

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16055

研究課題名(和文) 標準推定糸球体濾過量(eGFR)を使用したバンコマイシンの母集団薬物動態解析

研究課題名(英文) Population pharmacokinetic analysis of vancomycin based on standardized estimated glomerular filtration rate (eGFR).

研究代表者

小林 昌宏(KOBAYASHI, MASAHIRO)

北里大学・薬学部・准教授

研究者番号：90815359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 700,000円

研究成果の概要(和文)：推算標準糸球体濾過量(eGFR)を使用したバンコマイシンの母集団薬物動態解析を行った。非線形混合効果モデルを使用し母集団薬物動態パラメータ  $V_{dvc} (L) = 1.09 * WT(kg)$ 、 $CL_{vc} (L/h) = 1.09 + 0.0415 * \text{標準eGFR} (mL/min/1.73m)$  を得た。同様の手法によって推定クレアチニンクリアランスを用いた母集団薬物動態パラメータは、より良好なモデル適格性と外的妥当性を示した。eGFRを共変量に使用した母集団薬物動態パラメータはバンコマイシン投与設計に有用な可能性があるが、現時点ではCcrを上回る共変量にはなり得ないと結論付けた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代表的な腎機能の定量的指標として推算糸球体濾過量(eGFR)と推定クレアチニンクリアランス(Ccr)が普及し、薬物投与設計における使用方法が混在している。バンコマイシンを対象とした本研究結果より、精密な投与設計や血中薬物濃度の推定精度を追求する必要性の高い場面では指標としてCcrの方が優れており、そうでない場面ではeGFRで代用できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated a population pharmacokinetic analysis of vancomycin using estimated standard glomerular filtration rate (eGFR). Population pharmacokinetic parameters  $V_{dvc} (L) = 1.09 * WT(kg)$ ,  $CL_{vc} (L/h) = 1.09 + 0.0415 * \text{standard eGFR} (mL/min/1.73m)$  were obtained using a nonlinear mixed-effects model. Population pharmacokinetic parameters obtained by a similar approach, using estimated creatinine clearance, showed better model eligibility and external validity. At this time, we conclude that population pharmacokinetic parameters using eGFR as a covariate may be useful for vancomycin dosing design, but cannot be a better covariate than Ccr.

研究分野：薬物動態学

キーワード：バンコマイシン 母集団薬物動態解析 推算糸球体濾過量 非線形混合効果モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

グリコペプチド系抗菌薬バンコマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌感染症の治療薬として、重要な役割を果たしている。副作用を回避し、十分な治療効果を得るため、さらには薬剤耐性を回避するために、適切な投与設計と血中濃度測定に基づいた調節が必要で、一連の治療薬物モニタリング(TDM)は、特定薬剤治療管理料として診療報酬で認められている。

従来、バンコマイシン投与設計に使用する腎機能指標は、Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス(mL/分)が一般的であった。一方 2002 年に米国腎臓財団で国際的な慢性腎臓病の概念が策定され、その後血清クレアチニン測定法の標準化により新たな糸球体濾過量の推定式が報告された。現在、国内の電子カルテシステムでは、標準 eGFR ( mL/分/1.73m<sup>2</sup> ) の自動計算表示が進み、定量的な腎機能指標は標準 eGFR がもっとも普及している。

また、TDM の手順や方法の標準化が進められ、国内の調査を経て 2012 年に抗菌薬 TDM ガイドライン初版、2016 年に改訂版が公表された。ガイドライン 2016 年改訂版において、はじめて標準 eGFR を使用し体重で調節 ( mg/kg/日 ) するバンコマイシン投与設計が勧告された。しかしながら、ガイドラインで提示されたノモグラムは母集団薬物動態解析に基づいておらず「今後の検証が必要」と注釈されている。

しかしながら、依然として標準 eGFR を使用したバンコマイシン母集団薬物動態解析は報告されていない。このため、標準 eGFR を使用した母集団薬物動態パラメータを算出し、その有用性を検討することが不可欠と考えた。

2. 研究の目的

本研究では、標準 eGFR を共変量に使用したバンコマイシンの母集団薬物動態解析を行う。母集団薬物動態解析によって得られた薬物動態パラメータを使用し、抗菌薬 TDM ガイドラインで「今後の検証が必要」と注釈された投与設計の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

北里大学病院において、2016 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までの期間に、バンコマイシンが投与され、血中バンコマイシン濃度が測定された成人の非透析患者 500 例を対象とした。

