

余談-個人的にこの作業で勉強になった事-

- LMS chart makerで作成できる曲線は成長曲線だけではない
- 時間の経過等, 何かの変化に伴って変動するデータについて, その変化するデータの基準を作成したい時に使える方法論(個々について細かい問題はあるが...)

例えば...

・年齢とともに変化する検査値

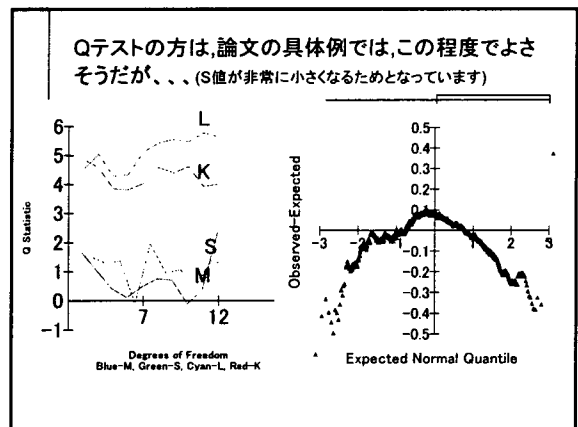
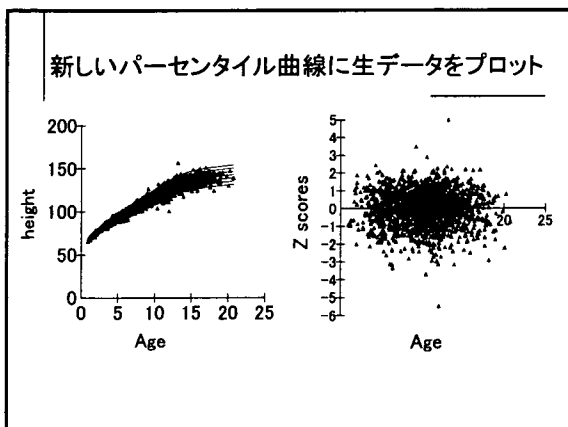
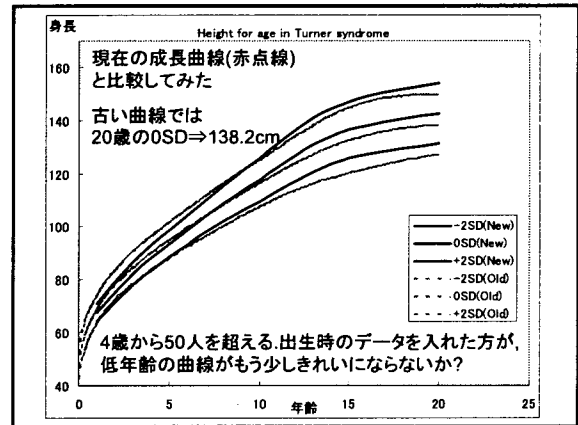
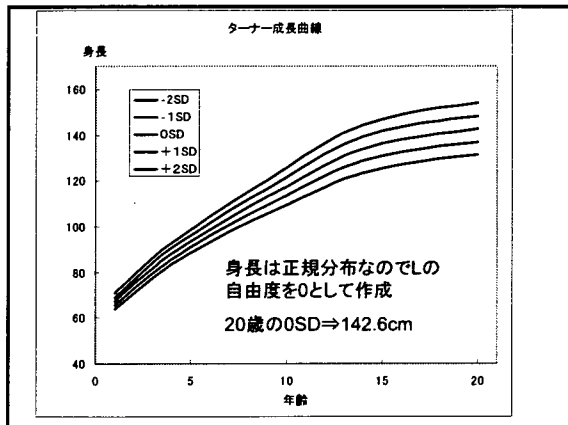
・身長とともに変化する血圧 等

後ろ向きの検討をすれば, 「何となく」でしゃべっている検査値の上下のイメージをつかむことができるのでは?

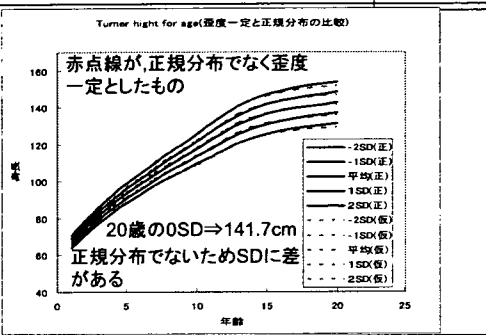
作成段階の曲線(1) 身長

- 身長の曲線が最も作りたいものなのですが, 最もどうしていいか困っているところです
- つまり, 身長は正規分布するという普遍の事実が存在するからです!!
- どの論文を見ても, 身長は正規分布しています

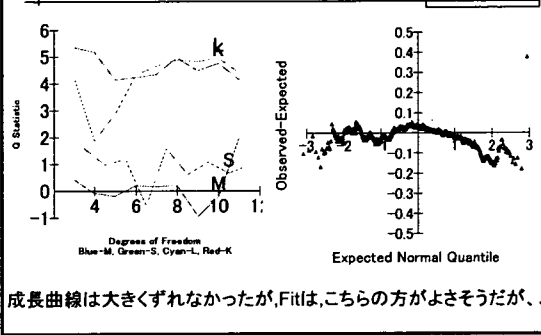
- ① 実際には, 身長が低くなく, 二次性徴もある程度発来して, 成人まで診断されていないTurner症候群の人がいる⇒分布の高い方の端は切れているだろう
- ② 治療対象でなければ, reference chartsは必要ない



