

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15302

研究課題名（和文）薬物代謝バイオマーカーによる小児薬物療法の適正化を目指したファーマコメトリクス

研究課題名（英文）Pharmacometrics for the optimization of pediatric pharmacotherapy using biomarkers of drug metabolism

研究代表者

横山 雄太（Yokoyama, Yuta）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・専任講師

研究者番号：70725796

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：新生児から小児期にかけて薬物代謝酵素活性は増加し、遺伝子多型解析では代謝能の判断が難しいため、適正治療法の構築に向けて、ポリコナゾール（VRCZ）およびタクロリムス（TAC）の血中濃度（未変化体および代謝物濃度）および薬物代謝との関係性に着目した。小児においてVRCZの代謝能評価を用いた投与量設計が有用である可能性が示唆され、代謝能が高い場合には添付文書の記載より多くの投与量が必要であることが明らかとなった。小児肝移植後の小児における母集団薬物動態モデルの構築により、TAC曝露量を明らかにし、術後早期の血中濃度時間曲線下面積の個体内変動幅が拒絶反応発症に影響している事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児薬物療法の適正化においては、小児の成長過程を加味した生理機能の個人差に基づき、薬物治療の個別最適化の構築をすることが重要である。成長、発達の過程により、多くの因子により個体内、個体間変動の大きい小児におけるVRCZおよびその代謝物濃度による代謝能評価を活用した投与量設計の検討によりVRCZの代謝において、遺伝子多型解析のみでなくVRCZ/VNOは個別投与設計における新たな指標になることが期待される。また、肝移植後の小児における母集団薬物動態モデル構築により、TAC曝露量を予測することが可能となり、曝露量の個体内変動幅の確認により、移植後早期の拒絶反応発症の予測に繋がる事が期待される。

研究成果の概要（英文）：The activity of drug-metabolizing enzymes increases from the neonatal period to childhood, and it is difficult to determine metabolic capacity using genetic polymorphism analysis. Therefore, we focused on the relationship between the blood concentrations (unchanged and metabolite concentrations) of voriconazole (VRCZ) and tacrolimus (TAC) and drug metabolism to optimize therapeutic regimens.

It was suggested that dose adjustments using metabolic capacity assessment of VRCZ may be useful in pediatric patients and that higher doses are required when the metabolic capacity is higher than that described in the package insert.

Population pharmacokinetic model of TAC was developed in children after liver transplantation, and it was suggested that intra-individual variability of area under the curve in the early postoperative period affected the onset of rejection.

研究分野：医療薬学

キーワード：ポリコナゾール タクロリムス 薬物代謝バイオマーカー PK/PD 代謝物濃度 拒絶反応 至適血中濃度

## 1. 研究開始当初の背景

吸収・分布・代謝・排泄の各過程で腎臓や肝臓などの臓器機能の変化が臨床薬物動態学(PK)を変動させる。重要な薬物代謝酵素の1つであるチトクロム P450 (CYP) 酵素活性は新生児から小児期に増大するが、発現速度は分子種により大きく異なり、個人差があると考えられる。小児の肝実質における CYP の薬物代謝酵素活性は、新生児から小児期にかけて増加し、遺伝子多型解析では代謝能の判断が難しいため、適正治療法の構築に向けてポリコナゾール(VRCZ)およびタクロリムス(TAC)の血中濃度(未変化体および代謝物濃度)および薬物代謝との関係性に着目し、下記の2テーマについて実施した。

### (1)小児におけるポリコナゾールおよびその代謝物濃度による代謝能評価を活用した投与量設計の検討

VRCZは血中濃度モニタリング(TDM)が推奨されているアスペルギルス属、カンジダ属などの真菌に効果を持つ広域アゾール系抗真菌薬である。VRCZは主にCYP2C19によりN-オキシド体であるVNOへと代謝されるが、日本人ではCYP2C19のPM(poor metabolizer)が約15-24%存在すると言われている。CYP2C19のPMでは薬物代謝能が低く、トラフ値( $C_{min}$ )や血中濃度時間曲線下面積(AUC)が高い傾向にあることが報告されているが、VRCZの曝露量は薬物相互作用や疾患、代謝変動など様々な因子により複雑化されるため、遺伝子多型解析に基づく投与量設計は推奨されない。そこで近年、成人ではVRCZ/VNO比から個人の代謝能を予測する試みが行われている。小児においてもVNO血中濃度を活用した検討は行われているが、VRCZ/VNO比が投与量設計に応用された検討はない。

