

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08950

研究課題名（和文）生理学的薬物動態/薬力学モデルを応用した新たな抗MRSA薬個別化最適治療戦略

研究課題名（英文）New anti-MRSA drug optimal treatment strategy with Physiologically-based Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics

研究代表者

山本 善裕 (YAMAMOTO, Yoshihiro)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：70452844

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、生理学的薬物動態/薬力学モデル（PBPK/PD）を応用し、抗MRSA薬の個別化最適治療法を確立することを目的とした。本研究を開始することにより得られた特殊病態下の各種抗菌薬の感染組織液薬物濃度と血中薬物濃度の同時・逐次解析により構築したPBPK/PDモデル式に基づき、特殊病態別に最適投与法を設計する汎用性の高いソフトウェアを開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRSA感染症患者に対して、特殊病態別にプロスペクティブに適用することが初めて可能となった。本研究で開発した抗菌薬投与設計ソフトウェアは抗MRSA薬を使用する全ての施設で利用可能な血中および組織中濃度を予測できるソフトウェアであり、抗MRSA薬の適正使用につながり、ひいては薬剤耐性（Antimicrobial Resistance: AMR）感染症の減少に貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study was to perform an external evaluation of linezolid population pharmacokinetic and pharmacodynamic models, to evaluate the predictive performance using an independent data set. Another aim was to offer an elegant environment for display and simulation of both the concentration and platelet count after linezolid administration. We confirmed the transferability of population pharmacokinetic and pharmacodynamic models and also introduced application software based on our model for the therapeutic drug monitoring of linezolid.

研究分野：感染症

キーワード：抗菌薬適正使用 抗MRSA薬 薬物濃度 抗菌薬投与設計 特殊病態患者

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗菌薬適正使用のためには、薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) および薬力学 (Pharmacodynamics: PD) 理論が不可欠な時代となった。しかし、近年の PK/PD 研究は主に「健康成人 (第 相試験) での血中濃度」に基づく解析でしかない。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) はわが国において依然として最も分離頻度が高い薬剤耐性菌である。本研究では、新しい数理予測モデルとして注目されている生理学的薬物動態 (Physiologically-based PK) / 薬力学 (PD) モデルを応用し、特殊病態 (肝・腎障害、高齢者、薬物代謝酵素による遺伝的多型等) を有する MRSA 感染症治療の個別化および最適化を目的とした。本研究で開発する抗菌薬投与設計ソフトウェアは web 上で公開するため日本国内のみならず全世界で利用可能であり、抗 MRSA 薬の適正使用につながり、ひいては薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 感染症の減少に貢献できる。

### 2. 研究の目的

近年、前臨床開発の段階において、生理学的、解剖学的および生化学的な分子生物レベル (吸収・分布) や臓器の処理能力 (代謝・排泄) 等の既知情報を定量的にモデルに組み込み、コンピューター上に“仮想体内”を再現することで、薬物の分布・消失を患者個別に説明・予測する生理学的薬物動態 (PBPK) / 薬力学 (PD) モデルが応用されている。PK/PD モデルより薬物動態および有効性・安全性の予測性が向上することに関心が集まっているが、PBPK/PD を感染症患者の治療個別化および最適化に活用した例はみあたらない。そこで、本研究では PBPK/PD に関する網羅的情報を数理モデル化し、特殊病態を有する MRSA 感染症患者における抗菌薬個別最適治療の確立を目的とした。

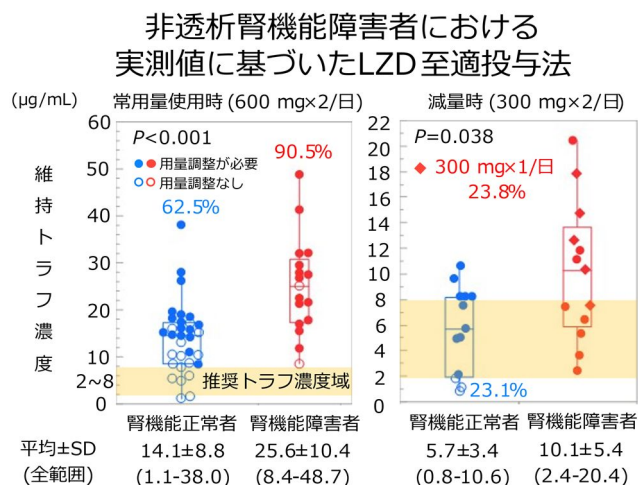
### 3. 研究の方法

腎機能障害等の特殊病態患者より、PBPK (血中・感染組織中薬物濃度、生理学・生化学的データ等) および PD (治療期間、バイオマーカー、有効性・安全性) のデータを収集し、網羅的 PBPK 情報と PD の関係をコンピューターで解析し、特殊病態別に数理モデル化する。構築した PBPK/PD モデル式に基づき、腎機能障害等の特殊病態患者への個別投与法を設計し、妥当性をプロスペクティブに検証する。

