

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08105

研究課題名(和文) 抗菌薬のPK/PD解析を基盤とした特殊病態化における感染症治療の新たな展開

研究課題名(英文) The Development of optimal dosage of anti-microbial agents based on PK/PD in patients with special pathological conditions

研究代表者

松元 一明 (MATSUMOTO, Kazuaki)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授

研究者番号：60733160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づいた抗菌薬の患者個別最適化投与法の構築は喫緊の課題である。本研究では、特殊病態下(血液濾過透析(HDF)、化膿性髄膜炎、全身性炎症反応症候群(SIRS))における抗菌薬のPKデータを取得・解析した。HDF時におけるメロペネム、セファゾリン、化膿性髄膜炎時のセフトジジム、セフェピム、バンコマイシン、リネゾリドSIRS時のダプトマイシンの薬物動態を明らかにした。さらに、個々の患者背景に応じた効果的かつ安全な抗菌薬投与法を確立した。本研究結果はすぐに臨床応用可能であり、抗菌薬の適正使用に大変役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The development of optimal dosage of anti-microbial agents based on pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) is an urgent issue. This study was acquired and analyzed PK data in patients with special pathological conditions (hemodiafiltration (HDF), meningitis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)). We revealed meropenem and cefazolin PK in patients with HDF, ceftazidime, cefepime, vancomycin and linezolid PK in patients of meningitis, and daptomycin PK in patients of SIRS, and then developed effective and safe dosing regimens for individual patients. The findings are immediately available for clinical setting and really helpful for proper use of anti-microbial agents.

研究分野：医療薬学

キーワード：抗菌薬 PK/PD 特殊病態 血液透析濾過 化膿性髄膜炎

1. 研究開始当初の背景

感染症は国民の死亡原因第 3 位 (平成 25 年人口動態統計、厚生労働省) である。とくに、感染症に罹患しやすい高齢者が増えている現代社会において、効果的かつ安全な感染症治療は切望されている課題の一つである。近年、感染症治療に対し、経験的な投与法ではなく、抗菌薬の薬物動態と感染症部位における効果に焦点をあて、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) アプローチから最大限の効果、副作用防止かつ耐性菌の発現阻止を考慮し、患者個別に最適化した抗菌薬投与を行うことが重要とされてきている。PK/PD 分類には、濃度依存的に効果を示す「最高血中濃度 (C_{max}) / 最少発育阻止濃度 (MIC)」、時間依存的に効果を示す「Time above MIC」、抗菌薬の体内曝露量に依存する「血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) / MIC」があるとされている。私は、動物モデルを用いた基礎あるいは臨床研究において、この PK/PD 理論の実践データを収集・解析してきた。基礎研究としては、国内外で耐性菌が問題となっている *Acinetobacter baumannii* のマウス大腿部感染モデル、肺炎モデルを作成して新規治療薬であるスルバクタムの PK/PD アプローチを行い、殺菌効果を期待するには Time above MIC が 60% 以上であることを示した。さらに、臨床研究としてスルバクタムの population PK (PPK) 解析を行い、スルバクタムの *Acinetobacter baumannii* に対する MIC 分布を基に、Time above MIC が 60% 以上となる患者個別化投与と設計法を構築してきた。また、代表的な耐性菌感染症である MRSA 感染症患者に対しても、リネゾリドの PK/PD アプローチを実施し、治療の隘路となる血小板減少症発現を惹起するトラフ濃度を明らかとし、従来治療法が確立されていなかった、小児および腎機能障害患者に対し、有効性を担保しつつ、副作用を回避できる用法・用量の最適化に成功してきた。その他、同じ MRSA 感染症治療薬であるテイコプラニン、深在性真菌治療薬であるポリコナゾールやリポソーマルアムホテリシン B について、PK/PD アプローチからの個別の至適投与法を構築し、臨床現場に還元してきた。

高齢化が進む近年、感染症領域においても特殊病態下にある感染症患者が増加の一途を辿ってきている。重篤化しやすい特殊病態下の患者においては、一層の個別化最適投与が望まれているにもかかわらず、特殊病態下における抗菌薬薬物動態についてはほとんど検討されていないのが現状である。特に透析、化膿性髄膜炎、全身性炎症反応症候群 (SIRS) では分布容積、腎クリアランス、薬物の移行性など、正常時と比べて異なり、薬物動態は非常に複雑になっている。私は、汎用される多くの抗菌薬の血中濃度測定法を既に確立し、測定体制を整えるとともに、得られたデータの薬物動態解析についてもその技能を確立している。さらに、感染症治療を実施している多くの医療施設と連携体制を組んでおり、臨床研究が可能である。

2. 研究の目的

本研究では、特殊病態下 (透析、化膿性髄膜炎、SIRS) における抗菌薬の薬物動態データを取得・解析し、個々の患者背景に応じた効果的かつ安全な抗菌薬投与法を PK/PD アプローチから確立することを目的とする。

3. 研究の方法

メロペネム、セファゾリン、セフトジジム、セフェピム、バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシンの血中濃度は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法を用いて測定した。

メロペネムは、血漿に下記に示す移動相を添加し、Amicon Ultra-10K device で遠心分離することで抽出した。HPLC 条件は、カラム Kinetex EVO C18、波長 300 nm、移動相 100 mM リン酸緩衝液 (pH7.8): メタノール = 85:15、流速 1.0 mL/min とした。

セフトジジムは、血漿または髄液にアセトニトリル添加後、遠心分離し、さらに、得られた上清にクロロホルムを添加し、遠心分離することで抽出した。HPLC 条件は、カラム CADENZA 3 μ g CD-C18、波長 250 nm、移動相 30 mM リン酸緩衝液 (pH6.0): メタノール = 97:3、流速 1.0 mL/min とした。

