

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16048

研究課題名(和文) 持続的腎代替療法を加味した集中治療域における抗感染症薬の母集団薬物動態解析

研究課題名(英文) Population pharmacokinetic analysis of anti-infective drugs considering clearance with/without continuous renal replacement therapy in intensive care unit patients

研究代表者

田中 遼大 (Ryota, Tanaka)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：30781736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、集中治療部(ICU)入室中の重症感染患者を対象に、初期経験的治療で用いられる抗MRSA薬やカルバペネム系薬の持続的腎代替療法(CRRT)によるクリアランスの有無を考慮した母集団薬物動態(PPK)モデルを構築することを目的とした。まず、これらの抗菌薬のハイスループットな同時測定系の開発および総・遊離型濃度測定系の確立に成功した。次に、ICU患者を対象にNONMEMのADVAN6を用いてドリペネムのPPK解析を実施した結果、消失経路にCRRTによるクリアランスを組み込んだところモデルの当てはまりが改善し、CRRTによるクリアランスの有無を考慮したPPKモデルの構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、ドリペネムの全身クリアランスへのCRRTの寄与は約40%であることが判明した。また、構築したモデルを用いて、EUCASTの緑膿菌に対するブレイクポイントを基準に、腎機能とCRRTの有無で場合分けした場合のモンテカルロシミュレーションを実施した結果、腎機能だけでなくCRRTの有無で至適投与量が異なることが明らかとなった。ICU患者におけるドリペネムの投与設計を実施する際に本モデルを用いることで、CRRTの有無で使用するPPKモデルを変更することなく単一のモデルで評価可能になり、ICU入室中の重症感染症患者に初期経験的治療を行う際の最適な投与設計に貢献できると期待される。

研究成果の概要(英文)：The present research aimed to develop population pharmacokinetic (PPK) models considering clearance with/without continuous renal replacement therapy (CRRT) of anti-MRSA agents and carbapenems frequently used for empirical treatment in patients with severe infection admitted to the intensive care unit (ICU). At first, we successfully established the high-throughput simultaneous quantification method for these anti-infective agents and high sensitive quantification method for total and free concentrations. Next, we attempted a PPK analysis of doripenem with ADVAN6 of NONMEM for ICU patients. The model fit was refined by incorporating the clearance with CRRT into an elimination pathway, succeeding in building a doripenem PPK model considering clearance with/without CRRT.

研究分野：医療薬学

キーワード：母集団薬物動態モデル 抗感染症薬 集中治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

集中治療を必要とする重症疾患患者には感染症を合併する場合が多い。特に、MRSA および緑膿菌は ICU において最重要視されている起病菌であり、重症感染症合併時にはこれらの菌に対して抗菌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。特に使用頻度の高い薬剤としては、抗 MRSA 薬 (バンコマイシン: VCM、テイコプラニン: TEIC、リネゾリド: LZD、ダプトマイシン: DAP、テジゾリド: TZD) やカルバペネム系抗菌薬 (メロペネム: MEPM、ドリペネム: DRPM) が挙げられる。

ICU 入室中の重症疾患患者に上記薬剤を使用する場合の問題点として、体内動態の個体間・個体内変動が大きいことが注視されており、製剤学的・動態学的特性から、様々な因子により血中濃度が増減する。特に水溶性薬物の場合、敗血症時には血管透過性の亢進によるサードスペースへの流入が起き、腎排泄型薬物である場合、心拍出量の増大に伴う腎クリアランスの上昇が誘導され、その血中濃度は低値を示す。一方で、ICU 入室患者で合併頻度の高い急性腎障害 (Acute kidney injury: AKI) を発症した場合、腎排泄型薬剤の血中濃度は逆に上昇する。また、敗血症時に高サイトカイン除去目的で持続的腎代替療法 (Continuous renal replacement therapy: CRRT) が施行された場合、低分子かつ血中タンパク結合率が低値の薬物は除去率が大きいことが知られている。実際に研究代表者は、ICU 患者 12 例を対象とした DRPM の薬物動態解析を実施したところ、過去の母集団薬物動態モデルによる理論値と比較し、5 ポイントの実測値を基にベイジアン推定した後の分布容積は増大し、全身クリアランスは低下することを明らかとした。さらに、モンテカルロシミュレーションを実施したところ、薬物動態学的 (Pharmacokinetics: PK) / 薬力学的 (Pharmacodynamics: PD) ブレイクポイントは、一般病棟の尿路感染症患者を対象とした場合と比較し、高値を示すことを確認している。このように、ICU 患者では一般病床の患者とは異なった体内動態を示すため、独自の薬物動態モデルを基にした投与設計が望ましいと考える。

