

胆汁中への排泄

- 発達による影響は良く分かっていない
- グルクロン酸抱合能の影響
 - グルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄される薬(例:ジゴキシンやジギトキシン)
 - グルクロン酸抱合が未熟な新生児期には排泄が遅れる

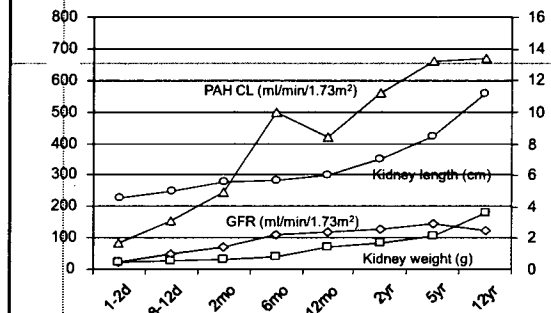
腎臓からの排泄

- 糸球体からの濾過: 蛋白結合率と腎血流に規定される
 - 蛋白結合率が低いほど、また腎血流が多いほど、ろ過される薬の割合は高い
 - 腎血流は出生時は 12 ml/min、1 才では 140 ml/min
 - 体表面積当りに換算した腎血流量は出生後 30 週ぐらいまでに成人値に近づく

腎臓からの排泄 尿細管からの排泄と再吸収

- P-アミノ馬尿酸の近位尿細管における排泄能は出生後 30 週までに成人値に近づく
- ペニシリン系抗生剤の半減期は出生後 2 週間位までに、成人値に近づく
 - 尿細管排泄能の誘導?
- 再吸収への発達の影響は良く解っていない

Maturation of renal function



From John TR, Moore WM, Jeffries JE (eds.), Children are Different: Developmental Physiology, 2nd edition, Ross Laboratories, 1978

体重や体表面積で 換算しても、、、

The Merck Manual, 12th Edition (1972)

Calculation of dosages for infants and children

- **Young's rule:** Age ÷ age plus 12
- **Cowling's rule:** Age at the next birthday ÷ 24
- **Clark's rule:** Weight (lbs) ÷ 150

The resulting value is the fraction of the adult dose recommended for administration

- **BSA method:** [BSA (m²) ÷ 1.7] X adult dose

Inadequacy of traditional dosing schema

Comparison of total daily gabapentin (Neurontin®) maintenance doses calculated via "traditional" and current dosing guidelines for a 4-year-old, 17 kg child

	Young	Cowling	Clark	BSA	2003 Peds Dosage Handbook
Fraction of adult dose	25%	21%	25%	N/A	N/A
Total daily dose (mg)	225 - 450			391-783	680
Total daily dose (mg/kg)	13 - 26			23 - 46	40

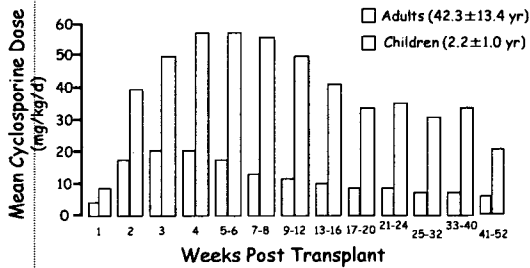
表 V-2. 成人量から算出した 3 歳児 (95 cm, 14 kg) におけるテオフィリン投与量

算出式	1日投与量 (mg/日)	体重あたりの1日投与量 (mg/kg/日)	
年齢基準	Young	120	8.6
	Augsberger (II)	192	13.7
体重基準	Augsberger (I)	186	13.3
体表面積基準	Crawford	208	14.9
	von Harnack	200	14.3
Pediatric Dosage Handbook*	280-306	20-24	
日本の添付文書	224	16	

* 米国の添付文書に、22 mg/kg/日 で患児約 50% が定常状態の血中濃度ピーク値 10~20 μg/ml との記載あり。

Age-Dependent Cyclosporine Dose Requirements

Jain et al. Trans. Proc. 23:2763-6, 1991.



体表面積や体重から
小児の投与量を換算できる
魔法のような式はない

薬ごとによって、投与量の設定は
変わる可能性がある

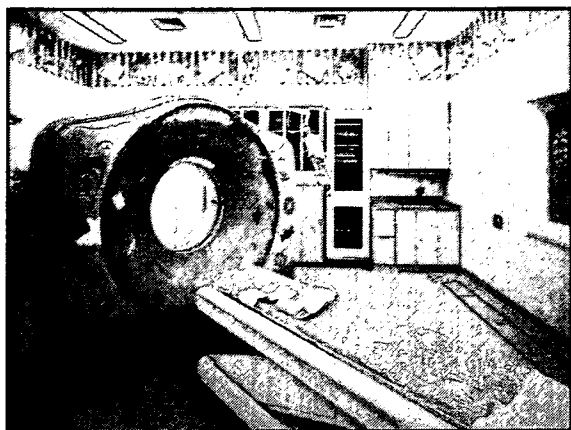
臨床試験を行って、
投与量や有効性、安全性を
評価せねばならない

24週750gの生後3日目の新生児へのゲンタマイシン投与量は?

- 主に腎排泄、また体重あたり分布容積は水分率が高いために大きい
- 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。
- 薬物動態の想定に採血は何点ぐらい必要かできるか?

新生児へのゲンタマイシン投与量

- 1000 g 未満: 3.5 mg/kg qday
- 0 - 4 週、1200 g 未満: 2.5 mg/kg/回 q18 - 24 h
- 7 生日以内、1200 g 以上: 2.5 mg/kg/回 q12h
- 8 生日以降
 - 1200 - 2000 g: 2.5 mg/kg/回 q8-12h
 - >2000 g: 2.5 mg/kg/回 q8h
- 成人: 1.5-2.0mg/kg/回 q8h



欧州出張報告

- The European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP) Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference: EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook (October 9)
- EFPIA-JPMA Informal Meeting: Paediatric Drug Development, Europe & Japan (October 10)

EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook

SESSION 1: First experience

- Pediatric Committee
- EMEA
- Industry
- Breakout Session I
 - First Experiences EMEA
 - First Experiences Industry
 - First Experiences Pediatric Network

EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook

➤ SESSION 2: Strategic Thoughts on Global Paediatric Research

- American Academy of Pediatrics
- Pharmaceutical Industries
- Stimulation of Paediatric Research in Japan
- Breakout Session II
 - European Paediatric Networks, Training of Clinical Investigators, and Disease-specific Research Networks: Strength, Gaps, Challenges
 - Paediatric Clinical Trial Design
 - EU Clinical Trial Directive and Paediatric Clinical Research

欧州でのPediatric Regulation立法化後の動き

EUでの立法化の動き

- 1997 Dec EMEA Round table
- 2000 July ICH guideline agreed
- 2002 Feb Better Medicines for Children EMEA proposed regulatory actions
- 2003 Oct Extended Impact Assessment started
assess the informal draft / alternative options
- 2004 March Draft regulation
- 2006 Dec Regulation adopted (2007年1月26日発効)

Workload as expected

First 3 months of applications:

- 110 different Indications
- 41 Applications
- 71% of products authorised (forecasts:30%)

Resources:

- Staff at EMEA 6 project managers, 2 secretaries and 1 administrative assistant beginning of 2007
- Plus 4 project managers and 2 secretaries agreed at June 2007 Management Board (recruited)

EC-EMEAでの法令

➢ Paediatric Investigation Plan (PIP)

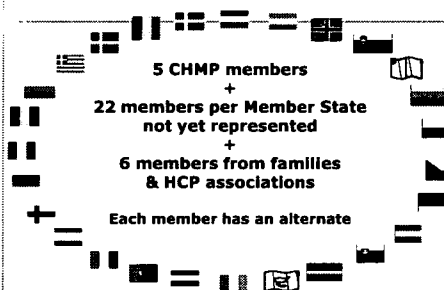
- Requirement to include results of PIP in all MAA (marketing authorization application)
- Applications for new indications, new dosage forms and new routes of administration of authorized medicinal products (mandatory if designated by Paediatric Committee)

EC-EMEAでの法令案

➢ Paediatric Committee within EMEA

- 小児医薬品関連の専門家(医師や患者代表も含む)
- PIPは治験届け提出前にこの委員会へ提出され、評価される
- PIPの内容について評価、議論、合意

PDCO Composition



Paediatric Committee

- Established with all 27 Members
- Missing 4 alternates
- First meetings: 4-5 July, 1-3 August, 29-31 August, 26-28 September 2007
- Chair, Vice-Chair elected at Sept meeting
- Competences as requested by legislation, missing Methodology, Non-Clinical, need for reinforcement in Ethics and Paediatric Formulations

Paediatric Investigation Plan (PIP)

- Detailed timing and measures
- All relevant paediatric subpopulations
- Paediatric formulations
- Waiver / deferral (may come from PDCo)

ECでの法令

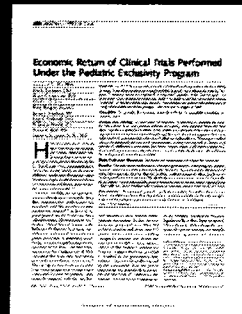
- ▶ インセンティブ
 - ▶ 特許権の延長(6ヶ月):成人についても
 - ▶ 治験相談、EMAからのアドバイスは無料
 - ▶ 特許切れの薬はデータプロテクション
 - ▶ オーフアンドラッグでは10年を12年に延長
 - ▶ 結果的に承認されなくてもインセンティブの適応
- ▶ 市販後調査体制の強化、データベース強化
- ▶ 小児臨床試験ネットワークの設立
 - など

小児臨床試験ネットワーク

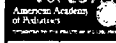
- ▶ 英国がもっとも予算、体制とも整っている (Medicines for Children Research Network)。
 - ▶ MCRNコーディネーティングセンター(20名のスタッフ)
 - ▶ 方法論専門家
 - ▶ トレーニング体制、監査体制など、あり
 - ▶ DCについては詳細不明
- ▶ ローカルリサーチネットワーク6(各年50万ポンドの予算)
- ▶ 各領域の専門家をグループに入れている

小児臨床試験ネットワーク

- ▶ PAED-Net Germany (2000~)
 - ▶ 2002~2008 (5.5 million Euro)
 - ▶ 6 PAED-Net Units (1 MD & 1 study nurses)
 - ▶ Coordination office at University of Mainz (2 MDs/PhDs)
 - ▶ KKS-Network: 13 universities, 543 studies, 307 staff members
 - ▶ 日本の現状と似た印象
- ▶ ベルギーでは、政府やEUからの予算なしでネットワークの構築を試みている
- ▶ 2008年3月までにEMAにNational Networkは報告
- ▶ Data Centerについては既存のものを使うとのEU行政官のコメントあり



Economic Return of Clinical Trials Performed Under the Pediatric Exclusivity Program, JAMA, February 7, 2007 Vol 297, No. 5



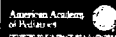
Innovations to BPCA & PREA

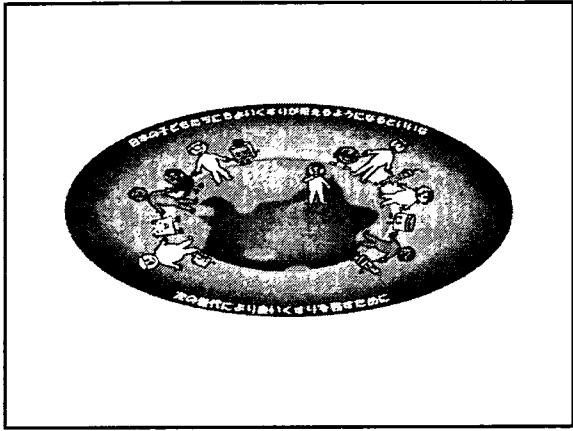
- ◉ Both extended until 2012
- ◉ 6 month market exclusivity retained despite proposals to limit "blockbusters"
- ◉ Increased transparency –
 - Written Requests public
 - FDA's medical, clinical pharmacology reviews public
 - FDA website to post number of studies, sites, children involved in WR or PREA study



Innovations to BPCA & PREA

- ◉ Centralized review of all WRs and PREA study plans by new internal review committee
- ◉ All drug labels will reflect pediatric study information
- ◉ Adverse events monitored annually after approval for drugs studied under BPCA or PREA





医学的研究のデザイン 第2章
研究テーマ(Research Question)
を考える

2007年11月20日
内分代謝科臨床研究フェロー
磯島 豪

本日の内容

- 研究テーマ(research question)の源
- 良い研究テーマの条件
- 研究テーマの決定と研究計画の作成
- Translational research
- まとめ

A: 研究テーマの源
Origins of a research question

自然界は無限であり、研究テーマが尽きることは無い
⇒重要、実施可能、妥当な研究計画を立てることが大切、でもそれが難しい
⇒一般に経験不足は研究者にとって大きな障害
どのように、Research Questionを見つけるか???

