

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07127

研究課題名（和文）臨床応用を指向したメカニズムに基づく抗菌薬の動的PK/PDモデルの構築と評価

研究課題名（英文）Construction and evaluation of a mechanism-based dynamic PK/PD model for antimicrobial agents for clinical application

研究代表者

山本 武人（Yamamoto, Takehito）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・講師

研究者番号：00376469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：抗菌薬の薬物動態/薬力学（PK/PD）目標値を基本的なPKおよびPDパラメーターからボトムアップに推定する方法論は未確立である。そこで、本研究では、抗菌薬のPK/PD目標値を基本的なPKおよびPDパラメーターの関数として記述することで、様々な状態の患者における最適なPK/PD目標値の推定を可能とする方法論を構築することを目的とした。各抗菌薬のin vitro殺菌作用パターンも組み入れた動的PK/PDモデルを構築し、各抗菌薬の健常人における母集団PKパラメーターを用いてシミュレーションすることで、臨床的に確立されたPK/PD目標値を動的PK/PDモデルにより推定可能であるか検証を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究期間内に得られた知見を基に本研究を更に発展させることにより、PKパラメーターおよびin vitro殺菌作用パターンより得られるPDパラメーターから様々な疾患状態にある患者において抗菌薬の臨床効果をシミュレーションすることが可能となると考えられる。これまでは困難であった重度腎障害患者や血液透析導入患者など、薬物体内動態が大きく変動した患者に対するPK/PD理論に基づいた論理的な投与設計が可能となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Bottom-up approach for estimation of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antimicrobial agents from basic PK and PD parameters have not yet been established. The aim of this study is to develop a methodology to describe the PK/PD indices of antimicrobial agents as a function of basic PK and PD parameters to enable the estimation of optimal PK/PD indices in patients with various clinical conditions. We constructed dynamic PK/PD models that incorporates the in vitro bactericidal parameters of each antimicrobial agent and conducted a numerical simulation using the population PK parameters of each antimicrobial agent to verify whether the dynamic PK/PD models can estimate clinically established PK/PD indices.

研究分野：医療薬学

キーワード：PK/PD理論 数理モデル 抗菌薬

1. 研究開始当初の背景

抗菌薬適正使用における薬物動態/薬力学 (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: PK/PD) 理論に基づいた投与設計の重要性が提唱されて以降、様々な抗菌薬の投与量設計に対して PK/PD 理論の応用が進められてきた。通常、抗菌薬の PK/PD 解析において最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が最も良く利用される PD パラメーターであり、MIC と PK パラメーターを組み合わせた『ピーク濃度 (C_{peak})/MIC』、『血中濃度曲線下面積 (AUC)MIC』および『血中濃度が MIC を上回った時間の割合 (% of time above MIC: %TAM)』といった PK/PD 指標を最適化することが重要と考えられている。

一方で、*in vitro* 実験系における時間-殺菌効果曲線の特徴から、抗菌薬は濃度依存性抗菌薬と時間依存性抗菌薬に分類される。前者は MIC 以上に薬物濃度を上昇させた場合でも抗菌効果が薬物濃度に比例する性質を持ち、後者は逆に MIC 以上に薬物濃度を上昇させても殺菌効果の増大は認められず、細菌が MIC を上回る濃度の抗菌薬と接触した時間に効果が依存する性質を持っている。このような作用メカニズムの違いから、濃度依存性抗菌薬の PK/PD 目標値は C_{peak}/MIC あるいは AUC/MIC が、時間依存性抗菌薬では %TAM が用いられる傾向にある。

しかし、上述のような抗菌薬の作用メカニズムの違いを厳密に議論するためには、静的な PD パラメーターである MIC のみでは不十分であり、細菌の増殖速度定数 (k_{growth})、最大殺菌速度 (ϵ)、Hill 定数 (N)、50%効果発現濃度 (EC_{50}) などの動的な PD パラメーターを考慮する必要がある。加えて、*in vitro* における作用様式が類似していたとしても分布容積 (V_d) や消失速度定数 (k_e) といった抗菌薬の PK が大きく異なっていれば、*in vivo* における見かけの作用様式に差が生じる可能性があり、PK/PD 目標値は抗菌薬の *in vitro* における作用メカニズムと完全には対応しないことが予想される。例えば、アジスロマイシン (AZM) は *in vitro* において時間依存性の抗菌作用を示すが、PK/PD 目標値は %TAM ではなく AUC/MIC とされている。これは、AZM の k_e が 0.094 hr^{-1} と非常に小さいことが原因と考えられ、PK/PD 目標値に対して PD パラメーターのみならず PK パラメーターも強く影響することを示唆している。

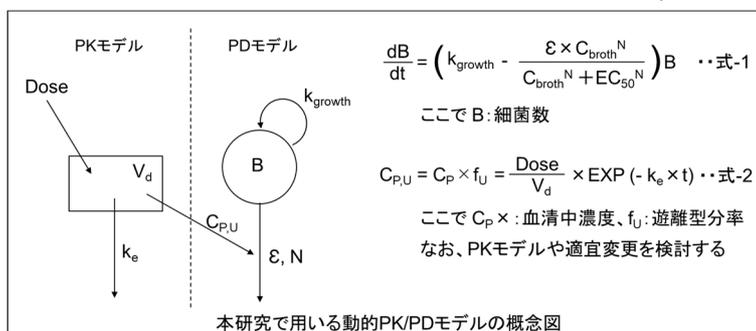
実臨床においては、臓器障害のある患者に抗菌薬が投与されることは珍しくないが、抗菌薬の多くは腎排泄型であることから、特に重度腎障害患者や血液透析導入患者において抗菌薬の体内動態は大きく変化する。そのため、腎機能正常患者と同じ PK/PD 目標値を適用することの妥当性は検証されるべきであるが、現在までにそのような観点の研究は報告がなく、経験的に同じ PK/PD 目標値が適用されているのが現状である。そのため、患者の状態に応じて PK/PD 目標値を理論的に推定する方法論の構築が望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、抗菌薬の PK/PD 目標値を基本的な PK および PD パラメーターの関数として記述することで、様々な状態の患者における最適な PK/PD 目標値の推定を可能とする方法論を構築することである。本研究の完成により、これまでは困難であった重度腎障害患者や BPT 導入患者に対する PK/PD 理論に基づいた論理的な投与設計が可能となることが期待される。さらに、この手法は、原理的には抗ウイルス薬や抗がん薬といった薬剤の投与量設計にも応用可能であり、幅広い薬物に対して患者個別の PK/PD 特性を考慮した理論的な投与量設計を行うためのツールとしての発展性も期待できると考えている。

