採血量やコストを減らすことができる。

### 最適なサンプリング戦略

最適なサンプリング理論 (OST) は、論理的、建設的、そして適切さが前提とされる。OSTは、数学的モデルを用いて薬物血中濃度-時間曲線の最も「情報の得られる」範囲に目標を定めながら、最少の生体試料数を得るための最適なサンプリング時間を決定する。特定の時間範囲で得られたサンプルの合計数が、どんな薬物動態研究の作成においても重大な決定をするけれども、サンプルが採取される正確な時間はいっそう重要である (図1)。サンプリング戦略の内容は、得られる薬物動態プロフィールと、そのプロフィールに基づき設定された投与量 (これは臨床試験を行った際の検体採取間隔に影響を受ける) とに重要な影響を及ぼす。その例として表3に異なる臨床試験によって得られたプロポフォールの薬物動態データを示した。

プロポフォールはアルキルフェノールの鎮静剤/催眠剤/麻酔剤で、一般に重症の患者に人工換気を容易にするために鎮静剤として使用され、また多くの静脈麻酔プロトコルの一要素として不可欠な薬物である。この薬は作用効果の発現が非常に速い、鎮静や麻酔の効果を見ながら投与量の増減がしやすく、薬剤の中止後の効果消失が速いなど他の麻酔剤に比べて多数の利点を持っている。プロポフォールの薬物動態は、3コンパートメント薬物動態モデルで最も良く説明される複雑な薬物動態プロフィールの特徴をもつ。乳幼児と小児の薬物動態プロフィールを決定し、その最適な投与量を決定するために数多くの研究が行われた。[表3] は、プロポフォールの薬物動態を評価した4つの研究の概要を示す。その内訳は、小児の研究が3件、それに比較目的のための成人での研究結果が1件である。[表3] で示されたデータから解るように、殆どの研究が、前もって決められた決まった時期に、研究患者あたり頻回のサンプル (5-20の血液サンプル) をしていた。

表3. サンプリング戦略が薬物動態プロフィールの決定に及ぼす重要な影響: プロポフォールの例

Parameter	Data Presented as Mean ( $\pm$ SD)			
	Gepts et al <sup>11</sup>	Raouf et al <sup>12</sup>	Kantaria et al <sup>13</sup>	Reed et al <sup>14</sup>
<i>n</i>	18	6	53	49
Age (y)	Adult	1-3.6	3-11	0.01-16
Sample <i>n</i>	16	11	5-18	20
Sample duration (h)	8	4	~2.5	24
$t_{1/2\alpha}$ (min)	2.8 (1.2)	—	2	3.5 (4)
$t_{1/2\beta}$ (min)	31 (15)	—	27	38 (25)
$t_{1/2\gamma}$ (min)	355 (227)	100 (3)	329	1102.8 (106)
$V_c$ (L/g)	16.9 (7)	—	0.32	0.67 (0.7)
$V_2$ (L/g)	—	—	1.0	1.6 (1.4)
$V_3$ (L/g)	4.3 (3)	2.4 (1.4)*	5.9	30.3 (30)
Cl (mL/kg/min)	26.7	38.7 (6.8)	37	55.8 (21)

T1/2 は、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  相の半減期; Vは中心 (C) と末梢 (2, 3) コンパートメントの分布容積

これらで研究デザイン間の主要な相違は、採血が行われた期間の違いである。1回投与の後あるいはプロポフォール持続点滴の中止後に、採血が為された時間 (期間) はKantariaらの研究ではほんの2.5時間、Roofらの研究では4時間、Reeらの研究では24時間であった。ここで重要なのは、採血期間の相違が重要な薬物動態データに大きな影響を及ぼすことである (表3参照)。サンプリングをより短時間で行った研究は、薬物の3つの分布容積と全身クリアランスを過小評価する傾向があった。計算された  $V_d$  とCl値が異なった為に、それぞれのグループは異なった投与量を推薦した。これらの結果は、サンプルの絶対数だけでなく、サンプルの採取時間 (期間) も正確な薬物動態プロフィールを決定するのに重要であることを証明している。

最適なサンプリング戦略は、最低限のサンプル数で最も多くの情報量を得て濃度-時間曲線を描出することを目標とし、採血時間を決定することにより、採取回数と採取時間の両方の変数を最適化することにある。

