

令和元年6月5日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K18924

研究課題名(和文)新規抗MRSA薬におけるTDMの有用性評価と至適投与のためのノモグラムの構築

研究課題名(英文)Evaluation of blood concentrations of new anti-MRSA drugs and development of simplified dosing regimens

研究代表者

山田 孝明(Yamada, Takaaki)

九州大学・大学病院・薬剤師

研究者番号：50725744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬であるダプトマイシンが投与された患者47例を対象として、血中濃度と有害反応発現との関連性ならびに母集団薬物動態解析を行った。血中濃度と有害反応発現に有意な関連性は認められなかったが、筋毒性発現患者ではダプトマイシン血中濃度が高い傾向にあることが明らかとなった。また母集団モデルを用いた解析の結果、過剰投与を回避するためには腎機能に基づいた投与量の調節が必要であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、新規抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬であるダプトマイシンに着目し、臨床研究により、治療薬物モニタリングの有用性について検討したものである。さらに、薬物動態モデルに基づいた投与法を構築したことは、ダプトマイシンの個別化投与につながり、またそれらは血中濃度の測定が困難な施設においても利用可能である。本研究成果は、黄色ブドウ球菌感染症患者の治療向上、有害反応の回避という側面から意義深い研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Relationships between blood concentrations and the incidence of side effects were evaluated in 47 patients treated with a new anti-MRSA drug daptomycin. In addition, a population pharmacokinetic analysis was conducted using the daptomycin blood concentrations. Although there was no relationship between daptomycin blood concentrations and the incidence of side effects, patients with high daptomycin concentrations tended to cause muscle toxicity. On the other hand, as a result of the population pharmacokinetic analysis, it showed that dose adjustment might be required in patients with renal dysfunction to avoid overdose.

研究分野：臨床薬学

キーワード：抗MRSA薬 治療薬物モニタリング 薬物動態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) に対する抗菌薬としてバンコマイシンやテイコブラニン、アルベカシンが従来使用されてきたが、2000年代に入り、新規抗 MRSA 薬としてリネゾリド (LZD) ならびにダプトマイシン (DAP) が使用可能となった。2013年に日本化学療法学会と日本感染症学会により策定された MRSA 感染症治療ガイドラインでは、新規抗 MRSA 薬はバンコマイシンと並んで第一選択薬として記載されており、感染臓器や組織移行性、患者背景を考慮した新規抗 MRSA 薬のさらなる適正使用が望まれている。

新規抗 MRSA 薬投与時の治療薬物モニタリング (TDM) はこれまで不要とされてきたが、LZD の血中濃度トラフ値 $7.5 \mu\text{g/mL}$ 以上が血小板減少の発現に関連していることや、DAP によるクレアチニンキナーゼ上昇には、トラフ値 $24.3 \mu\text{g/mL}$ 以上が関与していることなどが近年報告されており、LZD および DAP においても血中濃度と有害反応発現との間に相関がある可能性が考えられる。一方、LZD および DAP の血中濃度と治療効果に関する検討はほとんどなされておらず、有効濃度域や腎機能低下時、低アルブミン血症時の薬物動態については未解明である。

これらの背景から、新規抗 MRSA 薬の血中濃度と治療効果及び有害反応との関連について明らかにすることは、腎機能やアルブミン値などの患者背景を考慮した個別化投与につながることを期待される。

2. 研究の目的

本研究では、LZD や DAP といった新規抗 MRSA 薬に着目して、有効性と安全性を確保するための至適投与法を臨床研究によって解明することを目的とした。さらに、薬物動態パラメータに基づく個別化投与法の検討によって、血中濃度の測定が困難な施設においても利用可能な投与ノモグラムを構築し、臨床応用を目指すことを最終目標とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

九州大学病院グローバル感染症センターの協力を得て、該当の診療科に本研究への参加を要請した。また、九州大学医系地区部局倫理審査委員会より「新規抗 MRSA 薬の有効性・安全性向上のための PK/PD 解析に関する研究 (許可番号 30-239)」の承認を得た上で LZD ならびに DAP 投与患者より同意を取得した。全研究期間 (2015-2018 年) における研究対象症例は、DAP 60 例 (143 検体)、LZD 5 例 (13 検体) であった。

