

《若手研究者紹介》



抗微生物薬の PK/PD 解析に基づいた至適投与設計法の確立

松 元 一 明* Kazuaki Matsumoto

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

1. はじめに

薬剤学との出会いは、1997年に小田切優樹教授主宰の熊本大学薬学部薬剤学研究室(現：丸山徹教授)への卒論生としての配属であった。薬剤学研究室の体育会系の雰囲気が好きで、さらに、小田切先生は野球部の顧問、私は主将という関係もあり、自ら希望して門をたたいた。薬学部4年生から修士課程修了までの3年間は当時講師であった今井輝子先生(現：熊本大学薬学部教授)に、博士課程の3年間は小田切先生に直接ご指導いただき、「研究のいろは」について学んだ。博士課程修了後、2003年に、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院に薬剤師として入職した。薬剤学研究室出身ということで1年目からTDM (therapeutic drug monitoring) 業務に携わり、4年目から、ICT (infection control team) の一員として、全病院的に抗微生物薬の適正使用に関わることになった。ICTでは医師の診断のもと、薬剤師が患者に最も適した医薬品の選択、投与量の決定を行っており、その中で、患者個々において医薬品の効果、副作用発現が異なることを経験し、その要因分析ならびに患者個々に応じた投与方法の確立が必要であると強く感じた。さらに当時、抗微生物薬の個別化投与設計に関するエビデンスはほとんどなく、薬剤部長の山田勝士教授、武田泰生准教授

(現：鹿児島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部教授)のもと、抗微生物薬の薬効評価と副作用解析に基づく至適投与設計法の確立に関する研究をはじめた。

2. ポリコナゾールの有効血中濃度域の解明
および至適投与量設計法の構築

日本の病理剖検例において、死因の4~5%は内臓真菌症が占めており、その約半数はアスペルギルス属による感染症である。ポリコナゾール(VRCZ)はアスペルギルス症への治療効果が期待され、2005年に発売された。欧米ではアスペルギルス症の第一選択薬であり、安全性の高い薬として使用されていた。しかし、添付文書を見ると、肝機能障害の発現率は36.0%と、米国の12.2%に比べ約3倍高かった。私はすぐに代謝酵素を確認した。VRCZはCYP2C19で代謝されることが分かった。学生時代に薬剤学を学んだ私は、CYP2C19は日本人の60~70%で遺伝子変異しており、変異型が多い日本人にVRCZを投与すると、代謝遅延により、血中濃度が上昇し、肝機能障害の発現率が高くなったのだろうと予想がついた。そこで、肝機能障害が発現するトラフ濃度域を解明し、さらに、母集団薬物動態解析を行い、CYP2C19遺伝子型による投与方法の構築を行った。肝機能障害は29例中10例(34.5%)で認められ、そのうち4例は使用中止になった。次に、肝機能障害の有無に従いトラフ濃度を2群に分け、ロジスティック解析を行ったところ、トラフ濃度が2, 4 µg/mLのとき、肝機能障害発現率はそれぞれ1.6%, 21.6%と計算された(図1)。実際の症例において、4 µg/mL以下と4 µg/mLより大きいトラフ濃度に分

*2003年熊本大学大学院修了後、鹿児島大学病院薬剤師を経て、2014年慶應義塾大学薬学部准教授。2011年第3回西日本ファーマシューティカルケア研究会優秀賞、平成23年度日本薬学会九州支部学術奨励賞、第6回炭山賞、2014年第16回日本感染症医薬品協会奨励賞受賞。連絡先：〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30
E-mail: matsumoto-kz@pha.keio.ac.jp

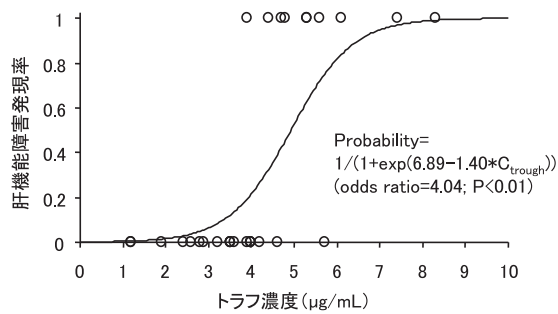


図1 ポリコナゾールのトラフ濃度と肝機能障害発現率 (文献1) より引用)

