

資格・免許を得て医療を行うことの意味

医療行為 = 身体に一定の侵襲を与える行為を伴う

- ◆ 民法720条(正当防衛及び緊急避難) 他人の不法行為に対し、自己又は第三者の権利又は法律上保護される利益を防衛するため、やむを得ず加害行為をした者は、損害賠償の責任を負わない。



違法性阻却事由

- ◆ 刑法35条(正当行為) 法令又は正当な業務による行為は、罰しない。
- ◆ 刑法36条(正当防衛) 急迫不正の侵害に対して、自己又は他人の権利を防衛するため、やむを得ずした行為は、罰しない。
- ◆ 刑法37条(緊急避難) 自己又は他人の生命、身体、自由又は財産に対する現在の危機を避けるため、やむを得ずした行為は、これによって生じた害が避けようとした害の程度を超えなかった場合に限り、罰しない。

7

同意傷害

- ◆ ローマ法以来の、「同意は違法性を阻却する」の原則(但し、刑法で同意による行為が禁止されている場合は除かれる。)
- ◆ 日本の刑法には「同意傷害」の規定は存在しないが、公序良俗性又は社会的相当性に反しない限りは傷害罪として処罰されないとするのが通説。

正当な医業(医療行為)

- ◆ 医療行為は、(1)医学的適応性【医療技術の適用が、患者の健康の保持・増進に取って必要であり相当なものとして許容されるという性質】、(2)医療技術の正当性【医療行為が医学的に認められた医療技術・方法に即しているという性質】、の両性質を具備する場合には、原則として法的に正当なものとして許容される。
- ◆ 「医療の裁量性」に立脚して、医師自らの医学的知識・技能に基づいて医療を行う限りにおいて、他により有効な治療法があったとしてもその行為は法的に正当な医療行為となる。

(大谷 實、医療行為と法[新版増訂第2版]、弘文堂、平成11年)

医療従事者(医師等)に期待されるプロフェッショナリズム



- ◆ 「...亦予は誓ふ。凡そ患者に対する処置は、唯患者の必要と利益の為めのみにし、苟も危害を招くが如き処置は戒めて之を避くべきことを... 患者の訪問も唯患者の必要と利益の為めのみにし、殊更不正を敢えてし又は危害を与ふるの目的を以て之を為さざるべく。」

(ヒポクラテス全集第一編「宣誓」)

- ◆ 「...正しい治療を遂げる良医に於いては自己の信念を重んずる関係上、自己に患者を動かす力が足りないからとて医術の法則を曲げる如きは為さぬ。」

(ヒポクラテス全集第7編「医術の教規」)

とある臨床家の声

“私は臨床家として常に「患者さんの利益のために」という信念でやってきました。臨床研究も同様です。

その目的が真に医学の進歩をめざすものであり、方法が日常診療の範疇を逸脱していないのなら、たいていの倫理的問題はクリアしていると考えます。

また、臨床家としての長年の実践経験から臨床研究の倫理観を自然と身につけています。”

(慶良直人、松井健志、臨床研究における倫理。In: 国立国際医療センター臨床研究研修コース編『初期臨床で身につけた臨床研究のエッセンス Vol. 2』、2009)

医学研究者のプロフェッショナリズム

医学研究という営みの本質

研究とは、「普遍化可能な知識を獲得する、または、それへと貢献するよう意図された活動」である。



International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects,
The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2002

医学研究の特質

- ▶ 対象:
 - ① ヒト/人の全体または一部
 - ② ヒト/人の病とその原因
- ▶ 社会的期待・要求への応答:
⇒ 医療・医学を進歩させるべく行為する責務
- ▶ 立ちほだかる「種」の壁と「生体」の不思議

人を用いた医学研究の 倫理的正当化の根拠

- ◆ 「医学の進歩は、ヒトを用いた検証を最終的に含まざるを得ない研究の上に成立っている」

(The Declaration of Helsinki, 2002)

人を他者の利益のために「手段」として使うことを正当化する唯一の根拠は、この点にしかない。

医学研究者に期待される プロフェッショナリズム



- ◆ 研究目的の達成のために人を「手段」として用いることを正当化するに足るだけの
 - ◆ 明確な研究目的を持つ
 - ◆ 科学的に正しい方法に習熟し、用いる
 - ◆ 科学的に正しい結果(正・誤いずれも)を公表する
- ◆ 最終的に、普遍化可能な科学的知識の獲得と構築に貢献すること。

臨床研究者 (≡医療従事者×医学研究者) の倫理的責務

臨床研究を行う医療従事者が 避けることの出来ない倫理的葛藤

臨床研究者の役割・責務

- = 社会的要求への応答
- = 未だ見ぬ将来の患者の必要と最善の利益のために行ふ
- = 「目の前」の被験者を、他者の利益のために手段として使う

医療従事者の役割・責務

- = 個別具体的な「目の前」の患者の必要と最善の利益のために行ふ



「研究」と「治療」の本質的な差異

研究の本質	治療の本質
<ul style="list-style-type: none"> • 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築 • 社会や「将来の患者」への貢献 • 介入法: 効能・AEは未確立(未知) • 目の前の被験者は、目的達成のための「手段」 • 倫理的非対称の構造をもつ: 判断者=被験者本人 リスク負担者 ≠ 受益者 	<ul style="list-style-type: none"> • 「目の前の患者個人」の最善の利益(=治療、高QOL、高ADL)の確保・追求 • 介入法: 効能・AEは確立(既知) • 目の前の患者は、「目的それ自体」 • 倫理的対称性は保持される: 判断者=患者本人 リスク負担者 = 受益者

