

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 4 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590154

研究課題名（和文）小児薬物療法適正化を目的とした成長過程における薬物体内動態変動要因の検索

研究課題名（英文）Research of Change in Pharmacokinetics as a Function of Age Intended Optimization of Drug Therapy in children

研究代表者

石崎 純子（ISHIZAKI JUNKO）

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：60401890

研究成果の概要（和文）：ボリコナゾール，ミコフェノール酸，バルプロ酸について，臨床使用実態下での成長過程における動態変動を検証し，その要因を検討した．その結果，いずれの薬物でも小児では成人より高い投与量が必要なこと，動物実験より成長過程での薬物代謝酵素活性の変動や，成長に伴う腸肝循環能の発達の差により体内動態が変動することを解明した．さらに，トランスポーターの発現も成長に伴い変動しており動態変動への関与を示唆する知見を得た．

研究成果の概要（英文）：The changes in pharmacokinetics with aging of voriconazole, mycophenolic acid and valproate were investigated in human and rats. In all three drugs, pediatric patients were required a higher dose than adults to achieve a similar the trough plasma concentration. I show that these differences are due to the activity of drug metabolism and the capacity of enterohepatic circulation, and suggest that changes of drug transporter(s) expression over the course of development affect the disposition kinetics.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医療薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：小児，TDM，適正使用，ボリコナゾール，ミコフェノール酸，バルプロ酸

1. 研究開始当初の背景

アゾール系抗真菌剤ボリコナゾール(商品名；ブイフェンド，以下 VRCZ)はアスペルギルス症に対する第一選択薬として位置づけられており，骨髄移植後の重度の感染症対策に使用される key drug として，骨髄移植が実施される血液内科や小児科で幅広い年齢層に対して投与されている．金沢大学附属病

院では，2005 年の VRCZ の承認直後より臨床使用されており，感染制御と副作用発現防止のため申請者が中心となって，限られた症例数ではあるが各診療科からの依頼に応じて血漿中濃度を測定し投与設計を行ってきた．その結果，低年齢層，特に 2 才以下の乳幼児に成人用量を投与しても目標トラフ値に到達せず成人量を上回る投与量が必要なのことがわかった．2 歳以上の小児で，成人と

同等の AUC を得るには成人用量を上回る投与量が必要との報告はあるが (Walsh TJ, et al., *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2166, 2004) その要因を解明した報告はない。また、成長過程での各種生理学的機能の変化についても検討されてはいるものの (Kearns GL, et al., *N Eng J Med* 349: 1157, 2003), 医薬品の体内動態が成長過程でどのように変動するか、変動するとすれば、その要因が何かを検討した報告は限られている。

そこで、VRCZ の体内動態変動因子が解明されれば、VRCZ の適正使用、治療効果の向上に大きく貢献できるのみならず、同じ現象が起こりうる可能性のある薬剤のスクリーニングも可能になり、臨床使用されている医薬品、さらには、医薬品開発の分野にも薬学的見地からの能動的情報提供が可能になり、小児科領域の薬物療法適正化に大きく貢献できると考え、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

成長過程での動態変動は、新生児から成人、高齢者と幅広い年齢層の患者が受診する大学病院規模の医療機関でなければ実現不可能であり、申請者の実務家教員という臨床と研究の両者に日常的に取り組める環境でこそ実現可能である。本研究では、臨床現場の医師や薬剤師から寄せられた医薬品の問題点について調査、あるいは、データを協働で集積し、(1)ヒトでの成長過程での動態変動が予測される医薬品のスクリーニングと検証を目指した。さらに、臨床で動態変動が見られた医薬品について、(2)動物実験による変動要因の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) ヒトでの成長過程での動態変動が予測される医薬品のスクリーニングと検証

対象医薬品は、本研究の発端となった VRCZ の他、医療スタッフから情報提供のあった免疫抑制剤のミコフェノール酸 (商品名; セルセプト, 以下 MPA), MPA と同様の代謝経路で代謝・排泄され、日常的に TDM が実施されている抗てんかん薬のバルプロ酸 (商品名; デパケン, セレニカ R など, 以下 VPA) を選択した。金沢大学電子カルテシステムより、TDM 結果と患者背景情報 (年齢, 病態, 腎・肝機能, 併用薬など) を収集した。TDM 結果と各種患者背景情報との関係を検討し、成長過程以外の要因についても検証した。なお、本研究はそれぞれ、金沢大学附属病院臨床試験審査委員会 (整理番号 5426 (VRCZ), 5715 (MPA)), 金沢大学医学倫理審査委員会 (受付番号 1155 (VPA)) の承認を得て実施した。

