

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08450

研究課題名(和文)陰性荷電当透析膜を用い吸着特性を利用した中毒治療への応用と予測

研究課題名(英文) Application and prediction to the treatment of poisoning using the adsorption property using negatively charged dialysis membrane

研究代表者

平田 純生 (HIRATA, Sumio)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：10432999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々な実験系により陽性荷電を持つアミノグリコシド系薬物が陰性荷電膜AN69に吸着しやすいことが解明できた。同様に陽性荷電を有するメトホルミンの吸着率は予測に反して低かったが、薬物吸着性には薬物の陽性荷電性だけでなく薬物疎水性も影響することが示唆された。薬物の透析性の予測に関しては静注製剤の蛋白結合率、尿中未変化体排泄率、分布容積などの薬物動態パラメータを説明変数、薬物除去率を目的変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行い、簡易予測式を構築した。さらに経口製剤も加えて、応用性を高めて予測性の高い式を完成した($R = 0.93$, $p = 1.79e-6$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1) 薬物と透析膜の静電的結合を利用して、体内に蓄積した薬物を除去するために特殊な透析膜を使用し、速やかに吸着除去を行い、中毒治療に応用する。アミノグリコシド系抗菌薬の過量投与時の速やかな薬物除去が可能となった。

(2) 薬物の動態・物性パラメータと、透析による除去率の関係について理論的に構築し、補正を行うことによって臨床使用可能な高精度な薬物除去率予測式を完成した。これにより治験時に臨床データがほとんどない薬物の透析性を正確に予測することができるようになった。

研究成果の概要(英文)：It was clarified by various experimental systems that aminoglycoside drugs with positive charge are easily adsorbed on the negatively charged membrane AN69. Similarly, the adsorption rate of metformin, which has a positive charge, was unexpectedly low, but it was suggested that the drug adsorbability is affected not only by the drug's positive charge but also by the drug's hydrophobicity. Multiple regression analysis by the stepwise method and multiple regression analysis by the stepwise method were carried out by using which pharmacokinetic parameter as an explanatory variable and the drug removal rate as an objective variable, and a simple prediction formula was constructed. In addition, oral formulation was added to enhance the applicability and complete the formula with high predictability $R = 0.93$, $p = 1.79e-6$).

研究分野：医療系薬学

キーワード：薬物吸着 血液透析 AN69 陽性荷電薬物 ビグアナイド薬 アミノグリコシド薬 薬物の透析性 薬物動態パラメータ

1. 研究開始当初の背景

(1) 活性炭を用いた血液吸着に代わり、より速やかにかつ不可逆的に吸着可能な陰性荷電を持つ AN69[®]膜を用いることによって新しい中毒治療の可能性を探る。

(2) 薬物の動態・物性パラメータと、透析による除去率の関係についての理論的構築はほぼ完成した。しかし過去の文献報告を基にした検討の限界として、欧米と日本の透析条件に差があること、多くの新規合成透析膜が生まれ、従来の膜も開口率の向上、薄膜化などにより著しく改善されていることが挙げられる。

2. 研究の目的

(1) 薬物と透析膜の静電的結合を利用して、体内に蓄積した薬物を除去するために特殊な透析膜を使用し、速やかに吸着除去を行い、中毒治療に応用することを目的とする。発売後、半年間で腎機能低下症例 23 名が出血死した新規経口抗凝固薬ダビガトラン、腎毒性の強いため製造中止になったものの多剤耐性緑膿菌に効果があるため復活したコリスチン、殺菌力は強いものの腎毒性・聴覚毒性を有するアミノグリコシド系抗菌薬など陽性荷電を持つハイリスク薬物は多い。活性炭を用いた血液吸着に代わり、より速やかにかつ不可逆的に吸着可能な陰性荷電を持つ AN69[®]膜を用いることによって新しい中毒治療の可能性を探る。

