50

薬物投与の基本的考え方

小児医学総論

CONTENTS

Ⅰ. 薬物動態学・薬力学と臨床薬理学 1068
- A. 薬物動態学の基本概念
- B. 薬力学の評価と個人差

Ⅱ. 小児における製剤・添加剤と薬物動態 1074
- A. 薬の剤形・添加物について
- B. 小児における薬物動態の特徴
- C. 小児における薬の分布
- D. 小児における薬の代謝・排泄

薬物投与の基本的考え方

Ⅲ. 小児の薬力学 1077

Ⅳ. 治療的薬物モニタリング 1077

Ⅴ. 妊娠・授乳と薬 1078

Ⅵ. 臨床現場におけるその他の留意点 1078

I. 薬物動態学・薬力学と臨床薬理学

薬物治療について科学的に研究しそれを臨床応用する学問が，臨床薬理学である．言い換えると，薬の薬物動態学的および薬力学的情報を集約し，薬物治療を最適化するための学問ともいえる．薬物動態学とは，吸収・分布・代謝・排泄過程の定量的な評価(薬物動態パラメーターの評価)を行う学問である．薬物動態パラメーター(後述)を推定することができれば，目標とする血中(組織中)濃度を得るための投与量・投与間隔を決定することができる．一方，薬力学は血中/組織中の薬物濃度と実際の薬理学的反応の関係を評価する学問である．これら，薬物動態と薬力学の情報を統合して，初めて薬物治療の最適化は可能となる．本項では，この薬物動態学および薬力学の基本について解説する．実際の臨床現場での投与量設定の際には，薬物動態の基本概念を十分に理解しておく必要がある．したがって，薬物動態学の基本理論についても詳しい説明を行う．一方薬力学については，最近明らかになってきた，遺伝多型や小児特有の副作用などに焦点を絞って説明を試みる．

A. 薬物動態学の基本概念

薬物投与を行う際には，その目的，期待する効果，留意すべき副作用などについて理解し，またどの時点で中止すべきかなども計画したうえで，開始するべきである．ただ漫然と治療を続けたり，薬の数を増やしていくことは避けねばならない．

一般的には，薬の投与量は，薬の投与量もしくは血中濃度と効果および副作用との関係を踏まえて決定されている．その模式図を図50-1に示す．効果が期待でき，かつ副作用が許容範囲内となる血中濃度帯を治療域という．薬によっては，投与量を最低有効量よりかなり上げても効果は変わらず，重篤な副作用がほとんどでないような薬もある．このような薬を治療域が広い薬という．一方，TDM(therapeutic drug monitoring：治療的薬物モニタリング)が行われるような薬は，血中濃度が少し変わると副作用が出たり，効果に変化が出たりする．このような薬のことを，治療域が狭い薬という．抗癌剤などでは治療域が狭いものが多く，可能なかぎり有効性の向上を追求し高い血中濃度を目指し，許容できる副作用の限界ぎりぎりまで投与量を上げるのが一般的である．

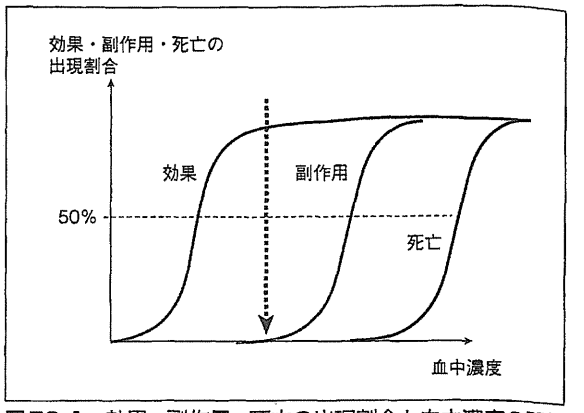

図50-1 効果・副作用・死亡の出現割合と血中濃度の関係

TDMの実施の際には，血清中もしくは血漿中の薬物濃度(一般的に血中濃度とよんでいる)を測定し，その値に基づいた投与量設計を行うのが一般的である．実際に薬理効果に直接関係するのは薬の標的部位における濃度であるが，その測定を臨床的にルーチンで行うことは不可能であるために，比較的容易に測定することが可能な血中濃度で代用されている．その前提は，標的部位における濃度と血中濃度の間に相関がある，ということである．

ここではワンコンパートメントモデル(一次速度過程)という最も単純なモデル(図50-2)を用いて，静脈内への単回投与後の薬物動態を例にとり，薬物動態の基本概念・パラメーターについて説明を試みる．フェニトインのように代謝が有効血中濃度内で飽和するような薬にはこのモデルは当てはまらないが，多くの場合にはこのワンコンパートメントモデルの考え方を理解していれば，薬物動態についての基本的な考察を行うことができる．あくまで臨床的な理解のための説明であるので，より詳しく学びたい場合は成書[1,2]などを参考にしていただきたい．

1. 分布容積

この単純なモデルでは，体全体を血漿(血漿中濃度を測定する場合)や血清(血清中濃度を測定する場合)で構成されているかのように考える．体全体がどの程度の血漿もしくは血清量に相当するかの値を分布容積(volume of distribution)あるいは見かけの分布容積(apparent volume of

distribution)，略して Vd（一般的には単位は L/kg，もしくは L/m^2 で表す）とよぶ．言ってみれば体全体を風呂桶に例えた場合のお湯の量のようなイメージである．

これは仮想の数値であるが，ヒトに薬（投与量 D）を静脈内投与した場合にそれがすぐに体全体に分布すると仮定した場合，最高血中濃度 C (0) は

$$C(0) = Dose/Vd \quad (1)$$

という投与量と分布容積だけの簡単な式で表すことができる．

この式を用いると，それぞれの薬の平均的分布容積がわかれば，どのような投与量で十分な最高血中濃度を得られるかの大まかな予測を行うことができる．緊急性の高い疾患では，すみやかに十分な効果を得るために飽和投与量 loading dose が静脈内投与されるが，このような初回投与の際には式 (1) にあるように，分布容積と目標血中濃度だけから投与量を決定することができる．代謝・排泄のパラメーターであるクリアランスが影響しないことがポイントである（「5．腎機能障害・肝機能障害の際の薬物投与」参照）．

2．クリアランス

図 50-2 に戻って，今度は代謝・排泄について考えてみる．血中濃度が C で，肝臓や腎臓などの代謝・排泄臓器に流量 Q で入るとすると，時間あたり臓器に入る薬の量は Q・C となる．この臓器を通る薬のうちの一部 (E) が代謝・排泄され，流出してきた血液濃度が Cout であるとすると，その薬物排泄速度（rate of extraction もしくは rate of elimination）は

$$\text{rate of elimination} = Q \cdot C \cdot E = Q(C - Cout) \quad (2)$$

となる．この式から，

$$E = Q \cdot (C - Cout)/Q \cdot C = (C - Cout)/C \quad (3)$$

となる．

実際にわれわれが臨床現場で測定できるのは C のみであり，Cout や Q を測定するすることはできない．そこで代謝・排泄の速度を血中濃度 C と関連付けるパラメーターとしてクリアランスが以下のように規定されている．

$$\text{rate of elimination} = CL \cdot C \quad (4)$$

臨床医にとって CL というとクレアチニンクリアランスがなじみ深いであろうが，まさにこれと同じ概念である．CL の単位は流量（小児では体重あるいは体表面積あたりで表示することが多い：mL/min/kg, mL/min/m^2 など）である．C の単位は mg/mL や μg/mL などであるから，時間あたりの排泄量である rate of elimination の単位は mg/min/kg や μg/min/m^2 などとなる．(2) 式と (4) 式より，以下の式が導かれる．

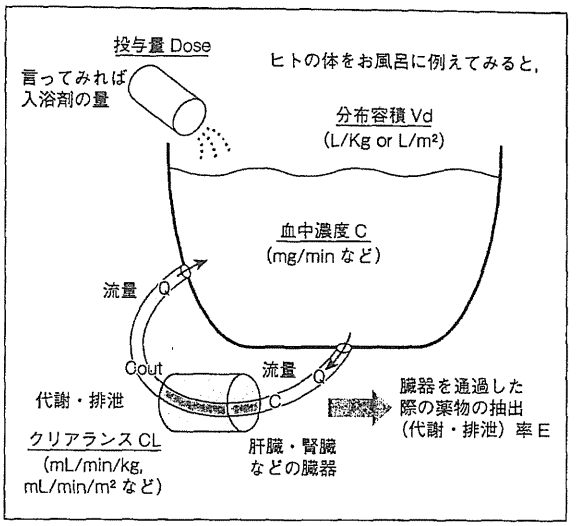

図 50-2　薬物動態を単純化した模式図

$$CL = Q \cdot E \quad (5)$$

この式は，まさにクリアランスの定義を表すもので，“生体または臓器が，ある単位時間に不可逆的に取り除く，薬を含んだ血液量”とされる．臨床的なイメージとしては，“単位時間あたりに生体または臓器が薬を代謝もしくは排泄する能力の指標”である[1]．もし Q = 50 mL/min/m^2 で E = 0.5 であれば CL は 25 mL/min/m^2 となる．E が 1 に近い場合には，代謝・排泄臓器に流れ込む薬のほとんどが代謝もしくは排泄されることになる．

