

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791133

研究課題名（和文） TDM対象抗菌薬のクリアランスに基づくTDM非対象抗菌薬の投与量設計に関する研究

研究課題名（英文） Construction of the methodology to enable the rational dosage setting of various antibiotics based on the available TDM data.

研究代表者

山本 武人（YAMAMOTO TAKEHITO）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00376469

研究成果の概要（和文）：本研究では、腎臓から排泄される抗菌薬の体内からの消失速度には相互に関連していることを示唆する知見が得られたほか、これまでは困難であった急性腎傷害の患者や血液浄化療法を受けている患者における抗菌薬の正確な推定を可能とする方法論の構築を行った。これらの成果は、一部の抗菌薬の血清中薬物濃度を基に、他の抗菌薬の投与量個別化を行う方法論を確立するための重要な基礎データであると考えられる。今後は、本研究の成果を基にさらに検討を進めていく予定である。

研究成果の概要（英文）：In this project, it is suggested that the clearances of urinary excreted antibiotics are correlated each other. In addition, we proposed the methodology which enables the exact estimation of clearances of antibiotics in patients with acute kidney injury or patients receiving blood purification therapy. Based on these results, the methodology which provides the theoretical dosage settings of various antibiotics using serum concentration data of some kinds of antibiotics, will be established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：感染症治療学、個別化投与量設計

### 1. 研究開始当初の背景

抗菌薬による感染症治療においては、耐性菌の発生や副作用の発症を最小限に抑えつつ効果を最大限とするために、PK/PD理論に基づき、最高血中濃度（C<sub>max</sub>）/最小発育阻止濃度（MIC）、血中薬物濃度曲線下面積（AUC）/MIC、% of time above MIC（%TAM）等の抗菌薬の性質に応じたPDパラメーターを目標域にコントロールすることの重要性が強調されている。そのような背景もあり、現在我が国ではGPs（バンコマイシン（VCM）、テイクプラニン（TEIC））およびAGs（アミカシン（AMK）、ゲンタマイシン（GM）、アルベカシン（ABK）等）のTDMが保険承認されている。

これらはいずれも腎排泄型薬剤であるため、通常はCockcroft-Gault式（CG式）等により推定したクレアチンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）を基に初期投与量設計を行い、その後TDMによる個別化投与量設計が行われている。一方で、敗血症、発熱性好中球減少症などの重症感染症においては、治療開始時では原因菌が確定していないことが多く、複数の細菌に感染しているケースも少なくない。そのため、グラム陰性菌も含めた広域なスペクトルをカバーするためAGsやGPsに加えてセフェム系抗菌薬（CFs）、カルバペネム系抗菌薬（CBs）、ニューキノロン系抗菌薬（NQs）等が併用されるケースが多い。その多くは、TDMが保険

未承認であることから TDM は実施されないが、AGs や GPs と同様に腎排泄型であり、基本的には CLcr に基づいて投与量が設定される。従って、AGs や GPs の投与量変更が必要となった場合は、患者 CLcr の推定が不適切であった可能性が高く、薬物動態学的観点からは AGs、GPs と同様の投与量調整が必要と考えられる。しかしながら、現時点では、AGs、PGs のクリアランスと CFs、CBs、NQs 等のクリアランスの関連性に関する報告はほとんど無く、また血中濃度が測定できないこともあって初期投与量が変更されることは少なく、TDM 対象抗菌薬と非対象抗菌薬の間で投与量の非整合性が生じていると考えられる。

そのため、現時点で情報が不足している AGs、PGs のクリアランスと CFs、CBs、NQs 等のクリアランスの関連性について、多数の検体を分析して詳細に検討し、上述した投与量の非整合性が生じているか否かを確認するとともに、非整合性が生じているのならば、クリアランス理論に基づき、論理的な投与量調整を可能とする方法論を構築することは、臨床的に意義の大きい研究課題であると考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究においては、AGs、GPs の投与を受け、TDM を実施した患者を対象として、併用されている CFs、CBs、NQs 等の TDM 非対象の腎排泄型抗菌薬の血清中濃度を測定し、ベイズ推定法によりクリアランスを算出し、両者の関連性を明らかにし、AGs、GPs のクリアランスを基準とした TDM 非対象抗菌薬の最適投与量設計法を構築することを主要な目的とした。

一方で、研究の進行過程において、本研究の対象患者には抗菌薬による薬剤性腎障害のため急激に腎機能が低下する患者や、原疾患の悪化に伴う急性腎傷害のため、持続血液浄化療法が導入された患者も多く含まれていることが判明した。このような患者では通常の薬物動態解析手法に基づいて抗菌薬のクリアランスを正確に算出することは困難であったため、このような患者における正確なクリアランス推定法の構築も目的に加えて検討を進めた。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究においては、まず抗菌薬の一斉分析系の構築を行った。当院において使用頻度の高い腎排泄型抗菌薬であるセフェピム、メロペネム、ドリペネム、シプロフロキサシン、ピペラシリン等を分析対象に LC-MS/MS を用いて各薬物の分離定量法の検討を行った。また、構築した分析系を利用して、生化学検査後残検体の分析を行い、TDM 対象薬剤と TDM 非対象薬剤のクリアランスの比較を行った。