研究倫理と臨床倫理の相違: (例) インフォームド・コンセントの位置付

医学研究でのIC	診療・治療でのIC
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 他者の利益のために、自己犠牲を引き受けるか否かを判断 ◆ 社会的(科学的)に価値が高いと研究者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合にのみ同意 ◆ 基準に外れる場合は、希望しても受けられない ◆ 研究者に裁量権はない 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 自己にとって最善の利益となるかどうかを判断 ◆ 患者である自己にとって最善の利益になると医療者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合に同意 ◆ 自己の価値観が優先されるので、リスクが過度な治療も受け得る ◆ 医療者は一定の裁量権をもつ

治療の文脈における倫理的重心

- ◆ 治療では、「リスク負担者 = 受益者」の等式が成り立っている。
- ◆ そのため、倫理的重心が置かれるのは

<ol style="list-style-type: none"> 1. 人格尊重 2. 予益 3. 無危害 4. 公正(正義) 	➔	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 患者個人にとっての最善の利益を確保する ◆ 患者の価値観を優先し、自由な選択を保障する ◆ 時に、通常許容される範囲を超える危害を伴う行為も選択され得る
---	---	--

研究の文脈における倫理的重心

- ◆ 研究では、「リスク負担者 ≠ 受益者」という非対称性が存在する。
- ◆ そのため、倫理的重心が置かれるのは

<ol style="list-style-type: none"> 1. 人格尊重 2. 予益 3. 無危害 4. 公正(正義) 	➔	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 正しくリスクと利益を評価し、適切なリスクと利益の比であることを保障する(利益>リスク) ◆ 被験者の保護を優先し、危害を最小限とする手立てを用意する ◆ 公正に被験者を選択する
---	---	---

革新的医療/治療的研究を行う場合

- "There is concern that innovative therapies are being applied in an unsupervised way, as part of practice. It is our recommendation that significant innovations in therapy should be incorporated into a research project in order to establish their safety and efficacy while remaining the therapeutic objectives."
(The U.S. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979)
- "[...] the general rule is that if there is any element of research in an activity, that activity should undergo review for the protection of human subjects."

革新的医療/治療的研究を行う場合

- ◆ 革新(先進)的治療や、検証済みの方法のみを使って研究を行う場合であっても、「研究」としての一面が少しでもあるものについては、「研究」に求められる厳格なルールにできるだけ沿って遂行するべきである。

⇒ 臨床研究者の心得

とある臨床家の声

“私は臨床家として常に「患者さんの利益のために」という信念でやってきました。臨床研究も同様です。

その目的が真に医学の進歩をめざすものであり、方法が日常診療の範疇を逸脱していないのなら、たいていの倫理的問題はクリアしていると考えます。

また、臨床家としての長年の実践経験から臨床研究の倫理観を自然と身につけています。”

慶長直人, 松井健志. 臨床研究における倫理. In: 国立国際医療センター臨床研究研修コース編『初期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス Vol.2』, 2009年.

臨床研究者の倫理的責務

- ◆ 「臨床医」から「研究者」へ切り替える。
- ◆ 臨床研究は「将来の患者」のために行うものであり、第一義的には「目の前の“あなた”」のためではないことを自覚するとともに、「リスク負担者≠受益者」という非対称性を被験者に理解・得心させる。
 - ◆ 臨床研究の時点では、「被験介入法≠最善の治療法」であることを医師側も被験者側も自覚した上で参加する。
 - ◆ 「最大限に被験者を保護する」ことを常に心掛けて行為する。



研究を倫理的にする ためになすべきこと

研究の倫理性確保のために、 研究者が何よりもまず考えるべきこと

1. 被験者の公正な選択
2. 研究によって付(追)加されるリスクと利益の洗い出し・記述・対応策の用意
3. 適切なインフォームド・コンセント・フォームの用意

被験者の公正な選択

- ◆ 被験者の選定・除外基準が科学的合理性にのみ基づいているか？
 - ◆ 得んとする科学的知見を最大化する被験者として誰が最も適当か？
 - ◆ そのために必要かつ十分なサンプルサイズであるか？
 - ◆ 手っ取り早いという理由だけで被験者を選んではいけないか？
 - ◆ 社会的弱者(例, 小児)を被験者に選ばないとする場合にも、科学的合理性のみに基づいて選ばない判断をしているか？
 - ◆ 他の集団を用いて同じ研究目的に達し得ないか？(より低リスクな集団はいないか？)
 - ◆ 原則、利益の潜在的享受者である者を被験者にできないか？

研究によって付(追)加されるリスクと利益 の洗い出し・記述・対応策の用意

- ◆ 当該「研究」から見込まれる社会的(医科学上の)利益は何であるか、明確であるか？
 - ◆ 利益(ベネフィット) = ①社会・医科学への利益 (+ ②もしもあれば、被験者の治療上の利益)
- ◆ 被験者が負わされる危害やそのリスクにはどのようなものがあるか？
 - ◆ リスク = 身体的、精神的、社会的、経済的
 - ◆ ただし、被験者が研究の「外」においても同じく曝されているリスクについては考えない。
- ◆ いずれも「診療そのもの」に伴うものは考えに入れない。

リスク(不利益)の3つの相

不利益(リスク)の3つの相:

1. Type (種類)

- 1. 身体的 } Psycho-Physical risks
- 2. 心理的 } Informational risks
- 3. 社会的 }
- 4. 経済的 }

2. Possibility/Likelihood (生じる確率)

3. Magnitude & Duration (生じた場合の程度/重篤度・持続度)

研究にGOサインを出すための最大の関門

- ◆ 研究に「GO」サインを出すためには、何よりもまず、研究から見込まれる利益(ベネフィット)が、被験者の負うリスク(危害・不快)に見合う、もしくはリスクを補ってなお余りあるものである必要がある。



どうすればリスクを軽減できるか

- ◆ リスクを、許容し得る範囲まで軽減できるかどうか検討する。
- ◆ 同じ研究目的に到達し得るような、より低リスクな研究方法はないか？



- ◆ より高度な保護体制(セーフガード)の整備・提供等により、相対的なリスクをできるだけ減らす工夫を行う。
- ◆ (例: スタッフの追加、他検査の追加、通院ではなく入院下での実施、緊急時の対応・連携体制の整備 etc.)



