

母集団薬物動態モデルを利用した抗菌薬テイコプラニンの適正使用に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-01-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐古 兼一, Sako Kenichi メールアドレス: 所属: 金沢大学, 金沢大学, 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/00065193

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



博士論文

母集団薬物動態モデルを利用した
抗菌薬テイコプラニンの適正使用に関する研究

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

氏名

佐古 兼一

目次

第1章 序論	3
第2章 方法	6
2.1 患者背景と臨床データ	6
2.2 母集団薬物動態解析	6
2.3 モデル適格性評価	8
2.4 シミュレーションによる投与法の評価	8
第3章 結果	9
3.1 モデル構築	9
3.2 モデル妥当性評価	10
3.3 シミュレーション	11
3.3.1 eGFR \geq 60 の場合	11
3.3.2 60 $>$ eGFR \geq 40 の場合	12
3.3.3 40 $>$ eGFR の場合	13
第4章 考察	14
4.1 eGFR \geq 60 の場合	14
4.2 60 $>$ eGFR \geq 40 の場合	14
4.3 40 $>$ eGFR の場合	14
第5章 総括	15
図 1-5	17
表 1-10	21
図 6-16	31
謝辞	42
引用文献	43

第1章 序論

医薬品投与後の薬効の経時的推移を説明する数理モデルは、血中薬物濃度を投与量と時間の関数として表す薬物動態（pharmacokinetic、PK）モデル、PK モデルの変数である PK パラメータの個人差と、血中薬物濃度の個人内変動を確率分布として表す誤差モデル、PK パラメータを患者背景因子などの変動要因の関数として表す共変量モデルにより構成される。共変量モデル解析を行うことにより、PK パラメータの変動要因を明らかにすることが可能である。個人差を表す誤差モデルは個体間変動モデルと表現される。個人差および個体内変動の誤差モデルを用い確率分布として表すことにより、血中薬物濃度やバイオマーカーの経時的推移を、平均値だけでなく個人差も含めて定量的に予測することが可能である。誤差モデルを用いた PK モデルは母集団薬物動態（population pharmacokinetic、PPK）モデルと呼ばれる。近年、医薬品開発では数理モデルの構築とモデルより得られた情報から臨床試験結果を予測することにより意思決定における判断材料とすることで、医薬品開発の効率化、成功確率の向上が図られている。実臨床においても、初期投与設計の段階で PPK モデルによる典型的な PK パラメータから患者の血中薬物濃度推移を予測し、測定値から個別 PK パラメータを推定することで、以後の血中薬物濃度の推移を予測する投与計画の個別化が適用されている。モデルより得られた情報に基づき投与量を最適化する手法は *model-informed precision dosing* と呼ばれ、特定薬剤治療管理料として診療報酬算定される診療支援業務としてこれを *therapeutic drug monitoring*（TDM）という。

グリコペプチド系抗菌薬であるテイコプラニン（TEIC）はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症に対し優れた抗菌活性を示す¹。TEIC と同様に抗 MRSA 活性を持つバンコマイシン（VCM）と比較して、臨床効果に差はなく、腎機能障害等の副作用に関しては発現率が低いとされている^{2,3}。一方で TEIC は蛋白結合率が高く、血中濃度半減期が長い⁴ため、早期に目標血中濃度に到達するためには、投与初期に負荷投与が必要であるとされている⁴。また、その後の効果持続のために適正な維持投与が必要である。定量的な投与指針が得られる数理モデルがあれば、薬効の担保が得られる適切な負荷・維持投与を実施することが可能となる。

本研究は血液がん患者に TEIC を通常用量投与しても、目標濃度域に到達せず、TDM 実施後に適正用量への変更を要することで、治療効果が迅速に得られない症例を一定数経験したことに端を欲する。腎臓は多くの薬物の主要な消失臓器であり、腎クリアランスはそれらの血中曝露量を決めている。一般的に腎障害等により腎クリアランスが低下している患

者に対し、多くの薬物療法の最適化が試みられる一方で、腎クリアランスが亢進している患者への投与適正化の報告は少ない。Udy らは薬物の腎クリアランスが増大する現象である Augmented Renal Clearance (ARC) を、正常よりも薬物の腎排泄が亢進した状態と定義した⁵。実際にバンコマイシン⁶⁻⁸、ダプトマイシン⁹、メロペネム¹⁰、ドリペネム¹¹、β-ラクタム系抗菌薬¹²⁻¹⁶等において、いずれも通常用量で治療に必要とされる十分な血中濃度に到達しなかった症例の報告がある。いくつかのケースでは、TDM 実施による薬物投与量調整を強く推奨している。ARC の病態生理の多くは解明されていないが、いくつかの機序が考えられている。敗血症や外傷、熱傷、手術による侵襲が生体に加わることでサイトカインや炎症メディエータが放出され、血管抵抗の低下や心拍出量の増大につながり¹⁷、それに伴って腎血流量が増加し GFR の亢進につながる¹⁸⁻²⁰。また輸液負荷や循環作動薬の使用によっても腎血流量や心拍出量が増加し、GFR が亢進する^{21,22}と考えられている。理論的にはもともらしい機序ではあるが、ARC の患者においてこれらの仮説を支持した報告は限られている。Udy らは、ARC を呈した患者で 2hr 蓄尿 Ccr と Cardiac Index (CI) の間に弱い相関しか認められなかったと報告している²³。また外傷患者を対象とした Carrie らの報告では、24hr 蓄尿 Ccr、CI、renal vascular index(RVI)の 3 変数間に相関がなかったとしている²⁴。これらの研究は ARC 発症機序が単一ではなく、複合的な要因の関与を示唆する。

がん薬物療法を行う場合、最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制である。特に好中球数が減少すると発熱する危険性が高い。抗がん薬治療後の好中球減少時に、結腸・直腸がんでは 5.8~14.6%、肺がんでは 3.7~28%、乳がんでは 2~34%、悪性リンパ腫では 18~48%の頻度で発熱が起こると言われている²⁵⁻²⁷。Klastersky らは化学療法施行中で好中球減少を伴う固形がん患者の 10~50%、血液がん患者の 80%以上は発熱を伴うと報告している²⁸。そのなかで感染巣や原因微生物を同定できる確率は 20~30%であり、多くの発熱の原因は不明である。好中球減少時に発熱すると、急速に重症化して死に至る危険性が高い。しかし、発熱後直ちに広域の抗菌薬を投与すると症状が改善し、死亡率が低下することが経験的に知られている。

最初に TEIC の日本人患者 PPK モデルを報告したのは中山²⁹である。添付文書や製品概要等の用法用量は全てこのモデルから考えられており、医療機関に配布されている TDM ソフト³⁰はこのモデルで投与設計を行う仕組みとなっている。その他に CL および V₁ の共変量としてそれぞれクレアチンクリアランスとアルブミンを線形に組み込んだ ogawa のモデル³¹、ジェネリック製剤の多施設共同研究により CL および V₁ の共変量としてそれぞれクレアチンクリアランスと体重をアロメトリー型に組み込んだ辻のモデル³²、CL の共変

量としてシスタチン C と体重をアロメトリー型に組み込んだ kasai のモデル³³、共変量の体格指標として Holford の提唱する Body Size Index³⁴を用いた Ogami のモデル³⁵による報告がある。しかし、どのモデルも ARC の状態を共変量として組み込んだ構築がされた PPK モデルではないため、これらのモデルを用いた投与設計を血液がん患者に行うと投与量を過小評価する恐れがある。

医薬品適正使用および感染制御の観点から最適な投与設計に利用できる PPK モデルの構築とその更新は、様々な薬物動態特性を持った患者母集団に最適な感染症治療を行ううえで重要である。我々は以前に血液がん患者を対象として VCM の CL が好中球減少症患者群で通常の患者と比べ 32%増大していることを報告するとともに、該当する患者群に対しての投与最適化には ARC の考慮が必要であることを提唱している³⁶。VCM と同じグリコペプチド系薬剤である TEIC においても同様な症例が我々の施設で観察されている。TEIC の添付文書や製造販売元が配布する TDM ソフト、抗菌薬 TDM ガイドラインの推奨投与法を参考に投与をしても治療域へ到達できない症例が多く存在する。添付文書や TDM ガイドラインの投与法は好中球減少によって ARC を呈している患者群を対象にした臨床研究を参照したものではない。参照するエビデンスが少ない現状において、これに対応する PPK モデルを構築しシミュレーションによる至適投与法のエビデンスを創出することは社会的要請であり、治療成績の向上が望めるものと思われる。本研究では血液がん患者の化学療法に伴う好中球減少により ARC 状態となっている患者群の動態特性を組み込んだ PPK モデルを構築するとともに、好中球減少状態にある患者およびない患者双方に対して適切な投与法を提案することを目指した。

第2章 方法

2.1 患者背景と臨床データ

2017年11月から2018年10月の期間に東京都立駒込病院において、TEICが投与された血液がん患者119例（男性67／女性52）を対象とした。患者選択の基準は、(1)感染症治療目的に注射用テイコプラニン点滴静注用200mg「サワイ」を投与し、(2)血中濃度測定のために1ポイント以上の採血を行い、(3)TEICの投与履歴および一般臨床検査データが抽出可能な患者とした。血液透析実施患者、採血時間が不明の患者、解析に必要な共変量候補となる検査値や患者背景データが欠測している患者は除外した。血中TEIC濃度は、ナノピアTDM テイコプラニン（積水メディカル株式会社）を用い、ラテックス免疫比濁法により生化学自動分析装置 Bio Majesty JCA-BM6050（日本電子株式会社）で測定した。本研究は、東京都立駒込病院（通知番号701）の倫理委員会で承認を得て行ったものである。

2017年11月から2018年6月までの85例をモデル構築に、以後2018年10月までの34例をモデル適格性評価に利用した。日本人患者におけるTEIC母集団解析の先行研究対象患者群、本研究のモデル構築群およびモデル適格性評価群の患者背景を表1に示す。モデル間で対象患者の背景に、大きな差異は見られなかった。モデル構築群85例中47例が男性、38例が女性であり、対象患者の年齢は50歳、体重は56kg（いずれも中央値）であった。対象とした患者から得られたテイコプラニン血中濃度一時間プロットを図1に示す。テイコプラニンは、医師の判断により個別に負荷量と維持量が設定されており、その投与間隔は6時間から24時間であった。