(2) 動物実験による変動要因の解明

週齢の異なるラット (幼若群として 4 週齢, 成熟群として 12 週齢) を用いて吸収, 分布, 代謝, 排泄の 4 つの因子を比較し, 体内動態変動要因を検索した。

4. 研究成果

(1) ヒトでの成長過程での動態変動が予測される医薬品のスクリーニングと検証

① VRCZ

VRCZ の TDM 結果を集積し, トラフ血漿中濃度 (C_{min}) と有効性・安全性の判定結果との関連を評価した結果, 小児・成人ともに, 効果を得るには C_{min} を $2 \mu\text{g/mL}$ 程度とすること, C_{min} が $4 \mu\text{g/mL}$ を目安として肝機能の低下に注意が必要なことを明らかにした。さらに, C_{min} を 1 日投与量で割った値 (C/D 比) は, 成人に比較して小児で有意に低く, 目標 C_{min} を得るには成人を上回る投与量が必要なことを明らかにした (図 1)。

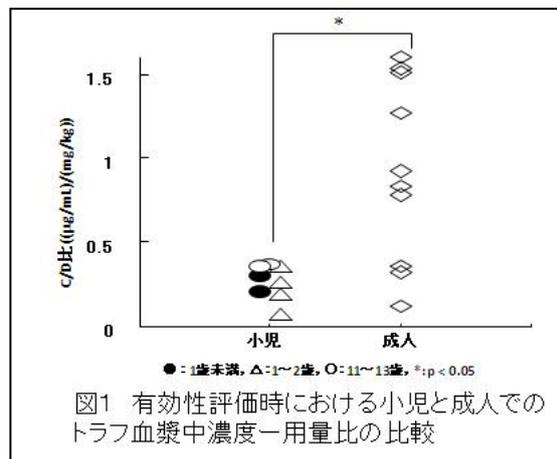


図1 有効性評価時における小児と成人でのトラフ血漿中濃度-用量比の比較

この成果は、医療薬学の質的向上への貢献が著しく優れた研究であると評価され、平成 23 年度の医療薬学会論文賞を受賞している。

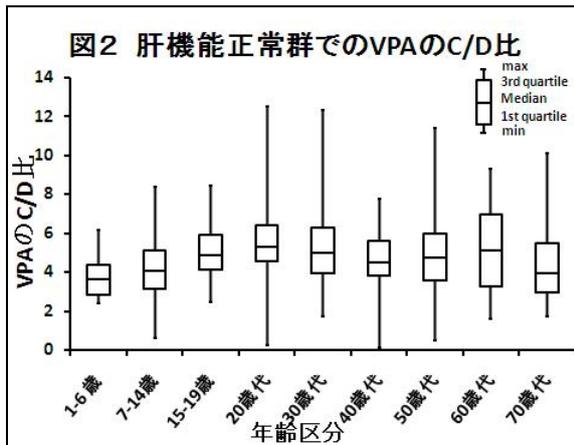
② MPA

MPA は主にグルクロン酸抱合体 (MPAG) となり尿中に排泄されるが、血漿中の MPAG 濃度は MPA の体内貯留やグルクロン酸抱合能の指標になる可能性がある。小児 MPA 投与患者の MPA の AUC と C_{min} , および MPAG の C_{min} を測定し、薬物の血漿中濃度と投与量や有効性・安全性との関連を評価した。その結果、小児における MPA の体内動態は、個体間・個体内変動が大きい、TDM による MPA の AUC や C_{min} のモニターにより有効性や安全性の評価が可能なこと、また、VRCZ と同様に小児では推奨 AUC や C_{min} を得るためには、成人より高い投与量が必要なことが判明した。しかし、有効域にある 70%以上の患者で副作用が発現しており、AUC や C_{min} 以外の安全性の指標が必

要なこと、MPAG と MPA との比 (MPAG/MPA) が MPA の安全性の指標になること、さらに、肝機能を反映する検査値の ALP や ALT が、MPAG/MPA を予測する指標になることを示唆する結果を得た。

