

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06684

研究課題名（和文）オキサゾリジノン系抗MRSA薬の唾液中濃度による治療モニタリングと投与量最適化

研究課題名（英文）Therapeutic drug monitoring of anti-MRSA agents, oxazolidinones by salivary concentration, and dose optimization

研究代表者

武隈 洋（Takekuma, Yoh）

北海道大学・大学病院・准教授

研究者番号：00396293

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：リネゾリド（LZD）およびテジゾリド（TZD）の治療薬物モニタリングを血漿中濃度の代わりに唾液中濃度で代替可能か検討した結果、モデルラットを用いた検討でも、ヒトの症例においても血漿中濃度と唾液中濃度の相関性は高く、代替可能であることが示唆された。また、医療データベースを用いてLZD誘発性血小板減少症のリスク因子を探索した結果、長期投与、体重45kg未満、eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下がリスク因子として抽出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物が臨床において血中濃度モニタリングの対象（診療報酬の対象）となるにはエビデンスの構築が重要になるが、薬物動態の詳細な解析には多数点の採血が必要となり、大きな障壁となる。本研究により唾液中濃度によるモニタリングの可能性が示されたことは、患者への侵襲性がなくなり採血する医療従事者の負担軽減に寄与することから臨床研究の促進が期待できる。また、唾液は患者が自己採取可能であることから保険薬局や在宅における検体採取による薬物濃度モニタリングの可能性が見いだされたことに意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The results of our study demonstrated that the salivary concentrations of linezolid (LZD) and tedizolid (TZD) correlated well with serum concentrations of them respectively both in rats and in human cases. So, it is indicated that their salivary concentrations could be used instead of the serum concentrations.

In addition, a search for risk factors for LZD-induced thrombocytopenia using a medical database identified long-term administration, body weight less than 45 kg, and eGFR less than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> as risk factors.

研究分野：医療薬学

キーワード：唾液中濃度 リネゾリド テジゾリド TDM

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

オキサゾリジノン系抗 MRSA 薬には先行して発売されたりネゾリド (LZD) と 2018 年に発売されたテジゾリド (TZD) がある。

LZD は、組織移行性が良好であり、腎機能障害患者や肝機能障害患者においても用量を調整する必要がないとされているなど優れた特性を有するが、典型的な副作用として血小板減少症があり投与中止の要因の一つとなっている。また、剤形には注射剤と経口剤があり、そのバイオアベイラビリティはほぼ 100% であるため、静脈内投与から経口投与へ切り替える際に投与量を変更する必要がないとされている。

TZD も LZD と同様、組織移行の優れた薬剤であり、かつ LZD よりも血小板減少症の発現率が低いとされている。TZD はリン酸エステル化されたプロドラッグとして投与され、投与後速やかに活性体である TZD に変換される。全身循環に移行した TZD は、主として硫酸抱合を受け、胆汁を介して糞中に排泄される。LZD は、未変化体およびその代謝物のほとんどが尿中に排泄される。また、血漿蛋白結合率は LZD が 31% なのに対し、TZD は 84% である。このように両薬物は、抗菌活性の作用機序は共通しているが、薬物動態には大きな違いがある。

LZD は、先に述べたように組織移行性が優れ、骨移行率も高いことから整形外科領域でも汎用される。しかしながら、骨感染の場合は治療が長期化する傾向にあるため、LZD の典型的な副作用である血小板減少症が頻発し、治療を難渋化させる要因となっている。研究代表者が、LZD の血中濃度モニタリングに携わっている中で気づいた临床上の問題点を以下に挙げる。

- (1) 長期投与患者において血小板減少症の発症頻度が高い
- (2) 血中濃度のモニタリングの際、腎機能・肝機能に関する臨床検査値が基準値内の患者においても、常用量で血中濃度 (血中濃度-時間曲線下面積 : AUC) が著しい高値を示す患者がいる
- (3) 経口投与時に、吸収の大きな遅延 ( $T_{max}$  遅延) がみられる患者がいる
- (4) AUC (血中濃度下面積) を指標とするため、多数の採血点が必要となり、患者や医療従事者の負担が大きい

