

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号： 17501

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2020 ~ 2020

課題番号： 20H01029

研究課題名 小児血液悪性腫瘍疾患時の好中球減少を加味したバンコマイシンの母集団薬物動態解析

研究代表者

海士野 恵理乃 (AMANO, ERINO)

大分大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 400,000 円

研究成果の概要：発熱性好中球減少症（FN）時にはバンコマイシン（VCM）の血中濃度は低値を示す。本研究では、FNの有無がVCMの小児薬物動態に与える影響について、年齢を細分化し詳細に検討した。その結果、FN群は非FN群と比較し、VCMの体重当たりの一日投与量は高値を示した一方で、初回トラフ値およびC/Dは低値を示した。また、FN群のベイジアン推定後のクリアランス（CL）は、非FN群と比較し高値を示した。年代別に検討した結果、1-6歳の幼児期がFNの影響を特に受けることが明らかとなった。以上の結果より、小児においてもFN時にVCMのCLは亢進し、その影響は特に幼児期において顕著である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、小児においてもFN時にVCMのCLは亢進し、血中濃度は顕著に低値を示すことが明らかとなった。また、年代別に評価することで、特に幼児期の影響が大きいことが示された。この結果より、小児FN患者にVCMを使用する際は非FN患者よりも初回からより高用量で投与する必要があることが判明した。現在は得られた血中濃度をもとに、NONMEMを用いてFNの有無を加味した母集団薬物動態モデルの構築を試みている。モンテカルロシミュレーション後にノモグラムを作成することで、将来的に小児FN患者に使用する際の至適投与量が年代別に提示でき、VCMの適正使用に貢献できることが期待される。

研究分野： 小児

キーワード： バンコマイシン 薬物動態解析 小児 発熱性好中球減少症

## 1. 研究の目的

発熱性好中球減少症 (FN) 出現時には炎症に伴う血管透過性の亢進により水溶性薬物の分布容積が増大すること、また腎血流量が上昇するため腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇することが知られている。バンコマイシン (VCM) は水溶性薬物かつ、腎排泄型薬剤であるため両方の特徴を有する。そのため、FN 出現時の血中濃度は他の感染症時と比べて低値を示す傾向にあることが示されている。しかし、小児においても成人と同様の薬物動態が得られるのかは情報が不足しているのが現状である。小児でも同様に、FN 出現時に VCM の CL が上昇したとの報告があるが、この報告は 15 歳以下の小児を一律で評価した結果である。一方で、小児では年齢ごとに体重あたりの腎機能や薬物の CL 能力が異なるため、年齢を細分化することでより精度の高い情報が得られると考えられる。このような背景の下、本研究では FN の有無が小児における VCM の薬物動態にどのような影響を及ぼすのか、年齢別に比較検討した。

## 2. 研究成果

2011 年 4 月から 2019 年 10 月の間に大分大学医学部附属病院小児科において VCM が投与された患者 124 例を対象とした。なお、TDM が適切に行われず血中濃度が明確でない症例や投与時間が明確でない症例、腎機能の推算が困難な症例や eGFR:90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以下の症例は除外基準とした。対象患者において、電子カルテを用いて後方視的に患者データを収集した。年齢、性別、体重、身長を始めとする身体所見に加え、FN の有無や MRSA 検出の有無といった臨床所見、その他各種生化学パラメータを比較した。なお、eGFR は既報を参照し、Schwartz の式を用いて算出した。薬物動態パラメータの算出には、Yasuhara らによる日本人小児 MRSA 感染症患者を対象に構築された母集団薬物動態モデルを利用した。実測トラフ値を用いてベイジアン推定を行った後に患者個別の薬物動態パラメータを算出した。初回実測トラフ値は FN 群で有意に低値を示した一方で、体重当たり一日投与量および C/D は FN 群で有意に高値を示した。また、ベイズ推定後の薬物動態パラメータを比較したところ、FN 群の CL は非 FN 群と比較して有意に高値を示した。年代別に乳児期 (1~12 ヶ月:17 例)、幼児期 (1~6 歳:43 例)、学童期 (7~12 歳:41 例)、思春期 (13~18 歳:23 例) に分けて解析した結果、C/D は幼児期の患児のみ FN 群と非 FN 群に有意差が認められ、CL は乳児期および幼児期の患児で有意差が認められた。幼児期の患児を対象にステップワイズ法による重回帰分析を実施した結果、VCM の C/D と CL の両方に影響を与える有意な因子として FN の有無が抽出された。現在、得られた血中濃度をもとに、NONMEM を用いて FN の有無を加味した母集団薬物動態モデルの構築を試みている。Final model を構築しバリデーションを実施後、モンテカルロシミュレーションにより FN 患者に VCM を使用する際のノモグラムを作成する予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 海士野 恵理乃
2. 発表標題 小児発熱性好中球減少症患者におけるバンコマイシンの薬物動態解析
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------