2. 研究の目的

ICU 患者における感染症治療の失敗は患者の生死に直結する。そのため、より精度の高い予測のもと抗感染症薬の用法用量を決定する必要があり、初期の段階で ICU 患者を対象とした母集団薬物動態 (Population PK: PPK) モデルに基づいて作成したノモグラムを用いるのが望ましい。過去に ICU 入室中の重症感染症患者を対象とした上記薬剤の PPK 解析に関する報告はいくつか存在する。一方、CRRT 施行下では分子量、分布容積および血中タンパク結合率が小さい薬剤は体クリアランス (CL_{body}) に加え、CRRT クリアランス (CL_{CRRT}) も考慮したモデルの構築を必要とする。過去に ICU 患者のうち CRRT 施行患者のみをピックアップし PPK 解析を実施した報告も一部存在する。しかし、同モデルにおいて ICU 入室の全患者を対象に CRRT によるクリアランスの有無を考慮して検討した報告はほとんど存在しない。

このような背景のもと、本研究では ICU 入室中の重症患者にも頻用される広域抗菌薬を対象に、超高速高分離液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析法 (UHPLC-MS/MS) を用いた測定法を開発し、CRRT によるクリアランスの有無を考慮した PPK モデルの構築および各薬剤における共変量の度合いに応じた精巧なノモグラムを作成することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) UHPLC-MS/MS を用いた 3 種の抗 MRSA 薬のハイスルーブットな同時測定系の確立

既報における低用量単回投与時の C_{trough} 値と高用量繰り返し投与時の C_{max} 値を参照に、両方を定量可能な非常に幅広い検量線範囲を選択した。Stock solution は文献を参照して決定し、Working solution は既報における DAP の吸着特性を考慮し、50%メタノールを選択した。各種条件検討の結果、前処理には固相抽出法を選択し、操作を簡便かつ短時間に行うために、ハイスルーブットに抽出可能な 96 well μ Elution plate を用いた。内標準物質にはそれぞれの薬剤に対する重水素体を使用した。UHPLC 条件は、有機層の割合でグラジエントをかけることにより目的物質の早期検出を図った結果、1 検体当たり 5 分で測定が可能になった。プロダクトイオンについては、オートマティックに 4 種類のトランジションを選択後、感度・特異度を考慮し、最も優れている条件を選択した。フルバリデーションは FDA ガイダンスに準拠し、直線性、日内・日間変動における再現性および正確性、回収率、Matrix effect、選択性、凍結融解に対する安定性および autoanalyzer 内での安定性を評価した。臨床適応性については、大分大学医学部附属病院の ICU 入室患者 9 例を対象に投与開始 3 日目以降における C_{max} 、 C_{trough} 濃度を測定した。なお、本研究は大分大学医学部倫理委員会による承認後 (承認番号: 1557) 患者代諾者より文書による同意を得て実施した。

(2) UHPLC-MS/MS を用いた総・遊離型 TZD 濃度の高感度な同時定量法の確立

ポリプロピレンチューブおよびガラス容器への吸着性の検討から Stock solution および Working solution にはメタノール/水 (50:50) を用いた。条件検討の結果、前処理には Oasis® 96-well HLB μ Elution plate を用いた固相抽出法を選択し、測定は C18 カラムを用いて UHPLC-

