

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14951

研究課題名（和文）小児・新生児における抗MRSA薬の個別化投与法の確立

研究課題名（英文）Optimal dosing strategy for anti-MRSA agents in neonates and children

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） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬であるテイコプラニンに着目し、小児・新生児における母集団薬物動態モデルならびに生理学的薬物動態モデルを構築した。また、目標血中濃度達成のための投与ノモグラムを作成し、その有用性について評価した。薬物動態解析により、血中濃度に影響する因子として、体重、妊娠週数、腎機能、血清アルブミン値が同定された。また、シミュレーション解析により、添付文書用量から増減が必要な患者群を特定することができた。得られた研究成果は、成長・発達過程を考慮した個別化投与設計の推進、ならびに小児・新生児における投与設計の標準化につながると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで医薬品開発で利用されてきたファーマコメトリクスを小児・新生児領域における臨床ファーマコメトリクスとして新たに活用したことを特徴としている。得られた研究成果は、小児・新生児におけるテイコプラニンの個別化投与ならびに投与設計の標準化につながり、血中濃度の測定が困難な施設においても利用可能となることが期待される。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療向上、有害反応の回避という側面からも、意義深い研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a teicoplanin population pharmacokinetic model and a physiologically-based pharmacokinetic model in children and neonates. We also proposed new optimal dosing regimens for teicoplanin and evaluated the application in clinical setting. Body weight, postmenstrual age, renal function, and serum albumin were implemented as substantial covariates for teicoplanin clearance. In addition, the simulation analysis identified neonates and children who required dose adjustment from the standard doses. These results may lead to provide optimized teicoplanin doses, as well as the standardization of dosing for children and neonates.

研究分野：医療薬学

キーワード：小児・新生児 抗MRSA薬 治療薬物モニタリング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、抗菌薬治療薬物モニタリング (TDM) ガイドラインの発刊により、成人における抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬の投与設計は標準化され、多くの施設において抗 MRSA 薬の適正使用が推進したと考えられる。しかしながら、小児・新生児における抗 MRSA 薬の投与法は十分に確立されていないため、抗 MRSA 薬の投与設計は標準化されておらず、各施設で投与設計に難渋しているのが現状である。

小児・新生児における薬物動態/薬力学 (PK/PD) は、形態的な成熟過程を示す成長と機能的な成熟過程を示す発達が関与しているが、これらを考慮した薬用量は多くの薬剤で定められていない。したがって、小児・新生児における抗 MRSA 薬の適正使用を推進するためには、成長・発達過程を考慮した個別化投与方法の確立、ならびに投与設計の標準化が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究は、小児・新生児において頻用されている抗 MRSA 薬 (テイコプラニン) に着目し、成長・発達過程を考慮した個別化投与方法を確立することを目的とした。すなわち、既存の小児・新生児の血中濃度データを集約し、成長・発達過程を考慮した母集団 PK モデルを構築すること、シミュレーション解析により投与ノモグラムを作成し、その有用性について検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) テイコプラニン母集団 PK モデルの構築、投与ノモグラムの作成

九州大学病院にてテイコプラニンが投与された小児・新生児 214 例 (早産児 31 例、新生児 17 例、乳児 76 例、2-6 歳 45 例、6-17 歳 45 例) を抽出し、399 検体の血中濃度データを含む患児情報を用いて母集団 PK モデルを構築した。小児・新生児の成長および発達に伴うクリアランスの変化は、0.75 乗でアロメトリー換算した体重、ならびに年齢 (妊娠週数: PMA) によるシグモイド関数を用いてそれぞれ記述した。なお、解析プログラムには、Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) ver. 7.2 を用いた。

構築した母集団 PK モデルを基にシミュレーション解析を行い、標準投与量からの増減が必要な患者集団を特定するとともに、各年齢における目標血中濃度達成のための推奨投与ノモグラムを作成した。

