

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08963

研究課題名（和文）敗血症患者の腎機能に合わせたメロペネム薬物動態解析モデルの確立とその評価

研究課題名（英文）Population Pharmacokinetic Model and Dosing Simulation of Meropenem Using Measured Creatinine Clearance for Patients with Sepsis

研究代表者

大林 真幸（OHAYASHI, MASAYUKI）

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号：70349041

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：敗血症患者を対象に腎機能（CCr）に基づいたメロペネムの薬物動態モデルを構築した。本モデルは、腎機能を正確に評価することにより敗血症患者におけるメロペネム濃度を正確に予測することができた。また、本モデルを使用して、腎機能や原因菌の最小発育阻止濃度（MIC）別に目標を達成できる投与レジメンを示した。MIC 4 ug/mLの50%T > MICの目標を達成するためには、CCr 85 mL/min以上では投与時間の延長が必要であった。以上の結果から、敗血症患者におけるメロペネムの効果は、腎機能及び原因菌のMICに基づいた投与レジメンを選択することにより最大限に発揮できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では実測CCrを用いた腎機能の正確な評価により、敗血症患者におけるMEPM血中濃度を正確に予測できるPPKモデルを構築した。また、本モデルを使用して、腎機能や原因菌のMIC別にPTA 90%を達成できる推奨投与レジメンを示すことができた。以上の結果から、敗血症患者にMEPMを投与する場合は、腎機能及び原因菌のMICに基づいた投与レジメンを選択することによりMEPMの効果を最大限に発揮できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The construction of a model that could accurately predict meropenem concentrations in patients with sepsis by the accurate assessment of renal function using measured CCr served as the novelty of this study. In addition, the recommended administration regimen that could achieve PTA based on the renal function and pathogen's MIC was demonstrated using this model. The meropenem administration time of patients with CCr < 85 mL/min should be extended as the standard dosing regimen cannot lead to the PTA of 50% T > MIC of 4 mcg/mL. Moreover, the administration time should be extended for patients with CCr < 70 mL/min, and the dose should be increased to 2 g to achieve the PTA of 100% T > MIC of 4 mcg/mL. Therefore, the effectiveness of meropenem in patients with sepsis can be maximized by selecting the appropriate dosing regimen based on renal function and MIC.

研究分野：臨床薬学

キーワード：メロペネム 敗血症 母集団薬物動態モデル クレアチンクリアランス 薬物動態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は、重度の感染症によって重篤な臓器障害を引き起こす。その結果、生体反応が調節不能となりショック状態で死に至ることもある¹⁾。敗血症の治療として、広域抗菌薬のメロペネム(MEPM)が標準投与レジメンとして1回1g 1日3回(0.5時間以上かけて)点滴静注で投与される。重症感染症の患者では、全身状態が変動し分布容積やクリアランス(CL)などの薬物動態(Pharmacokinetics: PK)が大きく変動することが知られている²⁾。特に、重症感染症の敗血症では急性腎不全により腎機能が低下することがある。一方、輸液負荷や昇圧剤の使用により腎機能が亢進することもある。我々の先行研究では、CCr 130 mL/min以上の腎機能の亢進した敗血症患者のMEPMトラフ値はCCr 130 mL/min未満の患者のMEPMトラフ値に比べて低い³⁾ことを報告した。以上の結果から、敗血症患者において標準投与レジメンでは、十分な臨床効果が得られない可能性があり、各患者の腎機能を考慮した投与レジメンを検討する必要がある。

腎排泄型薬剤のPK/PD解析では、腎機能はModification of Diet in Renal Disease (MDRD)式やCockcroft & Gault式での推算CCr(CG-CCr)で評価される。しかし、敗血症ではクレアチニン(Creatinine:Cr)産生の低下や糸球体濾過量が変化することで血清クレアチニン(Serum creatinine: Scr)が大きく変動する。また、循環血液量を維持するための大量の輸液により体液量が増加し、体重も大きく変動する。したがって、敗血症患者の腎機能はMDRD式やCG式では正確に推定できないため、実測CCrを用いて評価することが望ましい。これまでにMDRD式やCG式を用いたPPKモデルに基づきメロペネムの投与レジメンを検討した報告はある^{4) 5)}。しかし、敗血症患者を対象に実測CCrを用いて腎機能を評価し、PPKモデルに基づき腎機能別に投与レジメンを検討した報告はほとんどない。

そこで本研究では、1つ目の目的として敗血症患者を対象に実測CCrを用いたMEPM母集団薬物動態(PPK)モデルを構築することとした。また、2つ目の目的としてモンテカルロシミュレーションにより、様々なCCrに基づくMEPMの最適な投与法を検討することとした。