3．半減期と定常状態

薬の半減期 ($t_{1/2}$) は，投与された薬物血中濃度がある時点から 1/2 の濃度になるまでに要する時間である．半減期は，以下の式によって，分布容積とクリアランスによって規定される．

$$t_{1/2} = 0.693 \cdot Vd/CL \quad (6)$$

臨床家のよくある誤解は，“半減期＝薬の代謝・排泄能の指標”であるが，式 (6) を見ればわかるように，これは間違いである．半減期の長い薬のクリアランスが必ずしも低いとは限らない．たとえクリアランスが高くても，その薬が高濃度に組織に分布し，血中に低濃度でしか存在しない場合には，分布容積が大きくなるために，半減期は長

表50-1 クリアランス，分布容積，半減期の関係の具体例（実測値のため計算値と差がある）

薬物名	CL (mL/min)	Vd (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
ジゴキシン	120	8	36
ゲンタマイシン	120	0.25	2

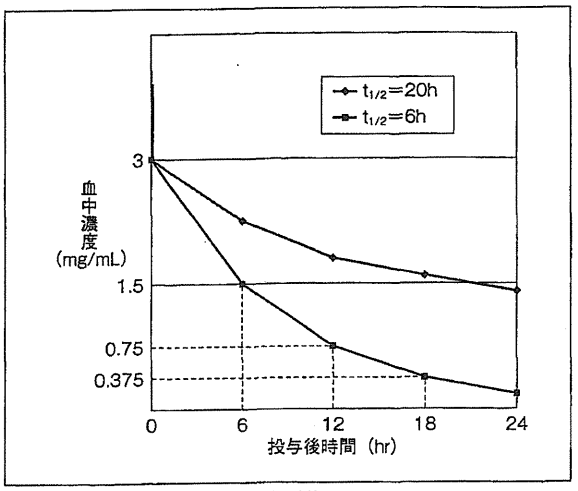

図50-3 血中濃度推移と半減期

くなる．成人におけるジゴキシンとゲンタマイシンについて比較してみると（表50-1），クリアランスにはほとんど差がないにもかかわらず，分布容積が違うために半減期には大きな違いがあることがわかる．

図50-3に，半減期が6時間の場合と20時間の場合の血中濃度推移の例を示した．半減期が6時間の例では，血中濃度が3→1.5→0.75→0.375と次々に1/2になっていくのに要する時間は6時間で一定であるが，血中濃度減少の絶対値は1.5→0.75→0.375と小さくなっていく．(4)式でも示した通り，薬物代謝・排泄の速度は血中濃度が高いほど高いことがわかる．これがワンコンパートメントモデルでの薬物動態の基本である．

半減期というパラメーターが臨床的によく使われる第一の理由は，“半減期が，繰り返し投与下で薬物動態が定常状態に達するのに必要な時間を決定する”からである．

たとえばVdが10 Lで，半減期が2時間の薬を50 mgずつ2時間おきに静注投与すると仮定しよう（図50-4）．式(1)により，血中濃度はそれぞれの投与後に5 μg/mL (50 mg/10 L) 上昇する．しかし，2回目以降の投与時点には前回までの投与量のうち未排泄分が残存しているため，図50-4のように，投与後の最大値，最小値ともに

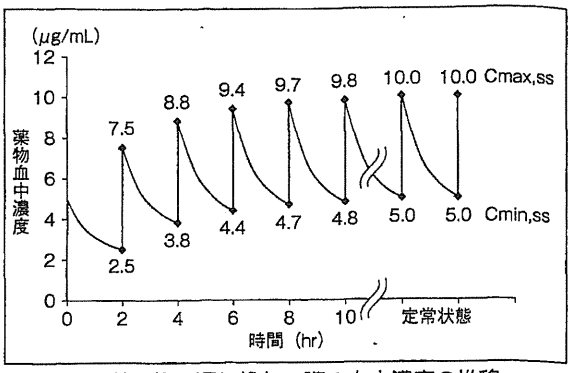

図50-4 薬の繰り返し投与の際の血中濃度の推移

繰り返し投与とともに漸増する．(4)式に示した通り血中濃度が上がるとともに薬物排泄速度は増加するので，単位時間あたりの排泄量は次第に投与量に接近し，ついには一致することになる．この，単位時間あたりの投与量と排泄量が一致した状態が“定常状態 (steady state)”である．定常状態になれば，何らかの原因で投与量，投与間隔，Vd，Cl，に変化がないかぎり，血中濃度は最大・最低濃度の間を規則正しく上下する[3]．

ここで，定常状態の最高・最低血中濃度と，各回投与後の最高・最低血中濃度を比較すると，3回目投与後には定常状態の88％，5回目投与後には97％になっていることがわかる．この現象は，ワンコンパートメントモデルにおける薬物動態すべてにおいて成立する．すなわち，繰り返し投与の際の薬物血中濃度は，半減期の3倍で定常状態の88％に，5倍で97％に到達する．半減期の5倍がたてば，ほぼ薬物動態は定常状態に達することがわかる．また，臨床上では半減期の3倍を過ぎれば定常状態の約90％に到達するので，その時点でその投与量における薬物濃度の評価をして問題ないことも理解できよう[3]．TDMを行う際には，常にこのことを念頭において採血・評価を行わねばならない．

連続点滴静注を行う場合には，血中濃度は以下の式で表わされる．

$$C = Rinf \cdot (1-e^{-kel \cdot T}) / CL \quad (7)$$

Rinf：点滴静注速度 (mg/min など)

kel：薬の排泄速度定数 ($kel = 0.693/t_{1/2}$)

T：点滴開始からの時間

少し複雑な式であるが，定常状態に達した場合には，$e^{-kel \cdot T}$ はほぼ0になることから，定常状態における血中濃度Cssは，以下のように単純な式で表わされる．

$$Css = Rinf/CL \quad (8)$$

この式から，目的とする定常状態の血中濃度Cssを得るための点滴静注速度は，

$$Rinf = Css \times CL \quad (9)$$

となる．この式からわかるように，点滴静注の際の定常状態の血中濃度（繰り返し投与の際には平均血中濃度）は，投与速度（単位時間あたりの投与量）とクリアランスのみによって規定され，分布容積には規定されないことがわかる[3]．

繰り返し投与の際の定常状態における最大血中濃度と最低血中濃度は，投与間隔をτとすると以下の式で規定される．

$$Cmax, ss = Dose/Vd \cdot 1/(1 - e^{-kel \cdot \tau}) \quad (10)$$

$$Cmin, ss = Cmax,ss \cdot e^{-kel \cdot \tau} \quad (11)$$

Dose/Vdは(1)式にあるように，初回投与後の最大血中濃度である．$kel = 0.693 / t_{1/2}$と定義されているので，

$$1/(1-e^{-kel \cdot \tau}) = \frac{1}{(1 - e^{-0.693 \cdot \tau / t1/2})} \quad (12)$$

となる．すなわち，投与間隔と血中半減期の比によって定常状態の最高血中濃度がどの程度初回投与後の最高血中濃度より上がるかが規定される．$1/(1-e^{-kel \cdot \tau})$は蓄積率ともよばれるが，たとえば図50-4の例では，半減期が2時間，投与間隔が2時間であり，したがって(12)式より蓄積率は2.0になる．またこの式より“投与間隔に比べて血中半減期の値が長いほど，蓄積率は高くなる（初回投与後の最高血中濃度に比べて定常状態の最高血中濃度が高くなる）”ことがわかる[3]．これが，半減期というパラメーターが臨床的によく使われる第二の理由である．これは前述の，“半減期が，繰り返し投与下で薬物動態が定常状態に達するのに必要な時間を決定する”ことの表現を変えたものであるともいえる．臨床現場でその薬の現在の投与量が十分であるかをどうかを評価する際には，投与を開始してどれくらい時間がたっているか，すなわち定常状態に比べてどの程度の血中濃度に達しているかを理解しておかねばならない．その評価に半減期が重要な役割を果たすことになる．

半減期というパラメーターが臨床的によく使われる第三の理由は，“半減期の長さにより，投与間隔が規定される”からである．図50-3の例が，定常状態における血中濃度推移であるとすると，最低血中濃度1.0 ng/mLを維持するためには，半減期が20時間である黒線で示した薬の場合には投与間隔は24時間で大丈夫であるが，半減期が6時間である赤線の薬では8時間おき投与せねばならない，ということが理解できよう．

4．初回通過効果

経口投与された薬は，腸管で吸収を受けた後に門脈血に入り，肝臓を経て，体循環に入り作用部位へ分布していく．その薬の肝臓（一部の薬は腸管壁でも代謝される）におけるクリアランスがきわめて大きい場合，肝臓（および腸管）で薬の大部分が代謝されてしまい，投与量の一部しか体循環に入らないことになる．このように，吸収後，全身循環に入るまでにその薬が代謝されてしまう現象を初回通過効果 first-pass effect とよぶ．たとえば腸管で99％が吸収されても，肝臓の初回通過効果によって投与量の80％が代謝されてしまうと，全身循環には投与量のたった約20％しか入らないことになる．

吸収され，初回通過を免れて体循環に入ることのできた薬物量の，最初の投与量に対する割合を生体内利用率 bioavailability という．初回通過効果を大きく受ける薬は生体内利用率が低いということである．たとえば，リドカインは，初回通過効果を強く受けるために，経口投与では全身効果を期待することはできない．また，シクロスポリンやタクロリムスなども，小腸壁および肝臓のチトクローム P450（CYP）3A に代謝され，初回通過効果をかなり強く受ける[1]．このような薬で，例えば患者間で初回通過効果に差があり90％と80％であったとすると，体循環に入り，作用部位に到達する薬の量は10％と20％と，2倍の差があることになる．このように，初回通過効果を強く受ける薬の経口投与後の血中濃度には患者間で差が出やすいものが多い．