Lの自由度を1として,正規分布ではないが,すべての分布が同じ分布になるとして仮定した場合との比較



Lの自由度を1として,正規分布ではないが,すべての分布が同じ分布になるとして仮定した場合

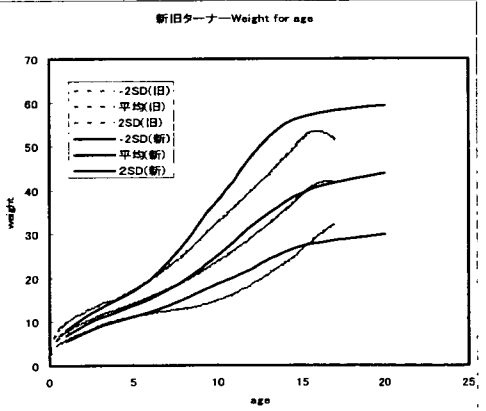


問題点

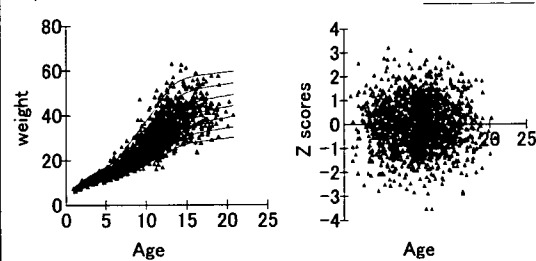
- 端の方の値は信頼度は高くなく, fitの選び方で1cmはずれる ~現在の成長曲線だって, eye fit法で作られており(しかも,最終身長近くでは,18歳 17人, 19歳 6人,20歳 5人の平均), 本当はそんなに信頼ある数字ではないが, 長年使われているため正しい気がする~
- 1, 2cm程度ずれるくらいそんなに大きな問題では無さそうだが, 実際はそうでもない
最終身長に対する成長ホルモンの効果が落ちるため, それに対して何らかの傍証でそれなりに信頼できる数字であることを示した方が良いか?
- 患者会へのアンケート調査で, 成長促進治療を行っていない20歳以上の21人の平均が142.6cmであった(望月先生,横谷先生からの私信)
- 昭和26年と平成13年の17歳の女性平均身長差でも5.5cm(学校保健統計調査報告書), 1970年と1990年では2.3cmであり,4.4cm上昇するのは, 現在のデータが過少評価しているのと, 今回のデータが過大評価していると考えて受け入れられる数字かどうか?secular trendは全体の傾向であって, 個々の数字差はもともと「ある程度」の数字である
- 出生時身長を入れての検討については今後行う予定です (データの欠損が多く, 簡単にやってみるとfitが悪い)

作成段階の曲線(2) 体重

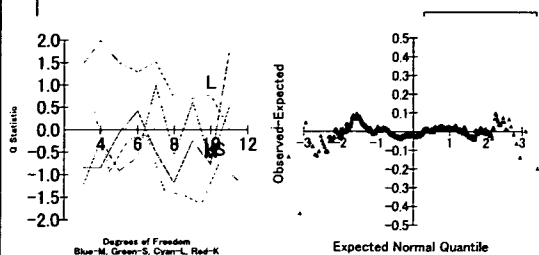
- 体重は,正規分布しないため,一番フィットするモデル(050607r)にて作成しました
- 現在存在する体重曲線は,単に計算上の平均と標準偏差をスムーズにつなげているだけですが,一応比較してみました
- 2000年の女児体重標準曲線とTurner症候群体重曲線試作と比較してみました(身長差があるため大きな意味はありませんが、)



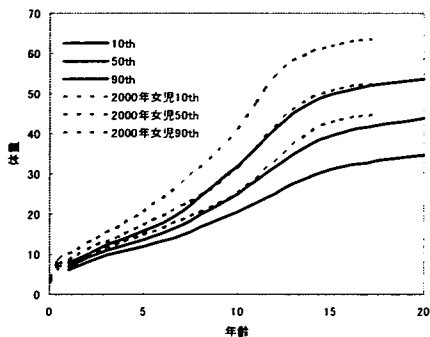
新しいパーセンタイル曲線に生データをプロット



Goodness of fitは非常に良さそうです



Turner weight for ageと2000年女児体重標準曲線との比較

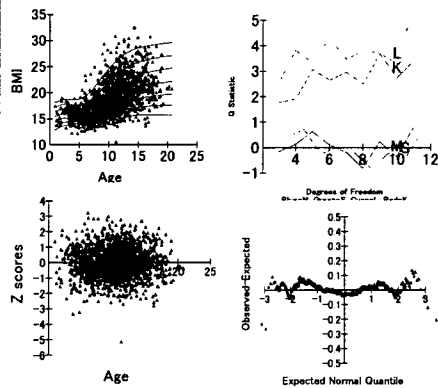
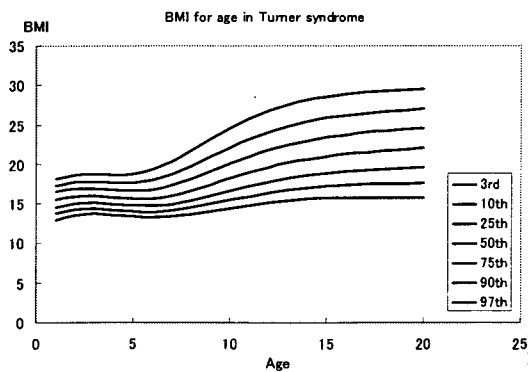


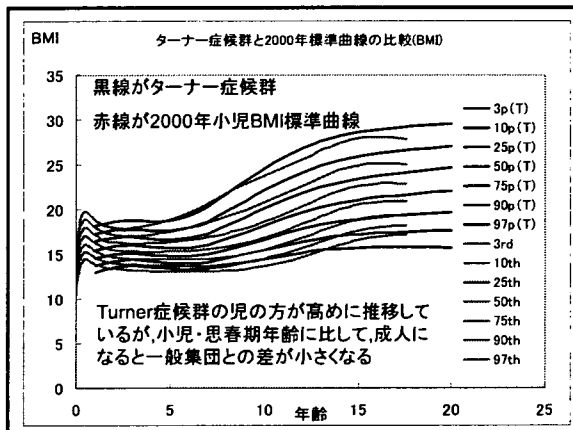
体重(weight for age)についてのまとめ

- Turner症候群のWeight for ageの曲線としては、良さそうです
- Turner症候群女性は、二次性徴における体重のスパートは認められないが、特に体重の重い人達の間では増加傾向はある
- 全体として体重が増加するならばTurner症候群 weight for age曲線を用いて、肥満の経過観察はできない

作成段階の曲線(3) BMI

- BMIも正規分布しないため、一番フィットするモデル(030704t)にて作成しました
- 2000年の小児BMI標準曲線と比較しました (二次性徴が無い集団なので、一般集団とは違った曲線になるだろうとは予想されます)



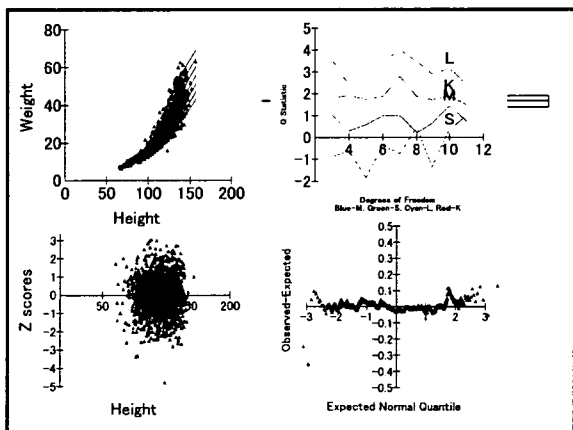
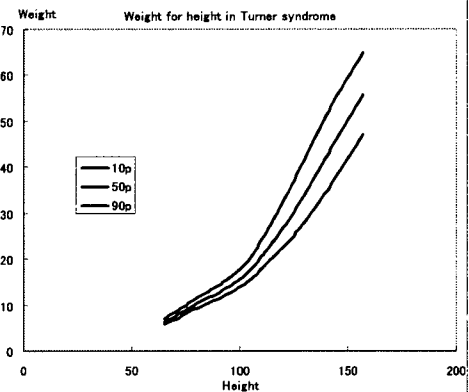