③VPA

VPA の C/D 比と年齢や肝機能との関係を比較・検討した結果、成長に伴って C/D 比が上昇する傾向が認められた (図 2)。一方、小児群では肝機能低下に伴い C/D 比の低下傾向がみられたが、成人群では有意な変動は見られなかった。以上のことから、小児では成人と比較して VPA の消失が速く、この傾向は肝機能の低下に伴いより著明になることが示唆された。



この成果は学術上注目すべき内容を有しており、将来の発展が期待されるとして「日本薬学会第 132 年会学生優秀発表賞」を受賞した。

(2) 動物実験による変動要因の解明

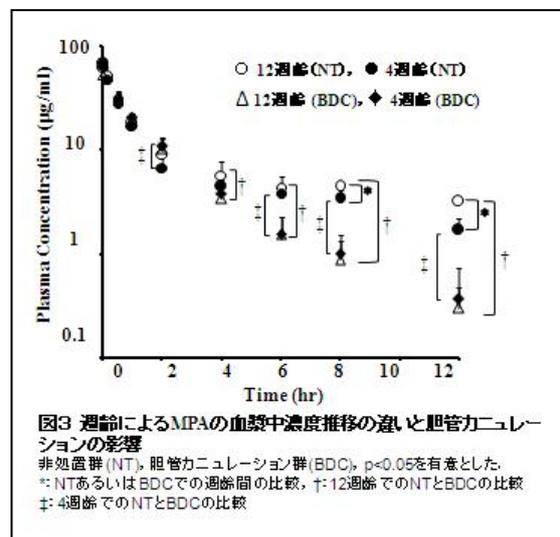
①VRCZ

ラットにおける VRCZ の体内動態変動要因は、分布や排泄ではなく、代謝過程、すなわち、肝ミクロソームの代謝能が成熟ラットに比較して幼若ラットで高いことが要因であることを明らかにした。しかし、その代謝に関わる可能性の高い酵素 (CYP3A 系, CYP2C 系) のラットでの主要な分子種である CYP3A2, CYP2C11 について、mRNA と酵素活性を比較した結果、週齢間で差は見られず、成長過程における VRCZ の動態変動の要因となる代謝酵素の特定はできなかった。本研究期間中に、小児と成人のヒト肝ミクロソームを用いた in vitro での検討により、小児と成人の VRCZ の代謝活性の差は CYP2C19 とフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 活性の差によるとの論文が発表された (Yanni SB. Et al., Drug Metab. Dispos. 38: 25, 2010)。しかし、FMO 活性は薬物によって誘導や阻害を受けない

ため薬物間相互作用が発現する可能性は低いとされており (Cashman JR, Drug Discov. Today 9: 574, 2004), in vivo での FMO 活性に関する情報は集積段階である (Shimizu M, et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 71: 585, 2011)。今後は、FMO 活性が in vivo でも成長に伴い変動するか、仮に変動するならば、その変動が薬物体内動態に影響するかを明らかにしたい。

②MPA

週齢の異なるラットを用いて MPA の体内動態を比較した結果、成熟ラットに比較して幼若ラットで血漿中濃度の消失が速やかであったが、胆管カニュレーション処置による腸肝循環の影響の無い状態では動態の差は消失した (図 3)。



また、経口抗菌剤で臨床でも汎用されているアモキシシリン/クラブラン酸カリウム (CVA/AMPC) 併用によっても動態の差は消失した。これらのことから、ラットの MPA の体内動態は週齢間で異なり、この要因は MPAG の胆汁分泌から始まる腸肝循環に起因し、CVA/AMPC との相互作用は、CVA/AMPC による腸肝循環の阻害によることを明らかにした。また、腸肝循環が幼若ラットで未発達であり、成長に伴い腸肝循環能が増大すること、さらに、肝臓での胆汁分泌に関わるトランスポーター (Mrp2) の発現が成長過程で異なることを示唆する結果を得た。

③VPA

週齢の異なるラットを用いて VPA の体内動態変動を比較した結果、MPA と同様に成熟ラットに比較して幼若ラットで血漿中濃度の消失が速やかであり、この要因は VPA のグルクロン酸抱合体 (VPAG) の胆汁分泌から始まる腸肝循環が幼若ラットで未発達なためであることを明らかにした。さらに、成熟ラッ

