

肺非結核性抗酸菌症患者におけるクロファジミンの薬物動態と安全性・有効性の検討

Pharmacokinetics of Clofazimine and Its Safety and Efficacy in Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Diseases Treatment

令和 6 年度 論文博士申請者 渡辺史也 (Watanabe, Fumiya)

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は近年世界的に急増している難治性の抗酸菌感染症であり、肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症、肺 *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*) 症、肺 *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*) 症の 3 疾患が肺 NTM 症の大多数を占めている。本疾患の感染経路は明確ではないが、高齢の痩せ型の女性に多いことが分かっている。肺 NTM 症に対する治療は、マクロライド系抗菌薬を中心に抗菌薬を複数併用する化学療法がガイドラインで推奨されているが、代替薬がほとんど無いため、副作用により使用できない薬剤があるとガイドライン治療が継続困難となる。加えて肺 NTM 症は高齢者に多く、治療期間も 1 年半以上と長期間であるため、治療中断に至る副作用が全体の 3 割程度に生じることが知られている。副作用による治療中断やガイドライン治療からの逸脱は明確な予後不良因子であると報告されていることから、肺 NTM 症治療では副作用を適切に管理することが非常に重要である。

クロファジミン (CFZ) はハンセン病治療薬として古くから使用されてきた抗菌薬であり、2020 年に肺 NTM 症治療に関する国際ガイドラインで使用が推奨された。しかしながら CFZ のハンセン病治療に用いられる用量

は 50 mg/day であったが、肺 NTM 症治療に対して推奨された用量は 100 mg/day であるため、100 mg/day における安全性は確立していない。また、一般に薬物の効果・副作用は定常状態の血中濃度と密接な関連性があるとされるが、CFZ は定常状態の血中濃度と副作用との関連性が報告されていない。更に、CFZ は薬物動態の基本的な情報がほとんど分かっていないため、CFZ の血中濃度が定常状態に到達するまでの期間を推定することが出来ない。従って、CFZ の副作用を適切に管理し、ガイドライン治療を継続することが困難であった。そこで本研究では CFZ が投与された肺 NTM 症患者を対象に CFZ の血中濃度を測定・解析し、CFZ の薬物動態特性を明らかにするとともに、CFZ の血中濃度と副作用・効果の関連性を評価した。

【第一章：クロファジミンの投与量 50 mg/day における薬物動態と安全性の評価】

【第一節：高速液体クロマトグラフィー質量分析法による肺非結核性抗酸菌症治療薬 5 成分の同時定量法の確立】¹⁾

CFZ の血中濃度と副作用・効果の関連性を評価するために、CFZ を含む肺 NTM 症治療に用いられる抗菌薬 5 成分の同時定量法を構築した。CFZ 以外の測定対象抗菌薬はクラリスロマイシン、アジスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールとした。血漿試料の前処理はメタノール 5 倍希釈による除蛋白法を用い、遠心分離後の上清 2 μ L を高速液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) 法で測定した。移動相には pH を 5.3 に調整した 10 mM ギ酸緩衝液とアセトニトリルを使用したグラジエント溶出を用いた。米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンスに従い、フルバリデーションを実施し、本定量法の妥当性を評価した。

バリデーション結果は、全ての項目において FDA ガイダンスの基準を満たしていた。肺 NTM 症患者の血漿中薬物濃度は全て検量線の範囲内で

あった。また、アジスロマイシンとリファンピシン以外の抗菌薬は血漿中濃度と血清中濃度が同等であった。以上より、肺 NTM 症に用いられる抗菌薬 5 成分の同時定量法が構築された。

【第二節：クロファジミンの投与量 50 mg/day における薬物動態解析、及び血中濃度と副作用の関連性評価】²⁾

複十字病院に入院又は外来治療中の肺 NTM 症患者のうち、CFZ 50 mg/day が使用された 45 例の患者を対象に前向き観察研究を実施した。主要評価項目は CFZ 誘発性副作用の程度とし、色素過剰沈着及び QTc 間隔のベースラインからの変化量をモニターした。CFZ の濃度測定には通常の生化学用検査の血清の残渣を使用し、CFZ のトラフ濃度を 1 人あたり 2～5 点測定した。得られた血清中 CFZ 濃度 144 点に非線形混合効果モデルを当てはめ薬物動態予測モデルを構築したところ、半減期が 36 日と推定され、定常状態に到達するまで 144 日以上かかることが明らかとなった。

次に色素過剰沈着の評価日を CFZ 投与開始後 150 日以上経過後と設定し、その程度を 4 段階（無し・軽度・中等度・高度）で評価した。CFZ が 150 日以上継続された患者のうち、色素過剰沈着無し・軽度の群と中等度・高度の 2 群間で定常状態の血清中 CFZ 濃度の平均値を比較したところ、両群間で統計的な有意差は確認されなかった ($P = 0.98$, Student's t-test)。

