

腎糸球体濾過速度の個体発生に関連した新生児および乳児におけるフルコナゾールクリアランスの発達変化

Developmental Changes of Fluconazole Clearance in Neonates and Infants in Relation to Ontogeny of Glomerular Filtration Rate

平成 26 年度入学 村社 計寿 (Murakoso, Kazutoshi)

指導教員 越前 宏俊

医薬品の体内動態の発達変化は新生児期から小児期にかけて劇的な変化が認められることが知られているが、十分な検討がなされた薬物は少なく、多くの医薬品の投与計画は経験的である。近年、小児薬用量を推定する方法としてアロメトリー則に基づいた推定法が利用されているが、特に 2 歳以下の場合には臓器の機能が未発達であることから、新生児や乳児期にこの原理が外挿できるかは十分に検討されていない。

フルコナゾールはカンジダ属及びクリプトコッカス属に対して抗真菌作用を示すトリアゾール系の抗真菌薬で、新生児を含めた小児の真菌感染症に使用されている。添付文書によると、小児や新生児におけるフルコナゾールの投与量は体重当たりで規定されており、さらに新生児では生理機能の発達を考慮して投与間隔の延長が規定されている。しかし、小児や新生児におけるフルコナゾールの薬物動態の報告は少なく、クリアランス (CL) の発達変化をふまえた十分な投与量の検討が行われていないまま臨床で使用されている。

本研究では未熟児から成人に至るまでのフルコナゾール CL を文献より収集し、妊娠週数 (PMA) に対するフルコナゾール CL の発達経過を検討

した。さらに、腎糸球体濾過速度（GFR）を用いて腎の発達経過について検討し、フルコナゾール CL と GFR の関係について検討した。また、今回得られた小児におけるフルコナゾール CL の予測式を用いてフルコナゾールの小児薬用量を予測し、添付文書で推奨される小児薬用量および既存の小児薬用量予測式である Augsberger 式と Crawford 式より得られたフルコナゾールの小児薬用量と比較検討した。

1. 小児および成人におけるフルコナゾールの薬物動態（PK）パラメータの発達変化

Medline および医中誌を用いて未熟児、新生児から成人における静注・経口投与後のフルコナゾールの CL データを収集した。CL は記載されていないが、投与量と血中濃度時間曲線下面積（AUC）が与えられている場合は独自に算出した。未熟児・新生児・乳児については 9 報の文献から 55 名（PMA27 から 58 週齢）の PK データが得られた。小児については 5 報の文献から 60 名の PK データが、成人については 13 報の文献から 152 名の PK データがそれぞれ得られた。PMA59 週齢から 4 歳までの PK データは得られなかった。

得られたフルコナゾール CL は体重および体表面積で標準化し（ CL_{BW} 、 CL_{BSA} ）、PMA または年齢との関係を直線回帰モデルで分析した。文献に体重または身長の実測値がない場合は週齢または年齢から推測した。その結

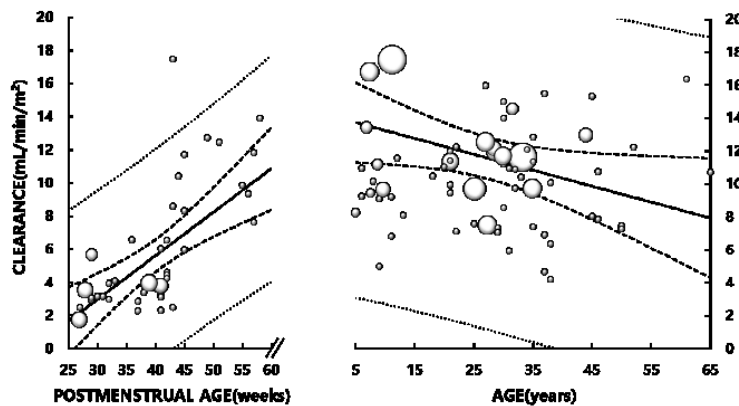


図1. 新生児から成人におけるフルコナゾール CL_{BSA} の発達変化
※シンボルの面積はデータ数に比例している

果、未熟児・新生児におけるフルコナゾール CL_{BSA} は成人の 1/3 から 1/4 であったが、PMA40 週齢前後から急速に増加し、PMA60 週齢付近で成人値