MS/MS 法により行った。内標準物質としては TZD の重水素体を使用した。遊離型の分離には平衡透析法を選択した。24 時間、37 °C での平衡透析後に sample chamber と buffer chamber 内の濃度を測定し、両濃度の比からタンパク結合率を算出した。生体試料中薬物濃度分析に関する FDA ガイダンスに準拠したフルバリデーションを実施し、本測定系の妥当性を評価した。異なる濃度の TZD (20-4000 ng/mL) を添加した健康成人 3 名のブランク血漿を用いて、*in vitro* におけるタンパク結合率を評価した。最後に、大分大学医学部附属病院入院中の 5 名の患者における臨床適応性を評価した。なお、本研究は大分大学医学部倫理委員会による承認後 (承認番号: 2211)、患者より文書による同意を得て実施した。

(3) 集中治療部入室患者を対象とした DRPM の CRRT によるクリアランスを考慮した PPK 解析

対象は大分大学医学部附属病院 ICU 入室中の患者で、患者代諾者から文書による同意を得た 21 症例とした。CRRT 条件は血液流量 80-100 mL/min、透析液流量 0.3-0.9 L/h、補液流量 0.3-0.9 L/h、濾液流量 (QE) 0.6-1.8 L/h であり、透析膜は全てセルロースアセテート膜が使用されていた。初回投与前、投与後 1、2、4、6、8 時間後に採血を行い、血漿中 DRPM 濃度を測定した。得られた血漿中 DRPM 濃度から、NONMEM version 7.3.0 の ADVAN6 を用いて PPK 解析を実施した。個体間変動には指数誤差モデルを、個体内変動には付加誤差モデルを選択し、推定モデルには FOCE 法を選択した。Final model は変数増減法にて構築し、各共変量の有意性は目的関数の変化量 (DOFV) に対する χ^2 検定により、 $|\text{DOFV}| > 3.84$ のとき、有意な ($p < 0.05$) 変化として判定した。なお、症例数が少ないため、判定基準は Forward が p 値 0.1、Backward が p 値 0.05 とやや緩めに設定した。Model の妥当性は、goodness of fit plot (GOF plot)、visual predictive check (VPC)、bootstrap method を用いて評価した。モンテカルロシミュレーションは、MIC 値を EUCAST の *Pseudomonas aeruginosa* に対するブレイクポイントである 2 $\mu\text{g/mL}$ に設定し、既報を参照に通常の点滴静注と 4 時間で点滴静注した場合について、腎機能および CRRT の有無で場合分けし実施した。投与回数は 1 日 3 回とし、各 1 回量 (2000 mg、1000 mg、500 mg、250 mg) で投与した際の %fT>MIC が 40% もしくは 100% を超える確率 (probability of target attainment: PTA) を算出した。なお、本研究は大分大学医学部倫理委員会の承認を得た後、実施した (承認番号: 613)。

4. 研究成果

(1) UHPLC-MS/MS を用いた 3 種の抗 MRSA 薬のハイスルーブットな同時測定系の確立

Blank plasma、LLOQ および患者検体のクロマトグラムを確認したところ、各薬剤ともに LLOQ においても単一かつシャープなピークを検出し、妨害ピークは認められなかった。LLOQ と blank plasma の各薬剤の retention time におけるシグナルノイズ比を算出したところ、LZD は 44.3、DAP は 12.3、TZD は 12.3 と良好な数値を示した。一方、LZD、DAP、TZD の retention time はそれぞれ 1.88 分、2.05 分、1.94 分であり、LZD と TZD の resolution は 1.30、TZD と DAP の resolution は 2.11 と TZD-DAP 間では完全には分離されていなかったが、両薬剤と内標準物質にクロストークがないことから resolution の最適化は行わなかった。