5．腎機能障害・肝機能障害の際の薬物投与

治療域が狭く，腎臓から主に排泄される薬を投与している際，特にそれらに腎毒性がある場合（アミノグリコシド系抗生物質やバンコマイシンなど）には，腎機能の指標として，血清クレアチニン（Cr）値を，定期的に評価するべきである．Cr値は，薬の血中濃度と同じように，体内での生成と，分布容積，排泄のバランスによって決まっている．たとえば60歳で70 kgの成人のCL_{Cr}は4.5 L/hrであり，42 Lの水分中に均等に分布しているから，(6)式を用いて，クレアチニンの半

表50-2 小児の血清クレアチニン値

Cr(男)	下限値	上限値
0～1M	0.16	0.32
1～2M	0.15	0.31
2～3M	0.14	0.30
3～4M	0.14	0.30
4～5M	0.14	0.30
5～6M	0.14	0.30
6～7M	0.14	0.30
7～8M	0.14	0.30
8～9M	0.14	0.30
9～10M	0.15	0.31
10～11M	0.15	0.31
11～12M	0.16	0.32
1Y	0.16	0.33
7Y	0.27	0.53
15Y	0.42	0.95
20Y	0.50	1.00

Cr(女)	下限値	上限値
0～1M	0.16	0.32
1～2M	0.15	0.31
2～3M	0.14	0.30
3～4M	0.14	0.30
4～5M	0.14	0.30
5～6M	0.14	0.30
6～7M	0.14	0.30
7～8M	0.14	0.30
8～9M	0.14	0.30
9～10M	0.15	0.31
10～11M	0.15	0.31
11～12M	0.16	0.32
1Y	0.16	0.33
7Y	0.25	0.51
15Y	0.35	0.75
20Y	0.35	0.75

クレアチニン(Cr)：酵素法
(文献4より引用改変)

減期は,

$$t_{1/2} = 0.693 \cdot 42\,(L) / 4.5\,(L/hr) = 6.5\ hr$$

となる[1]. クレアチニンの産生量, 分布容積, クリアランスに変化がない状態(正常の状態もしくは慢性腎不全の状態)では, Cr値は定常状態に達しているために, 測定されたCr値は, そのときの腎機能を反映した値になっている. しかし, 急激に腎機能が変化している状況では, Cr値はその1日以上(6.5 hr×3以上)前の腎機能を反映しており, 測定時点での腎機能の指標にはなりえない.

では, 急性腎機能障害の際の初回薬物投与をどうしたらよいか？答えは, 「通常投与量と同じでよい」である. なぜなら, 式(1)にあるように, 初回投与量は, 分布容積と目標血中濃度から決定することができ, クリアランスの影響を受けないからである. 一方, 半減期は, 薬のクリアランスが落ちていることにより延長する. したがって血中濃度は, 腎機能が安定し, 新たな定常状態に達するまで, 上昇していく. そのため2回目以降の投与量については, 適宜血中濃度を測定しながら調節する必要がある. もちろんこれは, 治療域が狭いTDMが必要なような薬についてであり, 治療域が広い薬については, 予測される腎機能を踏まえて, ラフな用量調整をすれば, たいていの場合には問題ない.

血清クレアチニン値の正常値は, 表50-2のように年齢によって異なり[4], 成人における正常値は, 小児では異常値となることも知っておかねばならない. 施設基準値が成人値しか示されていない場合には, 特に注意が必要である.

急性肝炎でも広範な肝細胞の障害が起きるような場合には, 肝代謝が落ちることがあるが, 中等症以下の急性肝炎の場合には, ジアゼパムやクロラムフェニコール以外のほとんどの薬のクリアランスの低下は50％以下である[5]. したがって, 肝代謝の低下による投与量の変更は, ほとんどの薬では必要ないと考えられている. 一方, 肝硬変の場合には, 側副血行路ができ, 門脈血流の5割以上が肝臓を迂回する. このように血流が落ちるうえに, 薬物代謝酵素の代謝機能も落ちるために, 多くの薬の肝臓の代謝は落ちる[5]. 薬物代謝酵素によってその活性の低下の程度には差があり, たとえば同じベンゾジアゼピン系の薬でも, 酸化代謝を受けるジアゼパムは常用量でも肝性昏睡を誘発することを知られているが, 一方抱合を受けるオキサゼパムなどは, 比較的代謝能が保たれていることから, 肝硬変患者に対してもより使いやすいとされている[5].

6. 薬理遺伝学と薬物相互作用

薬物代謝酵素の多くには, 遺伝的多型があることが知られている[6]. それによって, 薬の代謝活性に明らかな個人差が出て, 血中濃度にも違いが出る. たとえば, チトクロームP450(CYP)2C19の活性が低いpoor metabolizer(PM)頻度は, 白人では1～6％, アフリカ系では1～7.5％であるのに対して, アジア人では12～23％である. 日本からの報告によると, プロトンポンプ阻害剤のオメプラゾールを投与された場合に, 通常の活性をもつextensive metabolizer(EM)といわれる人たちに比べて, PMではAUCが5倍近く高く, EMの方がPMに比べて, 有意に有効率が高いとされている. またワルファリンの代謝にはCYP2C9が関与しているが, 2～10％のヒトはPMであり, ワルファリンのクリアランスが低いために, 必要投与量が低くなる(EMと同じ投与量では抗凝固作用が強く出る可能性がある)ことが知られている.

併用する薬, ときによっては併用する食品によって, その薬に対する反応が代わり, 効果が減弱したり, 副作用が出たりすることがある. 薬物相互作用には薬物動態に変化をもたらす場合と薬力学に変化をもたらす場合に大きく分けられるが, 機序がまだ不明のものも多くある. ここでは,

薬物動態（血中濃度）に影響を及ぼす場合について例示しよう．たとえば，カルバマゼピンの血中濃度は，フルボキサミン，ベラパミル，エリスロマイシンなどの併用で，代謝酵素が阻害されて上昇する．フェニトインと併用する場合には，双方が代謝酵素誘導作用を有するために，両方の血中濃度が下がることが知られている．またイトラコナゾールとの併用の際には，イトラコナゾールの代謝が促進され，一方，イトラコナゾールはカルバマゼピンの代謝を阻害する．このような薬物相互作用の程度は薬によりさまざまであるが，中には，ボリコナゾールのようにカルバマゼピンとの併用禁忌（ボリコナゾールの代謝が促進され血中濃度が下がり効果が減弱するため）とされているものがある．また，食品・自然食品でも，グレープフルーツジュースのようにCYP 3A4の代謝を阻害するもの，またセイヨウオトギリソウ（セントジョンズワート）のように，CYP3A4を誘導することにより，シクロスポリンなどの血中濃度に影響するものがあることがわかっている．薬物相互作用については限られた紙面でそのすべてをカバーすることはできない．添付文書や専門書なども参考に，十分注意してほしい．

B 薬力学の評価と個人差

薬の有効性を評価するためには，その評価指標を明確に規定しておかねばならない．多くの場合には薬がたとえ偽薬（実際の成分が入っていない薬）であっても，ある程度の効果が出ることが知られている（プラセボ効果）．医師が漠然と効いていると感じていても，実はそれはプラセボ効果であった，ということもある．だからこそ，医薬品の評価法のゴールドスタンダードは現時点では，プラセボ（あるいは既存の標準薬）を対照とした，ランダム化二重盲検比較試験（患者も担当医もそれがプラセボか実薬であるかを知らされずに，二つの患者群にランダムに薬を割りつけて行う臨床試験）であると考えられている．個人の経験や，適切に計画立案されていない臨床研究によって効いたと判断し，それを広く宣伝すると，多くの臨床現場で，十分な科学的根拠がないままに「適応外使用」されることとなる．いったん適応外使用が一般的になると，その薬の科学的評価を比較的試験で実施することは困難となるために，その薬の本当の臨床上の位置づけが不明確なままになってしまう．適切な医薬品評価を行うよう，現場の医師一人ひとりが留意することが，薬物治療の質の向上に必須である．

薬が作用部位に到達する場合，あるいは排泄される際には，トランスポーターによって運ばれるものも多い．また作用部位に到達した後には，受容体や代謝酵素などの標的に作用して，効果（や副作用）が発現する．薬物動態における個人差以外に，薬力学における個人差も存在することが知られている．たとえば，チオプリンS-メチル転移酵素（TPMT）遺伝子の多型によるTPMT酵素活性の低下が6-メルカプトプリン（6-MP）の薬物有害反応と有意に関連することが明らかになっている．また，ワルファリンの細胞内標的は，凝固因子の生成に関与するビタミンKエポキシド還元酵素（VKORC1）であるが，これにも遺伝的多型があり，代謝酵素であるCYP2C9の遺伝多型以上に，その薬物反応性の差に影響しているこ

COLUMN 1

適応外薬（off-label drug）と未承認薬（unlicensed drug）

適応外薬とは，この国に成分が存在して他の適応には使えるが，必要な適応について承認されていない（すなわち適応外の）薬のことをいう．一方，未承認薬は，この国で成分が承認されておらず，海外から輸入しなくてはならない薬である．これら薬は，原則として保険医療の枠組みの中で使用することができない．多くの適応外薬については，保険診療上支払いを受けているようではあるが，特定共同指導の際などに，突然返還を求められるといった事件も報告されている．また，承認適応であれば，副作用が出た際には副作用被害救済制度で救済されるが，未承認薬はもとより，適応外薬でも救済対象とならないことがある．さらに，添付文書に「小児における安全性が確立していない」などと書かれている場合には，訴えられた場合に医療側が敗訴する可能性もある．現状では，添付文書上に適切な適応，用法・用量の記載がある医薬品は小児頻用薬の約1/3程度といわれている．厚生労働省は，この問題解決のために，枠組み作りを進めているが，さらなる体制整備が必要と考えられている．