55

インフォームド・コンセント

適切なICの必須要素

- 1. 被験者の同意能力
 - 2. 研究者による情報の提供・説明
 - 3. 被験者による情報の理解
 - 4. 自発的な決定、同意、権限委譲
- } Ensure subject's decision-making
- } Ensure due respect for persons

ICはいつ必要か？

- ◆ 原則として、被験者の「プライバシー」に立ち入る場合:
 - ◆ 身体へ介入する場合、あるいは、過去・現在・未来において被験者の身体の一部、被験者から得られるデータ、被験者に関する個人情報などを用いる場合

ICはなぜ必要か？



被験者の立場からは:

- 自身の身に起こることを理解し、(搾取されないことがないように) コントロールするため
 - 研究に参加するかどうか、自身に対する「介入」を許すかどうか、を決めるため
 - 研究に伴う危害とそのリスクが、自らの価値観と照らし合わせた時に、許容し得るものかどうかを判断するため
- ✓ 危害やリスクから自らを守るため

ICはなぜ必要か？



研究者の立場からは:

- 被験者の 自己決定を尊重する義務があるため
 - 被験者の プライベートな領域(身体、情報)に立ち入る 権限を得るため
 - 被験者との間に 信頼関係を築くため
- ✓ 被験者が被る損害(危害)に対する責任を免除されるため

情報の提供・説明

- ◆ 研究者には、研究計画について十分な説明を被験者に対して行う義務がある。
 - ◆ どんなにシンプルな研究プロトコルであっても、その内容は被験者の理解を超えている。
- ⇒ どのような情報は、少なくとも提供されるべきか？

ICの過程で最低限伝えるべき事

- ◆ 「合理的(理性的)な人であれば欲するであろう情報は何か？」と考える。

"I'm a lawyer, so I'll try the torte."

40

ICの過程で最低限伝えるべき事

- ◆ あなたは誰？
 - なぜ？
 - 何の目的で？
 - 何を私に頼むのか？
 - 頼まれ事に伴う厄介は何？
 - 引き受けたらその見返りは何？
 - 断ったら何かされるの？
 - 何かあったらどうしてくれるの？
 - 何か他のやり方はあらへんの？
- ◆ どうやったら引き受けてくれやろ？
 - トラブルなく実施したいな～
 - 事故は起こしたくないな～

ICの過程で最低限伝えるべき事

- 研究の実施責任施設・責任者、コンタクト情報
- あくまで「研究」であること
- 「研究」として何を明らかにしようとしているか(目的と意義=研究がもたらし得るであろう社会的利益:どう役立つのか)
 - もしもあれば、被験者が得るかもしれない治療上の利益
- 研究の進め方(被験者は「具体的に」何を経験するのか、何を提供するのか、何に協力するのか)
- 研究によって付加される、被験者が被り得る不利益(危害とそのリスク)
- 参加しない場合でも診療として当然受けることのできる、他の治療方法等とその有効性およびリスク
- 何かあった場合の対応(緊急時の対応体制、補償など)と、その際の被験者側の負担
- 研究参加が任意であること(参加は自由、同意撤回も自由)

ICにおける最大の注意

- ◆ ほとんどの研究申請時において、申請する研究者ばかり、審査を行う倫理委員ばかり、「研究に伴うリスクとベネフィットの評価」を被験者のIC過程に丸投げしている。
- ⇒ これは、研究者も倫理委員も、みずからの責任を放棄していることを意味する。

被験者は、ICによって自らをリスクから保護することはできない！

参考となる文献

- ◆ Levine RJ. *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed. Yale University Press, New Haven and London, 1986.
- ◆ The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva, 2002.
- ◆ The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. April 18, 1979.
- ◆ Hervé Hamon (野崎三郎訳). 『「医師」像の解体』はる書房, 2002年.
- ◆ 大谷 實. 『医療行為と法(新版増訂第2版)』弘文堂, 平成11年.
- ◆ 今 裕 訳編. 『ヒポクラテス全集』名著刊行会, 昭和53年.
- ◆ 慶長直人, 松井健志. 臨床研究における倫理. In: 国立国際医療センター臨床研究研修コース編 『初期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス Vol.2』, 2009年.

小児領域の 医薬品・医療機器開発概論



国立成育医療センター 総合診療部
土田 尚

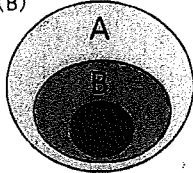
ここで話すこと

- 臨床研究・臨床試験・治験
- 一般的な医薬品開発の概論
 - 創薬プロセス
 - 探索研究・非臨床試験・製剤学的試験
 - 臨床試験(第Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ相試験)
 - 医薬品の承認審査プロセス(GCPとICH)
- 小児領域の医薬品開発での留意点
- トランスレーショナルリサーチ

国立成育医療センター

臨床研究¹⁾

- 臨床研究: ヒトを対象とする医学研究(A)
 - 医療における疾病の予防投与、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、ヒトを対象とするもの(「臨床研究に関する倫理指針」)
- 臨床試験: 治療や予防手段(介入)を研究者側が前向きに制御して行う実験的研究(B)
- 治験: 承認申請を目的とした臨床試験(C)



国立成育医療センター

創薬のプロセス²⁾

- 新しい医薬品の可能性(探索研究)
 - 植物成分由来、動物組織由来、微生物由来、内因性生理活性物質、分子標的薬、ゲノム創薬、オーダーメイド医療
- 非臨床試験
 - 有効性や安全性の評価
 - 安全性試験、薬理試験、薬物動態試験など
- 製剤学的試験
- 臨床試験
 - ヒトに投与する第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣ(製造販売後)相試験
 - 医薬品の最適化 → 承認申請