最適なサンプリング戦略が、種々の薬物あるいは種々の異なる薬物動態の特徴を持つ薬物の薬物動態プロフィールを正確に決める際に有効であることはこれまでも数々の論文で示されている。OSTのための数学的な基礎とその統合化されたコンピュータの適用についてはここでは割愛する。一般に、最適なサンプリング時間は、ある種のコンピュータ・プログラムを用いて決定されている。この様なコンピュータ解析の際には、対象者（あるいは対象臓器）における正確で完全な対象薬物の薬物動態プロフィールの情報が必要不可欠である<sup>訳者注</sup>。つまり、薬物のための最適なサンプリング戦略の感度と正確性は、その薬物動態が前もって理解されているかどうか依存している。そこで、いずれの血漿濃度-時間曲線の部分（複数の可能性）が薬物動態の評価について最も重要であるかを明らかにするために、サンプル数の多いより伝統的で、包括的な薬物動態評価が最初に行われなくてはならない（図1A参照）。この包括的で伝統的な分析方法によって得られた薬物動態データが、最適なサンプリング戦略を用いたその後の研究のための土台となる。この方法は成人対象では非常に上手く行くかもしれないが、年齢と合併疾患のためにサンプリングの数をもともと限定する必要がある小児患者では成人ほど有用ではない。結果として、正式のOSTは、成人と比べて小児の場合、広い投与範囲と異なった疾患のためより対応性が少ない。小児患者に適用する際のOSTの制約を、表4に示す。

表4. STの制約

薬物動態の予備情報の必要性
的確なモデルを知らなければならない
パラメータ値の理論的概算の必要
サンプリング時間（期間）が実行可能である必要
特殊な環境下での感度の減少
大きな個人間較差
単一モデルによってデータが十分に説明出来ない場合
OSTはモデルが不一致であることを見出せない

訳者注) ある薬物に於いて、OSTで必要な採血点を決定するためには、その薬物に於ける薬物動態がある程度解っていないといけない。

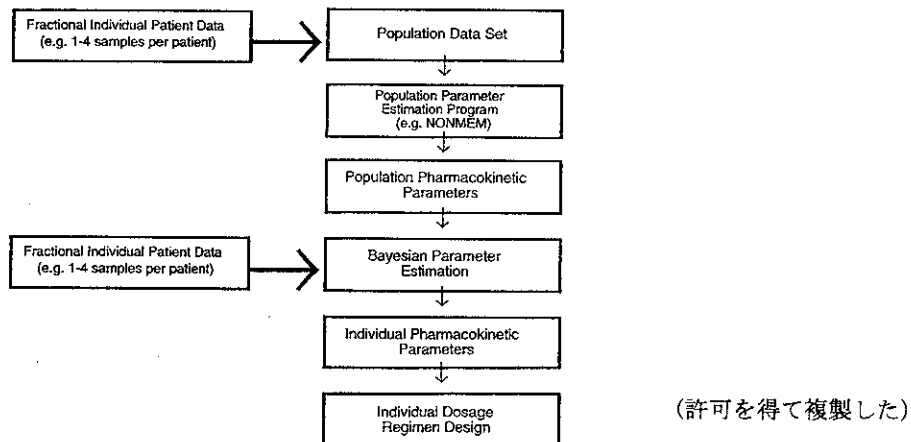
#### 集団に基づいた薬物動態（ポピュレーション・ファーマコキネティクス）とベイズ法は最適なサンプリング法の正確性を高める

上述の通り、OSTの主要な制約は、薬物動態プロフィールの正確で完全な情報が必須となり、それをもって最適なサンプル採取時間を決定できる。小児でこの過程をさらに複雑にしていることは、主要な臓器機能（例、腎と肝機能）が生理的、および病態生理的な変動を含む広範囲の年齢上で、その薬物動態プロフィールを前もって決定する必要がある。これらの制約に加えて、いかなる検査も少量の検体量で測定を行わないといけないという小児独特の制約が、乳幼児と小児での完全な薬物動態プロフィールを十分に解明出来ない状態にしている。幸いに、適応制御理論と集団に基づいた薬物動態の我々の理解の進歩と、このような分析を実行できる精巧なソフトウェア（例、NONMEN, NPEM）を統合することができる使用者が使い易いコンピュータ・ソフトウェアが入手可能になったことは、[表4]に示されているOSTの多く制約の一部を克服する強力な道具を提供した。