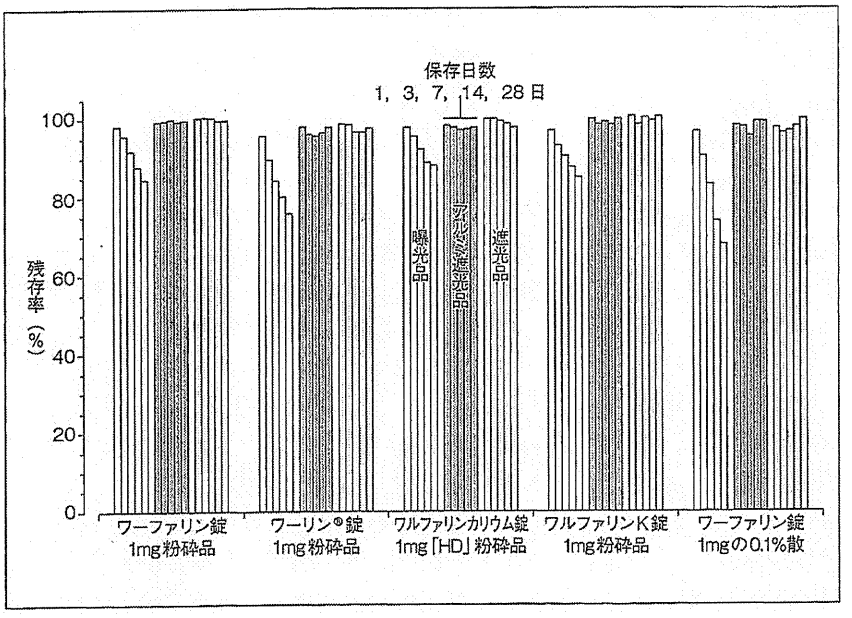

図50-5 ワルファリンカリウム量の経時的変化（試験開始時を100とした残存率）
（米子真記他：薬局 61：2728-2735, 2010より引用）

とが知られている．ワルファリンの用量設定は，INRに基づいて行われるが，投与量に大きな個人差がある．その投与量の個人差の原因は，体重，年齢，CYP2C9とVKORC1の遺伝多型などが知られているが，さらに多くの要因があると考えられており，研究が進んでいる．

Ⅱ．小児における製剤・添加剤と薬物動態

A. 薬の剤形・添加物について

カプセルや錠剤は，新生児・幼児はもとより年少の小児でも服用できないことがある．そのため，使用頻度の高い医薬品では小児用としてシロップ，ドライシロップ，散剤，チュアブル錠などが開発されている．しかし，それ以外の多くの薬については，成人用の剤形を粉砕などし，剤形を変えて投与されているのが現状である．加藤らの報告[7]によると，小児の治療を主に行っている全国32医療機関における1ヵ月の剤形変更の実施数は1,666件で，そのうち1,227件（74％）が粉砕もしくは脱カプセルであった．たとえば，この調査で最も剤形変更が行われていたワルファリンカリウム錠は，光安定性が悪く，遮光のPTPシートに入っているが，遮光しないと60時間で規格外になるため，PTPシートから出して処方する場合，あるいは粉砕して処方する場合には遮光が必要である．

また，粉砕した薬を計量可能とし，また飲みやすくする場合に，しばしば乳糖を加えるが，この場合十分な撹拌を行わないと均一性に問題が出ることもある．さらに，分包機による分包時のロスの程度などについても注意が必要である．ワルファリンカリウム錠については先発品以外に多くの後発品医薬品が出ているが，それらを均一の条件下で粉砕したもの，また先発品であるワーファリン錠の粉砕品に乳糖を加え倍散（0.1％散）としたものについて，光安定性について評価した結果[8]を図50-5に示す（保存条件は，照度：1,000LX（D65ランプ），温度：30℃±2℃，湿度：65％RH±5％）．

アルミもしくは遮光袋で遮光すると28日間安定であるが，曝光品については残存率が低下することがわかる．また，乳糖を加えた倍散については特に曝光すると安定性が低い（28日で平均68.6％）ことがわかる．前述のように，ワルファリンはVKORC1やCYP2C9の遺伝子多型が，その効果に影響していることが知られており，その投与量に大きな幅がある．そのような薬であるからこそ，なおさら製剤の安定性にも十分な配慮を行い，意図された投与量が確実に投与されるような配慮も重要となる．

以上の例からもわかるように，剤形変更を行う場合には，その手順を標準化し，製剤の均一性，安定性，さらに味や服用のしやすさにまで配慮

し，意図した投与量が確実に投与されるように留意するべきである．また，忙しい医療現場でこのような細かい配慮をする必要がないように，製薬企業は可能なかぎり小児用剤形の開発を行うのが，本来あるべき姿である．現在，世界保健機関などでも小児用剤形の検討が進められており，今後はより現場で使いやすい小児用剤形の開発が推進されることを期待したい．

医薬品には添加剤が含まれているものが多いが，ものによっては，成人では安全と考えられているが，新生児には副作用を起こすものもある．たとえば注射剤に殺菌剤として添加されているベンジルアルコールは，新生児における代謝が遅いために蓄積し，あえぎ症候群（脳室内出血，代謝性アシドーシスなどを起こし重篤な場合には死亡する）を起こす可能性があることが知られており，現在では新生児に対して用いるべきではないとされている[1,2]．また，溶解補助剤のプロピレングリコールも未熟児において蓄積することにより高浸透圧血症を起こし，呼吸循環不全や痙攣を起こす可能性があることが知られており，可能なかぎり避けたほうがよいと考えられている[9,10]．

B 小児における薬物動態の特徴

1．薬の吸収

小児期の最も一般的な薬物投与法は経口投与である．胃内pHは，出生後すぐは6～8であるがその後数時間で1.5～3.0まで下がるとされている[11]．たとえば酸に不安定なペニシリンGでは，胃酸のpHが高い時期には，小児より生体内利用率が高くなる可能性がある．一方，フェノバルビタールのように弱酸性の薬では，胃・十二指腸のpHが高い時期には，より高用量が必要となる可能性がある[9,11]．胃内容排出時間や腸管の蠕動，腸管粘膜の未熟性，薬物代謝酵素の未熟性などが，Tmaxや生体内利用率に影響する可能性も十分にある．一般的には，新生児・未熟児において薬のTmaxは延長する[11]．

筋肉内投与後の吸収は薬の性質，また投与部位の血流によっても影響を受ける．たとえば，ある程度脂溶性の方が，早く血流に達すると考えられるが，一方生理的pHである程度の可溶性がないと，投与部位で析出してしまう[11]．

経直腸投与後，上部直腸から吸収された薬は門脈に入るが，中部および下部直腸からは薬は門脈を経由せずに直接下大静脈に入り全身に分布する．したがって直腸に投与され吸収された薬の多くは肝臓を通らず，つまりは初回通過効果を受けずに，全身に分布することになる．フェノバルビタールやジアゼパムなどの脂溶性でpKaが7～8の薬は，非イオン型で存在するために，直腸からの吸収に適していると考えられている[3]．生後2週から11歳の小児にジアゼパムを直腸内投与した後の血中濃度の上昇は，静脈内投与と変わらず，Tmaxは6分程度と報告されている．小児の痙攣重積の治療にジアゼパム坐薬が有効とされるのはこのような薬物動態学的特徴による．しかし，坐薬の投与後すぐに排便があると，薬も排出される可能性があるために注意が必要である．また基材の関係で，アセトアミノフェン坐薬と一緒に投与するとジアゼパムの吸収が遅れるとの報告がある[12]ため，両坐薬を同時に投与することは避けた方がよさそうである．ジアゼパムの効果をすぐに必要とする場合には，まずジアゼパム坐薬を投与し，20～30分待ってからアセトアミノフェン坐薬を投与するほうがよいであろう．新生児では，直腸の拍動性収縮が強いためにアセトア

COLUMN 2

筋肉内投与について

わが国では，かつて消炎鎮痛薬（スルピリンなど）や一部の抗生物質（クロラムフェニコールなど）の筋肉内投与による大腿四頭筋拘縮症が大きな社会問題となったことから，筋肉内投与に対する現場の抵抗感が強いようである．しかし，最近ではRSウイルス感染の予防薬であるパリビズマブや，新型インフルエンザワクチンなど，組織障害性に問題ないことが確認され，筋肉内投与が認められている薬もある．特に，混合ワクチンについては，世界的にも筋肉内投与が主流となりつつある．根拠なく筋肉内投与をしてはいけないと決めつけるべきではない．また，皮下投与，筋肉内投与，静脈内投与など，それぞれの薬の投与経路は，その妥当性が十分に評価されたうえで決められているので，安易にそれを変更するべきではない．

〈参考〉昭和48年10月5日朝日新聞全国版第1面記事「幼児集団奇病．山梨で23人が歩行困難，原因はカゼの注射？」

ミノフェンなどの吸収が成人より落ちることも知られている．アセトアミノフェンの直腸内投与量が，成人や小児より多めの20～30 mg/kgなどとされている理由の一つであると考えられる[11]．

