

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08438

研究課題名(和文) 成長・体格補正を考慮した臨床ファーマコメトリクスによる新たな抗菌薬治療法の創出

研究課題名(英文) Development of antimicrobial chemotherapy based on clinical pharmacometrics and maturation

研究代表者

辻 泰弘 (TSUJI, Yasuhiro)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：20644339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：後期高齢患者を対象に抗菌薬テイコプラニンの経時的な薬物血中濃度および有効性の指標であるC-反応性タンパク濃度の推移を同時に予測可能なCPMxモデルを公表した。次に、小児患者におけるリネゾリド(LZD)の総濃度およびタンパク遊離型濃度の変動および安全性・臨床効果を評価した。小児患者におけるLZDの薬物動態の有意な共変量として、除脂肪体重および年齢(成熟度)の影響がモデルに組み込まれた。興味深いことに成人患者と同様、薬物血中濃度依存的な血小板減少症の発現が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症感染症治療薬は優れた抗菌効果を示す反面、薬物動態および薬理学には個体差が大きく、血液毒性等の副作用発現により、投与を中止する場合も多い。一方、体脂肪は薬物の体内分布に大きな影響を及ぼすことも知られている。日本人は世界的に見ても肥満率・体脂肪率が極端に低いため、海外の投与量をそのまま日本人に当てはめた場合、薬物が脂肪に分布できず、みかけの分布容積が低下し、血中薬物濃度が上昇し副作用を発現する。本研究成果は様々な病態、成長・体格差および生体生理機能に対する化学療法の個別化に資するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The teicoplanin concentration producing 50% of the maximum inhibition of CRP production was estimated to be 2.66 mg/L. C<sub>min</sub> of teicoplanin in patients with higher loading doses (15 mg/kg) reached the target range (15-30 mg/L) with a probability of >50% in the dosing simulation. We described the influence of body size, body composition and renal function on pharmacokinetics of teicoplanin. Body weight (WT) and maturation of body function were significant covariates for pharmacokinetics of linezolid in pediatric patients. The elimination half-life of linezolid in a pediatric patient with a WT of 9.9 kg and age of 24 months (median of this study) was 3.0 h. Thrombocytopenia was detected in three patients (21.4%), and the minimum concentrations (C<sub>min</sub>) in these patients were significantly higher than those in patients without thrombocytopenia (P < 0.05).

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：クリニカルファーマコメトリクス 成熟度 ファーマコキネティクス ファーマコロジー C-反応性たんぱく 血小板

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2000 年以降は、抗菌薬の国際開発が進み、新薬をより早く享受できるメリットとともに、市販前の試験における日本人の数が少なく、リスクの把握が十分とは言えないまま新薬が上市されることも多くなった。2015 年 12 月、日本政府は「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」の中で、「医療分野における抗菌薬の適正な使用を推進すること」を公表した。感染症に対峙し「化学療法を再考する」ことは科学に精通する者に課せられた大きな命題である。一方、日本では高齢者が全人口に占める割合は 25%に達し、80 歳以上の高齢者も 1,000 万人を超えている(2016.9 総務省データ)。下気道感染症および誤嚥性肺炎などの感染症は、高齢者の死亡原因第 3 位であり、抗菌薬・抗真菌薬の不適正な使用は、感染症を重篤化させ、患者の生命を危機にさらすだけでなく、医療経済に大きな損失をもたらす。既存の感染症領域における薬物動態 (PK) -薬力学 (PD) 研究は、臨床効果および副作用と相関するパラメータを統計解析的に探索するものしか存在しない。すなわち、PK 推移と PD 反応性の要約を点と点で評価 ( $C_{max}/MIC$ 、 $AUC/MIC$  等) したに過ぎない。臨床ファーマコメトリクスは、生化学的・生体生理学的な患者の情報(投与量、薬物血中濃度、年齢、性別および血液検査値等)を定量的に組み込み、薬物の体内動態や臨床反応を予測・説明する手法として、医薬品開発の分野では広く用いられるようになったが、医療現場での医薬品使用による「効果や影響」については、いまだ積極的に用いられていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、抗菌薬の生体内薬物濃度を指標に、また“いつ、どの程度”有効性が得られ、“いつ、どの程度”副作用が発現し回復するかを時系列で予測することである。