BMI for ageについてのまとめ

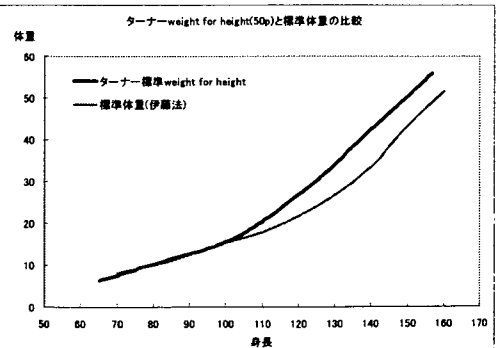
- Turner症候群のBMI for ageの曲線としては、良さそうである
 - Turner症候群女性は、一般集団とは違うBMIの推移を辿る
 - BMIで肥満を判定すると、Turner症候群女性の肥満の割合は思春期よりも成人の方が少ないということになってしまう
- ⇒実際の臨床では、Turner症候群の人は年齢とともに肥満の人が増えている印象がある
⇒BMIで肥満を判定する際には注意が必要か？

作成段階の曲線(4) weight for height

- Weight for heightも正規分布しないため、一番フィットするモデル(030705r)にて作成しました
- 一般女性のweight for heightと比較したいのですが、日本の身長に対する標準体重は、伊藤法の50パーセンタイルでの曲線しか存在しないので、伊藤法の標準体重と、Turner症候群のweight for heightの50パーセンタイルを比較し、一般女性よりも肥満であるかを検討しました



日本の標準体重(伊藤法)との比較

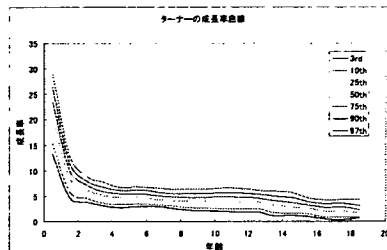


Weight for heightについてのまとめ

- Turner症候群weight for height曲線としては、良さそうである
- 一般女性に比べてTurner症候群女性は、身長に比して体重が重いと言える
(簡単に言うと太っていると言える)
- 100cmを超えるあたりから(身長成長曲線に照らし合わせると7歳くらいから)、一般集団よりも肥満傾向(これも、100cmを超えるくらいから標本数が増えるだけ?)
- つまり、Turner症候群女性は、太った集団であると考えられ、今回作成したweight for height曲線を用いて肥満の経過観察はできない

作成段階の曲線(5) 成長率

- 現在作成中です。
- 下記に単なる計算で作成した試作を示します

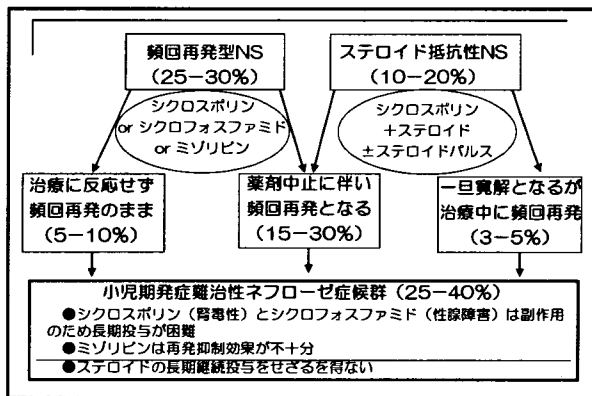
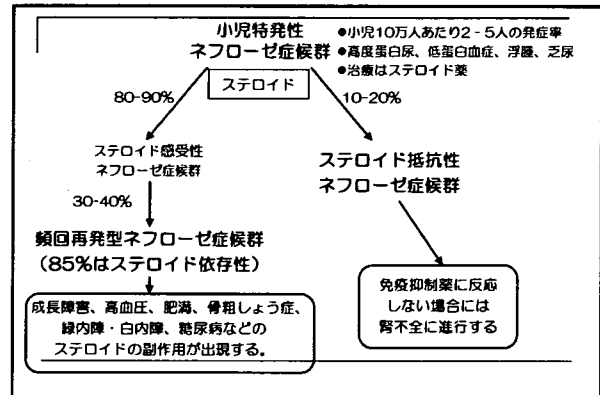


まとめ

- LMS法を用いて新しいTurner症候群の成長曲線を作成中である
- 現在の成長曲線とはsecular trendが存在するとは言えそうである
- LMS法は、成長曲線だけでなく、標準体重や血圧、新生児の生理的体重減少、成長とともに変化する検査値など、1つのパラメーターとともに変化する値のパーセンタイル(≒SD)曲線を作成することに応用できる(小児科医が知っておくべき方法論??)
(成人のIGF1の基準値曲線をLMS法で作った内科の先生は、「LMS法は小児科の先生がよく使用される方法です」と講演していました。。。)

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対する リツキシマブの臨床第Ⅱ相試験

2007年9月11日
佐古まゆみ



小児期発症難治性ネフローゼ症候群の治療

- 小児期発症難治性ネフローゼ症候群は、既存の治療法では対応が困難
- 有効で安全な治療法の開発が急務
- 2004年以降、海外の学術雑誌や国際学会で小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の有効性・安全性を示唆する症例報告が散見される
- 「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」に関する研究を医師主導型治験として実施する

リツキシマブ

- B細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体
- ヒト免疫グロブリンの定常部領域 (IgG1κ) とマウス抗CD20抗体の変異部領域からなるキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体

現在承認されている適応症 (効能・効果)

- B細胞性非ホジキンリンパ腫 (B細胞性リンパ腫) : 日米欧など世界80ヶ国以上
- 治療抵抗性の難治性関節リウマチ : 欧米
- 日本ではB細胞性リンパ腫のみ

リツキシマブの用量・用法

B細胞性リンパ腫

- 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として375 mg/m²/回を1週間間隔で4回点滴静注する。
- 最大投与回数は8回