### 4. 研究成果

まず抗 MRSA 薬であるリネゾリド (LZD) を投与しトラフ濃度測定を行った非透析患者 108 例、全 118 エピソードを対象とし、腎機能正常者群と腎機能障害者群に分け、さらにそれぞれの群を LZD 投与中に TDM を施行し得た TDM 群と投与中に TDM が施行されなかった群とに分け、TDM の有用性や腎機能障害時の初期投与量、維持投与量について後方視的検討を行った。

腎機能障害者では常用量使用時にトラフ濃度が高値となり、全てのエピソードで推奨トラフ濃度を超え、トラフ濃度ははるかに高い症例も多数認められた。そのため、血小板減少の出現が高率となり、90.5% が用量調整が必要であったが、減量した場合には、トラフ濃度が下がりすぎることが懸念された。しかし、腎機能障害者においては、300mg1 日 2 回に減量した場合においても、全てのエピソードにて最低有効トラフ濃度を超過しており、非透析腎機能障害者における維持投与量は 300mg1 日 2 回が推奨されると考えられた。



腎機能正常者でも 62.5%は用量調整が必要であり、多くは 300mg1 日 2 回に減量されたが、23.1%が推奨トラフ濃度を下回っていた。一方で腎機能障害者においては、全てのエピソードにて最低有効トラフ濃度を超えており、非透析腎機能障害者における維持投与量は 300mg1 日 2 回が推奨されると考えられた。

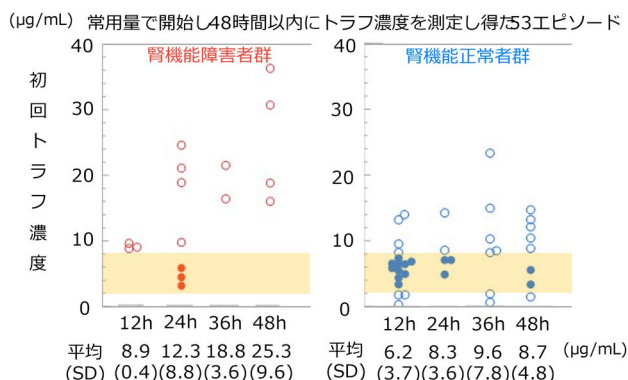
次に、初回から減量した場合には、有効血中濃度に達するまでに時間がかかる可能性が考えられ、いつから減量すべきかに関し、初期投与量についても追加で検討致した。常用量で開始し、48 時間以内にトラフ濃度測定を施行し得たエピソードの追加解析では、腎機能障害者において、推奨トラフ濃度を下回るエピソードは一例も認められず、最低トラフ値も 2 回投与後に 2.9 であったことから、初期の常用量投与も 2 日で十分である可能性が考えられた。

以上より、血中濃度が高値となり、血小板減少が高頻度に出現する非透析腎機能障害者に対しては、血中濃度測定による TDM を実施することで、血小板減少などによる治療失敗が有意に少なくなり、長期間の投与が可能となった。腎機能障害者においては、現在、用量調整不要となっているが、ほぼ全ての症例で血中濃度が高値となるため、維持投与量は、300 mg × 2/日が推奨され、初回から十分な血中濃度上昇を得るための、初期の常用量投与も 2 日間で十分である可能性が高いことが示唆された。

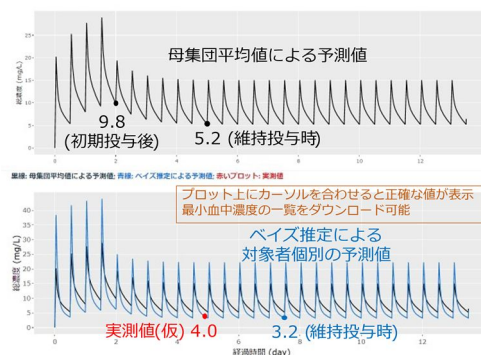
しかしながら、LZD 血中濃度や TDM は、保険診療で認められておらず、実際に血中濃度をリアルタイムに測定可能な施設は限られており、LZD 血中濃度測定が行えない施設にも利用可能な、高齢や低体重など腎機能以外の特殊病態患者による個体間変動に対応するため、LZD 血中濃度および血小板数を経時的に予測することが可能な投与設計支援ソフトウェア「Pycsim」を開発した。