(2) 前述したように、本研究の対象患者には薬剤性腎障害により急激に腎機能が低下する患者が多く含まれるが、一般的なベイズ推定では腎機能を一定として解析するため、クリアランスが正確に推定することが困難である。そこで、経時的な腎機能変動を組み入れてベイズ推定を実行可能な薬物動態モデルの構築を行った。すなわち、2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、解析期間を  $n$  区間に分け、 $i$  番目 ( $1 \leq i \leq n$ ) の区間での初期薬物量 ( $X1, i, 0$  および  $X2, i, 0$ ) に  $i-1$  番目の区間終了時点での薬物量 ( $X1, i-1, \text{end}$  および  $X2, i-1, \text{end}$ ) を順次代入する薬物動態モデル (腎機能変動モデル) を作成した。腎機能変動モデルでは区間ごとに任意にクリアランスを設定可能であることから、腎機能低下に伴うクリアランス低下をミミックした薬物動態解析が可能である。続いて、腎機能変動モデルによる解析の妥当性を検証するため、過去にバンコマイシンの投与を受けた患者の中で、投与期間内にクレアチンクリアランスが 30% 以上低下した患者を対象として薬物動態解析を行い、クリアランスの推定精度を検証した。

(3) 本研究の対象患者には、原疾患の悪化による急性腎傷害のため、持続血液浄化療法が導入された患者も多く含まれている。一般に持続血液浄化療法実施時の薬物クリアランスは実施条件に依存しており定量的な推定は困難とされているが、本研究の目的を達成するためには、このような患者においても抗菌薬のクリアランスを正確に推定する必要がある。そこで、持続血液浄化療法導入患者における抗菌薬のクリアランスと、実施条件の定量的な関係に関する検討を行った。具体的には持続血液浄化療法によるクリアランスの理論値を透析廃液量 ( $Q_{\text{outflow}}$ ) と抗菌薬のタンパク非結合型分率 ( $f_u$ ) の積で算出し、そのクリアランスから持続血液浄化療法施行中の患者における抗菌薬の血清中濃度推移を予測可能であるか、検証を行った。

## 4. 研究成果

(1) LC-MS/MS を用いることによりセフェピム、メロペネム、ドリペネム、シプロフロキサシン、ピペラシリンを同時に分離定量することが可能であった。また、各薬物の検出感度や定量範囲はこれら薬物の一般的な治療濃度範囲を十分にカバーするものであった。そこで、本研究において集積した検体の一部を本定量系で分析し、メロペネムとバンコマイシンの推定クリアランスの相関性を検証したところ、良好な相関が得られた。このように、個々の患者において、複数の抗菌薬のクリアランスを算出し、相関性を確認した報

告は過去にほとんど無いが、TDM 対象薬剤であるバンコマイシンのクリアランスに基づく他の腎排泄型抗菌薬の投与量調整が可能であることを示唆するデータであると考えられる。

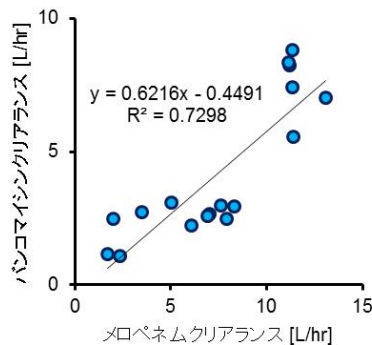


図 1. バンコマイシンクリアランスとメロペネムクリアランスの相関性

(2) 一般的なベイズ推定法による解析では、腎機能が急激に低下する患者においてバンコマイシンのクリアランスを過大に推定する傾向が認められたが、腎機能変動モデルを用いて解析を行うことで、そのような予測の偏りは解消し、精度の高いクリアランス推定が可能となった。

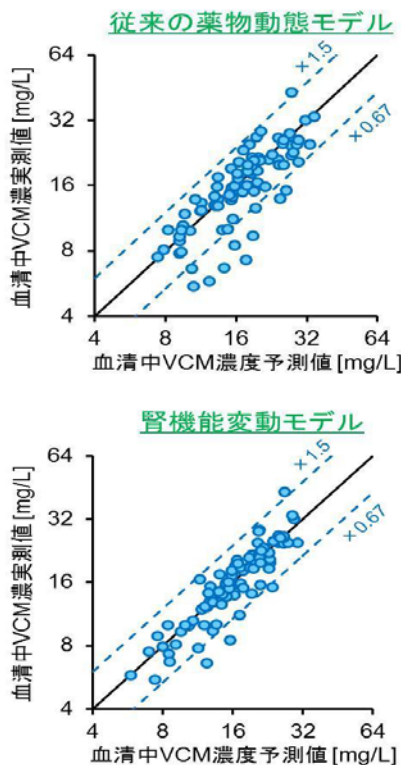


図 2. 従来の薬物動態モデルと腎機能変動モデルによる予測精度の比較

本研究で構築した腎機能変動モデルのように、腎機能が急激に低下する患者において精度の高いベイズ推定によるクリアランス予

測を可能としたモデルは過去に全く報告が無く、インパクトの大きい研究成果である。実際、腎機能変動モデルを用いた解析結果は Journal of Pharmaceutical Sciences 誌に投稿し、受理されている。また、腎機能変動モデルについては、当研究室のホームページよりダウンロード可能となっている。