国立成育医療センター

非臨床試験²⁾

- 安全性試験(毒性試験)
 - 単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性、その他
- 薬理試験
- 薬物動態試験
 - 吸収、分布、代謝、排泄
- 非臨床試験から臨床試験への移行
 - 非臨床試験成績のヒトへの外挿、初めてヒトに投与する際留意すべきこと、臨床試験の初回投与量の決定

国立成育医療センター

製剤学的試験²⁾

- 品質の確保
- 製造方法、規格、試験方法などに関する資料
 - 構造決定、物理的・化学的性質、製造方法、規格、試験方法
- 安定性に関する資料
 - 長期保存試験、苛酷試験、加速試験

国立成育医療センター

臨床試験

- 非臨床試験後、開発する価値があるとされた場合のヒトに投与して有効性、安全性を探索、検証する臨床試験
- 製造販売承認の取得を目的とする臨床試験は治験
 - GCP (Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準) が適用される

薬品医療政策センター

GCP

- Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
- 省令
- 被験者の人権と安全が厳格に守られ(倫理性)、医薬品の開発が科学的に行われ(科学性)、情報が正確に収集・評価される(信頼性)ための基準
- ICH-GCP(次のスライド参照)が基本

薬品医療政策センター

ICH

- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米EU医薬品規制調和国際会議
- 日米EUの3極間で新医薬品の製造(輸入)承認に際して要求される資料を共通化し、医薬品開発の迅速化・効率化を目指す
- 種々のICHガイドライン

薬品医療政策センター

第Ⅰ相試験

- 非臨床試験後、試験薬を初めてヒトに投与 (First in Man)
- 安全性確認
- 安全に投与できる用量の範囲と最大安全量(忍容量)
- 第Ⅱ相試験への移行の可否決定
- 原則として健康な志願者(抗がん剤は例外)
- 臨床薬理試験が多い(メカニズムの検討)

薬品医療政策センター

TGN1412事件

- ヒト化抗CD28モノクローナル抗体 TGN1412のヒトへの初めての投与試験で、薬剤を投与された6名全員にサイトカインストームが起こってしまった(2006年3月、英国)
- 非臨床試験成績からヒトでの反応が予想できなかった(ヒトの特異的免疫賦活作用)

薬品医療政策センター

第Ⅱ相試験

- 試験薬を初めて患者に投与
- 治療効果の探索
- 安全性確認
- 第Ⅲ相試験の情報収集(対象、用法・用量、評価項目など)
- 前期と後期(時に検証的試験)
- 探索的試験が多い

薬品医療政策センター

小児領域の医薬品開発の留意点 1

- 小児の臨床試験は成人に比して困難²⁾
 - 成長・発達(幅広い年齢層(新生児、乳児、幼児、小児及び思春期))→インフォームド・コンセント、インフォームド・アセント、薬物動態や医薬品の剤形
 - Therapeutic Orphan⁴⁾
- 臨床現場では医薬品等の適応外使用が多い
 - Off-Label Use
 - 承認された効能・効果、用法・用量以外で使用
 - 医師の裁量としての処方
 - 医薬品副作用被害救済制度が適用されないことがある

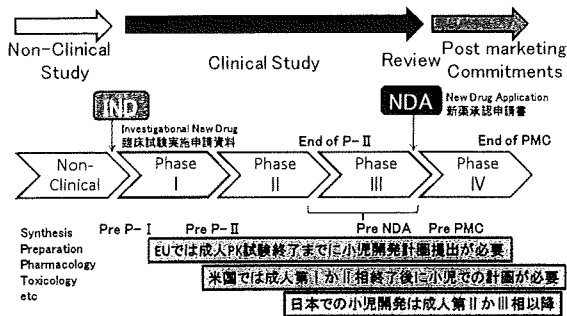
国立医薬品情報センター

小児領域の医薬品開発の留意点 2

- 小児に使用される可能性の高いすべての医薬品について、小児での臨床試験が実施され、適応が取得されていることが理想(小児データが必要)
- 適切で質の高い臨床試験の計画・実施が必要
 - 発達薬理学を考えた臨床薬理試験
 - ポピュレーションファーマココネクティクスや最適サンプリング
 - 試験デザインの工夫
 - 少数の被験者を有効に生かす
 - 外挿
 - 医師、薬剤師、看護師、CRC(Clinical Research Coordinator: 臨床研究コーディネーター)、医療統計学専門家、DM(Data Manager: データマネージャー)、メディカルライターや製薬企業の開発担当者等と事前から相談

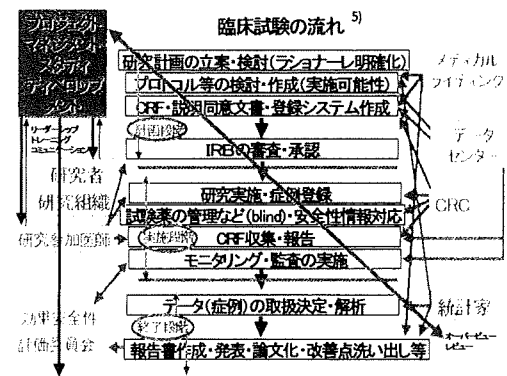
国立医薬品情報センター

医薬品の承認の流れ³⁾



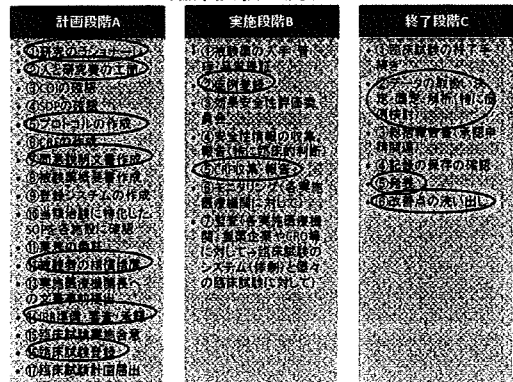
国立医薬品情報センター

臨床試験の流れ⁵⁾



2

臨床試験の流れ 2⁶⁾



国立医薬品情報センター

トランスレーショナルリサーチ

- Translational Research: TR
- 臨床研究(臨床試験を含む)を正当とするに足る必要な非臨床研究を終了し、その結果から人に適用する妥当性が倫理的かつ科学的視点から公式に認められた人を対象として行われる小分子化合物、高分子化合物、遺伝子、細胞、組織等を用いた臨床研究を、特にトランスレーショナルリサーチ(TR)と定義する。この定義は、動物実験の結果を人に外挿することが困難な場合に特に重要視される^{3), 7)}

