

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22590136

研究課題名(和文)臨床使用可能な血液透析による薬物除去率予測式の構築

研究課題名(英文)Construction of clinical usable prediction formula for removal rate by hemodialysis

研究代表者

平田 純生(HIRATA, SUMIO)

熊本大学・薬学部・教授

研究者番号：10432999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：カルバペネム系の抗菌薬であるドリペネムの透析性を検討した臨床研究がTher Apher Dial誌に掲載された。アルベカシンの透析膜吸着に関する基礎研究+臨床研究は現在、英文誌に投稿中である。透析モデルラットを用いた薬物の透析性の検討に関しては麻酔下で透析液として乳酸リンゲルを使っていたが、現在は無麻酔下でサブブラッドBを用いており、より生理的な条件に近づいている。この条件下でのバンコマイシンの透析性は臨床報告とほぼ同じであり、様々な学会で報告している。今後は新薬の薬物の透析性を調べるモデルに発展することを目指している。

研究成果の概要(英文)：“Removal of doripenem during hemodialysis and the optimum dosing regimen for patients undergoing hemodialysis” was published by Therapeutic Apheresis and Dialysis. Clinical and basic research of adsorption of arbekacin onto dialysis membranes is submitting to English journal.

The investigation of dialyzability of drugs using anuric rat model has been in progress. Hemodialysis without anesthesia could be carried out, and dialysate and substitution fluid was changed from lactate ringer solution to SubbloodB in a physical way. The dialyzability of vancomycin in anuric rat model was almost same as the dialyzability in patients.

研究分野：医療薬学

キーワード：薬物の透析性 透析膜 吸着 透析ラットモデル 分布容積 タンパク結合率

### 1. 研究開始当初の背景

透析患者に薬物投与する際、透析による除去量を補充する必要があるが、薬物の除去率に関する報告は極めて少ないのが現状である。申請者は薬物の蛋白結合率(PBR)及び分布容積(Vd)によって透析性を判断できることを明らかにし、 $f_u$ (非結合型分率)/Vd 比に着目した。 $f_u/Vd$  比と除去率の間の相関係数は様々な透析条件を補正することによって  $r=0.89$  まで向上したが、未だ臨床使用できるレベルには至っていない。

### 2. 研究の目的

さまざまな系列の基礎的実験および臨床検討を行うことによって、さらに厳密な補正を行い、臨床使用可能な高精度の除去率予測式の完成を目的とする。それにより新薬が開発されるごとに薬物の透析性のデータを得るために要する莫大な費用、透析患者ボランティアへの負担が軽減され、透析患者の薬物適正使用が推進される。また、今までは不可能であった透析患者の TDM 解析ソフトの開発が可能となる。さらに、この技術を生かせば急性血液浄化療法(CHDFなど)のサイトカイン吸着による作用機序の解明や CHDF による薬物除去率の予測も可能になることなどが期待される。

### 3. 研究の方法

薬物の各種透析膜による薬物除去特性・吸着特性、透析条件の関係を研究分担者の竹澤教授の開発した超小型透析器を用いた *in vitro* 透析モデルによる実験系で詳細に検討する。さらに *in vivo* 透析モデルラットを用いて予測された薬物除去率と実測値の整合性を検討することによって、様々な変化要因を考慮して数式を補正することにより、今後、新規薬物の除去率を血中濃度の測定なしで簡便に予測できる精度の高い予測式を完成させる。

### 4. 研究成果

カルバペネム系の抗菌薬であるドリペネムの透析性を検討した臨床研究が Ther Apher Dial 誌に掲載された。アルベカシンの透析膜吸着に関する基礎研究+臨床研究は現在、Ther Apher Dial 誌に投稿中である。透析モデルラットを用いた薬物の透析性の検討に関しても新たな知見が得られ、様々な学会で報告している。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. 平田純生, 木村 健, 竹内裕紀: 腎臓病薬物療法学会~専門認定薬剤師について~. 日本透析医会雑誌 29(1): 40-46, 2014 査読なし
2. 平田純生, 木村 健, 竹内裕紀: 腎臓病薬物療法専門(認定)薬剤師について~. 臨牀