(1) について、研究代表者は脊椎領域への MRSA 感染症患者に対し LZD の血中濃度モニタリングにより用量調節を行い、血小板減少を回避し長期投与を可能にした症例を経験した。(2) および (3) については、LZD が特定薬剤治療管理料のいわゆる TDM 対象薬剤となっており、一般的には血中濃度が測定されていないため顕在化していないことが考えられる。したがって、(1) ~ (3) を克服・研究するためには血中濃度モニタリングが不可欠となるが、(4) の多数点採血のための患者への負担が大きな問題となる。

またこれまでに LZD ではマウスを用いた実験で有効性の指標として AUC/MIC 100 との報告や、AUC 280  $\mu\text{g/mL}$  で血小板減少症の発症リスクが 50% であるとの報告はあるが、薬物動態が母集団から乖離した患者の実態やその要因についてはわかっていない。また、LZD では唾液中濃度が血漿中濃度と同等であることがすでに報告されているが、臨床応用に関する報告はなく、TZD については研究代表者が確認した限り唾液中濃度に着目した報告はない。

### 2. 研究の目的

そこで、本研究では以下に挙げることを目的として研究を進めた。

- (a) LZD・TZD の多数点採血を克服するために唾液中濃度によるモニタリング方法を確立する
- (b) 一般の母集団とは乖離した薬物動態を示す患者 (AUC 高値や吸収遅延など) の要因を抽出・検証し、そのメカニズムを解明する
- (c) 母集団から乖離した患者への投与量最適化の方法を確立する

### 3. 研究の方法

本研究は、LZD および TZD の血中濃度モニタリングを行う患者を対象とした前向き研究、過去に LZD を投与された患者を対象とした後向き研究、および主に動物実験による基礎研究を並行して進めた。

(1) 基礎研究 (動物等実験): 目的(a), (b)を検証する方法として、ラットをモデル動物とするため、LZD・TZD とともにラットの唾液中濃度測定方法を確立する必要があり、HPLC 法を適用する。その後、唾液中への移行率や唾液中と血液中濃度の相関性を分析することで、唾液中のモニタリング方法を確立する。

ラットからの唾液の採取は、唾液腺の口腔内開口部へカニューレを施し唾液を経時的に採取する。この基礎研究で確立された唾液中濃度測定法はヒトの検体にも応用する。なお、血

中濃度については、LZD・TZD とともに測定系の確立は終えている。

(2) 臨床研究(前向き): LZD または TZD 投与患者の血中濃度および唾液中濃度を測定し、血液中・唾液中濃度の相関関係を分析する。血液中濃度と唾液中濃度の比や唾液中移行へのタイムラグを解析することにより、唾液中モニタリング系を確立する。

(3) 臨床研究(後向き): (2) の前向き臨床研究の症例集積には時間を要することが予想されるため、血小板減少症を早期に発症した患者のリスク要因を、これまで LZD を投与された患者を対象に後向きに解析する。これは仮説として、「血小板減少症が一般にみられるよりも早期で発症した患者は AUC 高値である」として実施する。

これらの研究成果により、LZD の AUC のモニタリングが侵襲なく実施でき、かつ予め AUC が高値となる患者を予測し投与量を調整することができるようになるため、より安全にかつ長期に使用可能となることが期待できる。

#### 4. 研究成果

本研究ではまず、LZD および TZD の血中モニタリングの代替指標として唾液中濃度が利用できるかを検証するための準備として、ラットを用いて唾液中への薬物移行性を評価する系を確立した。LZD および TZD を尾静脈から投与した後の血漿中濃度と唾液中濃度の相関は非常に良好で、相関係数はそれぞれ 0.936 および 0.964 を示した。唾液中濃度/血漿中濃度比 (S/P 比) は、LZD で 0.634、TZD で 0.053 であった。この結果は両薬物の血漿蛋白結合率 (LZD : 27.3%、TZD : 98.4%) が影響していることが示唆された (図 1)。

