

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2020C - 3

課題名：新生児における抗真菌剤ホスフルコナゾールの安全性および有効性に関する基盤的研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 薬剤部・薬剤主任 丹沢 彩乃

(研究成果の要約) ホスフルコナゾール (F-FLCZ) の投与を受けた超低出生体重児 (ELBW) におけるフルコナゾール (FLCZ) の薬物動態 (PK) を明らかにするため、単施設での前向き試験を実施した。合計 18 名の ELBW 新生児がこの解析に含まれた。在胎週数の中央値 (範囲) は 23.2 週 (22.9~33.4 週)、妊娠週数は (PMA) 28.5 週 (22.9~37.2 週)、出生体重は 748 (472~998) g であった。F-FLCZ は 3mg/kg を生後 2 週間は 72 時間ごと、生後 3~4 週間は 48 時間ごと、生後 5 週間以降は 24 時間ごとに静脈内投与された。個々の PK パラメータは 1 次変換を用いた 1 コンパートメント解析によって決定された。クリアランス (CL) の共変量は、PMA、血清クレアチニン (SCr)、アルカリホスファターゼであった。平均 CL は 0.010L/h/kg0.75、平均分布容積は 0.74L/kg であった。最終モデルを用いたシミュレーション評価の結果、現行の投与方法 (3 mg/kg/72 時間ごとの投与) では、目標 FLCZ 濃度 ($>2 \mu\text{g/mL}$) の達成率は SCr 値が 1.0 mg/dL 未満である PMA37 週以上および 30~36 週の新生児は 43.3% および 72.2% であり、投与間隔を短くすることで (48 時間または 24 時間ごと) 目標達成率が向上する可能性がある。本研究は、ELBW の新生児における F-FLCZ の PK を初めて評価したものであり、ELBW の新生児集団における用量を最適化するために、F-FLCZ の投与量と FLCZ の曝露量との関係に関する基本的な情報を提供することができる。

1. 研究目的

本研究の目的は、超低出生体重児を含む新生児に対するアゾール系抗真菌薬ホスフルコナゾールの投与方法について発達薬理学的解析手法を用いて合理的に確立することである。

ホスフルコナゾール (F-FLCZ) の新生児に対する投与法は適応外であるが、臨床上の必要性から、新生児しかも超低出生体重児に投与が必要となることも多い。それはホスフルコナゾール (FLCZ) が患者への液量負担を軽減するために開発された、FLCZ のリン酸化プロドラッグであることによる。F-FLCZ は FLCZ と比して溶解性が高く、投与液量が FLCZ の 1/40 となり (プロジフ® 静注液 IF 2018)、新生児に対する液量負担が大幅に軽減される利点がある。また、これによりローディングドーズ法が可能となり、F-FLCZ では投与初期から高い血中 FLCZ 濃度を得られるという臨床上の利点もある。しかしながら、新生児においては情報不足であるため F-FLCZ の投与が避けられることが

ある。本研究では、超低出生体重児を含む新生児への F-FLCZ の投与について、その発達生理学・発達薬理学に基づいた適切な情報の収集および解析を行う。新生児の薬物動態に関する情報と用量設定根拠を充実させることにより、液量負担の極めて少ない安全で有効な治療法を提供することができる。

2. 研究組織

研究者	所属施設
丹沢 彩乃	成育医療研究センター薬剤部
齊藤 順平	成育医療研究センター薬剤部
庄司 健介	成育医療研究センター感染症科
湖城 由佳	成育医療研究センター薬剤部
船木 孝則	成育医療研究センター感染症科
丸山 秀彦	成育医療研究センター新生児科
諫山 哲也	成育医療研究センター新生児科
伊藤 裕司	成育医療研究センター新生児科
山谷 明正	成育医療研究センター薬剤部

3. 研究成果

本年度の研究は、新生児における F-FLCZ 投与時の FLCZ の血中濃度を測定し、個々の薬物動態パラメータを算出した。さらに、体重、妊娠週数、アルカリホスファターゼ値、血清クレアチニン値などの臨床検査値および臨床所見と薬物濃度予測値との関係を調査するとともに、薬物消失クリアランス (CL) の個体差との関係も調査した。蓄積された情報を用いて母集団薬物動態解析を行い、日本人新生児独自の F-FLCZ 投与時の FLCZ の薬物動態モデルを構築した。確立した母集団薬物動態モデルに基づき、既存の用法用量におけるモンテカルロシミュレーションを行い、至適血中濃度の比較から用法用量について考察を加え、今後の薬物投与方法を提案するとともに追加の検証的臨床試験の必要性について検討した。