60 歳の男性、体重 70kg、クレアチニンクリアランス 60mL/min の軽度腎機能障害者を想定し、常用量を 2 日間点滴し、3 日目以降、300mg1 日 2 回を点滴投与する予定とし、シミュレーションを実施した。2 日間の初期投与後のトラフ濃度は 9.8、維持投与時のトラフ濃度は 5.2 であり、初期の常用量投与は 2 日間で十分であり、維持投与量は実測値だけではなく、シミュレーション結果においても 300mg1 日 2 回がより推奨されると考えられた。また、Pycsim では血中濃度の実測値が得られた場合には、経験ベイズ法、ベイズ推定により、より正確な、対象者個別の予測が可能となり、血中濃度が測定できない御施設においても、フォロー採血での血小板数を入れると血小板数のベイズ推定が可能となっている。

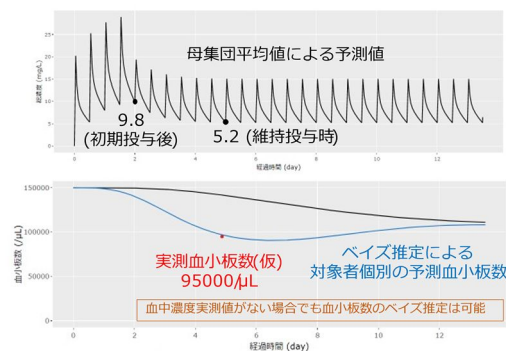
## 非透析腎機能障害者における実測値に基づいたLZD至適投与方法



## シミュレーションソフトの開発 1



## シミュレーションソフトの開発 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3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 Kawasuji Hitoshi, Sakamaki Ippei, Kawamura Takayuki, Ueno Akitoshi, Miyajima Yuki, Matsumoto Kaoru, Kawago Koyomi, Higashi Yoshitsugu, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Proactive infectious disease consultation at the time of blood culture collection is associated with decreased mortality in patients with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia: A retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 588 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.01.017	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 -
1. 著者名 Nishi Yoshifumi, Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, Kawasuji Hitoshi, Yamada Harumi, Kawai Shin, Sakamaki Ippei, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of the relationship between linezolid exposure and hyponatremia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.08.017	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 -
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 -
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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本善裕
2. 発表標題 教育講演「わかりやすい抗MRSA薬の使い方」
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川筋仁史, 辻 泰弘, 上野亨敏, 宮嶋友希, 河合暦美, 酒巻一平, 山本善裕
2. 発表標題 腎機能障害者におけるリネゾリド初期投与量の検討
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川筋仁史, 辻 泰弘, 安河内励, 竹腰雄祐, 兼田磨熙杜, 上野亨敏, 宮嶋友希, 河合暦美, 酒巻一平, 山本善裕
2. 発表標題 非透析腎機能障害者におけるリネゾリド初期投与量および維持投与量の検討
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾上知佳, 辻 泰弘, 西 圭史, 山本善裕
2. 発表標題 リネゾリドPK/PDモデルの外部評価および投与設計支援ソフトウェアPycsimの開発
3. 学会等名 第67回日本化学療法学会東日本支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本善裕
2. 発表標題 抗MRSA薬の位置づけと使い分け「対オキサゾリジノン系派」
3. 学会等名 MRSAフォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川村早紀, 辻 泰弘, 尾上知佳, 中館成河, 松本宣明, 藤 秀人, 山本善裕
2. 発表標題 機械学習とModel Based Exposure-Response解析によるリネゾリド誘発性血小板減少予測モデルの検討
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒巻一平, 川村隆之, 川筋仁史, 宮嶋友希, 河合暦美, 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
3. 学会等名 第67回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川筋仁史, 上野亨敏, 宮嶋友希, 河合曆美, 酒巻一平, 山本善裕
2. 発表標題 MRSA菌血症診療におけるActive Consultationの有用性の検討
3. 学会等名 第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会
4. 発表年 2019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	辻 泰弘 (TSUJI Yasuhiro)  (20644339)	日本大学・薬学部・教授  (32665)	

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