

FDA: Medical Device Guidance (2006)

Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials

- ◆ **なぜdevice?**
 - 事前情報活用により小規模・短期試験で同様の結論に到達可能
 - 事前情報を活用しない場合でも柔軟に対処可能(中間解析、試験計画の変更)
 - 事前情報: 前世代機器の情報、海外データ
 - メカニズムが物理的で局所的
- ◆ **FDAとの事前協議・合意の必要性**
 - 事前分布とモデルに対する合意
 - 計算結果の確認のため、データとプログラムをFDAは要求

37

膨大な治療候補の中から何を選択するか

Estey and Thall, New designs for phase 2 clinical trials, Blood 2003; 102: 442-8.

- ◆ **実例 AML (abnormal karyotype) 4群試験**
- ヒストリカルコントロール CR率49%(291/591)
- ランダム化して5名ずつ評価
- CR 1/5, 4/10, 7/15以下ならその群中止
- 標準治療を15%上回る確率が10%以下

LDT	0/6で早期中止
LDT+Tha	0/5で早期中止
LDA	18/40で中止
LDA+Tha	17/40で中止

38

内容

- ◆ **EBM: 言うは易く、行なうは難し**
- ◆ **臨床研究・疫学研究の方法論**
- ◆ **倫理指針と臨床試験の登録**
- ◆ **何が必要か?**
- ◆ **新しい方法論**
- ◆ **報告のガイドライン、さらに勉強するために**

39

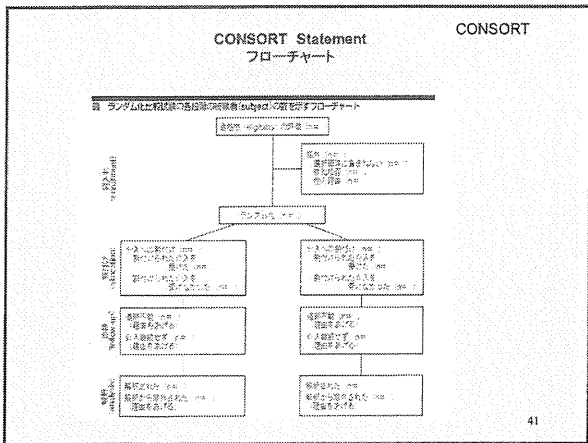
CONSORT statement

CONSORT

- ◆ **臨床疫学者、統計学者、主要医学雑誌編集者グループの活動成果**
- ◆ **1996年発表、2001年改訂、2010年再改訂**
- ◆ **400を超える医学雑誌が採用**
- ◆ **ランダム化臨床試験(2群)の標準報告様式、しかし概念は共通**
- 2010年の改訂では優越性試験を対象
- ◆ **フロー図、チェックリスト**
- ◆ **他の標準報告様式も**
 - PRISMA(ランダム化試験メタアナリシス)、MOOSE(観察研究メタアナリシス)、STARD(診断技術)、STROBE(疫学研究)
- ◆ **記載ないものの強く望まれる項目**
 - 倫理委員会による承認
 - 資金源、登録情報(これら二つは2010年から含まれる)

* 医学研究の質を高めるための支援サイト <http://www.equator-network.org/>
 * 中山・津谷「臨床研究と疫学研究のための国際ルール集」、ライフサイエンス出版

40



CONSORT

CONSORT Statement チェックリスト (2010)

Item	Section	Checklist Item
1	Title page	1.1.1. Title page: title, authors, institutions, running head, page numbers
2	Abstract	2.1. Abstract: structured (background, objectives, design, setting, participants, primary and secondary results, conclusions, limitations)
3	Introduction	3.1. Introduction: background, objectives, design, setting, participants, primary and secondary results, conclusions, limitations
4	Methods	4.1. Methods: randomization, allocation, blinding, statistical methods
5	Results	5.1. Results: primary and secondary outcomes, adverse effects, compliance, loss to follow-up, missing data
6	Discussion	6.1. Discussion: interpretation, limitations, conclusions
7	CONSORT checklist	7.1. CONSORT checklist: 25 items

42

臨床試験全般および臨床試験の統計に関する教科書

大橋靖雄: 医師のための臨床統計学, 医歯薬出版, 2011.
 大橋・荒川編著: 臨床試験の進め方, 南江堂, 2006.
 Pocock(著)・コントローラ委員会訳: クリニカル・トライアル, 篠原出版, 1989.(古典)
 Meinert C: *Clinical Trials*, Oxford Univ. Press, 1986.(大規模試験)
 Buyse ME, Staquet MJ and Silvester RJ: *Cancer Clinical Trials*, Oxford, 1984.(もう古い)
 Piantadosi S: *Clinical Trials*, Wiley, 1997. (がん中心, 2005に第2版)
 Senn S: *Statistical Issues in Drug Development*, Wiley, 1997. 2007に第2版
 Green S, Benedetti J and Crowley J: *Oncology Clinical Trials*, 2nd Ed., Chapman & Hall, 2003. (福田治彦他訳「がん臨床試験の実際」, 医学書院)
 Crowley J(ed.): *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*, Marcel, 2001. 2007に第2版
 Redmond C and Colton T(ed.): *Biostatistics in Clinical Trials*, Wiley, 2001.
 Fleiss(著)KR研究会訳, 臨床試験のデザインと解析, アーム社, 2004.
 丹後俊郎: 無作為化比較試験, 朝倉書店, 2003(統計中心)
 薬審第335号(1996年5月1日): 「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(E)
 薬審第1047号(1998年11月30日): 「臨床試験のための統計的原則(E9)」.

