

令和 3 年 5 月 10 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： 20H01035
研究課題名 迅速な高感度同時測定系を活用した12種の広域抗菌・抗真菌薬のTDMおよびPK/PD解析

研究代表者

甲斐 真己都 (Kai, Makoto)

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） 470,000円

研究成果の概要： 集中治療部で初期経験的治療目的に頻用される抗微生物薬12剤を同時に測定可能な系を確立し、実患者を対象にTDMを実施した。研究期間内に測定した検体数は、ドリペネム32検体、メロペネム8検体、リネゾリド4検体、ダプトマイシン3検体、テジゾリド3検体、レボフロキサシン4検体、シプロフロキサシン27検体、パズフロキサシン4検体、フルコナゾール3検体、ポリコナゾール3検体、ポリコナゾール N-オキサイド3検体であった。今後は測定で得られた血漿中濃度と既報の母集団薬物動態モデルを用いて、ベイズ推定後のPKパラメータを算出し、各薬剤の菌に対するMIC値より、PK/PDパラメータを算出する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICU患者における抗菌薬の体内動態の予測は困難であり、検査値、尿量や人工デバイス等を総合的に考慮して経験的に投与量を決めざるを得ない状況にある。また、多剤併用例においては、従来の定量法では薬剤毎に複数回測定する必要があり、これまで臨床現場にリアルタイムに解析結果を反映することが困難であった。本測定系は、同一検体中に含まれる薬剤を同時に測定することが可能である。まだ解析には至っていないが、血中濃度よりPK/PDパラメータを算出することが可能になれば、多剤同時に用量調整することが可能となり、至適濃度で薬効を最大限に発揮しつつ、副作用を最低限に抑えながら治療することが可能となると期待される。

研究分野： 薬物動態学

キーワード： 抗菌薬 集中治療部 TDM 抗真菌薬 薬物動態学 薬力学

1. 研究の目的

集中治療部（ICU）入室中の重症疾患患者では感染症を合併することが多い。特に、MRSA、緑膿菌およびカンジダは ICU において最重要視される起因菌であり、重症感染症合併時にはこれらの菌に対してスペクトルを有する薬剤による初期経験的治療が推奨されている。しかしながら、ICU 患者では、様々な要因により体内動態が変動し、治療効果の予測が困難である。治療薬物モニタリング（TDM）による個別化医療を展開することでその問題を解決できるが、現行の測定系では ICU においては頻用される抗微生物薬を網羅的に測定することは不可能であり、薬物動態学的（PK）/薬力学的（PD）解析することは困難であった。この課題を克服するために、申請者は ICU において使用頻度の高い系統の薬剤のうち 12 剤（ドリペネム、メロペネム、リネゾリド、ダプトマイシン、テジゾリド、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシン、フルコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール）および代謝物（ボリコナゾール N-オキサイド）（キャンディン系は体内動態の変動が小さいため除外）を対象とした同時測定系を超高速度分離液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析（UPLC-MS/MS）を用いて確立した。

本研究においては、上記薬剤を対象として、菌の感受性試験結果を基に腎機能に応じた用量で投与した際の PK/PD 解析を実施後、目標パラメータ値達成率を調査し、TDM の重要性を証明することを目的とした。

2. 研究成果

ICU 入室中で上記薬剤のうち一種以上投与されている患者を対象に、対象患者もしくは代諾者より文書による本研究参加の同意を得た後、定常状態到達後のピークおよびトリアフにて血液を 3 mL 程度採取した。遠心分離後、上清を回収し、申請者が確立した UPLC-MS/MS を用いた高感度かつ簡便な同時測定系を用いて各薬剤の血漿中濃度を測定した。

まず、確立した上記同時測定系を英文誌に投稿し採択となった（Simultaneous quantification of plasma levels of 12 antimicrobial agents including carbapenem, anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus agent, quinolone and azole used in intensive care unit using UHPLC-MS/MS method. Kai M, Tanaka R, Suzuki Y, Goto K, Ohchi Y, Yasuda N, Tatsuta R, Kitano T, Itoh H. Clin Biochem, 90, 40-49 (2021)）。

上記測定系を用いて、測定した検体数は、ドリペネム：32 検体、メロペネム：8 検体、リネゾリド：4 検体、ダプトマイシン：3 検体、テジゾリド：3 検体、レボフロキサシン：4 検体、シプロフロキサシン：27 検体、パズフロキサシン：4 検体、フルコナゾール：3 検体、ボリコナゾール：3 検体、ポサコナゾール：0 検体およびボリコナゾール N-オキサイド：3 検体であった。ポサコナゾールについては、研究期間中に適応症例が無かったため測定は出来なかった。

まだ解析には至っていないものの、ドリペネム、シプロフロキサシン等、一部検体は解析に必要な十分量の検体数は集まっている。今後は、測定で得られた血漿中濃度と過去に報告されている母集団薬物動態モデルを用いて、ベイズ推定後の PK パラメータを算出する予定である。さらに、各薬剤の菌に対する MIC 値より、PK/PD パラメータを算出し、過去の報告で有効性が証明されている目標値の達成率を算出する予定である。薬剤毎に目標パラメータ値の達成割合を算出することで、特に TDM による用量調節が必要な薬剤が明らかとなることが期待される。また、達成できなかった患者母集団を調査し、TDM を推奨すべき患者の特徴を確認する予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kai Makoto, Tanaka Ryota, Suzuki Yosuke, Goto Koji, Ohchi Yoshifumi, Yasuda Norihisa, Tatsuta Ryosuke, Kitano Takaaki, Itoh Hiroki	4. 巻 90
2. 論文標題 Simultaneous quantification of plasma levels of 12 antimicrobial agents including carbapenem, anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus agent, quinolone and azole used in intensive care unit using UHPLC-MS/MS method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 40 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.012	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 Tanaka Ryota, Kai Makoto, Goto Koji, Ohchi Yoshifumi, Yasuda Norihisa, Tatsuta Ryosuke, Kitano Takaaki, Itoh Hiroki	4. 巻 194
2. 論文標題 High-throughput and wide-range simultaneous determination of linezolid, daptomycin and tedizolid in human plasma using ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 113764 ~ 113764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpba.2020.113764	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 甲斐 真己都、田中 遼大、鈴木 陽介、山村 亮太、後藤 孝治、大地 嘉史、安田 則久、龍田 涼佑、北野 敬明、伊東 弘樹
2. 発表標題 UHPLC-MS/MSを用いた7種の広域抗菌薬の濾液中濃度同時測定系の確立
3. 学会等名 日本薬学会第141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
----	--------