2.2 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析にはPhoenix NLME version 8.0（Certara、Princeton、NJ）を用いた。母集団平均パラメータ、個体間変動および個体内変動を求める解析アルゴリズムは、条件付一次近似(first order conditional estimation、FOCE)法を用いた。

連続量の共変量データは下記の式

$$TVP = P_{pop} \cdot \prod_{i=1}^n \left(\frac{cov_i}{cov_{median}} \right)^{\theta_i}$$

に従い組み込んだ。TVP(Typical value parameter)はPKパラメータの平均的な値、 P_{pop} は共変量に対する係数、 cov_i は個々の患者の共変量、 cov_{median} は共変量データの中央値、 θ_i は共変量を中央値で標準化した項に対するアロメトリ型のスケーリングファクターを表す。

カテゴリデータの共変量は下記の式

$$TVP = P_{pop} \cdot \theta_i^{cov_i}$$

に従い組み込んだ。 cov_i は標準患者では0、対照患者では1となる。好中球数が500以上を標準患者、500未満を対照患者とした。 P_{pop} は係数の母集団平均値で cov_i が0の場合はTVPが P_{pop} となり、 cov_i が1の場合は θ_i が母集団平均値に対する影響度を示すスケーリングファクターとなる。

個体間変動はCLおよび V_1 に対して指数誤差モデルによる個体間変動を仮定した下記の式

$$P_j = TVP \cdot e^{\eta_j}$$

に従い V_2 およびQに対しては、個体間変動を仮定せずに平均値のみを推定した。 P_j は被験者jの薬物動態パラメータ、TVPは薬物動態パラメータの母集団平均値、 η は平均値が0、分散が ω^2 の正規分布に従う確率変数である。共変量の影響を組み込まないモデルを基本モデルとし、体格指標や各種臨床検査値が薬物動態パラメータに与える影響の有無を個別に検討した。

血中濃度測定値は、比例誤差モデルによる個体内変動を下記の式

$$Cp_{ij} = \widehat{Cp}_{ij} \cdot (1 + \epsilon)$$

により仮定した。 Cp_{ij} は被験者iの時間jにおける血中薬物濃度測定値、 \widehat{Cp}_{ij} は血中薬物濃度推定値であり、 ϵ は平均値が0、分散が σ^2 の正規分布に従う確率変数である。

薬物動態パラメータに対する共変量の影響の効果判定は尤度比検定で行った。解析では、ある θ を特定の値に固定した場合と固定しなかった場合の目的関数(OFV)の差(ΔOFV)は、 χ^2 分布に近似的に従い、自由度は固定した θ の数に等しい。本研究では、変数増加法と変数減少法を組み合わせモデルを探索した。すなわち、自由度の変化を伴う場合には、変

数増加前進法の段階では $\alpha=0.05$ ($\Delta\text{OFV}>3.84$), 変数減少後退法では $\alpha=0.01$ ($\Delta\text{OFV}>6.63$) とした。自由度の変化を伴わない場合には, 参照するモデルとの OFV の比較から優劣を判定した。なお, 解析段階におけるモデルの選択は, 統計的な有意性だけでなく, パラメータの推定精度および汎用性も考慮して, 総合的に判断した。

2.3 モデル適格性評価

推定値の評価はモデル構築群のデータを復元抽出してブートストラップ標本を作製し, 最終モデルを用いて各パラメータを算出した。この操作を 1000 回行い, 計算が正常に終了した回数から成功率を求めた。次に, ブートストラップ法により得られた各パラメータ推定値の平均値, 標準偏差および 95%信頼区間(CI)が, Final model の推定値と整合しているかを検討した。

最終モデルにおける適格性評価は, モデル構築群とは別に適格性評価用の患者データを用いて新規構築モデルと対照モデルの予測値と実測値の残差および比の 95%信頼区間と回帰直線の傾きおよび切片を比較することにより行った。対照モデルは前出の 5 つのうち患者データの共変量から薬物動態パラメータを推定可能な中山²⁹、小川³¹、辻³²の 3 モデルとした。以後本研究で新規構築したモデルをモデルI、それぞれの対照モデルをII・III・IVとする。

2.4 シミュレーションによる投与法の評価

抗菌薬 TDM ガイドラインには 1)投与開始 3 日間(初期投与設計)における高用量レジメンの報告、2) 腎機能正常者 (eGFR 60mL/min/1.73m² を超える) における TEIC の投与設計 (臨床的検証が必要)、3) TEIC における腎機能低下時の投与設計 (本委員会が作成、今後の臨床的検証が必要) の表が掲載されており、腎機能別に分類すると腎機能正常患者群 (eGFR \geq 60mL)、中等度腎機能低下患者群 (60 $>$ eGFR \geq 40mL/min)、高度腎機能低下患者群 (40mL/min $>$ eGFR) に対して、それぞれ負荷投与法と維持投与法が示されている。

モデル構築群および妥当性評価群の全てのデータから復元抽出法により仮想患者群を作成し、共変量となる身長・体重・臨床検査等のデータ分布を元となるデータの分布と比較することで仮想患者群の妥当性を検証した。確率論的シミュレーションにより、今回構築された母集団薬物動態モデルと仮想患者集団を用いて目標治療域 (15~30 mg/L) 被覆確率が最大化される投与法を TDM ガイドラインが提案する複数の投与法より選出した。TDM ガイ

ドランが提案している投与方法よりもさらに目標濃度域への被覆確率が向上する投与方法を探索した。TDM ガイドランの投与方法は体重当たりの投与量を示しているが、臨床でのテイコプラニンの使用は製剤 1 バイアルの 200mg を基準単位として投与するのが一般的であるため、我々は製剤単位で投与方法を示すこととした。

第3章 結果

3.1 モデル構築

TEIC の薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討した結果を表 3 に示す。基本モデルの検討で赤池情報量基準 (Akaike's Information Criterion : AIC) の低下度を指標とし、2 コンパートメントモデルの比例誤差モデルを採用した。基本モデルにおける CL および V_1 の個体間変動 (CV%) はそれぞれ 66.6% および 39.6% であり、個体内変動は 40.2% であった。変数増加前進法により、これらの共変量候補を網羅的に検討したところ、CL に対して Scr、好中球減少 (<500/ μ l) の有無に加え、BMI が 23 以上では LBW、23 未満では TBW を組み込み、 V_1 に対しては LBW を組み込んだモデル 8 において OFV が最も低下した。この最終モデル候補に対して変数減少後退法で CL と V_1 の共変量候補の影響を検討したところ、有意であることが確認されたため最終モデルとした。構築された母集団薬物動態モデル式は以下の通りである。

$$CL(L/hr) = 0.457 \times \left(\frac{Scr}{0.59}\right)^{0.668} \times \left\{\left(\frac{LBW}{44.9}\right)^{1.58}\right\}^{BMI} \times \left\{\left(\frac{TBW}{57.3}\right)^{1.34}\right\}^{(1-BMI)} \times 1.25^{Neut}$$

BMI \geq 23 で BMI は 1、BMI < 23 で BMI は 0

好中球数 \geq 500 で Neut は 0、好中球数 < 500 で Neut は 1

$$V_1(L) = 61.3 \times \left(\frac{LBW}{44.9}\right)$$

$$V_2(L) = 49.4$$

$$Q(L/hr) = 0.283$$

Scr は血清クレアチニン、LBW は除脂肪体重、TBW は実体重、Neut は好中球減少症、BMI

はボディマス指数、 Q はコンパートメント間クリアランスを表す。

CL および V_1 に対する個体間変動は、それぞれ 24.2% および 25.2% であり、基本モデルからそれぞれ約 40% および 15% の改善がみられた。個体内変動は 39.7% であり基本モデルと同等であった。

最終モデルの各パラメータ推定値とブートストラップ法の結果を表 4 に示す。パラメータの推定が収束に至った成功確率は 99.5% (1000 回中 995 回) と高く、最終モデルの全てのパラメータは、ブートストラップ法により得られた平均値および中央値とほぼ同等であり 95% 信頼区間の範囲に収まっていた。収束値のデータ分布状況を図 4 に示す。 V_2 と Q の分布が正規分布からやや右に裾野を引く対数正規分布の形状となっており、最終モデル推定値とブートストラップ値に若干のずれがあるものの大きな乖離とはなっていない。これらの結果より推定値に関する妥当性が確認された。

3.2 モデル妥当性評価

各モデルにおける母集団平均パラメータに基づいて算出した予測値と実測値の散布図を図 2 に示す。モデル II とモデル III では予測値が過小評価されているに対し、モデル I とモデル IV では $y=x$ の直線に対してほぼ対称に分布していた。モデル IV に比べモデル I では、ばらつきが小さく予測性は最良であることが視覚的に認められた。回帰直線の傾きが一番 1 に近接しかつ SE が最小なのはモデル I であった。同様に切片が 0 に近接しかつ SE が最小なのもモデル I であった。回帰直線の信頼区間と $y=x$ の直線との交わる領域が最も多いのもモデル I であった。

予測値と実測値の残差平均 (ME)、予測値と実測値との比 (PRED/DV)、平均二乗残差 (MSE) も図中に示す。ME はモデル II で $-8.00\mu\text{g/mL}$ 、モデル III で $-6.47\mu\text{g/mL}$ と 0 からの乖離が大きいものに対して、モデル IV では $-1.57\mu\text{g/mL}$ 、モデル I では $-0.42\mu\text{g/mL}$ と小さかった。ME の 95%CI に 0 が含まれたのはモデル I のみであった。PRED/DV はモデル II、III、IV でそれぞれ 0.74、0.81、1.17 と 1 からの乖離が 15% 以上と大きいものに対して、モデル I では 1.06 と小さかった。95%CI に 1 が含まれたのはモデル I のみであった。MSE に関して最小であったのはモデル I であり、モデル II、III、IV の 95% 信頼区間と重なることはなかった。

ポストホック前後の予測値と実測値の比較を図 3 の A と B に示す。ポストホック後の個別予測値ではポストホック前に比べ $y=x$ の直線付近にプロットがより密集していることから、モデルに組み込んだ共変量により個体間変動の要因がある程度説明出来ていることが読み取れた。補正視覚的事後予測性能評価 (prediction-corrected visual predictive check : pcVPC)