QTc 間隔は CFZ 投与前のベースライン時及び CFZ 投与後に測定し、246 点の QTc 間隔測定データが得られた。QTc 間隔測定日における CFZ 濃度は薬物動態予測モデルにより予測して解析に使用し、QTc 間隔のベースラインからの変化量と血清中 CFZ 濃度との関連を線形混合効果モデルに当てはめて解析した。その結果、QTc 間隔のベースラインからの変化量は、CFZ 50 mg/day 使用時における定常状態の平均血中濃度において 12 ms (95%信頼区間：3–21 ms)、100 mg/day 使用時には 24 ms (95%信頼

区間：6–42 ms) であると推定された。これらは薬剤性 QTc 延長症候群による投与中止基準である「ベースライン時からの 60 ms 以上の延長」より少ないと推定された。以上より、CFZ 100 mg/day は臨床的に安全に使用可能であることが示唆された。

【第二章：クロファジミンの投与量 50～100 mg/day における薬物動態と安全性と有効性の評価】³⁾

CFZ を 50～100 mg/day で使用した際の安全性と有効性を評価するために、複十字病院に入院又は外来治療中の肺 NTM 症患者のうち、CFZ が 100 mg/day で治療された患者を、第一章で検討した研究対象集団に追加した。試験デザインは前向き観察研究とし、CFZ が 6 ヶ月以上継続された症例を解析対象とした。主要評価項目は CFZ 誘発性副作用の程度であり、副次評価項目は喀痰中菌陰性化効果とした。解析対象集団は 64 例であり、CFZ 50 mg/day が投与された患者が 35 例、100 mg/day が投与された患者が 29 例であった。得られた血中濃度データ 178 点に対して非線形混合効果モデルをあてはめて薬物動態予測モデルを構築したところ、CFZ の曝露量は 50 mg/day から 100 mg/day にかけて用量比例性を示すことが明らかとなった (図 1)。

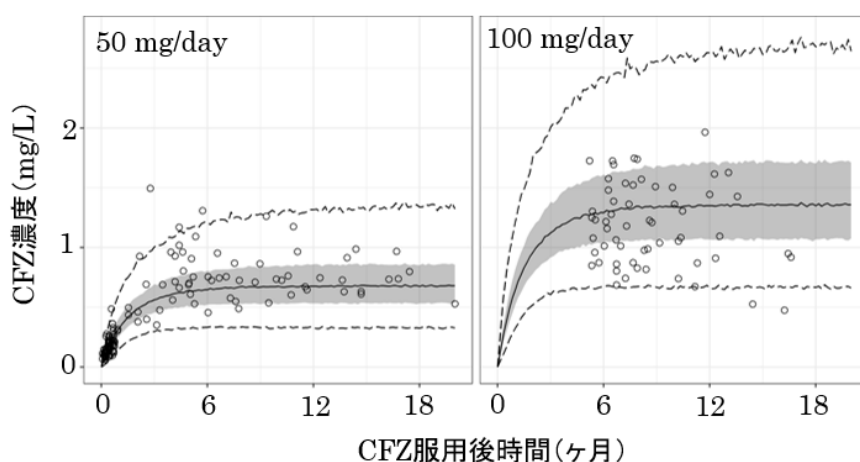


図 1. 薬物動態予測モデルにより予測される血清中 CFZ 濃度推移と実測値のプロット
CFZ の投与量毎に図を分けて表示した。丸印は実測値、黒線、グレーゾーン、点線はそれぞれモデルによって予測される平均値、50 パーセンタイル、95 パーセンタイルを示す。

次に CFZ 投与開始後 6 ヶ月以上経過した任意の時点で色素過剰沈着の程度を 4 段階で評価した。色素過剰沈着無し・軽度の群と比較して中等度・高度の群では定常状態の血清中 CFZ 濃度が有意に高かった (図 2)。

QTc 間隔の測定データは 335 点得られ、QTc 間隔測定日における CFZ 濃度は薬物動態予測モデルにより予測して解析に使用した。血清中 CFZ 濃度は QTc 間隔のベースラインからの変化量と有意に関連していたが、今回観察された CFZ 50 mg/day から 100 mg/day のいずれの濃度範囲においても薬剤性 QTc 延長症候群による投与中止基準である「ベースライン時からの 60 ms 以上の延長」より少なかった (図 3)。