バンコマイシンの母集団薬物動態(PPK)解析は、非線形混合効果モデル NONMEM ( ver.7 ) を使用した。薬物動態モデルは、NONMEM-PREDPP の ADVAN1、TRANS2、混合効果モデルは混合誤差モデル、残差モデルは相対誤差モデルを使用した。対象の 400 例を PPK 解析、100 例を外付の妥当性検討のためのバリデーショナルデータとして無作為に分割した。

標準 eGFR、推定 Ccr それぞれをクリアランスの優先的な共変量とした母集団薬物動態解析を行った。得られたそれぞれの PPK パラメータについて、Bootstrap 法 ( 1,000 回 ) による内的妥当性、Goodness-of-fit plot(GOF)によるモデル診断、100 例のバリデーショナルデータを使用した外的妥当性を検討した。

4. 研究成果

1) 対象の母集団は広く分布し、PPK 解析用の集団は偏りなく抽出された(Table1, Fig.1)。

Table1 Patient demographic and VCM historical data

Factor		for PPK (n = 400)	for validation (n = 100)	p-value
Patient demographic data				
Sex	(M/F)	254 / 144	67 / 33	n.s.†
Age	(y)	66.8 ± 15.2	67.7 ± 13.0	n.s.*
Ht	(cm)	160.4 ± 9.9	161.4 ± 9.9	n.s.*
Wt	(kg)	55.3 ± 14.3	57.7 ± 14.1	n.s.*
Scr	(mg/dL)	0.94 ± 0.60	0.95 ± 0.68	n.s.*
Normalized eGFR				
	(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	75.4 ± 39.1	76.4 ± 40.8	n.s.*
Ccr	(mL/min)	71.5 ± 38.3	73.7 ± 38.9	n.s.*
VCM historical data				
Daily dose	(mg)	913.4 ± 230.0	940.1 ± 244.3	n.s.*
Obtained samples		1073	280	
Serum conc.	(µg/mL)	16.9 ± 9.3	17.3 ± 8.7	n.s.*

† chi-square test, \*student's t-test

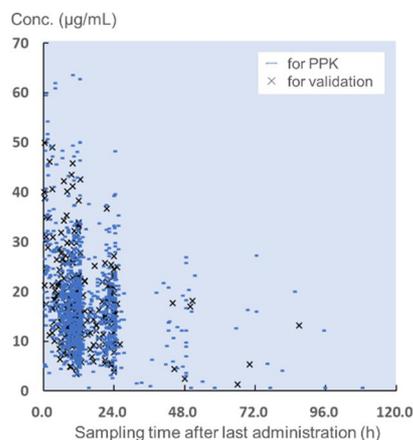


Fig.1 Obtained VCM concentrations.

2) 標準 eGFR、推定 Ccr を共変量とした PPK パラメータを算出した (Table2)。

Table2 Estimated VCM PPK parameters in NONMEM

a. Based on **normalized eGFR**

Vd (L) = $\theta_1 * Wt$ (kg)		
CL (L/h) = $\theta_2 + \theta_3 * eGFR$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		
PK model $\theta_1$	1.09	[ 0.82 - 1.25 ]
$\theta_2$	<b>1.09</b>	[ 0.88 - 1.26 ]
$\theta_3$	<b>0.0415</b>	[0.0402 - 0.0429]
Inter-individual variability		
$\omega_{CL}$ (cv%)	42.9	[ 27.5 - 57.1 ]
$\omega_{Vd}$ (cv%)	68.1	[ 29.4 - 113 ]
Intra-individual variability		
$\sigma$ (cv%)	9.3	[ NA - 12.4 ]

b. Based on **Ccr**

Vd (L) = $\theta_1 * Wt$ (kg)		
CL (L/h) = $\theta_2 + \theta_3 * Ccr$ (mL/min)		
PK model $\theta_1$	0.88	[ 0.75 - 1.19 ]
$\theta_2$	<b>0.52</b>	[ 0.39 - 0.82 ]
$\theta_3$	<b>0.0451</b>	[0.0425 - 0.0464]
Inter-individual variability		
$\omega_{CL}$ (cv%)	29.6	[ 25.3 - 48.2 ]
$\omega_{Vd}$ (cv%)	47.2	[ 28.0 - 79.5 ]
Intra-individual variability		
$\sigma$ (cv%)	7.9	[ NA - 11.6 ]

Population mean [ 95% C.I. ]