- 1) Mastering the Literature
- 2) Being Alert to New Ideas and Techniques
- 3) Keeping the Imagination Roaming
- 4) Choosing a Mentor

1) Mastering the Literature

- 目的とする分野の文献を読み込み、学識(scholarship)を養う
⇒言葉が分からないと、何が面白いのかがわからない(学会や研究会で、新しい事を見つけるには知識が必要!!)
- 研究費の申請や研究報告書を作成する際にも重要
- システマティックレビューを行うことも専門性を確立する上でも大切

2) Being Alert to New Ideas and Techniques...

- 学会や研究会に要領よく参加する
- 発表している研究者に話しかける
⇒研究会の休憩時間にコーヒーに誘う。意外に若者に対しても、respectを持って対応してくれるもの。
- 通説が、正しいかどうかを一度は疑問に持つ習慣をつける
⇒無症状の胆石症に対する手術適応に対する疑問から、15年に渡る無症状の胆石のフォローアップ研究(Gracie, et al. NEJM 1982)
- 画像診断の進歩、基礎医学の進歩にも敏感になり、臨床応用を念頭において勉強しておくこと
⇒MRI, MRS, DTIの検索により、先天性心疾患の新生児が、手術前から脳の発達障害がある(Steven, et al. NEJM 2007)

3) Keeping the Imagination Roaming

- 患者を注意深く観察すること
(診察が長ければいいというわけではないが、...)
- 人に教えることも新しいアイデアを生み出すきっかけになる
(人に教えることで、自分の理解の程度を確認できる)
(アイデアが浮かんだらメモしておく習慣を付ける)
- 想像力と根気が必要
⇒解決したいと思う問題を常に心に留めておき、いつでもその問題に頭を切り替えられるようにしておく

4) Choosing a Mentor

- より良い「指導者」を見つけ、その指導のもとで研究する。知識が有用かどうかの判断には経験が必要!
- ⇒ スタート地点が違えば、到達できる地点が違う (一人の人間が走れる距離は限られている!!)
- ⇒ スタート地点でつまづくとそこから先に進めない (徐々に高地に慣れていった方が高山病になりにくい)
- 良い「指導者」のもとからは、たくさん良い研究が報告される。研究チームも重要?
- ⇒ 研究チームの中に利己的な人がいない方がいいと言われる (国際誌にアクセプトされる医学論文 Daniel W. Byrne 著)

B: 良い研究テーマの条件 Characteristics of a good research question

5つの備えるべき条件 FINER

- Feasible (実施可能性)
- Interesting (真の興味)
- Novel (新規性)
- Ethical (倫理性)
- Relevant (必要性)

Feasible 研究は実現可能か?

- 研究の早い段階で、現実的限界と問題点を把握
- Number of subjects (対象者数)
 - サンプルサイズの理論値、実際に確保できる対象者の数、必要なら予備調査を考慮
 - 対策としては、1) 取り込み基準を広くする 2) 不要な除外基準を除く 3) 対象者のリクルート期間を延長する 4) 他からのリクルートを考慮する 5) より精度の優れた測定法を使用 6) 研究デザインを変更する
 - Technical expertise (必要とされる専門性)
 - すでに方法論が確立され、研究者が慣れた方法を用いるのが簡便
 - Cost in time and money (時間と経費)
 - 実際の研究では、最初の見積もりを超過することが多い
 - Scope (研究テーマの範囲)
 - 研究が複雑で困難になった場合には、最重要なものに絞る

Interesting and Novel 研究は興味深く、新規性があるか?

- 真理の探究という意味で興味深いものが理想的
 - すでに知られていることを、そっくり真似するだけの研究はただの徒労である
- BMJ グループの雑誌では、...
- What is already known:
現在ある知見を短い文章で整理する
 - What this study adds:
研究により得られる新しい知見を文章にする
⇒ 現在の問題点と新しい知見を明確にする

Ethical 研究は倫理的か?

- 研究は倫理的でなければいけない
 - 研究テーマが倫理的か自信の無い時は、早い段階で、Institutional Review Boardに相談する
 - タスキギー事件
 - 米国南部の黒人男性約400人対象に、国立衛生研究所が治療を受けさせないで40年に渡る観察研究を行っていた事件
 - 臨床研究実施に必要な8つの条件
- (5th Nagasaki International Course on Research Ethics July 24-26, 2006 テキストより)

臨床試験規制までの歴史

- 第2次世界大戦中の人体実験
 - ナチスの医師による人体実験(収容所で)
 - 捕虜を使った冷凍実験、病原菌感染実験
 - 旧日本軍731部隊による人体実験(専用の実験施設で)
 - 細菌兵器開発のための実験
- 1946年 ニュルンベルグ・コード (ナチスの人体実験に対する裁判)
- 1964年 ヘルシンキ宣言(世界医師会)
- 1970年 タスキギー事件発覚 (米国公衆衛生局による40年にわたる自然経過の研究)
- 国家研究法(1974年)
- ベルモント・レポート(1979年 人格の尊重・善行・正義)

最近の臨床試験の歴史 (臨床試験の進め方 大橋晴雄 荒川義弘編集より一部抜粋)	
1993年	ソリブジン事件-ソリブジンが5-FU系統の経口抗癌剤の代謝を阻害し、重篤な薬剤相互作用を引き起こしかねないことは基礎的検討の時から認識され、治験でも死亡例が発生していたにも関わらず、この事実が軽視され、15人が副作用で死亡した事件
1996年	ICH-GCP(E6ガイドライン) 国際合意
1997年	答申GCP, 省令GCP通知
1998年	GCP完全実施
1998年	ICH-E5ガイドライン「海外臨床データ受け入れにおける人種要因差」通知
1998年	ICH-E9ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」通知
1999年	「適応外使用に係る医療品医薬品取り扱い」通知
2002年	薬事法改定
2003年	「医師主導の治験の実施基準」通知 「臨床研究に関する倫理指針」通知
2004年	医薬品医療機器総合機構誕生