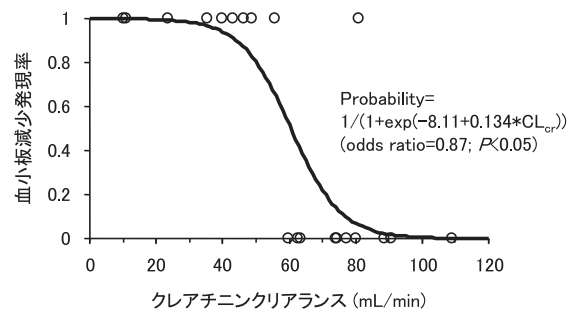


図3 リネゾリドの血小板減少と腎機能障害 (文献2) より引用)

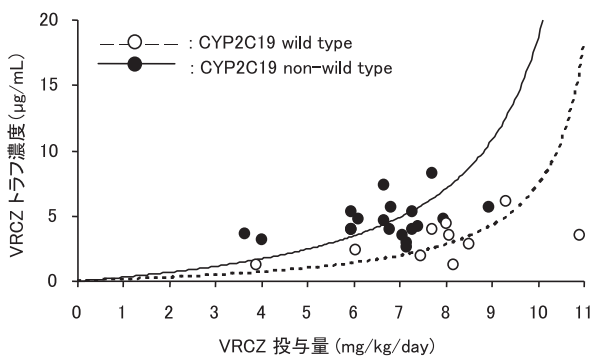


図2 CYP2C19 genotype ごとのポリコナゾールの投与量とトラフ濃度 (文献1) より引用)

け、肝機能障害発現率を比較したところ、それぞれ 5.9% (1 例 / 17 例), 75.0% (9 例 / 12 例) となり、トラフ濃度が 4 µg/mL より大きいと有意に肝機能障害発現率が上昇することが分かった。一方、VRCZ は 29 例中 21 例で有効であり、その 21 例のトラフ濃度は 1.2 µg/mL 以上であった。この結果より、効果を保つためには、トラフ濃度を 2 µg/mL 以上にするのは妥当であると考え、有効トラフ濃度域を 2~4 µg/mL と推定した。さらに、トラフ濃度 2~4 µg/mL を得るためには、CYP2C19 野生型の患者では 7.2~8.9 mg/kg/day、変異型の患者では 4.4~6.5 mg/kg/day の投与量が推奨された (図 2)。VRCZ による肝機能障害があらわれた 10 例中 4 例は投与中止になり、VRCZ にとって肝機能障害は投与制限毒性 (Dose Limiting Toxicity) となることが示された。すなわち、VRCZ のトラフ濃度を有効血中濃度域に維持することは非常に重要であり、そのためには、初期投与設計および TDM を行わなければならない。鹿児島大学病院では本研究後、全例において、VRCZ の血中濃度測定を行っており、現在まで、肝機能障害を理由に投与中止になった症例はいない。

3. リネゾリドの有効血中濃度域の解明 および至適投与量設計の構築

MRSA が最初に英国で発見されてから 50 年以上経過したが、日本において全入院患者あたりの耐性菌の発現頻度において、相変わらず MRSA は最も多い。MRSA 感染症治療薬であるリネゾリド (LZD) はバンコマイシンやテイコプラニンと同等もしくはそれ以上に有効であることが示されており、さらに、MRSA 感染症治療薬の中で、唯一経口薬もある薬物である。また、LZD は尿中に未変化体が投与量の約 30% のみが排泄されるため、添付文書に「LZD は腎機能障害があっても投与量調節の必要はない」と記載されており、TDM も不要の薬物となっている。他の MRSA 感染症治療薬はすべて腎排泄型の薬剤であり、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンは TDM が必要なため、腎機能障害患者に簡便に使用できる LZD は汎用された。私は ICT の一員として、LZD の乱用を防止するために、LZD 使用者、全例をチェックしていたところ、LZD の主な副作用である血小板減少症が高頻度で発現し、投与継続に難渋している症例が多数認められた。そこで、LZD が投与された患者の腎機能と LZD による血小板減少症の発現の有無について検討を行った。リネゾリド投与前から血小板数が 30% 減少した場合を血小板減少有りとして、血小板減少の有無とそのときのクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) を用いてロジスティック解析を行ったところ、 CL_{cr} が 60 mL/min 以下の患者では 50% 以上の血小板減少発現リスクがあることが明らかになった (図 3)。次に、リネゾリドの血中濃度と血小板減少の関係を明らかにするために、リネゾリドの血中濃度測定を行った。血小板減少の有無に従いトラフ濃度を 2 群に分け、