国立医薬品情報センター

ご清聴誠にありがとうございました

参考文献

- 1) 「臨床試験の進め方」大橋謙雄・荒川義弘編纂 南江堂 東京 2006
- 2) 「創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック」中野重行監修・編纂 メディカルパブリケーションズ 東京 2009
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPより、承認審査業務 <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline.html>
- 4) Shirkey HC, Editorial Comment Therapeutic Orphan J Pediatr 2:1968; 119-120.
- 5) 厚生労働科研究補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業 小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究 (H18-臨研(機関)一般-003) 平成20年度総括分担研究報告書 主任研究者:中村秀文、分担研究者:土田 尚
- 6) 厚生労働科研究補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業 小児臨床研究実施・支援・体制整備についての研究 (H18-臨研(機関)一般-003) 平成20年度総括分担研究報告書 主任研究者:中村秀文、分担研究者:土田 尚
- 7) 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 臨床評価31(2): 2004; 487-495.

Thankyou

5/25/2020 10:16

成育臨床研究セミナー(基礎編)
平成21年12月18日
国立成育医療センター研究所セミナールーム

小児臨床薬理学概論

国立成育医療センター
治験管理室長
中村秀文

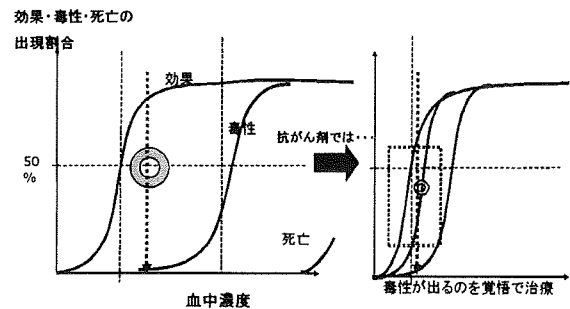
何故、臨床に臨床薬理学の知識が必要か

- 適切な投与量を、適切な投与間隔で、適切な投与期間投与せねば、
 - 十分な効果を得ることはできない。
 - 副作用の頻度が上がる可能性がある。
- この薬は効かないと、他剤の併用や違う薬を投与することがあるが、
 - 本当に、適切な薬を使っているか？
 - 適切な投与量・投与間隔で使っているか？

臨床試験・臨床研究を行う際にも、

- 投与量・投与間隔が不適切では、
 - その薬の真の実力が評価できない
- 適切な投与量・投与間隔・投与経路が明確になっていないと、
 - 臨床応用された際に十分な効果が期待できない
- 特に、治療域が狭い薬では、厳密な投与量・投与間隔の評価が不可欠

効果・安全性を踏まえた投与量設定



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？

添付文書を見れば、大丈夫!?

ゲンタマイシンの現行添付文書

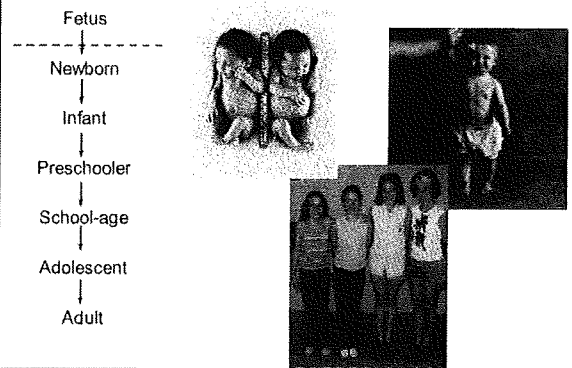
- 「用法・用量」
 - 小児では1回0.4-0.8mg(力価)/kgを1日2-3回筋肉内投与する。年齢、症状により適宜増減する。
- 「使用上の注意:小児等への投与」
 - (1) 筋肉内注射の場合
 - 低出生体重児、新生児における筋肉内注射での安全性は確立していない。
 - (2) 点滴静注の場合
 - 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における点滴静注での安全性は確立していないので、これらの患者には点滴静注で使用しないこと。[使用経験が少ない]

適正な投与量を決定するための考え方は?

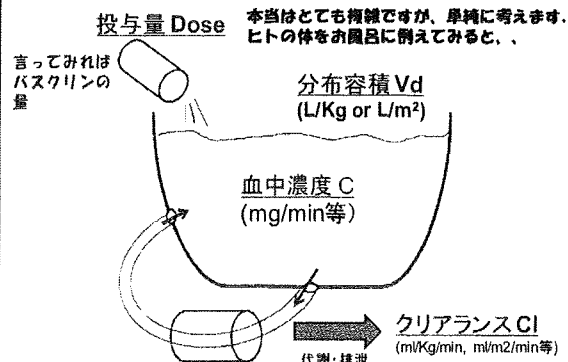
小児の薬物動態と薬物治療の特徴は?

こどもは小さなおとなではない!