に達した(図 1)。一方で、未熟児・新生児におけるフルコナゾール CL_{BW} は成人と同等であり、PMA60 週齢付近における CL_{BW} は成人値を超えていた(図 2)。未熟児・新生児・乳児におけるフルコナゾール CL_{BSA} と PMA ($r =$

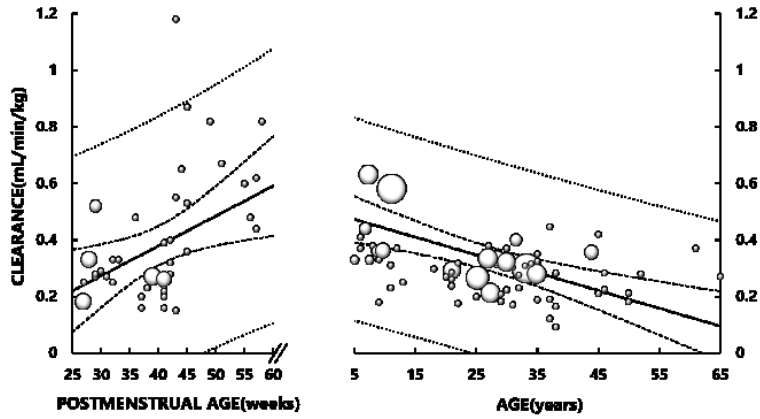


図2. 新生児から成人におけるフルコナゾール CL_{BW} の発達変化
※シンボルの面積はデータ数に比例している

0.68, $p < 0.001$) および CL_{BW} と PMA ($r = 0.46, p < 0.005$) の間にはそれぞれ有意な正の相関が認められた。また、小児・成人におけるフルコナゾール CL_{BSA} と年齢 ($r =$

$-0.36, p < 0.005$) および CL_{BW} と年齢 ($r = -0.60, p < 0.001$) の間にはそれぞれ有意な負の相関が認められた。(図 1、2)

2. 新生児および乳児におけるフルコナゾール CL と GFR の関係

フルコナゾールは腎消失型薬剤であり、その CL の発達変化は腎機能に依存している可能性が考えられた。そこで、フルコナゾール CL の発達変化と GFR の発達変化の関係について調査を行った。初めに、未熟児から小児における個別に測定された GFR を文献から収集し、PMA に対する GFR の変化の予測式を作成した。4 報の文献を収集し、未熟児 (PMA27 週齢) から 12 歳まで 187 の個別の GFR 値が得られた。GFR および体表面積で標準化された GFR (GFR_{BSA}) は以下のシグモイドモデルに適合した。

$$GFR_{(t)} = \frac{GFR_{max} \cdot PMA^n}{PMA^n + PMA_{50}^n}$$

GFR と PMA
 の関係におい
 て、 GFR_{max} は
 $70\text{mL}/\text{min}$ 、
 PMA_{50} は 113
 週、Hill 係数
 は 2.5 であっ
 た。また、