表1 目標トラフ濃度 (3.6~8.2 µg/mL) を達成するための推奨投与量

目標 トラフ濃度 (µg/mL)	リネゾリド 1日投与量 (mg/day)					
	クレアチニンクリアランス (mL/min)					
	10	30	50	70	90	110
4	474	581	688	795	902	1,009
5	516	632	748	865	981	1,097
6	557	683	809	934	1,060	1,186
7	599	734	869	1,004	1,139	1,274
8	641	785	930	1,074	1,219	1,363

文献3) より引用

ロジスティック解析を行ったところ、トラフ濃度が8.2 µg/mL 以上の場合、50% 以上の確率で血小板減少が発現することが明らかになった。一方、抗菌薬はPK/PD(pharmacokinetic/pharmacodynamic)に基づいて投与することが推奨されている。リネゾリドは、PK/PDに基づくとAUC/MIC(血中濃度-時間曲線下面積/最少発育阻止濃度)が100以上で優れた抗菌効果を示すことが報告されている。つまり、日本におけるサーベイランスの結果より、血液、呼吸器、手術部位感染から分離されたMRSAのMIC₉₀はいずれも2 µg/mLであるため、AUCが200 µg*h/mL以上あれば有効性は担保できると考えられた。薬物動態解析より、リネゾリドのトラフ濃度とAUCは相関関係にあることを見出し(AUC₂₄=18.2×トラフ濃度+134.4)、AUCを200 µg*h/mL以上にするためには、トラフ濃度が3.6 µg/mL以上必要であることを明らかにした。これらの結果より、リネゾリドの有効トラフ濃度域は3.6~8.2 µg/mLと推定した。この有効トラフ濃度を投与早期から得るための初期投与量を決定するために、リネゾリドの母集団薬物動態解析を行った。その結果、リネゾリドのクリアランス=0.0258×CL_{cr}+2.03となった。投与量=クリアランス×AUC₂₄であらわされるので、投与量=(0.0258×CL_{cr}+2.03)×(18.2×トラフ濃度+134.4)で算出される。この式を用いて、腎機能に応じた初期投与量設計ノモグラムを作成した(表1)。本ノモグラムは1日量を1日2回に分割して投与した場合に、目標トラフ濃度が得られるようになっている。本ノモグラムの問題点は、腎機能に応じて投与設計を行うので、腎機能障害患者では1回量が少なくなり、有効トラフ濃度域を達成するまでに時間を要する点である。したがって、投与初日は負荷投与として、1回10 mg/kgで1日2回投与し、2

日日以降は腎機能に応じて投与量設計を行い、その後、可能であればトラフ濃度を確認し、用量調節をすべきである。リネゾリドの体内動態は詳細に解明されていないのが現状である。投与量の30%のみが未変化体として尿中に排泄されると報告されているが、リネゾリドの体内動態に腎機能の与える影響は大きい。私は副作用をできるだけ回避しつつ、効果を担保できるような、腎機能に応じた初期投与設計を確立できた。