セフェピムは、血漿または髄液にアセトニトリル添加後、遠心分離し、さらに、得られ

た上清にジクロロメタンを添加し、遠心分離することで抽出した。HPLC 条件は、カラム CADENZA 3 μg CD-C18、波長 260 nm、移動相 100 mM ホウ酸緩衝液 (pH9.1): メタノール = 99:1、流速 1.0 mL/min とした。

バンコマイシンは、血漿または髄液に 5% リン酸、アセトニトリル添加後、遠心分離し、さらに、得られた上清にジクロロメタンを添加し、遠心分離することで抽出した。HPLC 条件は、カラム CADENZA 3 μg CD-C18、波長 240 nm、移動相 100 mM 酢酸緩衝液 (pH5.0): アセトニトリル = 54.5:5.5、流速 1.0 mL/min とした。

リネゾリドは、血漿または髄液にアセトニトリル添加後、遠心分離し、さらに、得られた上清に 300 mM 酢酸緩衝液 (pH3.5) を添加し、遠心分離することで抽出した。HPLC 条件は、カラム CADENZA 3 μg CD-C18、波長 260 nm、移動相 100 mM 酢酸緩衝液 (pH3.5): アセトニトリル: 水 = 10:15:75、流速 1.0 mL/min とした。

ダプトマイシンは、血漿にメタノールを添加し、遠心分離することで抽出した。HPLC 条件は、カラム Intakt Unison UK-C8、波長 251 nm、移動相 100 mM 酢酸緩衝液 (pH6.55): アセトニトリル: メタノール = 115:5:80、流速 1.5 mL/min とした。

薬物動態解析は Phoenix WinNonLin を用いて実施した。

血液透析濾過 (HDF) は関越病院、化膿性髄膜炎は公立昭和病院、SIRS は横浜総合病院の患者を対象とした。本研究は各施設の研究倫理委員会の承認を得て実施した。

4. 研究成果

メロペネム投与患者における HDF 条件は、血流量 200 mL/min、透析液流量 500 mL/min、補液流量 5.83 mL/min、HDF 施行時間 4 時間であった。メロペネムの HDF 時のクリアランスは 5.78 ± 1.03 L/h、非 HDF 時のクリアランスは 1.05 ± 0.27 L/h、分布容積は 15.80 ± 3.59 L であった。Time above MIC が 40% 以上になる最適投与法として、1 日 1 回 0.25 ~ 0.5 g (HDF 施行日は HDF 後に) 投与することが推奨された。さらに、セファゾリン患者も同様

の検討を行い、HDF 条件として、血流量 120 mL/min、透析液流量 300 mL/min、補液流量 0.8 mL/min、HDF 施行時間 4 時間の場合、Time above MIC が 60% 以上になる最適投与法として、1 日 1 回 0.5 ~ 1.0 g (HDF 施行日は HDF 後に) 投与することが推奨された。

セフトジジム、セフェピム、バンコマイシン髄液中濃度は治療経過が良好な場合、治療経過と共に移行性が低下することが示され、治療期間中は改善が認められたとしても投与量を減量することなく投与すべきことが明らかとなった。さらに、脳室ドレーン留置下ではドレーンからの排出があり、髄液中濃度が低くなるが、ドレーン抜去により上昇することが示された。抗菌薬の中でもリネゾリドは髄液への移行性が高く、ドレーン抜去や治療経過による影響をほとんど受けなかった。

SIRS の患者において、ダプトマイシンの血中濃度を測定した。ダプトマイシンはクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の場合、2 日に 1 回投与となっているが、休薬日にはダプトマイシンの有効性の指標である AUC $666 \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$ を超えず、十分な効果が得られないことが示された。腎機能障害患者では可能な範囲で 1 回量を減量し、毎日投与することが推奨された。

本研究より、HDF、化膿性髄膜炎、SIRS における抗菌薬の薬物動態を明らかにした。今回用いた抗菌薬については、それぞれの病態下において、すぐに臨床応用可能であるが、その他の抗菌薬については更なる検討が必要である。すべての抗菌薬を臨床研究で明らかにすることは困難であるため、今後は HDF、化膿性髄膜炎、SIRS の *in vitro* または *in vivo* モデルを構築し、ヒトへ外挿できる方法を構築していく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Yuta Yokoyama, Kakine Nishino, Kazuaki Matsumoto, Yuki Inomoto, Kaori Matsuda,

Rin-nosuke Nakamura, Nobuhiro Yasuno, Junko Kizu. Dosing optimization of meropenem based on a pharmacokinetic analysis in patients receiving hemodiafiltration and an *in vitro* model. Journal of Infection and Chemotherapy, 24, 92-98, 2018. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.005. 査読有

〔学会発表〕(計4件)

1. 松元一明. 抗微生物薬の TDM Up to Date. 第 34 回日本 TDM 学会・学術大会、2018.
2. 田島彩子、松元一明. ダプトマイシンの HPLC を用いた血漿中濃度測定法に関する検討. 第 61 回日本薬学会関東支部大会、2017.
3. 土生章太郎、横山雄太、松元一明、安野伸浩、木津純子. オンライン血液濾過透析時におけるセファゾリン最適投与法の検討. 日本薬学会第 137 年会、2017.
4. 横山雄太、松元一明、木津純子. *In vitro* モデルを用いたメロペネムの血液透析濾過クリアランス予測の可能性. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/ 第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、2016.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

松元 一明 (MATSUMOTO, Kazuaki)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号：60733160

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()