(2) 透析による除去率を予測する検討はほとんどなされていないが、先行研究において、尿細管分泌や尿細管再吸収の寄与する腎排泄性薬物及び透析除去率が透析前後の血中薬物濃度変化率で示されているものは予測式に適さないと考えられるにも関わらず、予測式構築のデータに紛れ込んでいたため、それらの薬物を除外し、その影響を取り除くことが挙げられた。そこで、これらの改善点を考慮し、より薬物の適応範囲を広げ、静注製剤及び経口製剤を用いた透析除去率の予測式の構築とその性能評価を目的として臨床使用可能な予測性の高い薬物除去率予測式を構築する。

3. 研究の方法

(1) 簡易水系吸着実験法によって吸着実験を行い、透析膜と吸着薬物の関係を明らかにした (Fig 1)。

(2) 臨床で用いる 1/100 のスケールの超小型透析器を用いた *in vitro* 透析モデルを用いることによって薬物の動態・物性、血流量・透析液流量の変化、透析膜面積、透析時間、透析膜の種類などによる拡散/限外濾過の寄与の変化によって各種薬物の吸着能および除去性能への影響について詳細に検討し、より精度の高い補正を行った。

(3) 申請者が開発中の透析モデルラットに薬物を投与した後、蛋白非結合分率分布容積を算出し、超小型透析器を用いて透析中のラットの薬物動態と薬物の特性の関係について明らかにした。

(4) 日本において使用可能な医療用医薬品のうち全静注製剤 (n = 746) および経口製剤 (n = 694) の合計 1440 品目を対象とした。インタビューフォーム (IF) より、血液透析による除去率、MW、健康人における PBR、Vd、fe、生物学的利用率 (F) の各パラメータを収集し、新たに maximum dialysis rate by hemodialysis (MDR) を設定し、ありえない高除去率のデータを除外した。尿細管分泌や再吸収については GFR だけでなくトランスポータの発現が関わるため動態パラメータの個体差が大きく、予測は困難である。本研究の予測式のモデルとして尿細管分泌や再吸収を仮定していないため、IF に尿細管分泌や再吸収の寄与について記載があったものは除外して透析除去率に関連すると考えられる因子を説明変数として組み込んだ重回帰分析を行い透析除去率予測式を作成した。

4. 研究成果

(1) アミノグリコシド系抗菌薬であるストレプトマイシン (log P: -7.7)、ゲンタマイシン (log P: -3.1) の AN69ST 膜への吸着性は、ゲンタマイシンはストレプトマイシンよりも AN69ST 膜への吸着率が有意に高かった。

(2) ビグアナイド系薬物において薬物疎水性が高いほど AN69ST 膜への吸着性が高くなるという結果が得られた。

(3) 注射薬のみを用いて以下の簡易予測式を構築した ($R^2=0.64$, $P=2.2e^{-16}$)。

血液透析による除去率 (%) =

$$-18.87 \cdot \log MW (\text{Da}) - 0.40 \cdot \text{PBR} (\%) + 0.05 \cdot \text{fe} (\%) / \text{Vd} (\text{L/kg}) + 90.78$$

(4) 経口薬を加え、ありえない高い除去率のものを除き、尿細管で再吸収・分泌される薬物を除き、より予測性の高い回帰式を得た ($R^2 = 0.83$, $p = 2.2e^{-16}$)

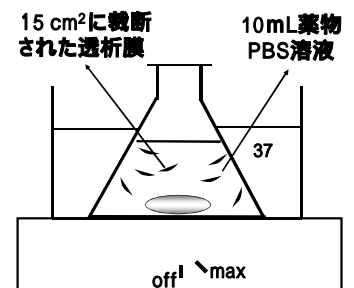


Fig 1. *In vitro*簡易水系吸着実験法

血液透析による除去率(%) =

$-17.32 \cdot \log MW \text{ (Da)} - 0.39 \cdot \text{PBR} \text{ (\%)} + 0.06 \cdot \text{fe} \text{ (\%)} / \text{Vd} \text{ (L/kg)} + 83.34$