の結果を図3のCに示す。予測値と実測値の5、50、95パーセンタイルラインはトラフ値付近で特に近接していた。パーセンタイル点が正確に予測するには採血ポイントが足りない分布相ではやや乖離したものの、消失相において大きな乖離は見られなかった。モデル平均予測値、投与後経過時間、個別予測値に対する残差プロットを図3のD、E、Fに示す。どれも極端な系統誤差は見られず、95%信頼区間に相当する重み付き残差 ± 2 の範囲に適正な割合のデータが包含されていた。

3.3 シミュレーション

3.3.1 eGFR ≥ 60 の場合

全患者の共変量データ分布を元に仮想患者群を作成し、抗菌薬TDMガイドライン記載の各種投与法による濃度推移のシミュレーションを行った。eGFR ≥ 60 の仮想患者群と実データの実体重、除脂肪体重、血清クレアチニン、身長データの分布形状に大きな差異はなく、実データの特性を再現した仮想患者群が作成されていることが確認された(図5A~D)。

腎機能正常患者に対する負荷投与後の目標濃度域(15~30mg/L)被覆確率の一覧を表5に示す。モデルIIおよびIIIでは70%を上回る投与法がないのに対し、モデルIおよびIVでは適切な投与法としてガイドライン法5を選択することが出来た。本投与法は初日12mg/kgを2回、2~3日目12mg/kgを1回である。この投与法による被覆確率は好中球減少症患者群および好中球減少症でない患者群に対して、モデルIIで32.3および27.0%、モデルIIIで52.2および30.6%と低調なのに対し、モデルIVで74.4および72.3%、モデルIで79.6および72.6%であった。

維持投与後の被覆確率の一覧を表6に示す。負荷投与後と同様にモデルIIおよびIIIでは60%を上回る投与法がないのに対し、モデルIおよびIVでは適切な投与法を選択することが出来た。選択された投与法は4日目以降6.7mg/kgを1日1回である。この投与法による被覆確率は好中球減少症患者群および好中球減少症でない患者群に対して、モデルIIで20~30%台、モデルIIIで30から40%台と低調なのに対し、モデルIVでは70.9および67.5%、モデルIで72.6および76.4%であった。

ガイドラインより選択された最適投与法は体重当たりの投与量設定であるのに対し、我々が新たに提案する固定用量法は1日目600mgを2回、2日目600mgを1回、3日目A法は600mgを1回、B法は400mgを1回、4日目から400mgを1回である。A法は好中球減少症患者群用、B法は好中球減少症でない患者群用を想定している。負荷投与から維持投与

にかけての血中濃度推移を図 6 から 8 の A から D に、負荷投与後トラフ値(投与開始 72h 後)の分布を図 6 から 8 の E から H に、維持投与後トラフ値(投与開始 168h 後)の分布を図 6 から 8 の I から L 示す。ガイドラインによる最適な投与法に比べ好中球減症患者群では A 法により負荷投与後で 10.9%、維持投与後で 10.7%向上した。同様に好中球減少症でない患者群では B 法により負荷投与後で 16.2%、維持投与後で 7.1%向上した。

3.3.2 60 > eGFR ≥ 40 の場合

全患者の共変量データ分布を元に仮想患者群を作成し、抗菌薬 TDM ガイドライン記載の各種投与法による濃度推移のシミュレーションを行った。60 > eGFR ≥ 40 の仮想患者群と実データの実体重、除脂肪体重、血清クレアチニン、身長データの分布形状に大きな差異はなく、実データの特徴を再現した仮想患者群が作成されていることが確認された(図 5 E~H)。

腎機能中等度低下患者に対する負荷投与後の目標濃度域被覆確率の一覧を表 7 に示す。モデル II および III では適切投与法がないのに対し、モデル I および IV では適切な投与法としてガイドライン法 2 を選択することが出来た。本投与法は初日 10mg/kg を 2 回、2~3 日目 10mg/kg を 1 回である。この投与法による被覆確率は好中球減少症患者群および好中球減少症でない患者群に対して、モデル I で 20 から 30%台と低調なのに対し、モデル II で 74.5 および 46.2%、モデル III で 71.4 および 64.7%、モデル IV で 88.2 および 59.6%と好中球減少症でない患者群に対しては低調であった。

維持投与後の被覆確率の一覧を表 8 に示す。モデル II および III では 60%を上回る投与法がないのに対し、モデル I および IV では 60%を上回るガイドライン法 2 を選択することが出来た。選択された投与法は 4 日目以降 3.3mg/kg を 1 日 1 回である。この投与法による被覆確率は好中球減少症患者群および好中球減少症でない患者群に対して、モデル II および III で 10 から 50%台と低調、モデル IV でも 67.5 および 62.2%と今一つなのに対し、モデル I で 85.8 および 87.8%であった。

ガイドラインより選択された最適投与法は体重当たりの投与量設定であるのに対し、我々が新たに提案する固定用量法は 2 日目まで 400mg を 1 日 2 回、3 日目 400mg を 1 回、4 日目以降 A 法は 400mg を 1 日 1 回、B 法は 200mg を 1 回である。A 法は好中球減症患者群用、B 法は好中球減少症でない患者群用を想定している。負荷投与から維持投与にかけての血中濃度推移を図 9 から 11 の A から D に、負荷投与後トラフ値(投与開始 72h 後)の分布を E から H に、維持投与後トラフ値(投与開始 168h 後)の分布を I から L 示す。ガイドラインによる最適な投与法に比べ好中球減症患者群では A 法により負荷投与後、維持投与後

ともにほぼ同等であった。好中球減少症でない患者群では B 法により負荷投与後で 29.3% 向上し、維持投与後ではほぼ同等であった。ほぼ同等とは±5%以内の挙動を意味している。

3.3.3 40>eGFR の場合

全患者の共変量データ分布を元に仮想患者群を作成し、抗菌薬 TDM ガイドライン記載の各種投与法による濃度推移のシミュレーションを行った。40>eGFR の仮想患者群と実データの実体重、除脂肪体重、血清クレアチニン、身長データの分布形状に大きな差異はなく、実データの特性を再現した仮想患者群が作成されていることが確認された (図 5 I~L)。

腎機能重等度低下患者に対する負荷投与後の目標濃度域被覆確率の一覧を表 9 に示す。モデル II では 60% を上回る投与法がないのに対しモデル I、III、IV では 60% を上回るガイドライン法 3 を選択することが出来た。本投与法は初日 10mg/kg を 1 日 2 回、2 から 3 日目 6.7mg/kg を 1 日 1 回である。この投与法による被覆確率は好中球減少症患者群および好中球減少症でない患者群に対して、モデル II で 40% 台と低調なのに対し、モデル III で 74.9 および 68.8%、モデル IV で 73.0 および 65.9%、モデル I で 85.6 および 77.0% であった。

維持投与後の被覆確率の一覧を表 10 に示す。モデル II、III、IV では 60% を上回る投与法がないのに対し、モデル I では好中球減少症でない患者のみかろうじて 60% を上回るのがガイドライン投与法 3 であった。選択された投与法は 4 日目投与なく、5 日目から隔日投与で 5.0 mg/kg を 1 日 1 回である。この投与法による被覆確率は好中球減少症患者群および好中球減少症でない患者群に対して、中山モデルで 1.0 および 6.6%、小川モデルで 32.0 および 36.8%、辻モデルで 31.4 および 37.2% に対し、新規モデルで 9.0 および 60.9% であった。

ガイドラインより選択された最適投与法は体重当たりの投与量設定であるのに対し、我々が新たに提案する固定用量法は 1 日目 400mg を 2 回、2 日目 A 法は 400mg を 2 回、B は 1 回、3 日目 400mg を 1 回、4 日目以降 A1 および B1 法は 400mg を隔日、A2 および B2 法は 200mg を連日である。A 法は好中球減少症患者群用、B 法は好中球減少症でない患者群用を想定している。負荷投与から維持投与にかけての血中濃度推移を図 12 から 16 の A から D に、負荷投与後トラフ値(投与開始 72h 後)の分布を E から H に、維持投与後トラフ値 (投与開始 168h 後) の分布を I から L 示す。ガイドラインによる最適な投与法に比べ好中球減少症患者群では負荷投与後で A1 および A2 法により 6.8%、維持投与後で A1 法により 80.5%、A2 法により 82.3% 向上した。同様に好中球減少症でない患者群では負荷投与後で B1 および B2 法により 8.3%、維持投与後で B1 法により 30.4%、B2 法により 29.2% 向上した。

第4章 考察

4.1 eGFR \geq 60 の場合

モデルIVによるシミュレーションでは好中球減少の有無にかかわらず提案法 A,B どちらも被覆確率はほぼ同じであるのに対し、モデルIでは提案法 A で好中球減少症患者群の被覆確率が高く、提案法 B では好中球減少症でない患者群で被覆確率が高くなっている。しかし提案法 A でも好中球減少症でない患者群の被覆確率は 80%以上を維持しているため、臨床での利便性を考えれば全ての患者に提案法 A を適用するのも一案である。モデルIでは好中球減少の有無が層別化されているため、図 7A の血中濃度グラフより濃度推移の群間差は目視できるものの、図 7E および I のヒストグラムが示すように、好中球減少症患者群のトラフ値分布の山と好中球減少症でない患者群のトラフ値分布の山が治療域の中心から左右対称にクロスする形で重なり合い、被覆確率が双方の山でほぼ同等になっているため、本来好中球減少症患者を目的とした提案法 A を好中球減少症でない患者にも適用して、全患者に対して提案法 A へ集約することが可能である。B 法は負荷投与時に 600mg から 400mg への切り替えがあるのに対し、A 法では負荷投与時の全てが 600mg で、維持投与より 400mg に切り替わる点でシンプルな投与方法であり、臨床でのエラー回避の点からも集約する意義は大きいものと思われる。

4.2 60 $>$ eGFR \geq 40 の場合

負荷投与においては好中球減少症患者群も好中球減少症でない患者も提案する投与方法は同じとなった。これは eGFR \geq 60 の場合と同様な現象で、図 10 E のヒストグラムから両群のトラフ値分布型が同じような形状で治療域の中心から左右対称にクロスする形で重なり合い、被覆確率が双方の山でほぼ同等になっているためと思われる。それとは対照的なのが維持投与においてである。表 8 と 9 からわかるように提案法 A および B の両群の被覆確率の差は 21.3%、30.5%となっている。eGFR \geq 60 の場合この差は 10%未満だったのに対し両群の差が顕著にあらわれているため、腎機能正常患者よりも中等度腎機能低下患者に対して I モデルによる投与方法の使い分けが臨床的により有益であることが示唆される。

