

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号： 15201
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022 ~ 2022
課題番号： 22H04322
研究課題名 改正薬機法が求める小児領域における特定用途医薬品の最適化投与法の確立

研究代表者

石原 慎之 (Ishihara, Noriyuki)

島根大学・医学部・薬剤主任

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：改正薬機法が求める小児領域における特定用途医薬品の個別最適化投与設計を可能とすることを目的とし、スルバクタム/アンピシリン配合剤 (SBT/ABPC)、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤 (PIPC/TAZ) を対象薬とした。母集団PK解析にはプログラムNONMEM7を用い、2-コンパートメントモデルを構築した。SBT/ABPC (54名, 0.08 ~ 16.42 歳)、PIPC/TAZ (20名, 0.6 ~ 15歳) を用いて、母集団PKモデルを構築した。SBT/ABPCについては、個別最適化投与設計をすることができた。今後は、さらにPIPC/TAZなどについて最適化投与の確立を行っていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等を「特定用途医薬品等」とされている。小児における医薬品の薬物動態 (PK) は年齢や、身体サイズ、成熟度によって劇的に変化するため、それらの成長に応じた用法用量が必要であり、画一的に設定することは困難である。

一方、特に、新生児期から小児期では、感染症の罹患率が成人よりも高く、様々な抗菌薬が使用されているが、用法・用量が設定されているのは多くなく、小児患者への最適な投与法は、ほとんどの薬剤において未だに確立されていない。

よって、本研究の着手により、小児領域における薬物療法適正化が推進されると思われる。

研究分野： 薬物動態

キーワード： 改正薬機法 抗菌薬 最適化投与

1. 研究の目的

2019年12月4日に公布された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律(改正薬機法)」では、小児の用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等を「特定用途医薬品等」として指定する改正が行われた。

小児における医薬品の薬物動態は年齢や、身体サイズ、成熟度によって劇的に変化するため、それらの成長に応じた用法用量が必要であり、画一的に設定することは困難である。特に、新生児期から小児期では、感染症の罹患率が成人よりも高く、様々な抗菌薬が使用されているが、用法・用量が設定されているのは多くなく、小児患者への最適な投与法は、ほとんどの薬剤において未だに確立されていない。

一方、数理統計学モデルを活用したモデリング&シミュレーションでは、母集団薬物動態モデルと成長モデルを融合することによって、小児においても成熟度に合わせた患者個別の投与法を設定可能であることが示されている。

そこで、日本人の小児および、改正薬機法で指定された特定用途医薬品等の中でも抗菌薬に着目し、新生児や小児に用法用量が設定されていない抗菌薬(スルバクタム/アンピシリン配合剤、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤)について、母集団薬物動態解析を行い、小児の特定用途医薬品等に該当する抗菌薬の個別最適化投与法の確立を目的とする。

2. 研究成果

スルバクタム/アンピシリン配合剤、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤を対象薬とし、血漿中薬物濃度、試料採取時間、投与量、性別、年齢、体重等の詳細データが掲載されている既報を用いて、血漿中薬物濃度、患者背景因子などを統合し、母集団薬物動態解析のためのデータセットを作成した。

母集団薬物動態解析にはプログラム NONMEM7 を使い、2-コンパートメントモデルを構築した。モデルの適格性は Goodness-of-fit plot を用いて評価した。

その結果、スルバクタム/アンピシリン配合剤(54名、0.08~16.42歳、スルバクタム284時点の血中濃度と90時点の尿中濃度)、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤(20名、0.6~15歳、ピペラシリンは76時点、タゾバクタムは63時点の血中濃度)を用いて、それぞれ2-コンパートメントモデルを適応し、母集団薬物動態モデルを構築した。いずれの薬物においても、パラメータを体重補正したことにより、患児の体重により患児個々の血漿中薬物濃度時間曲線の推定が可能となった。モデルの適格性については、予測値のプロットでは良好な相関関係を認め、重み付き残差のプロットでは0を中心に±4の間に均等に分布していることが示された。

スルバクタム/アンピシリン配合剤については、個別最適化投与設計をすることができた。

1回45mg/kg、1日3回、および1回75mg/kg、1日4回投与のPK/PDブレイクポイントMICは、それぞれ0.25および1μg/mLであった。市中肺炎における経験的投与の場合、主な標的病原体のMIC₉₀値は高い(肺炎球菌の場合はMIC₉₀=2μg/mL、インフルエンザ菌の場合はMIC₉₀=4μg/mL)ことから、市中肺炎の経験的投与には1回75mg/kg、1日4回投与が推奨されることが示唆された。

今後は、さらにピペラシリン/タゾバクタム配合剤について、感染症の起因菌の最小発育阻止濃度等を用いたランダムサンプリング等を行うことで、日本人小児における抗菌薬の最適化投与の確立を行っていく予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Onita Tetsushu, Ikawa Kazuro, Ishihara Noriyuki, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Naora Kohji, Morikawa Norifumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin-sulbactam in Pediatric Patients Using Plasma and Urine Data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Infectious Disease Journal	6. 最初と最後の頁 411 ~ 416
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/INF.0000000000003496	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石原慎之, 大仁田哲修, 猪川和朗, 西村信弘, 玉木宏樹, 矢野貴久, 森川則文, 直良浩司
2. 発表標題 日本人小児におけるピペラシリン・タゾバクタム配合剤の母集団薬物動態モデルの構築と投与法の検討
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原慎之, 大仁田哲修, 猪川和朗, 西村信弘, 玉木宏樹, 矢野貴久, 森川則文, 直良浩司
2. 発表標題 日本人小児におけるラクタマーゼ阻害剤タゾバクタムの母集団薬物動態モデルの構築
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名