

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 村社 計寿 (Murakoso, Kazutoshi)

医薬品の体内動態の発達変化は新生児期から小児期において大きな発達変化を示すが十分な検討がなされた薬物は少ない。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アスペルギル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。小児の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、さらに新生児では投与間隔の延長が規定されている。しかし、この用量はクリアランス (CL) の発達変化を考慮して設定されてはいない。

本研究では未熟児から成人のフルコナゾール 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、糸球体濾過量 (GFR) を指標とした腎機能発達フルコナゾール CL の関係を検討した。

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) パラメーターの発達変化

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。論文データから CL が計算できる場合は独自に算出した。未熟児から乳児については 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、成人では 13 報の文献から 152 名の PK データが得られたが、PMA59 週齢から 5 歳までのデータ得られなかった。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 との関係性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の平均値で代替した。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。一方で、未熟児・新生児におけるフルコナゾール CL_{BW} は成人と同等であった。

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排泄型薬剤であるため、フルコナゾール CL の発達変化と GFR の発達変化の関係を調査した。まず、未熟児から小児で個別測定された 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 (PMA 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}) はシグモイドモデルに適合した。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。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 ($r = 0.84$, $p < 0.001$)。

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投与量の妥当性評価

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、小児薬用量は小児と成人の CL の比で成人薬用量から推測できる。この仮定を用いて 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算出した。また、対照として、Augsberger 式、Crawford 式および添付文書における小児薬用量（3-6 mg/kg/day）を比較した。その結果、これらの経験的な小児薬用量推定式は小児薬用量を過大に予測するが、CL を用いて予測した薬用量は添付文書の用量範囲内であった。

本研究は小児のフルコナゾール CL の発達変化は PMA 週数との関係で説明できることを明らかにした。フルコナゾール CL の発達は腎重量の変化のみならず機能成熟にも関係していることが示唆された。

本研究の成果は、腎機能発達の発達と薬物動態を結び付けることにより小児薬用量を科学的に設定できることを示した点に意義がある。内容的に十分に博士論文に値するものであると考える。

平成 30 年 8 月 24 日

主査 明治薬科大学 教授

越前 宏俊 印

副査 明治薬科大学 教授

植沢 芳広 印

副査 明治薬科大学 教授

森田 雄二 印