

# 博士論文

論文題目 腎不全患者に対する抗菌薬の個別化投与量設計  
に関する研究

氏 名 山本 武人

## 目次

	頁
序論	1
第1章 腎機能が短期間に低下する患者に対するバンコマイシンの投与量設計	9
要旨	9
諸言	11
方法	14
結果	21
考察	24
図表	29
第2章 腹膜透析導入患者に対するバンコマイシンの投与量設計	39
要旨	39
諸言	41
方法	44
結果	52
考察	54
図表	59

第3章 持続血液透析濾過導入患者におけるアミカシン、	
バンコマイシン、テイコプラニンの薬物動態解析と投与量設計への応用	67
要旨	67
諸言	69
方法	72
結果	81
考察	86
図表	95
総括	108
引用文献	112
謝辞	122
論文目録	124

## 序論

腎不全は、何らかの要因により腎機能が低下した状態であり、その臨床像から急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) と慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) に分類される (図 A-1)。

AKI は数時間から数日の時間スケールで進行する急激な腎機能低下が特徴である<sup>1-3)</sup>。入院患者には比較的高頻度に認められ<sup>4)</sup>、一般病棟入院患者の 5～20%、集中治療室 (intensive care unit: ICU) 入院患者では 5～65% の患者が AKI を発症する<sup>5-9)</sup>。AKI の発症原因は、大量出血や脱水による循環血液量の減少、敗血症性ショック、造影剤や抗菌薬、非ステロイド性抗炎症鎮痛薬などによる薬剤性腎障害など様々であり<sup>7)</sup>、AKI が進行し、多臓器不全と合併した場合の死亡率は 50% 以上に達するため<sup>10, 11)</sup>、何らかの腎代替療法 (renal replacement therapy: RRT) が導入されることも少なくない。特に ICU 入室患者では厳密な体液平衡維持と速やかな尿毒素の除去を目的として、持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) が頻繁に施行される<sup>9)</sup>。

一方で、CKD は数年以上の時間スケールで進行する不可逆的な腎機能低下であり<sup>12)</sup>、主な原因疾患は慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症である。進行が緩徐であるために自覚症状がない場合も多く、そのような軽症患者を含めれば我が国の患者数は約 1,300 万人に達する<sup>13)</sup>。CKD はその進行の程度から図 A-1 に示すように Stage 1 ～5 に大きく分類され、最も進行した Stage G5 の患者では、腹膜透析 (peritoneal

dialysis:PD)や血液透析(hemodialysis:HD)といった RRT の導入が必要となる。現在、我が国では 30 万人を超える患者が HD や PD による治療を受けている<sup>14)</sup>。

このように、CKD、AKI いずれの治療においても RRT は重要な治療手段であるが、その手法は様々である。表 A-1 には代表的な RRT である HD、PD および CHDF の特徴をまとめた。HD は、我が国において CKD 患者に対して最もよく用いられている RRT であり<sup>14)</sup>、200～300 mL/min という速い体外循環を取ることで 4 hr 前後で血液浄化を完了させる手法である。しかし、体外循環量が大きいことから血行動態が不安定になりやすく、医療機関内で医療スタッフが行う必要があること、また HD 実施中はベッドで安静状態を保つ必要があることから、患者の拘束時間は長く、費用も高額になりやすい。一方で、PD は患者自身の腹膜を透析膜として利用する RRT であり、透析液を腹腔内に貯留排出を繰り返すことで腹膜を介した尿毒性物質を除去する。HD と同じく CKD 患者に対して用いられる RRT であるが、患者自身が透析液の注入・排出を行うため、HD と比較して通院頻度、拘束時間も大きく軽減され、患者の腎機能が維持されやすく<sup>15)</sup>、コストも抑えられる。また、患者のライフスタイルや残存腎機能に合わせて様々なモードが選択可能である。対して CHDF は急性血液浄化療法にも分類される RRT であり、AKI や多臓器不全など ICU での加療を要する重症疾患が適応症となっている点で HD や PD とは異なる。また、80～100 mL/min 程度の緩徐な体外循環量で 24 hr 持続的に実施されるため、血行動態への影響が小さく重症患者に適用しや

すい。なお、CHDF は実施条件を患者状態に合わせて精密に設定可能であり、結果的に実施条件は患者の状態により大きく異なることが多い<sup>16)</sup>。

腎不全患者では、一般に免疫機能が低下している<sup>17, 18)</sup>。特に維持透析を受けている CKD 患者では、免疫機能の低下に加えてブラッドアクセスや腹腔アクセスのため、血管や腹部に長期間にわたりカテーテルが留置されることから感染症を起こしやすく、感染症が心不全に次いで維持透析患者の主要な死因となっている<sup>14)</sup>。また、敗血症などの重症感染症は AKI の原因であることも多く<sup>7)</sup>、したがって AKI 患者にとって感染症の適切な治療は極めて重要である。そのため抗菌薬を適切に投与する必要を生ずるが、抗菌薬の多くは腎排泄型薬物であり、さらにアミノグリコシド系やグリコペプチド系の抗菌薬は薬剤性腎障害のリスクが高い<sup>19)</sup>ことから、腎不全患者への抗菌薬投与においては、その腎機能あるいは導入されている RRT の条件に適合した慎重な投与量調整が必要である。

一般に、腎不全患者に対する投与量設計法としては Giusti-Hayton 法が良く知られており、現在でも臨床的に利用されている<sup>20)</sup>。しかし、Giusti-Hayton 法は投与する薬物の腎クリアランスが投与を受ける患者のクレアチニンクリアランス (creatinine clearance:  $CL_{cr}$ ) に比例することを前提とする投与量調整法であり、患者の腎機能が薬物投与期間中は安定していることが適用条件となる。そのため、AKI により急速に腎機能が低下し、薬物投与期間中の腎機能が不安定となっている患者に対して

Giusti-Hayton 法を適応することは困難である。また、臨床現場においては特に血中濃度コントロールが重要な抗菌薬に対し、血清中濃度をモニターし (therapeutic drug monitoring: TDM)、ベイズ推定法を用いた薬物動態学的解析を行うことで個別化投与量設計を行っているが、一般的な TDM に用いる薬物動態モデルでは Giusti-Hayton 法と同様に投与期間内の腎機能は安定していることを仮定している<sup>21)</sup>。したがって、ここでも腎機能変動する場合は正確な個別化投与量設計が困難である。

一方で、HD や PD、CHDF といった RRT を導入されている患者では、治療上必要な薬物が RRT 実施条件や薬物の物性に依存して体内より除去されるが<sup>22)</sup>、特に腎排泄型薬物の多い抗菌薬ではその影響を受けやすいため、RRT による薬物除去を十分に考慮した投与量設計が必要となる。これまでに HD 導入患者については、用量調節の情報が蓄積されており<sup>22)</sup>、加えて HD は実施条件に比較的個体差が少ないことから<sup>14)</sup>、文献情報を直接利用した投与量設計が可能である。一方で、PD や CHDF は患者の状況に合わせて実施条件が大きく変更されることが多く、実施条件の個人差が非常に大きい。そのため、限られた実施条件での検討に基づく文献情報を、臨床現場において直接適用して個々の患者に対する投与量を設計することは困難である。実際、Sanford Guide 2013 などの国際的な抗菌薬使用法のガイドラインにおいても、CHDF 導入患者、PD 導入患者に対する推奨投与量が記載されているが<sup>23, 24)</sup>、それらは、

RRT の種類のみに着目した画一的なものであり、実施条件の差を考慮した投与量設計は不可能である<sup>25)</sup>。そのため、RRT の実施条件の個人差を定量的に考慮した抗菌薬の投与量設計法の構築が必要である。

そこで本研究では、薬物動態モデル解析をメカニズムに基づき正しく適用することで、現状では腎不全患者における正確な用量設定が困難である状況、すなわち腎機能が変動している場合、および RRT、特に CHDF あるいは PD が施行された場合について、科学的根拠に基づいた精度の高い投与量設計のための方法論を構築し、これまでに達成されていなかった腎不全患者に対する個別化医療を実現することを目的とした。そして開発した方法の臨床における有用性を検証し、重要な知見を得たので報告する。

まず第 1 章においては、薬剤性腎障害のリスクが高く、日常的に TDM による治療管理が行われているバンコマイシン (vancomycin: VCM) について、解析期間内のクリアランス変動を  $CL_{cr}$  の変動と定量的に関連付けて入力することが可能な薬物動態モデルを構築し、実際に VCM 投与期間内に腎機能が経時的に低下した患者の薬物動態解析に適用した結果を詳述する。続いて第 2 章においては、PD 導入中に VCM を投与された患者を対象として、VCM の腹膜透過メカニズムを考慮した薬物動態モデルを適用して解析を行い、その結果に基づき PD 実施条件に応じた VCM の最適投与量一覧表を提案する。さらに第 3 章では、*in vitro* 実験により CHDF による抗菌薬のク



アランスを精密に算出し、その予測精度を CHDF 導入中に抗菌薬(VCM、アミカシン(amikacin:AMK)およびテイコプラニン(teicoplanin:TEIC))の投与を受けた患者の血清中濃度を用いて検証した結果を詳述すると共に、その結果に基づき、CHDF 実施条件に応じた VCM、AMK および TEIC の最適投与量一覧表を提案する。

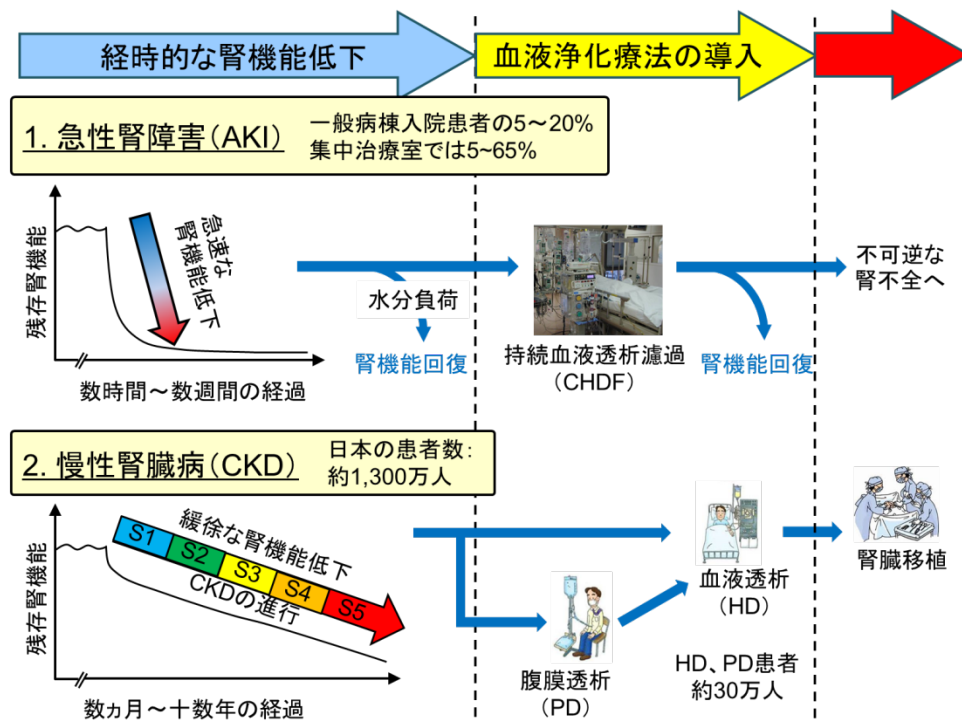





図 A-1. 腎不全の経過

腎不全は急激であるが可逆的な AKI と、進行は緩徐であるが不可逆な CKD に分類されており、進行状況に応じた適切な治療が必要となる。

表 A-1. HD、PD および CHDF の特徴

RRT の種類	HD	PD	CHDF
			
主な対象患者	CKD (Stage 5G 以降) など		AKI、多臓器不全など
主な実施場所	透析医療機関	自宅・職場	ICU など急性期病棟
治療時間	1 回 4 時間、週 3 回が標準的	24 時間持続的に実施	
実施条件	実施条件の個人差は小さい	状態に応じて様々なバリエーションがあり、実施条件の個人差は大きい。	患者の状態により実施条件は大きく異なる。
長所	エビデンスが豊富	通院回数が HD より少ない 透析液貯留中は自由に活動可能であり、拘束が少ない 残存腎機能が保たれやすい コストが低い	循環動態への影響が小さい。 サイトカインなども吸着により除去可能。
短所	通院が多く、拘束時間が長い コストが高い	透析液交換などは患者がケアを行う必要がある	特殊な装置を必要とする コストが高い

## 第 1 章：腎機能が短期間に低下する患者に対するバンコマイシンの投与量設計

### 【要旨】

近年の医療現場では、腎機能が経時的に低下する患者に対してバンコマイシン (vancomycin: VCM) が投与されることも少なくないが、投与期間内の腎機能を一定と仮定した薬物動態モデルによる薬物動態解析ではそのような患者に対する適切な投与量設計は困難である。そのため、腎機能変動を反映した実用的な薬物動態モデルの構築が望まれている。そこで、本章では経時的な腎機能変動を組み入れることのできる薬物動態モデルである Mutable Covariates Model (MCM) を構築し、VCM 投与期間中に経時的な腎機能低下が認められた 23 名の患者の薬物動態解析に適用した。また、その解析結果を従来の投与期間中の腎機能を一定と仮定する薬物動態モデルに相当する Fixed Covariates Model (FCM) による解析結果と比較した。

血清中 VCM 濃度の平均予測誤差率 (Mean Percentage Error: MPE) は、FCM では -19.1%であったのに対し、MCM では 2.5%と有意な改善を認めた。また、VCM のクリアランス ( $CL_{VCM}$ ) と推定クレアチニンクリアランス (estimated creatinine clearance:  $eCL_{cr}$ ) の比例定数である  $CL_{ratio}$  の MPE は FCM で 22.3%と過大評価であったのに対し、MCM では 1.3%と偏りのない予測が可能であった。

さらに、 $CL_{VCM}$  と血清クレアチニン値 ( $S_{cr}$ ) の間のタイムラグを検証するため、MCM に入力する  $eCL_{cr}$  として 1、2 日後の  $S_{cr}$  より算出した  $eCL_{cr}$  を用いたモデル (それぞれ

MCM<sub>Lag1d</sub> および MCM<sub>Lag2d</sub>) による薬物動態解析も実施した。その結果、FCM と比較して MCM、MCM<sub>Lag1d</sub> および MCM<sub>Lag2d</sub> はいずれも MPE と平方平均二乗誤差率 (Root Mean Square Percentage Error: RMSPE) を改善したが、MCM と MCM<sub>Lag1d</sub> および MCM<sub>Lag2d</sub> の間に有意差は認められず、本章の対象患者において CL<sub>VCM</sub> と S<sub>cr</sub> の間のタイムラグは無視できると考えられた。

これらの結果から、腎機能が経時的に低下する患者において FCM は VCM の投与量を約 20% 過大に見積もることが示唆され、このような患者では MCM を用いることにより、正確な薬物動態解析が可能であると考えられた。

## 【諸言】

抗菌薬を投与する際は、有効性および安全性を最大としつつ、薬剤耐性菌の発生を防ぐため薬物動態学/薬力学 (Pharmacokinetics/Pharmacodynamicx : PK/PD) 理論に基づいた厳密な投与量設計が必要である<sup>26, 27)</sup>。VCM はグリコペプチド系に分類される抗菌薬であり、世界的にも最もよく使用される抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) 薬である。薬物動態学的には、VCM は腎排泄型薬剤であり、腎機能正常者においては投与量の 90%以上が糸球体濾過により尿中に排泄されることが報告されている<sup>28)</sup>。そのため、VCM の投与量は患者の腎機能に応じて決定されており、通常は TDM の結果に基づいて、ベイズ推定法を応用した投与量調整が行われている<sup>29)</sup>。

一方で、VCM を投与される患者には、ICU 入室患者など全身状態の悪化した患者も多く、VCM 投与期間中に全身状態の悪化に伴う AKI のため、腎機能が徐々に低下するケースもあるが、そのような患者においては、ベイズ推定による VCM の投与量調整は困難となることが知られている<sup>30-34)</sup>。例えば Kirkpatrick 等は、開胸心臓手術後の腎機能が不安定な患者において、投与期間内の腎機能変動を無視したベイズ推定法では VCM のクリアランス ( $CL_{VCM}$ ) とゲンタマイシン (gentamycin : GM) のクリアランスを正確に推定することができないことを報告している<sup>32)</sup>。加えて VCM は薬剤性腎障害の発症リスクが高いことが知られている薬剤であるが、近年では投与直前濃度 (trough

concentration:  $C_{\text{trough}}$ )も目標域が従来の 5～10 mg/L から 10～20 mg/L と大幅に引き上げられた<sup>28, 35, 36)</sup>。その結果、VCM による薬剤性 AKI の発症頻度も上昇したことが報告されており<sup>37-39)</sup>、重症患者でなくとも投与期間内に薬剤性 AKI により腎機能が徐々に低下するケースは増加している。このような VCM 投与期間中に腎機能が経時的に低下する症例においては、投与期間中の腎機能を一定と仮定した一般的なベイズ推定法による解析では精度の高い投与量設計は困難であり、 $CL_{\text{VCM}}$  および最適投与量を過大評価してさらに腎機能を低下させるケースも多い。そのため、経時的な腎機能変動を組み入れてベイズ推定を実行可能な薬物動態モデルの構築が必要とされているが、その臨床的重要性にも拘わらず、解析期間内のクリアランス変動を定量的に組み入れた薬物動態モデルに関する報告は極めて限られている。

現在までに報告されている投与期間内のクリアランス変動を組み入れた薬物動態モデルとしては、Macdonald らが構築した Sequential Interacting Multiple Model (IMM) が知られている<sup>33)</sup>。IMM は、解析対象期間を複数の期間に分割し、各期間に対して適応する母集団パラメーターそのものを確率的に変化させてベイズ推定を行うことで、投与期間内のクリアランス変動を反映可能とした薬物動態モデルである。しかし、IMM は過去の濃度測定値のフィッティングには適している反面、各期間の母集団パラメーターが必ずしも患者の生理学的変化を反映せずに確率的に変化してしまうため、将来の薬物動態パラメーターや投与量の予測が困難であることが欠点となっている。その

ような観点では、臨床現場における個別化投与量設計に応用可能な薬物動態モデルは未だ構築されていないのが現状であり、患者個々のクリアランス変動を臨床検査値等の変化に基づき定量的に組み入れた薬物動態モデルの構築が必要とされている。

そこで、本章では血清クレアチニン値 (Serum Creatinin concentration:  $S_{cr}$ ) から Cockcroft-Gault の推定式により算出される  $eCL_{cr}$  の経時的な変動を組み入れるための薬物動態モデルである Mutable Covariate Model (MCM) の構築を行った。MCM は VCM の解析対象期間を複数の期間に分割し、各期間に任意の  $eCL_{cr}$  を入力可能とすることで、生理学的実体に基づいた  $CL_{VCM}$  変動の組入れを可能とした薬物動態モデルである。さらに、 $S_{cr}$  の上昇は実際の腎機能低下よりも遅れて観察されることが報告されていることから<sup>32, 33)</sup>、 $S_{cr}$  の上昇と  $CL_{VCM}$  の低下の間にも時間的遅れがある可能性を想定し、MCM において 1 日後および 2 日後の  $S_{cr}$  を基に算出した  $eCL_{cr}$  を代入した薬物動態モデル (それぞれ  $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$ ) も併せて構築した。本章で構築した MCM、 $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$  による解析精度と、解析期間内のクリアランスを一定と仮定した従来の薬物動態モデルに相当する Fixed Covariate Model (FCM) による解析精度との比較検討を行ったので以下に詳述する。



## 【方法】

### 1. 対象患者の組入れ基準およびデータ抽出方法

2008年1月～12月の間に東京大学医学部附属病院(以下当院)に入院し、治療上の必要性から VCM の投与を受けた患者の中で、以下の組入れ基準を満たす患者を対象とした。

- 1) VCM 投与開始時点での年齢が 15 歳以上である。
- 2) VCM が静脈内投与されている。
- 3) VCM 投与期間内に  $eCL_{cr}$  が 30%以上単調に低下している。
- 4) VCM 投与期間内に 2 回以上トラフ濃度が TDM により測定されている。
- 5) 血液透析などの血液浄化療法、および腎移植を受けていない。

解析対象患者の診療記録より、性別、年齢 [year]、体重 [kg]、 $S_{cr}$  [mg/dL]、血清中 VCM 濃度測定値 [mg/L]、および VCM の投与履歴を抽出した。なお、血清中 VCM 濃度は自動分析装置 TDx/FLx(アボット社、米国)および専用測定キット(TDx-バンコマイシン「アボット」、アボットジャパン、東京)を用いて蛍光偏光免疫測定法(Fluorescence Polarization Immunoassay 法:FPIA 法)により測定され、定量範囲は 2 ～50 mg/L、定量範囲内の変動係数(Coefficient of Variation:CV)は 2.94～4.26%であった。

解析対象患者の  $eCL_{cr}$  は、各患者の  $S_{cr}$  実測値を基に式 1-1 に示した Cockcroft &

Goult の推定式<sup>40)</sup>により算出し、対象患者が女性の場合には、式 1-1 による算出値に対して更に 0.85 を乗じた。

$$eCL_{cr} \text{ [mL/min]} = \frac{(140 - \text{年齢 [year]}) \times \text{体重 [kg]}}{72 \times S_{cr} \text{ [mg/dL]}} \quad \text{式 1-1}$$

なお、本研究は東京大学医学部研究倫理審査委員会の承認のもとに実施されている(研究課題名:「適正使用を目的とした、薬剤の有効性・副作用および相互作用に関する経時的調査研究」、承認番号:2529-(2))。

## 2. 腎機能変動モデルの構築

VCM の薬物動態は 2 compartment model に従うと仮定して、腎機能変動モデルの構築を行った。VCM 投与期間内における任意の腎機能変動を入力可能とするため、解析期間を VCM の投与あるいは  $S_{cr}$  の測定を基準に任意の  $N$  期間 ( $N \geq 2$ ) に分割し、各期間における  $CL_{VCM}$  は同期間の  $eCL_{cr}$  に比例し、その比例定数である  $CL_{ratio}$  は全期間で一定値であることを仮定した。すなわち、腎機能変動モデルにおいては、期間  $i$  ( $1 \leq i \leq N$ ) における  $CL_{VCM}$  ( $CL_{VCM,i}$ ) を式 1-2 によって算出できると仮定した (図 1-1)。なお、 $S_{cr}$  測定が行われなかった日がある場合には、前後の直近日における  $eCL_{cr}$  から  $eCL_{cr}$  が直線的に変化すると仮定して推定値を算出した。

$$CL_{VCM,i} \text{ [L/hr]} = CL_{ratio} \times eCL_{cr,i} \quad \text{式 1-2}$$

ここで、 $eCL_{cr,i}$  [mL/min] は期間  $i$  における  $eCL_{cr}$  を示す。

図 1-2 には、期間  $i (1 \leq i \leq N)$  における VCM の薬物動態モデルの模式図を示した。

期間  $i$  における compartment 1 および compartment 2 の薬物量をそれぞれ  $X_{1,i}$  [mg] および  $X_{2,i}$  [mg] とすると、各 compartment における物質収支式は式 1-3、1-4 によって記述することが可能である。

$$\frac{dX_{1,i}}{dt} = I_i - (k_{12} + k_{e,i}) \times X_{1,i} + k_{21} \times X_{2,i} \quad \text{式 1-3}$$

$$\frac{dX_{2,i}}{dt} = k_{12} \times X_{1,i} - k_{21} \times X_{2,i} \quad \text{式 1-4}$$

ただし、 $I_i$  : 期間  $i$  における VCM の静注速度 [mg/hr]、 $k_{e,i}$  : 期間  $i$  における VCM の消失速度定数 [ $\text{hr}^{-1}$ ]、 $k_{12}$  および  $k_{21}$  : compartment 1 から compartment 2 およびその逆方向の移行速度定数 [ $\text{hr}^{-1}$ ] である。

式 1-3、1-4 をラプラス変換法により解くことで、以下に示す解(式 1-5、1-6)を得た。

$$C_{P,i} \times V_1 = X_{1,i} = A_i + B_i \times X_{1,i-1,end} + C_i \times X_{2,i-1,end} \quad \text{式 1-5}$$

$$X_{2,i} = A'_i + B'_i \times X_{1,i-1,end} + C'_i \times X_{2,i-1,end} \quad \text{式 1-6}$$