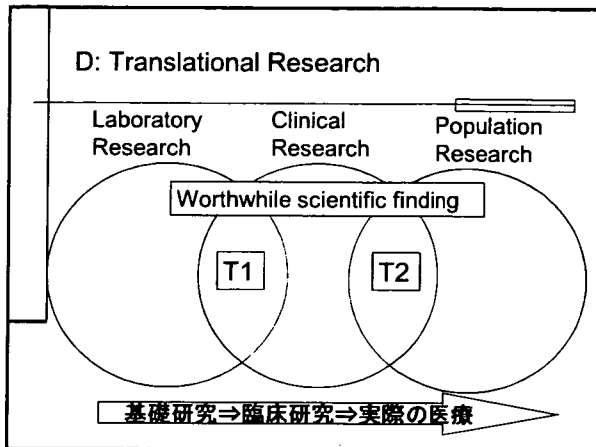
現行の臨床研究の省庁指針 臨床試験セミナー入門コース 臨床研究の倫理(佐藤恵子2007年8月2日)資料より			
人間	治験	実施の基準GCP(厚97)	臨床研究に関する倫理指針(厚03)
	治験以外の薬・物質		
	手術・放射線		
	遺伝子治療研究	指針(文・厚02)	
	心理・行動科学		
	疫学	指針(文・厚02)	
人由来試料	クローン技術	クローン技術規制法(厚00)	
	特定胚・ES細胞	指針(文02)	
	ヒトゲノム遺伝子	指針(3省01)-原則(00)	
	配偶子・胚・臓器・組織・胎児・血液など		
情報	医療情報		

臨床研究実施に必要な条件 (§ Ethical Requirements)
5 th Nagasaki International Course on Research Ethics July 24-26, 2006 テキスト
■ 研究そのものが備えるべき条件
- 研究自体に科学的・医学的な意義がある (Scientific Validity)
- 目的を達成するための適切な方法が用いられている (Collaborative partnership)
■ 対象者を保護するための条件
- リスクと利益が比較考量され、リスクが最低限になっている (Favorable risk-benefit ratio)
- 対象者が適切に選択されている (Fair subject selection)
- 対象者のインフォームド・コンセントを得る (Informed consent)
■ 研究実施の正統性を保証するための条件
- 独立して第三者機関(倫理審査委員会)の審査・承認 (Independent review)
- 参加者の安全を確保・第三者機関による監視 (Respect for human subject)
■ その他 - 結果を社会や対象者に還元する (Social Value)

Relevant 研究は必要性が高いか?
■ 医学医療の観点から、真に研究を必要とするテーマかどうか?
■ 研究から得られる結果を想定し、それが科学の進歩に役立つかどうか、臨床医学や保健医療政策に影響を与えるかどうか、その後の研究の発展につながるかをよく考える
■ よくわからなければ、指導者や専門家に相談する

「あなたが優れた論文と考えるのはどのような論文ですか?」という質問に対する査読者の回答 (「国際誌にアクセプトされる医学論文」 Daniel W. Byrne 著より)
■ 読者に「なぜ自分はこれを思い付かなかっただろう?」とうならせる論文
■ 重要で興味深く、タイムリーなテーマを取り上げたもの
■ 読者の興味に合い、臨床に関連が深いもの
■ オリジナリティーが高いもの
■ 結果の再現性が高いもの
■ 未報告の研究テーマを適切なデザインで研究したもの
■ 研究デザインや結論の問題点について適切に論じたもの
■ 簡潔で明快に構成されたもの
■ 明快で読みやすく書かれ、読者に新しいアイデアを与えたり、アイデアを刺激するもの
■ 重要なポイントが絞り込まれたもの
⇒ FINERの要素を、査読していると考えてよいのでは?

C: 研究テーマの決定と研究計画の作成 Developing the research question and study plan
■ 最初に研究テーマとプロトコルのアウトラインを1-2ページに書き下ろす ⇒ 考えや研究計画を明確に出来る
■ 問題と解決策
- よいアドバイスを得ることが重要(積極的に専門家へ相談する!)
- 見直し、予備調査、修正を何度も繰り返す(FINERを考慮する!)
■ 主要なテーマと副次的なテーマ
- 最も重要な研究テーマを明確にして、それを中心にして研究計画やサンプルサイズの推定を行う
- 主要テーマを決定した上で、副次的な研究テーマを付け加える



Translating Research from the Laboratory to Clinical Practice (T1)

- 基礎的研究の成果を患者に応用し、その検証を行うもの(Nature Medicine)。日本では国内6施設より出された、「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」が存在する(臨床評価 2004;31:489-495)
臨床研究者⇒基礎研究の知識を理解できている人が多い
基礎研究者⇒臨床研究には特別な技能はいらな**い**と思**っ**ている人が多い
- 良いトランスレーショナルリサーチを行うには、多種の専門家の協力が必要である

Translational Research from Clinical Studies to Populations (T2)

- 臨床研究を、さらにたくさんの多様な集団への応用
- リスクを同定、スクリーニングと診断の違いの理解、医療計画の実行の仕方の知識といったことが必要となることが多い
- 多くのT2研究では、主要評価項目としてproxy “process”が使われることが多い
⇒例えば、敗血症による死亡率を減少させる研究が確立された場合、T2研究では、主要評価項目として死亡率を必ずしも使用しなくてもいい。様々なプロトコールでの敗血症の割合を主要評価項目とすることができる

本日のまとめ(1)

- 研究は、研究テーマを設定することから始まる
- 研究テーマ設定で大切なのは、学識と経験、そして学識と経験豊かな指導者を得ることである
- 日常から、既知のことと未知のことの整理をしておく、積極的な姿勢が新しいアイデアにつながる
- 研究に取り掛かる前に、研究テーマや計画が Feasible, Interesting, Novel, Ethical, Relevantを満たしているかを検討する