いずれの薬剤も幅広い検量線範囲 (LZD: 100-100000, DAP: 150-150000, TZD: 5-5000 ng/mL) において、良好な直線性 ($R^2 \geq 0.9933$) を示した。日内・日間変動ともに優れた再現性 (LLOQ: CV ≤ 10.37 、QCs: CV ≤ 12.03)・正確性 (LLOQ: -13.52~6.32、QCs: -11.21~8.71) を示した。回収率、Matrix effect とともに濃度間での差異はなく、凍結融解の影響も問題なかった。Autoanalyzer 内での 24 時間における安定性は良好であったが、72 時間の安定性は LZD と DAP において許容範囲を逸脱しており、24 時間を超えての再測定は不可とした。最後に本測定系を用いて ICU 患者における各薬剤投与後の C_{max} と C_{trough} を測定した結果、測定値はいずれも検量線範囲内であり、本測定系の臨床適応性が確認された。以上の結果より、3 種の抗 MRSA 薬のハイスルーブットな同時測定系が確立された。なお、本測定法で適用した固相抽出法は、ほとんどの既報で適用されている除タンパク法と異なり、装置やカラムへのダメージが少なく、マトリックス効果を受けにくいという特徴がある。一方、操作が煩雑である欠点については、96-well $\mu\text{Elution}$ plate を用いることで解決でき、ハイスルーブットかつ短時間で前処理が可能である。さらには、3 剤のいずれかを服用中の患者検体をまとめて測定できるため、短時間で臨床現場へフィードバック可能となっている (図 1)。



図 1: 本測定系の利点

(2) UHPLC-MS/MS を用いた総・遊離型 TZD 濃度の高感度な同時定量法の確立

TZD の保持時間は 2.13 分であり、6 分/検体の短時間で測定可能であった。総濃度については、5-5000 ng/mL の検量線範囲で良好な直線性が確認された ($R^2 \geq 0.9964$)。日内変動は良好な再

現性 (CV ≤ 8.89%) および正確性 (-6.39~2.01%) が認められた。また日間変動も再現性 (CV ≤ 7.75%)、正確性 (-1.75~-1.19%) とともに良好であった。回収率は 97.0%以上で、Matrix effect は 102.6~105.0%であった。異なる 6 名の健常成人のブランク血漿を用いて特異性を確認したところ、妨害ピークは認められず十分な特異性が確認された。また、autoanalyzer 内での 24 時間の安定性は良好であった。凍結融解による影響も検討したところ、3 回冷解凍を繰り返しても影響はみられなかった。一方、遊離型濃度については、1.5-1500 ng/mL の検量線範囲で良好な直線性が確認された ($R^2 \geq 0.9990$)。日内変動では良好な再現性 (CV ≤ 5.69%) および正確性 (-2.67%~7.78%) が認められた。また日間変動も再現性 (CV ≤ 5.70%)、正確性 (0.86~3.53%) とともに良好であった。回収率は 85.3%以上で、Matrix effect は 94.0~102.1%であった。また、総濃度と同様に十分な特異性が確認され、凍結融解に対する安定性も autoanalyzer 内での安定性も良好であった。TZD の *in vitro*におけるタンパク結合率は 71.6~77.2%であり、濃度非依存的に概ね一定であった。最後に、5 名の TZD 使用患者の総・遊離型濃度を測定したところ、いずれも検量線範囲内であり本測定系の臨床適応性が確認された。以上の結果より、TZD の総濃度・遊離型濃度の高感度な同時測定法が確立された。

(3) 集中治療部入室患者を対象とした DRPM の CRRT によるクリアランスを考慮した PPK 解析

対象患者 21 例のうち、12 例が非 CRRT 患者、9 例が CRRT 施行患者であった。CRRT 患者は非 CRRT 患者と比較し、腎機能が低下しており、APACHE II score や SOFA score は高値を示した。まず、コンパートメントモデルを検討した結果、2-コンパートメントモデルの方が実測値への当てはまりが優れていた。このモデルの中心コンパートメントからの薬物の消失に CL_{CRRT} を追加したところ、OFV が有意に低下したことから、2-コンパートメントモデルに CL_{CRRT} を加味したモデルを Base model に決定した (図 2)。

