

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：32723

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14993

研究課題名（和文）安全性を考慮した小児アルベカシン投与レジメンの構築

研究課題名（英文）Arbekacin dosing regimen for children with focusing on its safety

研究代表者

岡田 賢二（Okada, Kenji）

横浜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00396673

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：アルベカシン（ABK）は治療薬物モニタリングが推奨されている抗菌薬である。小児の薬物動態は、生理学的な成長度により変化するが、年齢や腎機能等を考慮したABKの投与設計法は提唱されていない。本研究では、日本人小児に対するABKの適正用量を提案することを目的とした。複数の既報小児ABK母集団薬物動態（PPK）モデルよりシミュレーションしたABK血漿中濃度と、後方視的症例調査より得られたABK血漿中濃度を比較し、臨床上最も有用なPPKモデルを決定した。PPKモデルを用いて、小児仮想患者におけるABK目標血漿中濃度への到達率を評価し、腎機能正常時の新生児～11歳の小児ABKの適正用量の算出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ABKは、日本で承認されているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療薬の中でも強い殺菌力を有する。近年、ABK以外の抗MRSA薬が上市されたが、ABKは臨床上の必要性が高く、将来にわたり継続的に製造販売されることが求められる医薬品の対象品目になっている。ABKは有効性の観点から、成人に対して高投与量が推奨されているが、小児の投与量は承認時の低用量のままである。本研究で得られた成果は、少数の臨床データからでも臨床上有用なPPKモデルを選択でき、各施設の患者特性に合ったPPKモデルを用いることで、小児期のABKの初期用量の設定を可能にしたことであり、小児感染症治療に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：Arbekacin (ABK) is an antimicrobial agent for which therapeutic drug monitoring is recommended. Pediatric pharmacokinetics change with physiological growth, but no ABK dosing regimen in consideration of the age or renal function has been proposed. The purpose of this study was to propose the optimal dose of ABK for Japanese pediatric. We compared the plasma concentration of ABK simulated by reported several previous pediatric ABK population pharmacokinetics (PPK) models with that obtained from a retrospective case study, and then determined the most clinically useful PPK model. Using that PPK model, we evaluated the rate at which the target plasma concentration of ABK was achieved in virtual pediatric patients, and successfully calculated the optimal dose of ABK for neonates to 11-year-old children with a normal renal function.

研究分野：臨床薬理学、臨床薬物動態学、感染症治療学

キーワード：母集団薬物動態解析 小児薬物療法 抗菌薬 治療薬物モニタリング モデリング・シミュレーション

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルベカシン (ABK) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による敗血症および肺炎の適応を有するアミノグリコシド系の抗菌薬である。ABK は MRSA のみならず緑膿菌に対しても抗菌活性を有するため、適応外ではあるが、これら原因菌による混合感染の治療にも期待できる。近年、有効性と安全性の確保、耐性菌選択の抑制のために、薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 理論に基づいた投与方法が推奨されている。ABK は濃度依存的に殺菌効果が高まる薬剤であり、ABK の臨床効果および細菌学的効果は最高濃度 (Cmax) /最小発育阻止濃度 (MIC) 8 と関連することが報告されている<sup>1)</sup>。成人を対象とした臨床研究では、MIC 2  $\mu\text{g/mL}$  の菌株をカバーするためには、ABK 5.5 - 6.0 mg/kg、目標血中ピーク濃度 15 - 20  $\mu\text{g/mL}$  の高用量が必要とされている。一方、ABK は血中トラフ濃度依存的に腎障害が発現するため、成人における目標血中トラフ値は < 2  $\mu\text{g/mL}$  とされている<sup>2)</sup>。しかし、小児に対する投与量は承認時の低用量 4 - 6 mg/kg が示されたままである。

ABK は水溶性が高く、細胞外液に分布する。そのため、成人と比べて体重当たりの総水分量の多い新生児では、ABK の体重当たりの分布容積が大きく、成人と同じ体重当たりの投与量では、Cmax/MIC 8 となるピーク濃度に到達できないことが予測された。一方、早産児や新生児では腎のネフロン形成が未成熟なため、腎排泄型の薬物である ABK の腎クリアランスは低くなると考えられた。これらの ABK の薬物動態学的特性を考えると、小児は成人と比べてピーク濃度が低くなり、一方、トラフ濃度が高くなる傾向が予測された。以上の経緯より、小児の成長過程を考慮した、新生児 ~ 学童期に至る小児年齢区分ごとの ABK の初期投与量の設定が必要とされた。