- 小児に対する用量・用法設定はなし

リツキシマブの用量・用法

治療抵抗性の難治性慢性関節リウマチ

- 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として
 - 1000 mg/回（750 mg/m²/回）を2週間間隔で2回点滴静注する。
 - 1回当たりの投与量を増やして投与回数を減らし、治療期間の短縮と患者の来院負担を軽減することが目的
- ←本薬はB細胞特異的に反応するモノクローナル抗体で本質的に免疫グロブリンと同質であることから、臓器毒性がない
- ←主な副作用は点滴静注投与に伴うinfusion reaction

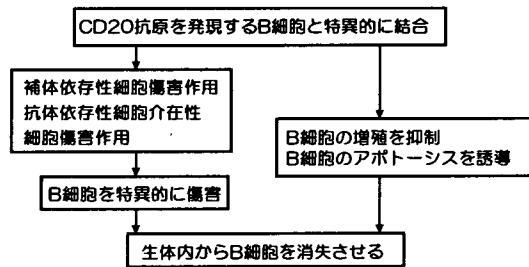
リツキシマブの副作用

■infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）

- ▷初回投与中又は投与開始後24時間以内に多い
- ▷B細胞性リンパ腫患者では約90%に発現（自己免疫疾患患者では頻度は少ない）
- ▷これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時
- ▷患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること

⇒入院のうえ投与
前処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行う

リツキシマブの作用機序



B細胞の異常に起因する自己免疫性疾患などに有効性が期待される。

ネフローゼ症候群においては

- ネフローゼ症候群患者では、再発時にsoluble CD23（B細胞活性化マーカー）とsoluble CD25（T細胞活性化マーカー）が上昇
- T細胞だけでなくB細胞もネフローゼ症候群の発症に関与している
- B細胞は、CD4+T細胞のクローン性増殖とエフェクター機能を活性化させるシグナルを出すなど、T細胞と相互作用している
- リツキシマブにより
B細胞を抑制⇒T細胞とB細胞の相互作用を抑制⇒再発を抑制することを期待

小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の報告

- 375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）1週間間隔で4回投与
- 7-15歳の5例
- ネフローゼ症候群が寛解し、ステロイド薬の減量または離脱と免疫抑制薬の減量または離脱が可能
- リツキシマブ特有の有害事象であるinfusion reactionの発現なし
- 有害事象の発現なし

小児自己免疫疾患に対するリツキシマブ療法の報告

- 375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）1週間間隔で4-6回投与
自己免疫性溶血性貧血
特発性血小板減少性紫斑病
全身性エリテマトーデス
 - 750 mg/m²/回（最大投与量1000 mg/回）2週間間隔で2回投与
全身性エリテマトーデス
- infusion reactionを含む重篤な副作用の報告はなし

目的

- 2種類の用量・用法（1回当たり750 mg/m²を2週間間隔で2回投与，1回当たり375 mg/m²を1週間間隔で4回投与）のリツキシマブ投与に関する安全性及び有効性を評価し，忍容性を確認する。
- 本薬の推奨用量を確認し，次相に予定する有効性検証試験の用量・用法を決定するとともに，試験デザイン，エンドポイントの設定根拠を得る。
- 成人を含む小児患者集団に対するリツキシマブ投与の薬物動態プロファイルを明らかにする。

試験のデザイン

- 第Ⅱ相，多施設共同，2用量・用法ランダム化，オープンラベル，用量・用法間および既存対照との比較試験（探索試験）

試験のダイアグラム1

- 試験薬リツキシマブについて，2種類の投与法（用法・用量）に割付けるランダム化比較試験
- 375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）を1週間間隔で4回投与
750 mg/m²/回（最大量1,000 mg/回）を2週間間隔で2回投与
- 対象被験者の試験薬投与結果と既存対照（登録前1年間のデータ）の比較により有効性を評価する。

試験のダイアグラム2

- 投与方法間で有効性，安全性，薬物動態等を比較し，適切な用法・用量を検討する。
- 国内で小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対する，2種類の投与法の経験がないため，登録順に最初の3名は375 mg/m²/回4回投与群，次の3名は750 mg/m²/回2回投与群に割付け，許容を順次確認した後ランダム割付を開始する。
- 許容の目安は，発熱以外のgrade3以上の非血液毒性の発現とする

選択基準（すべてを満たす）

1. 特発性ネフローゼ症候群である。
2. 特発性ネフローゼ症候群の発症時年齢が1歳以上18歳未満であり，かつ，登録時年齢が2歳以上である。
3. 難治性ネフローゼ症候群である。
4. 登録直前の再発に対する治療でステロイド感受性を認める。
5. 末梢血中にCD20陽性細胞を認める。
6. 全試験薬投与予定日に，投与前日から投与翌日まで2泊3日の入院が可能である。
7. 登録までの直近1年についてネフローゼ症候群の再発回数及び治療歴が確認できる。
8. 本試験の実施について十分な説明を受け，試験審査委員会等で承認された文書を用いて代諾者（両親又は法的保護者）から同意が得られている。

除外基準（どれにも該当しない）

1. 登録までにIgA腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある，又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある。
2. 肺結核や深在性真菌症などの重度の感染症に罹患している，又は既往歴がある。
3. HIV，HCV，HBVのいずれかに感染している患者，または，その他の活動性のウイルス感染症に罹患している。
4. 登録時に薬剤治療を行ってもコントロール不良な高血圧を有する。
5. 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率60 mL/分/1.73/m²未満）を有する。
6. 糖尿病の薬物治療を受けている，または空腹時血糖が110 mg/dL以上である（ただし，空腹時血糖110 mg/dL以上126 mg/dL未満の患者では，HbA1cが6.5%未満であれば登録可能）。

除外基準（どれにも該当しない）

7. 薬物治療を必要とするてんかん発作をもつ、又は既往歴がある。
8. 狭心症、心不全、心筋梗塞、あるいは高度の不整脈（参考資料1-1「有害事象のgradingに関する推奨事項」のgrade 4に示された所見）に罹患している、又は既往歴がある。
9. 自己免疫疾患（橋本病【慢性甲状腺炎】、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、強皮症等）や血管性紫斑病に罹患している患者またはこれらの既往歴がある。
10. 悪性腫瘍の患者（確定診断がなされていない「疑い」も除外とする）
11. 臓器移植を受けたことがある（ただし角膜、毛移植等を除く）
12. 登録までにシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミソリピン以外の免疫抑制剤による治療歴がある。
13. アセトアミノフェン、ヘマレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往歴がある。

除外基準（どれにも該当しない）

15. 過去にモノクローナル抗体（マウス、ラット、キメラ、ヒトの各型を問わない）の投与を受けたことがある。
16. 登録前6ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けたことがある、または治験参加期間中に他の治験に参加する予定がある妊娠していないことが確認できる（初潮以降の女性に対してはスクリーニング時の血清HCG検査による確認を必須とする）。また、同意取得時から以下のいずれか遅い時期まで避妊が可能である（性別を問わない）。
 - ① 治験期間終了
 - ② 末梢血中CD20陽性細胞の回復を認める
17. 臨床検査値異常を示す患者
18. 治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した患者