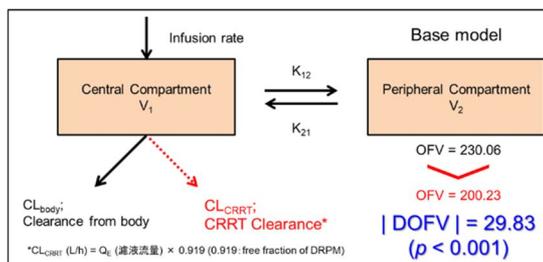


図 2: Base model

共変量を探索した結果、forward addition では CL_{body} に対する Ccr および体重、 CL_{CRRT} に対するアルブミン値が $p < 0.1$ であったため、これらの因子が組み込まれたモデルを Full model とした。Backward elimination の結果、 CL_{body} に Ccr が組み込まれたモデルを Final model と決定した。Final model における validation を実施したところ、GOF plot では予測値と実測値が $y=x$ を軸に一様に分布しており、残差も濃度や時間に依存せず一様に分布していた。VPC では実測値の 5、50、95 パーセンタイルが推定値のパーセンタイルにおける 95%信頼区間に含まれており、モデルの妥当性が証明された。Bootstrap 解析を実施したところ、各パラメータの中央値は estimate に近似した数値であり、95%信頼区間も estimate を含んでいたことから、推定値の頑健性が証明された。また、Final model は CL_{body} に Ccr が組み込まれたことにより、個体間変動が base model よりも低値を示した。各パラメータの推定値は図 3 に示すとおりであり、CRRT 患者のクリアランスは Ccr が組み込まれた CL_{body} に加え、QE と DRPM の非結合型分率の積で定義した CL_{CRRT} の和で示した。

$$CL_{total} (L/h) = CL_{body(non-CRRT)} = 3.65 \times (Ccr / 62.25)^{0.64}$$

$$CL_{total} (L/h) = CL_{body(CRRT)} + CL_{CRRT} = 2.49 \times (Ccr / 52.75)^{0.42} + CL_{CRRT}$$

$$CL_{CRRT} (L/h) = Q_E (\text{濾液流量}) \times 0.919 (0.919 : \text{free fraction of DRPM})$$

$$V_1 (L) = 10.04 \quad Q (L/h) = 3.53 \quad V_2 (L) = 8.13$$

図 3: Final model における各パラメータ

最後にモンテカルロシミュレーションを実施した結果、いずれの投与量でも 1 日 3 回投与すれば 40% $fT > MIC$ の PTA は 90%を上回っていた。一方で、ICU などの重症疾患患者で推奨されている 100% $fT > MIC$ の PTA90%以上を達成するためには、 $CCr \leq 30$ の非 CRRT 時を除いて、点滴時間の延長を考慮する必要があることが明らかとなった (図 4)。

Renal function	Infusion time	CRRT	Dose /times	PTA (%) for:	
				40% $fT > MIC$	100% $fT > MIC$
0 < Ccr ≤ 30	1 h	on	500 mg	99	73.7
			250 mg	98.2	61.6
			500 mg	100	94.5
	4 h	off	250 mg	99.0	91.0
			500 mg	100	100
			250 mg	100	100
30 < Ccr ≤ 60	1 h	on	1000 mg	98.5	68.5
			500 mg	97.8	58.8
			250 mg	95.8	44.4
	4 h	off	1000 mg	99.6	82.9
			500 mg	99.4	75.9
			250 mg	99.0	63.9
60 < Ccr ≤ 90	1 h	on	1000 mg	100	100
			500 mg	100	99.8
			250 mg	99.8	98.4
	4 h	off	1000 mg	100	100
			500 mg	100	100
			250 mg	100	99.9
60 < Ccr ≤ 90	1 h	off	2000 mg	99.4	75.9
			1000 mg	98.9	69.3
			500 mg	98.3	59.4
	4 h	off	2000 mg	100	100
			1000 mg	100	100
			500 mg	100	100