(疫学)研究方法论に関する教科書

Breslow, N.E., Day, N.E. *Statistical Methods in Cancer Research: Vol. I - Analysis of Case-Control Studies*, Oxford University Press, 1980.
 Schlesselman(著)重松監訳, 患者対照研究, ソフトサイエンス社, 1985.
 Rothman, K.J., Greenland, S. Lash, T.L., *Modern Epidemiology*, 3rd ed. Lippincott-Raven., 2008.
 Rothman(著)矢野・橋本訳: ロスマンの疫学, 篠原出版, 2004.
 小澤・上島・大橋編集: 循環器疾患コホート研究の手引き, メディカルビュー, 2004.
 景山・久保田: 薬剤疫学, 医歯薬出版, 2010

医学研究全般:
 Hulley et al.(著)木原・木原訳: 医学的研究のデザイン, メディカルサイエンスインターナショナル, 2009.
 データマネージメント:
 大橋監修・辻井著: 臨床試験データマネージメント, 医学書院, 2004.

臨床研究報告のガイドライン

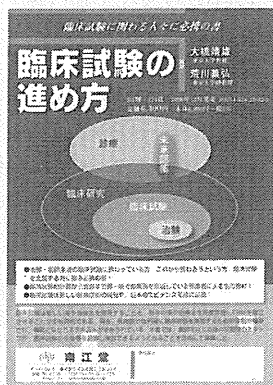
- ◆ Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (<http://www.icmje.org>) 論文一般の統一規定
- ◆ The CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org>) RCT アブストラクト用もあり
- ◆ 医学研究の質を高めるための支援サイト<http://www.equator-network.org/> 疫学研究 STROBEなど

Reporting of Statistics

- ◆ Lang TA and Secic M: *How to Report Statistics in Medicine - Annotated Guidelines for Authors, Editors and Reviewers*, American College of Physicians, 1997. 2nd ed.が2007に出版 日本語訳あり(大橋・林: 判りやすい医学統計の報告, 中山書店, 2011.)
- ◆ Lang TA: *How to Write, Publish, and Present in the Health Sciences: A Guide for Physicians and Laboratory Researcher*, American College of Physicians, 2010. シナジー社から近々出版
- ◆ Fukuda H and Ohashi Y: A guideline for reporting results of statistical analysis in JICO, *Japan. J. Clinical Oncology* 27, 121-127, 1997 (<http://wwwinfo.ncc.go.jp/jjco/> 英文・日本語とも)

臨床試験方法论の教育

- ◆ 教科書 「臨床試験の進め方」(南江堂)など
- ◆ Web <http://www.icrweb.jp/icr/ta>
- ◆ 学会 臨床研究・生物統計研究会, SoCRA, CRC協議会, DIA 日本臨床試験研究会ISCTR Jap.Soc.Clinical Trials and Research
- ◆ 民間における教育コース 日本科学技術連盟 JUSE 基礎, 統計, 統計専門(BIOS), CRC(CSPOR主催), DM, 薬剤疫学 メディカルライター協会IMCA
- ◆ 大学の教育コース 東大公共健康医学専門職新大学院, 東大寄附講座臨床試験データ管理学講座セミナー 理科大医薬統計専門コース(社会人修士・博士)2008で終了 東海大学の医師向け修士コース 保健医療科学院教育コース
- ◆ 現場でのOJT NPO, JCOG等のデータセンター

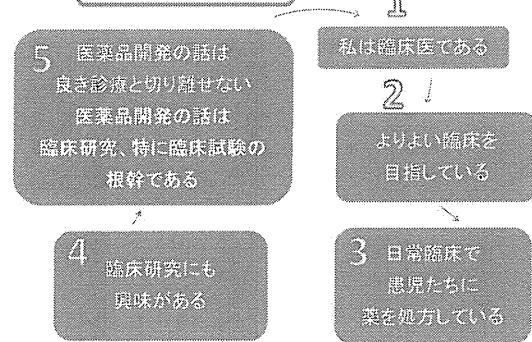


小児領域の医薬品開発概論



国立成育医療研究センター 総合診療部
土田 尚

☆ 本編の位置付け



国立成育医療研究センター

☆ 考えたいこと

- Think Different
 - いつもと違った立ち位置からものごとを眺めてみたいと思う
- よりよい小児医療の進歩のためには、相互理解の下でのよりよい臨床試験が欠かせない。結果、それが医療安全につながる
 - Mutual Understanding is the Best Way for Medical Safety. Advancement of medicine and Good Clinical Trials in Pediatrics are Two Wheels on a Single Cart.

☆ なぜ小児領域の医薬品開発のお話が必要であるのか

- 医薬品開発の話は臨床研究、特に臨床試験の根幹
- Therapeutic Orphan¹
- Off-Label Pediatric Use

国立成育医療研究センター

☆ Therapeutic Orphanとは何か

- 1960年代にDr. Shirkeyらが指摘 (Shirkey HC, Editorial Comment. Therapeutic Orphan. *J Pediatr* 1968; 2: 119-120.)
- 治療上の見捨てられた孤児

国立成育医療研究センター

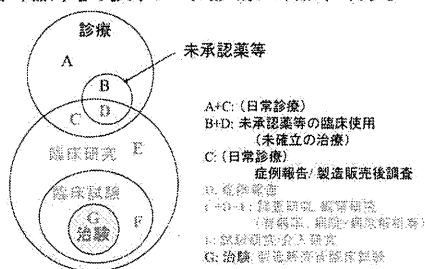
☆ Off-Label (Pediatric) Use

- Off-Label Useは、承認を受けている、効能・効果以外の効能・効果を目的とした、または承認を受けている用法・用量以外の用法・用量を用いた医療での使用

各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省健康政策局
研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱い」について
平成11年2月1日、研第4号・医薬審第104号