大規模患者集団を対象にヒトの成長・体格、生体生理機能の個人差を考慮すること

新しい薬剤疫学の手法として近年注目されている臨床ファーマコメトリクスの手法を に組み合わせることに

### 3. 研究の方法

はじめに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌治療薬の薬物濃度測定系を確立した。研究協力施設より搬送された患者検体は直ちに -80 の超低温槽で測定するまで保管した。通常、治療の指標で使用される血中薬物濃度は、タンパク結合型とタンパク遊離型の両者を合わせた総濃度で評価されており、感染組織部位において薬効を発揮し得るのはタンパク遊離型の薬物である。そこで、血中タンパク遊離型薬物濃度は限外濾過法にて抽出を可能とした。加えて、感染組織中濃度の測定系も図 1 で示すように確立した。

抗菌薬テイコプラニン (TEIC) の薬物濃度-C 反応性たんぱく予測モデルの構築

テイコプラニン (TEIC) は、グリコペプチド系の抗菌薬であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む重症グラム陽性菌感染症治療に用いられている。TEIC の治療効果は薬物血中濃度依存の

であることから、治療薬物モニタリングの実施が推奨されているが、患者個別の至適投与量は未だ明確ではない。237 名の患者から TEIC の薬物血中濃度 395 ポイントを含む臨床データを収集した。TEIC の PK モデルとして 2-コンパートメントモデルを採用し、各パラメータは allometric

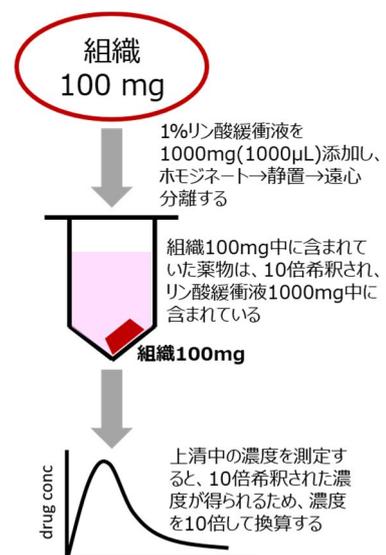


図 1 薬物濃度測定

scaling に従い、体重 70 kg、身長 1.76 m で標準化した。C 反応性たんぱくの変動は、TEIC が C 反応性たんぱくの生成を阻害する間接反応モデルにより評価した( 図 2 )。構築した PKPD モデルを用いて投与設計シミュレーションを実施した。

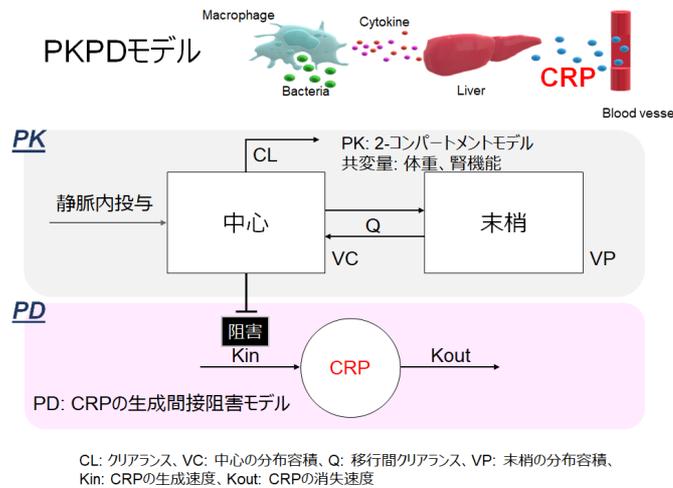
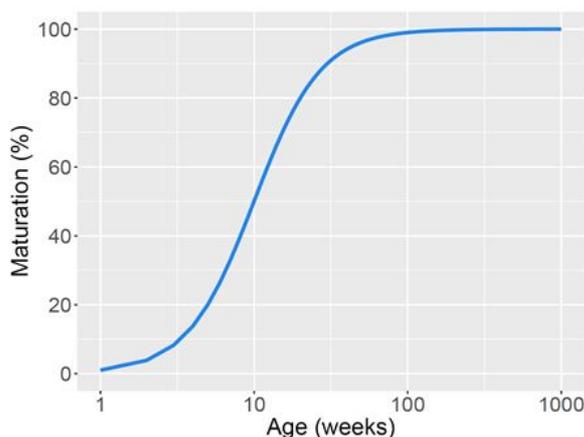