本日のまとめ(2)

- 詳細な研究計画を立てる前に、1ページの簡単な計画書を作成して、必要な対象者数、リクルート方法、測定方法を記載する
- 研究テーマを、現実の研究とするためには、根気、判断力、創造力を必要とする
- 研究には、複数のテーマが存在するが、最も重要なものを明確にして、計画を立てる
- トランスレーショナルリサーチは、基礎研究から臨床研究に応用するT1研究と、臨床研究を実際の医療を改善するT2研究があり、多分野の協力が必要である

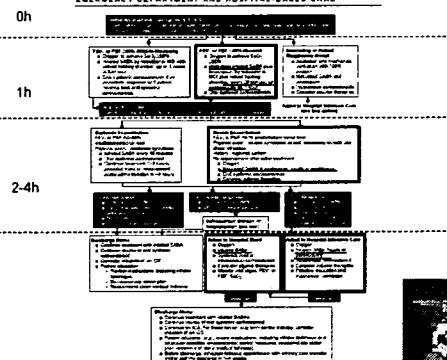
NAEPP 2007

Expert Panel Report-3

- SABA(短期作用型β刺激薬)はすべて喘息発作増悪患者に推奨される(Evidence A)
- 末梢気道閉塞が特に強い患者には、SABA持続吸入がより効果的かもしれない(Camargo 2003)
- 心毒性の危険があるので、SABAはβ2選択性の高い薬剤のみを使用する。



FIGURE 3-8. MANAGEMENT OF ASTHMA EXACERBATIONS: EMERGENCY DEPARTMENT AND HOSPITAL-BASED CARE



臨床仮説

- SABA吸入に不応である気管支喘息重症発作に対する治療として、イソプロテレンール持続吸入の有用性がサルブタモール持続吸入療法を上回る。

臨床仮説...

イソプロテレンール優越性の根拠は？

イソプロテレンールの薬理学的特性

- Full Agonistであり、β固有活性が強力である
→ 受容体のDown Regulationが生じていると予想されるSABA間欠吸入不応の重症発作例に対しての効果が期待される。
- 半減期が2.5~5分と短時間であるため、副作用発現時に投与を中止することで速やかに副作用を軽減できると考えられる。

イソプロテレンールの治療経験

- 日本国内では、1981年から現在まで30年近い治療経験の集積。
 - 乾, 1988 国立小児病院での治療経験 94例
 - 岩崎, 1991 国立小児病院での治療経験 107例
 - 足立, 1992 新潟県立吉田病院 32例
 - 小幡, 1994 国立小児病院での治療経験 271例
 - 橋本, 1997 多施設共同の検討 85例
 - 高増, 1998 神奈川県立こども医療センター 34例
 - 松野, 2003 富山大学 106例
- すべて、後方視的検討に限られる。

唯一のランダム化比較試験

Hanania NA et al, The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta-2 agonist in acute severe asthma, Respir Med 2007;101:1007-14

- Subject: adult asthma
- Study design: RCT
- Isoproterenol (7.5mg/h) n=10
- Albuterol (7.5mg/h) n=9

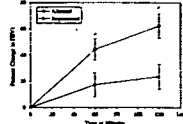
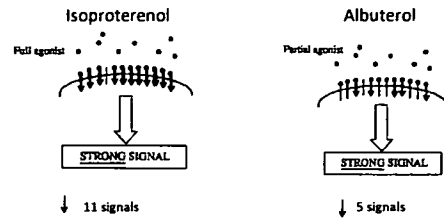


Figure 1. Effect of intravenous administration of isoproterenol and albuterol on the mean and percent change in FEV₁ and PEF compared to baseline. At each time point isoproterenol resulted in a significantly higher improvement in FEV₁ compared to albuterol. n = standard error. *P < 0.05.

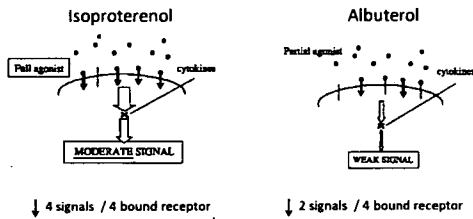
唯一のランダム化比較試験

Hanania NA et al, The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta-2 agonist in acute severe asthma, Respir Med 2007;101:1007-14



唯一のランダム化比較試験

Hanania NA et al, The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta-2 agonist in acute severe asthma, Respir Med 2007;101:1007-14

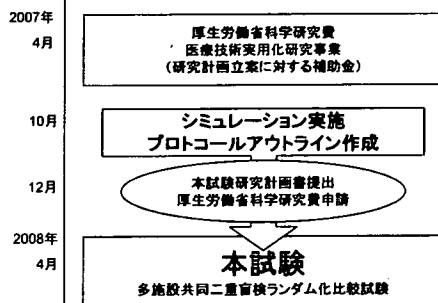


唯一のランダム化比較試験

Hanania NA et al, The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta-2 agonist in acute severe asthma, Respir Med 2007;101:1007-14

- 成人に限られた対象設定
- 小さいサンプルサイズ
- Isoproterenol持続吸入設定が高容量 (JPL2005 では極量が0.5mg/h)
- この治療根拠を日本の小児科臨床の現場に一般化させることは難しい。

研究のロードマップ



イソプロテレンール持続吸入療法の評価
プロトコルのアウトライン

研究デザイン

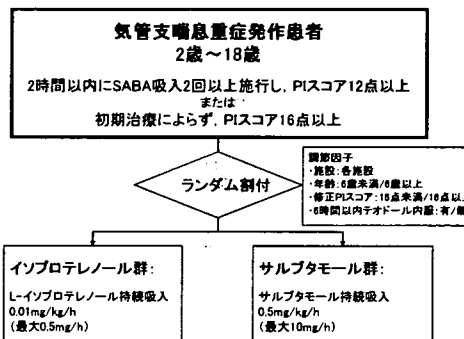
- 試験治療: イソプロテノール持続吸入
- 対照治療:
 - Placebo
 - SABA間欠反復吸入
 - SABA持続吸入