4.3 40 $>$ eGFR の場合

60 > eGFR ≥ 40 の場合と同様、好中球減少症患者と好中球減少症でない患者の治療域被覆確率差は顕著であった。維持投与は提案法 B に 2 日目の投与を 1 回追加する提案法 A で好中球減少症患者群への対応が可能であった。維持投与法は A 法も B 法も 1 日 1 回 400mg 隔日投与で対応可能であったが、臨床的に隔日投与は投与日の間違いを起こすリスクが高い施設が存在するため、連日投与 1 日 1 回 200mg の投与法 A2 および B2 を用意した。連日投与の倍量を隔日投与することは定常状態濃度推移の変動幅を大きくすることになるため半減期が短い薬剤には適用しにくい投与法であるが、本剤のように半減期が長い薬剤では適用が可能である。定常状態への到達時間は長くなるため、感染症治療のように急を要する場合には負荷投与を導入して早期に治療域へ到達させることで以降の維持投与にバリエーションをもたせることが出来る。投与ミスを犯すリスクと投与回数を減らすことが出来るメリットを勘案して、施設毎に適した投与法を選択することが望ましい。維持投与法において A 法と B 法が同じとなったのは、負荷投与後のモニタリングポイントである投与開始から 72h 時点の濃度推移は好中球減少症患者群で定常状態よりやや高め、好中球減少症でない患者群で定常状態よりやや低めとなっており、その後同一維持投与法によって CL の高い前者では定常状態へ向けてやや下降傾向に治療域内へと推移していき、CL の低い後者では定常状態へ向けてやや上昇傾向に治療域内への推移していくことに起因している。

第5章 総括

感染症治療において抗菌薬の血中薬物濃度をいかに迅速に治療域に到達させ、維持させるかは重要な課題である。薬物動態パラメータの変動要因が明らかとなれば個別化投与の指針となる。そのために適切な PPK モデルが必要であることは論を待たない。本研究では好中球減少により ARC 状態となっている患者群の動態特性を組み込んだ PPK モデルを構築した。実データから作られた仮想患者群と本モデルを用いて血中濃度推移をシミュレーションすることで、TDM ガイドラインに掲載されている投与法を好中球減少症の有無に分けて評価するとともに、腎機能別により良い投与法を提案することが出来た。

ガイドラインには一部の投与法に「本委員会が作成、今後の臨床的検討が必要」との注意書きがあるため、本研究による評価は臨床的検討の前段として有益な情報であると思われる。個別患者に対して投与開始前に本モデルを活用することで初期投与設計が可能となり、既存のモデルよりも早期に治療域に到達することが期待される。また、本研究とは異なる仮想患者集団に対してもシミュレーションを活用することで様々な投与法の検討に利用できる

る。臨床において薬剤師が薬物治療を検討する際に、ファーマコメトリクスをベースにした活動を支援するためのツールとなることを切望する。

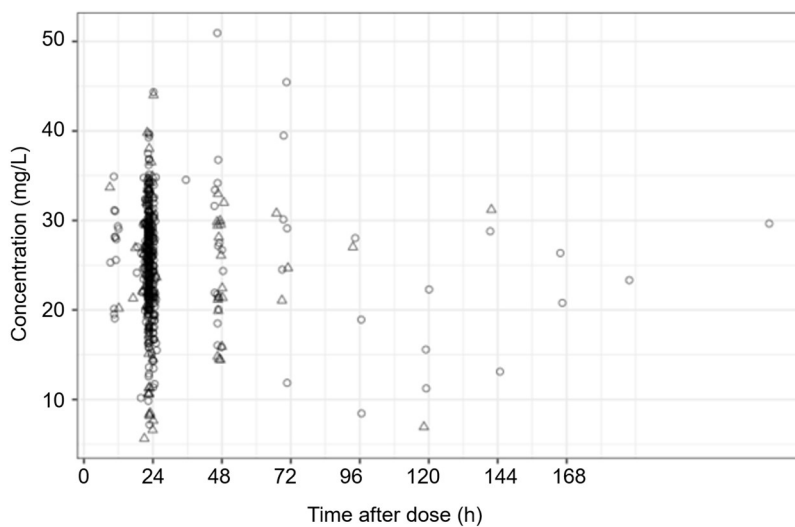


図1 血中濃度 vs 最終投与後経過時間

○：モデル構築群、△：モデル妥当性評価群

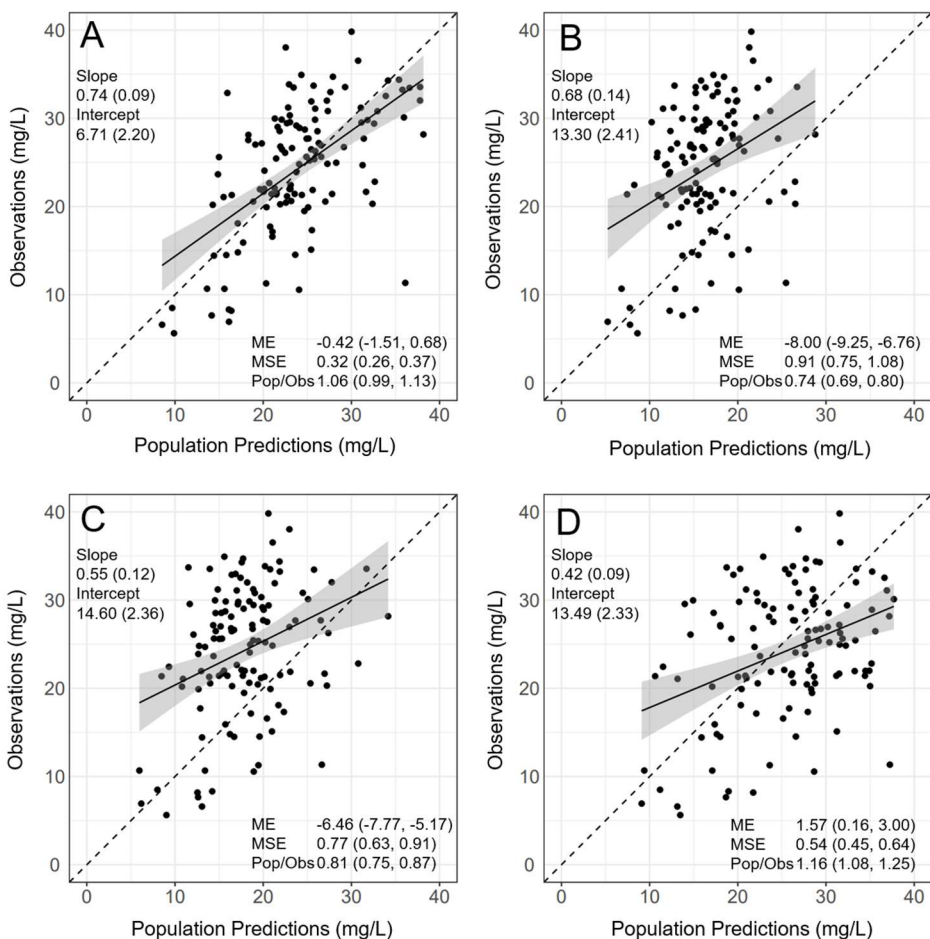


図2 各母集団モデルにおける予測値 vs 実測値プロット

A~D：モデルI~IV、回帰線の傾きと切片：平均 (SD), グレーエリア：回帰線の95%CI, 平均誤差 (ME) と平均平方誤差 (MSE) と予測/実測：平均 (95%CI)

