

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号： 17501
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021 ~ 2021
課題番号： 21H04202
研究課題名 12成分同時測定法を用いたICU患者のPK/PD解析と投与設計法の確立

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） 460,000円

研究成果の概要：腎代替療法（CRRT）施行下におけるシプロフロキサシン（CPFX）投与法の妥当性を評価した。対象は、CRRT施行中にCPFXを800mg/日投与中のICU患者7名とした。CRRTの濾過流量 600mL/h、血液流量 100mL/minとした。得られた血漿中CPFX濃度よりベイズ推定を実施した結果、ベイズ推定後の方がベイズ推定前より、 K_e ($p < 0.05$) と CL ($p < 0.05$) は小さく、 V_{ss} ($p < 0.05$) は大きかった。また、 AUC/MIC_{125} の達成率は、それぞれ $MIC=0.25:100.0\%$ 、 $MIC=0.5:100.0\%$ 、 $MIC=1:28.6\%$ 、 $MIC=2:0\%$ 、 $MIC=4:0\%$ であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICU患者では、様々な因子により分布容積やクリアランスが変動するため、添付文書に沿った用法用量で投与しても有効な血中濃度を保てない可能性があるが、非ICU患者のパラメータから算出された投与量を参考に経験的に投与量を決めざるを得ないのが現状である。一方、CRRT施行中のCPFXの用量としては、200~400mgを8~12時間毎に投与することが推奨されているが、一定の見解が得られていないのが現状である。本研究により、CRRT施行中の患者にCPFXを800mg/日投与した場合の AUC/MIC_{125} の達成率は28.6%と低値であり、1200mg/日などの高用量で投与する必要性が示唆された。

研究分野： 薬物動態学

キーワード： 抗菌薬 集中治療部 薬物動態学 薬力学 TDM ベイズ推定

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く、重症感染症合併時には広域抗微生物薬が経験的治療目的に汎用される。ICU 患者では、様々な因子により分布容積やクリアランスが変動するため、添付文書に沿った用法用量で投与しても有効な血中濃度を保てない可能性がある。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。また、敗血症時に高サイトカイン除去目的で持続血液濾過透析（CHDF）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。それにもかかわらず、非 ICU 患者のパラメータから算出された投与量を参考に経験的に投与量を決めざるを得ないのが現状である。

このような背景のもと、本研究では、ICU 入室中の重症感染患者を対象に、ICU 患者における汎用抗微生物薬の血中濃度を測定後、至適投与量を設計し、用量調整後の目標パラメータの達成率を評価することを目的とした。

2. 研究成果

CRRT 施行下におけるシプロフロキサシン（CPFX）投与法の妥当性を評価した。対象は、CRRT 施行中に CPFX を 800mg/日投与中の ICU 患者 7 名とした。文書による本研究参加の同意を得た後、トラフおよびピークにて血液 3mL 程度採取した。遠心分離後、上清を回収し、申請者が確立した超高速高分離液体クロマトグラフ - タンデム型質量分析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。CRRT のモードは持続的血液濾過とし、濾過流量 600mL/h、血液流量 100mL/min とした。Khachman らによる ICU 患者を対象とした 2-コンパートメントモデルを基に、得られた血漿中 CPFX 濃度を用いてベイズ推定を実施した。薬物動態解析を行った結果、ベイズ推定後の方がベイズ推定前より、 K_e ($p < 0.05$) と CL ($p < 0.05$) は小さく、 V_{ss} ($p < 0.05$) は大きかった。また、 AUC/MIC_{125} の達成率は、それぞれ $MIC=0.25:100.0\%$ 、 $MIC=0.5:100.0\%$ 、 $MIC=1:28.6\%$ 、 $MIC=2:0\%$ 、 $MIC=4:0\%$ であった。CLSI が定めているブレイクポイントでは、緑膿菌に対して $MIC=1$ 以下で感受性とされているが、CRRT 施行中の患者に CPFX を 800mg/日投与した場合の AUC/MIC_{125} の達成率は 28.6%と低値であった。そのため、患者によっては 1200mg/日などの高用量で投与する必要性が示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Tanaka Ryota, Shiraiwa Ken, Takano Kuniko, Ogata Masao, Honda Shuhei, Yoshida Natsumi, Okuhiro Kazuki, Yoshida Masaki, Narahara Kumiko, Kai Makoto, Tatsuta Ryosuke, Itoh Hiroki	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 Clinical Biochemistry	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 -

〔学会発表〕 計4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, 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 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 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, 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プットかつ迅速な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 ハイスループットかつ高感度な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

〔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
----	--------