集団に基づいた薬物動態分析は、まばらなデータから重要な薬物動態と薬力学の情報を提供することができる。慣例的に、少数の均質な集団に於いて一定量の薬物投与後に、一人の患者から頻回の採血を施行する古典的な薬物動態試験と異なり、集団に基づいた薬物動態は、特定の患者からの多くの採血をするのではなく、多数の患者からのデータを使用して薬物動態パラメータを推定するという特徴をもっている。古典的な頻回の採血を施行して詳細な評価をする薬物動態解析の方法は、血中濃度の個人（すなわち、集団の中の個



図2. ベイジアン法概算と集団に基づいた薬物動態の間の相互関係



人) 間の差異を評価することが可能で、年齢、性別やその他の因子によって、薬物動態がどのような影響を受けるかということの評価が可能である。これに対して 集団に基づいた薬物動態分析法は、詳細な評価をする薬物動態解析の方法<sup>訳者注</sup>を集団に応用することによって、集団の中間値 (population central values) に関する情報はもとより、個体間あるいは個体内の変動に関する情報の解析もすることができる。これらの分析法を用いる究極の臨床上的総合目的は、求められた薬物動態についての情報を、患者の治療に適用することである。[図2] に示したように、ベイス法を集団に基づいた薬物動態と統合して用いることにより、特定の患者で数点の採血を行うだけで、集団に基づいた薬物動態で得られたデータにより、その患者の個々の薬物動態パラメータを決定することができる。

訳者注) つまり古典的な薬物動態試験の手法

### 小児における最適なサンプリング方法

薬物動態プロフィールを正確に把握することは、特定の患者集団で特定の病気のために最適な投与方法を作成するために必要な条件である。小児でのこのようなプロフィールは様々な年齢毎に区別されなくてはならない。上述のように、頻回で変更のきかないサンプリング戦略を用いた薬物動態の評価法は、乳幼児と小児、そして高齢者、癌やエイズなどの特定の患者層に於いても、しばしば行うことが難しい。[図2] で概説されるように、ベイジアン概算を含む集団に基づいた薬物動態法は、これらの限界を避けることができ研究者と各臨床家の両方に非常に有用なデータを提供することができる。[図2]で示したように、ベイス法を集団に基づいた薬物動態法と統合することによって行う薬物動態の評価 (予想) 方法を、さらに基本的な (少数の採血点の) 最適サンプリング法と統合して用いることにより、古典的な薬物動態試験ほど完璧ではないものの、この薬物動態評価法の正確さと応用のしやすさを高めることができる。近年の発達したコンピュータ技術は、これらの解析方法の発達を促進させていると同時に、またこれらの高度な技法をデータ解析に応用することも可能としている。

### 結論

広い年齢範囲にわたって薬物の薬物動態プロフィールを決めることに関しての重要性が認識され、臨床で一般に使用される多く薬物の薬物動態プロフィールに対する特定の面の薬物動態研究が過剰に促進された。これらのデータが入手可能であるにも拘わらず、研究方法の制約と乳幼児と小児に於ける研究の欠如のため、既に施行された研究からでさえ答えられない疑問が表面化し続けている。最も顕著な研究方法の欠陥と言え、健康な成人のボランティアから決定されたデータへの過度の依存、不完全なサンプリング戦略からの分析、そして薬物での実際の薬物動態の特徴を十分に記述するには一回投与後にあまりにも短時間に行われたサンプリングなどである。特定の臨床薬理学的研究の欠如のために、臨床家はしばしば薬物療法の最近の進歩

の利益を小児患者に提供するために、成人に対して受け入れられた投与範囲から一定の割合で投与量を下げ、投与しなければならないことが多い。このような治療方法では、不完全な効果または重大な副作用をもたらすことがしばしばみられる。