図 4: モンテカルロシミュレーション

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kai M, Tanaka R, Suzuki Y, Goto K, Ohchi Y, Yasuda N, Tatsuta R, Kitano T, Itoh H	4. 巻 37(1)
2. 論文標題 UHPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of doripenem, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacin, pazufloxacin, linezolid, and tedizolid in filtrate during continuous renal replacement therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Lab Anal	6. 最初と最後の頁 e24815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcla.24815.	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 Watanabe T, Tanaka R, Suzuki Y, Sato H, Negami J, Yoshijima C, Oda A, Ono H, Tatsuta R, Ohno K, Itoh H	4. 巻 89(5)
2. 論文標題 Positive correlation between organic anion transporter 1B function indicated by plasma concentration of coproporphyrin-I and blood concentration of cyclosporin A in real-world patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Br J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1672-1681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.15640.	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 Maeda Y, Tanaka R, Tatsuta R, Takano K, Hashimoto T, Ogata M, Hiramatsu K, Itoh H	4. 巻 45(8)
2. 論文標題 Impact of Inflammation on Intra-individual Variation in Trough Voriconazole Concentration in Patients with Hematological Malignancies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1084-1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00097.	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 Amano E, Tanaka R, Ono H, Tatsuta R, Hashimoto T, Hiramatsu K, Itoh H	4. 巻 44(4)
2. 論文標題 Association of Vancomycin Trough Concentration and Clearance With Febrile Neutropenia in Pediatric Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit	6. 最初と最後の頁 543-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000978.	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 R, Kai M, Shinohara S, Tatsuta R, Itoh H	4. 巻 219
2. 論文標題 A validated UHPLC-MS/MS method for quantification of total and free tedizolid concentrations in human plasma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Pharm Biomed Anal	6. 最初と最後の頁 114929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpba.2022.114929.	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 R, Matsumoto A, Tatsuta R, Ando T, Shin T, Mimata H, Itoh H	4. 巻 10(6)
2. 論文標題 Sustained suppression of enterohepatic circulation of mycophenolic acid by antimicrobial-associated diarrhea in a kidney transplant recipient with Crohn's disease: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 e05914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.5914.	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 Miyagi C, Tanaka R, Hirata K, Watanabe T, Tatsuta R, Miyamura S, Itoh H	4. 巻 44(5)
2. 論文標題 High-Sensitivity and High-Throughput Quantification of Everolimus in Human Whole Blood Using Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography Coupled With Tandem Mass Spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit	6. 最初と最後の頁 633-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000985.	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 R, Suzuki Y, Matsumoto H, Yamasue M, Umeki K, Hashinaga K, Tatsuta R, Hiramatsu K, Kamei K, Kadota JI, Itoh H.	4. 巻 9(3)
2. 論文標題 Significant elevation of free itraconazole concentration at onset of adverse effects: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 1187-1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.3726.	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 Tanaka R, Eto D, Goto K, Ohchi Y, Yasuda N, Suzuki Y, Tatsuta R, Kitano T, Itoh H.	4. 巻 44(5)