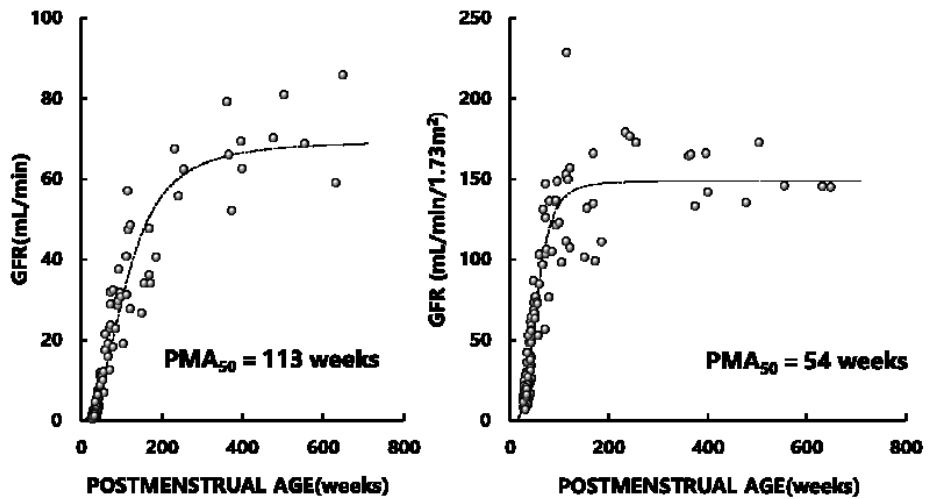


図3. 小児におけるGFRおよび GFR_{BSA} の発達変化

GFR_{BSA} と PMA の関係において、 GFR_{BSAmax} は $149\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、 PMA_{50} は 54 週、Hill 係数は 3.7 であった (図 3)。

次に、得られた GFR の予測式を用いてフルコナゾール CL を有する新生児および乳児患者の GFR を推定し、フルコナゾール CL と GFR の関係について直線回帰分析を行った。その結果、新生児および乳児患者におけるフルコナゾール CL と GFR の間に有意な相関が認められた ($r = 0.84$, $p < 0.001$) (図 4)。

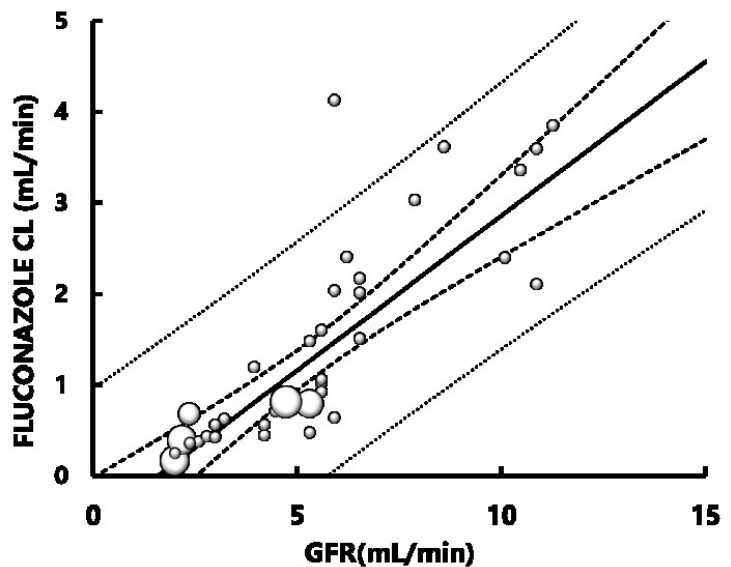


図4. 小児におけるGFRとフルコナゾールCLの関係
 ※シンボルの面積はデータ数に比例している

3. 成人と新生児・乳児の CL の比から得られたフルコナゾール薬用量の妥当性評価

真菌感染症治療に必要な血漿フルコナゾール濃度が小児と成人の間で同等であると仮定すると、フルコナゾールの小児薬用量は小児と成人の CL の比を用いて成人薬用量から推測できると考えられた。そこで、成人

におけるフルコナゾール CL を 0.23mL/min/kg、フルコナゾール薬用量を 100mg/day と仮定して、PMA28 から 60 週齢における新生児・乳児のフルコナゾール薬用量を CL の比を用いて算出した。未熟児・新生児のフルコナゾール CL は、回帰式より得られた週齢に対応する CL_{BW} と CL_{BSA} にそれぞれ平均的な体重と体表面積を掛けることによって求めた。対象として、以下の 2 つの経験的な小児薬用量推定式より得られた小児薬用量と添付文書における小児薬用量 (3 – 6 mg/kg/day) と比較した。ただし、添付文書では未熟児の薬用量は未記載であるため PMA40 週以後のみ比較した。

$$\text{Augsberger's formula: Pediatric Dose} = \frac{\text{weight(kg)} \times 1.5 + 10}{100} \times \text{Adult dose}$$

$$\text{Crawford's formula: Pediatric Dose} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)}}{1.73} \times \text{Adult dose}$$