ただし、 $C_{P,i}$  : 期間  $i$  開始後の血清中 VCM 濃度 [mg/L]、 $V_1$  : compartment 1 の分布容積 [L]、 $X_{1,i-1,end}$ 、および  $X_{2,i-1,end}$  : 期間  $i-1$  終了時点での compartment 1 および compartment 2 の薬物量 [mg] である。なお、 $X_{1,0,tend}$ 、および  $X_{2,0,tend}$  は共に 0 とした。また、 $A_i$ 、 $B_i$ 、 $C_i$ 、 $A'_i$ 、 $B'_i$ 、 $C'_i$  は以下の式 1-7～1-12 に示す通りである。

$$A_i = \frac{I_i}{\alpha_i - \beta_i} \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha_i)(1 - e^{-\alpha_i \times \tau})}{\alpha_i} e^{-\alpha_i \times t} - \frac{(k_{21} - \beta_i)(1 - e^{-\beta_i \times \tau})}{\beta_i} e^{-\beta_i \times t} \right\} \quad \text{式 1-7}$$

$$B_i = \frac{1}{\beta_i - \alpha_i} \{ (k_{21} - \alpha_i) \times e^{-\alpha_i \times t} - (k_{21} - \beta_i) \times e^{-\beta_i \times t} \} \quad \text{式 1-8}$$

$$C_i = \frac{k_{21}}{\beta_i - \alpha_i} (e^{-\alpha_i \times t} - e^{-\beta_i \times t}) \quad \text{式 1-9}$$

$$A'_i = \frac{I_i \times k_{12}}{\alpha_i - \beta_i} \left\{ \frac{1 - e^{-\alpha_i \times \tau}}{\alpha_i} e^{-\alpha_i \times t} - \frac{1 - e^{-\beta_i \times \tau}}{\beta_i} e^{-\beta_i \times t} \right\} \quad \text{式 1-10}$$

$$B'_i = \frac{k_{12}}{\beta_i - \alpha_i} (e^{-\alpha_i \times t} - e^{-\beta_i \times t}) \quad \text{式 1-11}$$

$$C'_i = \left\{ 1 + \frac{k_{12} \times k_{21}}{(\alpha_i - k_{21})(\beta_i - k_{21})} \right\} \times e^{-k_{21} \times t} - \frac{k_{12} \times k_{21}}{\beta_i - \alpha_i} \left( \frac{e^{-\alpha_i \times t}}{\alpha_i - k_{21}} - \frac{e^{-\beta_i \times t}}{\beta_i - k_{21}} \right) \quad \text{式 1-12}$$

ここで、期間 i における点滴時間を  $T_i$  [hr] とすると、式 1-6 および 1-9 において、 $t < T_i$  の時は  $\tau = t$ 、 $t \geq T_i$  の時は  $\tau = T_i$  である。なお、 $k_{12}$ 、 $k_{21}$  および  $V_1$  は期間によらず一定とした。また、式 1-7～1-12 に含まれる  $\alpha_i$  および  $\beta_i$  は  $k_{12}$ 、 $k_{21}$  および  $k_{e,i}$  を用いて式 1-13 および 1-14 により算出される。

$$\alpha_i = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{e,i}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{e,i})^2 - 4 \times k_{21} \times k_{e,i}}}{2} \quad \text{式 1-13}$$

$$\beta_i = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{e,i}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{e,i})^2 - 4 \times k_{21} \times k_{e,i}}}{2} \quad \text{式 1-14}$$

MCM においては、i 番目の期間開始時の compartment 1、2 の薬物量 ( $X_{1,i,0}$  および  $X_{2,i,0}$ ) として i-1 番目の期間終了時点での薬物量 ( $X_{1,i-1,end}$  および  $X_{2,i-1,end}$ ) を順次代入することで各期間を連結し、連続的な解析を可能とした。

### 3. ベイズ推定法による薬物動態解析法

#### A) 腎機能変動モデルによる薬物動態解析の妥当性の評価

ベイズ推定を実施する際の母集団平均値は日本人における文献値(表 1-1)を用いた<sup>41)</sup>。また、本章におけるすべての薬物動態解析には薬物動態解析ソフトウェア Napp

ver2.30 ([http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/download.php#napp2\\_3zip](http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/download.php#napp2_3zip) よりダウンロード可能)を用いた。

まず、対象患者の全血清中 VCM 濃度データを対象として MCM を利用したベイズ推定による薬物動態解析を実施した。また、比較対象として一般的なソフトウェアと同様に最終測定日の  $S_{cr}$  を基に算出した  $eCL_{cr}$  を一律に全期間に代入した FCM を用いた解析も併せて実施した(表 1-2)。

## **B) MCM および FCM による薬物動態の予測精度の比較**

次いで、MCM と FCM による VCM 血中濃度の予測精度の比較を行った。対象患者の血清中 VCM 濃度最終測定値( $CL_{obs,last}$ )を除いた血清中 VCM 濃度データを基に、MCM および FCM を用いたベイズ推定法により推定した  $CL_{ratio}$  (それぞれ  $CL_{ratio,MCM}$ 、 $CL_{ratio,FCM}$ )を算出した。続いて算出された  $CL_{ratio,MCM}$  および  $CL_{ratio,FCM}$  を用いて  $CL_{obs,last}$  に対応する採血時間における血清中 VCM 濃度予測値(それぞれ  $C_{pre,last,MCM}$  および  $C_{pre,last,FCM}$ )をシミュレーションにより算出した。なお、 $CL_{ratio,MCM}$  を用いたシミュレーションの際には  $eCL_{cr}$  として MCM による解析と同様に毎日の  $S_{cr}$  測定値から算出した  $eCL_{cr}$  を入力した。一方、 $CL_{ratio,FCM}$  によるシミュレーションの際には  $C_{obs,last}$  の一つ手前の血清中 VCM 濃度測定点、すなわち  $CL_{ratio,FCM}$  の推定に用いた血清中 VCM 濃度の最終測定点における  $S_{cr}$  から算出した  $eCL_{cr}$  を一律に入力した。

さらに、 $CL_{VCM}$  の予測精度を検証するため、 $CL_{obs,last}$  を含む血清中 VCM 濃度の全測定点を基に MCM を用いたベイズ推定により推定した  $CL_{ratio}$  ( $CL_{ratio,MCM(full)}$ ) と  $CL_{ratio,FCM}$  および  $CL_{ratio,MCM}$  の比較を行った。

### C) $CL_{VCM}$ の変動と $S_{cr}$ の変動のタイムラグに関する検討

過去の報告において、 $S_{cr}$  の上昇は実際の腎機能低下に対して 24～48 時間のタイムラグがあることが示唆されている<sup>32, 33)</sup>。そこで、 $S_{cr}$  の上昇と実際の腎機能低下、すなわち  $CL_{VCM}$  の低下のタイムラグが MCM による薬物動態解析の解析精度に与える影響を検証するため、 $S_{cr}$  として当日測定されたデータを用いたモデルに加え、1 日後および 2 日後の  $S_{cr}$  を代入した薬物動態モデル(それぞれ  $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$ ) を構築し(表 1-2)、方法 3-A)と同様の薬物動態解析を行った。

## 4. 統計解析方法

予測値の誤差の評価指標としては平方平均二乗誤差率(Root Mean Square Percentage Error: RMSPE、式 1-15)を、偏りの指標としては平均誤差率(Mean Percentage Error: MPE、式 1-16)を用いた<sup>42)</sup>。

$$RMSPE [\%] = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left( \frac{C_{j,pre} - C_{j,obs}}{C_{j,obs}} \right)^2} \times 100 \quad \text{式 1-15}$$

$$\text{MPE} [\%] = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left( \frac{c_{j,pre} - c_{j,obs}}{c_{j,obs}} \right) \times 100 \quad \text{式 1-16}$$

ここで、 $C_{j,obs}$  および  $C_{j,pre}$  はある患者における  $j$  番目 ( $1 \leq j \leq n$ ) の測定値およびそれに対応する予測値を表す。

タイムラグを考慮したモデル間での RMSPE、MPE、 $CL_{VCM}$  の比較は二元配置分散分析を行った後、Bonferroni 補正を加えた対応のある  $t$ -検定により行った。また、FCM と MCM の間の比較は Wilcoxon 検定により行った。なお、有意水準は全て 0.05 とした。

## 【結果】

### 1. 解析対象患者

調査期間内において組み入れ基準を満たした患者は 23 名であった。対象患者の背景情報を表 1-3 にまとめた。VCM の採血時間は平均で投与後  $20.1 \pm 13.1$  hr であり、最も短いものでも 4.5hr であった。一般的な VCM の分布相半減期は、Yasuhara らの報告<sup>4)</sup>より約 0.73 hr と推定されることから、本研究に用いた血清中 VCM 濃度測定値については分布相における採血を行っていないと判断した。

### 2. FCM と MCM による薬物動態解析の妥当性の検証

図 1-3A には典型症例における FCM と MCM による全濃度データを用いたフィッティングの結果を、図 1-3B には全 23 症例における FCM と MCM による血清中 VCM 濃度予測値と実測値の関係を示した。図 1-3A に示すように FCM による解析ではフィッティングラインから外れていた実測値が MCM を適応することで良好にフィッティングラインと一致し、また、全 23 症例の集計においても FCM では過小に予測されていた血清中 VCM 濃度を良好に説明することが可能であった(図 1-3B)。さらに、全 23 症例の解析結果から算出された MPE は FCM では 12.3% (95%信頼区間 (95% Confidential Interval: 95%CI) : 5.6~19.0%)、MCM では 3.6% (95%CI: 0.5~6.5%)、一方で RMSPE は FCM では 28.0% (95%CI: 18.1-37.9%)、MCM では 15.0% (95%CI:



9.6-20.5%)であり、MPE、RMSPE いずれも MCM を用いることにより FCM に対して有意な改善が認められた。

### 3. FCM と MCM による予測精度の比較

図 1-4 および表 1-4 上段には、FCM および MCM による  $C_{obs,last}$  の予測精度を示した。図 1-4 および表 1-4 上段に示すように、FCM では  $C_{obs,last}$  を過小評価するが、MCM を適用することにより MPE は有意に改善し(-19.1% vs 2.5%、 $P<0.01$ )、ほぼバイアスの無い予測が可能となった。一方で、図 1-5 および表 1-4 下段には  $CL_{ratio}$  の予測精度を示す。図 1-5 および表 1-4 下段に示すように、FCM では  $CL_{ratio}$  を過大評価するが、MCM を適用することで  $C_{obs,last}$  と同様 MPE は有意に改善し(22.3% vs 1.3%、 $P<0.01$ )バイアスの小さい予測が可能となった。また、RMSPE は、 $CL_{ratio}$  の予測については MCM の適用により有意な改善を認めたが(27.6% vs 7.5%、 $P<0.01$ )、 $CL_{obs,last}$  の予測に関しては FCM と MCM の間で有意差は認められなかった(30.8% vs 27.2%)。

### 4. $CL_{VCM}$ の変動と $S_{cr}$ の変動の間のタイムラグの影響の検討

表 1-5 には、FCM 並びに MCM、 $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$  を用いて方法 3-A)と同様に解析を行った結果から算出された MPE、RMSPE および  $CL_{VCM}$  をまとめた。表 1-5 に示すように、 $CL_{VCM}$  の推定値は MCM、 $MCM_{Lag1d}$  では FCM と比較して有意に

小さい値であり、 $MCM_{Lag2d}$ についても、統計的に有意ではないもののFCMと比較して小さい値であった。この結果は、腎機能が低下傾向にある患者において FCM は  $CL_{VCM}$  を過大評価する傾向にあることを示しており、図 1-4 および表 1-4 において FCM が  $C_{obs,last}$  を過小評価、 $CL_{ratio}$  を過大評価した結果と一致するものであった。

一方、RMSPE および MPE に関しては MCM、 $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$  いずれにおいても FCM と比較して有意に低下したが(表 1-5)、MCM、 $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$  の間には有意な差は認められなかった。この結果は、少なくとも本章の解析対象患者においては、 $CL_{VCM}$  と  $S_{cr}$  の変動の間のタイムラグを無視しても解析結果への影響は小さいことを示唆していると考えられた。

## 【考察】

VCM を投与中に患者の腎機能が経時的に低下することは臨床的に頻繁に遭遇する状況であるが、そのような患者に対して経時的な腎機能変動を生理学的な実態に基づき定量的に組み入れた薬物動態モデルはこれまでに構築されていない。そこで、本章では患者の腎機能に合わせて任意に  $eCL_{cr}$  を変化させることが可能な薬物動態モデルである MCM を構築し、実際に VCM 投与期間中に腎機能が経時的に低下した患者の薬物動態解析を行うことで、その有用性の検証を行った。

最初の検討として、FCM と MCM による VCM の薬物動態解析の解析精度を比較した。その結果、図 1-3 示すように、MCM を適用することで腎機能が経時的に低下する患者の血清中 VCM 濃度推移を適切に説明できることが示された。そこで、次に MCM と FCM の血中濃度推移の予測精度の検証を行った。 $C_{obs,last}$  の予測において FCM、すなわち現在一般的に用いられているソフトウェアによる解析では  $C_{obs,last}$  を約 20% 過小評価することが示された (MPE = -19.1%、表 1-4)。一方で、MCM を適用し、 $eCL_{cr}$  の経時的変動を考慮した解析を行うことで、MPE の値は有意に改善したことから (MPE=2.5%、表 1-4)、MCM を用いることで FCM よりバイアスの小さい  $C_{obs,last}$  の予測が可能となると考えられた。なお、表 1-4 に示すように、RMSPE については FCM では 30.8%、MCM では 27.2%であり、両者の間に有意差は認められなかったが、これは、本章におけるベイズ推定に用いた母集団パラメーターの個体内変動 (23.7%、表 1-1)

41)を反映しているものと考えられた。すなわち、ベイズ推定において固体内変動程度の予測値と実測値の乖離は解析上許容されてしまうため、いずれのモデルを用いた場合でも、ベイズ推定に利用した母集団パラメーターの個体内変動以上に RMSPE を改善することは困難であることが原因と考えられた。これらの結果は、腎機能が経時的に低下する患者に対して従来の手法に相当する FCM による解析を適用した場合、系統的に投与量を過大評価するため、血清中 VCM 濃度は予測より高値となり更なる腎機能低下を招きうるのに対し、MCM では予測誤差は FCM と同程度ではあるものの、投与量の系統的な過大評価を避けることが可能であり、更なる腎機能低下のリスクを低減することができることを示唆している。

続いて、FCM において血清中 VCM 濃度を約 20%過小評価する要因を解明するため、FCM および MCM を用いて  $CL_{ratio}$  推定値の比較を行った。 $CL_{ratio}$  は、VCM がほぼ完全に糸球体濾過のみに依存して尿中に排泄される薬物であることを考慮すれば理論的には VCM の血清中非結合型分率( $f_{u,VCM}$ )と一致する。実際、表 1-1 に示した  $CL_{ratio}$  の母集団平均値の単位を揃えて算出すると 0.797 となり、 $f_{u,VCM}$  報告値(約 0.7)と概ね一致している。比較の結果を図 1-5 および表 1-4 に示すが、FCM では  $CL_{ratio,MCM(full)}$  を約 20%過大評価する一方で(MPE = 22.3%)、MCM ではバイアスの小さい推定が可能であった(MPE = 1.3%)。この結果は、FCM が血清中 VCM 濃度を約 20%過小評価する結果とも定量的に一致しており、FCM は  $CL_{ratio}$  を過大に推定す

るため、血清中 VCM 濃度に誤差が生じていることが示唆された。この原因としては、FCM が経時的な腎機能低下による血清中 VCM 濃度上昇を、解析期間全体にわたる軽度な腎機能低下の結果として解析してしまうことが考えられる。すなわち、解析に FCM を用いた場合は一定の腎機能を維持しつつ徐々に血清中 VCM 濃度が上昇したとして解析が行われ、 $CL_{VCM}$  の低下が解析期間全体で平均化されるため、必ず  $CL_{VCM}$  を過大評価することになる。対して MCM を用いた場合は期間毎に  $eCL_{cr}$  を設定可能であるため、短期間の腎機能変動を反映可能であり、 $CL_{VCM}$  を適切に推定できるものと考えられる。

一方で、過去の報告<sup>32, 33)</sup>において、AKI などにより急激に腎機能が悪化した場合は、腎排泄型薬物のクリアランス変動と  $S_{cr}$  の変動にはタイムラグがあることが示唆されていることから、MCM において  $eCL_{cr}$  として 1~2 日後の  $S_{cr}$  を基に算出した  $eCL_{cr}$  を入力した薬物動態モデル ( $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$ ) を構築し解析を行った。その結果、表 1-5 に示すように、 $CL_{VCM}$  推定値は FCM と比較して MCM、 $MCM_{Lag1d}$  において有意に小さく、 $MCM_{Lag2d}$  においても統計的に有意でないものの小さい値であったが、MCM、 $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$  の間では有意な差は認められなかった。さらに、MPE、RMSPE についても同様であり、MCM、 $MCM_{Lag1d}$  および  $MCM_{Lag2d}$  は FCM に対していずれも有意に小さい値であったが、それぞれの間で有意な差は認められなかった(表 1-5)。これらの結果は、少なくとも本研究の対象患者においては  $CL_{VCM}$  の変

動と  $S_{cr}$  の変動のタイムラグを無視しても解析結果への影響は無視できる程度であることを示唆している。

過去の文献において示唆されていた腎排泄型薬物の腎クリアランスと  $S_{cr}$  の間のタイムラグが本章における検討で検出されなかった原因は明らかではないが、患者背景や解析条件の違いが影響しているものと考えられる。すなわち、Macdonald らの報告<sup>33)</sup>では、腎機能が単調に低下している患者に加えて、単調に上昇している患者、ランダムに変動している患者も含めて解析を行っており、その患者背景の差が今回の解析結果の不一致の原因となっている可能性はある。また、Kirkpatrickらの報告<sup>32)</sup>は、GM に関して  $S_{cr}$  変動と薬物の腎クリアランスのタイムラグを検出している。理論的には  $S_{cr}$  の変動と薬物クリアランスの変動のタイムラグは薬物の半減期が短いほど大きくなると考えられるが、VCM と GM の消失半減期(それぞれ 5.6 hr および 2~3 hr)<sup>43)</sup>を考慮すれば、GM の方が消失半減期は短く、タイムラグの影響を検出しやすかった可能性が考えられる。また、理論的には腎機能低下速度が速いほど、薬物クリアランスと  $S_{cr}$  の変動のタイムラグは大きく、検出しやすくなると考えられる。そのため、これらの文献においては対象患者の腎機能低下速度に関する情報が記載されていないものの、解析対象患者の腎機能低下速度が本章における解析対象患者と異なっている可能性も否定はできない。今後、より解析対象患者を広げ、腎機能低下速度別の解析を行うことによりこの可能性は検証できると考えられる。

最後に、本章において構築した MCM の臨床的意義について述べる。図 1-5 および表 1-4 に示すように、MCM を用いた解析により  $CL_{ratio,MCM}$  と  $CL_{ratio,MCM(full)}$  が良好に一致する結果が得られたが、これは MCM を用いたベイズ推定により、患者毎の  $CL_{VCM}$  と  $eCL_{cr}$  の比例定数である  $CL_{ratio}$  を正確に予測することが可能であることを示していると考えられる。このことは、投与量設計の観点からは、一度 MCM を用いたベイズ推定を行い  $CL_{ratio}$  が推定できれば、以降は当該患者の  $S_{cr}$  から算出される  $eCL_{cr}$  との積をとることで  $CL_{VCM}$  の正確な推定と  $CL_{VCM}$  に応じた投与量調整が可能であることを示唆している。現在、腎機能が経時的に低下する患者において投与量を適切に予測することは極めて困難であり、頻回に血清中 VCM 濃度測定を行い、必要に応じて投与量を比例計算で増減しているのが現状であるが、MCM を用いることで日常的に測定される  $S_{cr}$  に基づいた投与量設計が可能となることが期待され、その臨床的意義は大きいと考えられる。今後は、MCM をより適切に臨床応用可能とするため、腎機能が経時的に低下する患者に置ける正確な  $CL_{ratio}$  の推定のために必要なデータ数や採血タイミングについて、モンテカルロシミュレーションなどの手法を用いて検証を進めることが重要と考えられる。また、同時に実際の患者に対して MCM をプロスペクティブに臨床応用した際の有用性についても今後検証が必要であることから、現在は本章において構築した MCM を実臨床における VCM の薬物動態解析および処方設計に応用し、その臨床的有用性の評価を進めている。

【図表】

表 1-1. 薬物動態解析に用いた VCM の母集団パラメーター

母集団パラメーター	母集団平均	CV <sup>a</sup> [%]
CL <sub>ratio</sub> (CL <sub>VCM</sub> <sup>b</sup> /eCL <sub>cr</sub> <sup>c</sup> )	0.0478	38.5
k <sub>12</sub>	0.525 [hr <sup>-1</sup> ]	50.0
k <sub>21</sub>	0.213 [hr <sup>-1</sup> ]	28.6
V <sub>dss</sub>	60.7 [L]	25.4
個体内変動	23.7 [%]	-

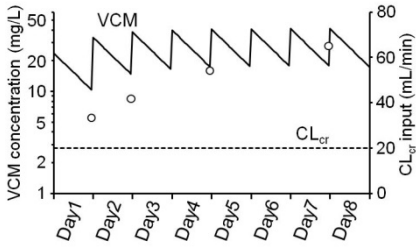
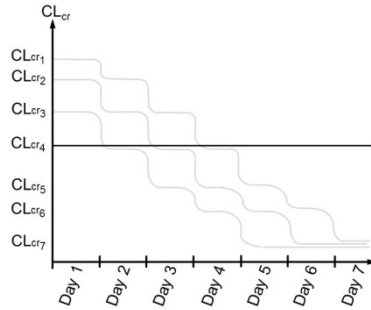
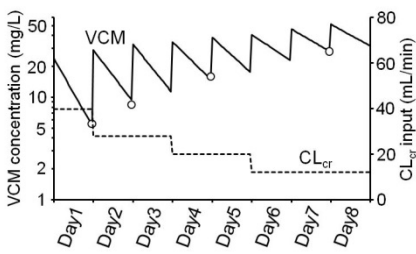
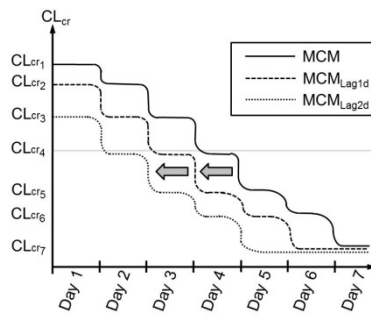
データは全て文献 41 より抽出した。

<sup>a</sup> : CV : 変動係数 (Coefficient of variation)

<sup>b, c</sup> : 単位はそれぞれ L/hr、および mL/min である。



表 1-2. 本章で用いた薬物動態モデル (FCM, MCM,  $\text{MCM}_{\text{Lag1d}}$  および  $\text{MCM}_{\text{Lag2d}}$ ) の概略と特徴

薬物動態モデル	フィッティングの模式図 <sup>a</sup>	eCL <sub>cr</sub> の入力方法 <sup>b</sup>	薬物動態モデルの特徴
Fixed covariate model (FCM)			FCM は従来のベイズ推定法に用いられる薬物動態モデルと同等である。左に示した例では解析日、すなわち Day 4 における eCL <sub>cr</sub> (CL <sub>cr4</sub> ) が全解析期間 (Day 1～7) に適用され、解析期間内の腎機能変動は反映されない。
Mutable covariate models (MCM, $\text{MCM}_{\text{Lag1d}}$ , $\text{MCM}_{\text{Lag2d}}$ )			MCM では、当日の S <sub>cr</sub> から求めた eCL <sub>cr</sub> を個別に入力可能であり、経時的な腎機能変動を反映可能である。さらに、 $\text{MCM}_{\text{Lag1d}}$ および $\text{MCM}_{\text{Lag2d}}$ では、それぞれ 1、2 日後の S <sub>cr</sub> から求めた eCL <sub>cr</sub> を入力することで S <sub>cr</sub> 変動とクリアランス変動のタイムラグを検証可能である。

<sup>a</sup>: VCM 投与開始後から腎機能が徐々に悪化したモデル患者に対してベイズ推定法による解析を実施した際の模式図を示す。

○: モデル患者における血清中 VCM 濃度測定値、実線: ベイズ推定法により算出されたフィッティングライン。

<sup>b</sup>: 縦軸の CL<sub>cr1-7</sub> はそれぞれ Day1～7 における S<sub>cr</sub> 実測値から Cockcroft & Goult 式 (式 1-1) により算出された eCL<sub>cr</sub> を示す。

表 1-3. 対象患者の背景情報

患者情報	
男性 / 女性	14 / 9
年齢	58.5 ± 18.3 [years]
体重	51.7 ± 13.7 [kg]
eCL <sub>cr,min</sub> <sup>a</sup>	48.7 ± 23.6 [mL/min]
eCL <sub>cr,max</sub> <sup>b</sup>	87.1 ± 36.4 [mL/min]
eCL <sub>cr,max</sub> /eCL <sub>cr,min</sub>	1.95 ± 0.70
解析期間中の血清中 VCM 濃度データ数	3.91 ± 1.38 [points]
解析期間中の S <sub>cr</sub> データ数	11.4 ± 5.3 [points]
解析期間内の期間数 (N)	23.4 ± 9.6
解析期間全体の日数	15.3 ± 9.8 [days]
1 期間当たりの平均日数	0.65 ± 0.23 [days]