### 2. 研究の目的

小児の生理・生化学的機能は成人とは異なるため、小児の薬物動態は成人のそれらとは大きく異なる。それ故、成人の薬物動態の情報のみから、小児の適正用量を算出することは難しい。日本では小児を対象とした臨床試験が難しいため、小児用量の情報が限られている。本研究では、*in silico* の手法を用い、既報母集団薬物動態 (PPK) モデルと臨床データから、小児における ABK の初期適正投与量を設定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 症例調査

研究協力医療機関において、MRSA 感染症または MRSA 感染症疑いで ABK が投与された小児を対象に、後方視的に症例調査を行った。年齢、身長、体重、出生時在胎週数、血清クレアチニン値 (Scr)、ABK 投与量、ABK 血漿中濃度を収集した。受胎後週数 (PCA) は、在胎週数および出生後日数より算出した。本研究は協力医療機関および所属研究機関の倫理委員会の承認を得て実施した。

#### (2) 既報 ABK 小児 PPK モデルの適用性および予測精度の評価

3 種の既報の ABK 小児 PPK モデル から を再構築した<sup>3-5)</sup>。既報の PPK モデルにより、モンテカルロ・シミュレーションにて、対応する小児患者の投与量および PCA、年齢、身長、体重、Scr の各共変量を用いて 5,000 例の各採血時点における ABK 血漿中濃度をシミュレーションした。Prediction corrected visual predictive check (pcVPC) 法により、補正したシミュレーション値の 5 ~ 95% タイルおよび ABK の観測値を視覚的に比較することでモデルの適用性を評価した。さらに、3 種の既報 ABK 小児 PPK モデルについて、観測値と経験的ベイズ推定法により算出した予測値との平均平方二乗誤差 (RMSE (%)) および相関を比較し、モデルの予測精度を評価した。3 種の既報 ABK 小児 PPK モデルの適用性と予測精度を比較し、臨床上有用なモデルを選択した。

#### (3) 添付文書および抗菌薬 TDM ガイドラインの ABK 小児用量の評価

臨床上有用と考えられたモデルを用い、年齢別 (出生時、6 ヶ月、4 歳および 11 歳) に層別化した仮想患者 5,000 例において、モンテカルロ・シミュレーション法により、ABK 1 日 1 回 4 mg/kg または 6 mg/kg を投与した場合の ABK 血漿中濃度をシミュレーションした。共変量である身長と Scr は、日本人小児の年齢ごとの標準値を用いた。有効性の指標である抗菌薬 TDM ガイドラインの目標ピーク値 15 mg/L 以上、添付文書の目標ピーク値 9 mg/L 以上および安全性の指標であるトラフ値 2 mg/L 未満の到達率を算出した。

### 4. 研究成果

#### (1) 症例調査

後方視的症例調査より収集した、小児患者 5 例 (新生児 2 例、乳児 2 例、幼児 1 例) から ABK 血漿中濃度 10 ポイントを含む臨床データを解析対象とした。対象患者の年齢は生後 14 日 ~ 3 歳、身長は 34 ~ 100 cm、体重は 0.9 ~ 16 kg、Scr は 0.2 ~ 0.8 mg/dL、PCA は 26 ~ 36 週 (幼児を除く)、ABK 投与量は 2.5 ~ 8 mg/回、投与間隔は 12 時間であった。

## (2) 既報 ABK 小児 PPK モデルの適用性および予測精度の評価

小児 5 例の臨床データを用いた pcVPC による 3 種の既報 ABK 小児 PPK モデルの適用性を評価した結果、既報のモデル ① から ③ のいずれのモデルにおいても、概ね ABK の補正観測値はシミュレーション値の 5-95% タイル予測区間にあった (図 1.)。さらにモデル ① では、補正観測値が 50% タイルの 95% 信頼区間 (赤色のバンド) 付近に多く分布していたことから、モデル ① が最も適用可能と判断された。

モデル ① において、トラフ値とピーク値の 2 点よりベイズ推定した予測値と観測値との RMSE が最も小さく、予測値と観測値が  $Y=X$  付近に分布していたことから、予測精度が高いモデルと評価された。一方、PCA を共変量に組み込んだモデル