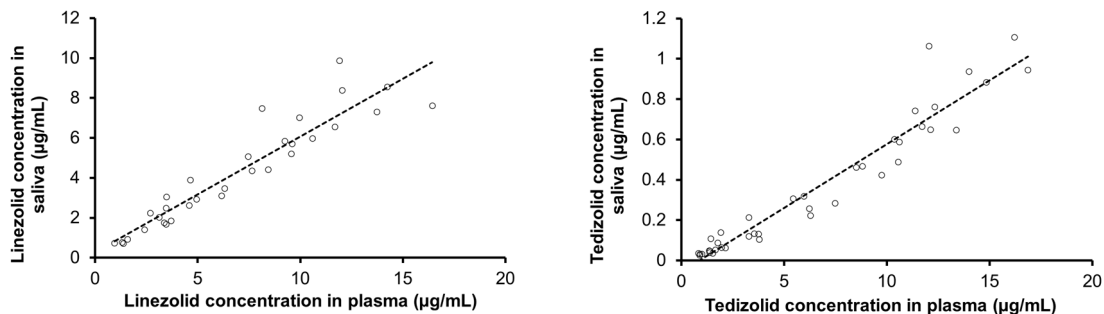


図1 LZD(左)およびTZD(右)における血漿中濃度と唾液中濃度の相関性

そこで血漿蛋白結合率に依存した移行性の変化をドキシソルピシン投与により低アルブミン (ALB) 血漿モデルラットを作成して評価した。その結果、血漿中 ALB 濃度が約 40% 低下したモデルラットの S/P 比は、LZD では 0.71 に、TZD では 0.12 に上昇した。これらの結果から両薬物の唾液中への移行性は ALB 低下による遊離型濃度を反映することが示された。

また、並行して進めた臨床研究では、母集団薬物動態から乖離する患者の要因の抽出をするために共同研究者が入手したリアルワールドデータ株式会社が提供する電子カルテ由来の診療データベースを用いた解析を行った。このデータには LZD の血中濃度データは格納されていないので、LZD 血中濃度と発症率の相関が報告されている血小板減少症 (血小板数 10 万未満または LZD 投与前のベースとなる血小板数から 30% の減少、以下 LIT) を代替指標として、血小板減少症の発症リスク因子を探索した。その結果、LZD の 14 日以上長期投与、体重 45kg 未満、eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> がリスク因子として抽出された。さらに、医療ビッグデータを用いたことで、既報では症例数の制限により解析できなかった eGFR の層別解析が可能となり、LZD が 7 日未満の投与であっても、eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> でリスクが上昇することを明らかにした (図 2)。

一方、LZD 投与前のベースの血小板数はリスク因子として抽出されなかった。ベースの血小板数は報告によってリスク因子となるか否かにばらつきがある。そこで、この点を明らかにするために、北海道大学病院の LZD 投与後の患者のデータを用いて LZD 投与後の血小板数の推移を詳細に検討した。その結果、LIT 発現患者と非発現患者のベース血小板数には有意な差が認められなかったものの (24.3 × 10<sup>4</sup> vs 22.5 ×

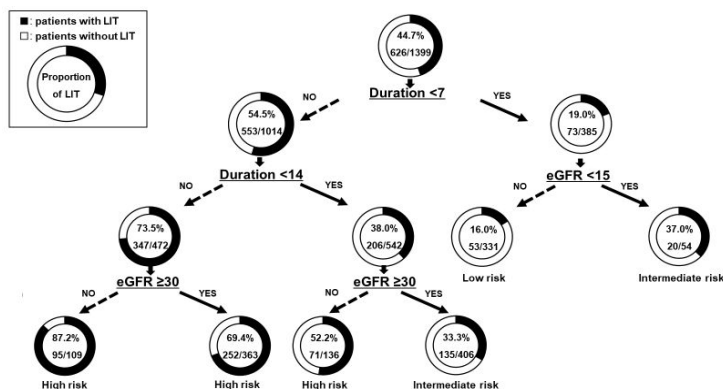


図2 LZD による血小板減少症発症リスク分析(決定木分析)