国立成育医療研究センター

☆ 治験・臨床試験、日常診療と臨床研究²



「臨床試験の進め方」大橋靖雄・荒川義弘編集 南江堂 東京 2006を改変

国立成育医療研究センター

☆ ドラッグ・ラグ

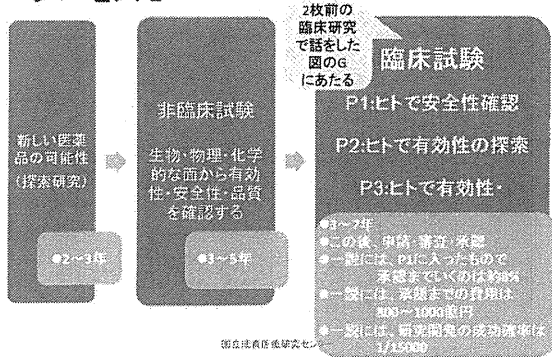
ドラッグ・ラグは深刻な医療問題である

- 日本では、海外(主に米英独仏)で既に承認・使用されている医薬品等が国内では承認されていないその遅れや時間差による問題を指す
- 2000～2006年で4年、2009年では2年(日米間の新薬)
- デバイス・ラグやワクチン・ラグ
- おとなとこどもの間にも存在
- (ガラパゴス化する日本?)

国立成育医療研究センター

☆ 創薬のプロセス¹

医薬品開発の道筋



国立成育医療研究センター

創薬のプロセス^{2,3}

臨床試験の前段階にもいろいろな過程がある (モノ(ヒト以外)中心)

- 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 → 承認申請・承認・製造販売後
 - 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・絶えず安全性や有効性の評価が必要

国立成育医療研究センター

非臨床試験³

モノ(ヒト以外)中心に見た場合 (臨床試験を知る際には必要)

- 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

国立成育医療研究センター

製剤学的試験³

モノ中心に見た場合(臨床試験を知る際には必要)

- 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

国立成育医療研究センター

☆

臨床試験 1

ヒト中心に見た場合

- 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
- 第Ⅰ相試験(P1):ヒトで安全性確認
- 第Ⅱ相試験(P2):ヒトで有効性の探索
- 第Ⅲ相試験(P3):ヒトで有効性・安全性の最終確認
 - 3~7年
 - この後、申請・審査・承認
 - 一説には、P1に入ったもので承認までいくのは約8%
 - 一説には、承認までの費用は800~1000億円
 - 一説には、研究開発の成功確率は1/15000

国立医薬品安全センター

☆

臨床試験 2

ヒト中心に見た場合

- 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

国立医薬品安全センター

☆

GCP⁴

臨床試験(ヒト中心)の際のルール

- 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

国立医薬品安全センター

☆

ICH⁵

医薬品等開発のための日米EUの3極での決めごと

- 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
 - Q:品質、S:安全性、E:有効性、M:複合領域
 - ICH-M3: 非臨床安全性試験のガイダンス
 - ICH-E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
- 1990年4月に誕生

国立医薬品安全センター

第Ⅰ相試験

モノ(ヒト以外)中心からヒト中心へはじめてヒトで使用

- 非臨床試験後、試験薬をはじめてヒトに投与(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)

国立医薬品安全センター

☆

TGN1412事件

モノ(ヒト以外)でヒトでの反応が予測できないこともある

- 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)

国立医薬品安全センター



事故の概要

(抗CD28モノクローナル抗体による治験事故)

- 2006年3月13日、TGN1412(抗CD28モノクローナル抗体)のPh1試験がイギリスの施設で行われた
- 実薬を投与された6人全員に重篤な副作用
 - 静脈内投与の約20分後から灼熱感、激しい頭痛、背部痛
 - 嘔吐、ショック症状の後、全盲意識不明(2名が一時危篤状態)
 - ICUで治療をうけるも、12時間以内に心、肺、腎などの多臓器不全
- 4月17日、最も重症だった患者が一般病棟に、他の5名は退院



国立医薬品安全センター(CRWeb)(<http://icrweb.jp>)より引用

27



バイオ医薬

医薬品開発はバイオ医薬品にシフトしつつある

- 抗体、サイトカインやこれらの改変タンパク
- ヒト型の分子が多い抗体等がヒト以外の動物でどのように作用するかということは考えるのが難しい、やっても意味がない
- 低分子化合物との違いは
 - 培養法が未確立(確立していても海外特許が多い)
 - 品質管理が難しい
 - 製造に高度な技術が必要で、早期臨床の段階で高額な投資判断を求められる

(バイオ医薬品分野を取り巻く現状: 2009年11月経産省)

国立医薬品安全センター



第II相試験

はじめて患者で使用する用量等を確認する

- 試験薬をはじめて患者に投与
- 治療効果の探索
- 安全性確認
- 有効性の探索(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

国立医薬品安全センター



第III相試験

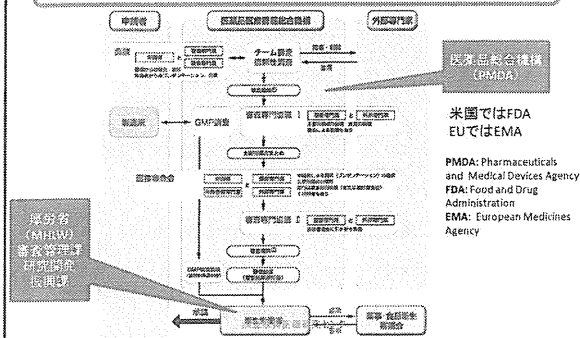
患者で有効性・安全性を最終確認する

- 有効性・安全性の(最終)確認
- 適応疾患(効能・効果)
- 用法・用量(使用上の注意含)
- 薬物有害反応(副作用)
- 他剤併用の状況
- 長期連用
- 検証的試験が多い