(5) Test data を用いてバリデーションを行った。Shapiro Wilk 検定の結果、test data も非正規分布であったため、予測式より算出した予測値と IF の報告値について Spearman の順位相関係数の検定を行った結果、有意な正相関 ($R = 0.93, p = 1.79e-6$) を示した。また、ME、MAE、RMSE はそれぞれ-3.34 (95%CI: -10.03, 3.35)、9.59、16.48 であった。

<引用文献>

Inagaki O, Nishian Y, Iwaki R, Nakagawa K, Takamitsu Y, Fujita Y. Adsorption of nafamostat mesilate by hemodialysis membranes. *Artif Organs* 1992;16:553-558.

Gwilt PR, Perrier D. Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. *Clin Pharmacol Ther.* 1978 Aug;24(2):154-61.

Regårdh CG. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. IV. Renal excretion. *J Clin Hosp Pharm.* 1985 Dec;10(4):337-49.

平田純生, 和泉 智, 古久保拓, 太田美由希, 藤田みのり, 山川智之:血液透析による薬物除去率に影響する要因. *透析会誌* 37: 1893-1900, 2004.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Urata M, Narita Y, Fukunaga M, Kadowaki D, Hirata S	4. 巻 22
2. 論文標題 A simple formula for predicting drug removal rates during hemodialysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Apher Dial	6. 最初と最後の頁 485-493
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森 優, 福永雅樹, 成田勇樹, 小谷俊介, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 AN69ST膜による薬物吸着除去に対する薬物疎水性の影響.
3. 学会等名 第1回熊本腎フロンティアコンソーシアム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 優, 福永雅樹, 成田勇樹, 小谷俊介, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 AN69ST膜の薬物吸着能に対する薬物疎水性の影響.
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 優, 福永雅樹, 成田勇樹, 小谷俊介, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 薬物疎水性が血液透析膜AN69STへの薬物吸着性に及ぼす影響の評価.
3. 学会等名 第12回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田純生
2. 発表標題 透析膜への薬物吸着について考える
3. 学会等名 第51回熊本腎と薬剤研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦田元樹, 成田勇樹, 平田純生
2. 発表標題 血液透析による薬物除去率に影響する因子の検討.
3. 学会等名 第3回日本医薬品安全性学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦田元樹, 成田勇樹, 平田純生
2. 発表標題 血液透析による薬物除去率の予測.
3. 学会等名 第11回日本腎臓病薬物療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平田純生
2. 発表標題 血液浄化法における薬物除去特性
3. 学会等名 第35回日本TDM学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田純生
2. 発表標題 保存期, CKD, PD, HD, CHDFで薬物療法に差があるのか
3. 学会等名 第7回日本腹膜透析医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上鞠奈, 成田勇樹, 浦田元樹, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 血液透析による薬物除去率の予測式の構築
3. 学会等名 第64回日本透析医学会集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上鞠奈, 成田勇樹, 浦田元樹, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 薬物動態及び物性パラメータを用いた透析除去率予測についての検討
3. 学会等名 第13回日本腎臓病薬物療法学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 平田 純生, 竹内 裕紀, 古久保 拓, 大野 能之, 山本 武人	4. 発行年 2020年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 912
3. 書名 腎不全と薬の使い方Q&A 第2版	

1. 著者名 平田 純生、古久保 拓	4. 発行年 2017年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 1124
3. 書名 透析患者への投薬ガイドブック 改訂3版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>熊本大学薬学部臨床薬理学分野 実績 http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/clpharm/achievements/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	福永 雅樹 (FUKUNAGA Masaki)		
研究協力者	浦田 元樹 (URATA Motoki)		
研究協力者	森 優 (MORI Masaru)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	弘 知子 (HIRO Tomoko)		
研究協力者	村上 鞠奈 (MURAKAMI Marina)		
連携研究者	成田 勇樹 (NARITA Yuki) (40614665)	熊本大学・薬学部・助手 (17401)	