有効性の評価：主要評価項目

■ 再発率（回/患者・年）

各患者の観察期間1年当たりの再発回数。患者ごとに『再発回数÷観察期間』により算出する。
既存対照では過去3回の再発日から『3回÷2間隔の合計期間』により算出する。

治療目標は寛解導入することと同時に、再発の頻度を減らし寛解を維持すること⇒一定期間中の再発頻度が最も重要な有効性評価指標

有効性の評価：副次評価項目

■ 無再発期間

登録日を起算日とし、再発と診断された日までの期間

■ 再発割合

1年間の試験期間中に再発した患者の割合

■ 頻回再発割合

1年間の試験期間中に頻回再発した患者の割合

■ ステロイド総投与量の変化（mg/m²/患者）

登録前1年間に投与されたステロイド総投与量と、登録日を起算日とした登録後1年間の観察期間中に投与されたステロイド総投与量の差

薬物動態、その他の評価

■ 薬物動態

血中濃度推移

血中濃度・時間曲線下面積（AUC）

最高血中濃度（Cmax）

半減期（t_{1/2}）

クリアランス

平均滞留時間（MRT）

定常状態分布容積（V_{dss}）

末梢血中B細胞の推移

■ 末梢血中B細胞数（個/mm³）

調査回ごとの末梢血中B細胞の数

■ 末梢血中B細胞枯渇期間

試験薬投与日を起算日とし、末梢血中B細胞数の正常化（基準値5個/mm³以上）が確認されるまでの期間。

ヒト抗キメラ抗体 (HACA)

■ Human Anti- Chimeric Antibody (HACA) 産生割合

HACA産生の有無を検討し、有害事象との関連性、薬物動態への影響等について評価する。

適格・不適格を問わず試験薬剤が一度でも投与された患者数を分母とし、各群の1年間の試験期間中にHACA産生が観察された患者の割合。

安全性の評価

□ 有害事象発現割合

□ その他

発現件数、グレード別、因果関係別の集計、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、臨床検査値の変動、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

目標症例数・治験実施期間

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群患者のうち年間約20~30名が難治性ネフローゼ症候群に移行すると予測される

■ 目標症例数 20名 (各群10例)

■ 治験実施期間 2年間 (登録予定期間1年間)

日本人乳児における尿蛋白・クレアチニン比の研究

国立成育医療センター
腎臓科 寺町 昌史

背景

尿蛋白を評価する方法として24時間蓄尿し評価する方法と随時尿として尿蛋白の濃度を計測する方法がある。

24時間蓄尿

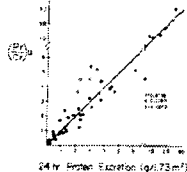
利点・・正確
欠点・・24時間蓄尿必要で煩雑、蓄尿の正確性

随時尿

利点・・簡便
欠点・・尿の濃縮により大きく左右される。

背景

そこで、簡便な尿蛋白測定法として、尿蛋白クレアチニン比が使われるようになった。

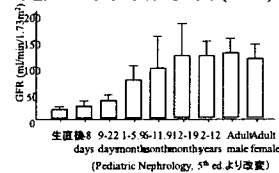


尿蛋白/クレアチニン比と24時間CCrとの相関図 (N Eng J Med 1983年 Ginsberg JM.)

背景

尿蛋白・クレアチニン比の小児における問題点。
①乳幼児では腎機能が著しく低い⇒Crの排泄低下。
②筋肉量の少ない乳幼児ではCrの排泄も少ない。

年齢による糸球体濾過率(GFR)の変化



蛋白クレアチニン比が成人に比べ正常でも高いと予想される

目的

乳児の蛋白尿の評価のため、乳児にあった尿蛋白・クレアチニン比の作成を目標とする。

対象

佐賀県の乳幼児健診を受けに来た乳児

選択基準

- ①健診を受けに来た乳児で月例1から月齢12以下の児。
- ②尿検査(テストテープ)にて、潜血がみられなかったもの*1。
- ③問診にて過去に腎・泌尿器系の異常を指摘されたことがない児。
- ④問診にて腎・泌尿器系疾患の家族歴がない児。
- ⑤本研究の趣旨を保護者に説明し、保護者の同意が得られた児*2。

*1・・検査は研究施設にて施行する。

*2・・同意書は健診時にカルテに保存する。

対象

除外基準

- ①腎泌尿器疾患のあるもの。
- ②感染症のあるもの。
 - ・1週間以内に発熱もしくは抗生剤内服している児
- ③脱水を伴っていると考えられるもの。
 - ・(嘔吐を頻回に繰り返している児)
- ④以下の疾患が判明しているもの。
 - ・筋肉疾患。
 - ・染色体異常を含めた奇形症候群。
- ⑤検査に十分な検体量が採取できなかった児。
- ⑥低出生体重児・早期産児は除外す

7

対象施設

佐賀県立病院好生館
 国立病院機構佐賀病院
 新栄こどもクリニック
 太田病院
 八木産婦人科

8

評価項目

蛋白・クレアチニン比の月齢別の基準範囲を作成する。

月齢は1~4ヶ月未満、4~7ヶ月未満、7~10ヶ月未満、10~12ヶ月未満に分ける。

目標症例数。および予定期間

目標症例数
 各月齢群ごとに20例ずつを目標とする
 予定期間
 登録開始より4ヶ月間とする。

9

試験の方法

a試験の種類・デザイン

・人体から採取された試料(尿)を用いる観察研究

b試験のアウトライン

調査項目として

- ・尿中蛋白定量・尿中クレアチニン定量、尿定性
- ・身長・体重・性別・月齢
- ・健康状態に関する簡単な問診
 (腎尿路系の異常の有無も含む)の聴取

c併用薬

抗生物質、抗菌薬の使用者は試験より除外

d検査

尿検査は当院内ラボにて行うこととする。

10

試験の流れ

検体採取

清潔操作・尿パツ
 冷凍保存

→
 テストテープ
 で潜血陰性

試験にエント
 リー
 問診表作成

採取検体・問診
 表

→
 2週間ごとに検査施設
 (成育医療センター)
 へ郵送

11

背景

年齢による糸球体濾過率(GFR)の変

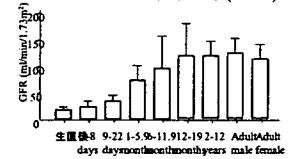
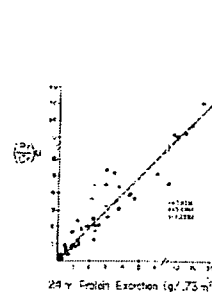


表1 幼児におけるGFRの正常値(2歳以上) (5歳)

年齢	GFR (ml/min/1.73 m ²)
生後8日	20.3 ± 1.0
生後1週	26.6 ± 3.2
3-5ヶ月	60.3 ± 4.2
6-11ヶ月	62.5 ± 4.2
12-19ヶ月	73.6 ± 4.2
2-5歳	97.7 ± 14.0
7-9歳	98.1 ± 13.7
10-15歳	126.8 ± 24.0
16-19歳	116.7 ± 21.2


Designing Clinical Research

Getting Started
The Anatomy and Physiology of Clinical Research

Naohisa Yahagi
Oct 30, 2007

Take home message

Clinical Research is curious and logical.