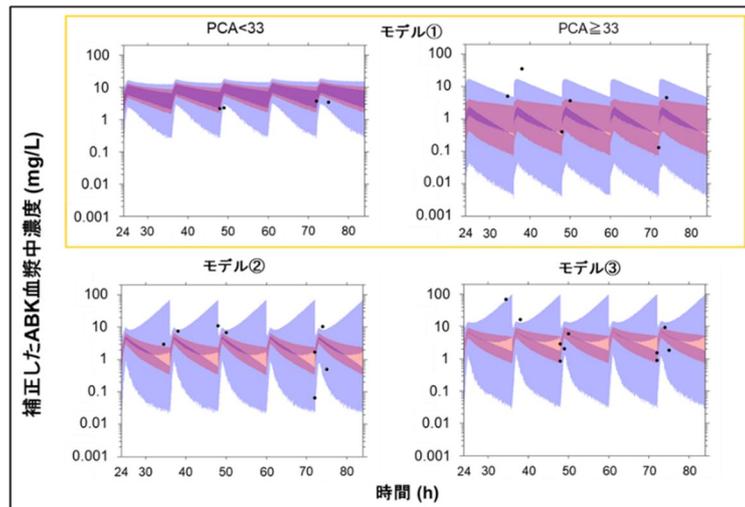


図 1. pcVPC による既報 ABK 小児 PPK モデルの適用性の評価  
 青いバンド：5 および 95% タイルの 95% 信頼区間  
 赤いバンド：50% タイルの 95% 信頼区間  
 プロット：pcVPC 法による小児 5 例の ABK の補正観測値

において、新生児 2 例では、予測値と観測値が  $Y=X$  付近に分布し、予測精度が良好であったが、乳児および幼児に対する予測精度は低いものと判断された (図 2.) (Okada K et al., the 2021 AAPS PharmSci 360, USA, On line, 2021)。

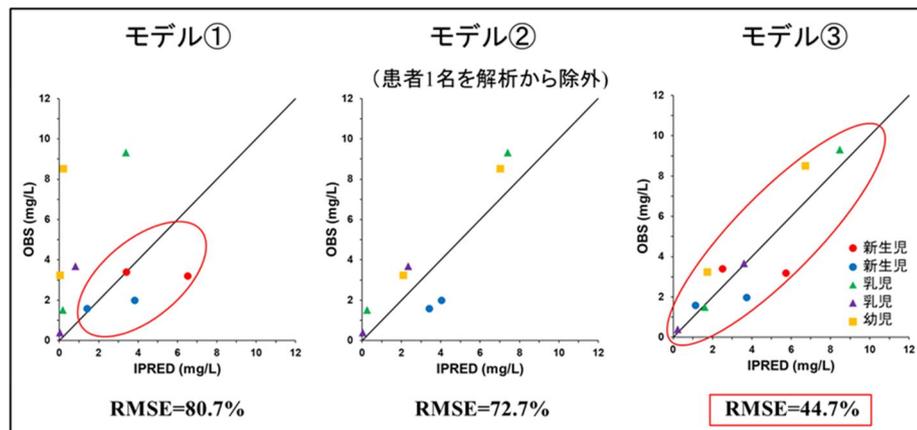


図 2. 観測値 (OBS) と予測値 (IPRED) の相関および RMSE (%) による予測精度の評価

\*モデル ① では、新生児 1 名のクリアランスがマイナス値を示したため除外した。

## (3) 添付文書および抗菌薬 TDM ガイドラインの ABK 小児用量の評価

新生児 ~ 11 歳の各年齢別の標準 Scr 値において、ABK 1 日 1 回 4 mg/kg または 6 mg/kg を投与した場合の、TDM ガイドラインの目標ピーク値 15 mg/L 以上の到達率は、いずれの投与量でも 20% 以下であり、添付文書の目標ピーク値 9 mg/L 以上の到達率は、それぞれ、33 ~ 64%、79 ~ 94% であった。一方、TDM ガイドラインおよび添付文書の目標トラフ値 2 mg/L 未満の到達率は、いずれの投与量でも 96% 以上であった (図 3.)。本研究より、腎機能が正常な新生児 ~ 11 歳の小児において、安全性を考慮した投与量は、ABK 1 日 1 回 6 mg/kg、有効性を重視した投与量は、ABK 1 日 1 回 6 mg/kg 以上であることが明らかになった (Okada K et al., 2022 Population Approach Group of Australia and New Zealand (PAGANZ) meeting, Australia, On line, 2022)。