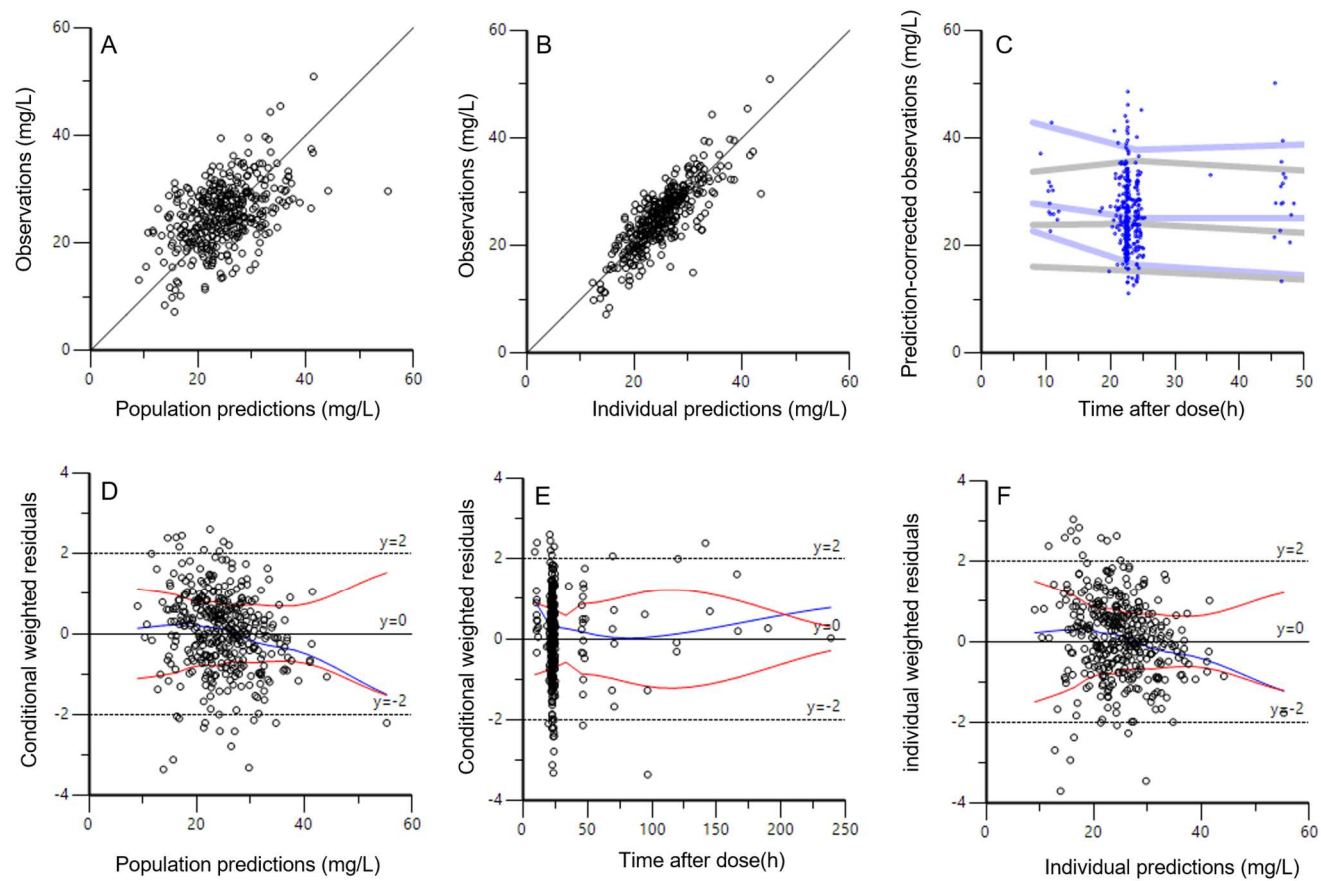


図3 構築モデル予測性評価プロット

A 母集団予測 vs 実測、B 個別予測 vs 実測、C 母集団予測値による補正視覚的事後予測性能評価（紫/グレー線：実測/予測、上/中/下：95/50/5 パーセントライン）、D 母集団予測値 vs 条件付き重み残差、E 投与後過時間 vs 条件付重み残差、F 個別予測値 vs 個別重み付き残差（青線：平滑化曲線、赤線：絶対値平滑化曲線）

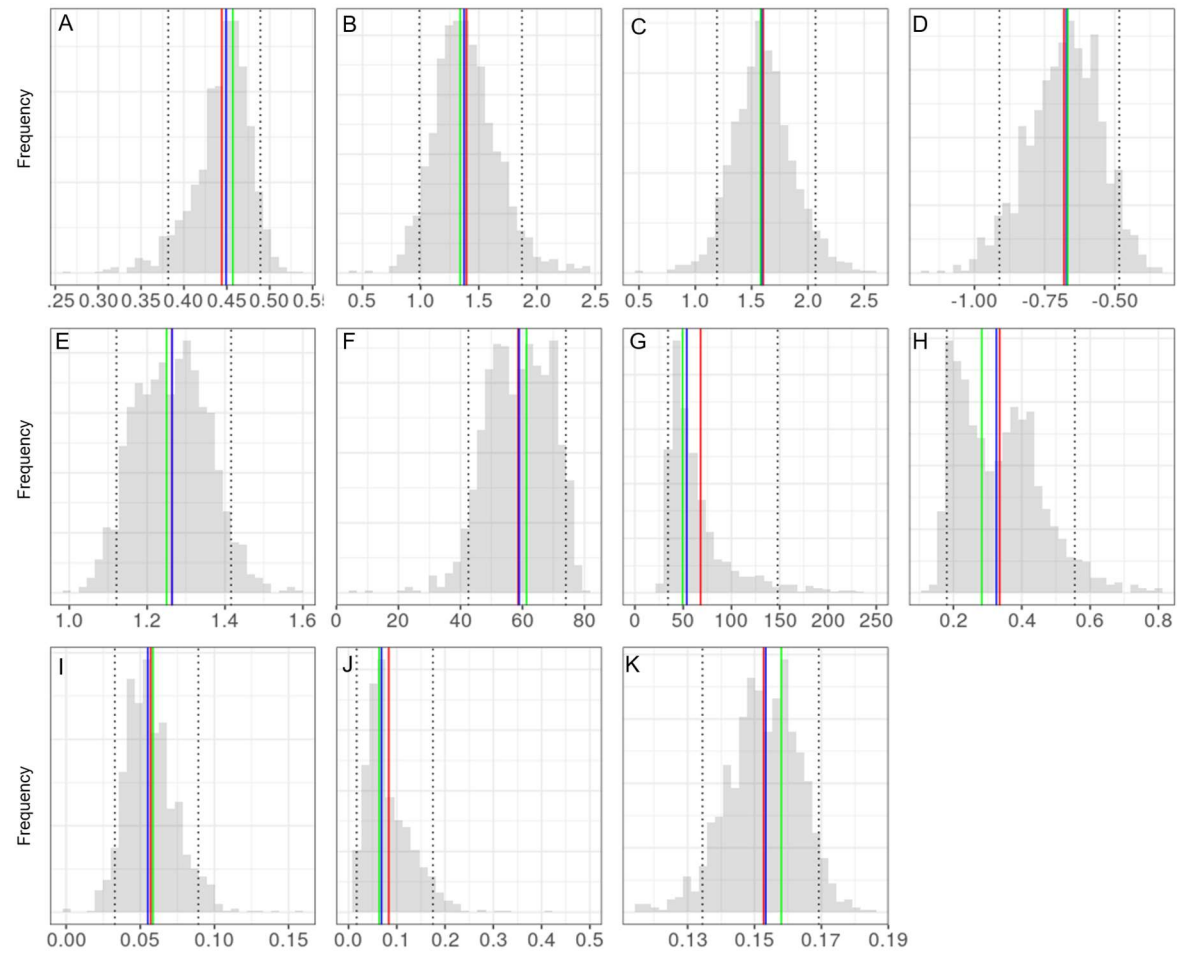


図4 ブートストラップ標本 (n=1000) のヒストグラム

A:CL,B:TBW on CL,C:LBW on CL, D:Scr on CL, E:,Neutropenic on CL, F:V₁, G:V₂, H:Q, I:ηCL, J : ηV₁, K:ε
 点線 : 95%CI、緑線 : 最終モデル推定値、赤線 : ブートストラップ平均値,青線 : ブートストラップ中央値

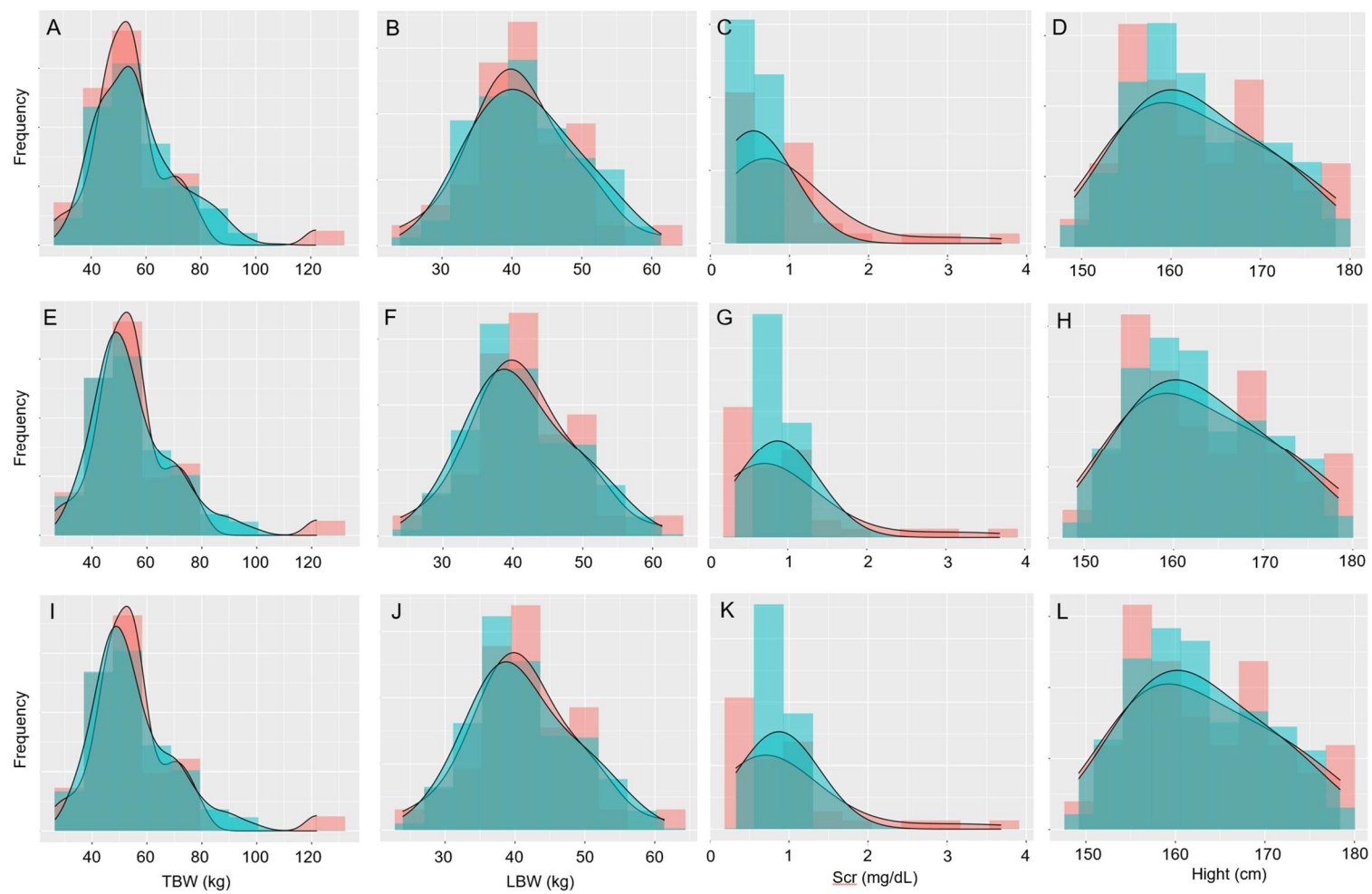


図5 仮想患者（青）と実患者（赤）データの共変量分布ヒストグラム

A-D eGFR \geq 60、E-H 60 $>$ eGFR \geq 40、I-L 40 $>$ eGFR、A,E,I 実体重、B,F,J 除脂肪体重、C,G,K 血清クレアチニン、D,H,L 身長