2. 論文標題 Pharmacokinetic and Adsorptive Analyses of Administration of Oral Voriconazole Suspension via Enteral Feeding Tube in Intensive Care Unit Patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 737-741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00796.	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 R, Shiraiwa K, Takano K, Ogata M, Honda S, Yoshida N, Okuhiro K, Yoshida M, Narahara K, Kai M, Tatsuta R, Itoh H.	4. 巻 99
2. 論文標題 High-throughput simultaneous quantification of five azole anti-fungal agents and one active metabolite in human plasma using ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Biochem	6. 最初と最後の頁 87-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiochem.2021.10.010.	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 Watanabe T, Tanaka R, Ono H, Suzuki Y, Tatsuta R, Itoh H.	4. 巻 35(8)
2. 論文標題 Sensitive, wide-range and high-throughput quantification of cyclosporine in whole blood using ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and comparison with an antibody-conjugated magnetic immunoassay.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Chromatogr	6. 最初と最後の頁 e5128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.5128.	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 R, Suzuki Y, Watanabe H, Fujioka T, Hirata K, Shin T, Ando T, Ono H, Tatsuta R, Mimata H, Maruyama T, Itoh H.	4. 巻 14(5)
2. 論文標題 Association of CYP3A5 polymorphisms and parathyroid hormone with blood level of tacrolimus in patients with end-stage renal disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Transl Sci	6. 最初と最後の頁 2034-2042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.13065.	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 Ono H, Tanaka R, Suzuki Y, Oda A, Ozaki T, Tatsuta R, Maeshima K, Ishii K, Ohno K, Shibata H, Itoh H.	4. 巻 110(4)
2. 論文標題 Factors Influencing Plasma Coproporphyrin-I Concentration as Biomarker of OATP1B Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 1096-1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.2375.	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 Sumimoto T, Tanaka R, Shiraiwa K, Tatsuta R, Itoh H.	4. 巻 47(4)
2. 論文標題 Exacerbation of cancer pain after administering immune checkpoint inhibitor in a patient taking opioids: A case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Pharm Ther	6. 最初と最後の頁 552-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13541.	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 Iwao M, Tanaka R, Suzuki Y, Nakata T, Aoki K, Fukuda A, Fukunaga N, Tatsuta R, Ohno K, Shibata H, Itoh H.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Association between MR-proADM concentration and treatment intensity of antihypertensive agents in chronic kidney disease patients with insufficient blood pressure control.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 21931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01403-2.	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 Kamei S, Tanaka R, Hirakawa H, Iwao M, Kawanaka R, Tatsuta R, Terao T, Itoh H.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 A case of improvement of clozapine-induced low leukocyte counts by adenine, cepharanthin and ninjin-yoei-to in a patient with treatment-resistant schizophrenia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pharm Health Care Sci	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-021-00227-6.	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 Nonoshita K, Suzuki Y, Tanaka R, Kaneko T, Ohchi Y, Sato Y, Yasuda N, Goto K, Kitano T, Itoh H	4. 巻 10
2. 論文標題 Population pharmacokinetic analysis of doripenem for Japanese patients in intensive care unit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79076-6	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 Tanaka R, Kai M, Goto K, Ohchi Y, Yasuda N, Tatsuta R, Kitano T, Itoh H	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 -