男女比を除き、数値は全て平均±SDを示した。

<sup>a</sup>, <sup>b</sup>:それぞれ解析期間内の最小、最大の eCL<sub>cr</sub>を示す。

表 1-4. FCM および MCM による血清 VCM 濃度および  $CL_{ratio}$  の予測精度の比較

薬物動態モデル	MPE [%] <sup>a</sup>	RMSPE [%] <sup>a</sup>
<b><math>C_{obs,last}</math> の予測精度の比較</b>		
FCM	-19.1 (-29.8~-8.4)	30.8 (22.4~37.3)
MCM	2.5 (-9.5~14.5) <sup>**</sup>	27.2 (17.0~34.6)
<b><math>CL_{ratio,MCM(full)}</math> の予測精度の比較</b>		
FCM	22.3 (15.2~29.5)	27.6 (17.4~35.0)
MCM	1.3 (-2.0~4.6) <sup>**</sup>	7.5 (3.8~9.9) <sup>**</sup>

数値は平均値 (95%CI) を示す。

<sup>\*\*</sup> :  $P < 0.01$  (vs FCM、二元配置分散分析の後、Bonferroni 補正を加えた Wilcoxon 検定により検定)

表 1-5. 本章で用いた 4 種の薬物動態モデル (FCM、MCM、MCM<sub>Lag1d</sub> および MCM<sub>Lag2d</sub>) による薬物動態解析結果の比較

	薬物動態モデル			
	FCM	MCM	MCM <sub>Lag1d</sub>	MCM <sub>Lag2d</sub>
MPE [%]	12.3 (5.6~19.0)	3.6 (0.5~6.5) *	3.7 (1.2~6.2) *	4.9 (2.3~7.5) *
RMSPE [%]	28.0 (18.1~37.9)	15.0 (9.6~20.5) *	13.7 (9.1~18.3) **	15.5 (10.7~20.3) *
CL <sub>VCM</sub> [L/hr]	2.04 (1.46~2.52)	1.72 (1.26~2.18) **	1.79 (1.30~2.28) *	1.81 (1.33~2.29)

データは平均値 (95%CI) を示す。

\*, \*\*:  $P < 0.05$ ,  $0.01$  (vs FCM、二元配置分散分析の後、Bonferroni 補正を加えた対応のある  $t$ -検定により検定)

いずれのパラメーターについても、MCM と MCM<sub>Lag1d</sub> および MCM<sub>Lag2d</sub> の間に有意差は認められなかった。

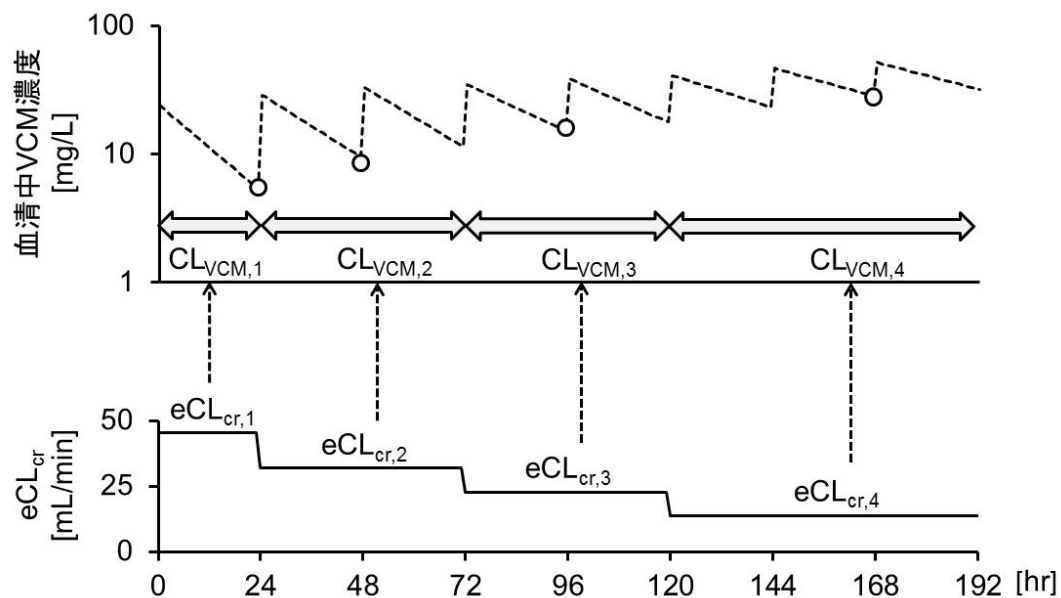


図 1-1. Mutable Covariates Model (MCM) の概念図

本章において構築した MCM の概念図を示す。解析期間を複数の期間に分割し、各区間の  $CL_{VCM}$  が同期間の  $eCL_{cr}$  に比例すると仮定することで解析期間内の腎機能を考慮した薬物動態解析が可能となる。

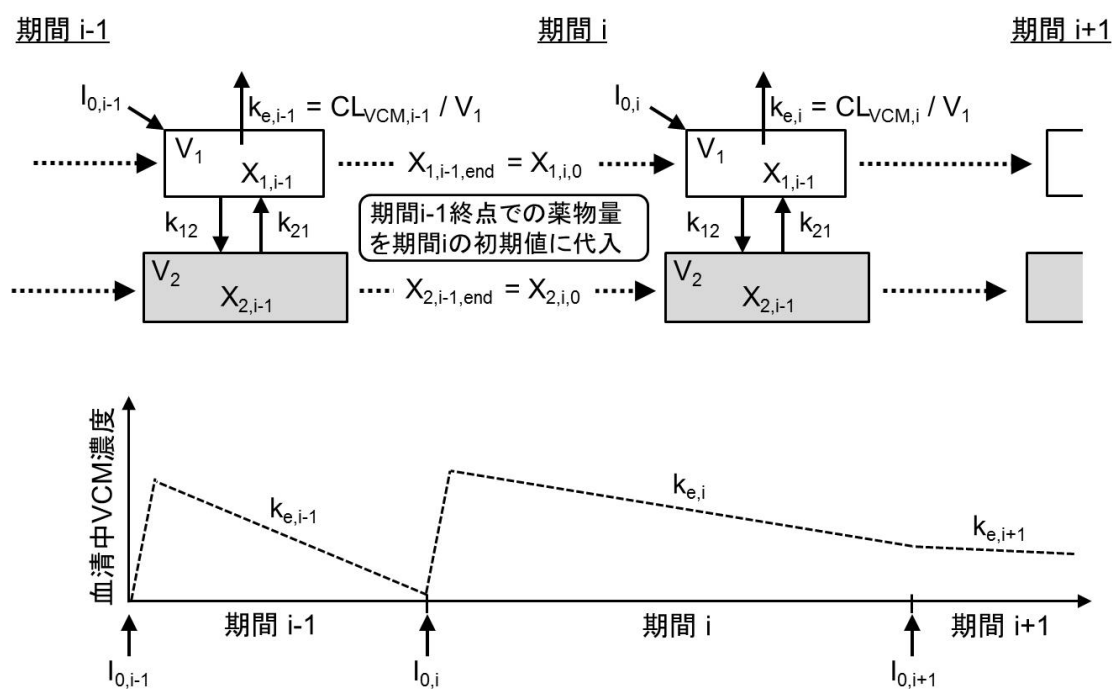


図 1-2. 期間 i における VCM の薬物動態モデル

区間 i における VCM の薬物動態モデルの模式図を示す。直前の期間 (i-1) の終了時点における各 compartment の薬物量を期間 i における初期薬物量として代入することで、パラメーターの異なる複数の期間を統合してベイズ推定を実施することが可能となる。なお、図中に示した各パラメーターの定義については本文中に記載した。

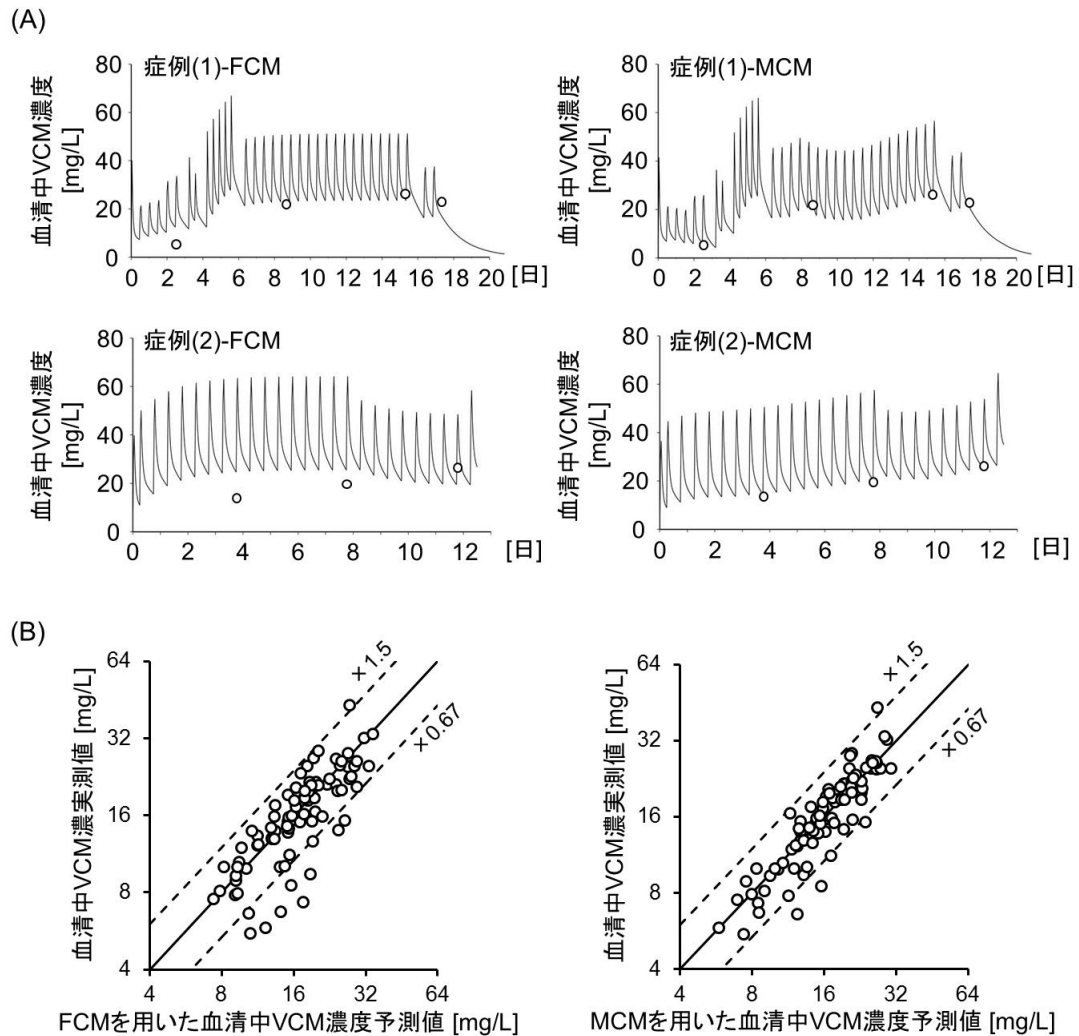


図 1-3. FCM および MCM による全血清中 VCM 濃度の解析結果

方法 3-A) に従い、対象患者 23 名の全血清中 VCM 濃度を FCM および MCM を用いたベイズ推定法により解析した。(A) 典型症例における FCM (左) および MCM (右) による血清中 VCM 濃度推移フィッティング結果を示す。(B) 対象全 23 症例における血清中 VCM 濃度の予測値 (横軸) と実測値 (縦軸) の関係を示す (左: FCM による解析結果、右: MCM による解析結果)。

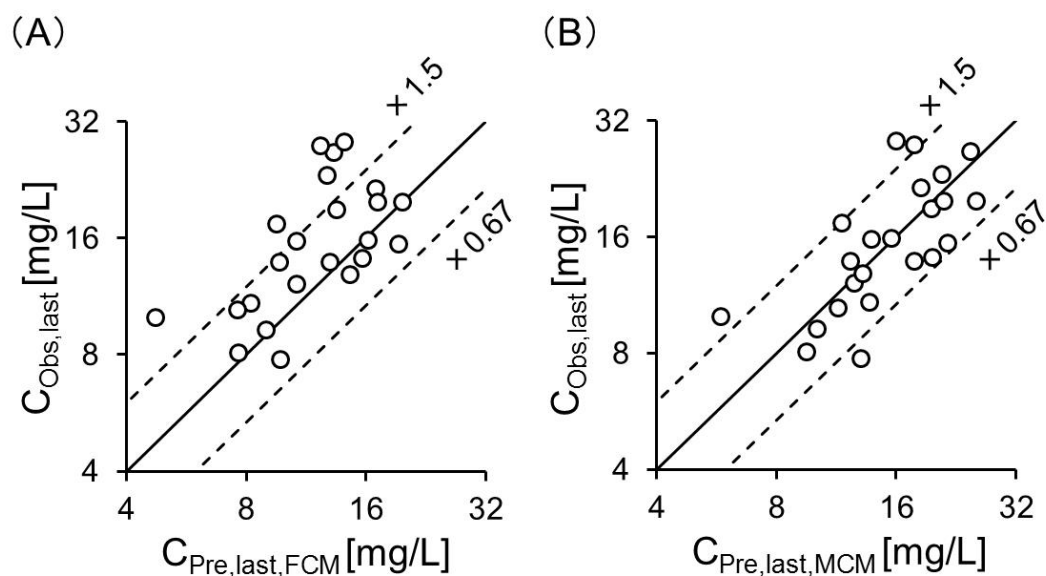


図 1-4. FCM および MCM による血清中 VCM 濃度の予測精度

対象患者 23 名の最終測定点における血清中 VCM 測定値 ( $C_{Obs,last}$ 、縦軸)と、最終測定点における FCM (A) および MCM (B) を用いたベイズ推定法による予測値 (それぞれ  $C_{Pre,last,FCM}$  および  $C_{Pre,last,MCM}$ 、横軸) の関係を示す。 $C_{Pre,last,FCM}$  および  $C_{Pre,last,MCM}$  の算出方法は 3-B) に詳述した。○は対象患者個々のデータを、破線は予測値の 0.67 倍および 1.5 倍の誤差を示す。



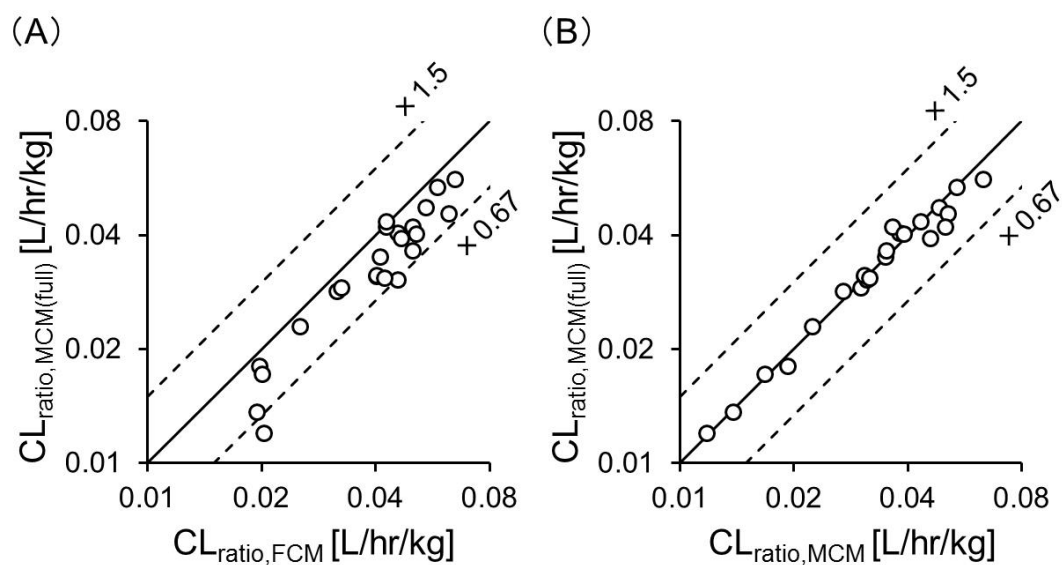


図 1-5. FCM および MCM による  $CL_{ratio}$  の予測精度

対象患者 23 名の  $CL_{ratio}$  予測値を、各患者の最終測定点を用いずに FCM(A) および MCM(B) により算出した(それぞれ  $CL_{ratio,FCM}$  および  $CL_{ratio,MCM}$ 、横軸)。算出された予測値と、最も妥当な  $CL_{ratio}$  推定値、すなわち全血清中 VCM 濃度測定値を用いて MCM により推定した  $CL_{ratio}$  ( $CL_{ratio,MCM(full)}$ 、縦軸)を比較した。○は対象患者個々のデータを、破線は予測値の 0.67 倍および 1.5 倍の誤差を示す。

## 第 2 章：腹膜透析導入患者におけるバンコマイシンの投与量設計

### 【要旨】

腹膜透析(peritoneal dialysis:PD)導入患者に高頻度に発症するPD 関連腹膜炎の治療にバンコマイシン(vancomycin:VCM)が投与されることも多いが、VCM はPD によって除去されるため、PD によるVCM 除去の影響を考慮した投与量設定が必要である。しかし、一般的なガイドライン等に記載された推奨投与量は用量幅が大きいにも拘わらず、その変動要因に関する情報はほとんど記載されていない。加えて、適切な薬物動態モデルが構築されていないことから、患者毎に大きく異なるPD 実施条件とVCM のクリアランス( $CL_{VCM}$ )との定量的関係については検討が進んでおらず、PD 導入患者に対するVCM の最適投与量設計は困難である。そこで、本章ではPD 実施条件を定量的に組み入れることが可能な薬物動態モデルであるPD モデルを構築し、PD 導入中にVCM の投与を受けた患者11名の薬物動態解析に適用した。また、その解析結果を基にPD 実施条件に応じたVCM の最適投与量を提案することを目的とした。

まず、対象患者11名のうち2点以上の血清中VCM 濃度測定値が入手可能であった5症例を対象に、初回測定値に基づくPD モデルを用いたフィッティングによる血清中VCM 濃度予測値と実測値を比較したところ、平均予測誤差(MPE)が-18.2%とやや過小評価傾向はあるものの、実測値の85.7%を0.67～1.5 倍の範囲内で予測すること

が可能であった。対象患者 11 名の PD 実施条件および背景情報を基に算出した  $CL_{VCM}$  予測値 ( $CL_{PD,VCM,Pre}$ ) と対応する実測値 ( $CL_{PD,VCM,Obs}$ ) を比較したところ、11 名中 5 名を 0.67～1.5 倍、11 名全てを 0.5～2.0 倍の範囲で予測可能であった。

さらに、 $CL_{PD,VCM,Pre}$  に基づき PD 実施条件に応じた VCM の推奨投与量一覧表を構築したところ、一般的なガイドラインでは大きな幅を持って示されている推奨投与量を、PD 実施条件に応じて明確に区分することが可能となった。

これらの結果から、PD モデルは PD 導入患者における VCM の薬物動態解析に有用であり、本章で構築した PD 導入患者に対する VCM の推奨投与量一覧表と合わせて利用することで、PD 導入患者における適切な血清中 VCM 濃度コントロールが可能となると考えられた。

## 【諸言】

PD は患者自身の腹膜を透析膜として利用する血液浄化療法であり、具体的には図 2-1A に示すように腹腔内にテンコフカテーテルと呼ばれるカテーテルを留置し、カテーテルを介して透析液を腹腔内に貯留排出を繰り返すことで腹膜を介した尿毒性物質の除去が行われる。2012 年末現在、我が国における PD 導入患者数は 9,510 人と報告されており<sup>14)</sup>、維持透析患者の約 3.1%に相当している。PD は、一般的な HD と比較して小分子物質の除去能力は劣るが、適切に PD を管理継続することで患者自身の腎機能が保持され<sup>15)</sup>、負担の大きい HD の導入を遅らせることができること、自動的に透析液の注入・排出を行う自動腹膜灌流装置の普及により在宅においても導入しやすいこと、HD に比較してコストが低く患者の経済的負担が小さいことなどから近年注目されている。また、HD に比べて実施条件の選択肢が多く、持続的携行型腹膜透析 (Continuous ambulatory PD: CAPD)、自動化夜間腹膜透析 (Automated PD: APD) など患者の残存腎機能やライフスタイルに合わせて様々なモードが選択可能であり、結果的に実施条件が患者毎に大きく異なることが特徴である(図 2-1B)。

一方で、PD は長期間にわたり腹部にカテーテルを留置する必要があることから、カテーテル刺入部から細菌が侵入し、腹膜炎 (PD 関連腹膜炎) を起こしやすいことが知られており、日本透析医学会における集計では我が国 PD 導入患者の約 20%が発症するとされている<sup>14)</sup>。PD 関連腹膜炎の起 因 菌 として は 表 皮 ブ ド ウ 球 菌

(*Staphylococcus epidermidis*) や黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) などが挙げられ<sup>44)</sup>、治療には VCM が使用されることもあるが、VCM は PD によって除去されるため<sup>45)</sup>、その影響を考慮した投与量設定が必要であり、実臨床においては Sanford Guide 2013 や国際腹膜透析学会ガイドライン等の文献<sup>23, 46, 47)</sup>に記載された PD 導入患者に対する VCM の投与量が参考とされることが多い。しかしながら、表 2-1 に示すように、ガイドライン等に記載された用量の用量幅は大きく、個々の患者に対する最適投与量設計は困難であるのが現状となっている。これは、上述のガイドライン等に記載された VCM の投与量が PD 導入患者全体の平均値として設定されており、患者個々の PD 実施条件の違いが誤差として扱われていることが原因と考えられる。そのため、精密な薬物動態モデルを用いた解析により、PD 実施条件と VCM の薬物動態の定量的関連性を明らかにすることが、PD 導入患者に対する適切な VCM の投与量設計を行う上で重要と考えられる。

これまでに、PD による除去を考慮した薬物動態モデルを用いて VCM の薬物動態解析を試みた文献としては Montañés Pauls 等の報告が挙げられる<sup>48)</sup>。Montañés Pauls らは CAPD 導入患者を対象に、peritoneal compartment と systemic compartment からなる 2 compartment model による薬物動態解析を試みているが、透析液注入量や貯留時間など患者個々の透析実施条件を反映するパラメーターは設定しておらず、CAPD 実施条件と  $CL_{VCM}$  の定量的関連性については解析されていない。また、解析におい

て peritoneal compartment の分布容積が一定である、透析液交換時には腹腔内に貯留された透析液は全て廃液する、といった仮定を設定しているため、夜間のみ透析液の注入・排出を行う APD や、透析液交換時に腹腔内に貯留された透析液の一部を残す手法である tidal PD などに適応することは困難である。そのため、患者毎に大きく異なる PD 実施条件を忠実に反映可能な VCM の薬物動態モデルは未だ報告されていないのが現状といえる。

そこで、本検討では、PD 実施条件を忠実かつ定量的に組み入れた薬物動態モデル(腹膜透析モデル、以下 PD モデル)を構築し、PD 導入患者を対象として PD モデルによる VCM の薬物動態解析の予測精度の評価をおこなった。また、PD モデルを用いた解析で得られた PD 実施条件と  $CL_{VCM}$  の関連性に基づき、患者個々の PD 実施条件を考慮した VCM の投与量一覧を構築したので以下に詳述する。

## 【方法】

### 1. 対象患者の組入れ基準およびデータ抽出方法

2005 年～2010 年の間に当院を外来受診あるいは入院した PD 導入患者の中で、PD 関連腹膜炎の治療のため VCM を投与された患者の中で以下の条件を満たす患者を抽出した。

- 1) VCM が静脈内投与されている。
- 2) VCM 投与期間中に少なくとも 1 回、VCM の  $C_{trough}$  が測定されている。
- 3) PD 以外の RRT が導入されていない。
- 4) PD の実施条件が診療録に正確に記録されている。

解析対象患者の診療記録より、性別、年齢 [year]、体重 [kg]、 $S_{cr}$  [mg/dL]、血清中アルブミン濃度 (ALB) [mg/dL]、血清中 VCM 濃度測定値 [mg/L]、VCM の投与履歴、PD 導入時期および PD 実施条件を抽出した。血清中 VCM 濃度は第 1 章と同様に自動分析装置 TDx/FLx (アボット社、米国) および専用測定キット (TDx-バンコマイシン「アボット」、アボットジャパン、東京) を用いて FPIA 法により測定され、解析対象患者の  $eCL_{cr}$  については第 1 章の式 1-1 に示した Cockcroft & Gault の推定式<sup>40)</sup>により算出を用いて算出した。

また、方法 3 で詳述する PD モデルによる VCM の薬物動態解析の予測精度の検証においては、初回血清中 VCM 濃度測定値に基づいたフィッティングによる以降の

