研究成果報告書

１．研究課題名：抗感染症治療薬のクリニカルファーマコメトリクスによる薬物動態学/薬力学/薬理遺伝学に基づいた至適投与法の構築

２．研究代表者氏名：横山　雄太

３．研究発表（論文、著書、学会発表等があれば記載してください）

該当なし

４．研究実績（必要であれば図を用いても構いません）

【背景・目的】

肺非結核性抗酸菌（NTM-PD）症は難治性の呼吸器感染症で、罹患者数の増加が世界的な問題となっており、年間 2000 人以上が死亡している。日本における NTM-PD の原因菌の大部分は Mycobacterium avium complex (MAC)が占めている。治療のキードラッグはマクロライド系抗菌薬（MLs）であり、リファンピシンとエタンブトールを組み合わせた 3 剤併用療法が標準治療となる。MLs 耐性菌の場合は、4 剤以上の併用療法が行われる場合もあるが、二次治療以降では治療成功率の低下および死亡率の上昇が報告されている。現行の多剤併用レジメンでは、リファンピシンおよびクラリスロマイシン等の代表的な薬物代謝酵素の誘導・阻害作用による薬物相互作用に加え、肝・腎機能に応じた投与量調整が不可欠である。腎排泄型薬剤であるエタンブトールにおいては、重大な副作用として視神経炎があり、重症例では失明に至ることもある。半年を超える長期投与で発現頻度が高まり、かつ ABCB1 遺伝子と視神経障害の関係も明らかにされている。しかし、新規併用レジメンの導入が進む一方で、NTM 治療薬の薬効・安全性を定量的に評価し、至適血中濃度域は明らかにされていない。また、血中濃度に基づく多剤併用の最適投与法を構築するためのエビデンスは十分に確立されていない。

本研究では単剤および複数薬剤同時曝露の影響を考慮するために、LC-MS/MS を用いた NTM 治療薬の単剤測定法および多剤同時測定法の構築を実施する。また、併用薬の薬物相互作用および遺伝子多型（PGx）が治療効果や副作用発現に与える影響にも着目し、母集団薬物動態（PopPK）／薬力学（PD）／薬理遺伝学（PGx）に基づいた最適投与法の構築を行う。

【方法】

2026 年 2 月 13 日～2028 年 3 月 31 日の前方視的観察研究として、慶應義塾大学病院で EB を含む NTM 症治療を受け、研究参加に同意した患者を対象とする。本研究は慶應義塾大学医学部人を対象とする研究倫理委員会（承認番号:20120336）および慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会（承認番号:260213-1）より承認され、実施している。電子診療録から投与量、採血時刻、腎機能、体重、BMI、併用薬等を収集し、服用時刻を記録する。遺伝子多型は次世代シークエンサーの Infinium Asian Screening Array（医学部感染症学教室で実施）を用いたマイクロアレイ解析により測定する。

LC-MS/MS を用いた NTM 治療薬の血漿中濃度測定法について、エタンブトールの単剤測定法ならびにエタンブトール、リファンピシン、クロファジミン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、シタフロキサシンおよびモキシフロキサシンの多剤同時測定法をそれぞれ構築する。内標準物質にはフェナセチンを使用し、試料はアセトニトリル（フェナセチン 25 ng/mL を含む）による除タンパク法で処理する。LC-MS/MS は島津製作所の LCMS-8050 を使用した。カラムは単剤測定法では、Unison UK-C18 2.0 × 100 mm、3 μm、多剤同時測定法では、Shim-pack Scepter C18-120 3 um 100 x 2.1 mm を使用した。移動相は移動相 A 液に 10 mM 酢酸アンモニウム（pH 5.3）、移動相 B 液にアセトニトリルを使用し、流速は 0.3 mL/min とした。 検量線の濃度範囲はクロファジミン：5-2000 ng/mL、リファンピシン：50-25000 ng/mL、クラリスロマイシン：1-5000 ng/mL、アジスロマイシン：2-3000 ng/mL、エタンブトール：10-2000 ng/mL およびシタフロキサシン：5-5000 ng/mL とし、ULOQ を超える場合は Blank を用いて 5 倍希釈して測定する。バリデーション試験は FDA のガイドラインに準拠して実施する。

【結果・考察】
初めにエタンブトール、リファンピシン、クロファジミン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、シタフロキサシンおよびモキシフロキサシンでの多剤同時測定法を検討したが、各薬剤に要因の異なったキャリーオーバーの対策に長期間を要した。そのため、エタンブトール単剤での測定法の検討を実施した。エタンブトールの検量線範囲は 10-2000 ng/mL の 7 点で検討し、R^2 = 0.997 で検量線の各濃度点での真度は 90.3-114.2%であった。回収率は、LLOQ、LQC、HQC の 3 点で検討し、回収率は 103.7-112.9%であった。希釈による評価は、10000 ng/mL の 5 倍希釈を行った結果、真度は 89.4%であった。検量線、回収率および希釈測定については検証を継続しているが、これまで得られた測定結果はガイドラインの基準を満たしていた。本測定系で認められたキャリーオーバーに対して、下記の①-④の対策を実施した結果、キャリーオーバーの改善が確認され、単剤測定法および多剤同時測定法のいずれにおいても良好な結果が得られた。
①サンプルバイアルのガラスに対する吸着が確認され、PP 製プラスチックバイアルへ変更した。②金属部位への吸着の報告があり、SUS ラインを PEEK 製に交換した。③ニードル洗浄の洗浄回数を増やし、洗浄効率を強化した。④洗浄効率を上げるため洗浄液として水:メタノール:アセトニトリル 40:35:35+0.05%アンモニア水（pH 10）を使用した。
2026 年 9 月 10 日までの同意取得患者は 78 例、血液サンプルを 98 検体取得した。服用薬剤の投与レジメンは、アジスロマイシン、エタンブトールが 23 例、クラリスロマイシン、エタンブトールが 7 例、クラリスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンが 5 例、アジスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンが 4 例等であった。患者背景として、年齢（中央値）は 68.2 歳、体重（中央値）は 47.2 kg、血清クレアチニン（中央値）は 0.69 mg/dL、クレアチニンクリアランス（中央値）は 62.6 mL/min、EB 用量（中央値）は 11.6 mg/kg であり、女性が 93.6%を占めた。対象症例の遺伝子多型情報は、感染症学教室により全例の取得が完了している。

【今後の展開】
ガイドラインに準拠して測定法のバリデーション試験を進め、単剤測定法および多剤同時測定法の共に検量線、希釈妥当性、回収率、日内・日差変動試験等の評価完了後、取得済み検体の薬物濃度測定および PopPK 解析を開始する予定である。目標症例数は最低 150 例とし、原則として 1 患者当たり 3 点以上の採血を目標とする。同意取得開始後から約半年間の登録状況を踏まえると、対象患者数は 2027 年 3 月頃に目標へ到達し、目標検体数は 2027 年 8 月頃に確保できる見込みである。モデル構築には、Phoenix® NLME™を用い、ベースモデル構築、共変量探索、ブートストラップおよび Visual Predictive Check によるモデル適格性評価を実施する。共変量探索で、ADH1B、CYP1A2、VDR、ABCB1、SLC47A1、SLC47A2、SLC22A1、SLC22A2、SLC22A3 等を用いる。CYP1A2 の一部のバリアントは使用するアレイに搭載されていないため、インピュテーション（ゲノム配列の推定補完）または TaqMan PCR 等による追加の遺伝子多型解析を実施する。