国立医薬品安全センター

日本の医薬品承認審査プロセス⁶

医薬品承認の道筋をざっと話すとこんな感じになる



第IV相試験

- 製造販売後臨床試験
- 当該医薬品の適正使用に必要な情報の収集
- 安全性のウォッチング

国立医薬品安全センター

☆ 市販後の重大な副作用対応のリスクと関係している要素⁷

市販後だからこそ、安全性は重要である^{IRP}

・ 推定使用患者数(100万人)	1.15-1.19**
・ ドラッグ・ラグ(6年以上)	0.24-0.26**
・ 先行する同種同効薬が市場にある	0.20-0.34***
・ いわゆるブリッジング開発戦略の採用	1.72-3.08**
・ 希少疾病用医薬品	1.09-1.53(NS)
・ 被験者数(1000人)	1.84(NS)
・ 審査期間(1000日)	0.80-1.12(NS)
・ 市販後全例調査の実施	0.24-0.25(NS)

市販後の重大な副作用対応の件数を目的変数とした負の二項分布モデル回帰の結果
IRR; Incidence Rate Ratio(それぞれの要素が存在する場合の副作用対応の起こりやすさ)

***P<0.01, **P<0.05

国立成育医療研究センター

抗がん剤の考え方

抗がん剤は例外であって、考え方が違う

- ・ 毒性の強い抗がん剤の第Ⅰ相試験は、標準的治療不成功、あるいは標準的治療の存在しない患者が対象となる。第Ⅱ相試験は単群が普通。評価は奏効率など。複数治療間のランダム化などが多い。標準的治療と比較する第Ⅲ相試験は、これまで市販後が多かった。今後は主要がん種については比較第Ⅲ相試験で実施される可能性が高い²(患者数が多い場合、第Ⅲ相で延命効果を評価した成績が申請時に必要)

国立成育医療研究センター

検証的試験 1

検証的試験は第Ⅲ相試験のこと

- ・ 治療での利益の証明や確認
- ・ 試験デザインの選択が重要?
 - ランダム誤差を小さくし、研究の精度を向上させる。治療群間の比較可能性を向上させる。結論の一般化可能性を向上させる
- ・ 安全性確認
- ・ 承認取得のためのリスク・ベネフィット評価
- ・ 標準的治療(有効な対照薬)と比較、あるいはプラセボ対照
- ・ 試験感度(assay sensitivity)の問題克服のため、プラセボ・標準薬・試験薬の3群試験もある²
- ・ 用量反応関係確立

国立成育医療研究センター

検証的試験 2

検証的試験は第Ⅲ相試験のこと

- ・ 有効性の検証²
 - 優越性検定で試験薬が対照薬に比べ統計的に優位に優れるか(プラセボ対照)、非劣性試験で事前に定めた臨床的な許容できる限度以上に劣っていないことを示す(実薬対照)
- ・ 安全性の検討
 - 安全性プロフィールの確立

国立成育医療研究センター

☆ 小児領域の医薬品開発の留意点 1

小児領域の医薬品開発には固有の課題が存在する

- ・ 小児の臨床試験は成人に比して困難³
 - 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 Orphan¹
- ・ 臨床現場では医薬品等の適応外使用が多い
 - Off-Label Pediatric 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

☆ 小児領域の医薬品開発の留意点 2

小児領域の医薬品開発には固有の課題が存在する

- ・ 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・ファーマコキネ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)、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



がんばろう！日本

国土交通省観光庁HP

がんばろう 小児臨床試験も！
(Never Give Up Clinical Trials in Paediatrics.)

よりよい小児医療の進歩のためには、
相互理解の下での

よりよい臨床試験が欠かせない。

結果、それが医療安全につながる、のだから

(Mutual Understanding is the Best Way for
Medical Safety. Advancement of Medicine
and Good Clinical Trials in Paediatrics are
Two Wheels on a Single Cart.)

国立総合医療研究センター

参考文献

1. Shirkey HC, Editorial Comment Therapeutic Orphan J Pediatr 2:1968; 118-120.
2. 「臨床試験の進め方」大橋靖雄・荒川義弘編集 南江堂 東京 2006
3. 創薬産業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・編集 メディカルパブリケーションズ 東京 2009
4. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について」平成20年10月1日 各都道府県衛生主管部(局)長宛厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第1001001号
5. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPより、日米EU医薬品規制調和国際会議 http://www.ama.go.jp/ich/ich_index.html
6. 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.ama.go.jp/operations/shenin/suiline.html>
7. 小野俊介 ドラッグラグとは何か---様々なTradeoffを考える必要がある 公衆衛生 75(2):2011; 90-93. (Yamada T, et al: Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in Japan; Do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? Annals of Pharmacotherapy. Ann Pharmacother 44:2010; 1976-1985.)
8. 厚生労働科学研究補助金 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)---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
9. 厚生労働科学研究補助金 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)---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
10. 「Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children」Institute of Medicine of the National Academies The National Academies Press Washington 2004.
11. 「Guide to Paediatric Clinical Research」Klaus Rose and John N. van den Anker Karger Basel 2007.
国立総合医療研究センター

