

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号： 1 4 2 0 2

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2020 ~ 2020

課題番号： 2 0 H 0 1 0 5 7

研究課題名 PKおよびPGxに基づくスルファメトキサゾール・トリメトプリムの個別投与指針の構築

研究代表者

小出 博義 (Koide, Hiroyoshi)

滋賀医科大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：スルファメトキサゾールおよびトリメトプリムの合剤（ST合剤）は、ニューモシスチス肺炎（PCP）発症抑制の第一選択薬であるが、副作用を高頻度に生じ、約30%の患者では標準投与量での投与継続が困難となる。本研究では、薬物血中濃度モニタリングおよびファーマコゲノミクス検査に基づくST合剤の個別化投与指針の構築を目指す。臨床試験の実施に先駆け、スルファメトキサゾール、その代謝物およびトリメトプリムの高速液体クロマトグラフ法による血中濃度測定法の確立を行った。当初の予定より、現在の到達度は遅れているものの、令和3年度では本研究に係る倫理審査の申請を行い、前向きな観察研究の実施を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニューモシスチス肺炎（PCP）は、ステロイドや免疫抑制剤等による免疫抑制状態下に発症する日和見感染症であり、致命的な転帰を辿ることもある。スルファメトキサゾール（SMX）およびトリメトプリム（TMP）の合剤（ST合剤）は、PCP発症抑制のキードラッグであるが、30%の症例で骨髄抑制や肝機能障害などの副作用発現により減量・中止を余儀なくされる。本研究では、PCP予防のためにST合剤が投与された患者を対象とし、薬物血中濃度測定およびファーマコゲノミクス解析を実施し、副作用リスク因子の同定並びに副作用回避モデルの開発を行い、PCP予防におけるST合剤の個別化投与指針の構築を目指す。

研究分野： 医療薬学

キーワード： スルファメトキサゾール トリメトプリム 薬物血中濃度

1. 研究の目的

スルファメトキサゾール (SMX) およびトリメトプリム (TMP) の合剤 (ST 合剤) は、ニューモシスチス肺炎 (PCP) 発症抑制の第一選択薬であるが、標準的な予防投与量 (1 日 1~2 錠) では、皮疹、胃腸障害、高カリウム血症、骨髄抑制、肝機能障害および腎機能障害といった副作用を高頻度に生じ、30~40% の患者では標準投与量での投与継続が困難となる。本研究では、ST 合剤の血中濃度と副作用との関連、薬物動態関連タンパク質の遺伝子多型と副作用との関連をそれぞれ評価し、最終的には薬物血中濃度モニタリングおよびファーマコゲノミクス検査に基づく ST 合剤の個別化投与指針の構築を目指す。

2. 研究成果

【方法】 臨床試験の実施に向けて、まず、SMX、N4-SMX および TPM の高速液体クロマトグラフ法による血中濃度測定法の確立を行った。血漿はアセトニトリルを用いた除タンパク処理を行った。測定は、過塩素酸ナトリウムを含むりん酸緩衝液とアセトニトリル/メタノール混合溶液を用いたグラジエント溶出法により、SMX、N4-SMX、TMP および血漿由来の夾雑成分とのピーク分離を行い、吸光光度検出器により定量を行った。

【結果】 SMX、N4-SMX、TMP の標準試料混合溶液 (SMX : 0.620 ~ 79.4 $\mu\text{g/mL}$; N4-SMX : 0.124 ~ 15.9 $\mu\text{g/mL}$; TMP : 0.0124 ~ 1.58 $\mu\text{g/mL}$) を分析し、いずれの成分においても検量線は良好な直線性 (r^2 0.9999) を示した。また、添加回収実験では、いずれの成分においても回収率は 90% 以上であった。したがって、SMX、N4-SMX および TPM の血中濃度測定法は確立できた。当初の予定より、現在の到達度は遅れているものの、令和 3 年度では本研究に係る倫理審査の申請を行い、前向き観察研究の実施を予定している。

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 0件／うちオープンアクセス 0件）

1．著者名 Katsube Yurie, Tsujimoto Masayuki, Koide Hiroyoshi, Hira Daiki, Ikeda Yoshito, Minegaki Tetsuya, Morita Shin-ya, Terada Tomohiro, Nishiguchi Kohshi	4．巻 49
2．論文標題 In Vitro Evidence of Potential Interactions between CYP2C8 and Candesartan Acyl-β-D-glucuronide in the Liver	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6．最初と最後の頁 289～297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/dmd.120.000126	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1．発表者名 小出博義、野田哲史、吉田哲史、藤本徳毅、寺田智祐
2．発表標題 ニボルマブ投与後のソラフェニブ使用により重篤な皮膚障害を呈した2症例
3．学会等名 第42回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4．発表年 2021年

1．発表者名 平大樹、末永佳奈、小出博義、上島智、奥田知将、山口将史、森田真也、岡本浩一、岡野友信、中野恭幸、寺田智祐、角本幹夫
2．発表標題 吸入剤充填時の不適切な保持角度により薬物の肺内送達量は顕著に減少する
3．学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4．発表年 2020年

1．発表者名 小出博義、野田哲史、奥貫裕美、中多祐介、大脇成広、清水猛史、寺田智祐
2．発表標題 シスプラチン併用放射線療法による腎障害のリスク因子解析
3．学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4．発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1．著者名 小出 博義、寺田 智祐	4．発行年 2020年
2．出版社 南山堂	5．総ページ数 21
3．書名 薬局71巻13号、がん×肝障害	

1．著者名 小出 博義、寺田 智祐	4．発行年 2020年
2．出版社 南山堂	5．総ページ数 7
3．書名 薬局71巻7号、抗がん薬による腎機能障害の予防・対応策	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------