### (2)小児肝移植後のタクロリムスの曝露量が拒絶反応発症に及ぼす影響の検討

免疫抑制薬のTACは小児肝移植後に投与が開始され、TDMが推奨されている。TACはCYP3A4および3A5により代謝され、CYP3A5において、日本人の50%がPMであり、小児患者における体内薬物動態に影響する。TACのトラフ値の個体内変動が拒絶反応発症やグラフトロスのリスクに関連していることが数多く報告されている。移植後において、Graft to Recipient Weight Ratioや移植後経過日数、臨床検査値の値によってTACの血中濃度/投与量(C/D)は変動することが知られている。よって、トラフ値のみでは適切に曝露量を評価できず、拒絶反応の予測ができないことが考えられる。特に小児においては、TACの代謝酵素であるCYPの活性が発達過程にあり、肝移植後では、術後経過によるTAC代謝能は変動しやすいと考えられる。AUCが最も臨床効果と関連する薬物動態パラメーターであると考えられているがAUCの測定は困難なため、代替指標として $C_{min}$ のモニタリングが推奨されている。したがって、曝露量の指標としてAUCを算出し、その変動と移植後早期の拒絶反応との関連性を研究することは有用であると考えられる。これまで小児肝移植後のTACにおいて、母集団薬物動態(PPK)解析は複数行われていることが報告されている。しかしながら、構築したモデルからAUCを算出し、拒絶反応との関連を検討した研究は行われていない。

## 2. 研究の目的

(1)小児におけるVRCZの投与量および代謝能(VRCZ/VNO比)の評価に基づいた投与量設計への応用可能性について検討することを目的とした。

(2)小児肝移植後におけるTAC濃度のPPK解析を実施し、移植後早期のAUC変動と、拒絶反応発症との関係を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1)国立成育医療研究センターでVRCZを投与された小児患者のカルテ情報及び残余血清を収集した。血中濃度測定は、液-液抽出後にHPLCを用いてVRCZとVNOの同時測定を行った。本研究は国立成育医療研究センターの研究倫理委員会(承認番号:2137)の承認を得て実施した。

(2)国立成育医療研究センターにて肝臓移植を受け、TACを投与された小児患者のカルテから血中濃度や臨床情報を収集した。TAC投与前のトラフ濃度を用いたPPK解析により各患者のクリアランス(CL)を推定し、AUCを算出した。本研究は国立成育医療研究センターおよび慶應義塾大学薬学部の研究倫理委員会(承認番号:2021-224、220128-1)の承認を得て実施した。

## 4. 研究成果

(1)年齢中央値(範囲)が3(0-5)歳である12例のトラフ濃度(n=196)(図1)を対象とした。至適血中濃度範囲(1-4  $\mu\text{g/mL}$ )におけるVRCZ/VNO比の中央値(範囲)は、経口投与(ドライシロップ)の9 mg/kg未満(5.9-8.1 mg/kg)では0.87(0.43-2.3)、9 mg/kg以上(11.6-14.4 mg/kg)では0.28(0.19-0.50)であり、9 mg/kg以上の群で有意に低かった( $p < 0.001$ )。静脈内

投与においても 8 mg/kg 未満 (5.3-5.5 mg/kg) では 2.1 (1.6-2.8) 8 mg/kg 以上 (8.1-13.3) では 0.36 (0.16-1.2) であり、8 mg/kg 以上の群で有意に低かった ( $p < 0.001$ ) (図 2)。両投与経路において VRCZ/VNO 比が低く、代謝能が高い症例では、至適血中濃度維持に高用量を必要とした。小児において VRCZ の代謝能評価を用いた投与量設計が有用である可能性が示唆され、代謝能が高い場合には添付文書の記載より多くの投与量が必要であることが明らかとなった。