#### (2) 小児・新生児における生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの構築

PBPK 解析ソフトである Simcyp Pediatric simulator ver. 19 を用いて、テイコプラニン成人 PBPK モデルを基に体格、臓器サイズ、血清アルブミン値および糸球体濾過量 (GFR) の年齢による変化を考慮した小児・新生児 PBPK モデルを構築した。

構築した PBPK モデルを用いて、小児・新生児のテイコプラニークリアランス (CL) を年齢毎に予測し、母集団 PK モデルによる予測値と比較した。

#### (3) テイコプラニン投与ノモグラムの有用性評価

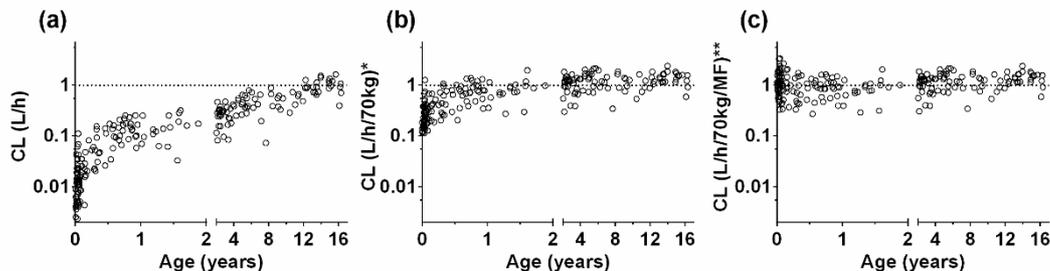
母集団 PK モデルの構築で対象とした患者とは異なる小児患者 86 例 (2-17 歳) を抽出し、テイコプラニン血中濃度実測値を用いて、これまでに構築した投与ノモグラムの有用性を評価した。母集団薬物動態モデルを用いて患者個別の PK パラメータを推定し、年齢および腎機能別に設定した推奨投与量における予測トラフ値と実測値と比較した。

#### 4. 研究成果

##### (1) テイコプラニン母集団 PK モデルの構築、投与ノモグラムの作成

###### 小児・新生児母集団 PK モデルの構築

0.75 乗でアロメトリー換算した体重 (WT) ならびに妊娠週数 (PMA) によるシグモイド関数で記述した理論的 PK モデルは、小児・新生児の成長および発達に伴うテイコプラニン CL の変化を適切に捉えていた (図 1)。また、テイコプラニン CL に影響する因子として、体重、妊娠週数に加え、腎機能、血清アルブミン値 (妊娠週数 48 週未満の場合) が同定された。



$$*CL (L/h/70kg) = CL (L/h) / (WT/70)^{0.75}$$

$$**CL (L/h/70kg/MF) = CL (L/h) / (WT/70)^{0.75} / (PMA^{3.4}/47.7^{3.4} + PMA^{3.4})$$

図 1. 成長および発達に伴うテイコプラニン CL の変化

(a) テイコプラニン CL (L/h)、(b) 体重で補正したテイコプラニン CL (L/h/70kg)、  
(c) 体重ならびに maturation factor (MF) で補正したテイコプラニン CL (L/h/70kg/MF)

###### シミュレーション解析による投与ノモグラムの作成

標準量 (添付文書用量) でのシミュレーション解析の結果、早産児 (PMA <36 週) ならびに腎機能不良の小児 (2-16 歳、eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) では、30%以上の患児が目標濃度より高値になること、初期投与量の減量により目標濃度達成度が 15%以上改善することが示された。一方、腎機能が正常な新生児 (PMA 40-44 週) および幼児 (2-5 歳) では、50%以上の患児が目標濃度より低値になること、初期投与量の増量により目標濃度達成度が 15%以上改善することが明らかとなった (図 2)。