図 2 テイコプラニンの PKPD モデル

成熟度を考慮した抗菌薬リネゾリド (LZD) の小児薬物濃度-血小板予測モデルの構築  
LZD は小児に対しても使用可能な抗菌薬であるが、小児における LZD の薬物動態 (PK) を評価した研究は少ない。15 名の小児患者 (20 未満) から LZD の総薬物血中濃度およびタンパク遊離型薬物血中濃度を含む臨床データを収集した。PK モデルは 1-コンパートメントモデルを仮定した。PK パラメータは allometric scaling および maturation factor (F<sub>mat</sub>) により補正した。新生児の臓器の機能は成人と同等ではなく、未成熟な状態から成人と同程度まで成熟する。そこで、成熟度をシグモイドモデルで設定した( 図 3 )。また、安全性の指標として血小板数の変動を評価した。



$$F_{mat} = \frac{AGE^{Hill}}{TM_{50}^{Hill} + AGE^{Hill}}$$

F<sub>mat</sub>, maturation factor;  
TM<sub>50</sub>, maturation half-time

図 3 成熟度のシグモイドモデル

#### 4 . 研究成果

抗菌薬テイコプラニン (TEIC) の薬物濃度-C 反応性たんぱく予測モデルの構築

TEIC の共変量として体重・体組成および腎機能が組み込まれ、TEIC の消失半減期は 169 h であると推定された。CRP の変動は標準的な間接反応 I<sub>max</sub> モデルにより説明され、CRP の生成を 50% 阻害する TEIC の薬物濃度は 2.69 mg/L であると推定された。また、 図 3 のように 1 回 800 mg も

しくは 12-15 mg/kg の負荷投与を実施することにより、50%以上の確率で治療有効域内の濃度が得られると示唆された。

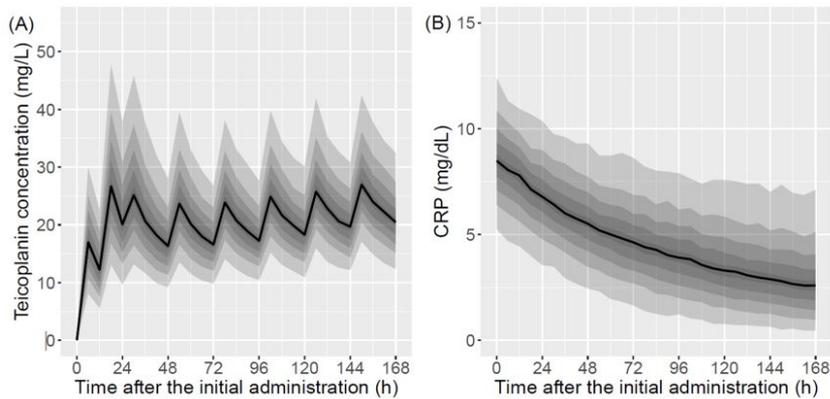


Fig. Predicted time course of teicoplanin and C-reactive protein concentrations

図3 薬物濃度-CRP シミュレーション

成熟度を考慮した抗菌薬リネゾリド (LZD) の小児薬物濃度-血小板予測モデルの構築  
 小児患者における LZD の薬物動態の有意な共変量として、除脂肪体重および 年齢 (成熟度) の影響がシグモイドモデルに組み込まれた (表 1)。興味深いことに成人患者と同様、薬物血中濃度依存的な血小板減少症の発現が認められた (図 4)。