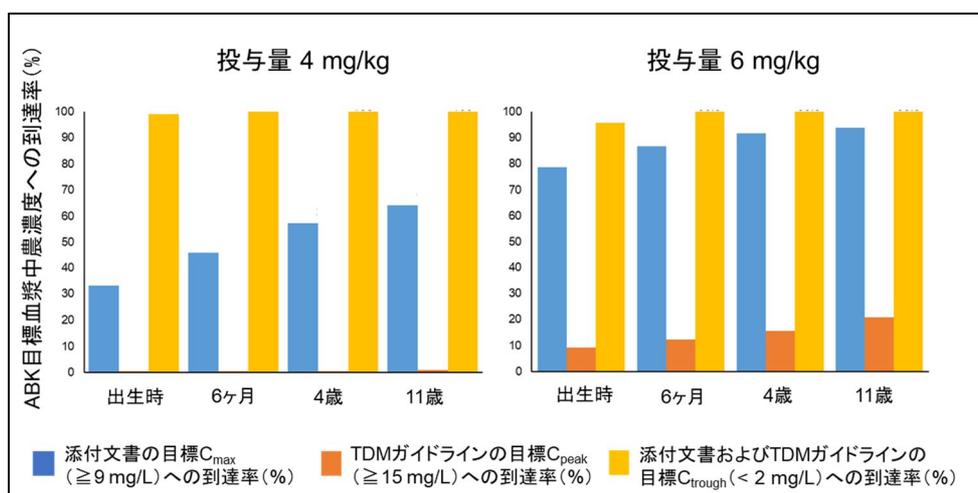


図3. 小児年齢区分における投与量ごとの ABK 目標血漿中濃度への到達率 (%)

#### (4) 本研究の評価

本研究結果より、モデル が小児 ABK のクリアランスと分布容積を推定するのに、臨床上最も有用なモデルであることが示唆された。また、本研究のシミュレーションにより、腎機能が正常な新生児～11歳の小児において、ABK 1日1回 6 mg/kg は安全性を考慮した投与量であり、有効性を重視する症例では、ABK 1日1回 6 mg/kg 以上の投与量が必要であることが示唆された。これらの結果より、小児の成長過程を考慮した ABK の初期投与量を提案できた。さらに、本研究では、臨床データの蓄積が少ない小児において、少数の臨床データからでも臨床上有用な PPK モデルを評価できることが示唆された。施設間で患者特性が異なる場合でも、pcVPC および経験的ベイズ推定を用いた簡便な方法により、施設に適合した PPK モデルを選択できることは、小児の感染症治療の精密化に役立つものと考えられた。

#### <引用文献>

- 1) Okada Kenji et al., Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of arbekacin: A consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring., J Infect Chemother., (2014), 20, 1-5.
- 2) Matsumoto T et al., Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study., J Infect Chemother., (2013), 19, 128-37.
- 3) Toshimi Kimura, Keisuke Sunakawa, Nobuo Matsuura, Hiroaki Kubo, Shigehiko Shimada, Kazuo Yago, Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates., Antimicrob Agents Chemother., (2004), 48, 1159-67.
- 4) 木村 利美, 国分 秀也, 野々山 勝人, 島田 慈彦, 松浦 信夫, 砂川 慶介, 小児における arbekacin の母集団パラメータ解析, 日本化学療法学会雑誌 51, (2003), 18-23.
- 5) Nobuo SATO, Sachiyo SHIBUTANI, Shigeki SHIBASAKI, Population Pharmacokinetic Analysis of Arbekacin in Pediatric Patients., The Japanese Journal of Therapeutic Drug Monitoring, (2007), 24, 86-97.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岡田賢二、小林洋介、秋永恭佳、吉門 崇、岡 美佳子、小杉隆祥、草野 歩、花井雄貴、千葉康司
2. 発表標題 既報アルベカシン母集団薬物動態モデルを利用した小児投与量設定のための薬物動態予測精度の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 広島
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田賢二、小林洋介、秋永恭佳、吉門 崇、岡 美佳子、草野 歩、花井雄貴、小杉隆祥、千葉康司
2. 発表標題 高度薬学管理を指向した小児患者における既報のアルベカシン母集団薬物動態モデルの適用性と薬物動態予測精度の比較検討
3. 学会等名 第24回日本地域薬局薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Okada, Yosuke Kobayashi, Kyoka Akinaga, Takashi Yoshikado, Mikako Oka, Ayumu Kusano, Yuki Hanai, Takayoshi Kosugi, Koji Chiba
2. 発表標題 Application of reported arbekacin population pharmacokinetic models for Japanese pediatric patients
3. 学会等名 The 2021 AAPS PharmSci 360 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Okada, Yosuke Kobayashi, Ayumu Kusano, Yuki Hanai, Takayoshi Kosugi, Takashi Yoshikado, Mikako Oka, Koji Chiba
2. 発表標題 Application of reported arbekacin population pharmacokinetic models to Japanese pediatric patients for evaluation of dosing regimen based on Japanese TDM guidelines
3. 学会等名 2022 Population Approach Group of Australia and New Zealand (PAGANZ) meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林洋介、岡田賢二、草野 歩、花井雄貴、小杉隆祥、吉門 崇、岡 美佳子、千葉康司
2. 発表標題 既報アルベカシン小児母集団薬物動態モデルを用いた小児アルベカシンの添付文書用法・用量の評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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
研究協力者	千葉 康司  (Chiba Koji)		
研究協力者	草野 歩  (Kusano Ayumu)		
研究協力者	花井 雄貴  (Hanai Yuki)		
研究協力者	小杉 隆祥  (Kosugi Takayoshi)		

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
---------	---------