

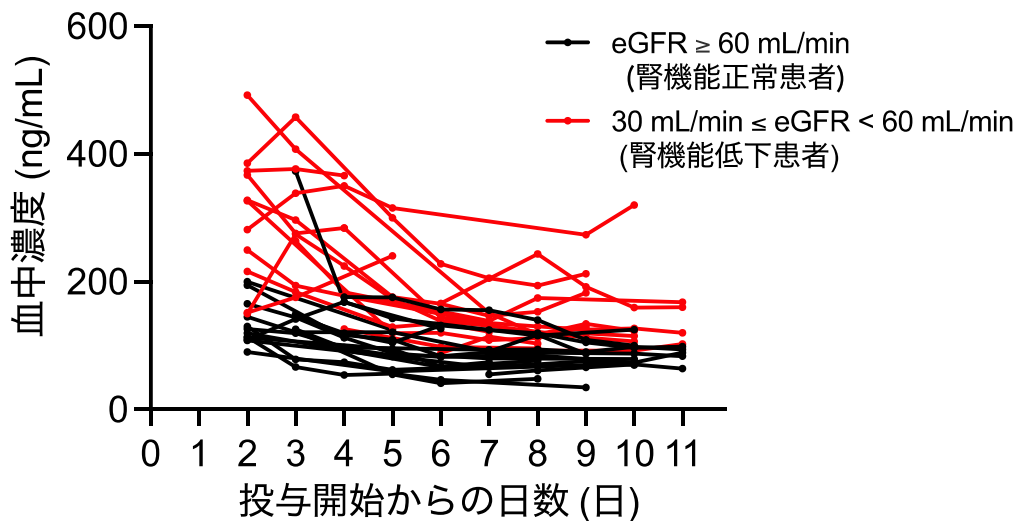
腎障害患者におけるレムデシビルの薬物動態モデルを構築

—新型コロナウイルス感染症治療薬の適正使用に向けて—

概要

レムデシビルは、2020年5月に新型コロナウイルス感染症に対して特例承認された薬剤です。全世界的に使用経験が乏しいため、様々な疾患を併存する患者さんの体内動態情報は不足しています。京都大学医学部附属病院では、併存疾患を有する新型コロナウイルス感染症患者の治療を行い、その中でレムデシビルを使用してきました。京都大学医学部附属病院の助石有沙美 薬剤師、米澤淳 准教授、伊藤功朗 准教授をはじめとする本院の研究チーム（薬剤部[薬学研究科]、呼吸器内科、集中治療部、腎臓内科、初期診療・救急科）は、島津製作所との共同研究で、腎障害などを有する患者さんにおいて、レムデシビル活性代謝物の血中濃度を測定しました。収集したデータから母集団薬物動態解析モデルを構築し、腎機能に応じた投与量設計を提案しました。本知見は、レムデシビル投与がどうしても必要な重度の腎機能障害患者への、より安全な薬物治療の提供に貢献すると期待されます。

本成果は、2021年11月18日に米国の国際学術誌「CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology」にオンライン掲載されました。また、第69回日本化学療法学会西日本支部総会（2021年11月5-7日）において、第16回日本化学療法学会西日本支部支部長賞 臨床部門を受賞しました。



図：腎機能障害患者ではレムデシビルの代謝物の血中濃度が高くなる

母集団薬物動態解析モデル

$$CL \text{ (L/h)} = 11.8 \times (eGFR_{\text{non-indexed}}/74.7)^{1.09}$$

$$Vd \text{ (L)} = 382 \times (1 - 0.429 \times AGE_{\geq 75, V})$$

1. 背景

レムデシビルは新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬として日本では2020年5月に特例承認された抗ウイルス薬です。しかし、全世界においても使用経験が乏しいため、特に、腎機能障害などの併存疾患等を持つ患者での薬物動態に関する情報は不足しています。医薬品添付文書では重度の腎機能障害患者には投与は「推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。」と記載されています。実臨床では急性腎障害を生じている患者も多く、急性腎障害や末期腎不全の患者はCOVID-19の重症化リスクが高いという報告もあります。そのため、レムデシビルを必要としている腎機能障害患者も多数いると考えられます。