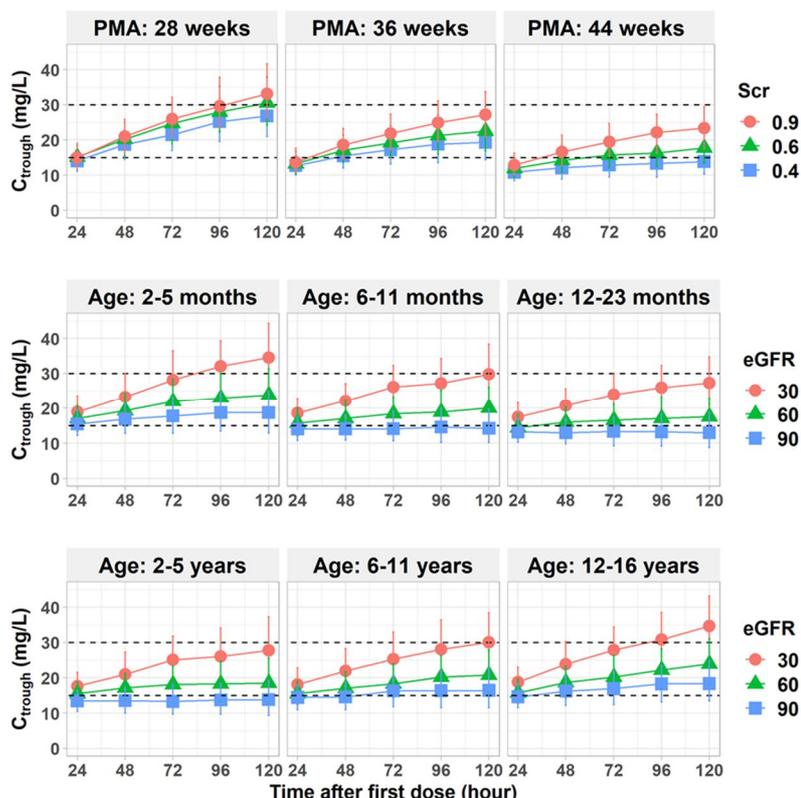


図 2. 各年齢、腎機能におけるテイコプラニン標準投与量後の予測トラフ値

### (2) 小児・新生児における生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの評価

テイコプラニン小児・新生児 PBPK モデルを用いて、テイコプラニン CL を年齢毎に予測し、母集団 PK モデルによる予測値と比較した。その結果、PBPK モデルにより予測された CL は、母集団 PK 解析で観察された年齢依存的な CL の増加を捉えていた。すなわち、実データに基づいて推定されたテイコプラニン CL の分布は、成長・発達に伴う生理学的変化により説明されることが示された (図 3)。

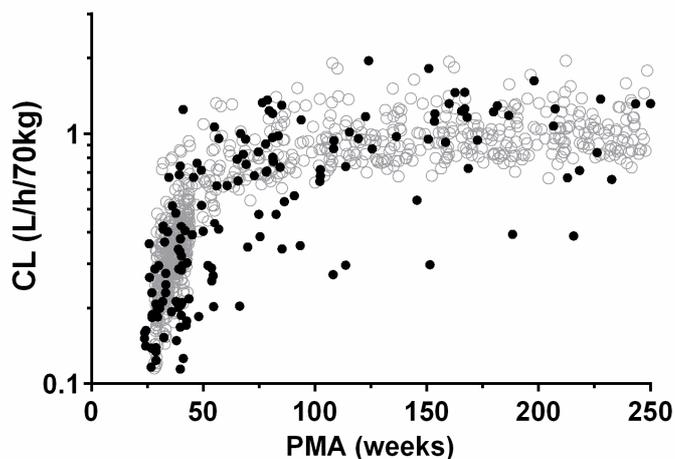


図 3. PBPK モデルによる予測 CL (○) と母集団 PK モデルによる予測 CL (●) の比較

### (3) テイコプラニン投与ノモグラムの有用性評価

日常診療で得られた小児患者 86 例 (2-17 歳) のテイコプラニン血中濃度実測値を用いて、これまでに構築した投与ノモグラムの有用性を評価した。母集団 PK モデルより患者個別の PK パラメータを推定し、年齢および腎機能別に設定した推奨投与量における予測トラフ値 (投与 4 日目) を算出した。