透析 6 月特大号 30(6): 665-672, 2014 査読なし

3. 平田純生: 急性血液浄化施行中の投薬管理. 急性血液浄化法徹底ガイド第 3 版, 救急・集中治療 26(3, 4): 471-479, 2014 査読なし

4. Hirata K, Saruwatari J, Enoki Y, Iwata K, Urata Y, Aizawa K, Ueda K, Shirouzono T, Imamura M, Moriuchi H, Ishima Y, Kadowaki D, Watanabe H, Hirata S, Maruyama T, Fukunaga E. Possible false-negative results on therapeutic drug monitoring of phenytoin using a particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay in a patient with a high level of IgM. Ther Drug Monit 36(5) 553-555, 2014 査読あり

5. 平田純生: 一般社団法人日本病院薬剤師会監修, 腎障害性薬剤の薬学的管理. 腎機能低下患者における薬剤業務マニュアル~CKD 患者の薬物療法的成果のポイントと実例~. P144-157, じほう, 東京, 2014 査読なし

6. Kadowaki D, Sakaguchi S, Miyamoto Y, Taguchi K, Muraya N, Narita Y, Sato K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M, Hirata S: Direct radical scavenging activity of benzobromarone provides beneficial antioxidant properties for hyperuricemia treatment. Biol Pharm Bull. 38(3):487-92, 2015 査読あり

7. Ueda M, Uchimura K, Narita Y, Miyasato Y, Mizumoto T, Morinaga J, Hayata M, Kakizoe Y, Adachi M, Miyoshi T, Shiraishi N, Kadowaki D, Sakai Y, Mukoyama M, Kitamura K. The Serine Protease Inhibitor Camostat Mesilate Attenuates the Progression of Chronic Kidney Disease through its Antioxidant Effects. Nephron. 2015 in press 査読あり

8. Taguchi K, Tokuno M, Yamasaki K, Kadowaki D, Seo H, Otagiri M. Establishment of a model of acetaminophen-induced

hepatotoxicity in different weekly-aged ICR mice. Lab Anim. 2015 in press 査読あり

9. Watanabe, H., Miyamoto, Y., Enoki, Y., Ishima, Y., Kadowaki, D., Kotani, S., Nakajima, M., Tanaka, M., Matsushita, K., Mori, Y., Kakuta, T., Fukagawa, M., Otagiri, M., Maruyama, T. p-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial and smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress. Pharmacology Research & Perspectives, 3, e00092, 1-12, 2014 査読あり

10. Kondo Y, Ishitsuka Y, Shigemori E, Irikura M, Kadowaki D, Hirata S, Maemura T, Irie T. Awareness and current implementation of drug dosage adjustment by pharmacists in patients with chronic kidney disease in Japan: a web-based survey. BMC Health Serv Res. 14:615, 2014 査読あり

11. 平方秀樹監修, 平田純生編: ここが知りたい慢性腎臓病(CKD)患者の薬物療法の疑問点~原則と例外で極める適正使用~. 医薬ジャーナル, 2015 査読なし

12. 門脇大介, 成田勇樹, 平田純生: 腎不全患者のがん治療 4) 腎不全患者における抗がん剤の使い方. 腎臓内科・泌尿器科 1(1) 74-79, 2015 査読なし

13. 成末まさみ, 杉本悠花, 柴田龍二郎, 大坪俊夫, 平田純生: プレガバリンは腎機能を考慮した推奨用量でも腎機能低下患者の有害事象発生率が高い. 透析会誌 48(3): 155-161, 2015 査読あり

[学会発表](計 19 件)

1. 平田純生: 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の意義. シンポジウム 05「透析チーム医療における専門資格の意義」, 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, (神戸国際会議場・ポートピアホテル) 開催日 2014 年 6 月 13 日-15 日.