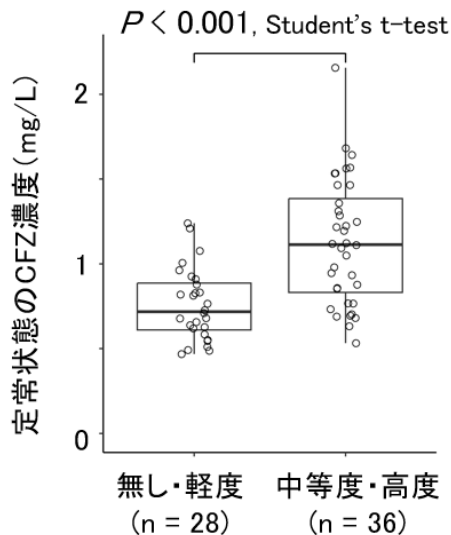


図 2. 色素過剰沈着の程度と定常状態 CFZ 濃度の関係

色素過剰沈着無し及び軽度の群と、中等度及び高度の 2 群間において定常状態の CFZ 濃度の平均値を比較した。

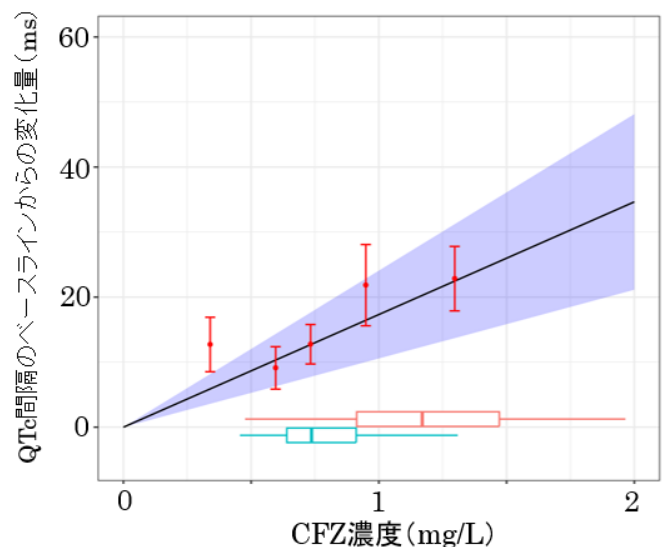


図 3. QTc 間隔のベースラインからの変化量対血清中 CFZ 濃度プロット

赤点及び赤線は実測値を 5 つの区画に分けた際の平均値と 95%信頼区間を示し、黒線と青範囲はモデル予測の平均値及び 95%信頼区間を示す。箱ひげ図は 50 mg/day (青) 及び 100 mg/day (赤) 使用時における定常状態の CFZ の濃度の分布を示している。

以上より肺 NTM 症治療において CFZ 100 mg/day は比較的安全に使用できるとことが明らかとなった。また、CFZ 誘発性の副作用が生じた際に投与量を減量することで副作用の程度を減弱させられることが明らかとなった。

本研究対象集団 64 例のうち 33 例（51.6%）は CFZ 開始後の観察期間中央値 15.7 ヶ月（四分位範囲：11.6–25.9 ヶ月）の間に喀痰中菌培養陰性化が達成された。CFZ が開始されてから喀痰中菌培養陰性化までの期間の中央値は 2.5 ヶ月（四分位範囲：1.8–5.1 ヶ月）であった。喀痰中菌培養陰性化が得られた群と喀痰中菌培養陰性化が得られなかった群における定常状態の CFZ 濃度の平均値には差が見られなかった。

【総括】

CFZ は半減期が長く、定常状態に到達するまで約半年かかることが明らかとなった。更に CFZ の曝露量は 50 mg/day から 100 mg/day にかけて用量比例性を示すことが明らかとなった。CFZ 誘発性の色素過剰沈着及び QTc 間隔のベースラインからの変化量は血清中 CFZ 濃度と有意に関連していたが、その程度は CFZ を 100 mg/day で投与したとしても臨床的に許容される程度であった。従って肺 NTM 症患者において CFZ 100 mg/day は比較的安全に使用可能であることが示された。加えて CFZ 誘発性の副作用は CFZ を減量することによりその程度が減弱することが明らかとなった。一方、喀痰中菌培養陰性化効果と CFZ の血中濃度との間に傾向は観察されなかった。本研究で得られた知見は、肺 NTM 症治療における CFZ の適正使用に貢献するものである。

【参考文献】

- 1) Watanabe F., Morimoto K., Hanada K., *Japan J of Ther Drug Monit.*, **39**, 17-24 (2022).
- 2) Watanabe F., Furuuchi K., Hanada K., Fujiwara K., Uesugi F., Hiramatsu M., Yoshiyama T., Shiraishi Y., Kurashima A., Ohta K., Morimoto K., *Antimicrob Agents Chemother.*, **66**, e0044122 (2022).
- 3) Watanabe F., Fujiwara K., Furuuchi K., Ito M., Hanada K., Kodama T., Aono A., Mitarai S., Yoshiyama T., Kurashima A., Ohta K., Morimoto K., *Respir Med.*, **231**, 107718 (2024).