2. 研究の目的

- (1) 敗血症患者を対象に実測CCrを用いたMEPM母集団薬物動態(PPK)モデルを構築することとした。
- (2) モンテカルロシミュレーションにより、CCrに基づくMEPMの最適な投与法を検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 対象患者 (Study Population)

2016年6月から2021年8月までに昭和大学病院の救命救急センターまたは集中治療室(ICU)にて敗血症で入院し、MEPMによる治療を受けた患者32名を対象に前向き観察研究を実施した。敗血症は専門の医師によって診断された。除外基準は18歳未満の患者、血液透析施行例、大量出血合併例、妊婦、8時間蓄尿中の死亡、担当医により組み入れ不適格と判断された患者とした。除外患者1名を除外し、最終的に31名を解析対象とした。データは採血時のカルテから収集した。本研究は、昭和大学医学研究科人を対象とする研究等に関する倫理委員会によって承認された(承認番号:3188)。ヘルシンキ宣言に則り、インフォームドコンセントを行い、患者本人または本人から同意を取ることが困難な場合には患者家族より書面にて取得した。

(2) 実測CCrの評価

実測CCrは、8時間蓄尿により測定し、次式から算出した。なお、実測CCr値の正確性を

検証するために、腎機能非正常患者(実測 CCr < 90 mL/min)と腎機能正常または亢進患者 (CCr ≥ 90 mL/min)の 2 つの群の実測 CCr 値と CG-CCr 値をウィルコクソンの順位和検定を用いて比較した。

$$\text{実測CCr (mL/min)} = \left(\frac{\text{尿中Cr (mg/dL)}}{\text{SCr (mg/dL)}} \right) \times \text{尿量 (mL/min)} \times \frac{1.73 \text{ m}^2}{\text{体表面積 (m}^2)}$$

(3) MEPM の投与方法

MEPM の投与量は 1 回 0.5 または 1 g を 8 または 12 時間毎のいずれかにて 0.5 hr の投与時間で静脈内投与した。投与レジメンは敗血症の重症度ならびに腎機能に応じて専門の医師の判断に基づき選択された。血液サンプルは MEPM を 3 回以上投与した患者から収集した。

(4) 検体と解析 (Sampling and Assays)

血液サンプルは MEPM を 3 回以上投与した患者から収集した。MEPM の血中濃度の測定ポイントは投与直前、投与 0.5、1、2、4 および 8 時間後のうちの 2-5 ポイントとした。MEPM の血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC : SHIMADZU, Kyoto, Japan) を用いて測定した。

(5) MEPM の PPK 解析と評価

MEPM の PPK 解析は、Phoenix® NLME™ 8.1 (Certara Company, Princeton, NJ, USA) を使用した。解析アルゴリズムには条件付き 1 次近似を用いた拡張最小二乗法 (First order conditional estimate-extended least squares: FOCE-ELS) を用いて PPK パラメータを推定した。PK モデルは、1-もしくは 2-コンパートメント、個体内変動は、付加誤差モデル、比例誤差モデル、混合誤差モデル、個体間変動は指数誤差モデルを用いて評価した。モデルの妥当性は、goodness of fit plot (GOF plot) および尤度比検定 (objective function value :OFV) にて検証した。最終モデルの適格性は、relative standard error (RSE)、η-shrinkage、predictin-corrected visual predictive check (pc-VPC: 視覚的事後予測性能評価)と bootstrap sampling (1000 組) にて評価した。

(6) 共変量について

共変量は、step wise 法を用い、共変量を導入した際に適合度が有意に改善した因子とした。変数増加法の場合は、 $P < 0.05$ ($\Delta\text{OFV} > 3.84$)、変数減少法の場合は $P < 0.01$ ($\Delta\text{OFV} > 6.63$) を統計的に有意とした。各 PK パラメータに対する共変量の候補として年齢、性別、体重、alb、Scr、eGFR、実測 CCr、CG-CCr、CRP11)、入院時 SOFA スコア、採血時 SOFA スコアを検討した。本研究の共変量のスクリーニングの基準は、腎機能または敗血症の重症度に関連する因子とした。

(7) PK/PD target

Time above MIC (% T > MIC) とは、薬物濃度が MIC を超えている時間 (t) の割合を示す。本研究では、meropenem の % T > MIC を 50%または 100%に設定した。

(8) モンテカルロシミュレーション

様々な最小発育濃度(MIC)と投与方法に対する 50%または 100%T > MIC の PK/PD 目標を達成するための目標達成確率(probability of target attainment :PTA)を決定するために、モンテカルロシミュレーションを実施した。PTA が 90%以上である投与レジメンを最適と判断した。