研究デザイン

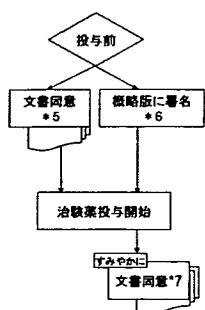
- 試験治療: イソプロテノール持続吸入
- 対照治療:
 - Placebo
 - SABA間欠反復吸入
 - SABA持続吸入

対象設定

- 年齢
- 疾患
- 重症度
- 治療反応
- 2歳以上
- 気管支喘息
- 重症発作
- SABA吸入反応不十分



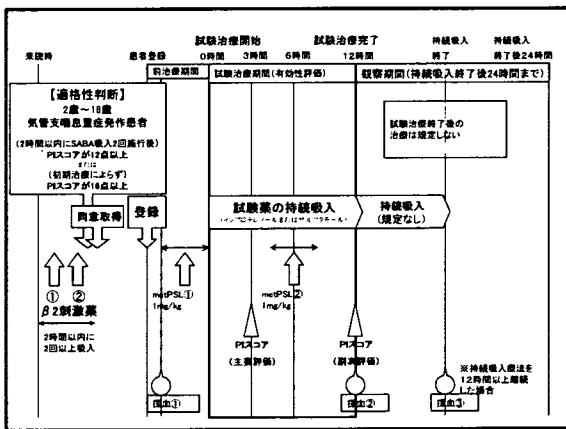
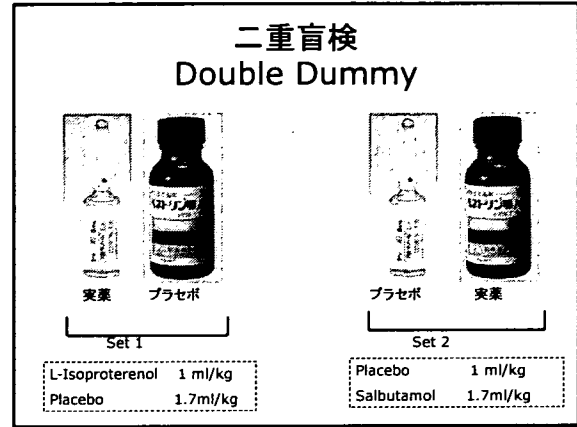
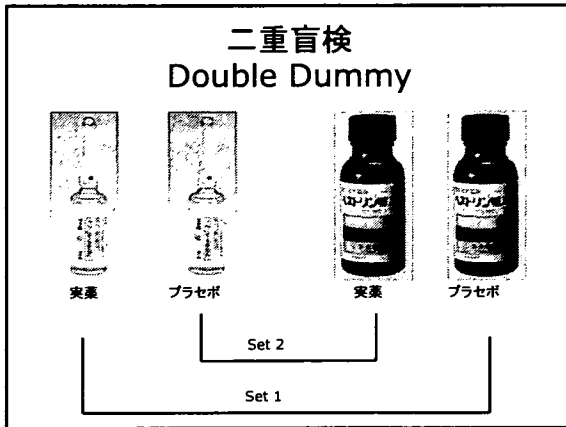
説明と同意 急性期の同意取得(案)



- 概略版で説明
- 署名
- 試験治療開始
- 可及的速やかに、説明文書を用いた説明と、文書による同意を取得。

患者登録

- Web登録
 - 患者選択基準
 - 患者除外基準
 - 調節因子
 - 施設:各施設
 - 年齢:2-5歳/6歳以上
 - PIスコア:12-15点/16-18点
 - 登録24時間以内のテオドール内服:有/無
- 治療割付



評価項目

- 喘息発作のスコアリング
- → Carrollが提唱するPIスコアを採用

【客観的指標】

- 心拍数, 呼吸数, SpO2 (Room Air)

【観察者の主観的指標】

- 呼吸補助筋
- 吸気:呼気比
- 喘鳴

Pulmonary Index Score (Carroll, 2005)

Table 1. The Modified Pulmonary Index Score

Category	0	1	2	3
Upper respiratory tract	0/0	0/1-3	0/2-3	1/0
Accessory muscle use	Score	MAC	Moderate	Severe
Inhalation-exhalation ratio	1/1	1/2	1/3	1/3
Wheezing	None	End expiratory	inspiratory and expiratory	inspiratory and expiratory
			abnormal, good breath	abnormal, decreased breath
Health care need				
< 2 years old	< 120	123-140	141-150	> 150
2-5 years old	< 150	150-170	171-180	> 180
6-11 years old	< 80	81-115	116-130	> 130
12 years old	< 50	51-85	86-100	> 100

PIスコアが12点以上であることはICU入院率と有意に相関した(12点以上ではICU入院予測率が9.63倍)

Christopher L. Carroll, A Modified Pulmonary Index Score with predictive value for pediatric asthma exacerbation (Ann Allergy Asthma Immunol, 2005; 94: 355-359)

PIスコアの信頼性評価

- 誰でも同じ値 = 評価者間信頼性 (Inter-Rater Reliability)
- ビデオ教材をランダムに並び替えた例題を作成し、2週間の間隔を開けて2度評価 → 2回のテストの一致率
- いつでも同じ値 = 再現性 (Reproducibility)
- 複数の評価者での同時評価
- 値が大きいと重症
- 値が小さいと軽症 = 妥当性 (Validity)

Assessment of Dyspnea

- Dyspnea with activities of daily living
 - Medical Research Council (MRC)
 - Baseline Dyspnea Index (BDI)
 - Oxygen Cost Diagram (OCD)
- Dyspnea during exercise or deterioration
 - Borg scale
 - Visual Analogue Scale (VAS)
- Influence of dyspnea on health-related quality of life (HRQoL)
 - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
 - Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)

呼吸困難感を主観的に表現できない小児では呼吸困難のよい代替指標がない。

Borg Scale

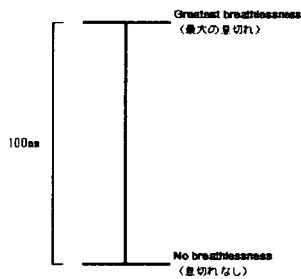
Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc, 1982; 14:377-81