3. 研究の方法

濃度依存性抗菌薬としてフルオロキノロン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬を、時間依存性抗菌薬としてグリコペプチド系抗菌薬、 β -ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬を対象抗菌薬とする。対象抗菌薬の臨床的に確立された PK/PD 目標値を文献から調査した。また、並行して対象抗菌薬の *in vitro* における殺菌効果を測定した文献を検索し、記載されたデータを式-1 に示す PD モデルを利用してフィッティングすることで、動的な PD パラメーター (k_{growth} 、 ϵ 、 N 、 EC_{50}) を算出する。なお、必要に応じて *in vitro* における殺菌効果を実験的に測定することも検討した。続いて式-1 の細菌培地中薬物濃度 (C_{broth}) に式-2 で記述される血清中遊離型濃度 ($C_{p,u}$) を代入した動的 PK/PD モデルを構築し、各抗菌薬の健常人における母集団 PK パラメーターを用いてモンテカルロシミュレーション



$$\frac{dB}{dt} = \left(k_{growth} - \frac{\epsilon \times C_{broth}^N}{C_{broth}^N + EC_{50}^N} \right) B \quad \text{..式-1}$$

ここで B: 細菌数

$$C_{p,u} = C_p \times f_u = \frac{Dose}{V_d} \times \text{EXP}(-k_e \times t) \quad \text{..式-2}$$

ここで C_p : 血清中濃度、 f_u : 遊離型分率
 なお、PKモデルや適宜変更を検討する

ンを実施する。ランダムに発生させた各症例における有効性（菌数の減少割合）と C_{peak}/MIC 、 AUC/MIC 、%TAM との関連性を解析することで、臨床的に確立された PK/PD 目標値を動的 PK/PD モデルにより推定可能であるか検証する。

動的 PK/PD モデルに入力する PK パラメーターを腎障害患者や血液透析導入患者のものに変更して同様のシミュレーションを実施することで、有効性を最も良く予測する PK/PD 目標値を算出する。算出された PK/PD 目標値を、健常人の PK パラメーターを用いて算出した値と比較することで、PK パラメーターの変化が PK/PD 目標値に与える影響を明らかにする。

4. 研究成果

数理モデルシミュレーションの結果、動的な PD パラメーターと健常人母集団 PK パラメーターから、抗菌薬の PK/PD 目標値パターンを再現することが可能であった。今後、研究期間内に得られた知見を基に本研究を更に発展させることにより、PK パラメーターおよび *in vitro* 殺菌作用パターンより得られる PD パラメーターから様々な疾患状態にある患者において抗菌薬の臨床効果をシミュレーションすることが可能となると考えられる。これまでは困難であった重度腎障害患者や血液透析導入患者など、薬物体内動態が大きく変動した患者に対する PK/PD 理論に基づいた論理的な投与設計が可能となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamaguchi R, Kani H, Yamamoto T, Tanaka T, Suzuki H	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of a decision flowchart to identify the patients need high-dose vancomycin in early phase of treatment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-021-01950-8.	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 -
1. 著者名 Yamaguchi R, Yamamoto T, Okamoto K, Harada S, Echizenya M, Tsutsumi T, Takada T	4. 巻 78
2. 論文標題 Teicoplanin and vancomycin as treatment for glycopeptide-susceptible Enterococcus faecium bacteraemia: a propensity score-adjusted non-inferior comparative study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Antimicrobial Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1231-1240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jac/dkad079.	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 -
1. 著者名 Yamaguchi R, Okamoto K, Yamamoto T, Harada S, Tanaka T, Suzuki H, Moriya K	4. 巻 2
2. 論文標題 Impact of targeted intervention using a collaborative approach for oral third-generation cephalosporins: An interrupted time-series analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology	6. 最初と最後の頁 e115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/ash.2022.251.	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 -
1. 著者名 Yamaguchi R, Yamamoto T, Okamoto K, Tatsuno K, Ikeda M, Tanaka T, Wakabayashi Y, Sato T, Okugawa S, Moriya K, Suzuki H	4. 巻 17
2. 論文標題 Prospective audit and feedback implementation by a multidisciplinary antimicrobial stewardship team shortens the time to de-escalation of anti-MRSA agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0271812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0271812.	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 -

1. 著者名 Oda K, Fujii S, Yamamoto T, Mayumi T, Takesue Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of once-daily dosing and target concentrations in therapeutic drug monitoring for arbekacin: A meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 26-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.08.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中 雄大, 山口 諒, 山本 武人, 龍野 桂太, 岡本 耕, 原田 壮平, 森屋 恭爾, 高田 龍平	4. 巻 -
2. 論文標題 AST支援下における電子カルテシステムを利用した抗菌薬使用届出書の記載状況と抗菌薬適正使用のプロセス指標の適切な実行率との関連性の検証	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本感染環境学会誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------