4. *Acinetobacter baumannii* 感染症に対する スルバクタムの至適投与量設計

*Acinetobacter baumannii*による院内感染が世界中で急増しており、日本においても多剤耐性*A. baumannii*によるアウトブレイク事例がいくつかの病院から報告されている。*A. baumannii*感染症に対する第一選択薬はカルバペネム系薬であるが、カルバペネム系薬耐性*A. baumannii*が報告され、新たな抗菌薬の開発が切望されている。近年、β-ラクタマーゼ阻害薬のスルバクタムが*A. baumannii*に対し、*in vitro*で抗菌活性があることが示された。しかし、*in vivo*で効果を示すかどうか、さらに、人に応用する際の投与量、投与間隔は明らかになっていなかった。そこで、*A. baumannii*感染マウスモデルを用いてスルバクタムのPK/PD解析を行い、投与法の指標となるPK/PDパラメータを評価した。シクロフォスファミドを前投与することで、好中球減少マウスを作成し、*A. baumannii*を大腿部に10⁶個摂取し、その後、スルバクタムを様々な投与量、投与間隔で投与し、スルバクタム投与開始24時間後の大腿部における生菌数を算出した。その結果、fC_{max}/MIC、fAUC/MICに比べ、fT>MIC(Time above MIC)の増加に伴い、生菌数は減少し、r²=0.95と最も高

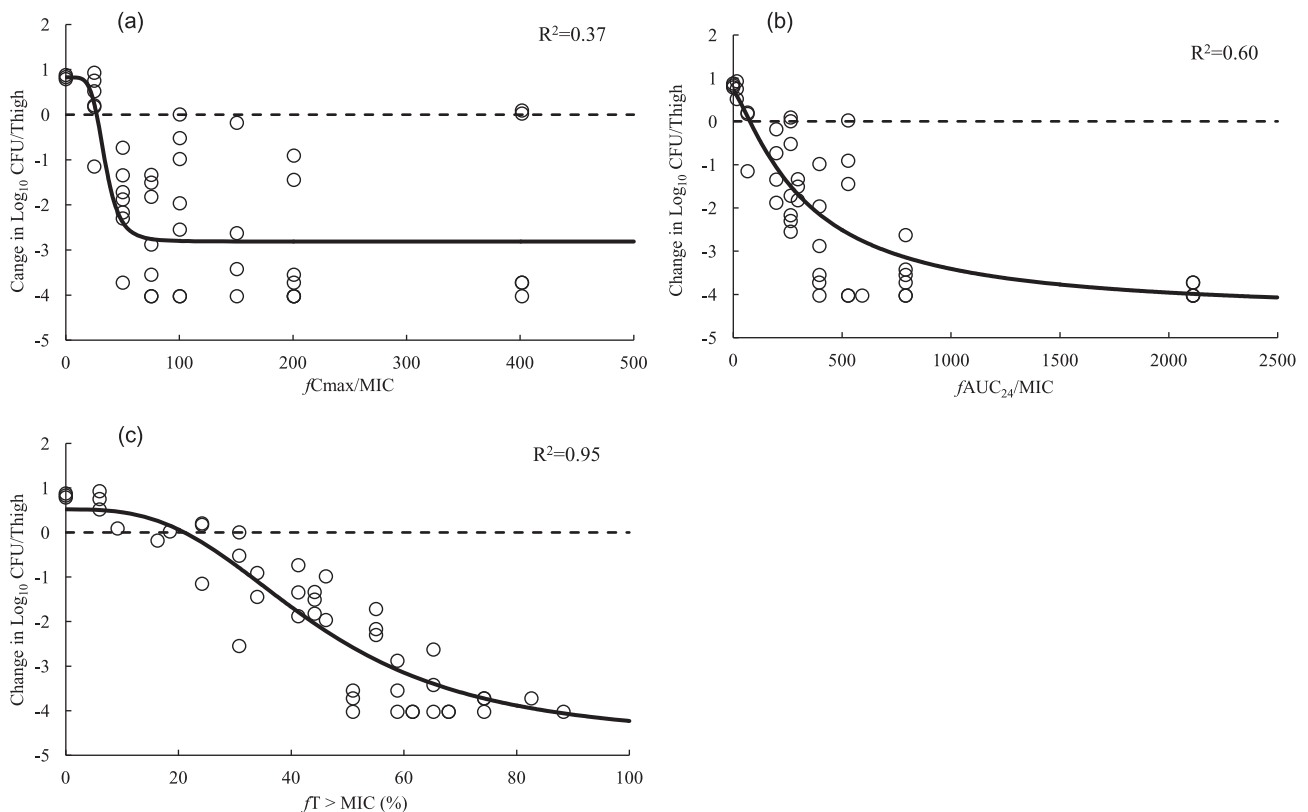


図4 *Acinetobacter baumannii* 大腿部感染モデルにおけるスルバクタムの PK/PD 解析。
(a) fC_{max}/MIC , (b) $fAUC_{24}/MIC$, (c) $fT > MIC$ (文献4) より引用)