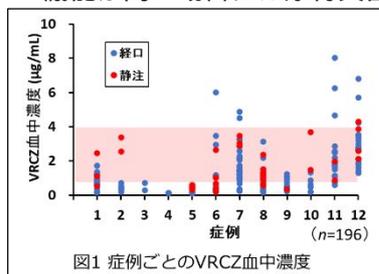


図1 症例ごとのVRCZ血中濃度

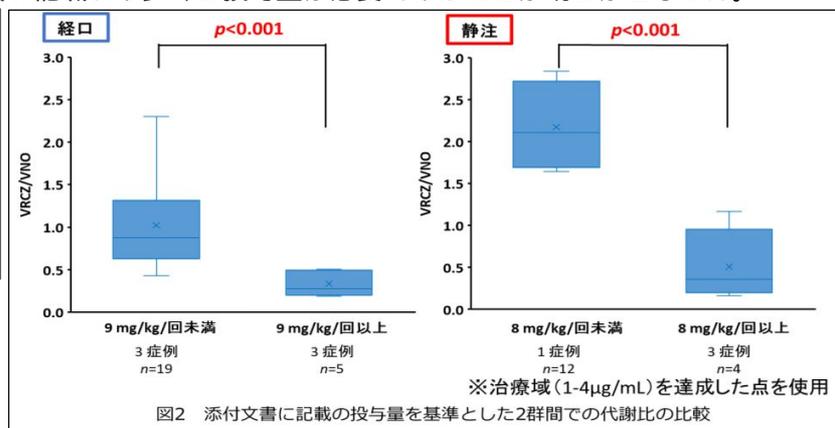


図2 添付文書に記載の投与量を基準とした2群間での代謝比の比較

(2)66 名の肝移植後の小児のトラフ濃度 ( $n=1661$ ) を用いて PPK 解析を実施した (図 3)。1-コンパートメントモデルを採用し、共変量として CL には併用薬のプロトンポンプ阻害剤、AST、総ビリルビン、体重 (移植時) 血清アルブミン値、分布容積には体重を組み込んだ。最終モデルより推定された CL から  $AUC (190 \pm 87 \text{ ng} \cdot \text{h/mL})$  を算出した。移植後 7 日間の  $AUC_{0-12 \text{ h}}$  の最小値と最大値の変動幅の中央値 (範囲) は拒絶反応無し群では 260 (120-485)  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、拒絶反応有り群では 275 (156-675)  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$  であり、拒絶反応有り群で有意に高かった ( $p < 0.05$ )。ROC 曲線によるカットオフ値 (273  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ ) で 2 群に分け、 Kaplan-Meier 法での結果、変動幅 273  $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$  以上と移植後 30 日間の拒絶反応発症には有意な関連が見られた ( $p < 0.05$ ) (図 4)。肝移植後の小児における PPK モデルの構築により、TAC 曝露量を明らかにし、術後早期の AUC の個体内変動幅が拒絶反応発症に影響している事が示唆された。

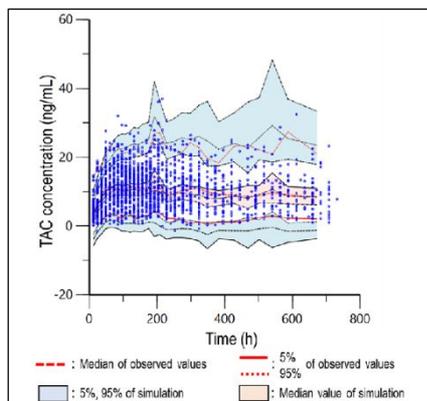


図3 Prediction-Corrected Visual Predictive Check

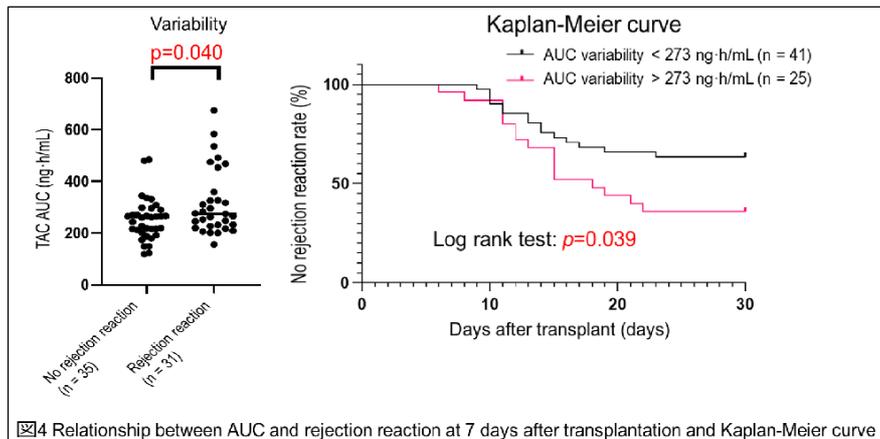


図4 Relationship between AUC and rejection reaction at 7 days after transplantation and Kaplan-Meier curve

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 加藤美和、横山雄太、松山佳奈苗、齊藤順平、文靖子、歌野智之、千葉杏子、長谷川彩薫、地引綾、河添仁、山谷明正、松元一明、鈴木小夜、中村智徳
2. 発表標題 小児におけるポリコナゾール及びその代謝物濃度による代謝能評価を活用した投与量設計の検討
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yokoyama Y., Murakami M., Saito J., Shimizu S., Uchida H., Fukuda A., Sakamoto S., Jibiki A., Kawazoe H., Kasahara M., Yamatani A., Suzuki S., Nakamura T.
2. 発表標題 Investigating the effect of tacrolimus exposure on the acute rejection reaction after pediatric liver transplantation using population pharmacokinetic analysis.
3. 学会等名 21st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------