未熟児の表皮は薄く，薬の吸収率は成熟児や年長児に比べて高い．また体表面積の体重に対する比が高いということもあり，特に未熟児では外用薬の吸収により全身性の副作用を起こす可能性もある（例：ヒドロコルチゾン）．

C 小児における薬の分布

薬の分布は，蛋白結合率，分子量，脂溶性/水溶性の程度，体液のpH，それぞれの臓器・組織への血流の程度，水分率や脂肪の量など，さまざまな因子に影響を受ける．通常新生児期には，水分率が高く，体脂肪量・筋肉量は少ない．たとえば体重あたりの水分率は在胎3ヵ月未満の胎芽では約90％，正期産児では約75％と，成人の50～60％よりもかなり高い[9]．このため，水溶性の薬の中には，ゲンタマイシンなどのように，小児で分布容積が大きくなり，体重あたりの1回投与量が高めに設定されているものもある．

新生児は生理的に血中アルブミン濃度が低い．このために，アルブミンとの蛋白結合率の高いフェニトインのような医薬品では，血中濃度の評価に注意を要する．すなわち，低アルブミン血症では，フェニトインの総血中濃度は下がるけれども，遊離の血中濃度は，血中アルブミン濃度が高い場合とさほど変わらない．遊離の血中濃度が実際の薬の効果と相関するため，総血中濃度が低くても遊離の血中濃度が有効域に入っていれば，投与量を増やす必要はない．

薬の中には内因性物質と蛋白結合を競合し，内因生物質の分布に影響するものもある．特に新生児で問題となるのは，ビリルビンとアルブミン結合を競合する薬剤で，そのような薬の多くは，遊離したビリルビンにより核黄疸を起こす可能性があるために，新生児期での投与は禁忌とされている（例：スルファメトキサゾール）．実際には新生時期に一律に禁忌とする必要はなく，黄疸が強く核黄疸のリスクが高い時期のみ禁忌とするべきであろう．インドメタシンなども投与量が多いと，アルブミン結合を競合するおそれがあるが，通常新生児で用いられる0.2 mg/kg程度では，その心配はないと考えられている．

D 小児における薬の代謝・排泄

1．薬物代謝の発達的変化

薬物代謝酵素活性は成熟に伴い変化することが知られている．成人の肝臓で最も豊富に存在するCYPであるCYP 3A4は胎児の肝臓にはほとんどなく，CYP 3A7が主なCYP 3Aである．CYP 3A7は生後すぐをピークにその後急速に消失し，一方CYP 3A4は生後1週間以内に出現し急速に増えていく．CYP 2E1，CYP 2D6，CYP 2C9，CYP 2C19なども出生後数日～数週でその活性が急速に上がるとされている[13]．たとえば，CYP 2D6の活性は生後1週を過ぎて上昇し始める．*in vitro*のデータによると，出生前は，その活性・蛋白量は在胎週数とよく相関し，遺伝子多型とは相関しないが，出生後は年齢と遺伝子多型の両方と相関する[14]．CYP 2D6に代謝される薬については，その遺伝子多型が小児においても個人差の大きな要因になっているわけである．発達による活性の上昇に，時間がかかる薬物代謝酵素もある．たとえばCYP 1A2の活性は，生後1～3ヵ月程度で初めて上昇を始める[13]．

薬物代謝酵素の未熟性が副作用に関係するとされるよい例が，クロラムフェニコールによる灰白症候群（典型的には，成人通常量より高い100 mg/kg/日以上を3～4日以上投与した新生児で，腹部膨満，嘔吐，皮膚蒼白，循環虚脱，呼吸停止などを起こす）である．一方，カルバマゼピンなどでは，体重あたりのクリアランスがむしろ小児の特定の年齢群で成人より高く，このような年齢群では一日投与量（体重あたり）が成人より高くなる．このように年齢により投与量が異なる例を表50-3に示した．

2．薬物排泄の発達による変化

胎児における腎臓の形成は，在胎9週ぐらいから始まり，36週にはほぼ完了する．出生後は，日齢の増加に伴い次第に心拍出量が増加し，また末梢血管抵抗が減少するために，腎血流量は増加する．未熟児では糸球体濾過率（GFR）は低く，0.6～0.8 mL/min/1.73 m^2程度のこともあるが，満期産児では2～4 mL/min/1.73 m^2であり，その後，出生後2週間程度に急速に増加し，出生後8～12ヵ月位までに，成人の値に近づく[13]．同様に，尿細管分泌能も生後12ヵ月までに成人値に近づくとされている．主に腎排泄される薬の薬物

表50-3　年齢による投与量変化の具体例

医薬品名	静脈内投与の平均的投与量*			
	成熟新生児	乳児	小児	成人
カルバマゼピン	確立していない	3～10 mg/kg 8時間おき	3～10 mg/kg 8時間おき	5～8 mg/kg 12時間おき
ゲンタマイシン	2.5 mg/kg 12時間おき	2.5 mg/kg 6～8時間おき	2.5 mg/kg 8時間おき	1～2 mg/kg 8時間おき
ジゴキシン	4～8μg/kg 24時間おき	7.5～12.0μg/kg 24時間おき	3～8μg/kg 24時間おき	1.4～4.0μg/kg 24時間おき

成人の投与量は体重70 kgとして換算してある．本表は，発達による薬物動態の変化を例示するために，平均的投与量を示したものであるが，これは必ずしも臨床現場での個別患者への推奨投与量ではない．
（文献13より引用改変）

動態はこの影響を受ける．たとえば，ゲンタマイシンでは，1,000 g未満の未熟児では，腎機能の未熟さ（クリアランスが低い）と細胞外液量の多さ（分布容積が大きい）のために，推奨一回投与量は3.5 mg/kgと多く，24時間おき投与とされている[6]．成人や小児と比べると，一回投与量は多く，投与間隔が長いことがわかる．

Ⅲ．小児の薬力学

薬物動態に比べると，薬力学の発達による変化については不明な点が多く，最近ようやく研究が進み始めたところである．小児の急性リンパ性白血病については治療の有効性や予後と関係する多くの遺伝子変異がわかっている[4]．シクロスポリンについては，末梢血単球によるIL-2産生抑制のIC_{90}と，末梢血単球増殖抑制のIC_{50}ともに，小児では成人と比べ低いという報告がある[15]．ワルファリンの治療効果には，成人と小児で差があることがかねてより報告されており[16]，そのメカニズムの解明が待たれるところである．

小児における薬の副作用についての機序解明も進みつつある．バルプロ酸の肝障害は，0～2歳の多剤併用療法患者でその頻度が約1/500と高いことが知られているが，これは薬物代謝の発達による違いが一因であると考えられている．カナダでは小児病院のネットワークを活用して薬物副作用の全国サーベイランスを行い，さらに薬理遺伝学的な病因の究明を行うプロジェクト（GATC：genotype-specific approaches to therapy in childhood）が進行中である．その成果として，シスプラチンによる聴覚障害（小児では60％以上の症例に発症）が，TPMTおよびカテコールOメチル基転移酵素（CPMT）の遺伝多型と関係していることが明らかにされた[17]．

そのほかにも小児に特有とされる副作用には，テトラサイクリン系抗生物質による歯牙の着色・エナメル質形成不全，ベラパミルによる乳児死亡，デスフルランによる喉頭攣縮や分泌過多などがある[18]．今後，発症機序の解明が進むことを期待したい．

感染症に対する抗生物質の投与量と投与期間は，臨床試験によってきちんとその有効性が評価されて定められていることが多い．このような場合，投与回数，投与期間などを勝手に変えては，期待された効果が得られず，また耐性菌の発現につながる可能性がある．一方，臨床効果を見ながら，投与量・投与間隔を変えるべき薬も多くある．

アセトアミノフェンの解熱・鎮痛効果は4～6時間程度しか持続しないため，効果の持続を期待する場合は4～6時間間隔の投与が必要になる．ただし，本人が熱や痛みで苦しんでいる場合には投与が必要であるが，高熱でもピンピンしている場合，あるいは眠っている場合には，投与する必要はない．一方，10 mg/kgの投与量で熱の下がりが悪くグズル場合などは，間隔が2～3時間でももう10 mg/kg投与する，あるいは1回15 mg/kgを投与してもかまわない．1日総量がおおむね60 mg/kg（これを越えると肝障害を起こす可能性がある）を越えなければ，投与間隔が短い，あるいは1回の投与量が少々多くなってもかまわない．子どもが痛みや熱できつがっている場合，それをいったん和らげてあげると，その間に食事がとれたり，眠ってしまったりすることも多い．この匙加減が小児科医にとって大切である．

Ⅳ．治療的薬物モニタリング（TDM）

1．TDMの行われる薬の特徴

TDMは，すべての薬に必要なわけではなく，一部の薬にしか行われていない．以下のような条件が満たされた薬について，血中濃度を指標としたTDMが必要となる．

1）治療域と中毒域（副作用の出る血中濃度域）の差があまりない，治療域の狭い薬

図50-1を見てもわかるように，血中濃度が高くなっても，効果に差がなく，副作用が

出ないような薬では，血中濃度に神経質になる必要はない．血中濃度のぶれによって，副作用が出たり，効果が減弱するような場合に，血中濃度モニタリングが必要となる．

2) 薬物動態が，個人間・病態などで大きく変化する薬

一定の用量に対して，常に一定の血中濃度が得られるのであれば，血中濃度を測定する必要がない．血中濃度が個人間・病態（腎機能障害など）で大きく変化する場合には，TDMが必要となる．