い相関を示した (図4). さらに, $fT > MIC$ が 60% 以上で, 最大殺菌効果 (10^3 個以上の死滅) が得られることが明らかになった. この結果を人に应用するために, アンピシリン/スルバクタムが投与された患者のスルバクタムの血中濃度を測定し, 母集団薬物動態解析を行った. スルバクタムは腎排泄型の薬物であり, 腎 $CL(L/h) = 0.0792 \times CL_{cr}(mL/min)$, 非腎 $CL(L/h) = 2.35$ であった. さらに, 臨床分離 *A. baumannii* に対するスルバクタムの MIC を Etest で算出した結果, MIC_{50} , MIC_{70} , MIC_{90} はそれぞれ 1, 2, 4 $\mu g/mL$ であった. 次に, モンテカルロシミュレーションを実施した. CL_{cr} が 15, 30, 60, 90 mL/min のとき, $T > MIC$ が 60% 以上を達成する確率を投与方法ごとに算出した (図5). 横軸の MIC に基づき, 90% 以上の確率で $T > MIC$ が 60% 以上を達成する投与方法を選択することにより, PK/PD および腎機能に基づいた投与方法を確立することができた. 今後, スルバクタムは *A. baumannii* 感染症の治療薬として臨床応用可能であると考えられた.

5. おわりに

現在, 病院薬剤師から大学教員になり, 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座において, 木津純子教授のもと, 感染症治療を実践している多くの医療施設と連携体制を組み, 薬剤師主導の多施設間共同研究を行っている. 医療の高度化に伴い, 特殊病態下の患者が増える一方, 特殊病態下においては薬物動態が非常に複雑で, 至適投与設計法はほとんど明らかになっていない. 現在, 「抗微生物薬の PK/PD 解析を基盤とした特殊病態下における感染症治療の新たな展開」として臨床研究を行い, 新たなエビデンスの構築を行っている.

病院薬剤師に成り立ての頃, チーム医療が推進され, 薬剤師の活動の場が, 薬剤部から病棟へ変化した. 病棟では薬剤師に対する期待が大きく, その期待, 責任に応えるため, そして, 目の前の患者を助けたいという一身で, 学生時代に学んだ薬剤学を武器に, 臨床現場に臨んでいた. 今日, 薬剤師が病棟, 外来で薬物療法のすべてに関わるようになり, これまで, 臨床研究と言えば, 医師主導であったが, 薬