全患者群における目標血中濃度域 (15-30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の予測達成率は 62% (53/86) であり、特に eGFR 150 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満群における予測達成率は 75% (41/55) と高値を示した。一方、eGFR 150 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上群における予測達成率は 39% (12/31) と低値であり、同患者群ではさらなる高用量負荷投与が必要である可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada Takaaki, Zhang Mengyu, Masuda Satohiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Significance of Ethnic Factors in Immunosuppressive Therapy Management After Organ Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 369 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000748	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 -
1. 著者名 Belabbas Tassadit, Yamada Takaaki, Tsuchiya Yuichi, Suetsugu Kimitaka, Egashira Nobuaki, Ieiri Ichiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Development and Full Validation of a Bioanalytical Method for Quantifying Letermovir in Human Plasma Using Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 646 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00142	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 -
1. 著者名 Emoto Chie, Johnson Trevor N., Yamada Takaaki, Yamazaki Hiroshi, Fukuda Tsuyoshi	4. 巻 77
2. 論文標題 Teicoplanin physiologically based pharmacokinetic modeling offers a quantitative assessment of a theoretical influence of serum albumin and renal function on its disposition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-021-03098-w	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 -
1. 著者名 Yamada Takaaki, Emoto Chie, Fukuda Tsuyoshi, Motomura Yoshitomo, Inoue Hirotsuke, Ohga Shouichi, Ieiri Ichiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Optimal Teicoplanin Dosing Regimen in Neonates and Children Developed by Leveraging Real-World Clinical Information	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 404 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000930	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 -

1. 著者名 Yamada Takaaki, Soda Midori, Nishida Ruriko, Miyake Noriko, Maeshiro Yasutaka, Oida Yasuhisa, Yamashita Yuji, Egashira Nobuaki, Shimono Nobuyuki, Kitaichi Kiyoyuki, Ieiri Ichiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Simplified daptomycin dosing regimen for adult patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections based on population pharmacokinetic analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100444	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田孝明
2. 発表標題 小児臨床薬理学入門 -臨床薬理学に基づいた小児薬用量の考え方-
3. 学会等名 第17回日本血管腫血管奇形学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田孝明、家入一郎
2. 発表標題 実臨床データを用いた数理モデル研究の現状と今後の展望
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会 学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田孝明
2. 発表標題 ダプトマイシンのPK/PDとTDM
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田 孝明, 江本 千恵, 福田 剛史, 増田 智先
2. 発表標題 成長・発達を考慮したバンコマイシン体内動態の理論的解釈：小児・新生児におけるバンコマイシン母集団薬物動態モデルの文献レビュー
3. 学会等名 第36日本TDM学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 孝明, 山下 佑二, 西田 留梨子, 三宅 典子, 下野 信行, 戸石 七海, 佐野 空, 池原 亜佳り, 曾田 翠, 北市 清幸, 増田 智先
2. 発表標題 母集団薬物動態モデルを用いたダプトマイシン至適投与法の検討
3. 学会等名 第36日本TDM学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 孝明
2. 発表標題 小児ファーマコメトリクスを臨床で(新生児・乳幼児を中心に)
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田孝明、福田剛史、江本千恵、水野知行、増田智先
2. 発表標題 小児・新生児におけるテイコプラニン標準投与量の有用性評価ならびに至適投与法の検討
3. 学会等名 第45回日本小児臨床薬理学会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田孝明、増田智先
2. 発表標題 小児・新生児における抗MRSA薬の体内動態解析
3. 学会等名 日本TDM学会・第55回TDMセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takaaki Yamada, Tsuyoshi Fukuda, Satohiro Masuda
2. 発表標題 Population pharmacokinetics of teicoplanin in neonates and children
3. 学会等名 Pharmacometrics Japan Conference 2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関