10<sup>4</sup>) ベース血小板数が 15 万未満と 15 万以上の患者で群分けすると、LIT 発症はそれぞれ 46.9%、31.6%であった。さらに、投与後 5 日以内の早期に LIT 発症した患者に着目するとベース血小板数が 15 万未満と 15 万以上の患者数がそれぞれ 14 人と 18 人だったのに対し、6 日以降に発症した患者数は、それぞれ 16 人、55 人であった。これらのことからベース血小板数は早期 LIT 発症リスクにはなるが、全期間で解析するとリスク因子とならず、これが報告によって結果が異なる要因であると考えられた。さらに、今回の解析結果で投与後 3 日以内に血小板数がベースよりも 15%以上低下した患者のうち 60%に LIT が発現していたことから投与早期に血小板数 15%減少が認められた患者には TDM の実施など注意深い管理が必要であることが示唆された。

また、本研究で LZD 施用患者から血漿および唾液の同時点採取した症例は 17 例集積できたが、TZD の投与患者は 1 名のみにとどまった。検体の採取時間は投与直前、投与後 2, 4, 6, 9, 12 時間後としたが、静脈内投与患者では S/P 比は 0.88、0.94, 1.14、1.08、1.08、0.95 と概ね血漿中と唾液中濃度は一致しており、血漿中と唾液中濃度の相関係数は 0.842 であったことから、唾液中濃度を血漿中濃度の代わりに用いる可能性は十分に示された。しかしながら、LZD の血漿蛋白結合率は 31%と報告されており、その値から予想される S/P 比は 0.7 前後であり、今回の結果はこの予想よりも高い値であったことから、LZD の唾液移行には何らかの濃度輸送が関与していることが示唆された。また、TZD は 1 例のみではあるが、S/P 比は 0.33 と低いものの採血時間によってほぼ一定であり、唾液中モニタリングの可能性が示された。

#### <引用文献>

D Andes, M L van Ogtrop, J Peng, W A Craig, In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid), *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(11):3484-9

F Pea, P Viale, P Cojutti, B D Pin, E Zamparini, M Furlanut, Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients, *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2034-42

M S Bolhuis 1, R van Altena, K van Hateren, W C M de Lange, B Greijdanus, D R A Uges, J G W Kosterink, T S van der Werf, J W C Alffenaar, Clinical validation of the analysis of linezolid and clarithromycin in oral fluid of patients with multidrug-resistant tuberculosis, *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):3676-80

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Inoue Yuki, Sato Yuki, Kashiwagi Hitoshi, Nashimoto Shunsuke, Sugawara Mitsuru, Takekuma Yoh	4. 巻 48
2. 論文標題 Monitoring Salivary Concentrations of Tedizolid and Linezolid Using Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 387 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13318-023-00836-6	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 Inoue Yuki, Takekuma Yoh, Miyai Takayuki, Kashiwagi Hitoshi, Sato Yuki, Sugawara Mitsuru, Imai Shungo	4. 巻 79
2. 論文標題 Use of Japanese big data from electronic medical records to investigate risk factors and identify their high-risk combinations for linezolid-induced thrombocytopenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 415-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-023-03455-x	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武隈 洋、井上優希、菅原 満
2. 発表標題 唾液サンプリングに基づくTDMの実際
3. 学会等名 第39回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Inoue, Yuki Sato, Hitoshi Kashiwagi, Shunsuke Nashimoto, Mitsuru Sugawara, Yoh Takekuma
2. 発表標題 Monitoring saliva and plasma concentrations of tedizolid and linezolid in rats
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上優希、武隈洋、宮井貴之、柏木仁、佐藤夕紀、菅原満、今井俊吾
2. 発表標題 ビッグデータとデータマイニング手法を用いたリネゾリド誘発性血小板減少症の要因分析
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
研究分担者	佐藤 夕紀  (Sato Yuki)  (00564981)	北海道大学・薬学研究院・講師   (10101)	
研究分担者	今井 俊吾  (Imai Shungo)  (40845070)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・講師   (32612)	

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