表 1 本研究のモデル構築群と妥当性評価群および先行研究母集団モデルの解析の患者背景

Models	Patients of patients (M/F)	Sampling points	Age (yrs)	BW (kg)	Ccr (mL/min)	Disease ^a					
			median (range)			AML	ALL	Pnuemonia	Sepsis	Cancer	Others
I	85(47/38)	383	50(20-85)	56(27-122)	111(15-276)	46	14	-	-	-	25
Validation Group	34(20/14)	125	55(20/82)	58(39-88)	92(15-239)	15	5	-	-	-	14
II	120(84/36)	305	76(18-96)	45(27-75)	50(5-154)	-	-	-	-	-	-
III	116(40/76)	428	58(14-93)	58(30-95)	89(6-150)			40	3	-	73
IV	132(19/41)	292	71(16-92)	53(24-85)	72(6-343)	-	-	9	6	30	-
Kasai	36(16/20)	123	M 82(54-90) F 79(66-91)	M 51(38-73) F 38(22-92)	M 53(6-132) F 61(16-154)	-	-	40	3	-	73
Ogami	237(159/78)	395	69(20-87)	56(34-90)	72(18-173)	-	-	-	-	-	-

^a AML、急性骨髄性白血病 :ALL、急性リンパ性白血病

表 2 本研究及び先行研究の母集団薬物動態モデル式

Models	Model type		Clearance equation ^a	IIV ^b (%)		RV ^c (%)
	compartment	function		CL	V	
I	2	Allometry	i) BMI ≥23 $0.457 \times (\text{Scr}/0.59)^{0.668} \times (\text{LBW}/44.9)^{1.58} \times 1.25^{\text{Neut}}$	24.2	25.2	39.7
			ii) BMI <23 $0.457 \times (\text{Scr}/0.59)^{0.668} \times (\text{TBW}/57.3)^{1.34} \times 1.25^{\text{Neut}}$			
II	2	Linear	$0.00498 \times \text{Ccr} + 0.00426 \times \text{TBW}$	22.1	26.7	24.5
III	2	Linear	$0.00414 + 0.0753 \times \text{Ccr}$	30.8	58.5	13.1
IV	2	Allometry	$0.466 \times (\text{Ccr}/71.8)^{0.383} \times 0.772^{\text{GEN}}$	32	40	16
Kasai	1	Allometry	$0.510 \times (\text{CysC}/1.4)^{-0.68} \times (\text{TBW}/60)^{0.81}$	19.5	42.4	2.49
Ogami	2	Allometry	$(0.379 + 0.211 \times \text{RF}) \times (\text{NFMCL}/\text{NFMCL}_{\text{STD}})^{0.75}$	18.6	29.6	14.9 + 0.926 ^d

^a LBW,除脂肪体重; TBW,実体重; Neut,好中球減少の有無; CysC,シスタチン C; GEN,性別; RF,renal function; NFM,normal fat mass

^b 個体間変動 ^c 個体内変動 ^d 単位(mg/L)

表 3 モデル構築における共変量検討の検討過程

	Step	Model ^a	OFV ^b	ΔOFV
<i>base model</i>	1	CL (L/hr) = θ_1 , $V_1(L)=\theta_2$, $V_2(L)=\theta_3$, $Q(L/h)=\theta_4$	2409.8467	
Forward addition	2	Model 1 + LBWonV	2374.2132	-35.6335
	3	Model 2 + AGEonCL	2372.3359	-1.8773
	4	Model 2 + ScronCL	2315.8170	-58.3962
	5	Model 4+ Neutropenia	2294.5600	-21.2570
	6	Model 5 + BWonCL	2241.5165	-53.0435
	7	Model 5 + LBWonCL	2238.8431	-55.7169
	8	Model 5 + LBWonCL(BMI \geq 23) & TBWonCL(BMI<23)	2237.3452	-57.2148
	9	Model 8 + SEXonCL	2237.2879	-0.0573
<i>Final model candidate</i>	10	Model 8	2237.3452	0.0573
Backward elimination	11	Model 10 – LBWonV	2264.1542	26.8090
	12	Model 10 – LBWonCL(BMI \geq 23) & BWonCL(BMI<23)	2294.5592	57.2140
	13	Model 10 – Scr	2321.0297	83.6845
	14	Model 10 – Neutropenia	2264.9619	27.6167

^a LBW,除脂肪体重; TBW,実体重

^b OFV、目的関数

表4 最終モデル推定値とブートストラップ要約

Parameter description	Final estimation					Bootstrap results (995/1,000) ^a			
	Mean	RSE ^b (%)	95%LLCI ^c	95%ULCI ^d	Shrinkage(%)	Mean	Median	95%LLCI ^c	95%ULCI ^d
Population mean									
CL ^e (L/h)	0.457	5.59	0.406	0.507	-	0.444	0.449	0.362	0.497
Effect of LBW on CL (BMI ≥ 23)	1.58	15.4	1.10	2.06	-	1.60	1.59	1.11	2.17
Effect of TBW on CL (BMI < 23)	1.34	18.1	0.862	1.814	-	1.390	1.370	0.917	1.999
Effect of Scr on CL	- 0.668	19.8	-0.928	-0.409	-	-0.681	-0.672	-0.956	-0.445
Effect of Neutropenia on CL	1.25	7.32	1.07	1.42	-	1.26	1.26	1.09	1.45

V ₁ (L)	61.3	26.3	29.7	93.0	-	58.6	58.9	38.6	75.2
V ₂ (L)	49.4	41.8	8.83	89.9	-	68.1	53.7	32.5	187
Q (L/h)	0.283	69.9	-0.106	0.671	-	0.335	0.326	0.172	0.608

Interindividual variability									
IIV CL (CV%)	24.2	30.7	15.3	30.6	17.1	23.9	-	16.5	30.7
IIV V ₁ (CV%)	25.2	63.0	-	37.6	43.0	28.8	-	10.5	40.1

Residual variability									
Proportional error (CV%)	39.7	6.39	37.1	42.2	12.1	39.1	-	36.1	41.5

^a 収束成功率,99.5% ^b RSE,相対標準誤差 ^c LLCI,信頼区間下限 ^d ULCI,信頼区間上限

$$e) BMI \geq 23 \quad CL = 0.475 \times \left(\frac{Scr}{0.59}\right)^{-0.668} \times \left(\frac{LBW}{44.9}\right)^{1.58} \times 1.25^{neutropenia} \quad ii) BMI < 23 \quad CL = 0.475 \times \left(\frac{Scr}{0.59}\right)^{-0.668} \times \left(\frac{TBW}{57.3}\right)^{1.34} \times 1.25^{neutropenia}$$

表 5 腎機能正常患者群 (eGFR \geq 60mL) における負荷投与後の治療域被覆確率

	Loading Dose (mg/kg or mg) ^a						Percentage covering the target range (%) ^b							
							Model I ^c		Model II ^c		Model III ^c		Model IV ^c	
	Day1		Day2		Day3		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia	
	AM	PM	AM	PM	AM	PM	+	-	+	-	+	-	+	-
TDM Guideline														
1	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	-	41.9	42.1	1.39	1.72	14.9	5.09	47.9	38.8
2	10	10	10	10	10	-	78.1	73.7	41.8	30.3	59.3	36.1	71.0	71.6
3	10	10	10	-	10	-	64.6	67.1	10.1	6.92	32.5	13.2	46.5	60.6
4	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	64.4	59.1	16.7	15.6	38.8	19.1	62.3	55.2
5*	12	12	12	-	12	-	79.6	72.6	32.3	27.0	52.2	30.6	74.4	72.3

Proposed in this study														
Regimen A* for Neutropenia +	600	600	600	-	600	-	90.5	86.3	20.9	24.8	42.4	31.7	80.1	79.4
Regimen B* for Neutropenia -	600	600	600	-	400	-	79.7	88.8	11.0	14.0	30.9	22.4	72.5	73.3
Regimen C	400	400	400	400	400	-	76.9	80.3	2.23	3.93	26.7	18.1	68.8	70.0
Regimen D	400	400	400	400	400	400	84.9	76.5	26.0	32.1	54.0	41.6	75.8	76.8

^a TDM ガイドライン(mg/kg) 提案(mg) ^b 目標濃度域 15-30 mg/L ^c I,本研究モデル; II,中山モデル; III,小川モデル; IV,辻モデル

*目標濃度被覆確率が最大となる投与法

表 6 腎機能正常患者群 (eGFR \geq 60mL) における維持投与後の治療域被覆確率

	Maintenance Dose (mg/kg or mg) ^a						Percentage covering the target range (%) ^b							
							Model I ^c		Model II ^c		Model III ^c		Model IV ^c	
	Day4		Day5		Day6、7		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia	
	AM	PM	AM	PM	AM	PM	+	-	+	-	+	-	+	-
TDM Guideline														
1	6.7	-	6.7	-	6.7	-	55.3	55.8	23.7	19.9	38.3	26.6	63.9	56.4
2	6.7	-	6.7	-	6.7	-	74.0	75.6	37.2	28.8	53.2	43.6	69.2	67.0
3	6.7	-	6.7	-	6.7	-	65.0	69.1	30.9	22.7	44.4	33.1	69.6	64.1
4	6.7	-	6.7	-	6.7	-	62.7	61.1	33.8	26.9	42.9	33.1	66.6	57.9
5*	6.7	-	6.7	-	6.7	-	72.6	76.4	34.4	27.5	47.8	39.8	70.9	67.5
Proposed in this study														
Regimen A* for Neutropenia +	400	-	400	-	400	-	83.3	80.6	33.4	39.2	46.7	43.5	77.0	74.9
Regimen B* for Neutropenia -	400	-	400	-	400	-	81.8	83.5	28.1	33.6	43.0	39.8	77.7	76.0
Regimen C	400	-	400	-	400	-	87.3	84.9	20.7	28.8	41.5	37.7	78.2	46.6
Regimen D	400	-	400	-	400	-	81.9	79.2	36.0	43.7	49.5	45.9	74.0	74.5

^a TDM ガイドライン(mg/kg) 提案(mg) ^b 目標濃度域 15-30 mg/L ^c I,本研究モデル; II,中山モデル; III,小川モデル; IV,辻モデル

*目標濃度被覆確率が最大となる投与方法

表7 中等度腎機能低下患者群 (60 > eGFR ≥ 40 mL/min) における負荷投与後の治療域被覆確率

	Loading Dose (mg/kg or mg) ^a						Percentage covering the target range (%)							
							Model I ^c		Model II ^c		Model III ^c		Model IV ^c	
	Day1		Day2		Day3		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia	
	AM	PM	AM	PM	AM	PM	+	-	+	-	+	-	+	-
TDM Guideline														
1	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	-	58.5	52.5	12	9.05	46.5	19.7	49.3	38.2
2*	10	10	10	-	10	-	88.2	59.6	33.6	23.8	74.5	46.2	71.4	64.7