トと比較して幼若ラットではVPAの胆汁排泄率，および，Mrp2のmRNA発現量の低下がみられ（図4），成長に伴う肝臓での排泄トランスポーターの発現の増加が腸肝循環能の増大に関与する可能性が示唆された。

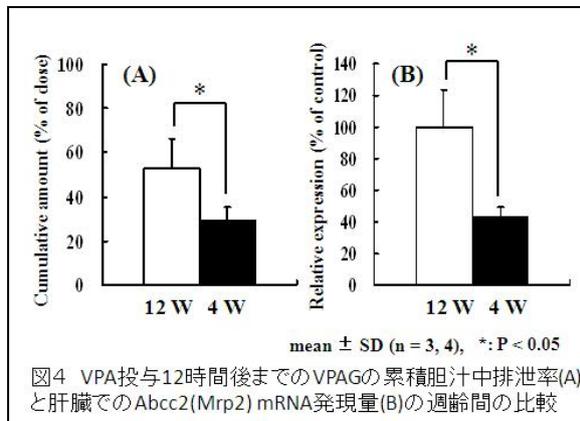


図4 VPA投与12時間後までのVPAGの累積胆汁中排泄率(A)と肝臓でのAbcc2(Mrp2) mRNA発現量(B)の週齢間の比較

この成果は学術上注目すべき内容を有しており，将来の発展が期待されるとして「日本薬学会第132年会学生優秀発表賞」を受賞した。

今後は，本研究の成果を発展させ，FMO活性やMRP2の機能の成長過程での変動が薬物動態に影響するかを検証する。また，成長や身体機能の変動で影響を受ける代謝酵素や薬物トランスポーターが他にもあるかについて臨床事例によりプレスクリーニングし，動物実験で基礎的なエビデンスを得た後，臨床試験による検証と情報発信により，薬物療法適正化に貢献していきたい。

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 2 件)

- ① Ishizaki, J., Tsuda, T., Suga, Y., Ito, S., Arai, K., Sai, Y., Miyamoto, K., Change in pharmacokinetics of mycophenolic acid as a function of age in rats and effect of coadministered amoxicillin/clavulanate, *Biol. Pharm. Bull.*, in press, (2012) 査読有 DOI:なし
- ② 伊藤さつき, 石崎純子, 小柴美紀恵, 五十嵐康郎, 長田直人, 菅幸生, 西村良成, 前馬秀明, 小泉晶一, 中尾眞二, 横川弘一, 崔吉道, 宮本謙一, 小児と成人におけるポリコナゾールの血中濃度解析の比較, *医療薬学*, 36(2010), 213-219, 査読有 DOI:なし

[学会発表] (計 4 件)

- ① 東夏宵, 石崎純子, 菅幸生, 荒井國三, 崔吉道, 宮本謙一, 成長過程における抗てんかん薬バルプロ酸の薬物動態の変動, 日本薬学会第132年会, 2012年3月30日, 北海道大学(北海道)
- ② 河辺志帆, 石崎純子, 東夏宵, 菅幸生, 荒井國三, 崔吉道, 宮本謙一, バルプロ酸の血漿中濃度と肝機能との関係, 日本薬学会第132年会, 2012年3月29日, 北海道大学(北海道)
- ③ 石崎純子, 津田智子, 菅幸生, 荒井國三, 崔吉道, 宮本謙一, 成長過程における免疫抑制剤ミコフェノール酸の体内動態変動. 第20回日本医療薬学会年会, 2010年11月13日, 幕張メッセ国際展示場(千葉県)
- ④ 津田智子, 石崎純子, 小柴美紀恵, 長田直人, 菅幸生, 荒井國三, 西村良成, 谷内江昭宏, 崔吉道, 宮本謙一, 小児における免疫抑制剤ミコフェノール酸の体内動態, 第19回日本医療薬学会年会, 2009年10月25日, 長崎県立総合体育館(長崎県)

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/lab/joho.html>

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~druginfo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石崎 純子 (ISHIZAKI JUNKO)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号: 60401890

(2) 研究分担者

宮本 謙一 (MIYAMOTO KEN-ICHI)

金沢大学・附属病院・教授

研究者番号: 30100514

(3) 連携研究者

菅 幸生 (SUGA YUKIO)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号: 00467101