2. 平田純生: 血液浄化法における薬物除去

特性~Overview~ワークショップB「血液浄化法による薬物除去について徹底討論する~この薬物は除去されるのか、どれだけ補充すればよいのか?~」, 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, (神戸国際会議場・ポートピアホテル) 開催日 2014 年 6 月 13 日-15 日.

3. 平田純生: 透析患者の便秘とその治療薬. ベーシックセミナー6「若手医師とコメディカルのための透析患者の薬物適正使用. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会 (神戸国際会議場・ポートピアホテル), 開催日 2014 年 6 月 13 日-15 日.

4. 平田純生: CKD ステージ G1、2 期: 早期腎機能低下患者に対する薬学的管理. シンポジウム「CKD ステージに応じた CKD 患者の薬学的管理の実践 - 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師がめざすもの -」. 日本医療薬学会第 24 回年会 (名古屋国際会議場). 開催日 2014 年 9 月 27 日-28 日

5. 平田純生: 薬剤性腎障害による腎機能低下の防止をめざして. シンポジウム「薬剤師の力で腎機能低下の防止に貢献しよう」. 日本医療薬学会第 24 回年会 (名古屋国際会議場). 開催日 2014 年 9 月 27 日-28 日

6. 平田純生: 血液浄化法による薬物除去. 第 9 回九州臨床工学会及び第 22 回福岡県臨床工学会シンポジウム (北九州国際会議場) 開催日 2014 年 10 月 5 日

7. 平田純生: CKD 患者の処方の見方、考え方~本物の薬剤師だからできる投与設計・中毒性副作用の防止~. 第 8 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会理事長講演. (大阪国際交流センター), 2014 年 10 月 12 日-13 日

8. 水野智博, 佐藤和一, 石川和宏, 森下真由, 寺尾勇紀, 宮川泰宏, 阪井祐介, 高橋和男, 湯澤由紀夫, 山田清文, 平田純生, 今井圓裕, 永松 正, 野田幸裕: 糖尿病患者でのシスプラチン急性腎不全発症における尿細管トランスポーターSLC47A1 の関与. 第 8 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会. (大阪国際

交流センター), 2014年10月12日-13日

9. 平田純生: よくわかる薬剤性腎障害. 第8回日本腎臓病薬物療法学会学術集会. ワークショップ2. (大阪国際交流センター), 2014年10月12日-13日

10. 成田勇樹, 植田美紀, 内村幸平, 水本輝彦, 宮里賢和, 森永潤, 早田学, 柿添豊, 安達政隆, 實吉拓, 門脇大介, 平田純生, 北村健一郎: 新規治療戦略を目指したCKD治療薬としてのカモスタットの有用性評価. 第8回日本腎臓病薬物療法学会学術集会. (大阪国際交流センター), 2014年10月12日-13日

11. 安達政隆, 實吉拓, 門脇大介, 平田純生, 北村健一郎: 新規治療戦略を目指したCKD治療薬としてのカモスタットの有用性評価. 第8回日本腎臓病薬物療法学会学術集会. (大阪国際交流センター), 2014年10月12日-13日

12. 小園晃生, 成田勇樹, 竹澤真吾, 門脇大介, 平田純生: 超小型ダイアライザを用いた透析除去率のin vitro評価. 第8回日本腎臓病薬物療法学会学術集会. (大阪国際交流センター), 2014年10月12日-13日

13. 柴田啓智, 大野能之, 門脇大介, 佐々扶美, 平田純生, 山室路子, 長谷川浩三, 宇藤文子, 糸島恵, 長峰慎之介, 成田勇樹, 近藤悠希, 平良知子, 村山朋子, 大島壽和子, 宮村重幸, 下石和樹: 日本腎臓病薬物療法学会認定薬剤師によるデブリーフィングを用いたシミュレーション教育. 第8回日本腎臓病薬物療法学会学術集会. (大阪国際交流センター), 2014年10月12日-13日

14. 江藤りか, 天本耕一郎, 上島泰二, 山口健太郎, 土井健志, 下坂 健, 本間三絵, 河村綾子, 井上和秀, 宮崎彰宣, 中嶋幹郎, 七種均, 益田宣弘, 蒲池芳明, 田代浩幸, 宮崎長一郎, 平田純生: 医師と薬剤師の連携における腎機能を用いた薬物療法適正化事業. 第8回日本腎臓病薬物療法学会学術集会.