Proposed in this study														
Regimen A* for Neutropenia +	400	400	400	400	400	-	90.9	88.9	22.1	31.9	70.3	55.3	77.0	77.9
Regimen B* for Neutropenia -	400	400	400	400	400	-	90.9	88.9	22.1	31.9	70.3	55.3	77.0	77.9

^a TDM ガイドライン(mg/kg) 提案(mg) ^b 目標濃度域 15-30 mg/L ^c I,本研究モデル; II,中山モデル; III,小川モデル; IV,辻モデル

*目標濃度被覆確率が最大となる投与法

表 8 中等度腎機能低下患者群 (60 > eGFR ≥ 40 mL/min) における維持投与後の治療域被覆確率

	Maintenance Dose (mg/kg or mg) ^a						Percentage covering the target range (%) ^b							
							Model I ^c		Model II ^c		Model III ^c		Model IV ^c	
	Day4		Day5		Day6、7		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia	
	AM	PM	AM	PM	AM	PM	+	-	+	-	+	-	+	-
TDM Guideline														
1	3.3	-	3.3	-	3.3	-	35.3	65.3	3.68	1.70	38.9	23.7	49.5	43.2
2*	3.3	-	3.3	-	3.3	-	85.8	87.8	12.7	8.30	53.9	40.9	67.5	62.2

Proposed in this study														
Regimen A* for Neutropenia +	400	-	400	-	400	-	90.5	69.2	84.3	84.9	71.2	70.6	75.4	74.4
Regimen B* for Neutropenia -	200	-	200	-	200	-	56.1	86.6	15.6	21.0	50.7	45.6	65.5	66.7

^a TDM ガイドライン(mg/kg) 提案(mg) ^b 目標濃度域 15-30 mg/L ^c I,本研究モデル; II,中山モデル; III,小川モデル; IV,辻モデル*目標濃度被覆確率が最大となる投与法

表 9 重度腎機能低下患者群 (40mL/min > eGFR) における負荷投与後の治療域被覆確率

	Loading Dose (mg/kg or mg) ^a						Percentage covering the target range (%) ^b							
							Model I ^c		Model II ^c		Model III ^c		Model IV ^c	
	Day1		Day2		Day3		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia	
	AM	PM	AM	PM	AM	PM	+	-	+	-	+	-	+	-
TDM Guideline														
1	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	-	67.2	54.6	34.1	31.1	62.0	48.1	58.7	47.5
2	6.7	6.7	6.7	-	6.7	-	53.5	47.1	7.31	10.4	53.4	35.5	41.0	34.2
3*	10	10	6.7	-	6.7	-	85.6	77.0	48.1	44.2	74.9	68.8	73.0	65.9

Proposed in this study														
Regimen A1/A2* for Neutropenia +	400	400	400	400	400	-	92.4	79.8	47.1	52.6	75.1	68.8	80.6	79.7
Regimen B1/B2* for Neutropenia -	400	400	400	-	400	-	76.6	85.3	7.1	11.2	73.5	61.1	58.3	61.1

^a TDM ガイドライン(mg/kg) 提案(mg) ^b 目標濃度域 15-30 mg/L ^c I,本研究モデル; II,中山モデル; III,小川モデル; IV,辻モデル

*目標濃度被覆確率が最大となる投与法

表 10 重度腎機能低下患者群 (40mL/min > eGFR) における維持投与後の治療域被覆確率

	Maintenance Dose (mg/kg or mg) ^a						Percentage covering the target range (%) ^b								
							Model I ^c		Model II ^c		Model III ^c		Model IV ^c		
	Day						Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		Neutropenia		
	4	5	6	7	8	9	+	-	+	-	+	-	+	-	
TDM Guideline															
1	-	5.0	-	5.0	-	5.0	33.4	56.9	6.8	14.7	36.1	38.1	36.7	39.7	
2	-	5.0	-	5.0	-	5.0	13.1	39.9	7.3	10.4	24.3	26.9	22.2	26.2	
3*	-	5.0	-	5.0	-	5.0	9.0	60.9	1.0	6.6	32.0	36.8	31.4	37.2	

Proposed in this study															
Regimen A1* for Neutropenia +	-	400	-	400	-	400	89.5	85.4	65.1	71.9	70.0	66.1	77.9	78.0	
Regimen A2* for Neutropenia +	200	200	200	200	200	200	91.3	83.7	55.3	64.2	50.7	66.7	76.2	78.2	
Regimen B1* for Neutropenia -	-	400	-	400	-	400	74.5	91.3	38.6	51.0	68.5	64.7	72.6	75.0	
Regimen B2* for Neutropenia -	200	200	200	200	200	200	63.4	90.1	22.9	35.1	65.9	62.2	62.4	67.0	

^a TDM ガイドライン(mg/kg) 提案(mg) ^b 目標濃度域 15-30 mg/L ^c I,本研究モデル; II,中山モデル; III,小川モデル; IV,辻モデル

*目標濃度被覆確率が最大となる投与法

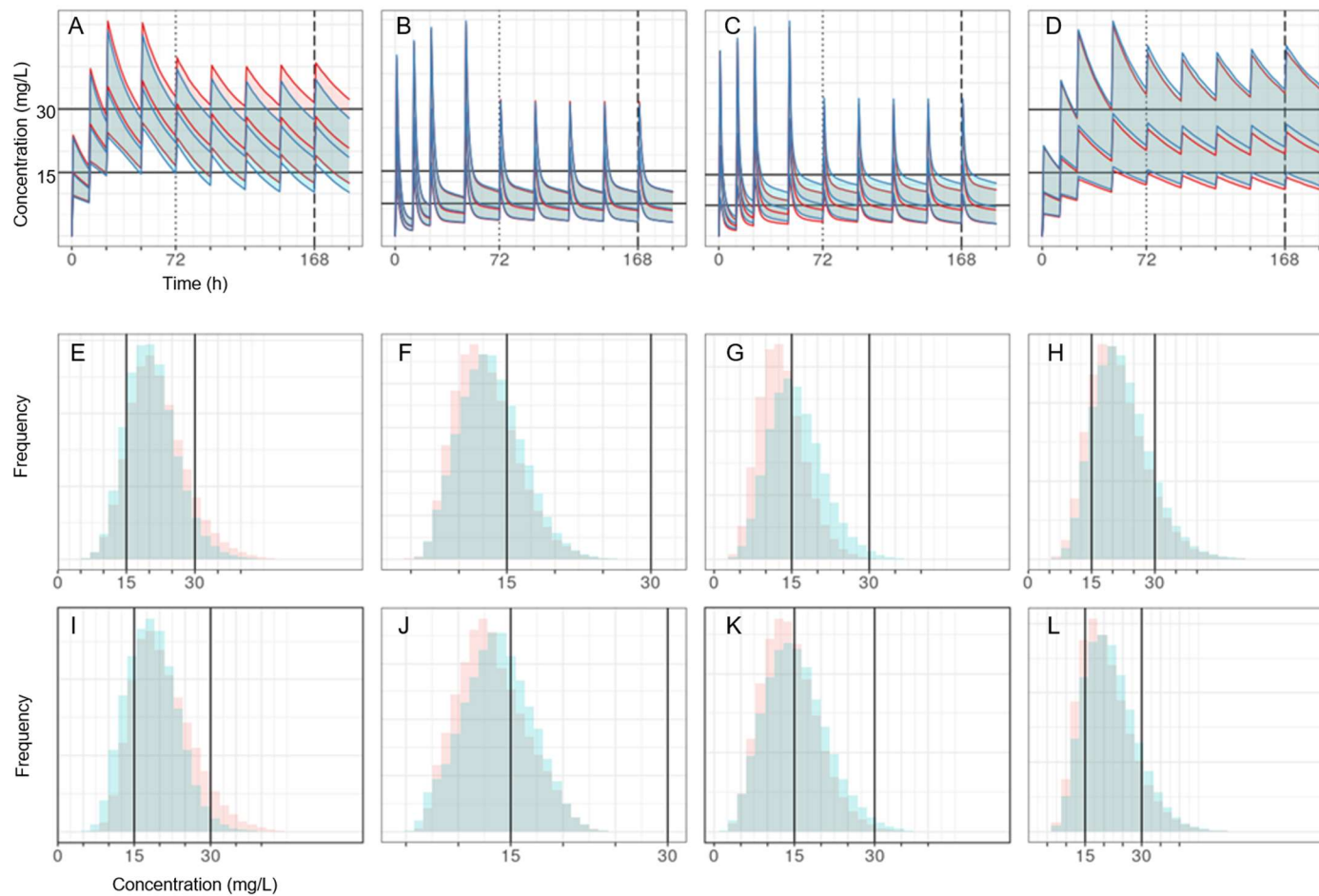


図6 腎機能正常患者群 (eGFR \geq 60mL) におけるガイドライン推奨投与法5による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 168h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