Today's menu

Clinical Research is curious and logical.

Anatomy of research	What it's made of
Physiology of research	How it works
Designing the study	How to design

Anatomy - Outline of study protocol -

Element	Purpose
Research questions	What questions will the study address?
Background and significance	Why are these questions important?
Design	How is the study structured?
Subjects	Who're the subjects and how will they be selected?
Variables	What measurements will be made?
Statistical issues	How large is the study and how will it be analyzed?

Research questions

What questions will the study address?

Feasible Interesting Novel Ethical Relevant	}	Curious and Logical
---	---	---------------------------

Background and significance

Why are these questions important?

What is known about the topic?

Why is the research question important?

What kind of answers will the study provide?

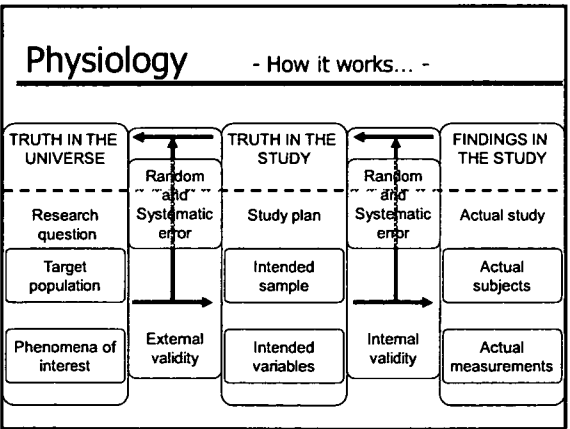
Design	
How is the study structured?	
<u>Observational designs</u>	
Cohort study	A group followed over time
Cross-sectional study	A group examined at one point in time
Case-control study	Two groups selected based on the presence or absence of an outcome
<u>Clinical trial design</u>	
Randomized blinded trial	Two groups created by a random process, and a blinded intervention

Subjects	
Who are the subjects and how will they be selected?	
Selection criteria	Appropriate samples Inclusion and Exclusion
Recruitment	How to recruit enough people ?
Trade-offs	Generalizability, Cost and Difficulty

Variables	
What measurements will be made?	
<u>Analytic study</u>	
Predictor variable	Many
Outcome variable	Several
<u>Clinical trials ... intervention</u>	
Confounding variables	

Statistical issues	
How large is the study and how will it be analyzed?	
Hypothesis	
Statistical significance	
Sample size	
Power	

Physiology	
How it works	
Designing the study	
Implementing the study	
Causal inference	
The Errors of research	



The errors of research

External validity

ERROR	SOLUTION
Random error	Improve design Enlarge sample size 5 strategies to increase precision
Systematic error	improve design 7 strategies to increase accuracy

Internal validity

ERROR	SOLUTION
Random error	Quality control
Systematic error	Quality control

Designing the study

Developing the Study Protocol

Research Question	Begin with the one-sentence
Outline	1-2 pages
Study protocol	5-25 pages
Operations manual	Everything
Trade-offs	A lot

Take home message

Clinical Research is curious and logical.



成育医療臨床研究センター勉強会
平成19年11月13日

**小児臨床薬理学概論と
欧州出張報告**

国立成育医療センター
成育臨床研究センター副センター長
病院臨床研究推進部長
治験管理室長

中村秀文

例題: ゲンタマイシン

- 新生児期の感染症に対する代表的な抗生物質、アミノグリコシド系
- 成人での投与量は、1.5-2.0mg/kg/回 q8h
- 24週750gの生後3日目の新生児への投与量はどうしたらよいだろうか?
- 投与量を加減するのに何を考慮するべきか?

24週750gの生後3日目の新生児への投与量は(質問)?

- 見るからに脆弱な超低出生体重児だが、成人と何が違うかを考えてみよう?
- その違いによって、投与量をどうするべきだろうか?
- どうやって投与量を決定すればよいか?
- 特に注意しないといけない検査値等はないだろうか。

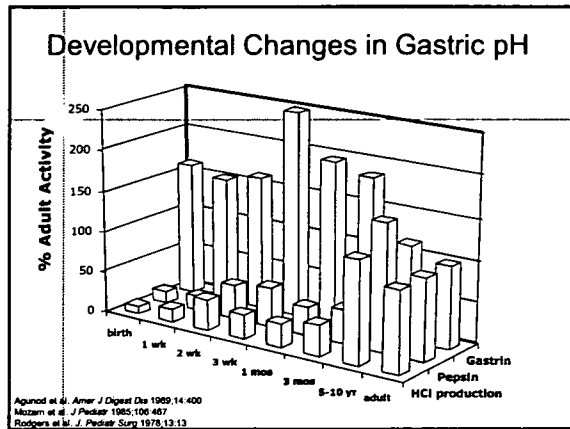
適正な投与量を決定するための考え方は?