ご清聴誠にありがとうございました

土田 尚

このスライド内容の引用・転載はご遠慮下さい

国立総合医療研究センター

2011年度臨床研究セミナー(基礎編)
平成22年12月17日
国立成育医療研究センター研究所セミナールーム

小児臨床薬理学概論

国立成育医療研究センター
臨床研究センター 治験推進室長

中村秀文

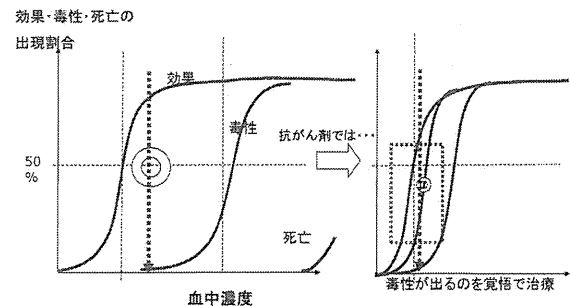
何故、臨床に臨床薬理学の知識が必要か

- 適切な投与量・投与間隔・投与期間で投与せねば、
 - 十分な効果を得ることはできない。
 - 副作用が出る可能性がある。
- この薬は効かないと、薬の変更や他剤の併用を行うことがあるが、
 - 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、
 - 臨床応用ができない
 - 効果不足 あるいは 副作用出現
- 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



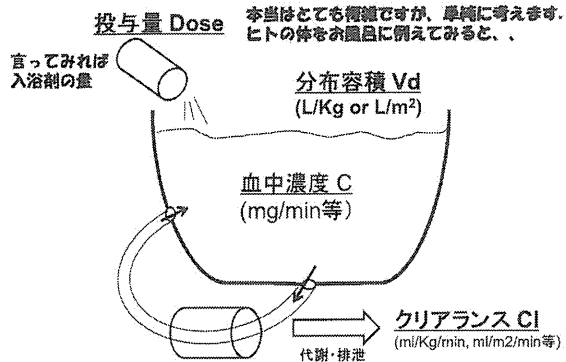
例題: ゲンタマイシン

- 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？

投与量・投与間隔の決定に必要な大切なパラメーター

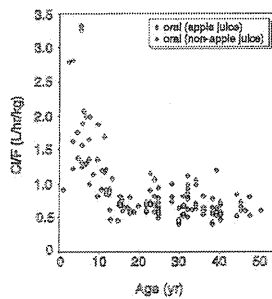


吸収:経口投与

- ほとんどの薬は小腸(の粘膜)において吸収
 - 未熟児では、消化管の動きが悪いことも
 - 新生児は、胃のpHが高い
 - 吸収されたら門脈にはいり、初回通過効果(小腸壁、肝臓)を受ける
- 発達の影響を受けることもある

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



G Kearns



小児用剤形
粉砕・脱カプセル・予製

プロプラノロール
インデラル(10.20mg錠剤) 10mg 1日3回 粉砕

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
カプトリル細粒5% 10mg 1日1回 1%予製
(0.2g→1g)

均一性や安定性は?



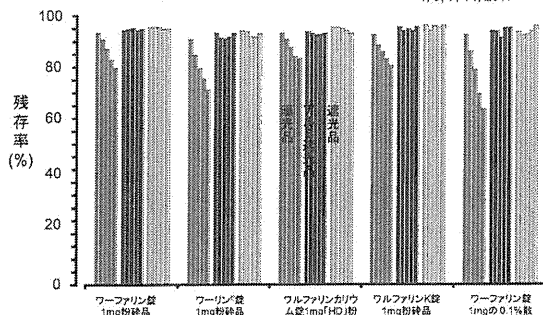
M. Yoneko

小児医療現場で起こっている危険

錠剤の粉砕

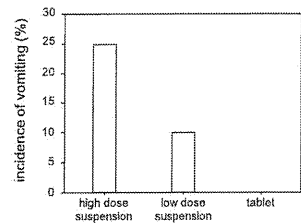
米子 et al, 薬局2010Vol.61. 7月号

照度 1000 lx
 温度 30°C±2°C
 湿度 65%±5%
 保存日数 1, 3, 7, 14, 28日

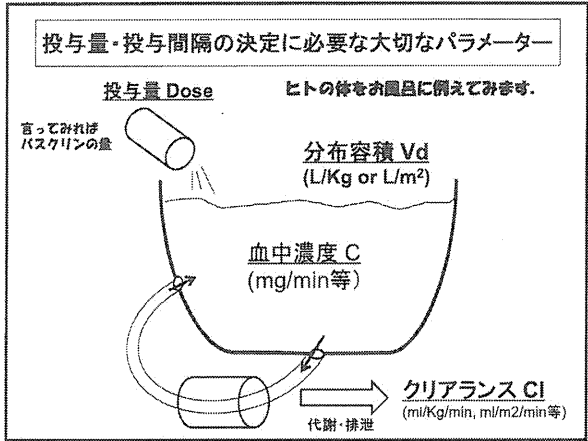
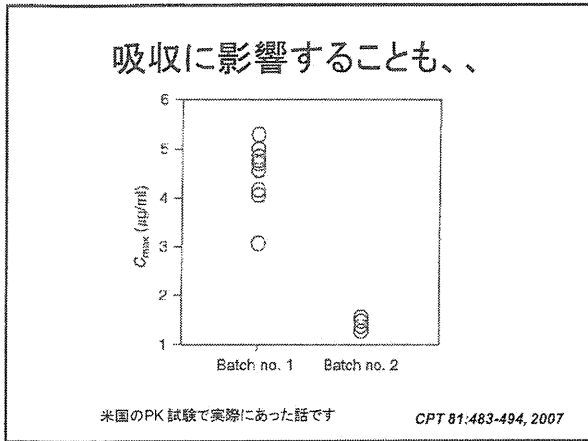


Study design: the study drug will be administered as an oral suspension or proprietary tablet depending on patient age

Unanticipated Outcomes:
 • poor tolerability
 • marketed formulation differs from formulation evaluated during initial PK investigation