The Developmental Continuum

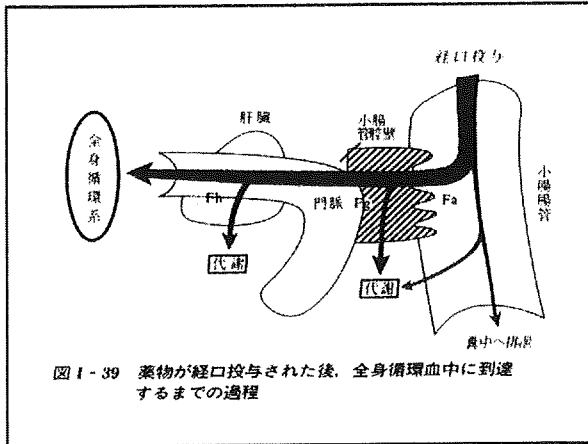


投与量・投与間隔の決定に必要な大切なパラメーター



吸収:経口投与

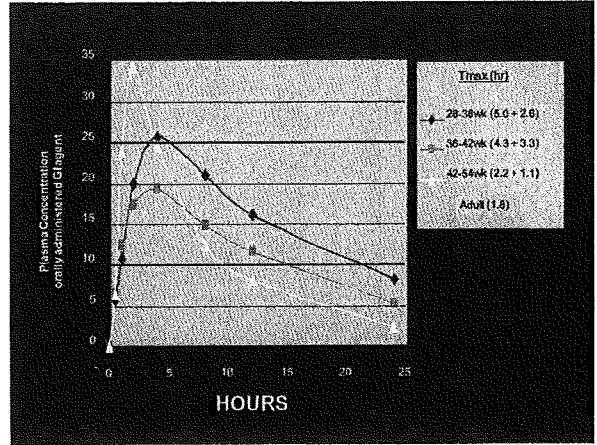
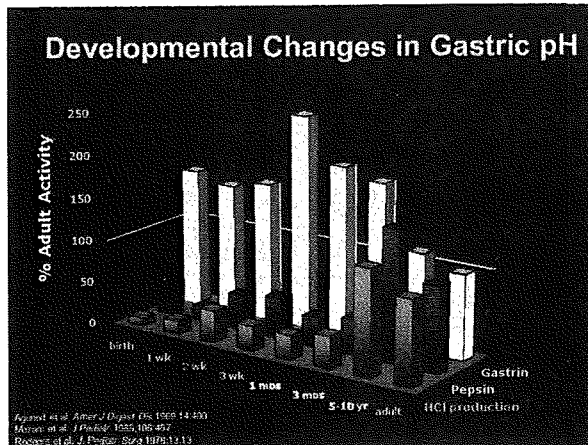
- ほとんどの薬は小腸(の粘膜)において吸収
 - 消化管の動きの悪い未熟児では、吸収が悪いこともある
- 吸収されたら門脈にはいり、初回通過効果を受ける
 - 初回通過効果
 - 全身血流にはいる前の肝臓(や小腸)での代謝
 - 薬によって程度は違う
 - 影響する因子
 - 薬物相互作用
 - 発達による代謝能の変化



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
 - 組織障害性に配慮: 頻回投与には適さない
- 皮下注射: エリスロポエチン、予防接種
- 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、イブプロフェンなど

血中濃度推移のパターンは、静脈内投与と異なる



Study design: "study drug will be prepared by emptying the contents of the commercially available capsule into a plastic cup containing either apple juice or infant formula"

Unanticipated Outcomes:

- apple juice resulted in an increase in apparent oral clearance as a result of a decrease in bioavailability
- multiple crossover bridging BE study required in adults

Study design: the study drug will be administered as an oral suspension or proprietary tablet depending on patient age

Unanticipated Outcomes:


- poor tolerability
- marketed formulation differs from formulation evaluated during initial PK investigation

小児用剤形
粉碎・脱カプセル・予製品

プロプラロール
 インデラル(10,20mg錠剤) 10mg
 1日3回 **粉碎**

ミコフェノール酸モフェテル
 セルセプト(250 mgカプセル) 400mg
 1日2回 **脱カプセル**

カプトプリル
 カプトリル錠5% 10mg
 1日1回 **1%予製**
 (0.2g→1g)

均一性や安定性は?


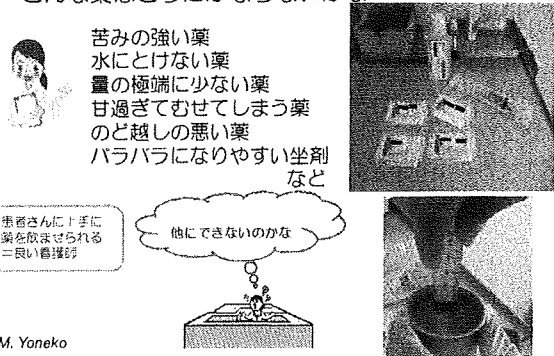
M. Yoneko

看護師さんの悩み
 ～こんな薬はどうにかならないかな～

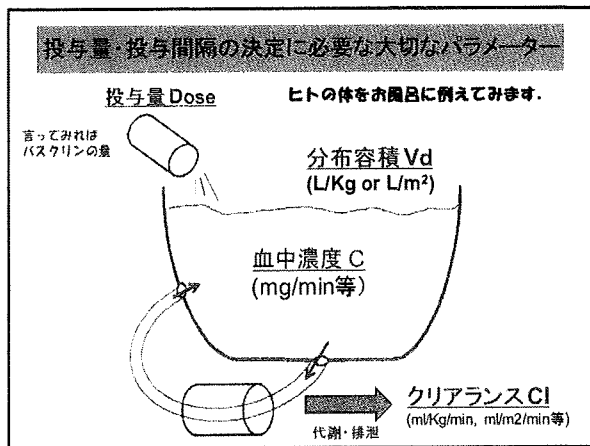
苦みの強い薬
 水にとけない薬
 量の極端に少ない薬
 甘過ぎてむせてしまう薬
 のど越しの悪い薬
 バラバラになりやすい坐剤
 など