表 1 モデル構築

	Model	OFV
Basic model	$CL(L/h) = \theta^1$	466.747
	$VC(L) = \theta^2$	
Allometric scaling	$CL(L/h) = \theta^1 \times (TBW/70)^{0.75}$	462.624
	$VC(L) = \theta^2 \times (TBW/70)$	
Final model	$CL(L/h) = \theta^1 \times (TBW/70)^{0.75} \times \left[ \frac{PNA^{\theta^3}}{\theta^4 + PNA^{\theta^3}} \right]$	456.624
	$VC(L) = \theta^2 \times (TBW/70)$	

CL: clearance, VC: volume of central compartment

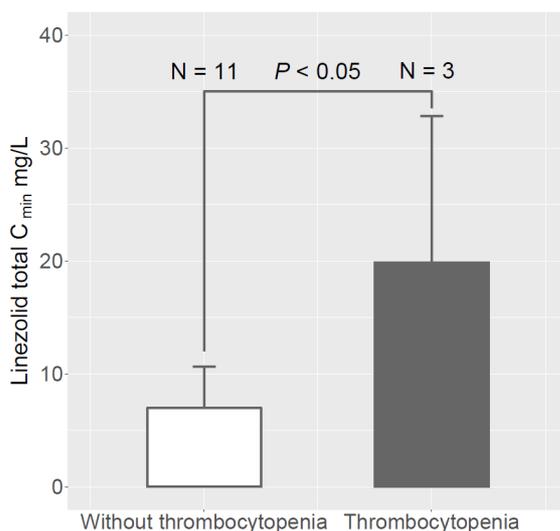


図4 薬物濃度と血小板数の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, Muraki Yuichi, Mizoguchi Akiko, Okuda Masahiro, To Hideto	4. 巻 9
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Teicoplanin and C Reactive Protein in Hospitalized Patients With Gram Positive Infections	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology in Drug Development	6. 最初と最後の頁 175 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpdd.684	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 Tsukada Hiroko, Tsuji Yasuhiro, Yamashina Takuya, Tsuruta Minako, Hiraki Yoichi, Tsuruyama Moeko, Ogami Chika, Kawasuji Hitoshi, Sakamaki Ippei, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of daptomycin in a clinical setting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 230 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.08.017	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 Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Pharmacokinetics, toxicity and clinical efficacy of linezolid in Japanese pediatric patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 979 ~ 986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.05.025	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 Okazaki Fumiyasu, Tsuji Yasuhiro, Seto Yoshihiro, Ogami Chika, Yamamoto Yoshihiro, To Hideto	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of a rifampicin pre-treatment on linezolid pharmacokinetics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0214037 ~ 0214037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0214037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Daichi, Tsuji Yasuhiro, Sonoda Miki, Shin Kenji, Kito Hiroko, Ogami Chika, Kasai Hidefumi, To Hideto, Kamimura Hidetoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics and Exposure?Response of Lithium Carbonate in Patients Based on Tubular Reabsorption Mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 329 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13318-018-0536-0	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 Kasai Hidefumi, Tsuji Yasuhiro, hiraki Yoichi, Tsuruyama Moeko, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Population pharmacokinetics of teicoplanin in hospitalized elderly patients using cystatin C as an indicator of renal function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 284 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashi Yoshitsugu, Nakamura Shigeki, Tsuji Yasuhiro, Ogami Chika, Matsumoto Kaoru, Kawago Koyomi, Tokui Kotaro, Hayashi Ryuji, Sakamaki Ippei, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Daptomycin-induced Eosinophilic Pneumonia and a Review of the Published Literature	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 253 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9010-17	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 