(大阪国際交流センター), 2014年10月12日-13日

15. 平田純生: 症例検討会のコメンテーター. リウマチと感染症研究会, (ホテルオークラ本館1回千歳の間), 2014年10月18日

16. 平田純生: 薬剤性腎障害 ~ Overview ~. シンポジウム「薬剤性腎障害」. 第44回日本腎臓学会東部学術大会2014, (ベルサール新宿グランド). 2014年10月24-25日

17. 平田純生: 透析導入患者の糖尿病治療薬の使い方. 日本くすりと糖尿病学会学術集会・日本腎臓病薬物療法学会合同シンポジウム「糖尿病腎症の進展防止をめざして」 - 糖尿病腎症における血糖管理 -. 第3回日本くすりと糖尿病学会学術集会. (アクロス福岡), 2014年11月2日-3日

18. 平田純生: 慢性腎臓病(CKD)の処方の方、考え方. 第38回福山大学卒後教育研修会(福山大学1号館大講義室)2014年11月12日

19. 平田純生: 腎臓病と薬物適正使用. シンポジウム4 腎臓病と薬物適正使用を考える. 第76回九州山口薬学大会(長崎ブリックホール), 2014年11月23-24日

〔図書〕(計 9 件)

1. 平田純生: 腎疾患関連薬剤一覧. 腎疾患・透析 最新の治療 2014 - 2016, P393-398, 南江堂, 東京, 2014
2. 平田純生: 腎機能低下時に注意の必要な薬剤投与量一覧. 腎疾患・透析 最新の治療 2014 - 2016, P399-427, 南江堂, 東京, 2014
3. 平田純生: 透析ナースのための服薬指導 平田ゼミ(メディカ出版; 編著)透析ナースのための服薬指導平田ゼミ. メディカ出版, 大阪, P1-264, 2014
4. 平田純生: 透析患者の薬の使い方. 透析療法パーフェクトガイド 第3版 P296-301, 医歯薬出版株式会社, 東京,

- 2014 著書
5. 平田純生:リン吸着薬はのむタイミングが大切. やさしい透析患者のためのリン・カルシウム代謝の自己管理. 医薬ジャーナル, 大阪, p28-29, 2014
  6. 平田純生: 薬をきちんと飲みましょう. やさしい透析患者のためのリン・カルシウム代謝の自己管理. 医薬ジャーナル, 大阪, p56, 2014
  7. 平田純生: 一般社団法人日本病院薬剤師会監修, 脂質異常症治療薬の薬学的管理手順. 腎機能低下患者における薬剤業務マニュアル～CKD 患者の薬物療法的成果のポイントと実例～. P216-220, じほう, 東京, 2014
  8. 平田純生: 薬剤師は何をどこまで行うの? クリニックでもここまでできる! CKD チーム医療のテキスト. 日本医事新報社, 東京, P40-45, 2015
  9. 平田純生, 門脇大介, 成田勇樹: 輸液製剤～シンプルに理解する輸液の種類～. 病態生理と症例から学ぶ輸液ガイド, 内田俊也編, 文光堂, 東京, P58-62, 2015 2015年4月15日

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/clpharm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平田純生 (HIRATA SUMIO)

熊本大学・薬学部・教授

研究者番号: 10432999

(2) 研究分担者

門脇 大介 (KADOWAKI DAISUKE)

熊本大学・薬学部・准教授

研究者番号: 70433000

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: