

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月7日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590595

研究課題名（和文） 抗真菌薬の標的部PK-PD-PG（ファーマコゲノミクス）による至適投与法の確立

研究課題名（英文） Optimization of antifungal regimens based on site-specific pharmacokinetics-pharmacodynamics-pharmacogenomics

研究代表者

猪川 和朗（IKAWA KAZURO）

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40363048

研究成果の概要（和文）：

本研究では、アゾール系抗真菌薬およびカンディン系抗真菌薬について、簡便で迅速な薬物濃度測定系を確立することができた。感染症患者の体液組織・血液サンプルを測定して得た薬物濃度データをPK解析し、PGデータ（P450の野生型、ヘテロ変異型またはホモ変異型）を共変量として組み込んで、PKとPDの関係を解析することができた。そして、これらを統合したモデリングを行い、シミュレーションにより至適投与法を検討することができた。また、患者特性や原因菌感受性などの情報から、至適投与法を設計可能なソフトウェアの技術を開発することもできた。

研究成果の概要（英文）：

The present research established simple and rapid systems to determine drug concentrations for azole and candidin antifungals. The research performed pharmacokinetic analyses of drug concentration data, which were obtained by measuring concentrations in plasma and biological fluids, at the target sites, of patients. Then, the research examined the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics by incorporating pharmacogenomic data (wild type, mutant heterozygous or homozygous mutant of P450) as covariates. By Monte Carlo simulation with this modeling, the research investigated the optimal antifungal regimens. Also, the research developed software technology that healthcare professionals can design the optimal antifungal regimens based on information about the patient and causative bacteria.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：臨床薬理学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：臨床，感染症，薬物動態，薬力学

## 1. 研究開始当初の背景

抗微生物薬療法の適正化は、医療現場および感染症患者の多い高齢社会から切望されている。なかでも真菌感染症に対する薬物療法は特に難しい。真菌が感染臓器組織の奥深くまで入り込み、ときに嚢胞を形成しているため、画一的な用量では薬物が感染臓器組織に到達せず、感染部位で十分な薬物濃度が得られない場合があるからである。一方で、多くの抗真菌薬は強い毒性を有するため、単純に高用量を投与することは不適切であるというジレンマが存在し、用量の調整が困難である。

抗微生物薬は、薬物濃度と薬理効果との間に一定の関係があることが *in vitro*, *in vivo* で示されたため、薬物療法を適正化する切り札として、薬物動態 (pharmacokinetics: PK) と薬力学 (pharmacodynamics: PD) を統合した PK-PD 研究に発展した。しかし近年行われてきたヒトでの PK-PD 研究は、ほとんどが抗菌薬についてであり、抗真菌薬は取り残されてきた。そのうえ、従来の PK-PD 研究は、健康成人 (第 I 相試験) での血中薬物濃度データのみに基づく解析が主であり、感染患者で、かつ、薬理効果が最も相関する標的部位濃度データでの PK-PD 解析は行われていない。とりわけ、臓器組織の奥深くまで入り込む真菌に対しては、感染部位での PK-PD 研究は、必要性がより高いにもかかわらず、抗真菌薬ではほとんど行われていない。

抗菌薬は一般に水溶性が高く、主に腎臓で排泄される。これに対し、抗真菌薬は脂溶性がより高いため、主に肝臓で代謝される。このため、抗真菌薬の体内動態は肝代謝酵素活性に影響を受けることになる。一方、薬物代謝酵素には、肝機能以外の大きな個体差が認められ、この個体差に遺伝子多型が関与することが明らかとなっている。したがって、抗真菌薬の標的部位での動態を把握し、予測するためには、ゲノム情報に基づいた薬理学 (pharmacogenomics: PG) を考慮することが不可欠である。しかし、薬物間相互作用に関するいくつかの代謝研究を除いて、薬物療法の至適化に向けた抗真菌薬のファーマコゲノミクスはほとんど研究されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、用量調整の難しさが、特に治療上の問題点となっている抗真菌薬療法に関して、PK-PD-PG を統合した新しいアプローチを、作用標的の部位となる組織体液に適用することにより、治療効果を最大化する個別的で至適な投与法の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

最初に、各種の抗真菌薬の感染組織体液中および血中薬物濃度、ならびに患者のゲノム情報および治療データを収集する。次に、PK-PD-PG 解析により、三者の関係を統合してモデル化する。最後に、構築したモデル式に基づいた個別的で至適な投与法を設計し、その妥当性をプロスペクティブに検証する。

## 4. 研究成果

<体液組織・血液サンプルの採取システムの構築>

研究協力施設において、病院全体の協力連携を進め、体液組織および末梢静脈血を採取するシステムを整備した。各施設での臨床研究倫理委員会等の承認を得て、患者の同意を得た後に、サンプルを取得した。

<抗真菌薬の体液組織中・血中薬物濃度測定システムの構築>

アゾール系抗真菌薬およびキャンディン系抗真菌薬について、簡便で臨床应用到した体液組織の前処理・定量方法を改良したうえで、サンプルを測定した。

<PG および PD データの収集>

各患者で、薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) の一塩基変異多型 (野生型, ヘテロ変異型またはホモ変異型) に関する情報を収集した。また、患者基本診療情報に加え、抗真菌薬療法に対する薬物反応データとして有効性および安全性データ、さらには原因真菌に関する情報を収集した。