血清中 VCM 濃度の予測精度を評価する目的から、上述の組入れ基準を満たした患者の中からさらに、少なくとも 2 回以上の  $C_{\text{trough}}$  を測定された患者を選択して解析を行った。

なお、本研究は東京大学医学部研究倫理審査委員会の承認のもとに実施されている(研究課題名:「適正使用を目的とした、薬剤の有効性・副作用および相互作用に関する経時的調査研究」、承認番号:2529-(2))。

## 2. PD モデルの構築

図 2-2 には本章において構築した PD モデル概略を示す。PD モデルの構築においては、PD 導入患者では透析液交換時に不連続なクリアランスの変化が起こることから、解析期間を  $N$  個の期間に分割し、各期間において PD 導入時の VCM 除去メカニズムに基づいた物質収支式を定義して連結する薬物動態モデルとした。また、図 2-3 には  $i$  番目 ( $1 \leq i \leq n$ ) の期間における VCM の物質収支を示す。VCM の体内動態は 1 compartment model に従い、体内からの VCM の除去は図 2-3 に示すように、腹膜を介した透析、限外濾過、および患者の残存腎機能に依存すると仮定した。

まず、期間  $i$  における透析による VCM の除去速度 ( $v_{\text{dia},i}$ ) は、VCM の腹膜透過クリアランス ( $PS_{\text{VCM}}$ ) および血清中と透析液中の非結合型 VCM 濃度勾配に依存すると考えることで以下の式 2-1 により表現することが可能である。



$$\begin{aligned}
v_{dia,i} &= PS_{VCM} \times (f_{U,VCM} \times C_{sys,i} - C_{dia,i}) \\
&= PS_{VCM} \times \left( f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} - \frac{X_{dia,i}}{V_{dia,tot,i}} \right)
\end{aligned}
\tag{式 2-1}$$

ここで、 $f_{U,VCM}$  は患者毎の血清アルブミン値 (ALB) で Scatchard 式 (式 2-2)<sup>49)</sup> により補正した VCM のタンパク非結合型分率を示す。

$$f_{U,VCM} = \frac{1}{1+nK_d \times ALB} \tag{式 2-2}$$

ここで、式 2-2 において、 $n$  および  $K_d$  はそれぞれ VCM とアルブミンの結合サイト数および解離定数を示し、その積である  $nK_d$  としては文献値 (0.115 [dL/mg])<sup>50)</sup> を用いた。

また、 $C_{sys,i}$ 、 $X_{sys,i}$ 、および  $V_{sys}$  は期間  $i$  における全身コンパートメント内の VCM 濃度、VCM 量および分布容積 (0.7 [L/kg])<sup>49, 51)</sup>、 $C_{dia,i}$ 、 $X_{dia,i}$  および  $V_{dia,tot,i}$  は同期間における腹腔コンパートメント内の VCM 濃度、VCM 量および透析液総量を示すが、 $V_{dia,tot,i}$  は期間  $i-1$  における透析廃液量 ( $V_{drain,i-1}$ ) および期間  $i$  における透析液注入量 ( $V_{dia,i}$ )、限外濾過量 ( $V_{fil,i}$ ) を用いて式 2-3 により表現される。

$$V_{dia,tot,i} = V_{dia,tot,i-1} - V_{drain,i-1} + V_{dia,i} + V_{fil,i} \tag{式 2-3}$$

ここで、 $V_{fil,i}$  は文献上の一般的な値として  $V_{dia,i}$  の 10% 相当と仮定した<sup>14)</sup>。また、 $V_{dia,tot,0}$  については一般的な成人の腹水液量である 0.05 [L]、 $V_{drain,0}$  については 0 [L] とした。

一方、 $PS_{VCM}$  については、VCM 投与開始前 6 ヶ月以内に行われた腹膜平衡化試験

(Peritoneal Equilibration Test: PET)の結果より算出した。PET とは、PD 導入患者個々の腹膜機能を定量的に評価する目的で定期的に行われる検査であり、一般的には透析液 2 L を腹腔内に注入後 0 hr、2 hr、4 hr における透析液中クレアチニン濃度(それぞれ  $D_{cr,0hr}$ 、 $D_{cr,2hr}$  および  $D_{cr,4hr}$ )と 0 hr における血清中クレアチニン濃度( $S_{cr,0hr}$ )が測定される。ここで、1 回の透析液注入による  $S_{cr}$  の低下が小さいと仮定すれば、以下の式が成立する(式 2-4)。

$$\frac{D_{cr,4hr}-D_{cr,0hr}}{S_{cr,0hr}} = 1 - e^{(-\frac{PS_{cr} \times 4}{2})} \quad \text{式 2-4}$$

ここで、 $PS_{cr}$  は腹膜のクレアチニン透過クリアランス[L/hr]を示す。

各患者の PET 試験結果より式 2-4 を用いて  $PS_{cr}$  を算出し、 $PS_{VCM}$  は  $PS_{cr}$  と等しいと仮定した。また、期間 i における限外濾過による VCM の除去速度( $v_{fil,i}$ )は、期間 i における限外濾過量( $V_{fil,i}$ )が貯留時間( $T_i$ )をかけて等速で腹腔内に移行すると過程することで式 2-5 により算出した。

$$v_{fil,i} = f_{U,VCM} \times C_{sys,i} \times \frac{V_{fil,i}}{T_i} = f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{X_{sys}} \times \frac{V_{fil,i}}{T_i} \quad \text{式 2-5}$$

さらに、患者の残存腎機能による VCM の除去速度( $v_{renal}$ )は、VCM が腎において分泌も再吸収も受けないことから、各患者の残存クレアチニンクリアランス(residual creatinine clearance:  $rCL_{cr}$ )と血清中非結合型 VCM 濃度の積として式 2-6 により表される。

$$v_{renal} = rCL_{cr} \times f_{U,VCM} \times C_{sys,i} = rCL_{cr} \times f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} \quad \text{式 2-6}$$

なお、各患者の  $rCL_{cr}$  は PD 開始時の  $CL_{cr}$  から、PD 導入患者における  $CL_{cr}$  の半減期の報告値 (23.9 [month])<sup>15)</sup> を基に式 2-7 により算出した。

$$rCL_{cr} = CL_{cr,prePD} \times e^{-0.029 \times T_{PD}} \quad \text{式 2-7}$$

ここで、 $CL_{cr,prePD}$  は PD 開始時の  $CL_{cr}$  を、 $T_{PD}$  は PD 開始から VCM 投与開始までの経過時間[month]を示す。

以上の式 2-1、2-5、2-6 から、期間  $i$  における全身および腹腔コンパートメントの物質収支式は式 2-8、2-9 により表現することができる。

$$\begin{aligned} \frac{dX_{sys,i}}{dt} &= -(v_{dia,i} + v_{fil,i} + v_{renal}) \\ &= -PS_{VCM} \times \left( f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} - \frac{X_{dia,i}}{V_{dia,tot,i}} \right) - f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} \left( \frac{V_{fil,i}}{T_i} + rCL_{cr} \right) \end{aligned} \quad \text{式 2-8}$$

$$\begin{aligned} \frac{dX_{dia,i}}{dt} &= v_{dia,i} + v_{fil,i} \\ &= PS_{VCM} \times \left( f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} - \frac{X_{dia,i}}{V_{dia,tot,i}} \right) + f_{U,VCM} \times \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} \times \frac{V_{fil,i}}{T_i} \end{aligned} \quad \text{式 2-9}$$

これを、ラプラス変換法により解くことでモデル式 2-10、2-11 を得た。

$$C_{sys,i} = \frac{X_{sys,i}}{V_{sys}} = D_i \times e^{\alpha_i \times t} + E_i \times e^{\beta_i \times t} \quad \text{式 2-10}$$

$$C_{dia,i} = \frac{X_{dia,i}}{V_{dia,tot,i}} = D'_i \times e^{\alpha_i \times t} + E'_i \times e^{\beta_i \times t} \quad \text{式 2-11}$$

ただし、 $D_i$ 、 $E_i$ 、 $D'_i$ 、 $E'_i$  は以下の通りである。

$$D_i = \frac{X_{sys,i-1,end} \times \alpha_i + K_i \times (X_{sys,i-1,end} + X_{dia,i-1,end})}{V_{sys} \times (\alpha_i - \beta_i)} \quad \text{式 2-12}$$

$$E_i = \frac{X_{sys,i-1,end} \times \beta_i + K_i \times (X_{sys,i-1,end} + X_{dia,i-1,end})}{V_{sys} \times (\beta_i - \alpha_i)} \quad \text{式 2-13}$$

$$D'_i = \frac{X_{dia,i-1,end} \times (\alpha_i + \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}} + L_i) + L_i \times X_{sys,i-1,0}}{V_{dia,tot,i} \times (\alpha_i - \beta_i)} \quad \text{式 2-14}$$

$$E'_i = \frac{X_{dia,i-1,end} \times (\beta_i + \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}} + L_i) + L_i \times X_{sys,i-1,0}}{V_{dia,tot,i} \times (\beta_i - \alpha_i)} \quad \text{式 2-15}$$

なお、 $K_i$ 、 $L_i$ 、 $\alpha_i$ 、 $\beta_i$  は以下の式により算出される。

$$K_i = \frac{PS_{VCM}}{V_{dia,tot,i}} \quad \text{式 2-16}$$

$$L_i = \frac{V_{fil,i}}{V_{sys} \times T_i} + \frac{f_{U,VCM} \times PS_{VCM}}{V_{sys}} \quad \text{式 2-17}$$

$$\alpha_i = \frac{-\left(K_i + \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}} + L_i\right) - \sqrt{\left(K_i + \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}} + L_i\right)^2 - 4 \times K_i \times \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}}}}{2} \quad \text{式 2-18}$$

$$\beta_i = \frac{-\left(K_i + \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}} + L_i\right) + \sqrt{\left(K_i + \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}} + L_i\right)^2 - 4 \times K_i \times \frac{f_{U,VCM} \times rCL_{cr}}{V_{sys}}}}{2} \quad \text{式 2-19}$$

ここで、 $X_{sys,i,0}$  および  $X_{dia,i,0}$  は期間  $i$  の開始時点における全身および腹腔コンパートメントの VCM 量、 $X_{sys,i-1,end}$  および  $X_{dia,i-1,end}$  は期間  $i-1$  の終了時点における全身および腹腔コンパートメントの VCM 量を示し、以下の関係式が成立する。

$$X_{sys,i,0} = X_{sys,i-1,end} + Dose_{sys,i} \quad [X_{sys,0,end} = 0] \quad \text{式 2-20}$$

$$X_{dia,i,0} = X_{dia,i-1,end} \times \left(1 - \frac{V_{drain,i-1}}{V_{dia,i-1,tot}}\right) \quad [X_{dia,0,end} = 0] \quad \text{式 2-21}$$

ただし、 $Dose_{sys,i}$  は期間  $i$  における VCM の投与量を示す。

### 3. PD モデルによる VCM の薬物動態解析の予測精度の検証

解析対象となった PD 導入患者の  $PS_{VCM}$  を初期値に固定して、 $rCL_{cr}$  のみを可変パラメーターとして PD モデルを用いて初回血清中 VCM 濃度測定値を基に非線形最小二乗法による最適化を行い、以降の血清中 VCM 濃度の予測精度を検証した。なお、

上述の薬物動態解析には全て速度論解析ソフトウェア Napp ver 2.30 を用いた。

#### 4. PD モデルに基づく $CL_{VCM}$ の予測値と実測値の比較

解析対象となった PD 導入患者における  $CL_{VCM}$  実測値 ( $CL_{PD,VCM,Obs}$ ) は、各患者の最終測定点を基にベイズ推定法を用いて算出した。なお、解析ソフトウェアとしては VCM-TDMEX ver2.0 (塩野義製薬、大阪) を用いた。一方で、 $CL_{VCM}$  予測値 ( $CL_{PD,VCM,Pre}$ ) については式 2-1、2-5 および 2-6 に基づき、以下のように算出した。

$$CL_{PD,VCM,Pre} = f_{U,VCM} \times \left( \frac{V_{dia,day} \times R_{D/P} + V_{fil,day}}{24} + rCL_{cr} \right) \quad \text{式 2-22}$$

ここで、 $V_{dia,day}$  および  $V_{fil,day}$  はそれぞれ 1 日当たりの透析液注入量 [L] および限外濾過量 [L] であり、 $V_{fil,day}$  は  $V_{dia,day}$  の 10% とした<sup>14)</sup>。また、 $R_{D/P}$  は透析液中 VCM 濃度と血清中非結合型 VCM 濃度の比率であり、式 2-4 に示した PET の計算式を基に以下の式 2-23 により算出した。

$$R_{D/P} = 1 - e^{\frac{-PS_{VCM} \times T_{day}}{V_{dia,day}}} \quad \text{式 2-23}$$

ここで、 $T_{day}$  は 1 日当たりの透析液貯留時間 [hr] である。

#### 5. PD 実施条件に基づいた PD 導入患者に対する VCM の投与量一覧の構築

式 2-22 により算出した  $CL_{PD,VCM,Pre}$  を基に、PD 実施条件 ( $V_{dia,day}$ ) に応じた VCM の推奨投与量一覧表を構築した。一覧表構築にあたっては VCM の  $C_{trough}$  目標値を 10

～20 mg/L に設定し<sup>28)</sup>、また実臨床における実用性を考慮して VCM の 1 回投与量を 1 g に固定して投与間隔を調整することで目標値とする  $C_{\text{trough}}$  を達成する推奨投与量を算出した。なお、式 2-22 において  $V_{\text{dia,day}}$  以外のパラメーター（体重、 $rCL_{\text{cr}}$ 、 $T_{\text{dia,day}}/V_{\text{dia,day}}$ 、 $PS_{\text{VCM}}$  および  $f_{\text{U,VCM}}$ ）については表 2-2 に示す本章における対象患者の平均値を用いた。

## 6. 統計解析方法

第 1 章と同様に、予測値の誤差の評価指標としては RMSPE (式 1-15) を、偏りの指標としては MPE (式 1-16) を用いた。

## 【結果】

### 1. 解析対象患者

調査期間内において組み入れ基準を満たした PD 導入患者は 11 名であった。また、11 名のうち、PD モデルを用いたフィッティングの対象とした患者、すなわち 2 回以上の VCM のトラフ濃度測定を実施された患者は 5 名であった(表 2-2)。

### 2. PD モデルによる VCM の薬物動態解析の予測

図 2-4A には典型症例における初回測定値を用いて最適化を行った結果を、図 2-4B には対象となった全 5 症例の集計結果を示す。PD モデルを用いて  $rCL_{cr}$  を最適化することで、血清中 VCM の 85.7%(18 ポイント中 21 ポイント)を予測値の 0.67~1.5 倍の範囲内で予測することが可能であった。また、実測値および予測値から算出した MPE は -18.2%(95%CI: -33.9~-2.58%)、RMSPE は 24.8%(95%CI: 10.2~39.4%)であり、予測値が実測値を過小評価する傾向が認められた。

### 3. PD モデルに基づく $CL_{VCM}$ の予測値と実測値の比較

図 2-5 には、方法 4 において述べた手法で算出した  $CL_{PD,VCM,Pre}$  と  $CL_{PD,VCM,Obs}$  の関係を示すが、算出された MPE は 12.0%(95%CI: -22.3~46.3%)、RMSPE は 50.2%(95%CI: 12.0~88.3%)であり、予測値の 0.67~1.5 倍の範囲で 11 名中 5 名、0.5~2.0

倍の範囲で 11 名全てを予測可能であった。

この結果は、PD 実施条件と  $rCL_{cr}$  等の患者情報から PD 患者における VCM の最適投与量が予測可能であることを示唆していると考えられたため、式 2-22 により算出した  $CL_{PD,VCM,Pre}$  を用いて、 $C_{trough}$  目標値を 10~20 mg/L とした場合の PD 導入患者に対する VCM の最適投与量一覧の構築を行った。

#### 4. PD 実施条件に基づいた PD 導入患者に対する VCM の投与量一覧の構築

表 2-3 には、式 2-22 により算出した  $CL_{PD,VCM,Pre}$  を基に算出した PD 導入患者に対する VCM の推奨投与量一覧を示す。なお、式 2-22 における  $V_{dia,day}$  以外のパラメータに関しては、本章において解析対象とした患者 11 名の平均値、すなわち体重は 60 kg、 $rCL_{cr}$  は 4 mL/min (=0.24 L/hr)、 $T_{dia,day}/V_{dia,day}$  は 2 hr/L、 $PS_{VCM}$  は 0.38 L/hr、 $f_{U,VCM}$  は 0.72 を用いた(表 2-2)。各種文献に示された一般的なガイドラインに示された投与量(表 2-1)は表 2-3 において設定した  $V_{dia,day}$  の全範囲(4~12 L)を包括的に記載した投与量にほぼ相当することが示された。



## 【考察】

PD 関連腹膜炎は PD 導入患者において高頻度に発症する合併症であり<sup>14)</sup>、その治療に VCM の投与が必要となるケースも少なくないが、VCM は腎毒性を有する抗菌薬であるため、PD 導入患者の残存腎機能を保護しつつ十分な治療効果を得るために厳密な血中濃度コントロールが必要となる。しかしながら、PD 実施条件と  $CL_{VCM}$  の定量的な関連性については、適切な薬物動態モデルが構築されていないため、ほとんど検討が進んでいないのが現状である。そこで、本章では患者個々の PD 実施条件を忠実に反映可能な VCM の薬物動態モデル (PD モデル) を構築し、実際に PD 導入中に VCM 投与を受けた患者の薬物動態解析を行うことでその有用性を検証すると共に、PD モデルによる解析結果に基づいた PD 導入患者に対する論理的な VCM 投与量一覧の構築を試みた。

最初の検討として、PD 導入中に VCM の投与を受け、2 回以上の血清中 VCM 濃度測定を実施した患者 5 名を対象に、PD モデルを用いて初回測定値を基に最適化を行い、2 点目以降の血清中 VCM 濃度の予測を行ったところ、図 2-4 に示すように良好な予測が可能であったが、MPE は -18.2% (95%CI: -33.9 ~ -2.58%) と過小評価する、つまり  $CL_{VCM}$  を過大評価する傾向が認められた。この原因としては初回測定点以降に  $rCL_{cr}$  が低下した可能性、または  $PS_{VCM}$  が低下した可能性が考えられる。まず、 $rCL_{cr}$  の低下の可能性については、PD 導入患者における  $rCL_{cr}$  の低下の半減期が 23.9

monthと報告されている<sup>15)</sup>一方で、 $CL_{VCM}$ の低下は数週間オーダーで認められていることから自然経過による  $rCL_{cr}$  の変化のみで説明することは難しい。しかし、PD 関連腹膜炎治療中に VCM による薬剤性腎障害が併発したと考えれば、比較的急速に  $CL_{VCM}$  が低下していることを説明することは可能である。ただ、VCM による薬剤性腎障害の発症頻度はトラフ濃度が 20 mg/L 以上と高値に保たれた場合においても 20% 程度と報告されていることから<sup>38)</sup>、全ての患者で薬剤性腎障害が生じているとも考えにくい。一方で、腹膜炎発症時には腹膜透過性が上昇し、腹腔内への物質や白血球の移行が促進する。そのため、VCM の投与により腹膜炎が徐々に改善し、初回測定時点では亢進していた腹膜透過性が経時的に低下するため  $PS_{VCM}$  が低下傾向となることは十分に考えられ、本検討で認められた血清中 VCM 濃度の過小評価傾向を説明可能と考えられる。いずれにせよ、経時的な  $CL_{VCM}$  の低下が観察されることから、VCM を PD 導入患者に対して長期間にわたり投与する場合には、定期的に血清中 VCM 濃度を確認し、フィッティングを更新することが望ましいと考えられた。

本章において構築した PD モデルでは、腹腔内分布容積を透析液注入量および排出量に基づき精密に定義しているため、血清中 VCM 濃度のみならず腹腔内 VCM 濃度も同時にシミュレーション可能であることが特徴として挙げられる。このようなシミュレーションは、Montañés Pauls 等が報告した<sup>48)</sup>一定の実施条件で CAPD を導入されている患者のみを対象とした 2 compartment model による解析では困難であり、本章に

において構築した PD モデルの重要なメリットであると考えられる。PD モデルでは、 $PS_{VCM}$  と  $PS_{cr}$  が等しいと仮定して解析を行っているため、透析液排出直前の腹膜液内 VCM 濃度/血清中非結合型 VCM 濃度比は式 2-4 に基づけば各期間における透析液貯留量 ( $V_{dia,tot,i}$ ) と貯留時間 ( $T_i$ ) に依存する。本章における  $PS_{cr}$  の平均値 (0.382 [L/hr]) および一般的な CAPD における  $V_{dia,tot,i}$ 、 $T_i$  (それぞれ 2.5 [L]、6 [hr]) を用いると、透析液排出直前の腹膜液内 VCM 濃度/血清中非結合型 VCM 濃度比は式 2-4 により約 0.60 と算出され、 $f_{U,VCM}$  (約 0.7) を考慮すると腹膜液内 VCM 濃度/血清中 VCM 濃度比は約 0.42 となる。本章における解析対象患者の腹膜液中 VCM 濃度は測定されておらず実測値と比較することはできなかったが、この値は文献報告値 (約 0.41)<sup>52)</sup> とほぼ一致していることから、 $PS_{VCM}$  と  $PS_{cr}$  が等しいとした仮説は妥当であると考えられた。

なお、腹膜透過クリアランス (PS) は薬物毎に異なる値を取りうるが、PD モデルを用いることにより PD 実施条件と血清中および透析液中薬物濃度が与えられれば各薬物の PS を算出することは可能である。将来的に薬物の PS に関するデータが集積され、PS と薬物の物理化学的性質との関連性が明らかすることができれば、新たに開発される薬物の PS を推定することが可能となり、PD 導入時の投与量設計において極めて重要な情報となると期待される。今後の重要な検討課題であると考えられる。

続いて、PD モデルから式 2-22 により導出される  $CL_{PD,VCM,Pre}$  と実測値 ( $CL_{PD,VCM,Obs}$ ) の比較を行ったところ、図 2-5 に示すように 2 倍以内の誤差で対象患者 11 名の

$CL_{PD,VCM,Obs}$  を予測可能であった。この結果は、各患者の PD 実施条件から最適投与量を予測することが可能であることを示唆していると考えられたため、PD 実施条件に応じた VCM の最適投与量一覧表を構築した(表 2-3)。表 2-3 は一般的なガイドラインで推奨される投与量(表 2-1)を比較すると、表 2-1 で大きな幅を持って示されている投与間隔が、PD 実施条件に応じて明確に区分できていることがわかる。これは、PD 導入患者に対する初期投与量設計のみならず、投与開始後の TDM の実施タイミングを設定する上でも有用な情報になると考えられる。なお、国際腹膜透析学会ガイドライン<sup>47)</sup>および抗菌薬 TDM ガイドライン<sup>46)</sup>で推奨されている 30 mg/kg という 1 回投与量は体重 60 kg を仮定すれば約 2 g であり、表 2-3 に示された 1 回投与量のほぼ倍量となる。そのため、30 mg/kg を 5～7 日毎に投与という一般的なガイドラインにおける最大投与量は、 $V_{dia,day}$  が大きい(10 [L]以上)、あるいは  $rCL_{cr}$  が比較的大きい患者に対してのみ適応すべきと考えられた。

最後に、本章で構築した PD モデルおよび PD 導入患者に対する投与量一覧表の臨床応用の具体的方法について考察を加える。一般に、VCM の適応となる PD 関連腹膜炎は重症であり、長期の入院加療が必要となる。また、PD モデルによる予測は VCM による治療に伴い、 $CL_{VCM}$  を過大評価する報告に誤差を生じる(図 2-4)ことを考慮すれば、まず表 2-3 に従って VCM の初回投与および 2 回目の投与を行い、3 回目投与直前に血清中 VCM 濃度を測定し、必要に応じて投与量調整を行う。その後は 1

～2 週間に 1 回程度の血清中 VCM 濃度測定を行い、PD モデルを用いて体内動態解析を行い、VCM による治療に伴う  $CL_{VCM}$  の変化を補正することが有用であると考えられた。ただし、本章の結果はレトロスペクティブな観察研究に基づいたものであり、臨床的有用性については今後検証が必要である。現在、臨床現場において PD モデルの応用と評価を進めている。

【図表】

表 2-1. 代表的なガイドラインで推奨される PD 導入患者に対する VCM の投与量

ガイドライン	PD の実施モード	
	CAPD	APD
Sanford Guide 2013	1g を 4～7 日毎に静脈内投与	記載無し
国際腹膜透析学会ガイドライン(2010 年版)	15～30mg/kg を 5～7 日毎に腹腔内投与	長時間貯留時に初回 30mg/kg 以降 3～5 日毎に 15mg/kg を腹腔内投与
抗菌薬 TDM ガイドライン(2012 年版)	15～30mg/kg を 5～7 日毎に腹腔内投与	記載無し