4 . 研究成果

(1) 患者背景

31 人の敗血症患者から合計 100 ポイントの血液サンプルを採取した。男性は 25 人、女性は 6

人だった。CG-CCr の中央値は 81.1 (14.0-246) mL/min、実測 CCr の中央値は 87.6 (12.3-223) mL/min だった。MEPM トラフ濃度の中央値(範囲)は、実測 CCr < 50 mL/min では 4.04 (1.43-19.7) µg/mL , 実測 CCr ≥ 50 mL/min では 1.13 (0.21-6.34) µg/mL であった。

(2) 実測 CCr 値と CG-CCr 値の比較

腎機能非正常患者 (実測 CCr < 90 mL/min) 群においては、実測 CCr 値と CG-CCr 値に有意差が認められなかった。一方、腎機能正常または亢進患者(実測 CCr ≥ 90 mL/min)群においては、実測 CCr 値に比べて CG-CCr 値が有意に低下した。このことから、腎機能正常または亢進患者群においては、腎機能を CG-CCr 値で評価すると過小評価になることが示された。(表 1)

表1:実測CCr値とCG-CCr値の比較

実測 CCr (mL/min)	実測 CCr 中央値 (最小-最大)	CG-CCr 中央値 (最小-最大)	P値
< 90	52.65 (12.23-89.20)	54.76 (13.98-123.6)	0.40
≥ 90	139.4 (102.3-222.5)	121.3 (49.00-245.6)	0.03

(3) 母集団薬物動態モデルのパラメータと内的妥当性

最終 PPK モデルは尤度比検定の結果より、共変量の有意な因子として実測 CCr を投入し、2-コンパートメントモデルの比例誤差モデルを用いて記述された。最終 PPK モデルでのパラメータの推定値は、bootstrap sampling 法で算出されたパラメータの中央値に近似しており、構築した PPK モデルの頑健性および推定されたパラメータの妥当性が示された。(表 2)

表2 母集団薬物動態モデルのパラメータと内的妥当性

パラメータ	(単位)	最終モデル					Bias (%)
		推定値 (標準誤差)	中央値	2.5%	97.5%	ブートストラップ (n = 1000)	
V1 = θ1	(L)	26.5 (13.6)	26.6	21.4	36.0	-0.38	
CL = θ2 × (実測 Ccr/87.6) ^{0.5}							
θ2	(L/hr)	13.6 (5.00)	13.6	12.4	15.2	0	
θ5	(-)	0.66 (11.9)	0.67	0.52	0.84	-1.52	
V2 = θ3	(L)	13.2 (21.2)	13.4	9.51	20.0	-1.52	
Q = θ4	(L/hr)	9.80 (43.0)	9.59	2.29	20.3	2.14	
個体間変動							
V1	(%)	23.0 (127)	21.5	0.0003	56.7	6.52	
CL	(%)	22.1 (32.4)	21.1	12.7	27.7	4.52	
残差変動							
比例誤差モデル (%)		19.4 (13.1)	18.4	13	23.4	5.15	

(4) 腎機能毎の 50%T > MIC の PTA

各腎機能において (CCr 50、85、100、130、160、200 mL/min)、投与レジメン別に各 MIC に対する 50%T > MIC の目標達成確率を算出した。標準投与レジメンにおいて腎機能別に PTA 90%を達成できる MIC を比較検討した結果を図 1 に示す。標準投与レジメンで投与した場合、PTA を達成できた腎機能別の MIC 値は、CCr 50 mL/min は 4 µg/mL、CCr 85-130

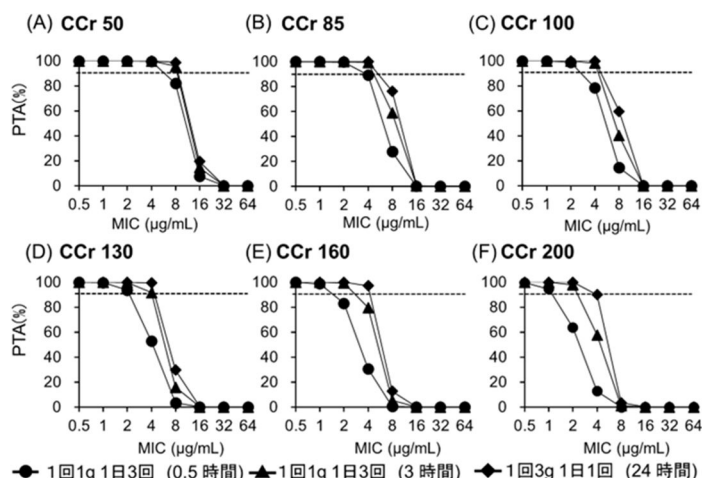


図1 腎機能毎の50%T > MICのPTA

mL/min は 2 µg/mL、160-200 mL/min では 1 µg/mL であった。CCr 85-130 mL/min では投与時間を 3 時間 延長投与または 24 時間 持続投与にすることで MIC 4 µg/mL、CCr 160-200 mL/min では MIC 2 µg/mL まで達成することが可能になった。(図 1)