コンピュータ・テクノロジーの進歩とコンピュータを用いたデータ解析の新しい手法は、小児患者に必要な薬物動態の情報を提供することにより、小児における薬物動態の理解に対するさまざまな限界をかなりの程度まで乗り越えるための道具を提供してくれた。これまでに発表されたデータを検体採取時間決定のための雛形として用いれば、最適なサンプリング戦略が可能になる。残念ながら、対象となる小児のデータはこれまでに報告されたデータとしばしば大きく異なることが予測されるため、この様な方法では、限られたごく少数の場合に限ってのみ有効である。また最近では、集団に基づいた薬物動態を用いた乳幼児と小児のデータが、その収集に伴ってどんどんと進展してゆくことにより、例えば年齢、病態、臓器の機能などが異なる多くの患者において一人一人にはまばらなサンプリングを行うことが重要な薬物動態パラメータの決定に有用であることが証明された。[図2]に示したように、ベイズ法による薬物動態パラメータの推定法を特定集団（患者群）の多数の患者から得られたまばらでばらばらのデータに適用することにより、その集団における薬物動態の特徴を把握することができるだけでなく、サンプル採取が行われた個々の患者に対する個別化された投与量設定まで行うことができる。この新しい技法を用いて小児における薬物動態のデータベースが特定の年齢群や疾患について進展しあるいは分化してゆくにつれて、これまで我々が考えていた薬物動態試験の制約（これは実は古典的な、個々の患者において多数の採血をする薬物動態研究が必要であるという我々の思い込みに由来するが）は、しだいに病気の乳幼児と小児に対して薬物の至適投与量を決定するための障害にならない可能性がある。

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究  
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

（分担研究課題） 小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意向調査  
（分担研究者） 大西鐘壽（香川医科大学小児科講座）  
（研究協力者） 伊藤 進<sup>1)</sup>，磯部健一<sup>2)</sup>，今井 正<sup>1)</sup>，近藤昌敏<sup>1)</sup>，日下 隆<sup>2)</sup>，  
難波正則<sup>1)</sup>，岡田 仁<sup>1)</sup>，尾崎貴視<sup>1)</sup>，柴崎三郎<sup>1)</sup>，大西喜久子<sup>1)</sup>  
1) 香川医科大学小児科講座  
2) 香川医科大学母子センター新生児部

研究要旨

製薬企業63社に小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意向について7項目の設問からなるアンケート調査を実施した。62社から回答を受けた。

(1) 本邦における小児用医薬品の開発に対する問題点として、回答された製薬企業は56社で回答総件数は272件であった。頻度の高い順に、優遇措置が不十分が45件、臨床治験の実施が困難が38件、臨床治験の同意書の取得が不可能ないし困難が35件、小児医療体制の貧困が35件、小児用医薬品の開発の不採算性が27件、症例数の確保が困難が20件、小児科医の治験に対する啓蒙の必要性が20件、幼弱動物による非臨床試験の意義が不明、小児臨床試験の開始時期が不明確、成人の治験の先行を一律に義務づけて小児専用の医薬品の開発を阻害している等、小児治験の現行のガイドラインの不備が20件、市販後使用成績調査結果が活用されていないが19件、等であった。従来、第三者から余り問題にされていなかった小児科医の治験に対する認識不足、積極性の欠如、行政への働きかけが不十分、小児医療体制の貧困等の治験の実施母体となる大学病院、総合病院や小児病院の脆弱な体制の立て直しが焦眉の急であることが製薬企業側から指摘された。

(2) 行政に対する具体的要望として小児医薬品の的確なガイドラインの作成と整備が20件、申請手続きの簡素化と緩和が16件、外国のデーターの活用が16件、小児用医薬品開発への優遇措置15件、治験制度の啓蒙と環境作りが12件、市販後調査結果を活用が10件、政府が小児医薬品の治験を行う体制の整備、ネットワークの構築等。

(3) 希少医薬品制度の問題点として、小児科医に対する具体的要望として、小児科臨床に役立つ医薬品の開発に全面的に協力する体制を構築すると共に主体性をもって学会の場や行政への積極的な働きかけを行うことが求められている。

(4) 他の製薬企業に対する具体的要望として、複数の企業が共同出資と共同開発や情報公開による共有化、更に企業全体で支援するシステムを構築する案、製薬企業団体による資金援助が提案されている。