1. 著者名 Tanaka R, Fujioka T, Suzuki Y, Iwao M, Itoh H	4. 巻 65
2. 論文標題 A Prospective Study on the Usefulness of Initial Voriconazole Dose Adjustment Based on CYP2C19 Gene Polymorphism Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 59 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509970	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 Kai M, Tanaka R, Suzuki Y, Goto K, Ohchi Y, Yasuda N, Tatsuta R, Kitano T, Itoh H	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 R, Suzuki Y, Morinaga Y, Iwao M, Takumi Y, Hashinaga K, Tatsuta R, Hiramatsu K, Kadota J, Itoh H	4. 巻 46
2. 論文標題 A retrospective test for a possible relationship between linezolid induced thrombocytopenia and hyponatraemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 343 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13287	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20件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩男元志、田中遼大、鈴木陽介、平松和史、伊東弘樹
2. 発表標題 イトラコナゾールの未変化体および活性代謝物のin vivoにおける遊離型分率および遊離型濃度の比較検討
3. 学会等名 第71回化学療法学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野寛之、田中遼大、海士野恵理乃、龍田涼佑、橋本武博、平松和史、伊東弘樹
2. 発表標題 年齢区分に着目した小児バンコマイシン血中濃度に対する発熱性好中球減少症の影響
3. 学会等名 第49回日本小児臨床薬理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津下遥香、田中遼大、龍田涼佑、衛藤恵理子、井上真紀、関口和人、前田知己、井原健二、伊東弘樹
2. 発表標題 新生児期の腎機能関連因子の変化量に着目したゲンタマイシン血中濃度に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 第16回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 望、田中 遼大、龍田 涼佑、伊東 弘樹
2. 発表標題 発熱性好中球減少症や過大腎クリアランスがテイコブラニンの血中濃度および薬物動態に与える影響評価
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中遼大
2. 発表標題 特殊病態下の薬物動態情報を基盤とした個別化医療への展開
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津下遥香、田中遼大、龍田涼佑、衛藤恵理子、井上真紀、関口和人、前田知己、井原健二、伊東弘樹
2. 発表標題 新生児におけるゲンタマイシンの血中濃度に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 第28回大分小児保健学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 甲斐 真己都、田中 遼大、後藤 孝治、大地 嘉史、安田 則久、鈴木 陽介、龍田 涼佑、北野 敬明、伊東 弘樹
2. 発表標題 薬物動態/薬力学解析による持続的腎代替療法施行下におけるシプロフロキサシン投与法の妥当性評価
3. 学会等名 日本集中治療医学会第6回九州支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森永 裕子、田中 遼大、平松 和史、伊東 弘樹
2. 発表標題 テイコブラニン使用時の腎障害発現に対するタゾバクタム/ピペラシリン併用の影響評価
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 甲斐 真己都、田中 遼大、篠原 沙織、龍田 涼佑、伊東 弘樹
2. 発表標題 UHPLC-MS/MSを用いた総・遊離型テジゾリド濃度の高感度な同時定量法の確立
3. 学会等名 第38回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中遼大
2. 発表標題 LC/MS/MS分離分析微量測定法への期待
3. 学会等名 第38回日本TDM学会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中遼大、岩男元志、平松和史、伊東弘樹
2. 発表標題 発熱性好中球減少症の有無がバンコマイシンの小児薬物動態に与える影響
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 甲斐真己都, 田中遼大, 後藤孝治, 大地嘉史, 安田則久, 鈴木陽介, 龍田 涼佑, 北野 敬明, 伊東 弘樹
2. 発表標題 in vivoにおける各種hemofilterに対するドリペネムの吸着性評価
3. 学会等名 日本集中治療医学会 第5回九州支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田悠, 田中遼大, 龍田涼佑, 伊東弘樹
2. 発表標題 血液悪性疾患患者を対象としたポリコナゾール血中濃度の個体内変動に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Kai, Ryota Tanaka, Koji Goto, Yoshifumi Ohchi, Norihisa Yasuda, Yosuke Suzuki, Ryosuke Tatsuta, Takaaki Kitano, Hiroki Itoh.
2. 発表標題 In vivo Evaluation of Adsorption of Doripenem and Ciprofloxacin to Different Hemofilters.
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中遼大, 岩男元志, 平松和史, 伊東弘樹
2. 発表標題 発熱性好中球減少症の有無がバンコマイシンの小児薬物動態に与える影響～年代別の検討～
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中遼大, 甲斐真己都, 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を用いたハイスルーブットかつ迅速な3種の新規抗MRSA薬同時定量法の開発と集中治療患者への臨床応用
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中遼大, 白岩健, 高野久仁子, 緒方正男, 甲斐真己都, 龍田涼佑, 伊東弘樹
2. 発表標題 ハイスルーブットかつ高感度な6種のアゾール系抗真菌薬および代謝物の同時定量法の開発と臨床応用
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryota Tanaka
2. 発表標題 Study on free fraction of antimicrobial agents with high protein binding rates
3. 学会等名 第37回日本TDM学会・学術大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中遼大
2. 発表標題 血中濃度の予測が外れた!何を疑う?どう対応する?
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021(招待講演)
4. 発表年 2021年

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 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

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