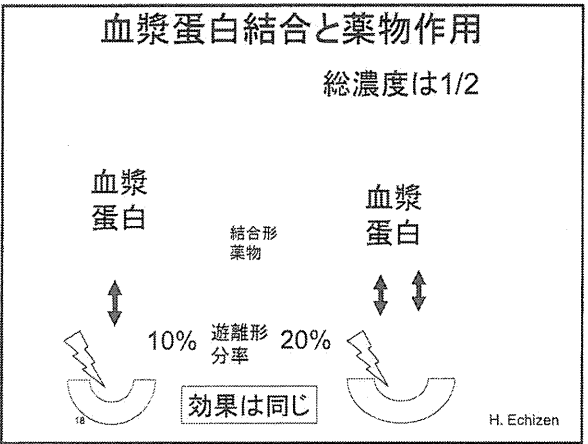
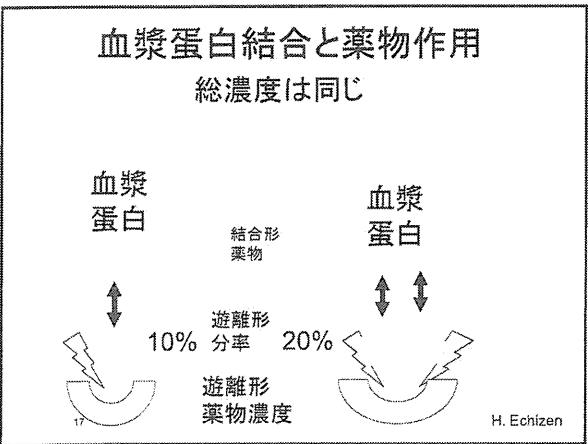


CPT 81:483-494, 2007



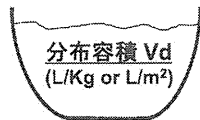
- ### 分布 (Distribution)
- 薬の分布に影響する因子
 - 蛋白結合率
 - 薬の分子の大きさ
 - 薬の脂溶性 / 水溶性の程度
 - 体液の pH、薬の酸性度 / 塩基性度
 - 水分、脂肪や筋肉の量
 - 血液、細胞内液、細胞外液の比率

- ### 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

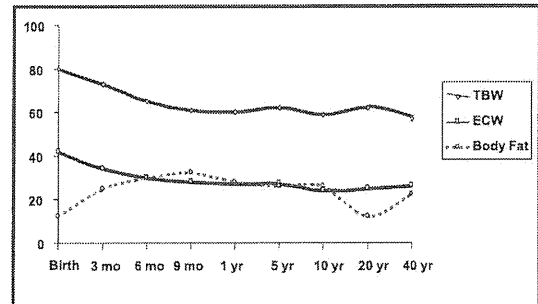


分布: Volume of Distribution

- 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
 - からだ全体がどのくらいの血清(あるいは血しょう)に相当するか

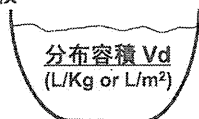


Age-dependent changes in body composition



分布: 水分、脂肪、筋肉の量

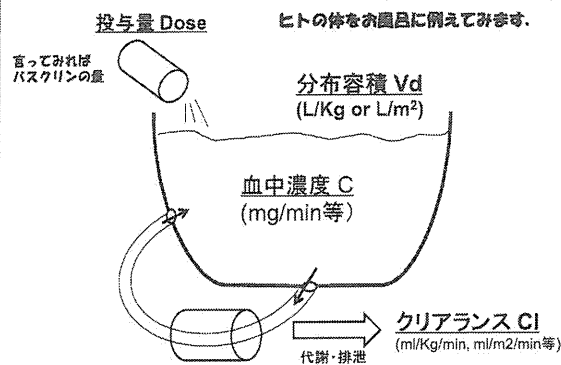
- 体重当たり水分率は在胎3カ月で約92%、正期産児で約75%、成人では50-60%: 水溶性薬剤の分布はこの影響を受けるものがある
 - 例: ゲンタマイシンの分布容積
 - 新生児: 0.45 L/kg
 - 乳幼児: 0.4 L/kg
 - 成人: 0.2-0.3 L/kg
 - この影響はどこに出るのだろうか(質問)?



分布: Vdの意味すること

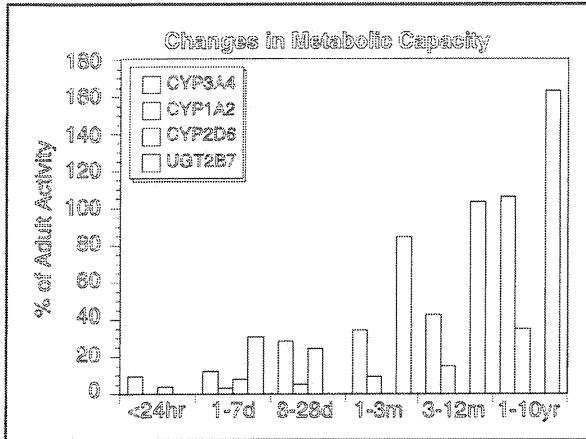
- Loading Dose の後の最高血中濃度に影響
- 最高血中濃度と最低血中濃度の差に影響
- $C_{max} - C_{min} = Dose / Vd$
 - 例: ゲンタマイシン 2.5 mg/kg 初回投与後
 - 新生児: $Vd \approx 0.45 \text{ L/kg}$; $C_{max} \approx 5.6 \text{ mg/L}$
 - 乳幼児: $Vd \approx 0.4 \text{ L/kg}$; $C_{max} \approx 6.2 \text{ mg/L}$
 - 成人: $Vd = 0.2 - 0.3 \text{ L/kg}$; $C_{max} = 8.3 - 12.5 \text{ mg/L}$
- Vd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



Cl: Clearance

- クリアランス (ml/kg/hr, ml/m²/hr など)
 - クレアチ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



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
 - グレープフルーツの成分による CYP3A4 の抑制