(5) 社会（国民）に対する具体的要望として、優れた医薬品を開発することは人類の幸せに結びつく極めて重要な貢献であることをマスコミの協力を得て社会（国民）に対して理解を求め有意義な治験を容易に行うことが出来る社会の仕組みを打ち立てる必要があるとの意見

A. 研究目的

1959 - 1962年にかけて thalidomide を内服した妊婦からあざらし状の奇形児が多発するという前代未聞の衝撃的かつ悲劇的な事件が起き、それが契機となって1962年にはそのような事態を予防することを目的として Kefauver 修正案が成立した<sup>1)</sup>。しかし事態は全く逆の方向へ進行し、製薬企業は成人に対

してのみ効能・効果や用法・用量、有効性や安全性等を確認し、添付文書を記載し、胎児や新生児をはじめとする小児に対する煩雑な治験を回避し、小児に対しては何らの保障もないままFDAが医薬品を承認するという小児の人権を全く無視した歴史が始まった。この事態を逸早く察知した Shirkey は1963年に製薬企業、大学医師に向かって“小児薬物療法

の therapeutic orphan”について訴えたが、殆ど無視された<sup>1)</sup>。かくして40年近い長い長い暗黒の時代がむなしく過ぎた。たまたま、1994年著者は本邦における小児医療の貧しい実状の一端を明らかにする目的で、日本小児科学会の各分科会の代表で組織された日本小児科学会薬事委員会の全面的な協力を得て「本邦における小児薬物療法の実態調査」を開始し、1996年に日本小児臨床薬理学会雑誌に資料として掲載し<sup>2), 3)</sup>、厚生省、参議院議員（日本臨床薬理学会理事長）、全国の大学の小児科主任教授等へ配付し問題を提起し改善を求めた<sup>4-7)</sup>。1996年、第99回日本小児科学会の松田一郎会長（熊本大学小児科教授）の企画により実現したBlumer教授による“Developmental Pharmacology: Past, Present and Future”と題する特別講演の中で1994年に therapeutic orphan からの脱却に向けてアクションが開始され、少し光がさし始めたとの発言がなされた<sup>8)</sup>。その後、米国ではクリントン大統領が先頭に立って小児医療の改善を国策として取り上げ、その一環として小児用医薬品の off-label use の問題解決に向けて、1997年11月21日にFDA近代化に署名し、法律を制定し、それを拠として製薬企業への強力な指導、巨額の政府予算に裏付けされた NICHD Director Yaffe 教授<sup>9)</sup> の企画による Pediatric Pharmacology Research Unit Network の構築と米國小児科学会の全面的な協力の基に小児用医薬品の開発の実施等、圧倒的なエネルギーとすざましい勢いで取り組まれているのが現状である<sup>10)</sup>。かように、この問題の解決には、行政・企業・学会・国民・マスコミのいわば五位一体で取り組まなければ到底解決出来ないことはこの米国の事例から自明の理である。その解決の重要な鍵を握る全国の製薬企業の小児用医薬品の開発に対する基

本姿勢や意見を収集して分析整理し、今後の対策に資することを研究の目的とした。

## B. 研究方法

厚生科学研究（4）平成10年度厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成10年度研究報告書とアンケート用紙を製薬企業63社に送付し次に列記した7項目について自由記述式で回答を依頼した。

本邦における小児用医薬品の開発について（平成10年度厚生科学研究研究報告書14-18頁参照）

1. 問題点について（会社名は勿論公表致しませんので必ずご回答をお願い致します）
2. 解決のための具体的な方策について
  - 1) 行政に対する具体的要望
  - 2) 希少医薬品制度に則って小児医薬品開発に取り組む場合の問題点
  - 3) 小児科医に対する具体的要望
  - 4) 他の製薬企業に対する具体的要望
  - 5) 社会（国民）に対する具体的要望
  - 6) その他

## C. 結果と考察

製薬企業63社に小児用医薬品の開発に対する製薬企業の意向について7項目の設問からなるアンケート調査を実施した。62社から回答を受けた。

### 1. 本邦における小児用医薬品の開発の総論的問題点について

回答欄の1. と2. の1) に記述されている文章中のキーワード別に分類、整理した後集計し、主要な意見について頻度の多い順にグラフにした（図）。

本邦における小児用医薬品、開発の問題点