Yamashina Takuya, Tsuruyama Moeko, Odawara Miki, Tsuruta Minako, Miyata Hirochika, Kozono Aki, Tsuji Yasuhiro, Miyoshi Takanori, Kawamata Yosei, Hiraki Yoichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Pharmacokinetics of linezolid during continuous hemodiafiltration: A case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 709 ~ 712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.03.013	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 Tsuji Yasuhiro, Holford Nicholas H.G., Kasai Hidefumi, Ogami Chika, Heo Young-A, Higashi Yoshitsugu, Mizoguchi Akiko, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 83
2. 論文標題 Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1758 ~ 1772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.13262	査読の有無 無
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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ogami C, Tsuji Y, Holford N, Kasai H, To H, Yamamoto Y
2. 発表標題 Population pharmacokinetics of unbound daptomycin in hospital patients with Gram-positive infections
3. 学会等名 PAGE 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Holford N, Ma G, Tsuji Y
2. 発表標題 Using biomarkers to predict the target dose of warfarin and linezolid
3. 学会等名 PAGE 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細野美幸、飯尾志帆、高野雄介、高橋慎太郎、脇田真之、守内匡、加藤貴子、窪田佳代子、杉田真理子、船本哲生、辻泰弘、山本善裕
2. 発表標題 富山県下26施設における抗菌薬使用量と耐性菌分離率に関する地域共同サーベイランス
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山科卓也、入江健司、鶴山萌子、丸田基史、西尾公志、尾上知佳、辻泰弘、平木洋一
2. 発表標題 ダブトマイシンの母集団平均パラメータを用いた予測精度の評価
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾上知佳、辻泰弘、山本善裕
2. 発表標題 リネゾリドの治療薬物モニタリング実施を支援する投与設計およびノモグラムの開発
3. 学会等名 第66回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾上知佳、辻泰弘、中舘成河、藤秀人、山本善裕
2. 発表標題 リネゾリド投与におけるTDM実施の推進を目的としたPKPD解析
3. 学会等名 日本医療薬学会第2回フレッシュャーズ・カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒巻一平、川村隆之、木谷健人、上野亨敏、川筋仁史、宮嶋友希、松本かおる、河合暦美、東祥嗣、辻泰弘、山本善裕
2. 発表標題 抗MRSA薬TDM支援ソフトMr. TDMの開発および有用性の検討
3. 学会等名 MRSAフォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒巻一平、川村隆之、木谷健人、上野亨敏、川筋仁史、宮嶋友希、河合暦美、東祥嗣、辻泰弘、山本善裕
2. 発表標題 新規抗MRSA薬TDM支援ソフトの開発および有用性の検討
3. 学会等名 第66回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogami C, Tsuji Y, Holford N, Kasai H, To H, Yamamoto Y
2. 発表標題 Population pharmacokinetics of unbound daptomycin in hospital patients with Gram-positive infections
3. 学会等名 Population Approach Group in Europe (PAGE) 2018 meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogami C, Tsuji Y, Kasai H, Yamamoto Y, Matsunaga K, Karube Y, To H
2. 発表標題 Instability of daptomycin in serum at various temperatures may affect its pharmacokinetics
3. 学会等名 30th ICC 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai H, Tsuji Y, Hiraki Y, Ogami C, To H
2. 発表標題 Population pharmacokinetic analysis of TEIC using serum cystatin C to predict renal clearance
3. 学会等名 15th IATDMCT 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukumori S, Tsuji Y, Mizoguchi A, Kasai H, Muraki Y, To H
2. 発表標題 The novel pharmacokinetic parameter AUTL associates the clinical efficacy of VCM in elderly patients with MRSA
3. 学会等名 15th IATDMCT 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017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
研究 分 担 者	山本 善裕  (YAMAMOTO Yoshihiro)  (70452844)	富山大学・学術研究部医学系・教授    (13201)	