だから、併用薬剤や一部の食餌への配慮が重要になります！

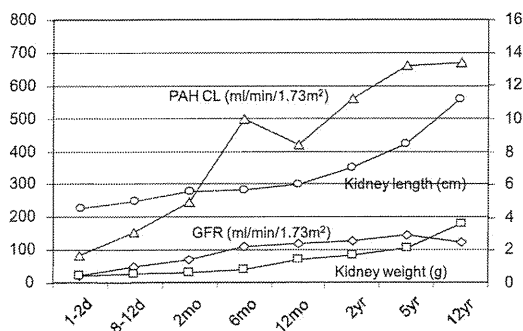
代謝:遺伝的多型性

- 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がある
 - 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
- 小児臨床試験でも、今後はPharmacogenomicsが重要である

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

Maturation of renal function



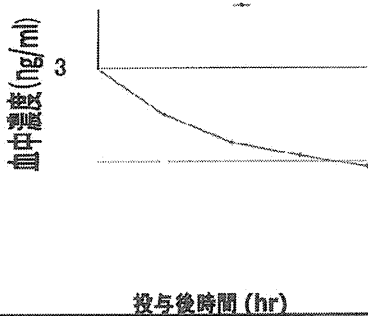
From John TR, Moore WM, Jeffries JE (eds.), Children are Different: Developmental Physiology, 2nd edition, Ross Laboratories, 1978

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

- 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)

半減期と血中濃度推移



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
 - 腎機能が未熟なのでクリアランスは低い
- 分布容積(体重当たり)は水分率が高いために大きい

↓
- 半減期は長くなる($t_{1/2} = 0.693 \times V_d / CL$)
- 最高血中濃度を有効血中濃度に入れるためには、投与量(体重当たり)を多くしなくてはならない
($C_{max} - C_{min} = Dose / V_d$)

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)

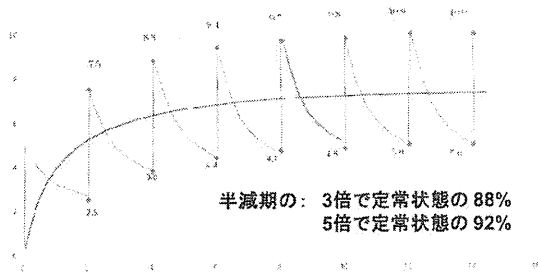
- > 1000 g 未満: 3.5 mg/kg qday
- > 0-4 週、1200 g 未満: 2.5 mg/kg/回 q18-24 h
- > 7 生日以内、1200 g 以上: 2.5 mg/kg/回 q12h
- > 8 生日以降
 - > 1200-2000 g: 2.5 mg/kg/回 q8-12h
 - > >2000 g: 2.5 mg/kg/回 q8h
- > 成人: 1.5-2.0mg/kg/回 q8h

酵素法によるクレアチニン値 (mg/dl) の男児基準範囲

CRE男	下限値	中央値	上限値
0~1M	0.16	0.22	0.32
1~2M	0.15	0.21	0.31
1Y	0.16	0.24	0.33
6Y	0.25	0.38	0.50
10Y	0.33	0.47	0.65
15Y	0.42	0.68	0.95
20Y	0.50	0.80	1.00

血中濃度が定常状態に達するには?

持続点滴の場合、 $C_{ss} = Dose(時間当たり投与量) / CL$



血清クレアチニンの動態は?

- 筋肉等からの産生(いってみればdose)と腎からの排泄(CL_r)によって規定される
- 半減期がどの程度かご存知ですか?
- 60才 70Kg の成人の CL_{cr} は4.5 L/hr、42Lの水分中に均等に分布
 - $T_{1/2} = 0.693 \cdot 42(L) / 4.5(L/hr) = 6.5 \text{ hr}$
- 腎機能が急激に下がっている場合には?
 - 定常状態になるには、6.5 hr x 5 よりかなり長い時間がかかる

血清クレアチニンの推測式は？

- Cockcroft and Gaultの式
 - 男性 $ClCr = (140 - \text{age}) \times IBW / 72 \times Scr$
 - 女性 $ClCr = \text{男性値} \times 0.85$
- Schwartzの式（小児には小児の式を使う！）
 - $ClCr = K \times (\text{length in cm}) / Scr$
 - $K = 0.45$ (0 - 52 週令)
 - $K = 0.55$ (1-12 才)

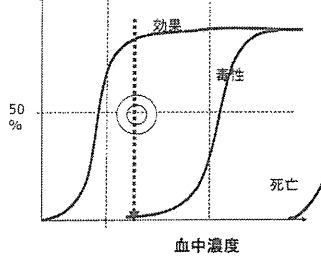
GFR推定式

日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会

- 1歳以上12歳以下
 - $e\text{-GFR} = 0.35 \times \text{身長 (cm)} \div \text{血清Cr}$
 - 13歳以上17歳以下(男児)
 - $e\text{-GFR} = 0.445 \times \text{身長 (cm)} \div \text{血清Cr}$
 - 13歳以上17歳以下(女児)
 - $e\text{-GFR} = 0.35 \times \text{身長 (cm)} \div \text{血清Cr}$
 - 18歳以上(男性)
 - $e\text{-GFR} = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$
 - 18歳以上(女性)
 - $e\text{-GFR} = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$
- 寝たきりで筋肉量の少ない児などは、推定値が不正確になる

腎排泄と肝代謝

効果・毒性・死亡の
出現割合

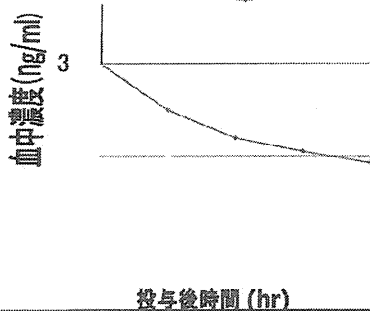


- 腎排泄の薬はすべて腎機能低下の際に詳細な投与量調節が必要か
 - 安全域が広い薬ではラフな調節で問題ない
 - 安全域が狭い、TDMが必要な薬は、細かい調節が必要