The Developmental Continuum

Fetus
↓
Newborn
↓
Infant
↓
Preschooler
↓
School-age
↓
Adolescent
↓
Adult

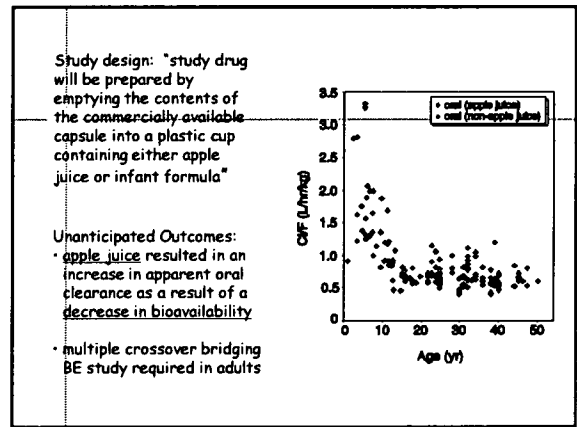
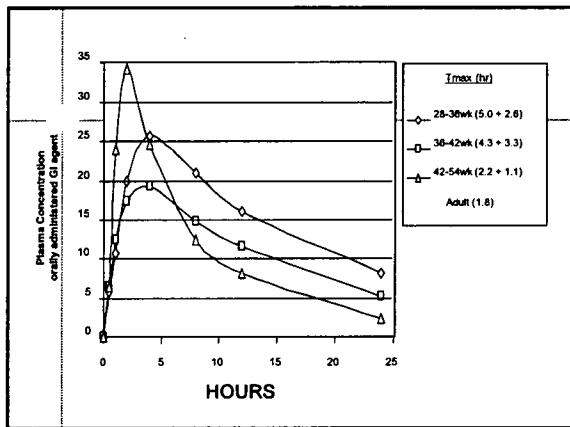
吸収 (Absorption)

- 静脈内投与
- 経口投与
- 経皮吸収
- 筋注
- 皮下注射
- 経直腸投与



吸収:経口投与

- ほとんどの薬は小腸(の粘膜)において吸収
 - 消化管の動きの悪い未熟児では、吸収が悪いこともある
 - どのような飲料と飲むかによっても吸収が変わることがある
- 吸収されたら門脈にはいり、初回通過効果を受ける
 - 全身血流にはいる前の肝臓(や小腸)での代謝
 - 薬によって程度は違う
 - 影響する因子
 - 薬物相互作用
 - 発達による代謝能の変化



吸収:その他の投与経路

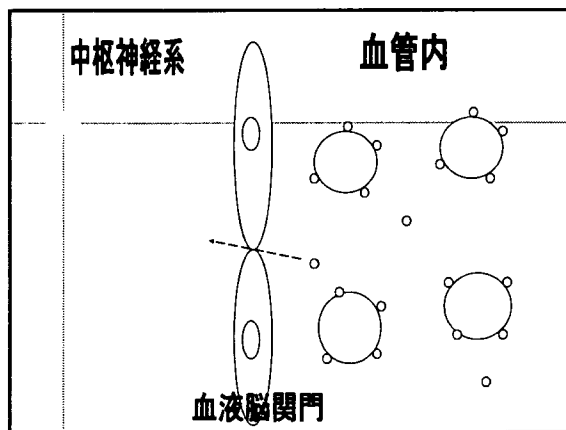
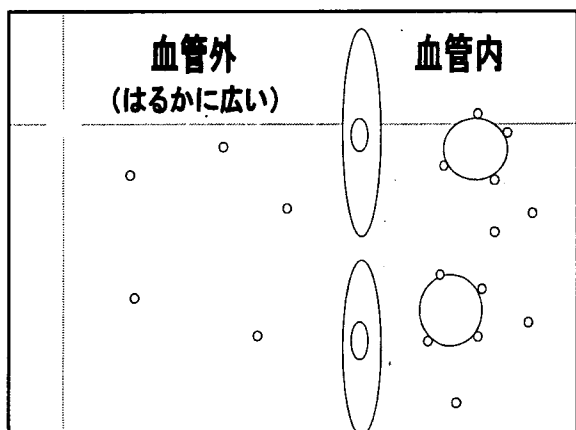
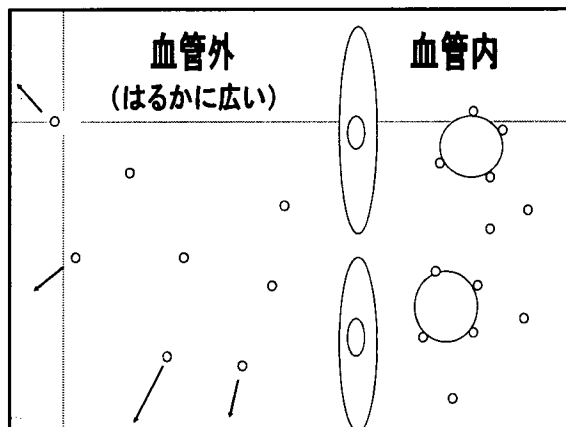
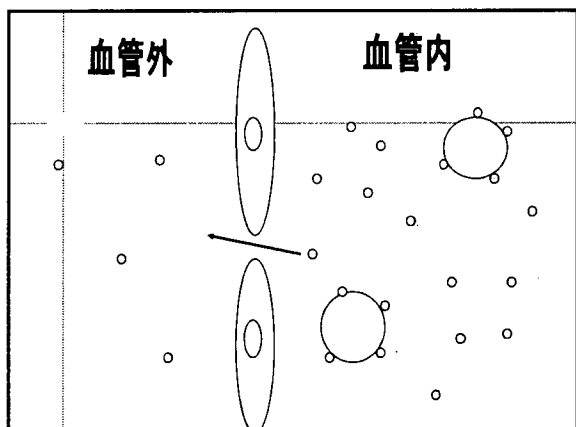
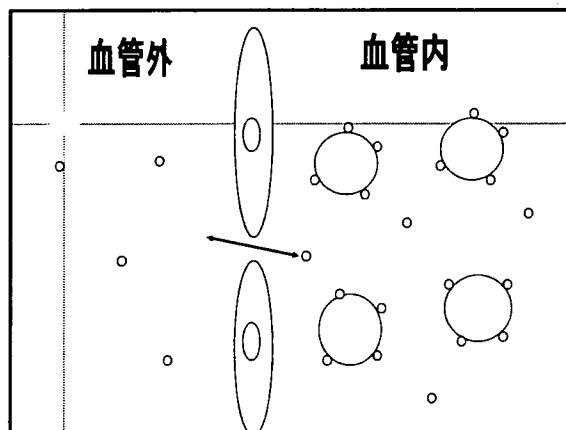
- 経皮吸収
 - 外用薬も、吸収により全身性副作用を起こすことがある。(例:ハイドロコルチゾン)
- 筋肉内注射
 - 頻回の投与には適さない
- 皮下注射: エリスロポエチン、予防接種
 - 針の大きさや、液量も大切
- 経直腸投与
 - フェノバルビタール、ジアゼパム、アセトアミノフェンなど

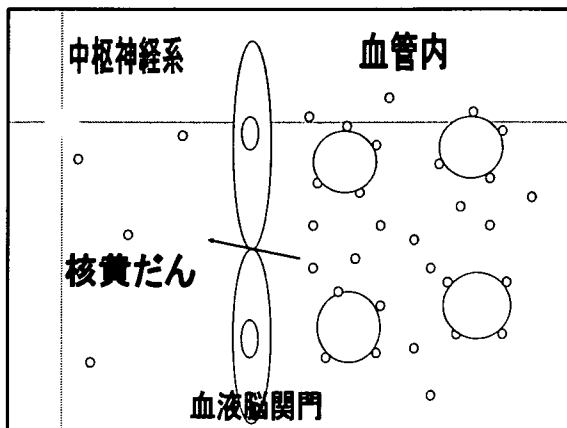
分布 (Distribution)