表 2-2. 対象患者の背景情報

患者情報	フィッティングの対象患者 (n=5)	全患者 (n=11)
男性 / 女性	5 / 0	9 / 2
年齢 [years]	$59.3 \pm 5.76$	$60.6 \pm 11.7$
体重 [kg]	$60.4 \pm 13.1$	$60.6 \pm 11.7$
PD 導入期間 [month]	$19.4 \pm 19.9$	$33.2 \pm 23.7$
rCL <sub>cr</sub> 初期値 [mL/min]	$5.19 \pm 1.78$	$4.06 \pm 2.05$
PS <sub>VCM</sub> [L/hr]	$0.355 \pm 0.062$	$0.382 \pm 0.102$
f <sub>U,VCM</sub>	$0.71 \pm 0.03$	$0.72 \pm 0.03$
T <sub>dia,day</sub> /V <sub>dia,day</sub> [hr/L]	$1.50 \pm 0.75$	$2.08 \pm 1.90$

男女比を除き、数値は全て平均±SDを示した。

表 2-3. PD 実施条件を考慮した VCM の最適投与量一覧

	PD 実施条件 ( $V_{\text{dia,day}}$ [L])				
	4	6	8	10	12
VCM 投与量 (静注/腹腔内) <sup>a</sup>	1g を 7 日毎に投与	1g を 6 日毎に投与	1g を 5 日毎に投与	1g を 4 日毎に投与	1g を 4 日毎に投与
推定 $C_{\text{trough}}$ [mg/L]	14.0	14.2	15.6	18.5	15.9

投与初日は PD 実施条件によらず 1 g を投与し、2 日目以降より表に示した維持投与量を投与する。

<sup>a</sup>: 投与ルートは静脈内投与、腹腔内投与いずれでも同様の血清中 VCM 濃度推移を達成可能である。



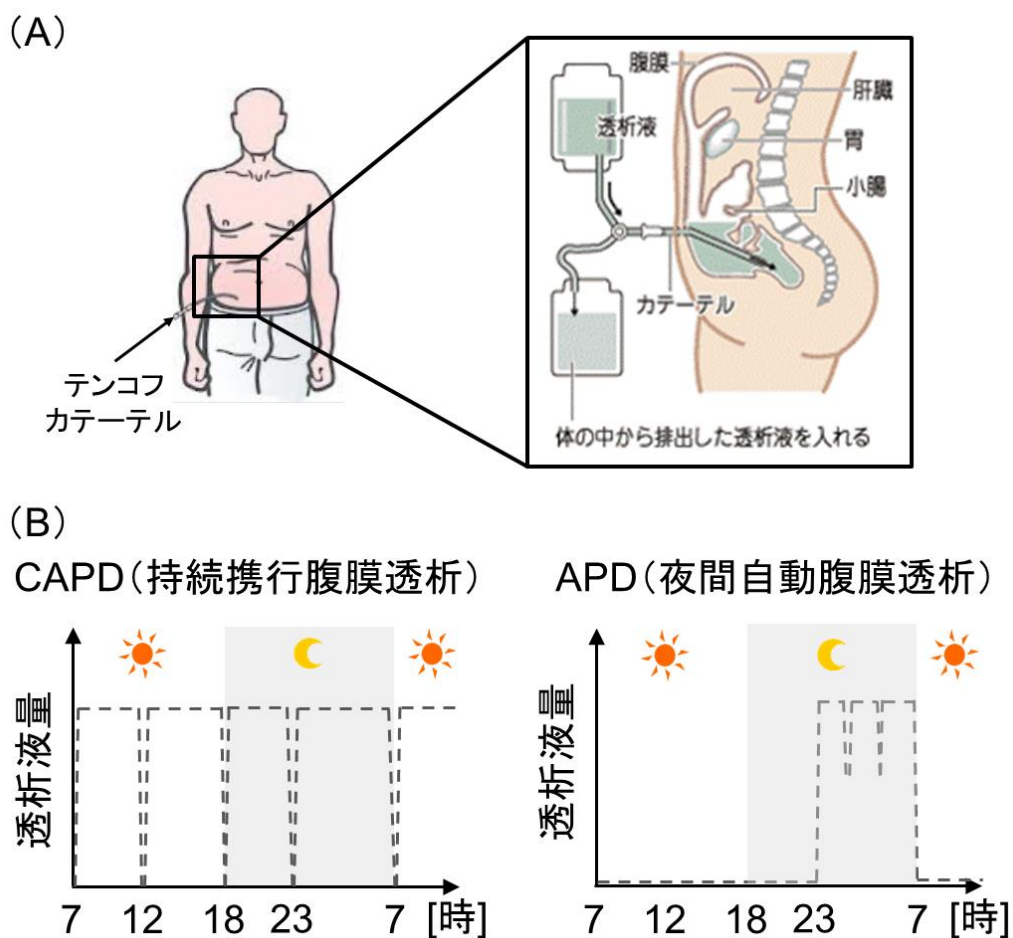


図 2-1. 腹膜透析の導入方法および代表的な実施モード

(A) PD では腹部よりテンコフカテーテルと呼ばれるカテーテルを腹腔内に挿入し (左)、テンコフカテーテルを介して腹腔内に透析液の貯留・排出を繰り返すことで老廃物を除去する。(B) PD では患者の残存腎機能がライフスタイルに合わせて様々な実施方法が可能であり、CAPD や APD などが一般的に利用されている。

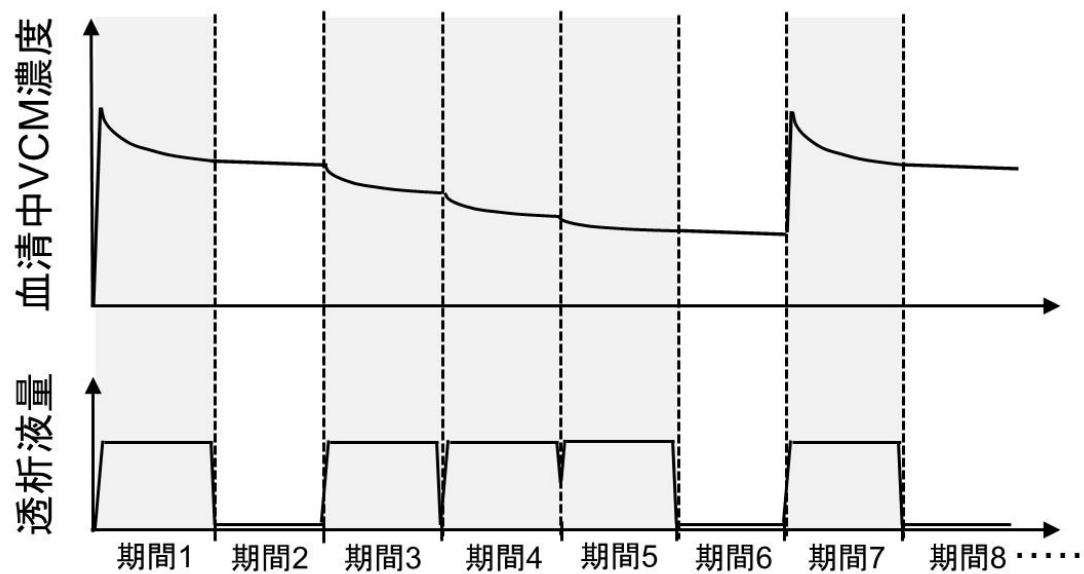


図 2-2. 腹膜透析モデル (PD モデル) の概略

本章において構築した PD モデルの概略を模式図で示す。解析期間を透析液の注入・排出を基準に分割し、各期間における VCM の速度式を定義して連結することで、PD 実施条件を定量的に組み入れた解析が可能となる。

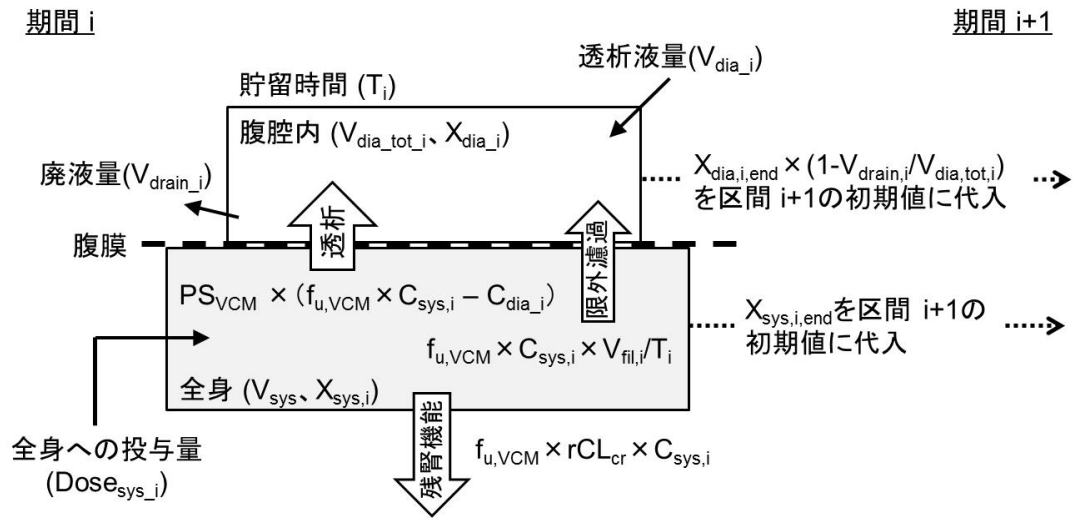
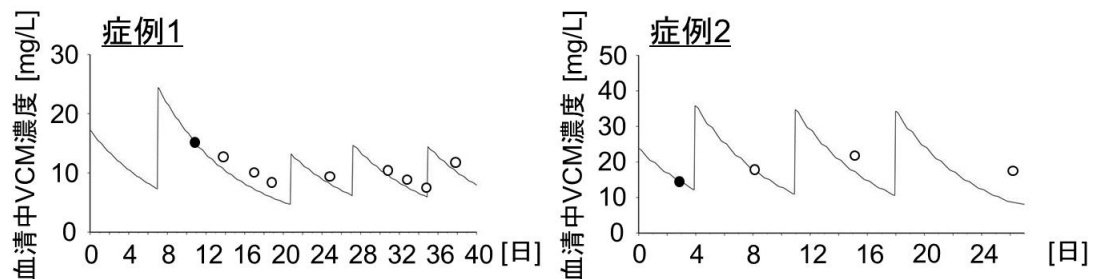


図 2-3. 期間 i における VCM の薬物動態モデル

PD モデルの期間 i における VCM の薬物動態モデルの模式図を示す。各期間における VCM の消失は透析、限外濾過および残腎機能に依存すると仮定して期間毎に速度式を定義し、第 1 章の MCM 同様、直前の期間 (i-1) の終了時点における各 compartment の薬物量を期間 i における初期薬物量として代入する。なお、図中に示した各パラメーターの定義については本文中に記載した。

(A)



(B)

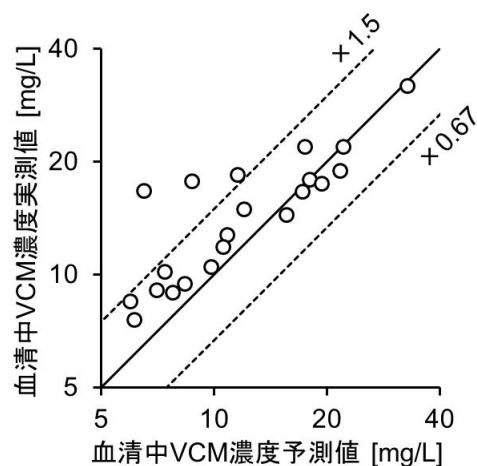


図 2-4. PD モデルによる血清中 VCM 濃度推移の予測精度の評価

方法 3 に従い、解析対象患者 5 名を対象に各患者の初回血清中 VCM 濃度測定値を基に  $rCLcr$  を最適化し、2 回目以降の血清中 VCM 濃度測定値の予測精度の評価を行った。(A) 典型症例における PD モデルによる血清中 VCM 濃度推移フィッティング結果を示す。●はフィッティングに用いた血清中 VCM 濃度測定値を、○フィッティングに用いていない血清中 VCM 濃度測定値を、実線はフィッティングラインを示す。(B) 対象全 5 症例における血清中 VCM 濃度の予測値(横軸)と実測値(縦軸)の関係を示す。○は個々の血清中 VCM 濃度データを、破線は予測値の 0.67 倍および 1.5 倍の誤差を示す。

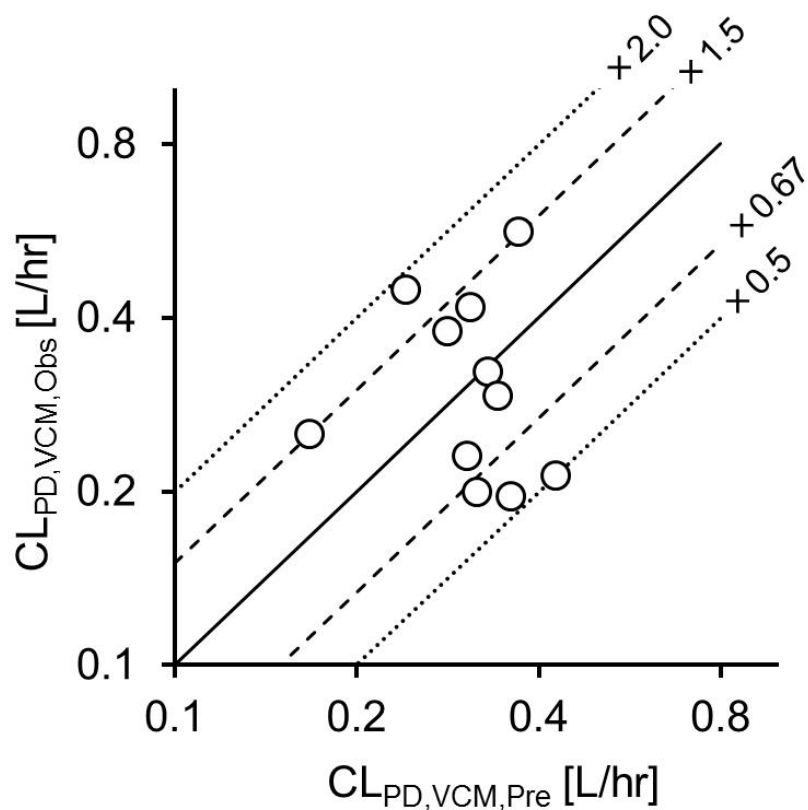


図 2-5. PD モデルに基づく予測  $CL_{VCM}$  と実測  $CL_{VCM}$  の比較

式 2-22 により算出した解析対象患者 11 名の  $CL_{VCM}$  予測値 ( $CL_{PD,VCM,Pre}$ 、横軸) を実測値 ( $CL_{PD,VCM,Obs}$ 、縦軸) と比較した。 $CL_{PD,VCM,Obs}$  については、方法 4 に記載した方法に従って算出した。○は対象患者個々のデータを、破線は予測値の 0.67～1.5 倍、点線は予測値の 0.5～2 倍の誤差を示す。

### 第3章：持続血液透析濾過導入患者におけるアミカシン、バンコマイシン、 テイコプラニンの薬物動態解析と投与量設計への応用

#### 【要旨】

持続血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration: CHDF) は集中治療室 (intensive care unit: ICU) において利用される血液浄化法であるが、CHDF 実施中に治療上必要な薬物までもが体内から除去されることが知られており、特に CHDF による除去を受けやすい腎排泄型の抗菌薬では問題となっている。しかし、患者毎に大きく異なる CHDF 実施条件と抗菌薬のクリアランスとの定量的関係については検討が進んでおらず、CHDF 導入患者に対する抗菌薬の理論的な投与量設計は困難である。そこで、本章では ICU でよく使用されるアミカシン (amikacin: AMK)、バンコマイシン (vancomycin: VCM) およびテイコプラニン (teicoplanin: TEIC) を対象として、CHDF による各抗菌薬のクリアランスを定量的に予測するとともに CHDF 実施条件に応じた最適投与量設計を可能とすることを目的として検討を行った。

まず、5%ヒトアルブミン (human serum albumin: HSA) 溶液を用いた *in vitro* CHDF 灌流実験を行ったところ、AMK、VCM および TEIC のクリアランスは各薬物の 5%HSA 溶液中非結合型分率 ( $f_{u,HSA}$ ) と CHDF の廃液流量 ( $Q_{outflow}$ ) の積と一致し、透析膜への吸着は無視できることが明らかとなった。次に、ICU に入室し、AMK、VCM あるいは TEIC を投与された患者 16 名の実測クリアランス ( $CL_{CHDF,vivo,Obs}$ ) は、各患者の残存

クレアチニンクリアランス (residual creatinine clearance:  $rCL_{cr}$ ) および  $Q_{outflow}$  の和と血清中アルブミン濃度 (serum albumin: ALB) で補正した血漿中非結合型分率 ( $f_{U,cor}$ ) との積で算出される予測クリアランス ( $CL_{CHDF,vivo,Pre}$ ) から精度よく予測可能であった ( $r^2 = 0.87$ ,  $P < 0.01$ )。さらに、各患者の  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  を用いてシミュレーションした血清中濃度予測値と実測値は良好に一致し、全濃度データの 68% を予測値の 0.67~1.5 倍、92% を 0.5~2.0 倍の範囲内で予測可能であった。

さらに、CHDF 実施条件に応じた AMK、VCM および TEIC の投与量一覧表を構築したところ、CHDF 実施条件によっては一般的なガイドラインに記載された推奨投与量では目標濃度を達成できない可能性が示唆された。また、構築した投与量一覧表に従って、実際に当院 ICU において CHDF 導入中に AMK の投与が必要となった患者の初回投与量設計を行ったところ、血清中濃度予測値と実測値はほぼ一致し、構築した一覧表の臨床的有用性が確認された。

これらの結果から、CHDF 導入患者における AMK、VCM および TEIC のクリアランスは CHDF 実施条件および患者の背景情報から予測可能であり、本章で構築した CHDF 導入患者に対する投与量一覧表は実臨床における投与量設計においても有用であると考えられた。

## 【諸言】

CHDF は、80～100 mL/min 程度の緩やかな体外循環量で持続的に実施する RRT であり、患者の循環動態に与える影響が通常の HD と比較して小さいことが特徴として挙げられる。そのため、主に循環動態が不安定な患者が多い集中治療室 ICU において AKI を含めた多臓器不全や敗血症の治療に用いられており、施行頻度は ICU 入室患者の約 4% と報告されている<sup>9, 53)</sup>。一般的な CHDF では図 3-1 に示すように 4 種のポンプにより透析液流量 ( $Q_D$ )、限外濾過量 ( $Q_F$ )、廃液量 ( $Q_{\text{outflow}} = Q_D + Q_F$ ) および流入血流量 ( $Q_B$ ) を任意に設定することが可能であるため、実施条件は患者の状態により大きく異なっている<sup>16)</sup>。

CHDF の主たる目的は尿毒性物質やサイトカインなどの除去であるが、治療上必要な薬物も CHDF により除去され、十分な効果が得られない場合があることも報告されている<sup>54-56)</sup>。特に ICU において使用される抗菌薬の多くは水溶性の高い腎排泄型薬物であることから CHDF により除去されやすいことが知られているが<sup>54, 55)</sup>、敗血症や肺炎などの生命を脅かす感染症を患った重症患者において、抗菌薬の血中濃度が維持できないことは、患者本人の治療失敗のみならず薬剤耐性菌の水平感染にも繋がり得る。そのため、CHDF 導入患者に対して抗菌薬を投与する際には CHDF による除去を十分に考慮した投与量設計が必要であり、通常は Sanford Guide 2013 等の文献<sup>23, 24)</sup>を参照して投与量が設定される。しかし、これらのガイドラインや文献で推奨されている



投与量は実施条件の個人差や国際間差が全く考慮されておらず、実際の CHDF 導入患者において抗菌薬の血中濃度をコントロールすることは困難であるのが現状となっている<sup>25)</sup>。このような背景から、CHDF 実施条件の個人差、国際間差を定量的考慮した抗菌薬の投与量設計を可能とすることは極めて重要な臨床的課題と考えられる。

CHDF 導入患者における抗菌薬の薬物動態変化は、多くの臨床家の注目を集めており文献報告も非常に多いが、そのほとんどが特定の CHDF 実施条件に限定した解析、あるいは患者個々の CHDF 実施条件を無視した解析となっており、CHDF 実施条件と抗菌薬のクリアランスの定量的関連性については十分に検討が行われていない<sup>57)</sup>、<sup>58)</sup>。また、一部  $Q_D$  や  $Q_F$  から抗菌薬のクリアランスを予測しようとした試みもあるが<sup>59)</sup>、文献データに示された平均値を用いた解析に留まり、患者個別の CHDF 実施条件と抗菌薬のクリアランスとの関連性を解析したものではないため、個別化投与量設計に直接適応することは困難であるのが現状である。

そこで、本章では ICU において頻用される抗菌薬の中でも日常的に TDM が行われており、特に厳密な血中濃度コントロールが必要とされるアミカシン (Amikacin: AMK)、VCM、テイコプラニン (Teicoplanin: TEIC) を対象薬剤として検討を行った (表 3-1)。まず CHDF による抗菌薬のクリアランスを *in vitro* 実験により正確に算出した。続いて当院 ICU に入室し、CHDF を導入された患者個々の AMK、VCM、TEIC の血清中濃度測定値を、特に患者個別の CHDF 実施条件との関連性に着目して薬物動態

学的に解析した。さらに、これらの結果を統合し、CHDF 導入条件に応じた AMK、VCM、TEIC の投与量一覧表を作成し、実際に CHDF 導入中に抗菌薬投与が必要となった患者に対する初回投与量設計への応用を試みた。以下に本章における検討内容について詳述する。

## 【方法】

### 1. *In vitro* 実験系を用いた CHDF クリアランスの測定

#### A) CHDF クリアランスの理論式の導出

CHDFでは、図3-2に示すように、透析膜を介した透析と限外濾過により物質除去を行っている。 $Q_B$ 、 $Q_D$ 、 $Q_F$  はローラーポンプにより任意に設定可能であるが、CHDF では  $Q_D$  とは 0～20 mL/min 程度、 $Q_F$  は 0～30 mL/min 程度と  $Q_B$  (80～100 mL/min) に対して十分小さく設定されることから、遊離型薬物は透析液と血漿の間で完全平衡に達すると考えられる。そのため、透析によるクリアランス( $CL_D$ )は、式3-1により記述することが可能である。

$$CL_D = \frac{Q_D \times C_D}{C_P} = Q_D \times \frac{f_U \times C_P}{C_P} = f_U \times Q_D \quad \text{式 3-1}$$

ただし、 $C_D$  は透析液中薬物濃度、 $C_P$  は血漿中薬物濃度、 $f_U$  は血漿中タンパク非結合型分率を示す。

一方で、限外濾過によるクリアランス( $CL_F$ )については、血漿中遊離型薬物濃度と等しい濃度の薬物を含む濾過液が透析排液側に移動する過程と捉えることが可能であり、式3-2により表現することができる。

$$CL_F = \frac{f_U \times C_P \times Q_F}{C_P} = f_U \times Q_F \quad \text{式 3-2}$$

従って、CHDF による薬物クリアランス( $CL_{CHDF}$ )は  $CL_D$  と  $CL_F$  の合計として式3-3により記述可能であると考えられる。

$$CL_{CHDF} = CL_D + CL_F = f_U \times (Q_D + Q_F) \quad \text{式 3-3}$$

そこで、次項に述べる *in vitro* 実験により  $CL_{CHDF}$  が式 3-3 により記述可能であるか否か検証を行った。

## B) *In vitro* 実験系の構成および検体採取法

図 3-3 には、*in vitro* 実験系の概要を示す。CHDF 装置としては持続緩徐式血液浄化装置 ACH-10（旭化成メディカル、東京）、およびポリアクリロニトリル（Polyacrylonitrile: PAN）製のハイパフォーマンス膜（PANFLO-APF-10S、有効膜面積  $1.0\text{m}^2$ 、旭化成メディカル、東京）を用い、透析液および補充液としては重炭酸型補充液（サブラッド B、扶桑薬品工業、大阪）を用いた。透析液流量（ $Q_D$ ）、限外濾過量（ $Q_F$ ）および補充液量（ $Q_S$ ）は我が国における保険上の承認条件を基にいずれも  $6.67\text{mL/min}$  に設定し、補充液は後希釈法により添加した。

5%ヒトアルブミン（Human Serum Albumin: HSA）注射液（アルブミナー5%静注、CSL ベーリング、東京）1 L に対し VCM（塩酸バンコマイシン注、塩野義製薬株式会社、東京）、TEIC（タゴシッド静注用、アステラス株式会社、東京）あるいは AMK（硫酸アミカシン静注用、MSD、東京）のいずれか 1 種類を最終濃度が  $50\text{ mg/L}$  となるように添加した。抗菌薬を添加した 5% HSA 溶液を 2 L の三角フラスコにとり、約  $200\text{ mL}$  の 5% HSA 溶液で平衡化した CHDF 装置に  $80\text{ mL/min}$  の流速で循環させた。なお、薬液を含む 5% HSA 溶液はマグネチックスターラーで攪拌しつつ、湯浴で  $37^\circ\text{C}$  に維持した。