3) 有効血中濃度域が科学的に検証されている薬

目標となる血中濃度が不明である場合は，血中濃度を測定してもその臨床的意味を解釈することはできない．

4) 効果を判定することが臨床的所見だけからは困難あるいは不可能な薬

抗てんかん薬によるてんかん発作の発症抑制を評価する場合，投与している抗てんかん薬が効いているのか，それともたまたま発作が起きていないだけなのかの区別が難しい場合がある．また発作の抑制ができていない場合には，それが投与量不足のためか，それとも投与量は十分だがその薬の効果がないのかが，血中濃度を測定しないとわからない．さらに，重症感染症の際のバンコマイシンなどの抗菌薬投与の際には，臨床効果が出る前に，その投与量が適切であるかの評価を行っておく必要がある．

血中濃度を指標としたTDMの多くは，保険点数化されて特定薬剤治療管理料として算定することができる．ただしこれには，同一暦月に一回しか算定できないなどの制限がある．必要な測定はせざるを得ないが，一つ一つの測定を適切に行い，評価していかねばならない．

2．採血時間がなぜ重要か

TDMの採血を行う際に，投与後の採血時間が規定されているものが多い．たとえばジゴキシンでは投与後最低6時間以上たってから，またバンコマイシンは1時間の点滴静注終了後30分から1時間たって，採血する．これは，これらの薬の組織中への分布に時間がかかるからである．それ以前に採血すると有効血中濃度以上の高値を示すことが多いが，これは実際の組織中濃度を反映していないので，意味がない．血中濃度の評価は，あくまでそれが実際に薬が効果を表す組織中濃度と相関していることが前提に行われねばならない．ジゴキシンでは，投与後6時間未満に測定して，中毒域に入っていても慌てる必要はないことが多い．

投与開始後どのタイミングで測定するかも，その意義によって変わる．通常は，定常状態にかなり近づいた状況で血中濃度の評価を行う．すなわち，半減期の3～5倍たってからである．しかし，抗てんかん薬を開始したばかりの場合などには，はやく有効血中濃度に入れてしまわないといけないために，早めに測定し，それに基づいて，さらに投与量の調整を行う．カルバマゼピンは自分の代謝を自分で誘導するので，開始してしばらくは同じ投与量でもだんだんと血中濃度が下がってくる．この性格を理解したうえで，血中濃度を測定し用量調節せねばならない．

V．妊娠・授乳と薬

妊娠中も必要な薬は投与されねばならない．胎児の奇形や障害を起こす薬は限られている．また，母親が薬を飲んでいる場合の授乳についても多くの場合は問題ない．成書[19～21]や，妊娠と薬情報センターホームページ（http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html）などを参照し，適切な指導をしていただきたい．

VI．臨床現場におけるその他の留意点

未熟児などの場合の薬剤の希釈は，成人の製剤から1回の希釈でできずに段階希釈を行う必要のあることも多い．希釈の際に，シリンジにとった微小な量の薬液を希釈しようとするとシリンジ内の死腔の薬液量がかなりの割合になるために，たとえばジゴキシン5μgの投与を試みて希釈をしたところ，実際の投与量は12～18μgであったという報告もある．このような事故を防ぐために，希釈製剤の積極的な開発が望まれる．また投与ラインが長いと，実際に静脈内に薬液が入り終わるまで時間がかかることも知っておかねばならない．

アセトアミノフェンの小児の解熱・鎮痛に対する添付文書上の用法・用量は，2007年9月にやっと世界的な標準である，以下に改訂された：「通常，乳児，幼児および小児にはアセトアミノフェ

ンとして，体重1 kgあたり1回10～15 mgを経口投与する．投与間隔は4～6時間以上とし，1日総量として60 mg/kgを限度とする．なお，年齢，症状により適宜増減する」．2007年9月までは，1日1回あるいは2回投与とされていた．現状では，添付文書に小児の投与量が記載されていない薬も多く，また，かつてのアセトアミノフェンのように教科書的な投与量と異なる記載がなされているものもある．小児に薬の投与を行う際には，必ず適正な投与量を標準的な教科書などで確認してほしい．まだ小児用量が確立されていない薬については，国内外の文献を詳細に検討し有効性や安全性についての推測を可能なかぎり行い，開始用量については，体重や体表面積で換算した用量などとも比較したうえで，決定することになる．このような試験的治療は，有効性の評価をどのように行うか，どのような副作用に気をつけるべきであるか，投与量をどのように増量するかなどを決めてから，開始するべきである．また数例でこのような治療の効果が認められると判断された場合には，いたずらに症例を重ねるのではなく，直ちに臨床試験を計画・実施し，用量設定や有効性・安全性の評価を科学的に行うことが好ましい．医薬品の評価を個々の医師が適切に行おうとすること，また必要であれば多くの医師が共同で多施設での評価を適切に行うこと，その積み重ねが小児医療の質の向上に繋がっていく．

文　献

1）Rowland M et al：Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Concepts and applications, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009
2）Winter ME：改訂　ウィンターの臨床薬物動態学の基礎．投与設計の考え方と臨床に役立つ実践法．じほう，東京，2005
3）越前宏俊，辻本豪三，石崎高志：薬物投与計画マニュアル．TDMによる至適治療へのアプローチ．医学書院，東京，1986
4）伊藤秀一：クレアチニン．田中敏章編：新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド．じほう，2009
5）越前宏俊：肝障害時における薬物投与計画．中野重行他編：臨床薬理学 第2版，医学書院，2003
6）Leeder JS et al：Pediatric Drug Therapy. Kliegman RM, et al. (eds)："Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed", Saunders, Philadelphia, 2007, p.321-361
7）加藤裕久：小児薬物療法における剤形変更調査．平成17年度厚生労働科学研究費補助金「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」．2005
8）米子真記，栗山　猛　他：小児医療現場で起こっている危険　第1回錠剤の粉砕．薬局　61：2728-2735, 2010
9）Jacobson S, Koren G：Drug administration in the newborn infant. Yaffe SJ and Aranda JV (eds)：Pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. 2nd ed. 178-182, W.B. Saunders, Philadelphia PA, 1991
10）Nunn AJ：Routes of administration and formulations. Jacqz-Aigrain E and Choonara I (eds)：Paediatric Clinical Pharmacology. 217-234. FontisMedia S.A., Lausanne. Swtzerland and Taylor & Francis Group, New York, NY. 2006
11）Blumer JL, Reed MD: Principles of neonatal pharmacology. Yaffe SJ and Aranda JV (eds)：Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. 3rd ed. 146-158, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia PA, 2005
12）武井　研二ほか：アセトアミノフェン坐剤の併用がジアゼパム坐剤の直腸からの吸収に及ぼす影響－両坐剤併用時の薬物動態学的研究－．日本小児科学会雑誌 100：1347-1355, 1996
13）Kearns GL et al：Developmental pharmacology-Drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 349：1157-1167, 2003
14）Stevens JC et al: Developmental changes in human liver CYP2D6 expression. Drug Metab Dispos 36 (8)：1587-1593, 2008
15）Marshall JD et al：Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther 66：66-75, 1999
16）Takahashi H et al：Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. Clin Pharmacol Ther 68：541-555, 2000
17）Ross CJ et al：Genetic variants in TPMT and CPMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. Nat Genet 41 (12)：1345-1349, 2009
18）Kauffman RE：Differences between children and adults. Yaffe SJ (eds)：Rational therapeutics for infants and children. Workshop summary. 16-21, National Academy Press, Washington, DC. 2000
19）Briggs GG et al: Drugs in pregnancy and lactation, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008
20）Hale TW：Medications and Mothers' Milk: A manual of lactation pharmacology, 14th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010
21）伊藤真也ほか編：薬物治療コンサルテーション．妊娠と授乳，南山堂，2010

（中村秀文）

Self Assessment

1) 薬物動態学とは？(→1068頁)
2) 薬力学とは？(→1068頁)
3) 薬効評価の際に一般的に血中濃度が用いられるのはなぜか？(→1068頁)
4) 単回投与後の最高血中濃度を規定する主な薬物動態パラメーターは？(→1069頁)
5) 半減期とは？(→1069頁)
6) 定常状態とはどういう状態でその特徴は何か．また用量を変更した際に新しい定常状態に達するにはどれくらい時間がかかるか？(→1070頁)
7) 定常状態の平均血中濃度を規定する薬物動態パラメーターは？(→1071頁)
8) 腎機能障害の際の初回投与量はどのように規定すればよいか？(→1072頁)
9) 剤形変更の際の問題点は？(→1074頁)
10) 薬物相互作用とは？(→1072頁)
11) 薬の投与間隔はどのように決定されるか？ 薬物動態パラメーターを用いて説明せよ．(→1071頁)
12) 小児において薬の吸収が成人と異なる具体例とその機序をあげよ．(→1075頁)
13) 薬の分布に影響する因子を列挙し，小児において成人と異なる具体例をあげよ．(→1076頁)
14) 薬物の代謝・排泄が成人と比べてどのように違うのかまたそれをふまえて，投与量や投与間隔をどう決定したらよいかを例示せよ．(→1076頁)
15) 小児に特徴的な薬の副作用の例を挙げよ．(→1077頁)
16) アセトアミノフェンを解熱・鎮痛に用いる際の留意点は？(→1077頁)
17) TDMが必要な薬の特徴と採血時間についての留意点を挙げよ．(→1078頁)
18) 適応外薬・未承認薬とは何かまたどういう問題点があるか？(→1073頁)

小児ネフローゼ症候群におけるあらたな治療戦略

A new treatment for childhood refractory nephrotic syndrome

飯島一誠
Kazumoto IIJIMA
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門

◎小児期発症ネフローゼ症候群の予後はシクロスポリンをはじめとする免疫抑制薬の導入により飛躍的に改善されたが，これらの薬物療法にもかかわらず，頻回に再発を繰り返す難治性の症例が存在することが明らかとなり，このような症例に対するあらたな治療法の開発が望まれている．リツキシマブは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であるが，最近，小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するあらたな治療薬として注目を浴びている．本稿では，リツキシマブが小児期発症難治性ネフローゼ症候群の治療薬として応用された経緯やこれまでの報告を紹介するとともに，治療開発研究の現状やリツキシマブ療法の問題点について述べる．

Key word：小児，難治性ネフローゼ症候群，リツキシマブ，医師主導治験

小児のネフローゼ症候群の大半は特発性ネフローゼ症候群であり，80～90%が微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)，5～10%が巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の組織型を呈する．

小児ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は経口副腎皮質ステロイド薬で，この治療により約80%が寛解に至る(ステロイド感受性ネフローゼ症候群)．ステロイド感受性ネフローゼ症候群は腎不全に進行することはまれであるが，その80%は再発し，そのうち半数が頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群(FRNS/SDNS)を呈し，肥満，成長障害，高血圧，糖尿病，骨粗鬆症，副腎不全などの副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい．ステロイド治療を行っても寛解が得られない症例(ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：SRNS)は他の薬剤を用いて寛解導入が試みられるが，それでも寛解に至らない場合には腎不全に進行する可能性がある．小児ネフローゼ症候群診療の際には表1のような定義が用いられることが多く，本稿では以後，この定義に従って議論を進める．

小児ネフローゼ症候群で免疫抑制療法の適応となるのはFRNS/SDNSおよびSRNSであるが，これらの病態を含めた小児特発性ネフローゼ症候群に関して，日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会“小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会”は2005年5月に，“小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0版”(http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf)[1]を作成した．そのなかで，FRNS/SDNSに対する免疫抑制薬治療としてシクロスポリン，シクロホスファミド，ミゾリビンの3剤のいずれかの使用を推奨している．また，SRNSに対しては，ステロイド経口投与にシクロスポリンあるいはステロイドパルス療法のいずれかの併用，あるいは両者の併用を推奨している．

FRNS/SDNSおよびSRNSに対する免疫抑制療法とその問題点

上記のように，FRNS/SDNSの免疫抑制薬治療

表 1　ネフローゼ症候群の定義

ネフローゼ症候群：尿蛋白量は 40 mg/hr/m^{2}以上＋血清アルブミン値 2.5 g/dl 以下
寛解：試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間確認したもの
ステロイド感受性：プレドニゾロン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
再発：試験紙法で早朝尿蛋白 2＋以上を 3 日間示すもの
頻回再発：初回寛解後から登録時までの 6 カ月以内に 2 回以上の再発，あるいは任意の 12 カ月以内に 4 回以上の再発を起こすもの
ステロイド依存性：以下のいずれかの期間中の再発を 2 回続けて起こすもの 1）プレドニゾロン減量中 2）プレドニゾロン中止後 14 日以内
ステロイド抵抗性：4 週のプレドニゾロン連日投与においても尿蛋白が消失しないもの

としてシクロスポリン，シクロホスファミド，ミゾリビンのいずれかが用いられることが多いが，これらの薬剤を用いても FRNS/SDNS のままでステロイド薬からの離脱ができない患者が少なからず存在する．実際，3 剤のなかでもっともステロイドからの離脱の確率が高いと思われるシクロスポリンを内服しても，約 20％の患者は頻回再発型あるいはステロイド依存性のままであると考えられる[2]．一方，SRNS に対するステロイド経口投与にシクロスポリンあるいはステロイドパルス療法のいずれかの併用，あるいは両者の併用により 80％を超える高い頻度での寛解導入が可能となったが，シクロスポリン内服下で頻回再発型あるいはステロイド依存性となる症例も 15～20％存在することが明らかとなった[3]．

シクロスポリンの副作用のもっとも重大なもののひとつとしてシクロスポリン慢性腎毒性があげられるが，慢性腎毒性発症のリスクファクターとして長期間にわたる投与があげられる．とくにシクロスポリンを 24 カ月以上継続して投与した場合にシクロスポリン慢性腎毒性の発症頻度が増加することが知られている[4,5]．シクロホスファミドには性腺障害（とくに男性不妊）という重篤な副作用があり，2～3 mg/kg で 8～12 週間を超える投与は避けるべきである[6]．したがって，シクロスポリンやシクロホスファミドなどで長期寛解を維持できるが，シクロスポリン慢性腎毒性やシクロホスファミドの性腺障害などの重篤な副作用の回避のために，これらの薬剤を中止したり再投与を断念せざるをえないことが多く，それに伴ってふたたび FRNS/SDNS となる症例も少なからず存在する．

著者らはこのような症例を小児期発症難治性ネフローゼ症候群とよんでいるが（図 1），これらの患者に対する既存の治療法はなく，結局，その大半は長期間ステロイド薬投与を継続せざるをえず，ステロイド薬の有害事象が著明となることが多い．とくに小児では低身長と骨粗鬆症が問題となる．思春期前から思春期にかけてプレドニゾロンを投与されると低身長から脱することは難しい．骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長期に及び，患者の quality of life は低下し，日常生活に著しい影響を及ぼす．したがって，このような症例に対する有効で安全な治療法を開発することが急務である．

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の応用

前述のような，小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するあらたな治療法として，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であるリツキシマブが注目されている．リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は，特発性血小板減少性紫斑病や腎移植後リンパ球増殖症に合併した難治性ネフローゼ症候群患者に，原疾患の治療目的で本薬を投与したところ，ネフローゼ症候群が寛解したという報告により検討されはじめた[7,8]．また，複数の免疫抑制薬治療でも，ネフローゼ状態が持続する原発性の難治性小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対してリツキシマブを投与したところ，寛解導入が可能となったとの報告もなされた[9,10]．

さらに，免疫抑制薬投与下でも頻回に再発を繰り返しステロイド薬から離脱できない小児期発症

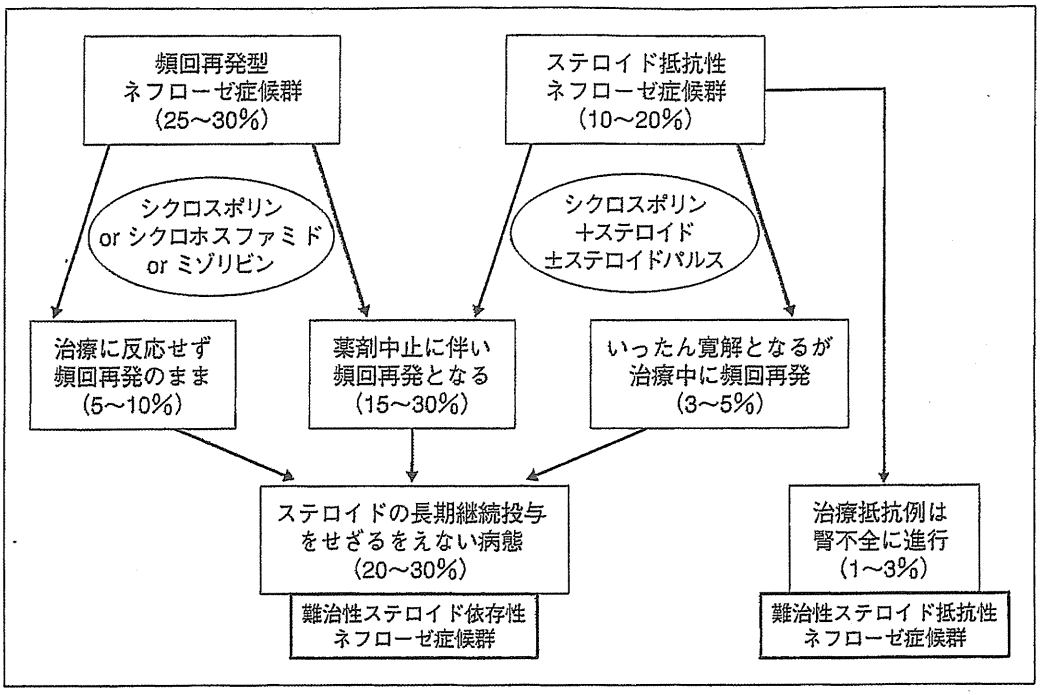

図 1　小児期発症難治性ネフローゼ症候群

の難治性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブを投与したところ，長期寛解が得られ，ステロイド薬や免疫抑制薬の減量または離脱が可能となったという報告が，海外の学術雑誌や国際学会で散見されるようになった[11,12]．

著者らは，このような免疫抑制薬投与下でもステロイド薬から離脱できない小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者 12 名(5～19 歳)にリツキシマブ 375 mg/m^2(最大投与量 500 mg)を 1 回投与するパイロット研究を行った．その結果，全例がステロイドを中止することができ，リツキシマブ投与前 6 カ月間と比較して投与後 6 カ月間では再発頻度は有意に減少し，ステロイド中止期間も有意に長かった[13]．