1) 結果

イ) 参加者の臨床的特徴

ICU に入院し、F-FLCZ を投与された ELBW 新生児 18 名が本研究に登録された。中央値 (範囲) は、妊娠期間 (GA) が 23.2 (22.9-33.4) 週、月経後期間 (PMA) が 28.5 (22.9-37.2) 週、出生日齢 (PNA) が 5.4 (0-99) 日、出生時体重 (BW) が 748 (472-998) g、体重 (WT) が 750 (467-1640) g、身長 (HT) が 31 (27-33.8) cm、血清クレアチニン (SCr) 値は 0.64 (0.24-2.30) mg/dL、アルブミン (Alb) 値は 2.7 (1.4-4.6) g/dL、ALP 値は 958 (160-4187) IU/mL であった。

ロ) PK 標本

18 名の新生児を対象に、1 名あたり平均 21 検体 (範囲: 4~70 検体)、合計 587 検体を採取した。そのうち、145 検体は測定に必要な血清サンプル量がなかったため、442 検体を薬物濃度測定に使用した。PK サンプルリングまでの時間の中央値は投与後 42.2 (0.42~189.0) 時間であった。血中濃度の中央値 (範囲) は 2.9 (0.2~7.9) $\mu\text{g/mL}$ であった。合計で 64 (14.4%) のサンプルが、定量限界 ($<0.0031\mu\text{g/mL}$) を下回ったため、解析から除外した。

ハ) 母集団 PK モデル構築

個々の PK パラメータは 1 次変換を用いた 1 コンパートメント解析によって決定された。F-FLCZ から FLCZ への変換速度定数

である k_c の個体間ランダム効果は、 k_c の収縮係数が 0.9 であったため、モデル構築の過程で除外した。CL の共変量は、PMA、SCr、ALP であった。分布容積 (V) には共変量が選択されなかった。

最終的な PK モデルは以下のように決定した。

$$V \text{ (L/kg)} = \theta_V \times \exp(\eta_V)$$

$$CL \text{ (L/h/kg}^{0.75}) = \theta_{CL} \times (\text{PMA}/31)^{\theta_{\text{PMA}}} \times (\text{SCr}/0.64)^{\theta_{\text{SCr}}} \times (\text{ALP}/958)^{\theta_{\text{ALP}}} \times \exp(\eta_{CL})$$

ニ) モデルの検証

最終モデルは、1000 個のブートストラップサンプルで収束し、収束率は 100% であった。ブートストラップ解析によって推定されたパラメータの中央値は、推定された母集団のパラメータとよく一致し、95%CI は狭く、十分な精度を示した。観測濃度対人口予測濃度 (PRED) および観測濃度対個人予測濃度 (IPRED) の散布図は、恒等線の周りに一様に分布していた。また、条件付加重残差 (CWRES) の値は、PRED と投与後の時間の全範囲において、ゼロを中心に対称的な分布を示した。目視による予測チェックで観察されたモデルの予測性能も良好であった。

ホ) 投与シミュレーション

最終モデルを用いてモンテカルロシミュレーションを行い、ELBW の新生児に対応する投与方法を検討した。シミュレーションの結果を表 1 に示す。3 mg/kg を 72 時間ごとに投与した場合、28 週齢以下、29~36 週齢、37 週齢以上の新生児の定常状態における FLCZ のトラフ濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル) は、それぞれ 3.5 (2.1~5.6)、2.7 (1.6~4.1)、2.1 (1.2~3.2) $\mu\text{g/mL}$ であった。投与間隔ごとに FLCZ の目標濃度が 90% 以上となった新生児の推定目標達成率は、3 つの PMA 群で 95.8%、88.9%、43.3% であった。目標達成率は、SCr 値と PMA に依存していた。さらに、SCr 値が 1.0 $\mu\text{g/dL}$ 以下である PMA37 週以上および 29 週以上の新生児の 56.7% および 27.8% が、目標トラフ濃度 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上を達成できなかった。3 mg/kg を 48 時間または 24 時間ごとに投与する投与方法を適用した場合、すべての新生児が目標達成率 90% 以上を達成することができた。

2) 考察

PMA は共変量の中で最も FLCZ CL に影響を与え、PMA が 28 週の新児の CL は PMA が 42 週の新児の CL に比べて 50% 減少した。SCr 濃度の変化が CL に及ぼす影響は小さかった。SCr 濃度が 0.24mg/dL から 2.3mg/dL に増加した場合、CL は 30% 減少した。同様に、ALP 値の変化も CL に与える影響も小さかった。ALP の共分散係数は 0.1 であり、F-FLCZ 投与後の FLCZ CL は、ALP 値が 250 IU/mL から 2000 IU/mL に変化した場合、0.010 から 0.012 L/h (20%) である。ALP 値が 4000IU/mL に達したとしても、CL の変化はわずかであった (最大 30%)。

今回の研究による FLCZ の PK がパラメータは平均 V と CL はそれぞれ 0.74L/kg、0.010L/h/kg^{0.75}であった。既報の FLCZ の PK パラメータ (1.0 L/kg、0.0127 L/h/kg^{0.75}) と同程度であり、新生児に F-FLCZ を投与した場合、FLCZ を投与した場合と同様の挙動を示すことが明らかとなった。

モンテカルロシミュレーションの結果、現在推奨されている F-FLCZ の投与量は、PMA および SCr 値によっては不十分であることがわかった。現行の投与方法 (3mg/kg を 72 時間ごとに投与) では、SCr の値にかかわらず、PMA が 37 週以上の新生児では FLCZ のトラフ濃度を 2 μg/mL 以上にすることができず、PMA が 29~36 週の新児では SCr の値が 1.0mg/dL 未満となった。さらに、投与間隔の短縮 (48 時間または 24 時間ごと) が必要になる可能性もある。本試験では、新生児における F-FLCZ 投与量の安全性を考慮し、FLCZ 濃度の上限を 25 μg/mL とした。しかし、すべての群で FLCZ の最高濃度は 25 μg/mL 未満であり、投与時間の短縮は許容できると考えられた。今回の結果から、新生児の FLCZ 曝露を最適化するためには、以下のような F-FLCZ の投与方法を推奨する。PMA が 28 週以下の新生児および SCr 値が 1.0mg/dL 未満の PMA が 29~36 週の新児では、3mg/kg/dL を 72 時間ごとに投与し、PMA が 37 週以上の新生児では、腎機能にかかわらず 3mg/kg/dL を 48 時間ごとに投与する。

今回の研究にはいくつかの限界があった。まず、単一施設での研究であること。第 2 に、症例数が限られていたため、FLCZ の投与量と有効性および安全性 (感染症の有無、副作用の発生) との関係を十分に評価することができなかった。第 3 に、F-FLCZ の投与計画を評価するための PD 目標は FLCZ 濃度 2 μg/mL とした。MIC が 2 μg/mL 付近にない場合、提案された投与計画は適切でない可能性がある。また、本研究では、予防的治療のための投与シミュレーションを行った。集中治療においては、侵襲性真菌感染症の治療成果が患者の予後に影響を及ぼすため、治療のためにはより高濃度の薬剤が必要となる。そのため、本研究のシミュレーション結果は適用できない。最後に、F-FLCZ から FLCZ への変換段階でサンプル数が限られていたため、kc の個体間変動を推定することができなかった。

3) 結論

本研究では、ELBW 新生児における F-FLCZ 投与後の FLCZ の PK を明らかにし、FLCZ の曝露に影響を与える様々な要因を考慮した PK モデルを構築した。PMA および SCr は CL に影響を与えた。しかし、ALP の影響は有意ではなかった。したがって、PMA と SCr の値に基づいて F-FLCZ の用量を調整することが推奨される。新生児の予防的治療としての F-FLCZ の有効性と安全性を確認するために、より大規模な前向き調査研究を行う必要がある。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、平成 26 年 12 月 22 日制定、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)、「個人情報保護に関する法律」(平成 15 年法律第 57 号)を遵守し、国立研究開発法人国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査・承認を受けて実施した。(2019-120)

5. 図表

表 1. ホスフルコナゾールの標準的な投与方法のモンテカルロシミュレーション

Dose	Characteristic	PMA (weeks)		
		≤ 28	29–36	≥ 37
3mg/kg/dose q72h	C _{ss, trough} (μg/mL)			
	median (5th–95th)	3.5 (2.2–4.9)	2.7 (1.7–4.0)	2.1 (1.3–3.0)
	C _{ss, max} (μg/mL)			
	median (5th–95th)	6.6 (5.3–8.0)	5.9 (4.9–7.1)	5.2 (4.4–6.1)
	Target attainment rate (%)	95.8	88.9	43.3
	SCr (mg/dL) < 0.5	99.2	50.0	5.6
	0.5–1.0	100.0	94.4	38.9
	1.1–1.5	100.0	100.0	77.8
1.6–2.0	100.0	100.0	94.4	
> 2.0	100.0	100.0	100.0	
3mg/kg/dose q48h	C _{ss, trough} (μg/mL)			
	median (5th–95th)	5.8 (3.9–8.0)	4.7 (3.0–5.9)	3.7 (2.5–5.1)
	C _{ss, max} (μg/mL)			
	median (5th–95th)	9.0 (7.0–11.1)	7.9 (6.3–9.7)	6.9 (5.6–8.2)
Target attainment rate (%)	100.0	100.0	100.0	
3mg/kg/dose q24h	C _{ss, trough} (μg/mL)			
	median (5th–95th)	13.7 (9.1–16.9)	10.8 (7.6–14.6)	8.8 (6.2–11.6)
	C _{ss, max} (μg/mL)			
	median (5th–95th)	16.2 (12.2–20.5)	13.9 (10.7–17.7)	11.9 (9.3–14.7)
Target attainment rate (%)	100.0	100.0	100.0	