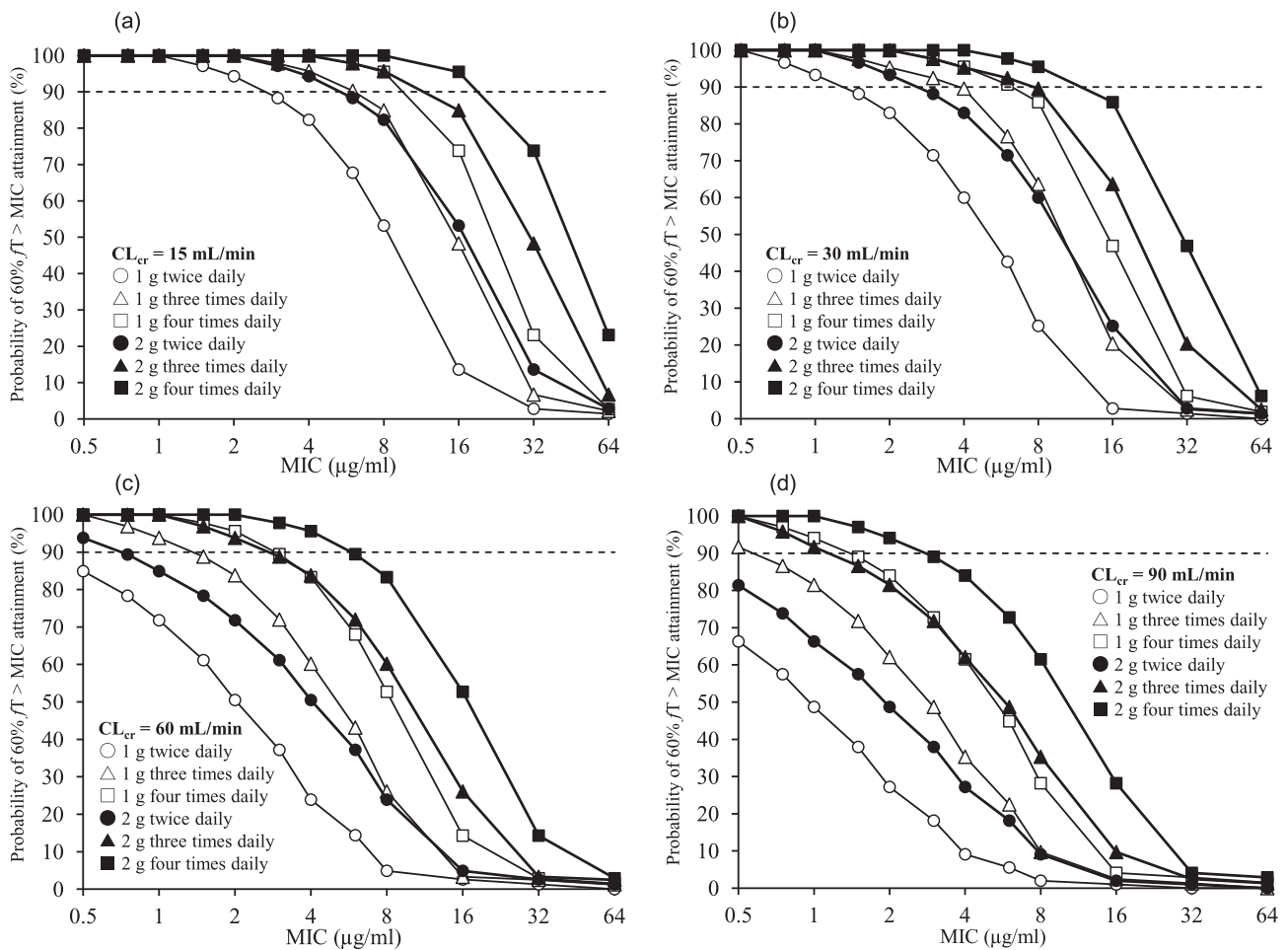


図5 スルバクタム(1時間点滴)の投与方法毎の60% $fT > MIC$ 達成確率。クレアチニンクリアランス (a) 15 mL/min, (b) 30 mL/min, (c) 60 mL/min, (d) 90 mL/min (文献5)より引用

剤師ならではの発想で、薬剤師主導で臨床研究を行う時代になった。今後、ますます医療における薬剤師の存在感は大きくなっていくと予想され、より良い薬物療法を提供し、患者 QOL の改善に寄与できるような研究を今後も続けたいと考えている。

引用文献

- 1) K. Matsumoto, K. Ikawa, K. Abematsu, N. Fukunaga, K. Nishida, T. Fukamizu, Y. Shimodozono, N. Morikawa, Y. Takeda, K. Yamada, Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **34**, 91–94 (2009).
- 2) K. Matsumoto, Y. Takeda, A. Takeshita, N. Fukunaga, A. Shigemi, K. Yaji, Y. Shimodozono, K. Yamada, K. Ikawa, N. Morikawa, Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **33**, 98–99 (2009).
- 3) K. Matsumoto, A. Shigemi, A. Takeshita, E. Watanabe, Y. Yokoyama, K. Ikawa, N. Morikawa, Y. Takeda, Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: A dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **44**, 242–247 (2014).
- 4) Y. Yokoyama, K. Matsumoto, K. Ikawa, E. Watanabe, A. Shigemi, Y. Umezaki, K. Nakamura, K. Ueno, N. Morikawa, Y. Takeda, Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in *in vitro* and murine thigh and lung infection models, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **43**, 547–552 (2014).
- 5) Y. Yokoyama, K. Matsumoto, K. Ikawa, E. Watanabe, N. Morikawa, Y. Takeda, Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections, *J. Infect. Chemother*, **21**, 284–289 (2015).