(3) 当院で過去に持続血液浄化療法実施中にバンコマイシン、テイコプラニン、アミカシンのいずれかの投与を受けた患者を対象に、持続血液浄化療法によるクリアランスを  $Q_{outflow} \times f_U$  として、該当患者の投与履歴を用いてシミュレーションを行った結果、シミュレーションにより予測された予測濃度と実測濃度は良好に一致した。この結果は、持続血液浄化療法を導入されている患者においては腎排泄型抗菌薬のクリアランスはほぼ実施条件により規定されることを示唆しているが、このような結果は国内外を含め、過去にほとんど報告されておらず、インパクトの大きい研究成果であると考えている。実際、この解析結果は Antimicrobial Agents and Chemotherapy 誌に掲載されており、我が国の TDM ガイドラインにも引用されるなど注目されている。

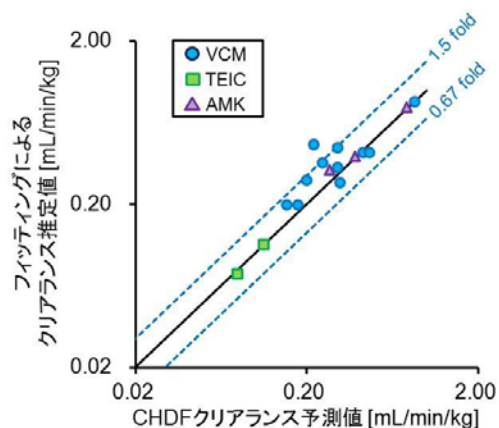


図 2. 持続血液浄化療法 (CHDF) による予測クリアランスと実測クリアランスの比較  
VCM: バンコマイシン、TEIC: テイコプラニン、AMK: アミカシン

現在は、本研究において収集された患者検体の測定値に対して同様の解析を進めており、TDM 非対象薬剤に関しても持続血液浄化療法の実施条件に基づいた投与量調整が有益であることを示唆する知見が得られることが期待される。

### 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2件)

- (1) Yamamoto Takehito, Terakawa Hirokazu, Hisaka Akihiro, Suzuki Hiroshi: Bayesian Estimation of Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Patients with Decreasing Renal Function. Journal of Pharmaceutical Sciences. 査読有, 101巻, 2012, 2968-2975
- (2) Yamamoto Takehito, Yasuno Nobuhiro, Katada Shoichi, Hisaka Akihiro, Hanafusa Norio, Noiri Eisei, Yahagi Naoki, Fujita Toshiro, Suzuki Hiroshi: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 査読有, 55巻, 2011, 5804-5812

〔学会発表〕 (計7件)

- (1) 山本武人: CRRT 施行中の薬物投与のポイント. 第40回日本集中治療医学会学術集会, 2013年2月28日~2013年3月2日, 松本
- (2) 山本武人, 安野伸浩, 樋坂章博, 花房規男, 片田正一, 矢作直樹, 鈴木洋史: 持続血液浄化療法施行時の抗菌薬の投与量設計-薬物動態学的解析を用いたアプローチ-. 第6回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会, 2012年9月15日~2012年9月16日, 札幌
- (3) 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史: 腹膜透析導入患者におけるバンコマイシンの体内動態解析と投与量設計への応用. 第6回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2012年11月23日~2012年11月24日, 京都
- (4) Yamamoto Takehito, Terakawa Hirokazu, Hisaka Akihiro, Suzuki Hiroshi: Construction of the Mutable Covariates Model which enables the pharmacokinetic analysis with unstable drug clearance and its application for the patients receiving vancomycin therapy. 日本薬物動態学会第27回年回, 2012年11月20日~2012年11月22日, 東京
- (5) Yamamoto Takehito, Hisaka Akihiro, Suzuki Hiroshi: Estimation of Optimal Dosages for Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Proposal for the Description of Pharmacokinetic Data in Product Labeling. World Conference on

Pharmacometrics 2012, 2012年9月5日~2012年9月7日, ソウル (韓国)

- (6) Yamamoto Takehito, Yasuno Nobuhiro, Hisaka Akihiro, Katada Shoichi, Hanafusa Norio, Suzuki Hiroshi: Pharmacokinetic optimization of dosing regimen of aminosides and vancomycin in critically ill patients receiving continuous renal replacement. 12<sup>th</sup> International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, 2011年10月4日~2011年10月6日, シュツツガルト (ドイツ)
- (7) 山本武人, 寺川央一, 樋坂章博, 鈴木洋史: 経時的なクリアランス変動を考慮した薬物動態モデルの構築とベイズ推定に基づくバンコマイシンの TDM への応用. 第28回日本 TDM 学会・学術集会, 2011年6月19日~2011年6月20日, 広島

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 武人 (YAMAMOTO TAKEHITO)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 00376469