- 薬の分布に影響する因子
 - 蛋白結合率
 - 薬の分子の大きさ
 - 薬の脂溶性 / 水溶性の程度
 - 体液の pH、薬の酸性度 / 塩基性度
 - 水分、脂肪や筋肉の量
 - 血液、細胞内液、細胞外液の比率

分布 (2): 蛋白結合率

- ▶ 結合蛋白
 - ▶ 酸性物質: アルブミン、塩基性物質: α 1-酸性糖蛋白
- ▶ 未熟児は生理的に低蛋白血症
 - ▶ 蛋白結合率の高い薬: フェニトインなど
 - ▶ 遊離血中濃度測定の必要性
 - ▶ ビリルビンもアルブミンに結合
 - ▶ 新生児期の黄疸が強い時期には、蛋白結合を競合する薬(サルファ剤など)は慎重投与

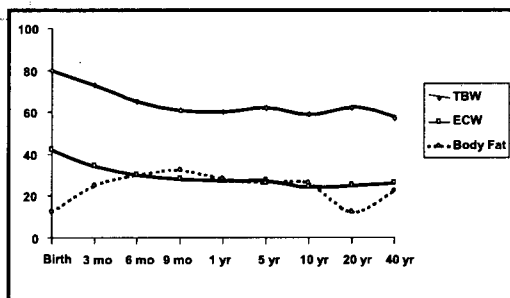




分布: Volume of Distribution

- 分布容積、Vd (L/kg)
 - 全身をすべて血液の入った大きなバスタブのようなものであると仮定
 - からだ全体がどのくらいの血清(あるいは血しょう)に相当するか
- Konishikiと高橋尚子では脂肪・筋肉量は大きく違う
 - 薬によっては、分布容積はかなり違うであろう
 - 麻酔の効きなんて随分違いそう

Age-dependent changes in body composition



分布: 水分、脂肪、筋肉の量

- 体重当たり水分率は在胎3ヵ月で約92%、正期産児で約75%、成人では50-60%: 水溶性薬剤の分布はこの影響を受けるものがある
 - 例: ゲンタマイシンの分布容積
 - 新生児: 0.45 L/kg
 - 乳幼児: 0.4 L/kg
 - 成人: 0.2-0.3 L/kg
 - この影響はどこに出るのだろう(質問)?

分布: Vdの意味すること

- Loading Dose 後の最高血中濃度に影響
- 最高血中濃度と最低血中濃度の差に影響
- $C_{max} = \text{Dose} / V_d$
 - 例: ゲンタマイシン 2.5 mg/kg 初回投与後
 - 新生児: $V_d = \sim 0.45 \text{ L/kg}$: $C_{max} = \sim 5.6 \text{ mg/L}$
 - 乳幼児: $V_d = \sim 0.4 \text{ L/kg}$: $C_{max} = \sim 6.2 \text{ mg/L}$
 - 成人: $V_d = 0.2 - 0.3 \text{ L/kg}$: $C_{max} = 8.3 - 12.5 \text{ mg/L}$
 - V_d が大きいほど半減期は長い

Cl: Clearance

- クリアランス (ml/kg/hr, ml/m²/hr など)
 - クレアチニンクリアランスと同じ概念
- “生体または臓器が、ある単位時間に不可逆的に取り除く、薬物を含んだ血液量”
- 薬を代謝あるいは排泄する能力の指標
 - クリアランスが高ければ高いほど薬は早く代謝・排泄される
- 半減期は分布容積とクリアランスによって規定される(どのように?)

$$t_{1/2} = 0.693 \times V_d / Cl$$

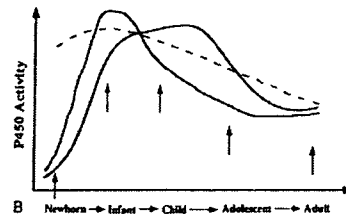
➢ 半減期:薬の血中濃度が半分になる時間

➢ 8 mg/L から 4 mg/L になる時間と 4 mg/L から 2 mg/L になる時間は同じ(1-コンパートメントモデル)

代謝 (Metabolism)

➢ 特定の薬がどの程度どの酵素に代謝されるかはおよそ決まっている。

➢ 代謝酵素の活性は成長と共に変化する



代謝

➢ 発達によって代謝・排泄のパターンが変わる薬もある

➢ テオフィリン

➢ 新生児期では腎排泄が主、成人では肝代謝が主

➢ 新生児期ではカフェイン血中濃度が高い

➢ アセトアミノフェン

➢ 成人では主にグルクロン酸抱合だが、小児では主に硫酸抱合

代謝:薬物相互作用

➢ 薬物代謝の誘導

➢ フェノバルビタールによる CYP3A4 や UDP グルクロン酸転移酵素の誘導

➢ 薬物代謝の抑制

➢ エリスロマイシンによる CYP3A4 の抑制

➢ ケトコナゾールによる CYP3A4 の抑制

代謝:遺伝的多型性

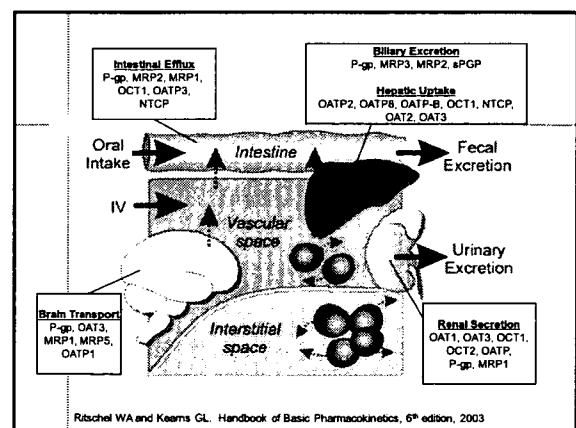
➢ 遺伝的に薬物代謝活性が規定されている酵素がある

➢ その薬物に代謝される薬については、同じ投与量でも、人によって極端に血中濃度の高くなる、あるいは低くなることもある

➢ 例:CYP2C19:日本人の20%が代謝欠損(PM)

➢ ジアゼパム:欠損者では半減期が倍

➢ オメプラゾール:欠損者のほうが有効率高い(副作用が多い可能性もあり!)



Ritschel WA and Keams GL. Handbook of Basic Pharmacokinetics, 6th edition, 2003