<モデリングおよびシミュレーション>

抗真菌薬の体液組織中・血中薬物濃度データを PK 解析し、PG データを共変量として組み込んで、PK と PD との関係を解析した。これらの結果を統合したモデリングを行ったうえで、このモデルを用いたモンテカルロシミュレーションにより、個別的で至適な投与法を検討した。

アゾール系抗真菌薬 voriconazole では、投与量と血中トラフ薬物濃度の関係について、非線形 PK を想定した母集団 NONMEM 解析を行った。その結果、CYP2C19 の野生型患者 10 例と非野生型患者 19 例 (ヘテロ変異型またはホモ変異型) では、各遺伝子型で有意に異なるミカエリス-メンテン式が示された。トラフ薬物濃度と肝機能障害 (発現率 34.5%, 全例が治療中止または投与量減量) との関係について、ロジスティック回帰分析を行った結果、トラフ薬物濃度と肝機能障害には有意な回帰式が示され、トラフ薬物濃度 4 mg/L での肝機能障害発現率は 25% と推定された。得られた PG-PK 関係式と PK-PD 関係式を統合化して母集団モデルを構築し、voriconazole 治療を妨げる肝機能障害を回

避して有効性を確保するための目標トラフ薬物濃度域を 2-4 mg/L に設定した。その結果、CYP2C19 の野生型患者に対して 7.2-8.9 mg/kg/day が、非野生型患者に対しては 4.4-6.5 mg/kg/day が、遺伝子型別の投与量としてそれぞれ推奨された。

<至適投与法設計ソフトウェアの開発>

上記と並行して、患者の特性、原因菌の種類および薬剤感受性などの情報から、当該患者に至適な投与法を設計できるソフトウェアの構築技術について検討した。その結果、メロペネムおよびドリペネムに関して至適投与法設計ソフトウェアを作成することができた。感染症患者に対してプロスペクティブに臨床適用することは実践可能であり、医療現場からのフィードバックを得ることができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 玉木宏樹, 神田響, 磯部威, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. メロペネム PK-PD ソフトウェアを用いた個別的適正投与設計. TDM 研究 [査読有] 29: 53-60, 2012.
2. Shigemi A, Matsumoto K, Ikawa K, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K. Safety analysis of liposomal amphotericin B in adult patients: anaemia, thrombocytopenia, nephrotoxicity, hepatotoxicity and hypokalaemia. Int. J. Antimicrob. Agents [査読有] 38: 417-420, 2011.
3. 猪川和朗. 母集団 PGx-PK-PD 解析による抗真菌薬の個別的至適投与. 臨床薬理 [査読無] 42: 129S-129S, 2011.
4. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K, Taniwaki M. Assessment of micafungin regimens by pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis: a dosing strategy for *Aspergillus* infections. J. Antimicrob. Chemother. [査読有] 64: 840-844, 2009.
5. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. Int. J. Antimicrob. Agents [査読有] 34: 91-94, 2009.

[学会発表] (計6件)

1. 松元一明, 茂見茜里, 猪川和朗, 森川則文, 屋地慶子, 下堂蘭権洋, 武田泰生, 山田勝士. アムホテリシン B リボソーム製剤による血液毒性の評価—投与量依存的に発現する貧血と血小板減少症—. 第 59 回日本化学療法学会総会 (札幌), 2011 年 6 月 24 日.
2. 西村信弘, 石原慎之, 狩野英美, 磯部威, 猪川和朗, 森川則文. PK-PD ソフトウェアを用いた doripenem の個別的至適投与の取り組み. 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会 (奈良), 2011 年 11 月 24 日.
3. 今井友香梨, 猪川和朗, 菅麻弓美, 小澄俊博, 坪島愛, 池田佳代, 森川則文, 森生美和, 堀川俊二, 金沢敏勝. アムホテリシン B およびバンコマイシン含有骨セメントから血中への薬物放出動態: 症例検討. 第 27 回日本 TDM 学会学術大会 (札幌), 2010 年 6 月 26 日.
4. 門川千夏, 猪川和朗, 野村憲一, 池田佳代, 森川則文, 谷脇雅史. カンジダ感染症およびアスペルギルス感染症に対するミカファンギン投与法の PK-PD 評価. 第 27 回日本 TDM 学会学術大会 (札幌), 2010 年 6 月 27 日.
5. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K, Taniwaki M. Considerations of micafungin regimen for *Candida* and *Aspergillus* infections based on pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco, USA), 2009 年 9 月 13 日.
6. Matsumoto K, Kondo T, Kanazawa N, Yokoyama Y, Fukamizu T, Takeda Y, Mukai M, Arimura H, Nakazaki M, Ikawa K, Morikawa N, Tei C, Yamada K. Dexamethasone reduced voriconazole plasma level in a patient who carries CYP2C19 mutant. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 (Fukuoka, Japan), 2009 年 10 月 16 日.

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

猪川 和朗 (IKAWA KAZURO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40363048

(2)研究分担者

森川 則文 (MORIKAWA NORIFUMI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30346481

池田 佳代 (IKEDA KAYO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30379911

(3)連携研究者

なし