(2) 採血スケジュール、血中濃度測定

採血スケジュールは、投与初期 (3-5 日目) ならびに投与 7 日目以降の投与前 (トラフ値) とし、採血が可能であった患者においては、投与前に加えて投与終了後 0.5-1 時間後の血中濃度を測定した。血中濃度は、共同研究施設である岐阜薬科大学薬物動態研究室にて高速液体クロマトグラフを用いて測定した。

(3) 有効性・安全性の評価

投与期間中の自覚症状、他覚所見、臨床検査値、微生物学的検査を電子カルテより抽出し、有効性について評価した。また、腎機能 (Scr)・肝機能 (ALT/AST)・クレアチンキナーゼ (CK) の臨床検査値を抽出し、有害事象共通用語規準 (CTCAE v5.0 - JCOG) を用いて Grade2 以上を有害反応発現ありと定義して評価した。

(4) DAP 母集団薬物動態モデルの構築

血中濃度の検体が得られた 60 例のうち、透析患者を除外した 47 例 (110 検体) を対象として母集団薬物動態モデルを構築した。構造モデルには、2-コンパートメントモデルを仮定し、個体間変動誤差モデルとして指数誤差モデル、残差変動誤差モデルとして比例誤差モデルを仮定した。解析プログラムには Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) ver. 7.2 を用いた。

(5) 目標血中濃度域達成のための DAP 投与ノモグラムの作成

構築したモデルを用いて、腎機能で層別化した患者群において、添付文書用量 (4, 6 mg/kg) および高用量 (8-12 mg/kg) によるトラフ値、AUC 値をシミュレーションした。さらに各群におけるトラフ値 $<24.3 \mu\text{g/mL}$ の達成割合および AUC 値に基づいた至適投与量を推定した。

4. 研究成果

(1) DAP 血中濃度と有害反応発現との関連性

解析対象患者 47 例における腎障害 (Scr) 肝障害 (ALT/AST) および CK 上昇の発現症例は、それぞれ 3 例 (7.1%)、4 例 (8.9%) および 5 例 (10.9%) であった。有害反応発現時の血中濃度のトラフ値 (中央値) は、腎障害: $18.3 \mu\text{g/mL}$ 、肝障害: $11.1 \mu\text{g/mL}$ および CK 上昇: $20.2 \mu\text{g/mL}$ であった。有害反応発現群と非発現群における DAP 血中濃度のトラフ値を比較した結果、両群間で有意な差は認められなかった。以上の結果より、日常診療で得られる DAP 血中濃度域において、腎障害、肝障害および CK 上昇と DAP 血中濃度との関連性は低いことが示唆された。一方、

CK 上昇患者では DAP 血中濃度のトラフ値が高い傾向にあったため、引き続き症例の集積とこの関連性について検討が必要であることが示唆された。

(2) DAP 母集団薬物動態モデル

DAP クリアランスに影響する因子として、腎機能（クレアチニンクリアランス：Ccr）が同定された。一方、体重、性別、血清アルブミン値は有意な影響因子として最終モデルには組み込まれなかった。また、Goodness of Fit プロットおよびブートストラップ法を用いて構築した最終モデルが血中濃度観察値をよく反映していることを確認した。

(3) 目標血中濃度域達成のための DAP 推奨投与量

最終モデルを用いたシミュレーション解析の結果、添付文書用量（6 mg/kg、Ccr <30 mL/min は隔日投与）におけるトラフ値<24.3 $\mu\text{g/mL}$ の達成割合は、Ccr 60 mL/min 以上群、Ccr 30 mL/min 未満群ではそれぞれ 95%以上、Ccr 30-60 mL/min 群では 80%であった。また、Ccr 60 mL/min 以上群における AUC の中央値は 600 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。一方、高用量（10 mg/kg）では、AUC 600 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上の達成率は 90%以上であったが、Ccr 30-60 mL/min 群におけるトラフ値 <24.3 $\mu\text{g/mL}$ の達成割合は 40%を下回っていた。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション解析により、添付文書用量では腎機能に寄らずトラフ値が 24.3 $\mu\text{g/mL}$ を上回るリスクは低いことが示された。一方、高用量投与の場合は、過剰投与を回避するため、腎機能中程度低下患者（Ccr 30-60 mL/min）では 2-3 割の減量、および腎機能重度低下患者（Ccr <30 mL/min）では隔日投与への減量が推奨されることが示唆された。