試験薬液の循環開始前、および循環開始後 30、60、90、120、180、240、360min に図 3-3 に示すように透析器入口、出口および透析排液を 0.5 mL ずつ採取した。なお、採取したサンプルは抗菌薬濃度測定まで-20℃で凍結保管した。

### C) 検体中の抗菌薬濃度測定方法

検体中の AMK、VCM および TEIC 濃度はいずれも自動分析装置 TDx/FLx (アボット、IL、米国)を用いて FPIA 法により測定した。測定キットとしては、AMK は TDx-アミカシン「アボット」キット(アボットジャパン、東京)、VCM は TDx-バンコマイシン「アボット」キット(アボットジャパン、東京)、TEIC はタゴシッド TDM キット(株式会社免疫生物研究所、東京)を用いた。また、検出限界は AMK、VCM については 2 mg/L、TEIC については 4 mg/L であった。

### D) 5% HSA 溶液中の各抗菌薬の非結合型分率の測定法

VCM、TEIC および AMK の 5%HSA 溶液中におけるタンパク非結合型分率( $f_{U,HSA}$ )は限外濾過法により測定した<sup>59)</sup>。すなわち、5%HSA 溶液に対して VCM、TEIC および AMK のいずれか 1 種類を 20 mg/L の濃度で添加し、限外濾過デバイス (Microcon YM-30、Millipre 社、米国)を用いて製品に添付のマニュアルに従い限外濾過し、限外濾過前のサンプルおよび限外濾過液中の抗菌薬濃度(それぞれ  $C_{HSA,pre}$ 、および  $C_{HSA,filtrate}$ )を前項と同様に測定した。一方で、限外濾過フィルターへの抗菌薬の吸着を評価するため、同濃度の抗菌薬を含む生理食塩水を、5%HSA 溶液と同様に限外

濾過し、限外濾過前のサンプルおよび限外濾過液中の抗菌薬濃度(それぞれ  $C_{NS,pre}$ 、および  $C_{NS,filtrate}$ )を測定した。 $f_{U,HSA}$  はこれらの測定値から式 3-4 により算出した。

$$f_{U,HSA} = \frac{C_{HSA,filtrate}}{C_{HSA,pre}} \times \frac{C_{NS,pre}}{C_{NS,filtrate}} \quad \text{式 3-4}$$

#### E) *In vitro* 実験系における薬物動態解析方法

透析器出口の薬物濃度( $C_{P,out}$ )を通常の 1 compartment model を用いて解析し、各薬物の *in vitro* 実験系における血中濃度曲線下面積( $AUC_{vitro}$ )を台形法により算出した。各薬物の *in vitro* における CHDF クリアランス( $CL_{CHDF,vitro}$ )は  $AUC_{vitro}$  を用いて式 3-5 により算出した。

$$CL_{CHDF,vitro} = \frac{Dose}{AUC_{vitro}} \quad \text{式 3-5}$$

ただし、Dose は 5%HSA 溶液への薬物添加量、すなわち 50 mg である。

また、透析排液中薬物濃度と血清中薬物濃度の比である篩係数 (Saturation coefficient:  $S_d$ ) は以下の式 3-6 により算出した。

$$S_d = \frac{C_{drain}}{\frac{C_{P,in} + C_{P,out}}{2}} \quad \text{式 3-6}$$

ここで、 $C_{drain}$  および  $C_{P,in}$  はそれぞれ透析排液中薬物濃度および透析器入口の薬物濃度を示す。

さらに、透析膜への薬物吸着を評価するため、薬物の透析排液への総回収量 ( $X_{drain}$ ) を以下の式 3-7 により算出し、添加量 (50 mg) に対する回収率を求めた。

$$X_{drain} = \int_0^{\infty} C_{drain} \times Q_{outflow} dt = Q_{outflow} \times AUC_{drain} \quad \text{式 3-7}$$

ここで、 $AUC_{\text{drain}}$  は透析排液中の各薬物の AUC を示し、透析排液中濃度プロファイルから台形法により算出した。

## 2. CHDF 導入患者を対象とした *in vivo* における CHDF クリアランスの解析

### A) 対象患者

2005 年 1 月～2008 年 12 月の間に当院 ICU に入院し、治療上の必要性から CHDF を導入された患者の中で、以下の組入れ基準を満たす患者を対象とした。

- a) PAN 膜を用いた CHDF を 2 日間以上連続して導入されている。
- b) VCM、TEIC、AMK のうちいずれかの抗菌薬を点滴投与されている。
- c) CHDF 導入期間中に少なくとも 1 点の  $C_{\text{trough}}$  が測定されている。
- d) CHDF 実施条件 ( $Q_B$ 、 $Q_D$ 、 $Q_F$ ) が診療記録から入手可能である。

解析対象患者の診療記録より、性別、年齢 [year]、体重 [kg]、 $S_{\text{cr}}$  [mg/dL]、ALB [mg/dL]、血清中 VCM、AMK、TEIC 濃度測定値 [mg/L]、および各抗菌薬の投与量を抽出した。なお、各抗菌薬の血清中濃度については *in vitro* 実験と同様に FPIA 法により測定した。

本研究は東京大学医学部研究倫理審査委員会の承認のもとに実施されている(研究課題名:「血液浄化療法導入患者における抗生物質の適正使用を目的とした薬物動態に関する研究」、承認番号:2405)。

## B) *In vivo* における CHDF クリアランス実測値の算出方法

対象患者の VCM および TEIC の CHDF クリアランス実測値( $CL_{CHDF,vivo,Obs}$ )は、各患者の最終測定点を基にベイズ推定法を用いて算出した。使用した解析ソフトウェアはそれぞれ VCM-TDMEX ver2.0(塩野義製薬、大阪)および Tagocid TDM software ver1.1(アステラス製薬、大阪)であり、ベイズ推定に用いた母集団パラメーターは表 3-2 に示す通りである。なお、ベイズ推定の実施にあたり、クレアチニンクリアランスの入力値には最終濃度測定点における  $S_{cr}$  から Cockcroft-Gault の推定式(第 1 章、式 1-1)<sup>40)</sup>により算出した  $eCL_{cr}$  を用いた。

一方で、AMK については信頼性の高い母集団パラメーターが報告されていないことから、急性期患者における AMK の薬物動態パラメーター報告値(表 3-2)を用い、中枢コンパートメントの分布容積( $V_c$ )、 $k_{12}$  および  $k_{21}$  を固定したフィッティングにより算出した。

## C) *In vivo* における CHDF クリアランス予測値の算出方法

対象患者の AMK、VCM および TEIC の CHDF クリアランス予測値( $CL_{CHDF,vivo,Pre}$ )は以下の式 3-8 により算出した。

$$CL_{CHDF,vivo,Pre} = f_{U,cor} \times (Q_{outflow} + rCL_{cr}) \quad \text{式 3-8}$$

なお、式 3-8 において  $f_{U,cor}$  は患者の ALB を基に Scatchard 式(式 3-9)<sup>49)</sup>により補正を行った各薬物の血漿中タンパク非結合型分率である。



$$f_{U,cor} = \frac{1}{1+nK_d \times ALB} \quad \text{式 3-9}$$

ここで、 $n$ はアルブミンの結合サイト数、 $K_d$ はアルブミンと抗菌薬の解離定数[dL/g]を示し、5%アルブミン溶液中の非結合型分率( $f_{U,HSA}$ )の実測値から  $nK_d$  の値は AMK、VCM および TEIC でそれぞれ  $0.073 \pm 0.0067$ 、 $0.115 \pm 0.0071$  および  $0.752 \pm 0.029$  [dL/g]と算出された。

一方で、式 3-8 において  $rCL_{cr}$  [mL/min]は患者の残存腎機能であり、1 日当たりの尿量( $U$ 、[L/24hr])と蓄尿検体中のクレアチニン濃度( $U_{cr}$ 、[mg/dL])および蓄尿当日と翌日の  $S_{cr}$ (それぞれ  $S_{cr(1)}$ および  $S_{cr(2)}$ 、[mg/dL])から式 3-10 により算出した。

$$rCL_{cr} = \frac{U \times U_{cr}}{\frac{(S_{cr(1)} + S_{cr(2)}) \times 24}{2}} \times 1000 \times \frac{1}{24 \times 60} \quad \text{式 3-10}$$

ただし、 $rCL_{cr}$ の実測値が 5 mL/min 未満の場合、あるいは  $U$  や  $U_{cr}$  が測定されていないため、 $rCL_{cr}$  が算出できない場合は、 $rCL_{cr} = 0$  [mL/min]とした。

### 3. CHDF 導入患者における抗菌薬の血清中濃度シミュレーション方法

上述の  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  の妥当性を検証する目的で、各患者における AMK、VCM および TEIC の血清中濃度推移を  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$ 、抗菌薬の投与歴および患者体重を基にシミュレーションし、実測値との比較を行った。

シミュレーションの開始点は CHDF が抗菌薬の投与開始以前に導入されている患者においては抗菌薬の初回投与時、CHDF が抗菌薬の投与開始後に導入されている

場合には CHDF 導入後の最初の血中濃度測定時とした。シミュレーションに用いる薬物動態モデルは 2 compartment model とし、 $V_c$ 、 $k_{12}$  および  $k_{21}$  については表 3-2 に示した文献報告値の平均値を用いた<sup>60-63)</sup>。

#### 4. CHDF 導入患者における AMK、VCM、TEIC の投与量一覧表の構築

上記の検討に基づき、CHDF 導入患者における AMK、VCM、TEIC の投与量一覧表の構築を行った。最適投与量の算出において、AMK、VCM および TEIC の目標濃度は既報の文献<sup>28, 64-68)</sup>を参考に以下のように設定した。なお、A)～C)において、 $C_{peak}$  は最高血中濃度を、MIC は最少発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration) を、 $AUC_{0-24h}$  は 24 時間当たりの AUC を示す。

##### A) AMK

$C_{peak}/MIC = 8$  かつ  $C_{trough} < 5$  mg/L を血清中濃度の達成目標とし、病原菌の MIC は 4 あるいは 8 mg/L に設定した。

##### B) VCM

$AUC_{0-24h}/MIC = 400$  かつ  $C_{trough} = 10\sim 20$  mg/L を血清中濃度の達成目標とし、病原菌の MIC は 1 あるいは 2 mg/L に設定した。

##### C) TEIC

$AUC_{0-24h}/MIC = 345$  かつ  $C_{trough} = 10\sim 60$  mg/L を血清中濃度の達成目標とし、病

原菌の MIC は 2 あるいは 4 mg/L に設定した。

CHDF 条件別に上記の目標濃度を満たす投与量を算出し、 $(Q_{\text{outflow}} + r\text{CL}_{\text{cr}})/\text{体重}$  ごとにまとめた一覧表を構築した。

## 5. 構築した投与量一覧表の実臨床への応用

実臨床において CHDF 導入中に発熱性好中球減少症のため AMK の投与が必要となった患者 (26 歳男性、体重 70 kg) に対して、表 3-5 に示した AMK の投与量一覧表を参照して初回投与量設計を行った。AMK 投与後、通常診療の範囲内で測定された血清中 AMK 濃度測定値を、 $\text{CL}_{\text{CHDF,vivo,Pre}}$  から予測される血清中 AMK 濃度プロフィールと比較した。

## 6. 統計解析方法

第 1 章と同様に、予測値の誤差の評価指標としては RMSPE (式 1-15) を、偏りの指標としては MPE (式 1-16) を用いた。また、予測値と実測値の相関性についてはピアソンの積率相関係数により検定を行った。なお、有意水準は 0.05 とした。

## 【結果】

### 1. *In vitro* 実験系を用いた CHDF クリアランスの測定

AMK、VCM および TEIC の  $C_{P,out}$  の時間推移は一次消失を仮定した 1 compartment model により良好に記述可能であり、*in vitro* の CHDF によるクリアランス ( $CL_{CHDF,vitro}$ ) は実験期間中では一定であることが示唆された。各抗菌薬の *in vitro* における薬物動態パラメーター ( $AUC_{vitro}$ 、 $AUC_{drain}$ 、 $CL_{CHDF,vitro}$ 、 $S_d$ 、 $f_{U,HSA}$  および  $f_{U,HSA} \times Q_{outflow}$ ) を表 3-3 にまとめるが、 $S_d$  と  $f_{U,HSA}$  の間には正の相関が認められた ( $r^2 = 0.92$ 、 $P < 0.05$ )。さらに、 $CL_{CHDF,vitro}$  と  $f_{U,HSA} \times Q_{outflow}$  の間にも正の相関を認め ( $r^2 = 0.92$ 、 $P < 0.05$ )、AMK、VCM および TEIC の  $CL_{CHDF,vitro}$  実測値は  $f_{U,HSA} \times Q_{outflow}$  の 0.5~2 倍の範囲内であった。また、透析液への抗菌薬の回収率は AMK で  $122 \pm 3\%$ 、VCM で  $108 \pm 7\%$ 、TEIC で  $111 \pm 5\%$  と添加量のほぼ全量が透析液中に回収されたことから、透析膜への吸着は無視できると考えられた。

### 2. CHDF 導入患者を対象とした *in vivo* における CHDF クリアランスの解析

#### A) 対象患者

表 3-4 には、本章における組入れ要件を満たした患者 16 名の投与薬剤、性別、年齢、体重、CHDF 実施条件、 $rCL_{cr}$ 、ALB および  $f_{U,cor}$  を示す。16 名のうち 11 名は VCM、3 名は AMK、2 名は TEIC の投与を受けており、16 名全てで CHDF 装置としては

ACH-10(旭化成メディカル、東京)、および PANFLO-APF-10S(旭化成メディカル、東京)が使用され、透析液および補充液としてはサブブラッド B(扶桑薬品工業、大阪)が用いられていた。

### **B) *In vivo* における CHDF クリアランス実測値と予測値の比較**

方法 2-B)に示した方法で算出した対象患者 16 名の  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  を、各患者の最終濃度測定点における CHDF 実施条件、 $rCL_{cr}$  および  $f_U$  を用いて式 3-8 により算出した  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  と比較した。その結果、図 3-4 に示すように  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  は  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  と良好に相関し( $r^2 = 0.87$ 、 $P < 0.01$ )、 $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  は対象患者 16 名中 15 名で  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  の 0.67~1.5 倍の範囲内であった。なお、0.67~1.5 倍の範囲内から外れた患者(図 3-4 中でアスタリスクを付した患者)は VCM の投与を受けていた患者 No. 9 であり、 $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  は  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  の 2.1 倍であった。また、VCM の投与を受けていた患者 11 名の中で  $rCL_{cr}$  が算出可能であった 5 名(患者 No. 1~5、図 3-4 において○で示す)の  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  は、 $rCL_{cr}$  が不明であった 6 名(患者 No. 6~11、図 3-4 において●で示す)と比較してより  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  と近い値であった。

### **3. CHDF 導入患者における抗菌薬の血中濃度シミュレーション結果**

図 3-5A には、式 3-8 により算出した  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  を用いて実施した患者個別のシミュレーション結果の代表例を示す。また、図 3-5B には対象患者 16 名全員から得られ

た全 59 ポイントの濃度測定値と予測値との関係を示すが、全 59 ポイントのうち 40 ポイント(68%)は予測値の 0.67~1.5 倍の範囲内、54 ポイント(92%)は 0.5~2.0 倍の範囲内で予測可能であった。なお、図 3-5B に示すように、VCM を投与された患者で  $rCL_{cr}$  が入手不可能であった患者において、濃度実測値と予測値の乖離が大きい傾向が認められた。

#### 4. CHDF 導入患者における AMK、VCM、TEIC の投与量一覧表の構築と応用

表 3-5~3-7 は、AMK、VCM および TEIC について方法 4-A)~C)に示した目標濃度を達成するための最適投与量を、 $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  を基に様々な CHDF 実施条件に対して算出した一覧表である。AMK については、目標とする PK/PD パラメーターが  $C_{max}/MIC$  であり  $C_{max}$  は体重に大きく依存することから、AMK の 1 回あたりの投与量は CHDF 実施条件によらず一定であるが(10あるいは 20 mg/kg)、投与間隔は CHDF 実施条件に応じて最大 144 hr まで延長する必要がある(表 3-5)。また、VCM については、病原菌の MIC が 1 mg/L であれば 24 hr 間隔での投与が可能であるが、MIC が 2 mg/L に上昇した場合は、 $C_{trough}$  を目標域である 20 mg/L 以下に保つためには投与間隔を最大 120 hr まで延長する必要がある(表 3-6)。それに対し、TEIC では  $C_{trough}$  の治療域が 10~60 mg/L と広いため、投与間隔をすべての条件で 24 hr に固定することが可

能であった(表 3-7)。

一方で、 $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  は式 3-8 に示すように  $f_{U,cor}$  の影響を強く受け、かつ  $f_{U,cor}$  は ALB により変動するが、CHDF を導入されるような重症患者では低アルブミン血症を併発していることも多い。そこで、ALB が正常値 (5 g/dL) の患者および低アルブミン血症により ALB が 2.5 g/dL まで低下した患者における各抗菌薬の  $f_{U,cor}$  を式 3-9 を用いて算出したところ、ALB が 5 g/dL の場合の AMK、VCM および TEIC の  $f_{U,cor}$  はそれぞれ 0.734、0.635、0.210 であったが、ALB が 2.5 g/dL となった場合にはそれぞれ 0.847、0.777、0.347 に上昇した。従って、ALB が 2.5 g/dL の場合、 $f_{U,cor}$  は ALB が 5 g/dL の場合と比較してそれぞれ 1.154、1.224 および 1.652 倍に上昇し、TEIC ではその影響が AMK、VCM と比べて大きいと考えられた。そのため、TEIC については ALB が 2.5 g/dL の場合における推定投与量を併記した(表 3-7)。

## 5. 構築した投与量一覧表の実臨床への応用

投与設計の対象となった CHDF 導入患者はほぼ無尿状態であり、 $rCL_{cr}$  はほぼ 0 mL/min と考えられた。また、本症例では CHDF 装置として ACH-10 (旭化成メディカル、東京)、CHDF 用透析膜として EXCELFLO-AEF-10 (Polysulfone 製、有効膜面積 1.0  $m^2$ 、旭化成メディカル、東京) が使用され、透析液および補充液としてはサブブラッド B (扶桑薬品工業、大阪) が用いられており、 $Q_{outflow}$  は 34.3 mL/kg/hr であった。また、起

因菌の MIC は 4 mg/L と推定された。

そこで、表 3-5 に従い、10 mg/kg (700 mg) を 36 hr 間隔で AMK の投与を開始した。

初回投与開始後 1 hr および 20 hr 後の血清中 AMK 濃度はそれぞれ 32.3 および 5.4 mg/L であり、 $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  から算出される予測値 (それぞれ 30.0 および 5.6 mg/L) とほぼ一致した (図 3-6)。



## 【考察】

本章では、まず CHDF 装置そのものによる AMK、VCM および TEIC のクリアランスを精密に評価するため、各抗菌薬を含む 5%HSA 溶液を CHDF 装置に灌流させる *in vitro* 実験を行った。また、薬物動態学的解析に必要となる  $f_{U,HSA}$  については限外濾過法を用いて実測したが(表 3-3)、本章で算出された TEIC の  $f_{U,HSA}$  (0.210)は過去に報告されている TEIC の  $f_U$  (約 0.1)<sup>60, 69)</sup>よりも大きい値であった。この差が生じた原因については明らかではないが、本章における検討で TEIC は AMK および VCM よりも限外濾過膜に吸着しやすい結果が得られていたことから(それぞれ約 38.3%、0%および 1.1%)、既報の文献において限外濾過膜への吸着の補正が行われていなかった可能性、あるいは文献では患者検体を用いているのに対し、本章では 5% HSA 溶液を用いたことによる実験条件の違いに起因する可能性などが考えられる。ただ、文献に示された TEIC の  $f_U$  は大きくばらついており、本章で算出された値もその範囲内であったため、本章における解析では TEIC の  $f_{U,HSA}$  として 0.210 を使用した。*In vitro* CHDF 灌流実験の結果から、本章において検討対象とした AMK、VCM、TEIC 全てについて  $S_d$  は  $f_{U,HSA}$  とよく相関しており、また  $CL_{CHDF,vitro}$  は  $f_{U,HSA} \times Q_{outflow}$  とよく一致していた。この結果は、少なくとも AMK、VCM、TEIC については CHDF 実施中に血漿と透析液が完全平衡に達しており、また透析膜への薬物吸着も無視できる程度であることを示唆している。そこで、本章では  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  を、透析膜への薬物吸着を無視した予測

式(式 3-8)で算出した。

本章の対象患者 16 名の中で、 $rCL_{cr}$  が入手可能であった 9 名については  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  が  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  の 0.67~1.5 倍の範囲内で予測できており、式 3-8 によるクリアランスの予測が妥当であることが示唆された。一方で、 $rCL_{cr}$  が不明であった 7 名についても  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  の予測精度は概ね良好であったが、1 名の患者(患者 No. 9、表 3-4 参照)において  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  と  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  が大きく乖離していた(2.1 倍、図 3-4)。この原因としては、患者 No. 9 の  $rCL_{cr}$  が比較的大きかった可能性が考えられる。実際に、患者 No. 9 における  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  と  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  の乖離は、患者 No. 9 において  $rCL_{cr}$  が 15 mL/min 程度残存していたと仮定すれば説明可能であるが、表 3-4 に示すようにその程度の  $rCL_{cr}$  は臨床的に十分に有りうる値であると考えられる。さらに、本章で解析した血清中 AMK、VCM および TEIC 濃度実測値の 68%が予測値の 0.67~1.5 倍、92%が 0.5~2.0 倍の範囲内に含まれていたことから(図 3-5B)、本章で用いた式 3-8 による  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  の妥当性は支持されることが考えられる。しかしながら、図 3-5B に示すように  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  に基づく予測では、 $rCL_{cr}$  が不明な患者において血清中抗菌薬濃度を過大評価する傾向にあることに注意は必要である。これは、 $rCL_{cr}$  が不明の患者において  $rCL_{cr}$  を 0 mL/min と仮定することが原因であると考えられるため、式 3-8 により  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  を算出する際には可能な限り  $rCL_{cr}$  を正確に評価することが望ましいと考えられる。

続いて、上述の *in vitro* および *in vivo* の検討結果を基に、CHDF 導入患者における AMK、VCM および TEIC の最適投与量一覧を構築した(表 3-5~3-7)。ここで、最適投与量は  $Q_{outflow}$  に依存して変動するが、近年 Ronco らや Bellomo らが報告した臨床研究<sup>70, 71)</sup>において、CHDF 実施条件( $Q_{outflow}$ /体重)を 40 mL/hr/kg 以上としても患者の予後に有意な改善は認められないことが示されていること、Uchino らの調査において我が国における  $Q_{outflow}$ /体重は 16.0 (12.6~21.7) mL/hr/kg と報告されていることから<sup>16)</sup>、一覧表を構築する際の  $Q_{outflow}$ /BW の範囲は 10~45 mL/hr/kg に設定した。表 3-5~3-7 のように、CHDF 実施条件から理論的に  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  を予測し、各抗菌薬の PK/PD も考慮した投与量一覧表を構築したのは我々が初めてである。

表 3-5 に示すように、AMK では 1 回投与量は CHDF 実施条件に依存せず 10 mg/kg (MIC が 4 mg/L の場合)あるいは 20 mg/kg (MIC が 8 mg/L の場合)となる。これは AMK の目標 PK/PD パラメーターは  $C_{max}/MIC$  であり、 $C_{max}$  は 1 回投与量に強く依存するためである<sup>67)</sup>。対照的に、投与間隔は CHDF 実施条件に依存しているが、ほとんどの条件で  $C_{trough}$  の目標域(5 mg/L 以下)を達成するには投与間隔を 24 hr 以上に設定する必要があり、仮に腎機能正常患者と同じ 24 hr 毎の投与が必要であれば、 $Q_{outflow}/BW$  を 45 mL/hr/kg 以上に設定する必要がある計算となる。実際、CHDF 導入患者に AMK を 25 あるいは 50 mg/kg で連日静脈内投与した場合、 $C_{trough}$  を 5~10 mg/L 程度に低下させるためには、42~50 mL/hr/kg 程度の  $Q_{outflow}/BW$  が必要である

と報告されており<sup>72)</sup>、本章で構築した一覧表と矛盾しない結果となっている。さらに、当院 ICU において CHDF を導入され、AMK の投与が必要となった患者に対する初回投与量設計に表 3-5 を用いたところ、図 3-6 に示すように  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  から予測したシミュレーションラインと患者の血清中 AMK 濃度実測値はほぼ一致しており、実臨床においても本一覧表の有用であることを示唆していると考えられる。なお、興味深いことに本症例では CHDF 膜としてポリスルホン (Polysulfone:PS) 膜が使用されていたが、材質の異なる PAN 膜でのデータに基づいて構築された表 3-5 による精度の高い投与量設計が可能であった。このことは、少なくとも AMK の PS 膜に対する吸着は PAN 膜と同様に無視できる程度であることを示唆している。

