

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏 名	木 津 り か
主 論 文 題 名				
Population Pharmacokinetics of Diazoxide in Children with Hyperinsulinemic Hypoglycemia (小児高インスリン性低血糖症におけるジアゾキシドの母集団薬物動態解析)				
(内容の要旨)				
<p>小児高インスリン性低血糖症 (<u>Hyperinsulinemic Hypoglycemia: HI</u>) は新生児・乳児期の持続性低血糖症のうち最も多い疾患である。意識障害や痙攣をきたすほか、高頻度にてんかん・発達遅滞などの重篤な中枢神経後遺症を残すことが知られている。従って、低血糖の速やかな改善と血糖値の管理はきわめて重要である。</p> <p>ジアゾキシドは膵β細胞のK_{ATP}チャネル解放剤でインスリン分泌を低下させることにより血糖を上昇させる。小児HIにおいて第一選択薬であり、本邦で現在唯一の薬価基準収載された内服薬である。しかし、小児における薬物動態は不明であり、投与量や服薬回数は臨床経験に基づいて決定されている。本研究の目的は小児HI患者においてジアゾキシドの薬物動態を明らかにすることである。</p> <p>過去の文献を参考に、高速液体クロマトグラフィーを用いてジアゾキシドの血中濃度を測定した。この測定方法について分析バリデーションを行い、特異性、検量線の直線性、同時再現性および日間再現性、回収率、分析中の24および48時間安定性の5つの評価項目において測定結果はすべて許容範囲内であり信頼できることを確認した。</p> <p>母集団薬物動態解析は、個々の症例からの血中濃度測定回数を抑え、多数の症例からデータを得て薬物動態を解析する手法であり、被験者の採血負担を軽減するため、個人差要因の解明や小児患者のための用量設定などにおいて有用である。今回小児HI患者22人から81血液検体を採取し、ジアゾキシドの血中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行った。薬物動態に影響する患者側因子を非線形混合効果モデルで解析した。またジアゾキシドの血中濃度と有効性および安全性との関係を検討した。</p> <p>薬物動態解析により、全身クリアランス (CL/F) と分布容積は体重 (WT) に比例し、男児ではCL/F (liters/h) = 0.0358 + 0.00374 × WT (kg)、女児ではCL/F (liters/h) = 0.0498 + 0.00520×WT (kg) となり、女児CL/Fは男児より39%大きかった。ジアゾキシドの半減期を15.0±5.3時間と算出した。ジアゾキシドの予測平均血中濃度は用量比例性を示した。ジアゾキシドの1日総投与量が同量であれば2回内服法と3回内服法では定常状態において血中濃度に有意差はなく、内服後の血中濃度推移は近似していた。4か月間にわたりジアゾキシドの血中濃度が100.0 μg/mLを上回った1例において高血糖を認めた。一方で、ジアゾキシドの血中濃度と多毛の程度との間には相関を認めなかった。</p> <p>以上、本研究により小児HIにおけるジアゾキシドの薬物動態を初めて明らかにした。ジアゾキシドの1日2回内服法と3回内服法は選択可能と考えた。</p>				