最近，Prytuła らは国際小児腎臓学会(International Pediatric Nephrology Association：IPNA)の会員に対してアンケート調査を行い，小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性・安全性について retrospective な検討を行った．その結果，28 例の難治性 FRNS/SDNS に対してリツキシマブが投与され，23 例(82%)の症例で良好な反応が得られ，27 例の難治性 SRNS では 12 例(44%)で寛解が得られたと報告した[14]．

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ開発研究

上記のように，リツキシマブは“小児期発症難治性ネフローゼ症候群”患者に対する新しい有効な薬剤として期待されている．しかし，これまでの報告は症例報告，小規模なパイロット研究およびアンケート調査だけであり，有効性と安全性は明らかではない．

そこで著者らは，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の有効性と安全性を検証し，適応拡大を目的とする医師主導治験を実施している．本治験は小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対する世界ではじめてのリツキシマブ開発研究であり，わが国の小児腎臓病領域でのはじめての医師主導治験である．

小児期発症難治性ネフローゼ症候群は明確に定義された病名ではないが，国内外の小児腎臓病専門医の間で，以下の 2 つに大きく分類されると考えられる．

a）ステロイド感受性を有するものの，頻回再発型やステロイド依存性となり，既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないもの．

b）ステロイド抵抗性のうち既存の治療に反応せず，末期腎不全に進行するもの．

本治験では小児期発症の難治性ネフローゼ症候群のうち，比較的症例数の多い①を対象とし，関東，関西の計9施設(国立成育医療研究センター，東京都立清瀬小児病院，東京大学，駿河台日本大学病院，順天堂大学練馬病院，神戸大学，和歌山県立医科大学，兵庫県立こども病院，岡山大学)で以下の2つの臨床試験を行っている．

① 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(RNRNS-01)(臨床試験登録ID：JMA-IIA00020, UMIN000001405)：プレドニゾロンによる寛解導入後，375 mg/m^2/回(最大500 mg)のリツキシマブあるいはプラセボを1週間ごとに計4回点滴静注し，有効性および安全性を評価する．有効性の主要評価項目は無再発期間とし，投与後1年間経過を観察する．目標症例数は60例である．

② 薬物動態試験(RCRNS-02)(臨床試験登録ID：JMA-IIA00021, UMIN000001406)：主としてランダム化比較試験でのプラセボ投与患者で早期に再発した患者を対象としたリツキシマブ薬物動態試験(目標症例数20例)．

本治験は2008年9月から開始され，3年間で被験者登録を終了し，4年間で治験を終了する予定で開始された．2011年1月末の時点で，RCRNS-01，RCRNS-02試験ともに順調に経過しており，治験を中止せざるをえないような重篤な有害事象は報告されていない．

リツキシマブの問題点

2006年12月にFDAは，リツキシマブを使用した全身性エリテマトーデス(SLE)患者2名が進行性多発性白質脳症で死亡したと報告した．この病態はSLEそのものでも起こりうるものであるが，免疫抑制薬との併用により免疫機能が著しく低下した症例で起こった有害事象であり，末梢血B細胞が長期間枯渇することの危険性を示唆するものである．また，このFDAからの報告には未承認薬剤をオフラベルで使用することへの厳しい警告が付記された．さらに，わが国でリツキシマブが使用された約16,000例の悪性リンパ腫患者のうち18例でB型肝炎のキャリアからの再燃が報告され，9例が劇症肝炎となり8例が死亡しており，リツキシマブ投与時にはB型肝炎ウイルス，抗体，肝機能検査などを厳密にチェックしたうえで，その投与を考慮すべきであろう．これらに加えて最近，難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与に伴い，びまん性肺線維症による呼吸不全を発症し死亡した女児例がフランスから報告されており，ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与にも重大な副作用が生じる可能性が指摘されている[15]．

おわりに

リツキシマブは小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して有効な可能性があるが，その有効性・安全性は確立されておらず，現時点ではあくまで実験的な治療であり，安易なリツキシマブの使用は厳に慎むべきであることを改めて強調したい．また，やむをえずリツキシマブを使用する場合にも，各施設の倫理委員会などで審査を受けた後，投与されることを推奨する．

文献

1) 日本小児腎臓病学会学術委員会：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版．日本小児科学会雑誌，**109**：1066-1075，2005.
2) Ishikura, K. et al.：Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children：a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.*, **73**：1167-1173, 2008.
3) Hamasaki, Y. et al.：Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **24**：2177-2185, 2009.
4) Inoue, Y. et al.：Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **13**：33-38, 1999.
5) Iijima, K. et al.：Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, **61**：1801-1805, 2002.
6) Latta, K. et al.：A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.*, **16**：271-282, 2001.
7) Benz, K. et al.：Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr. Nephrol.*, **19**：794-797, 2004.
8) Nozu, K. et al.：Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder(PTLD)induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **20**：1660-1663, 2005.
9) Bagga, A. et al.：Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **356**：2751-2752, 2007.
10) Nakayama, M. et al.：Rituximab for refractory focal

segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.*, **23** : 481-485, 2008.
11) Gilbert, R. D. et al. : Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **21** : 1698-1700, 2006.
12) Guigonis, V. et al. : Rituximab treatment for severe steroid-or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome : a multicentric series of 22 cases. *Pediatr. Nephrol.*, **23** : 1269-1279, 2008.
13) Kamei, K. et al. : Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.*, **24** : 1321-1328, 2009.
14) Prytuła, A. et al. : Rituximab inrefractory nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, **25** : 461-468, 2010.
15) Chaumais, M. C. et al. : Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr. Nephrol.*, **24** : 1753-1755, 2009.

* * *

Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial in Childhood IgA Nephropathy

Koichi Kamei, Koichi Nakanishi,† Shuichi Ito,* Mari Saito,‡ Mayumi Sako,‡ Kenji Ishikura,§ Hiroshi Hataya,§ Masataka Honda,§ Kazumoto Iijima,‖ and Norishige Yoshikawa,† for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group*

Summary

Background and objectives Children with IgA nephropathy showing diffuse (>80%) mesangial proliferation are at high risk for end-stage renal failure (ESRF). A previous controlled trial showed that combination therapy consisting of prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole early in the course of disease reduces immunologic renal injury and prevents the progression of sclerosed glomeruli. The objective of this study was to evaluate the long-term effectiveness of combination therapy in children with IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation.

Design, setting, participants, & measurements A secondary analysis of a multicenter, randomized, controlled trial involving 78 children with IgA nephropathy who received either 2-year combination therapy or heparin-warfarin and dipyridamole (control) therapy was conducted.

Results The median duration of observation was 10 years (range, 0.5 to 18). Two of 40 patients (5%) who received combination therapy and five of 34 patients (14.7%) who received control therapy developed ESRF. A Kaplan-Meier plot of renal survival showed that the outcomes of patients in the combined therapy group were better than those in the control therapy group (log-rank $P = 0.03$). The 10-year renal survival probability of each group was 97.1% (95% confidence interval, 81.4 to 99.6%) and 84.8% (95% confidence interval, 55.4 to 95.5%), respectively. The Cox proportional hazards model showed that the 2-year combination therapy was significantly associated with renal survival in both univariate and multivariate analyses.

Conclusions Two-year combination therapy not only ameliorated the activity of the acute phase of nephritis but also improved the long-term outcome of severe childhood IgA nephropathy.

Clin J Am Soc Nephrol 6: 1301–1307, 2011. doi: 10.2215/CJN.08630910

*Department of Nephrology and ‡Department of Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo, Japan; †Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama City, Wakayama, Japan; §Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Fuchu, Tokyo, Japan; and ‖Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan

Correspondence: Dr. Koichi Nakanishi, Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, 811-1 Kimiidera, Wakayama City, Wakayama 641-8509, Japan. Phone: 81-73-441-0632; Fax: 81-73-444-9055; E-mail: knakanis@wakayama-med.ac.jp

Introduction

IgA nephropathy is the most common variety of primary glomerulonephritis in the world today. Long-term follow-up studies have revealed that the disease progresses to renal failure in 20 to 50% of adult patients over 20 years (1). Variability in and severity of glomerular manifestations, as well as a long disease duration, have made it difficult to determine optimal treatments for patients with IgA nephropathy (1,2). A study of 241 Japanese pediatric patients revealed that 11% of the patients exhibited ESRF within 15 years (3). Children with diffuse (> 80%) mesangial proliferation on renal biopsy were reported to be at high risk for renal insufficiency, and 17% of these patients progressed to ESRF (4).

We previously conducted a multicenter randomized controlled trial (RCT) for childhood IgA nephropathy (5). We compared combination therapy consisting of prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole with control therapy consisting of heparin-warfarin and dipyridamole for newly diagnosed childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation. In this trial, the 2-year combination therapy significantly reduced urinary protein excretion and improved pathologic findings such as crescents and mesangial proliferations without increasing the ratio of sclerosed glomeruli. In contrast, the control therapy did not reduce urinary protein excretion nor improve pathologic findings and led to an increase in the ratio of sclerosed glomeruli. We concluded that this 2-year combination therapy is a suitable treatment for children with IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation. However, whether the combination therapy can improve the long-term prognosis compared with the control therapy remains uncertain. Here, we report the long-term outcome of patients who were included in this trial and elucidate the effectiveness of the combination therapy in childhood IgA nephropathy with diffuse mesangial proliferation.

Study Population and Methods

Patients

Originally, this study was a prospective controlled RCT involving 20 Japanese pediatric renal

Copyright © 2011 by the American Society of Nephrology