Borg Scale		
0	Nothing at all	(感じない)
0.5	Very, very weak	(非常に弱い)
1.0	Very weak	(やや弱い)
2.0	Weak	(弱い)
3.0	Somewhat strong	(多少強い)
4.0	Strong	(強い)
5.0	Very strong	(とても強い)
6.0	Very, very strong	(非常に強い)

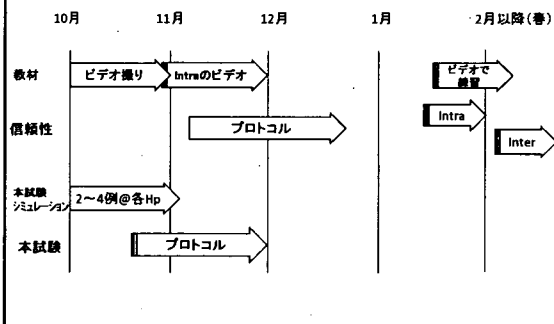
(Borg GAV, "Psychophysical bases of perceived exertion," Med Sci Sports Exerc, 1982; 14:377-81) (2/15/198)

Visual Analogue Scale (VAS)

Audrey Gift, University of Pennsylvania

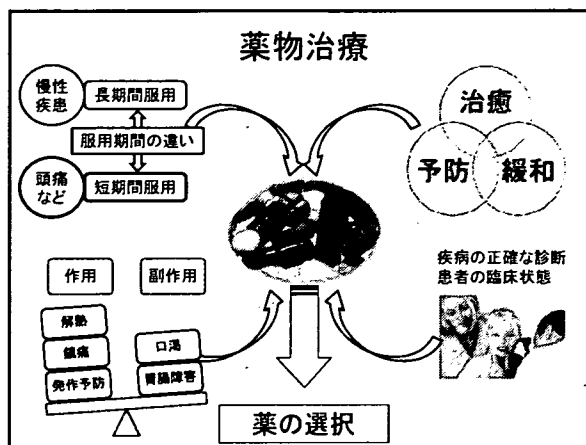


イソプロ研究スケジュール



なぜ臨床薬物動態学が重要か？

成育医療臨床研究センター勉強会
2007年12月11日
米子真記



薬が選択できたら

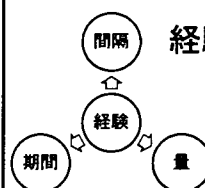
どれだけの量？
 有効 ○ ○ 薬物量の関数
 毒性 ○

どれだけの間隔？
 効果大 ○ ○ 投与後の時間経過
 効果小 ○

どれだけの期間？
 損失小 ○ ○ 損失(副作用, 毒性, 経済性)
 損失大 ○

薬物量→多, 投与間隔→少⇒毒性の発現↑

経験的な薬物治療

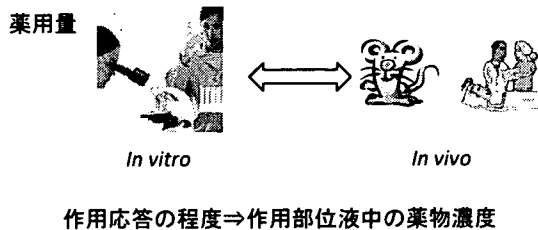


臨床薬物動態速度論が導入される以前において経験的に得られた代表的な薬物の成人に対する投与計画(薬物服用法)

薬物名	適応症	投与ルート	投与計画
テトラサイクリン	感染症	経口	6-8時間ごとに250 mg
ジゴキシン	うっ血性心不全の改善	経口	初期には1.5-2 mg投与し, 24時間後から0.25-0.5 mgを1日1回
オキシトシン	陣痛の誘発と持続	静脈内	0.2-4 mU/min点滴
硫酸モルヒネ	激痛の軽減	筋内 経口	必要時10 mg 有効性が減ずるため推奨できない

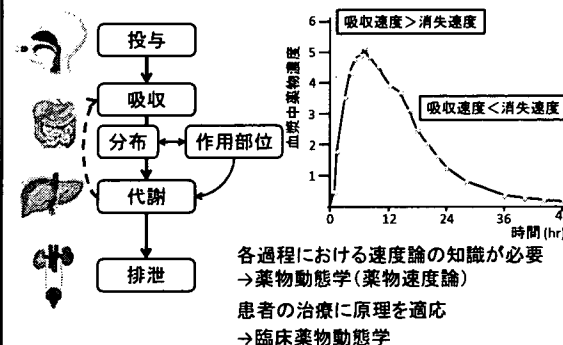
(American Medical Association: Drug Evaluation, 2nd Ed., Publishers Science Group, Acton, MA, 1973より引用)