表 3-6 には、CHDF 導入患者に対する VCM の最適投与量一覧を示すが、MIC を 1 mg/L、患者体重を 60 kg とすれば、表 3-6 に従った投与計画は 24 hr 毎に 150~720 mg となり、Sanford Guide 2013 における推奨投与量 (CHDF 導入患者では 24~48 hr 毎に 500 mg を投与)<sup>23)</sup>と概ね一致している。しかしながら、MIC が 2 mg/L に上昇した場合には、目標とする  $AUC_{0-24}/MIC (>400)$  および  $C_{trough}$  (10~20 mg/L) を同時に達成するため、Sanford Guide 2013 における推奨投与量よりも 1 回投与量を多く、投与間隔を長くする必要があり、仮に体重を 60 kg とすれば 1 回投与量は 1200~1800 mg、投与間隔は 24~120 hr となる。その場合、 $C_{max}$  は高値となり、 $C_{max}$  に依存した副作用 (レッドネック症候群、第八脳神経障害など)<sup>73, 74)</sup>が発症しやすくなることが予測されるた

め、VCM による治療を行うことは困難であると考えられる。このような症例では、VCM による治療を継続するよりも TEIC やリネゾリド、ダプトマイシンなど他の抗 MRSA 薬への切り替えも考慮する方が有益である可能性はある。一方で、CHDF 導入患者に対して VCM を投与する際には維持投与量のみならず初回負荷投与量にも十分に注意が必要である。すなわち、正常な腎機能を有する患者における VCM の消失半減期は 5.6 hr であるため<sup>43)</sup>、初回負荷投与は不要であるが、CHDF 導入患者では VCM の消失が延長しているため初回負荷投与が必要である。このことは一般的なガイドラインには明記されていないことも多く、実臨床においては表 3-6 に示した初回負荷投与量を CHDF 実施条件によらず確実に投与するよう提案することが重要と考えられる。

TEIC の投与量一覧表を表 3-7 に示す。TEIC についても速やかな濃度上昇を達成するため、初回負荷投与が必要であるが、VCM とは対照的に、全ての CHDF 実施条件において、投与間隔を 24 hr に保ったまま目標  $AUC_{0-24}/MIC$  を達成することが可能である。これは TEIC の治療濃度域が VCM よりも広い( $C_{trough}$  で 10~60 mg/L)ことに起因しているが<sup>68)</sup>、投与間隔が一定であることは実臨床における投与の負担軽減の観点からは大きなメリットであると考えられる。また、VCM と TEIC の共通の副作用である薬剤性腎障害の観点からも、TEIC の方が VCM よりもリスクが小さいことがメタアナリシスで確認されており<sup>75)</sup>、CHDF 導入患者の腎機能保護を考慮すれば TEIC のメリットは大きいと考えられる。今後、CHDF 導入患者を対象に TEIC と VCM の治療効果、お

よび副作用をプロスペクティブに比較する臨床研究が行われることに期待したい。一方で、TEIC については  $f_U$  が AMK、VCM に比べて著しく低いため、 $f_{U,cor}$  が ALB 変動の影響を受けやすく、ALB の個人差がクリアランスに大きく影響する点が特徴的である。表 3-7 に示すように、血漿中全濃度を基準とした  $AUC_{0-24}/MIC$  を一定に保つためには、ALB が 2.5 g/dL の場合の方がより高用量を必要となるが、このような傾向は過去にも報告されている。例えば Pea らは、持続血液濾過 (continuous hemofiltration: CHF) を導入された腎移植患者において、低アルブミン血症により TEIC のクリアランスが増大したことを報告しており<sup>76)</sup>、Barbot らは ICU に入室した重症患者において ALB と TEIC の全身クリアランスが逆相関することを報告している<sup>77)</sup>。これらの文献情報は、表 3-7 において ALB が 2.5 g/dL の場合により高用量の TEIC とされることが矛盾はしない。ただし、薬物動態学的には、 $f_U$  の上昇によりクリアランスが上昇している場合、血漿中全 TEIC 濃度 (結合型濃度と非結合型濃度の合計) は低下するが、非結合 TEIC 濃度は変化しないと考えられる。そのため、血漿中全 TEIC 濃度を基準とした投与量設計では、表 3-7 に示すように低アルブミン血症の患者において、薬効や副作用と直接関連すると考えられる非結合型 TEIC 濃度が上昇することとなる。現在までに TEIC の投与量設計を、血清中全 TEIC 濃度で行うべきか、非結合型 TEIC 濃度で行うべきかについては明確な結論は得られていないが、低アルブミン血症の患者に対する TEIC の投与量調整においては臨床効果や副作用発現状況なども慎重にモニターす

べきと考えられる。

また、本章で提案した CHDF 導入患者に対する投与量一覧の特徴として、現在一般的に参照されている総説やガイドライン<sup>23, 24)</sup>よりも全体的に高用量を提案していることが挙げられる。例えば、Sanford Guide 2013 では CHDF 導入時の AMK の投与量として 24 hr 毎に 7.5 mg/kg が推奨されているが、これは表 3-5 に示した AMK の最適投与量よりも低用量である。また、VCM に関しては文献により推奨投与量は異なっているが、その多くは本章で提案した VCM の最適投与量(表 3-6)に当てはめれば MIC が 1 mg/L の場合と 2 mg/L の場合の中間程度である。一方で、TEIC については、Sanford Guide 2013 で推奨される投与量(48 hr 毎に 6 mg/kg を投与)は、投与間隔は異なるものの、表 3-7 の MIC が 2 mg/L で実施条件が 25 mL/hr/kg 程度までの場合と総投与量としては同程度となっている。このような特徴から、本章で提案した投与量一覧は MIC が高い病原菌に感染した CHDF 導入患者において、治療に十分な血中濃度を達成する投与量を推定する場合に特に有用であると考えられた。

近年、CHDF 膜としては、本章における検討で用いた PAN 膜に替り、PS 膜やポリメチルメタクリレート(polymethylmethacrylate: PMMA)膜などが主流となりつつある。本章では、*in vitro* 実験において PAN 膜への AMK、VCM および TEIC の吸着が否定的であったことから、透析膜への薬物吸着を無視して投与量一覧(表 3-5～3-7)を構築したが、表 3-5～3-7 を PS 膜や PMMA 膜を用いた CHDF 導入患者に適用するた

めには、これらの材質に対する AMK、VCM および TEIC の吸着の可能性を考察する必要がある。まず、AMK については PMMA 膜への吸着は認められないとの報告がある一方で<sup>78)</sup>、PS 膜への吸着を検討した報告は皆無であった。しかし、図 3-6 に示すように、PS 膜を用いた CHDF を導入された患者においても、表 3-5 に示した投与量設計により良好な濃度コントロールが可能であったことから、AMK の PS 膜に対する吸着も小さいと考えられた。また、VCM および TEIC の PS 膜、PMMA 膜への吸着については Shiraishi らにより詳細な検討が行われており<sup>79)</sup>、VCM では PS 膜、PMMA 膜への吸着は PAN 膜同様に無視しうる程度であるのに対し、TEIC では特に PMMA 膜に対する強い吸着が認められたことが報告されている。従って、VCM については表 3-6 を PS 膜、PMMA 膜を用いた CHDF 導入患者に適用することは可能と推測されるが、TEIC においては透析膜への吸着が全身動態に影響を与える可能性が否定できない。現時点において PS や PMMA 膜を用いた CHDF 導入時の TEIC の薬物動態を詳細に解析した報告は無く、*in vivo* への影響については不明であり、今後の検討が期待される。

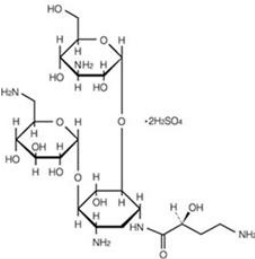
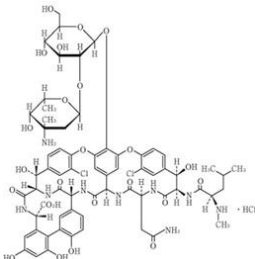
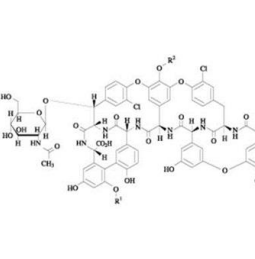
本章では、CHDF 導入患者における AMK、VCM および TEIC のクリアランスや血中濃度プロファイルを CHDF 実施条件( $Q_{\text{outflow}}$ )、ALB、 $r\text{CL}_{\text{cr}}$  および体重から予測することに成功した。また、この知見に基づき、様々な CHDF 実施条件下において目標 PK/PD パラメーターを達成するための実用的な推奨投与量一覧を構築した。本章



で構築した投与量一覧は既に当院 ICU 病棟において実臨床における AMK、VCM および TEIC の投与量設計に応用されており、現在は表 3-5～3-7 に基づいた投与量設計の臨床的有用性の評価を進めている。

【図表】

表 3-1. アミカシン、バンコマイシン、テイコプラニンの薬物動態/薬力学的特徴

	アミカシン (AMK)	バンコマイシン (VCM)	テイコプラニン (TEIC)
構造式			
分子量	585.6	1449.3	1564.3～1893.7
排泄経路	腎排泄	腎排泄	腎排泄
分布容積	約 0.3 L/kg	約 0.7 L/kg	約 1.0 L/kg
タンパク結合率	ほぼ 0%	約 35%	約 90%
薬力学的特徴	濃度依存的	AUC 依存的	AUC 依存的

各薬物動態パラメーターは、各薬剤のインタビューフォーム等を参照した。

表 3-2. 解析に用いた AMK、VCM、TEIC の薬物動態パラメーター報告値

薬物	$V_1$ [L/kg]	$k_{12}$ [ $\text{hr}^{-1}$ ]	$k_{21}$ [ $\text{hr}^{-1}$ ]	文献
AMK	0.24	0.409	0.594	63
VCM	0.21	1.12	0.48	62
TEIC	0.139	0.244	0.0509	60, 61

表 3-3. *In vitro* CHDF 実験により算出された AMK、VCM、TEIC の薬物動態パラメーター

薬物	AUC <sub>vitro</sub> [mg×min/L]	AUC <sub>drain</sub> [mg×min/L]	CL <sub>CHDF, vitro</sub> [mL/min]	S <sub>d</sub>	f <sub>U, HSA</sub>	f <sub>U, HSA</sub> × Q <sub>outflow</sub> [mL/min]
AMK	4712 ± 135	4569 ± 100	10.6 ± 0.3	0.981 ± 0.078	0.734 ± 0.024	9.79 ± 0.32
VCM	4358 ± 141	4045 ± 267	11.5 ± 0.4	0.885 ± 0.040	0.634 ± 0.023	8.45 ± 0.31
TEIC	13671 ± 4157	4157 ± 171	3.69 ± 0.4	0.334 ± 0.025	0.210 ± 0.030	2.80 ± 0.40

データは平均値±SD を示す。

表 3-4. シミュレーションの対象患者 16 名の背景情報および CHDF 実施条件

患者 No.	投与薬剤	性別 [男/女]	年齢 [歳]	体重 [kg]	$Q_{\text{outflow}}$ [mL/hr]	$Q_F/Q_{\text{outflow}}$	CHDF 導入期間 [日]	$r\text{CL}_{\text{cr}}$ [mL/min]	ALB [g/dL]	$f_{U,\text{cor}}$
1	VCM	男	73.5	43.0	1,400	不明	8	<5	2.31	0.791
2	VCM	男	38.5	68.0	1,700	不明	7	<5	3.17	0.731
3	VCM	女	54.8	70.0	1,200–1,400	0.17–0.34	8	6.91	2.61	0.770
4	VCM	男	89.0	60.0	700–1,200	0.09–0.29	15	20.1	3.80	0.696
5 <sup>a</sup>	VCM	男	23.7	60.0	1,000–2,000	0.17–0.60	18	44.1 (~day 13) <5 (~day 14)	3.01	0.743
6	VCM	女	73.5	35.0	820–900	0.27–0.33	9	不明	2.93	0.750
7	VCM	男	63.5	64.0	1,000–1,100	0.14–0.39	54	不明	2.57	0.770
8	VCM	男	81.0	100.0	1,200–1,500	0.17–0.27	39	不明	2.70	0.763
9	VCM	男	63.0	60.0	1,100	0.20–0.52	12	不明	3.40	0.719
10	VCM	男	77.0	70.0	1,000	0.30–0.40	7	不明	3.00	0.743
11	VCM	男	60.0	58.0	1,800	0.36–0.47	38	不明	3.50	0.713
12	AMK	女	28.8	54.3	1,000–2,000	0.20–0.45	10	8.97	3.24	0.810
13	AMK	男	76.1	50.0	1,000	0.40–0.64	46	<5	3.13	0.815
14	AMK	女	58.3	70.0	1,100	0.18–0.45	4	45.4	2.55	0.844
15	TEIC	男	83.9	50.0	1,000	不明	45	<5	2.63	0.336
16	TEIC	男	53.5	71.0	1,000	不明	13	不明	2.59	0.339

<sup>a</sup>: 患者 No. 5 では day 13 において  $r\text{CL}_{\text{cr}}$  が大きく低下したため、 $r\text{CL}_{\text{cr}}$  を day 13 で 44.1 から 0 に変更して解析した。

表 3-5. CHDF 実施条件を考慮した AMK の最適投与量一覧表

病原菌の MIC		(Q <sub>outflow</sub> + rCL <sub>cr</sub> )/体重 [mL/h/kg]							
		10	15	20	25	30	35	40	45
8 mg/L	1 回投与量 [mg/kg]	20	20	20	20	20	20	20	20
	投与間隔 [h]	144	96	72	60	48	48	36	36
	予測 C <sub>max</sub> [mg/L]	68.1	67.5	66.8	65.7	65.5	63.3	64.2	62.3
	予測 C <sub>max</sub> /MIC	8.5	8.4	8.4	8.2	8.2	7.9	8.0	7.8
	予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	4.0	4.0	4.0	3.6	4.1	2.6	4.1	3.0
	1 回投与量 [mg/kg]	10	10	10	10	10	10	10	10
4 mg/L	投与間隔 [h]	120	72	60	48	36	36	36	24
	予測 C <sub>max</sub> [mg/L]	35.3	35.8	34.6	34.3	34.8	33.2	32.1	33.9
	予測 C <sub>max</sub> /MIC	8.8	9.0	8.7	8.6	8.7	8.3	8.0	8.5
	予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	3.2	4.1	3.2	3.2	4.2	2.9	2.1	4.2

： Sanford Guide 2013 よりも用量が多い。

： Sanford Guide 2013 よりも用量が少ない。

表 3-6. CHDF 実施条件を考慮した VCM の最適投与量一覧表

病原菌の MIC		(Q <sub>outflow</sub> + rCL <sub>cr</sub> )/体重 [mL/h/kg]							
		10	15	20	25	30	35	40	45
MIC 2 mg/L	初回投与量 [mg/kg]	20	20	20	25	25	30	30	30
	維持投与量 [mg/kg]	25	23	25	25	23	27	30	23
	投与間隔 [h]	120	72	60	48	36	36	36	24
	予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	18.4	19.6	18.4	18.4	19.5	17.8	16.2	19.5
	予測 C <sub>peak</sub> [mg/L]	61.6	57.8	60.1	59.4	55.8	59.4	62.9	53.8
	予測 AUC <sub>0-24hr</sub> /MIC [hr]	400	400	400	400	400	400	400	400
MIC 1 mg/L	初回投与量 [mg/kg]	15	15	15	20	20	20	20	20
	維持投与量 [mg/kg]	2.5	3.4	5.1	6.4	7.6	8.9	10	12
	投与間隔 [h]	24	24	24	24	24	24	24	24
	予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	14.8	12.3	13.1	12.4	11.7	11.0	10.3	10.2
	予測 C <sub>peak</sub> [mg/L]	19.1	17.9	21.5	22.6	23.7	24.8	25.9	28.3
	予測 AUC <sub>0-24hr</sub> /MIC [hr]	400	400	400	400	400	400	400	420

投与 1 日目に初回投与量を投与し、2 日目より維持投与量を記載した投与間隔で投与する。

： Sanford Guide 2013 よりも用量が多い。

： Sanford Guide 2013 よりも用量が少ない。

： Sanford Guide 2013 の用量範囲内、あるいは投与総量は同じだが投与間隔が異なる。

表 3-7. CHDF 実施条件を考慮した TEIC の最適投与量一覧表

ALB	病原菌の MIC		(Q <sub>outflow</sub> + rCL <sub>cr</sub> )/体重 [mL/h/kg]							
			10	15	20	25	30	35	40	45
5 g/dL	4 mg/L <sup>a</sup>	維持投与量 [mg/kg/24 h]	2.9	4.4	5.8	7.3	8.7	10	12	13
		予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	53.8	51.9	50.2	48.5	46.9	45.4	44.0	42.6
		予測遊離型 C <sub>trough</sub> [mg/L]	11.3	10.9	10.5	10.2	9.9	9.5	9.2	9.0
	2 mg/L <sup>b</sup>	維持投与量 [mg/kg/24 h]	1.5	2.2	2.9	3.6	4.4	5.1	5.8	6.5
		予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	26.9	26	25.1	24.2	23.5	22.7	22.0	21.3
		予測遊離型 C <sub>trough</sub> [mg/L]	5.7	5.5	5.3	5.1	4.9	4.8	4.6	4.5
2.5 g/dL	4 mg/L <sup>a</sup>	維持投与量 [mg/kg/24 h]	4.8	7.2	9.6	12	14	17	19	22
		予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	51.4	48.6	46.0	43.6	41.5	39.5	37.6	35.9
		予測遊離型 C <sub>trough</sub> [mg/L]	17.8	16.9	16.0	15.1	14.4	13.7	13.0	12.5
	2 mg/L <sup>b</sup>	維持投与量 [mg/kg/24 h]	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	11
		予測 C <sub>trough</sub> [mg/L]	25.7	24.3	23.0	21.8	20.7	19.7	18.8	17.9
		予測遊離型 C <sub>trough</sub> [mg/L]	8.9	8.4	8.0	7.6	7.2	6.8	6.5	6.2

<sup>a</sup>: 初回負荷量として 12 mg/kg を 12 hr 間隔で 3 回投与する。

<sup>b</sup>: 初回負荷量として 6 mg/kg を 12 hr 間隔で 3 回投与する。

： Sanford Guide 2013 よりも用量が多い。

： Sanford Guide 2013 よりも用量が少ない。



(A)



(B)

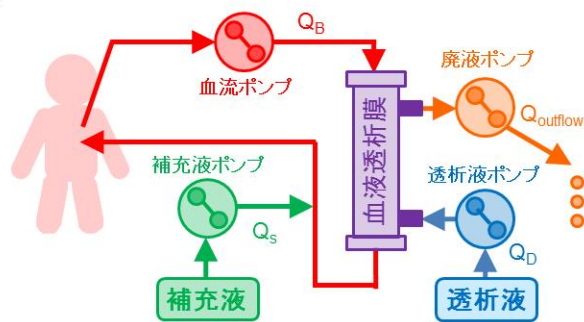


図 3-1. CHDF の模式図

CHDF の模式図を示す。4 台のローラーポンプにより血流量 ( $Q_B$ )、透析液流量 ( $Q_D$ )、排液量 ( $Q_{outflow}$ ) および補充液量 ( $Q_S$ ) を任意に設定することができ、患者の症状、循環動態に合わせた血液浄化治療の実施が可能である。

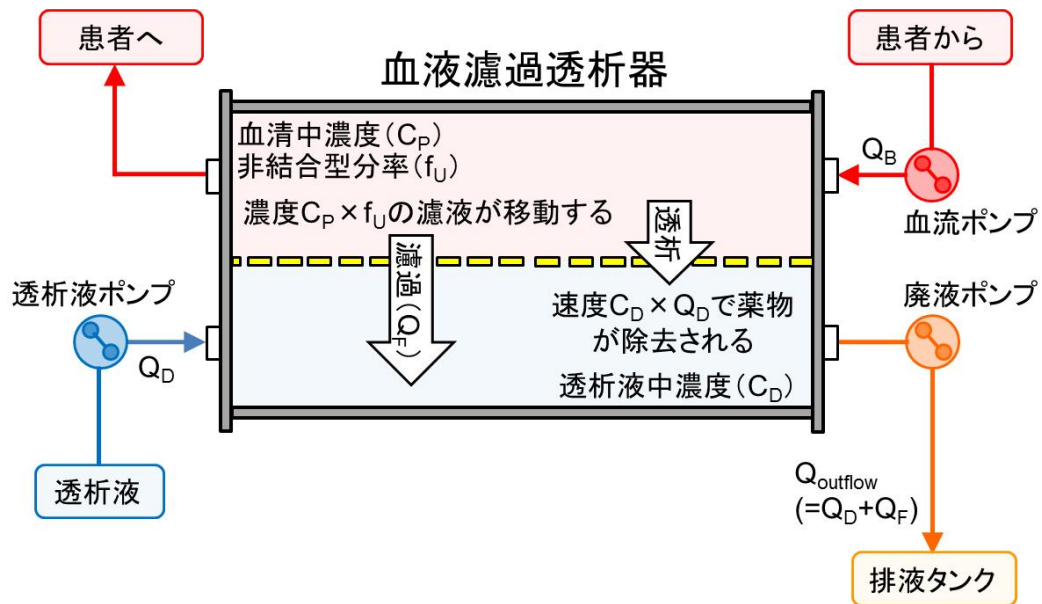


図 3-2. CHDF による薬物除去メカニズム

CHDF による薬物の除去メカニズムを図示した。CHDF 膜への薬物吸着が無視できると仮定すると、CHDF による薬物のクリアランス ( $CL_{CHDF}$ ) は濾過クリアランス ( $CL_F$ ) と透析クリアランス ( $CL_D$ ) の和で表現することができる (本文中式 3-1～3 参照)。

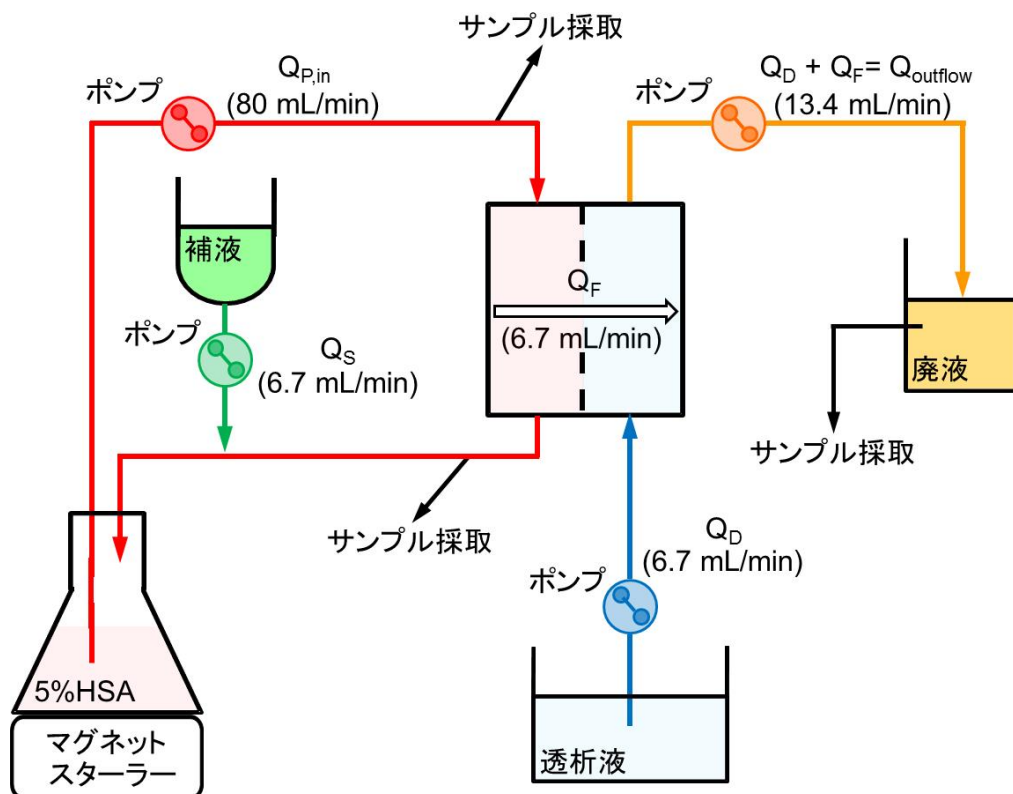


図 3-3. *In vitro* CHDF 灌流実験系の模式図

図に示すように CHDF 回路を組み立て、AMK、VCM および TEIC のいずれかを含む 5% HSA 溶液を灌流させた。灌流開始後、経時的にサンプルを採取し、方法 1-E) に記載した薬物動態解析を実施した。