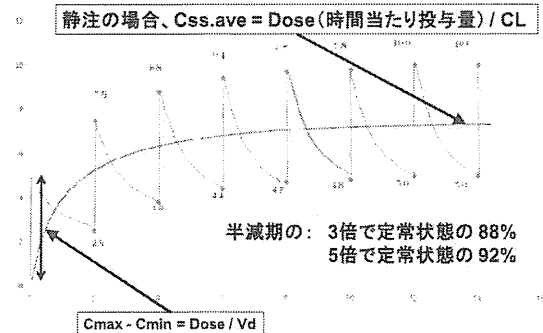
腎機能低下時の初回投与量は？

1. 一般的には減らしたほうがよい
2. 薬ごとに、またClCrごとに規定されているので、それを確認する
3. 一般的には、通常量と同じでよい

半減期と血中濃度推移



血中濃度の推移



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、、
 - 臨床応用ができない
 - 効果不足 あるいは 副作用出現
- 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

臨床研究論文の読み方

滋賀医科大学医学部附属病院
臨床研究開発センター/小児科
中川雅生

考えてみましょう

医師になってはじめて受け持つ疾患の患者さんの治療方針を決めないといけなくなりました。

さて、治療法の情報を得る方法は？

治療法の情報を得る方法

1. 先輩のアドバイス
2. ガイドラインや教科書
3. 学会での発表や討論
4. 研究論文

総説を読む

研究論文を読む目的

1. 診療に必要な医療情報収集
最新の情報
個別の臨床問題解決
2. EBM (Evidence-based Medicine)の
実践

EBM (Evidence-based Medicine) (Wikipedia)

エビデンスに基づく医療

医療行為における治療法の選択などにあたっては、理論や経験や権威者の判断ではなく、確固とした疫学的証拠に基づき、科学的に最良の判断をすべきであるという考え方。

中国語：循証医学、実証医学、証拠医学

エビデンス

証拠、根拠の意味

ある治療法がある病気・怪我・症状に効果があることを示す証拠、検証結果。

医療行為において、治療法を選択する際の根拠。

ある医学的事実に対する臨床的、学問的な証拠、裏付け

エビデンスレベルの分類

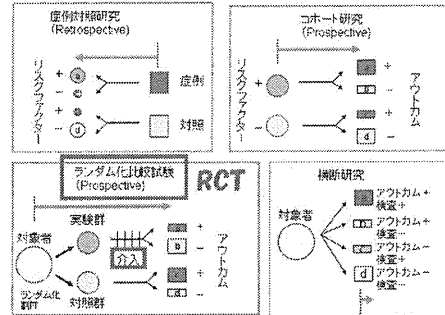
(診療ガイドライン作成におけるエビデンスレベルの分類)

- I. システマティックレビュー／メタアナリシス
- II. 1つ以上のランダム化比較試験による
- III. 非ランダム化比較試験による
- IV. 分析疫学的研究 (コホート研究、症例対照研究)
- V. 記述研究 (症例報告やケースシリーズ) による
- VI. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(その他、AHCRR (Agency for Health Care Policy and Research) 現在は AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) の分類もある)

より客観性の高いもの!

主な研究デザインの種類



RCT: randomized controlled trial

CAST Study

心筋梗塞後の抗不整脈薬の使用の有効性評価

心筋梗塞は急性期が過ぎてから合併する不整脈が時として致死的となるため、抗不整脈薬が有効であるという理論、予測が従来からあり、抗不整脈薬が予防的に投与されていた。どのグループの薬剤がもっとも効果的かを調べるため、無作為二重盲検法による臨床実験が行われた。しかし中間報告で最も死亡率の低いのは薬剤非投与群だった。

EBMの効果

1. データの提示
医療関係者 の責任として
国民 に説明する
2. 医療の標準化
3. 医療の透明化
医師のパターナリズムから脱却

EBM (Evidence-based Medicine)

大規模臨床試験において結果の良かった
ほうの選択肢を選ぶ (△)

+

エビデンスに対して批判的吟味を加え、目
の前の患者にどう適応するか熟考する

||

EBM

研究 (あるいは論文) のタイプ

- ・ RCT
- ・ コホート研究
- ・ ケースコントロール研究
- ・ 横断的研究
- ・ メタ・アナリシス
- ・ 総説
- ・ ケースシリーズ研究
- ・ 症例報告
- ・ ガイドラインや指針

批判的吟味を試みよう

論文に書いてあることを

そのまま信用していいか？

そのまま診療に利用できるか？

批判的吟味

RCTに対するチェックポイント

1. 患者背景
2. 方法論
3. 主要な結果
4. 層別解析
5. 副作用

患者背景

1. 患者背景と症例の類似性
2. 自分の患者にあてはめられるか・・・

方法論

方法論が明確か・・・

エビデンスレベル (客観性)

RCT、DBT

フローチャートの適切性

CONSORT声明

(Consolidated Statement of Reporting Trials)

(観察研究においてはSTROBE声明)

主要な結果

明らか(有意)な結果が得られているか・・・

治療効果は十分か(大きい)か・・・

対照群と比較してどうか・・・

相対的な治療効果

相対リスク減少率 (RRR: Relative Risk Reduction)

必要治療例数 (NNT: Number Needed to Treat)

層別解析

1. 自分の患者が適合する(属する)層の結果はどうか・・・

2. どういった背景の患者により有効か・・・