患者さん以上に薬を飲ませられる
 二良い看護師

他にできないのかな

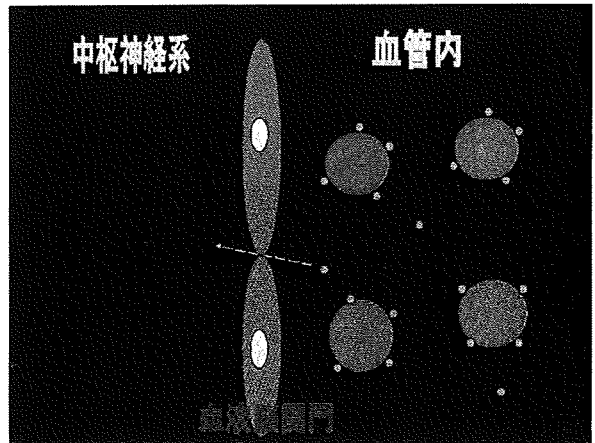


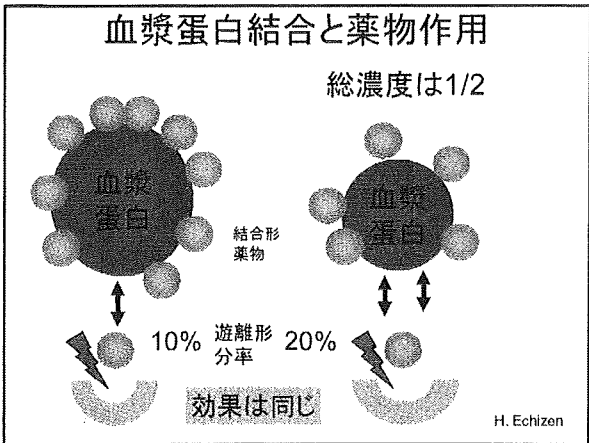
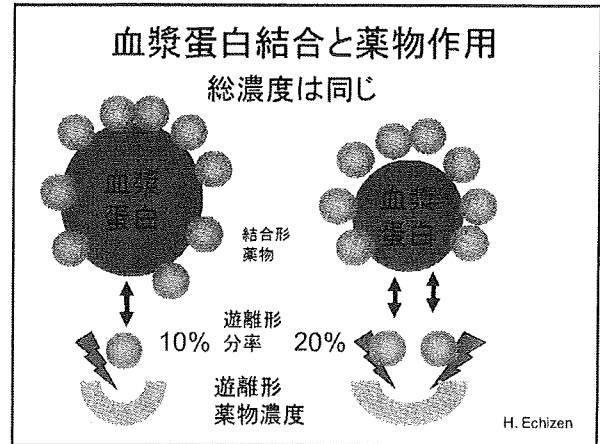
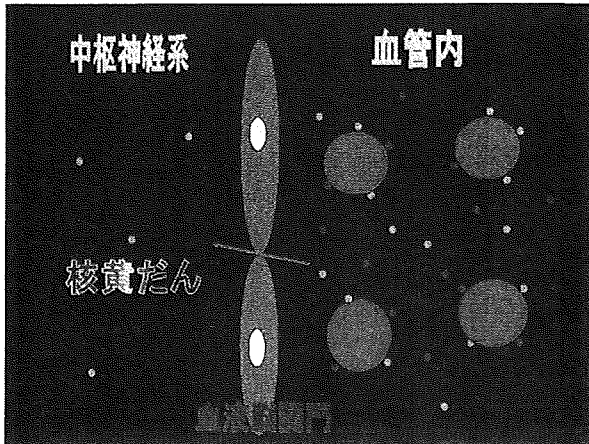
M. Yoneko



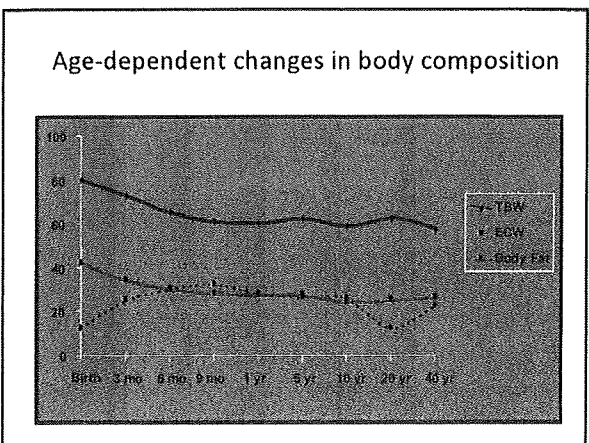
- 分布 (Distribution)**
- 薬の分布に影響する因子
 - 蛋白結合率
 - 薬の分子の大きさ
 - 薬の脂溶性 / 水溶性の程度
 - 体液の pH、薬の酸性度 / 塩基性度
 - 水分、脂肪や筋肉の量
 - 血液、細胞内液、細胞外液の比率

- 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
 - ・ 総血中濃度は低くても遊離血中濃度は有効域に達していることも
 - 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
 - からだ全体がどののていどの血清(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

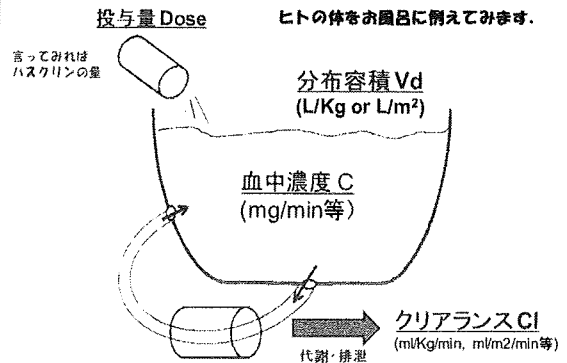


- ### 分布: 水分、脂肪、筋肉の量
- 体重当たり水分率は在胎3カ月で約92%、正期産児で約75%、成人では50-60%: 水溶性薬剤の分布はこの影響を受けるものがある
 - 例: ゲンタマイシンの分布容積
 - 新生児: 0.45 L/kg
 - 乳幼児: 0.4 L/kg
 - 成人: 0.2-0.3 L/kg
- 分布容積 Vd (L/Kg or L/m²)
- この影響はどこに出るのだろうか(質問)?