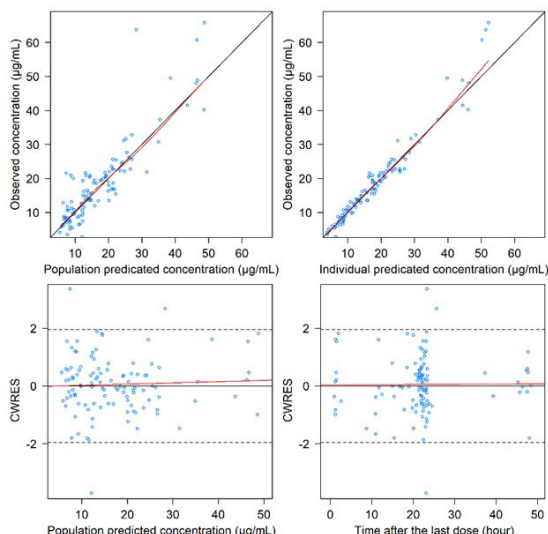


図 1. Goodness of Fit プロット

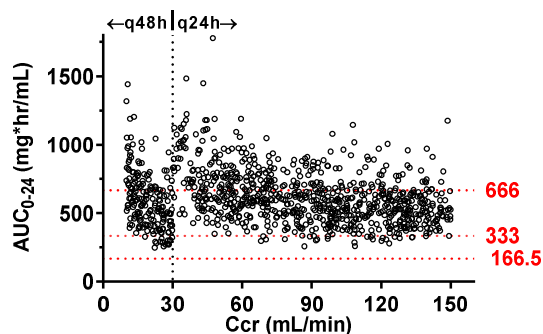


図 2. 添付文書用量における AUC 予測値

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

山田孝明、優秀演題賞を受賞して「ダプトマイシン投与患者における血中濃度解析と筋毒性発現に関する検討」、TDM 研究、査読無、35 巻、2018、29-31

Yamada T, et al. Evaluation of Teicoplanin Trough Values After the Recommended Loading Dose in Children With Associated Safety Analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 査読有, 36(4), 2017, 398-400, DOI:10.1097/inf.0000000000001456

〔学会発表〕(計 8 件)

戸石七海、山田孝明、他、ダプトマイシン投与感染症患者における母集団薬物動態解析の確立、第 35 回日本 TDM 学会・学術大会、2018 年

Yamada T, et al. Evaluation of the relationships between daptomycin serum concentration and musculoskeletal toxicity. ASCPT 2018 Annual Meeting, 2018 年、米国

山田孝明、他、ダプトマイシン投与患者における血中濃度解析と筋毒性発現に関する検討、第 34 回日本 TDM 学会・学術大会、2017 年

山田孝明、他、TDM 業務の実際 ~よくある質問 (FAQ) ~、第 34 回日本 TDM 学会・学術大会 (招待講演)、2017 年

Yamada T, et al. Evaluation of the factors affecting teicoplanin serum concentration in neonates and children. ASCPT 2017 Annual Meeting, 2017 年、米国

山田孝明、他、小児・新生児におけるテイコプラニンの至適投与量ならびに血中濃度の変動要因に関する検討、第 1 回日本臨床薬理学会 九州・沖縄地方会、2016 年

山田孝明 他、小児・新生児患者におけるテイコプラニンの TDM、第 33 回日本 TDM 学会・学術大会 (招待講演)、2016 年

山田孝明、他、小児患者におけるテイコプラニン血中濃度と至適投与量の関連性に関する
検討、医療薬学フォーラム 2015、2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山田 孝明 (YAMADA, Takaaki)

九州大学・大学病院・薬剤師

研究者番号：50725744

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。