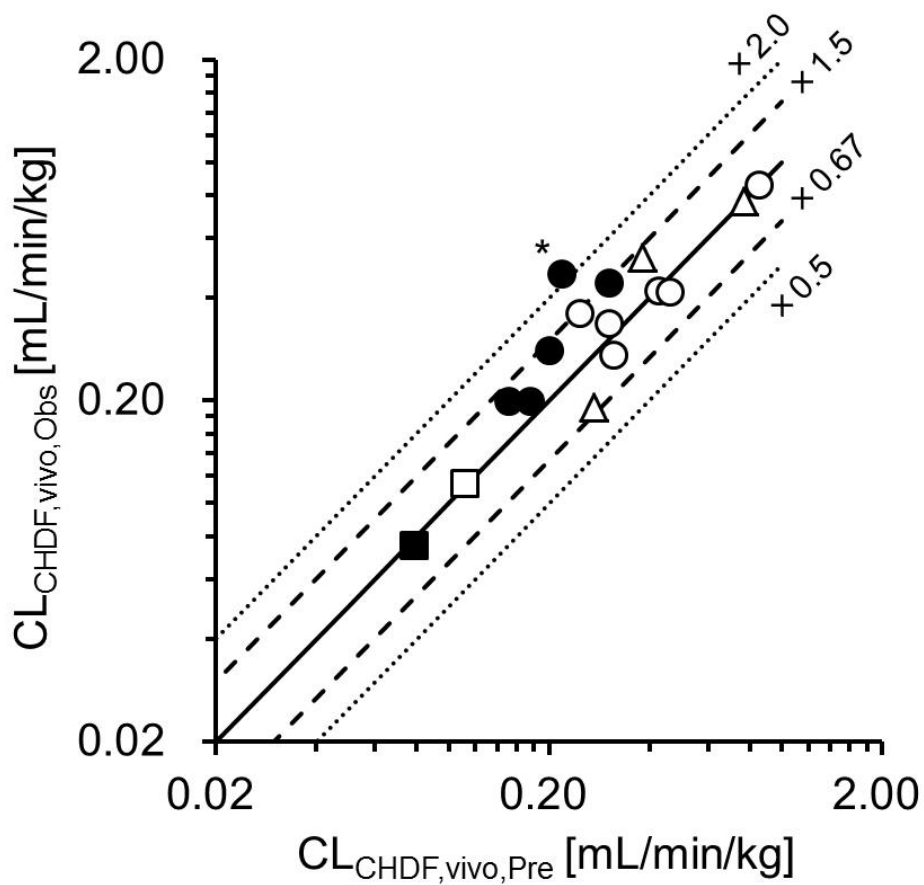


図 3-4.  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  と  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  の関係

対象患者 16 名における  $CL_{CHDF,vivo,Obs}$  (縦軸) を  $CL_{CHDF,vivo,Pre}$  (横軸) に対してプロットした。○は VCM ( $rCL_{cr}$  入手可、患者 No. 1~5)、●は VCM ( $rCL_{cr}$  入手不可、患者 No. 6~11)、△は AMK (患者 No. 12~14)、□は TEIC ( $rCL_{cr}$  入手可、患者 No. 15)、■は TEIC ( $rCL_{cr}$  入手不可、患者 No. 16) を示す。また、破線は予測値から 0.67~1.5 倍の範囲を、点線は 0.5~2.0 倍の範囲を示す。\*を付したポイントは患者 No. 9 を示す。

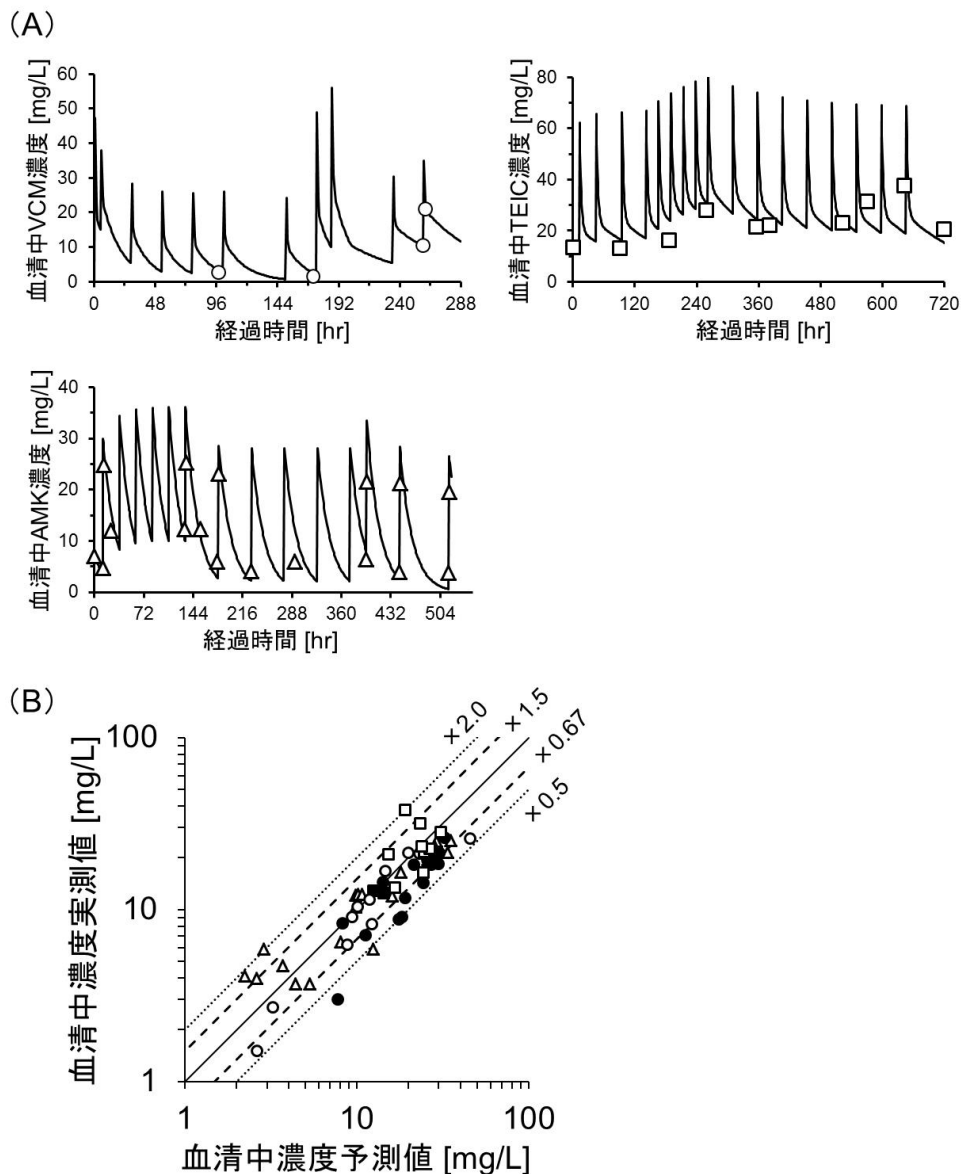


図 3-5. CHDF 導入患者における抗菌薬の血清中濃度シミュレーション結果

(A) 典型症例における血清中 VCM、TEIC および AMK の血清中濃度推移シミュレーション結果を示す。 $CL_{CHDF, vivo, Pre}$  によるシミュレーションラインと実測値は良好に一致している。(B) 解析対象となった患者 16 名より得られた血清中濃度実測値すべてを対応する予測値に対してプロットした。○は VCM 測定値( $rCL_{cr}$  入手可、患者 No. 1～5)、●は VCM 測定値( $rCL_{cr}$  入手不可、患者 No. 6～11)、△は AMK 測定値(患者 No. 12～14)、□は TEIC 測定値( $rCL_{cr}$  入手可、患者 No. 15)、■は TEIC 測定値( $rCL_{cr}$  入手不可、患者 No. 16)を示す。また、破線は予測値から 0.67～1.5 倍の範囲を、点線は 0.5～2.0 倍の範囲を示す。

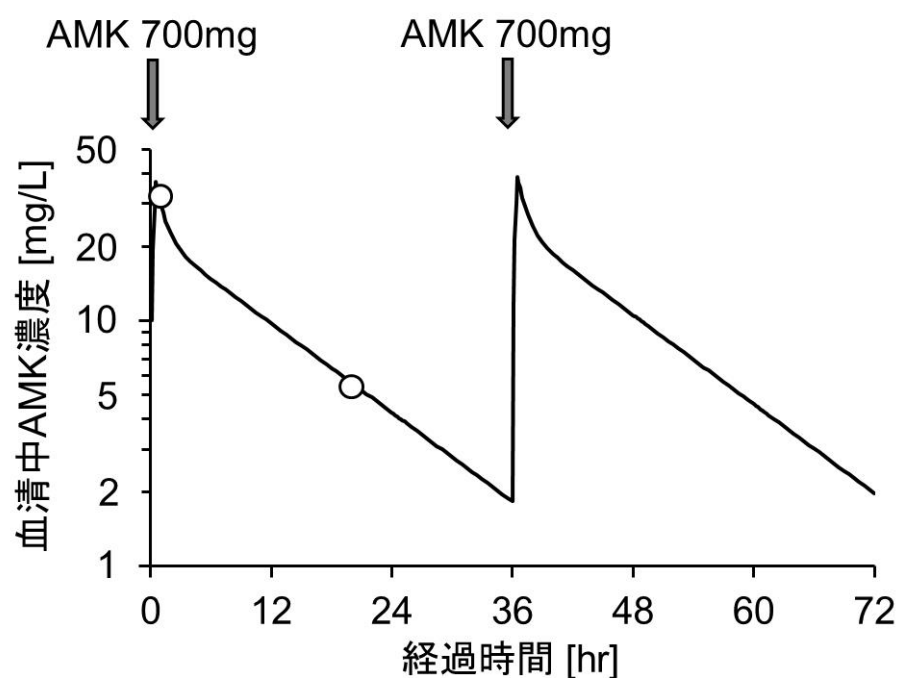


図 3-6. AMK の投与量一覧表により投与設計した患者の血清中濃度推移

本章において構築したAMKの投与量一覧表(表3-5)に基づき、初回投与量設計を行った患者における血清中AMK濃度実測値、および予測される血清中AMK濃度プロファイルを示す。○は血清中AMK濃度実測値を、実線は血清中AMK濃度推移シミュレーションラインを示す。

## 総括

腎不全患者に対しては、原因疾患に対する治療薬の他、腎機能低下に伴う様々な合併症に対する治療薬が投与される。治療薬に期待される薬効は維持しつつ副作用を最小限度とするためには、適切な血中濃度コントロールが必要となることは論を俟たないが、腎不全患者では薬物の腎クリアランスが低下していることに加え、RRTを導入された患者ではRRTによる薬物除去が重なるなど、薬物動態は複雑に変化していることから、慎重な投与量調整が必要である。特に、抗菌薬は腎排泄型薬物が多いため、腎不全患者において薬物動態が大きく変化し、RRTにより容易に体内から除去されるため問題となりやすい。一方で、感染症の進行は一般に早く、重篤化した場合には救命が困難であることも少なくない。そのため、抗菌薬は腎不全患者やRRT導入患者における血中濃度コントロールが困難であるにも拘わらず、臨床において精密な投与量調整が要求される薬物となっており、薬物動態理論に基づいた合理的な投与量設計法を確立することは臨床的に重要な課題である。

現在、臨床現場において腎不全患者に対する抗菌薬の投与量設計が問題となるケースとしては主に①保存期CKD患者、②HD導入患者、③AKI患者、④PD導入患者および⑤CHDF導入患者が挙げられる。その中で、保存期CKD患者については腎機能の変動が緩やかであることからGiusti-Hayton法による投与量調整が適用可能であり、またHD導入患者についてはHD実施条件の個体差が比較的小さいため文献

情報を直接利用した投与量設計が可能である。一方で、AKI 患者では腎機能が急速に変化するため、 $S_{cr}$  が定常状態であることを前提とする Giusti-Hayton 法を適応することは困難であり、また TDM による投与量調整を行う場合でも、投与期間内のクリアランス変動を定量的に組み入れた薬物動態モデルが構築されておらず、正確な個別化投与量設計は困難であった。また、PD 導入患者や CHDF 導入患者については、実施条件の個人差が非常に大きいにも拘わらず、実施条件とクリアランスの定量的関連性についてはほとんど報告が無いため、実施条件の差を考慮した投与量設計は不可能であった。

そこで、まず第 1 章においては、解析期間内の  $CL_{VCM}$  の変動を  $eCL_{cr}$  の変動と定量的に関連付けて入力することが可能な薬物動態モデルである MCM を構築し、実際に VCM 投与中に腎機能が経時的に低下した患者の薬物動態解析に適用した。その結果、従来用いられていた投与期間中の腎機能を一定と仮定する薬物動態モデル (FCM) では約 20% 過大評価されていた  $CL_{VCM}$  を、MCM を適用して適切に評価可能とした。さらに、 $CL_{VCM}$  と  $eCL_{cr}$  の比である  $CL_{ratio}$  についても FCM では過大評価されていたが、MCM を用いることで適切な推定が可能となった。腎機能が治療中に低下する患者において、これまでの FCM では VCM の投与量を約 20% 過大に見積もるが、本研究により MCM を用いた正確な用量設定が可能となった。

続いて第 2 章においては、PD 導入患者における VCM の薬物動態を記述する PD



モデルを構築し、実際に PD 導入中に VCM を投与された患者の薬物動態解析に適用した。初回測定値に基づく PD モデルを用い血清中 VCM 濃度の最適化を行い、モデルが実測値を良好に説明することを示した。また、PD 実施条件から算出した  $CL_{VCM}$  予測値 ( $CL_{PD,VCM,Pre}$ ) と対応する実測値 ( $CL_{PD,VCM,Obs}$ ) は良好に一致したことから、PD モデルは PD 導入下の VCM の薬物動態予測に有用と考えられた。これらの結果に基づき、第 2 章において PD 実施条件に応じた VCM の推奨投与量一覧表を構築した。この表は一般的なガイドラインでは大きな幅を持って示されている推奨投与量を、PD 実施条件に応じて明確に区分することが可能であり、PD 導入患者における適切な血清中 VCM 濃度コントロールに大きく貢献できると考えられた。

さらに第 3 章では、CHDF による抗菌薬のクリアランスを CHDF 導入条件および患者背景情報から正確に予測可能であることを、*in vitro* 実験および実際の患者における抗菌薬の薬物動態解析により明らかにした。また、その結果に基づき CHDF 実施条件に応じた VCM、AMK および TEIC の最適投与量一覧表を構築したが、これまで臨床において一般的に用いられてきた Sanford Guide 2013 等に記載された投与量は CHDF 実施条件によっては不適切である可能性が示唆された。加えて、本研究で提案した投与量一覧表を AMK の投与量設計に適用したところ、良好な血中濃度コントロールが可能であり、その臨床的有用性が示された。

このように、本研究では腎不全患者における適切な投与量設計が達成されていなか

ったケース、すなわち短期間に腎機能が低下する患者(第1章)、PD導入患者(第2章)、および CHDF 導入患者(第3章)について、メカニズムを考慮した精密な薬物動態モデルを構築し、科学的根拠に基づいた投与量設計を可能とした。現在、本研究の成果の実臨床への適用を拡大し、さらなる有用性の確認を進めている。本研究で構築した薬物動態モデルは、今後より広範な薬物に対して適用することも可能と考えられ、情報を蓄積・整備することで、腎不全患者に対する医薬品適正使用の実践するさらに有用なツールとなると期待される。

## 引用文献

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL and Palevsky P: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-212.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
3. KDIGO: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 1-138.
4. Lameire N, Van Biesen W and Vanholder R: The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 364-377.
5. Bagshaw SM, George C, Dinu I and Bellomo R: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203-1210.
6. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R73.
7. Lameire N, Van Biesen W and Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430.
8. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S and Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.
9. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.: Acute

renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.

10. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P and Landais PJ: Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-198.
11. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, et al.: Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002; 95: 579-583.
12. KDIGO: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3: 1-150.
13. CKD 診療ガイド 2012 改定委員会: CKD 診療ガイド 2012. *日本腎臓学会誌* 2012; 54: 1031-1189.
14. 図説 我が国の慢性透析療法の現況 2012 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会統計調査委員会, 2013
15. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, et al.: The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991; 37: 598-604.
16. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al.: Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563-1570.
17. Betjes MG: Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 255-265.

18. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A and Norris K: Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22: 149-156.
19. Taber SS and Pasko DA: The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 679-690.
20. Giusti DL Hayton WL: Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intell Clin Pharm* 1973; 7: 382-387.
21. Yamamoto T, Terakawa H, Hisaka A and Suzuki H: Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters of vancomycin in patients with decreasing renal function. *J Pharm Sci* 2012; 101: 2968-2975.
22. 平田純生、和泉智、古久保拓（編著）：透析患者への投薬ガイドブック（改訂2版）．じほう, 2009
23. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF and Saag MS: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2013 (43<sup>rd</sup> edition). Antimicrobial Therapy, 2013
24. Elyer RF and Mueller BA: Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 226-235.
25. 山本武人、樋坂章博、大野能之、鈴木洋史: CRRT 中の薬物投与量－抗菌薬の投与量設計を中心として－. *Intensivist* 2010; 2: 329-345.
26. Craig WA: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501.
27. Dalhoff A, Ambrose PG and Mouton JW: A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. *Infection* 2009; 37: 296-305.

28. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschahfer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al.: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325-327.
29. Hurst AK, Yoshinaga MA, Mitani GH, Foo KA, Jelliffe RW and Harrison EC: Application of a Bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1165-1171.
30. Bayard DS and Jelliffe RW: A Bayesian approach to tracking patients having changing pharmacokinetic parameters. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2004; 31: 75-107.
31. Fauli A, Gomar C, Campistol JM, Alvarez L, Manig AM and Matute P: Pattern of renal dysfunction associated with myocardial revascularization surgery and cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 443-450.
32. Kirkpatrick CM, Duffull SB, Begg EJ and Frampton C: The use of a change in gentamicin clearance as an early predictor of gentamicin-induced nephrotoxicity. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 623-630.
33. Macdonald I, Staatz CE, Jelliffe RW and Thomson AH: Evaluation and comparison of simple multiple model, richer data multiple model, and sequential interacting multiple model (IMM) Bayesian analyses of gentamicin and vancomycin data collected from patients undergoing cardiothoracic surgery. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 67-74.
34. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A and Mangano DT: Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors,

- adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.
35. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al.: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98.
  36. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Jr., Craig WA, Billeter M, et al.: Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1275-1279.
  37. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD and Hall RG: Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010; 123: 182 e181-187.
  38. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA and Drusano GL: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-514.
  39. Vandecasteele SJ and De Vriese AS: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-764.
  40. Cockcroft DW and Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
  41. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al.: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998;

- 20: 139-148.
42. Sheiner LB and Beal SL: Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503-512.
43. Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N and Smith HE: Design and optimization of Dosage regimens, Pharmacokinetic Data. *in* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11<sup>th</sup> edition (Brunton LL, Lazo JS and Parker KL ed.), pp 1794-1888, Mc Graw Hill Company, 2006
44. Nikitidou O, Liakopoulos V, Kiparissi T, Divani M, Leivaditis K and Dombros N: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. What is new? *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 593-600.
45. Keller E, Reetze P and Schollmeyer P: Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 104-117.
46. 抗菌薬 TDM ガイドライン. 日本化学療法学会, 2012
47. 国際腹膜透析学会ガイドライン 2010 年版. *Current Topics on Peritoneal Dialysis* 2010; 27
48. Montanes Pauls B, Alminana MA and Casabo Alos VG: Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci* 2011; 43: 212-216.
49. Wagner JG: Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications Inc., 1975
50. Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, et al.: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:



5804-5812.

51. Bauer LA: Applied Clinical Pharmacokinetics, 2<sup>nd</sup> edition. Mac Graw Hill Company, 2008
52. Fish R, Nipah R, Jones C, Finney H and Fan SL: Intraperitoneal vancomycin concentrations during peritoneal dialysis-associated peritonitis: correlation with serum levels. *Perit Dial Int* 2012; 32: 332-338.
53. Uchino S: The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 538-543.
54. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R and Lipman J: Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37: 2268-2282.
55. Pea F, Viale P, Pavan F and Furlanut M: Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 997-1038.
56. Susla GM: The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 562-565.
57. Heintz BH, Matzke GR and Dager WE: Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 562-577.
58. Li AM, Gomersall CD, Choi G, Tian Q, Joynt GM and Lipman J: A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continuous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 929-937.

59. Berezhkovskiy LM: Determination of drug binding to plasma proteins using competitive equilibrium binding to dextran-coated charcoal. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006; 33: 595-608.
60. Bonati M, Traina GL, Villa G, Salvadeo A, Gentile MG, Fellin G, et al.: Teicoplanin pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 292-301.
61. Niwa T, Tokuma Y, Ito T, Kimura J, Tabata K and Takagi A: [Development of software for data analysis by therapeutic drug monitoring of teicoplanin, a glycopeptide antibiotic]. *Jpn J Antibiot* 2004; 57: 413-419.
62. Rodvold KA, Pryka RD, Garrison M and Rotschafer JC: Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 269-275.
63. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al.: Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R53.
64. Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, Karp P, Chidiac C and Caillaux M: Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 Suppl C: 91-103.
65. Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM and Nicolau DP: Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 116-123.
66. Lodise TP, Nau R, Kinzig M, Drusano GL, Jones RN and Sorgel F: Pharmacodynamics of ceftazidime and meropenem in cerebrospinal fluid: results of

- population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1038-1044.
67. Moore RD, Lietman PS and Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-99.
  68. Tobin CM, Lovering AM, Sweeney E and MacGowan AP: Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2155-2157.
  69. Yano R, Nakamura T, Tsukamoto H, Igarashi T, Goto N, Wakiya Y, et al.: Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using serum albumin concentrations. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 399-403.
  70. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al.: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638.
  71. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al.: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
  72. Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, Vincent JL and Jacobs F: Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4939-4941.
  73. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR and Wellman WE: Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1958; 33: 172-181.
  74. Traber PG and Levine DP: Vancomycin Ototoxicity in patient with normal renal

- function. *Ann Intern Med* 1981; 95: 458-460.
75. Svetitsky S, Leibovici L and Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-4079.
76. Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D, et al.: Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 405-415.
77. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B and Mimoz O: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1528-1534.
78. 宮崎哲夫, 長坂肇, 内藤秀宗: [ハイパフォーマンス・メンブレン'89] ハイパフォーマンスメンブレン使用時の血中薬物濃度変化. *腎と透析* 1989; 27: 134-137.
79. Shiraishi Y, Okajima M, Sai Y, Miyamoto K and Inaba H: Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by in vitro haemodiafiltration models for teicoplanin. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 442-449.

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なるご指導およびご鞭撻を賜りました東京大学医学部附属病院 薬剤部 鈴木洋史 教授に謹んで深い感謝の意を表します。また、本研究に当たり直接の御指導および御助言を戴きました東京大学医学部附属病院 薬理動態学講座 樋坂章博 特任准教授に謹んで感謝いたします。

本論文の作成に当たり、急性期医療の専門家としての観点から多くのご助言を戴きました東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 生体管理医学講座 救急医学 矢作直樹 教授に深く御礼申し上げます。また、東京大学先端科学技術研究センター 臨床エビジェネティクス講座 藤田敏郎 教授(前 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 機能病態内科学講座 腎臓内科学 教授)、東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 野入英世 准教授、ならびに東京大学医学部附属病院 腎疾患総合医療学講座 花房規男 特任准教授には、血液浄化療法のプロフェッショナルの視点からの貴重なコメントを数多頂戴いたしましたことを厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、特に *in vitro* CHDF 灌流実験について多大なる御助力を頂きました社会医療法人社団 新都市医療研究会[関越]会 関越病院薬剤部長 安野伸浩 先生、茨城県立中央病院 予防医療センター長 片田正一 先生に深く感謝いたします。また、腎機能変動モデルを用いた解析にあたり、データ抽出に多大なご助力を頂きました国際医療福祉大学病院 薬剤部 寺川央一 先生に感謝いたします。

また、多忙な業務の中、本論文の作成に当たり、厳しくも有益なご指摘、コメントを頂きました東京大学医学部附属病院薬剤部の諸先生方に深く感謝いたします。先生方が本研究の成果を実臨床に応用してくださる姿を拝見することが、本研究を完成させるモチベーションを高く維持する大きな原動力であったと感じております。

最後に、本論文を纏めるまでの間、陰に日向に様々な面で支えてくれた家族にもこの場をお借りして深く感謝いたします。

## 論文目録

本論文は以下の原著論文に基づいて作成した。

- 1) Yamamoto T., Yasuno N., Katada S., Hisaka A., Hanafusa N., Noiri E., Yahagi N., Fujita T., Suzuki H. Proposal of a Pharmacokinetically Optimized Dosage Regimen of Antibiotics in Patients Receiving Continuous Hemodiafiltration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55**(12): 5804-5812, 2011
- 2) Yamamoto T., Terakawa H., Hisaka A., Suzuki H. Bayesian Estimation of Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Patients with Decreasing Renal Function. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **101**(8): 2968-2975, 2012