分布: Vdの意味すること

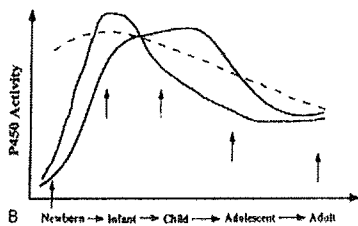
- Loading Dose 後の最高血中濃度に影響
- 最高血中濃度と最低血中濃度の差に影響
- $C_{max} = \text{Dose} / V_d$
- 例: ゲンタマイシン 2.5 mg/kg 初回投与後
 - 新生児: $V_d \sim 0.45 \text{ L/kg}$; $C_{max} \sim 5.6 \text{ mg/L}$
 - 乳幼児: $V_d \sim 0.4 \text{ L/kg}$; $C_{max} \sim 6.2 \text{ mg/L}$
 - 成人: $V_d = 0.2 - 0.3 \text{ L/kg}$; $C_{max} = 8.3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

投与量・投与間隔の決定に必要な大切なパラメーター

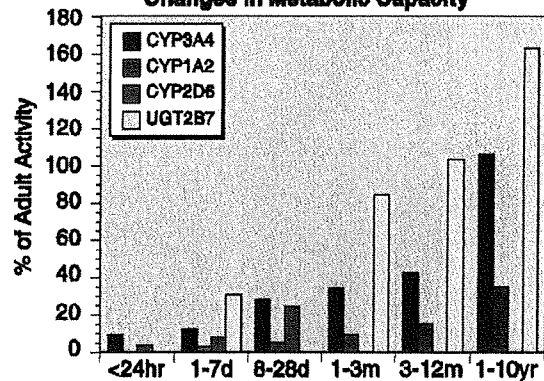


代謝

- 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



Changes in Metabolic Capacity



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

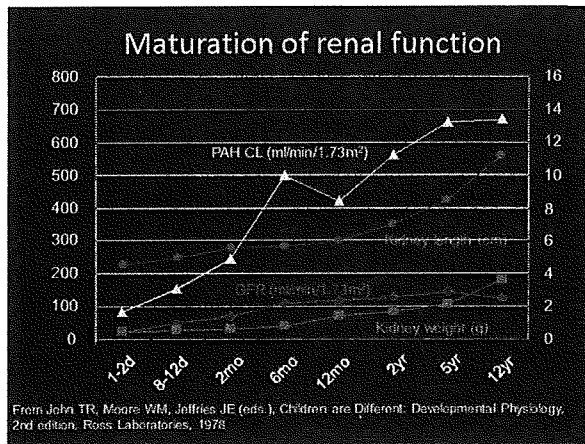
だから、併用薬剤の確認が重要になります！

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

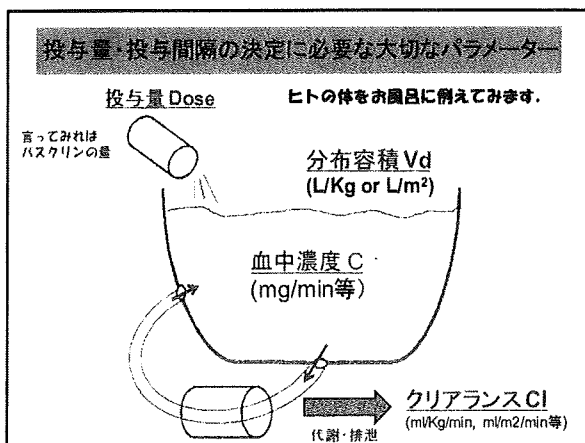
腎臓からの排泄

- 糸球体からのろ過: 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
 - 体表面積当た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



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: 風呂桶モデル)

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。

新生児へのゲンタマイシン投与量 (あくまでゲンタマイシンではの話です)

- 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

そもそも、どのような薬で
血中濃度をより気にしないと
いけないのか?

アミノグリコシド

- 何故、TDM が必要か?
 - 血中濃度が効果・副作用と相関
 - 最高血中濃度: 効果
 - 最低血中濃度: 副作用
 - 副作用: 腎障害、聴覚障害
 - 安全域が狭い
 - 臨床所見だけでは、効果が評価できないことも多い
 - 血中濃度に個人差(特に新生児期)

体重や体表面積で
換算しても、必ずしも、

- ① Young の式 (年齢基準)

$$\frac{\text{年齢(歳)}}{\text{年齢}+12} \times \text{成人量} \quad (2 \text{歳以上に適応})$$
- ② Augsberger の式 (I) (年齢基準)

$$\frac{(\text{年齢} \times 4) + 20}{100} \times \text{成人量} \quad (1 \text{歳以上に適応})$$
- ③ Augsberger の式 (II) (体重基準)

$$\frac{\text{体重(kg)} \times 1.5 + 10}{100} \times \text{成人量}$$
- ④ Clark の式 (体表面積基準)

$$\frac{\text{小児の体表面積(m}^2\text{)}}{\text{成人の体表面積(m}^2\text{)}} \times \text{成人量} \quad (\text{日本人成人男子体表面積: } 1.6\text{m}^2)$$
- * 体表面積の算出法
 a) DuBois の式 体表面積(m²) = [体重(kg)]^{0.725} × [身長(cm)]^{0.725} × 0.007184
 b) Calzef の式 体表面積(m²) = $\frac{(\text{年齢} + 6) \times 7}{100}$
- ⑤ von Hameck の換算表

年齢	未熟児	新生児	3ヵ月	6ヵ月	1歳	3歳	7.5歳	12歳	成人
換算量	1/10	1/8	1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1