薬物投与後に生じる事象についての研究

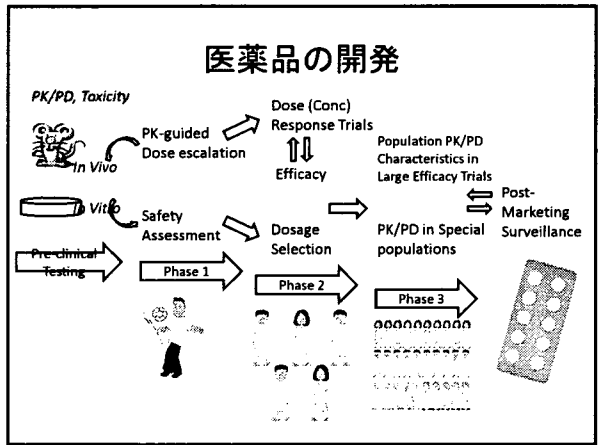
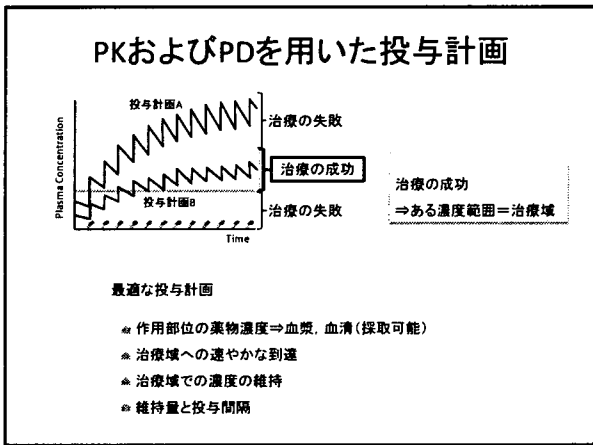
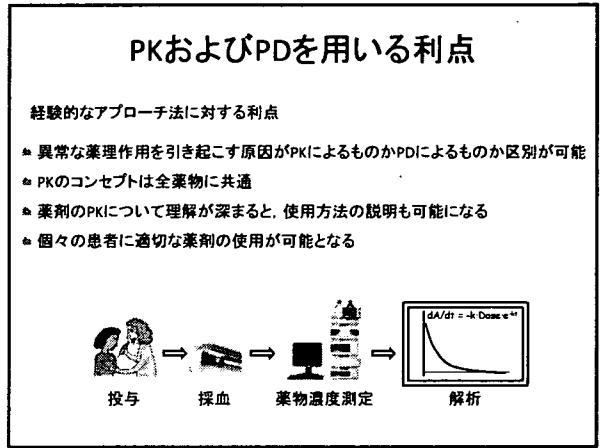
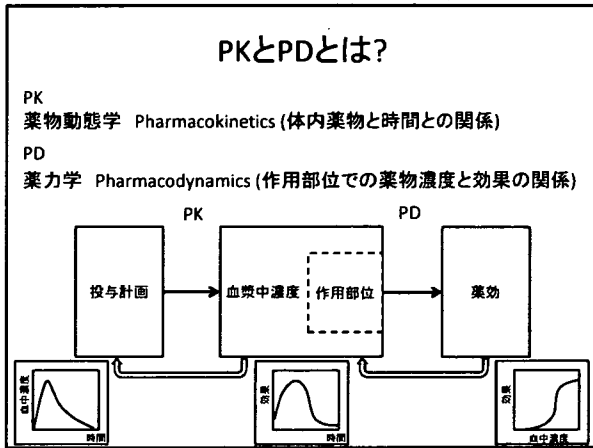


治療期間中作用部位において適切な薬物濃度を維持

臨床薬物動態学とは



各過程における速度論の知識が必要
→薬物動態学(薬物速度論)
患者の治療に原理を適応
→臨床薬物動態学



パルプロ酸の場合

医薬品	パルプロ酸ナトリウム
適応	各種てんかん てんかんに伴う性格行動障害の治療 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
用量・用法	通常1日量パルプロ酸ナトリウムとして400~1200mgを1日1~2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
製剤形	細粒・錠剤・徐放錠・シロップ
味・におい・物性 (原薬)	特異なにおいがあり、味はわずかに苦い 極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する

<p>【薬効薬理】</p> <p>1. 薬理作用 (A/B/C/D/E/F/G/H/I/J/K/L/M/N/O/P/Q/R/S/T/U/V/W/X/Y/Z)</p> <p>2. 作用機序 (A/B/C/D/E/F/G/H/I/J/K/L/M/N/O/P/Q/R/S/T/U/V/W/X/Y/Z)</p>	<p>【薬物動態】</p> <p>パルプロ酸の薬物動態の概観</p> <p>① 薬物動態パラメータ (参考: 海外文献報告値)</p> <table border="1"> <tr> <td>生物学的半減期 (t_{1/2})</td> <td>約10時間 (経口投与後)</td> </tr> <tr> <td>分布容積 (V_d)</td> <td>約0.7 L/kg (経口投与後)</td> </tr> <tr> <td>クリアランス (Cl)</td> <td>約0.1 L/kg/h (経口投与後)</td> </tr> <tr> <td>血漿中の濃度 (C_p)</td> <td>約100 ng/mL (経口投与後)</td> </tr> </table> <p>② 薬物の動態 (参考: 海外文献報告値)</p> <p>③ 薬物の動態 (参考: 海外文献報告値)</p>	生物学的半減期 (t _{1/2})	約10時間 (経口投与後)	分布容積 (V _d)	約0.7 L/kg (経口投与後)	クリアランス (Cl)	約0.1 L/kg/h (経口投与後)	血漿中の濃度 (C _p)	約100 ng/mL (経口投与後)
生物学的半減期 (t _{1/2})	約10時間 (経口投与後)								
分布容積 (V _d)	約0.7 L/kg (経口投与後)								
クリアランス (Cl)	約0.1 L/kg/h (経口投与後)								
血漿中の濃度 (C _p)	約100 ng/mL (経口投与後)								

臨床研究のデザイン 第3章
研究対象者を選ぶ
(Choosing the Study Subject)

対象者の定義とサンプリング、リクルート

2007年12月4日
腎臓科臨床研究フェロー 寺町 昌史

本日の内容

- 基本的な用語と概念
- 選択基準
- サンプリング
- 研究対象者のリクルート

はじめに

- サンプルを選ぶときに・・・
 - 母集団における真理をどれくらい反映できるか？
 - 十分な数を確保
 - 偶然誤差の影響を制御
 - 代表性のある対象
 - 系統誤差(バイアス)の排除
 - 経費・時間

基本的な用語と概念

- 目的母集団とサンプル
 - 母集団・・・ある特性をもつすべての人間の集合
 - サンプル・・・母集団からとられた一部の人
- 研究結果の一般化
 - Framingham Studyの例
- 研究対象者を決定するまでのプロセス

目的母集団とサンプル

- 目的母集団 (target population)
 - 臨床的特長や各種の属性をもつすべての人
 - 喘息の患者
 - 小児
 - 日本人(アジア人)
- サンプル
 - 母集団から取り出された一部の人
 - 具体的に研究対象とすることができる一部の集団
 - 10代で東京在住の喘息患者

研究結果の一般化

- Framingham Study
 - 高血圧と冠動脈疾患との関連についての研究
 - マサチューセッツ州フラミンガム町
 - 1948年から現在まで
 - 5209人の30-62歳の男女が参加
 - 全成人のリストから1人おきにサンプリング
 - 詳細な診察・ライフスタイルの調査
 - 2年おきに病歴聴取・診察・検査
 - 心血管系のリスク(食事・喫煙・血圧・コレステロール)や閉経後の女性のエストロゲン補充療法