京都大学医学部附属病院では、併存疾患を持つなど難しい新型コロナウイルス感染症患者の治療を行ってきました。その中で、レムデシビルを使用する患者も多くおられました。助石有沙美 薬剤師、米澤淳 准教授、伊藤功朗 准教授をはじめとする本院の研究チーム（薬剤部[薬学研究科]、呼吸器内科、集中治療部、腎臓内科、初期診療・救急科）は、島津製作所との共同研究で、腎障害などを有する患者において、レムデシビル活性代謝物の血中濃度を測定し、体内動態の個体間変動へ影響を与える因子の解明を試みました。なお、本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て行いました（承認番号R2768）。

2. 研究手法・成果

京都大学医学部附属病院でレムデシビルが投与された37名の患者の血液を採取し、レムデシビルの活性代謝物であるGS-441524の血中濃度を測定しました。すると、腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較してGS-441524の血中濃度が高いことがわかりました。また、体外式膜型人工肺（ECMO）^{注1}が挿入された患者ではより高用量のレムデシビルが必要かもしれないと考えられていましたが、ECMOを挿入していない患者と同じ投与量でも血中濃度に差はない可能性が示唆されました。

収集した血中濃度データから母集団薬物動態解析^{注2}を行い、GS-441524のクリアランスに影響を与える因子として推定糸球体濾過量^{注3}を同定しました。さらに、推定糸球体濾過量からGS-441524の血中濃度を予測するモデルを確立しました。高い血中濃度は副作用のリスクとなりうることから、このモデルを用いてシミュレーションを行い、腎機能に応じた投与量設計法を提案しました。

3. 波及効果、今後の予定

医薬品添付文書では、重度の腎機能障害患者に対するレムデシビルの投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合を除いて推奨されていませんが、本研究で確立したモデルに基づく投与量設計により、レムデシビルを使用せざるを得ない重度の腎機能障害患者において、より安全にレムデシビルを投与できる可能性が示唆されました。腎機能の指標である推定糸球体濾過量を組み込んだモデルの確立は世界で初めてであり、今後、腎機能障害など特殊な背景を持つ患者に対するレムデシビルの最適な個別化治療に繋がることが期待されます。しかしながら、本研究結果を解釈する上で現時点ではいくつかの注意点があります。まず、レムデシビルの他の代謝物や腎障害のリスクとなる添加剤の血中濃度を測定できていません。また、検討した症例数、特に重度腎機能障害患者やECMO挿入患者の数が少なく、多数例でのさらなる検討が必要であると考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費奨励研究（21H04234）の助成を受けて実施されました。

<用語解説>

注1) 体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)

人工呼吸器管理で対処できない重症呼吸不全または重症心不全の患者に使用される、生命維持のための装置であり、重症な新型コロナウイルス感染症患者でも使用される。血液を体外に循環させ、肺の代わりに人工的に酸素と二酸化炭素のガス交換を行う。ガス交換補助と同時に肺を安静に保つことで肺の治癒修復を助ける役割を担う。

注2) 母集団薬物動態解析

患者を集団と捉え、薬物が投与されてから排泄されるまでの体内の過程をモデル化し解析する手法である。投与された薬物の血中濃度推移の法則性を知ることで、その薬物の有効性や副作用発現との関連性を明らかにすることができる。さらに、その法則性を元に、個別化投与設計に役立てることができる。

注3) 推定糸球体濾過量

腎機能を評価する方法の一つである。この値が低いほど腎臓の働きが悪いと判断する。

<研究者のコメント>

新型コロナウイルス感染症が流行し始めた頃からコロナ病棟担当の薬剤師として携わってきました。情報が少ないからこそ、安全で効果的な薬物治療とは何なのかと模索し、もどかしく感じることも多々ありました。本研究の成果もまだまだ少ない症例での報告ですが、患者さんにとって最適な薬物治療を行う上での一助となることを期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Population pharmacokinetic modeling of GS-441524, active metabolite of remdesivir, in Japanese COVID-19 patients with renal dysfunction (腎機能障害をもつ日本人の COVID-19 患者におけるレムデシビルの活性代謝物 GS-441524 の母集団薬物動態モデリング)

著者: Asami Sukeishi, Kotaro Itohara, Atsushi Yonezawa, Yuki Sato, Katsuyuki Matsumura, Yoshiki Katada, Takayuki Nakagawa, Satoshi Hamada, Naoya Tanabe, Eishi Imoto, Shinichi Kai, Toyohiro Hirai, Motoko Yanagita, Shigeru Ohtsuru, Tomohiro Terada, Isao Ito

掲載誌: CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology DOI: 10.1002/psp4.12736