(5) 50%T > MIC = 4 µg/mL 場合の PTA を達成できる腎機能毎の投与レジメン

CCr 84 mL/min 時に標準投与レジメンでは、PTA 92%と達成できたが、CCr 85 mL/min では PTA 89%と達成できなかった。50%T > MIC の PTA を 90%以上達成できるレジメンは、CCr 85-129 mL/min の場合、1 回 1 g 1 日 3 回 3 時間 延長投与、CCr 130 mL/min 以上の場合は、1 日 3 g 24 時間 持続投与が必要であった。(表 3)

表3 50%T > MIC = 4 µg/mL 場合の PTA を達成できる腎機能毎の投与レジメン

CCr (mL/min) /投与レジメン	MIC					
	0.5	1	2	4	8	16
	目標達成確率(PTA)					
CCr 50-84 (mL/min)						
1回1g 1日3回 0.5時間	100	100	100	92	34	0
CCr 85-99 (mL/min)						
1回1g 1日3回 0.5時間	100	100	99	78	15	0
1回1g 1日3回 3時間	100	100	100	98	40	0
CCr 100-129 (mL/min)						
1回1g 1日3回 0.5時間	100	100	94	53	4	0
1回1g 1日3回 3時間	100	100	100	92	16	0
CCr 130-160 (mL/min)						
1回1g 1日3回 0.5時間	100	99	83	31	1	0
1回3g 1日1回 24時間	100	100	100	97	13	0

(6) 100%T > MIC = 4 µg/mL 場合の PTA を達成できる投与レジメン

CCr 50 mL/min の場合、1 回 1g 1 日 3 回 (1 日 3 g) 0.5 時間 間欠的投与、3 時間 延長投与、24 時間持続投与した時のそれぞれの PTA は、37%、60%、97%であった。CCr 70-100 mL/min の場合、1 日 4g 24 時間 持続投与では PTA は 90%以上であった (98.5-93.3%)。CCr 130-160 mL/min および 200 mL/min の場合、高用量投与レジメン(1 日 6g)の 24 時間 持続注入した時の PTA は、それぞれ 90%および 89%であった。

(7) 結論

本研究では敗血症患者を対象に実測 CCr に基づいた MEPM の PPK モデルを構築した。本モデルは、実測 CCr を用いて腎機能を正確に評価することにより敗血症患者における MEPM 濃度を正確に予測することができた。また、本モデルを使用して、腎機能や原因菌の MIC 別に PTA を達成できる投与レジメンを示すことができた。MIC 4 µg/mL の 50%T > MIC の PTA を達成するためには、CCr 85 mL/min 以上では投与時間の延長が必要であった。100%T > MIC の PTA を達成するためには、CCr 70 mL/min 以上では、投与時間の延長だけでなく、投与量を 1 回 2 g へ増量する必要性が示された。以上の結果から、敗血症患者における MEPM の効果は、腎機能及び原因菌の MIC に基づいた投与レジメンを選択することにより最大限に発揮できる可能性が示された。

5. 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 Fukumoto Shiori, Ohbayashi Masayuki, Okada Akira, Kohyama Noriko, Tamatsukuri Tatsuro, Inoue Hideki, Kato Akihito, Kotani Toru, Sagara Hironori, Dohi Kenji, Kogo Mari	4. 巻 45
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Model and Dosing Simulation of Meropenem Using Measured Creatinine Clearance for Patients with Sepsis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 392 ~ 399
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000001040	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福元 史織、大林 真幸、岡田 章、神山 紀子、玉造 竜郎、井上 英樹、加藤 晶人、小谷 透、相良 博典、土肥 謙二、向後 麻里
2. 発表標題 敗血症患者における実測クレアチニンを用いたメロペネム母集団薬物動態モデルの構築：腎機能に基づいた最適な投与レジメンの検討
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	福元 史織 (Fukumoto Shiori)		
研究協力者	玉造 竜郎 (Tamatsukuri Tatsuro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------