3) 3) Bootstrap 法により各パラメータの内的妥当性は確認された (Table3)。

Table3 Estimated PPK parameters from bootstrap resampling (n = 1000)

a. PPK based on **normalized eGFR**

Stability	successful 92%	
PK model $\theta_1$	1.02	[ 0.75 - 1.30 ]
$\theta_2$	1.05	[ 0.83 - 1.25 ]
$\theta_3$	0.0410	[0.0398 - 0.0427]
Inter-individual variability		
$\omega_{CL}$ (cv%)	44.1	[ 28.0 - 55.0 ]
$\omega_{Vd}$ (cv%)	74.5	[ 30.2 - 121 ]
Intra-individual variability		
$\sigma$ (cv%)	8.8	[ 2.3 - 12.5 ]

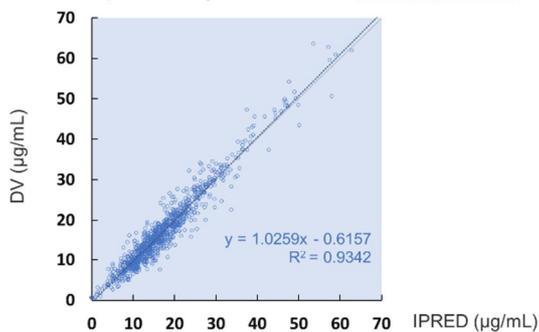
b. PPK based on **Ccr**

Stability	successful 91%	
PK model $\theta_1$	0.90	[ 0.77 - 1.24 ]
$\theta_2$	0.55	[ 0.38 - 0.80 ]
$\theta_3$	0.0448	[0.0422 - 0.0461]
Inter-individual variability		
$\omega_{CL}$ (cv%)	35.6	[ 28.1 - 50.2 ]
$\omega_{Vd}$ (cv%)	50.8	[ 26.4 - 81.4 ]
Intra-individual variability		
$\sigma$ (cv%)	8.5	[ 2.5 - 11.7 ]

Population mean [ 95% C.I. ]

4) GOF によるモデルの適格性、および外的妥当性の評価では、推定 Ccr を共変量とした PPK パラメータの方が良好な予測性を示した ( Fig.2, Fig.3 )。

a. Initialized predicted by PPK based on **normalized eGFR**



b. Initialized Predicted by PPK based on **Ccr**

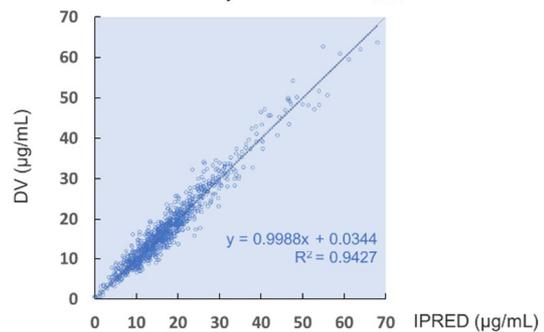
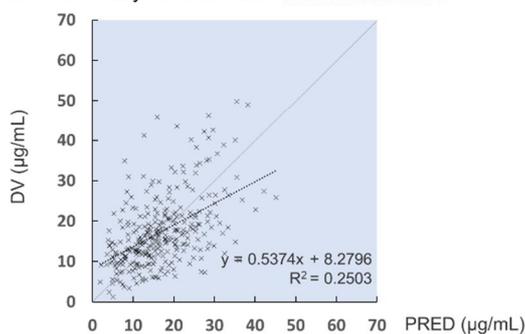


Fig.2 Diagnostic goodness-of-fit plots for linear regression (DV vs IPRED) using internal data.

a. Predicted by PPK based on **normalized eGFR**



b. Predicted by PPK based on **Ccr**

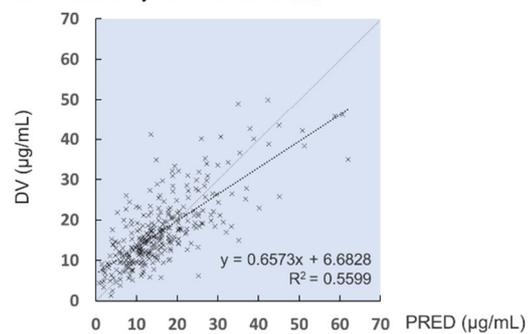


Fig.3 Diagnostic goodness-of-fit plots for linear regression (DV vs PRED) using external data.

eGFR を共変量に使用した母集団薬物動態パラメータはバンコマイシン投与設計に有用な可能性はあるが、現時点では Ccr を上回る共変量にはなり得ないと結論付けた。

5. 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 小林昌宏
2. 発表標題 標準eGFRを使用したバンコマイシンの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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
---------	---------