経験的な小児薬

用量推定式より

得られたフルコ

ナゾール薬用量

は、PMA42 週齢

までの未熟児・

新生児において

薬用量を多く見

積もり、また、

PMA52 週齢以

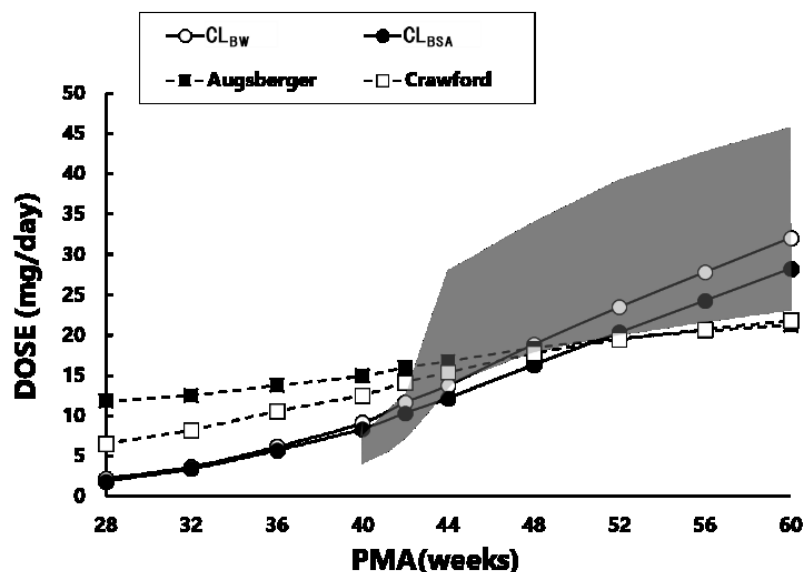


図5. CLおよび経験的な小児薬用量予測式を用いたフルコナゾール投与量と添付文書薬用量との比較
※陰影領域は添付文書による薬用量 (3 – 6 mg/kg/day) を示す

降は薬用量を低く見積もる可能性が示唆された。一方で、CL の比を基に得られた小児の薬用量は PMA に対して非線形的に増加し、添付文書の薬用量の範囲内に予測された (図 5)。

総括

小児における薬物動態試験を実施することは技術的および倫理的に困

難であるため、多くの薬剤で小児における薬物動態データが不足している。本研究では、文献検索より得られた小児のフルコナゾール CL および CL_{BW} と CL_{BSA} の発達変化を解析することで、これら発達変化が PMA 週数との関係によって説明できることを明らかにした。新生児の CL_{BSA} は成人の値よりも低かったが、出生後急速に増加し、およそ PMA 60 週齢で成人の値に達した。このことから、フルコナゾール CL の発達はその消失器官である臓器の成長だけでなく、臓器の機能の成熟にも影響していることが示唆された。フルコナゾールの主な消失臓器は腎であり、その機能の指標となる GFR は生後急速に発達し、PMA100 週齢付近（およそ 1.5 歳）で成人値に達していた。さらに、新生児および乳児におけるフルコナゾール CL と GFR の間に有意な相関が認められた。よって、CL と GFR の相関関係に基づいて新生児から乳児のフルコナゾール CL を予測することが可能であると考えた。

CL_{BW} または CL_{BSA} を用いて推定されたフルコナゾールの小児薬用量は、真菌感染症の治療において添付文書で推奨された用量（3 – 6 mg/kg/day）とほぼ同等であった。真菌感染症治療に必要な血漿フルコナゾール濃度が小児と成人の間で同等であると仮定すると、未熟児と新生児、乳児におけるフルコナゾールの薬用量は、PMA と CL_{BW} または CL_{BSA} の関係に基づき成人値から外挿することが可能と考えた。小児の CL 発達に基づくフルコナゾールの小児薬用量は生理機能の発達変化を考慮しており、既存の小児薬用量予測式よりも優れていると考えた。

《 参考文献 》

- 1) Murakoso K., Minagawa R., Echizen H., *J Pharm Health Care Sci.*, **4**,5 (2018).