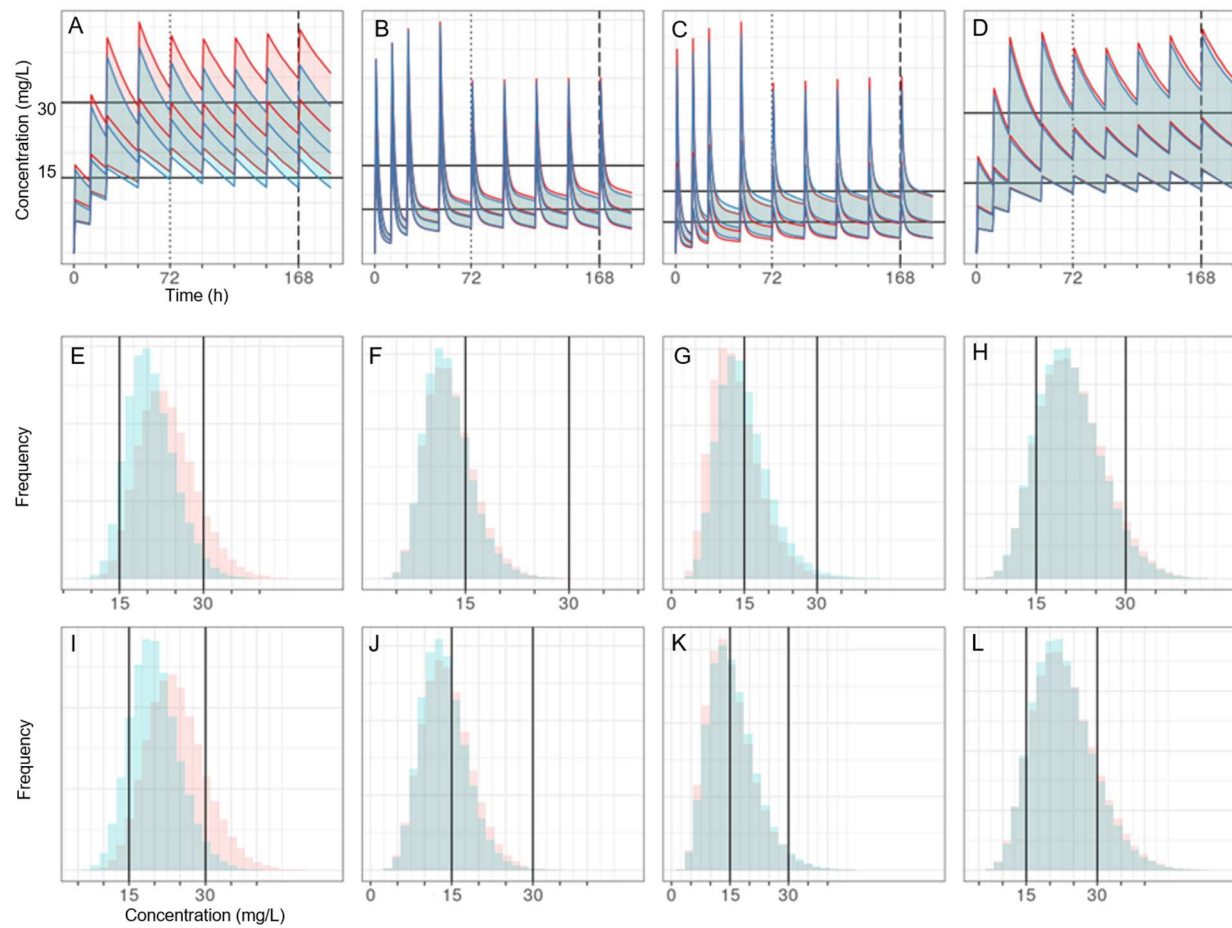


図7 腎機能正常患者群 (eGFR \geq 60mL) における本研究提案法 A による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム

A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 168h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

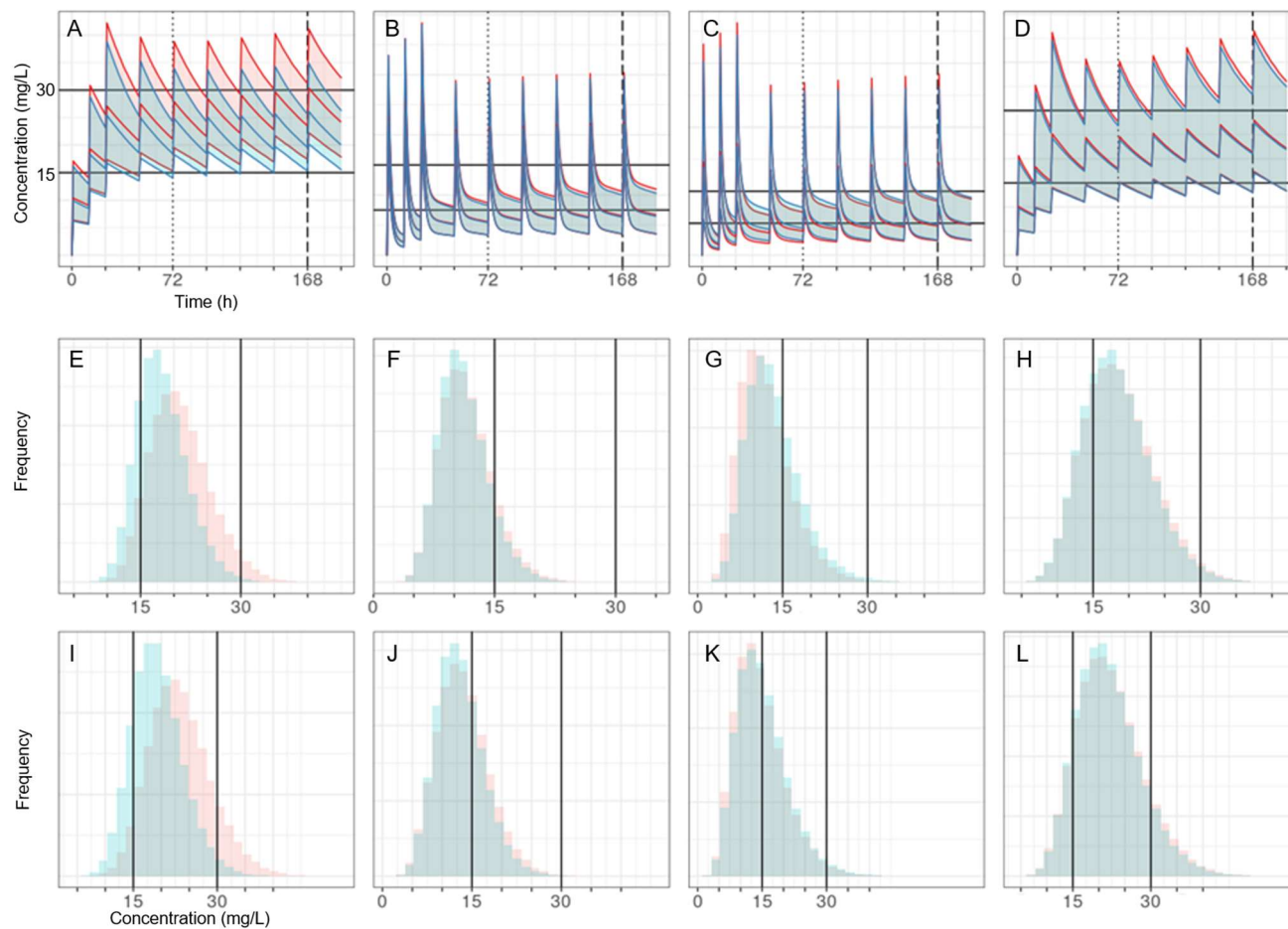


図 8 腎機能正常患者群 (eGFR \geq 60mL) における本研究提案法 B による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム

A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 168h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

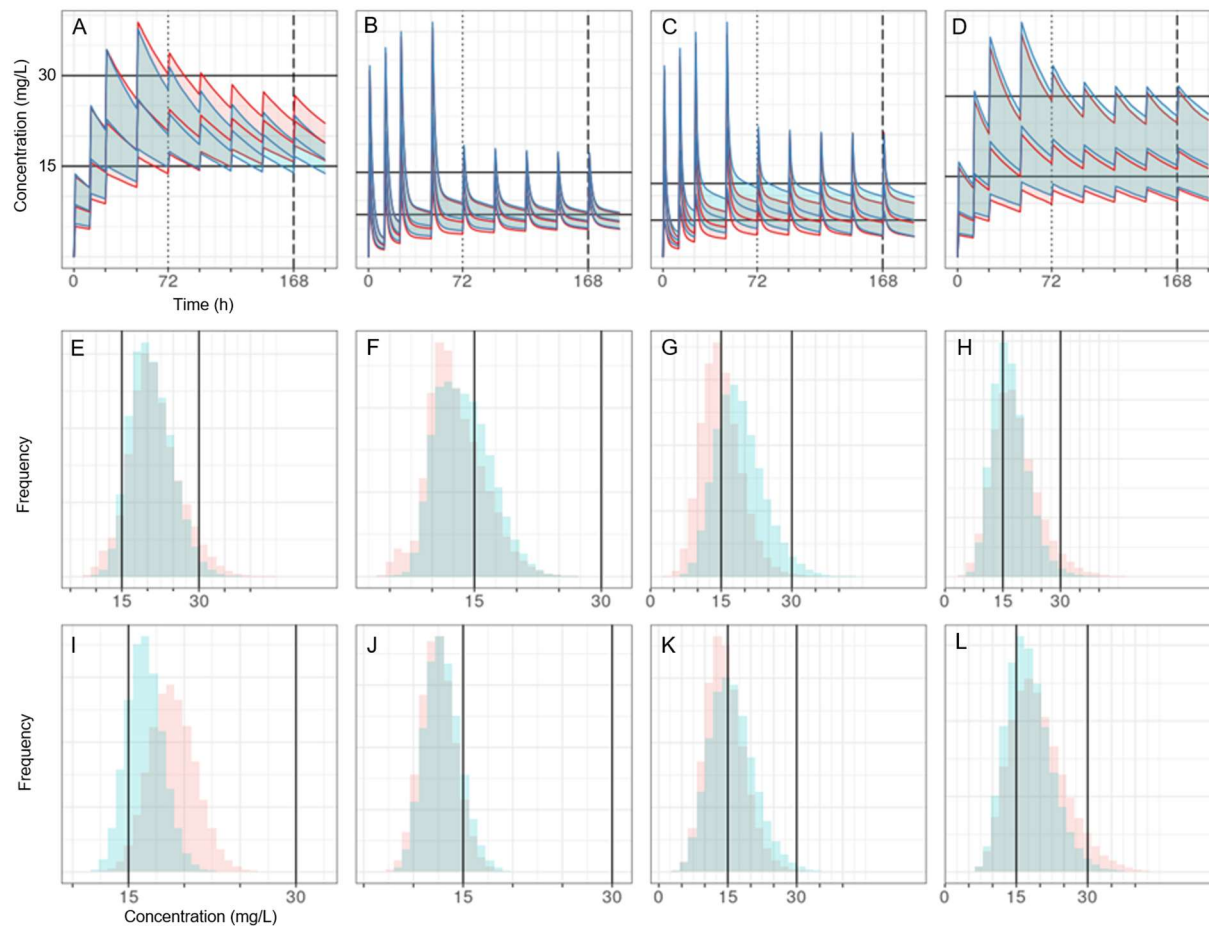


図9 中等度腎機能低下患者群 ($60 > \text{eGFR} \geq 40 \text{ mL/min}$) におけるガイドライン推奨投与法2による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 168h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

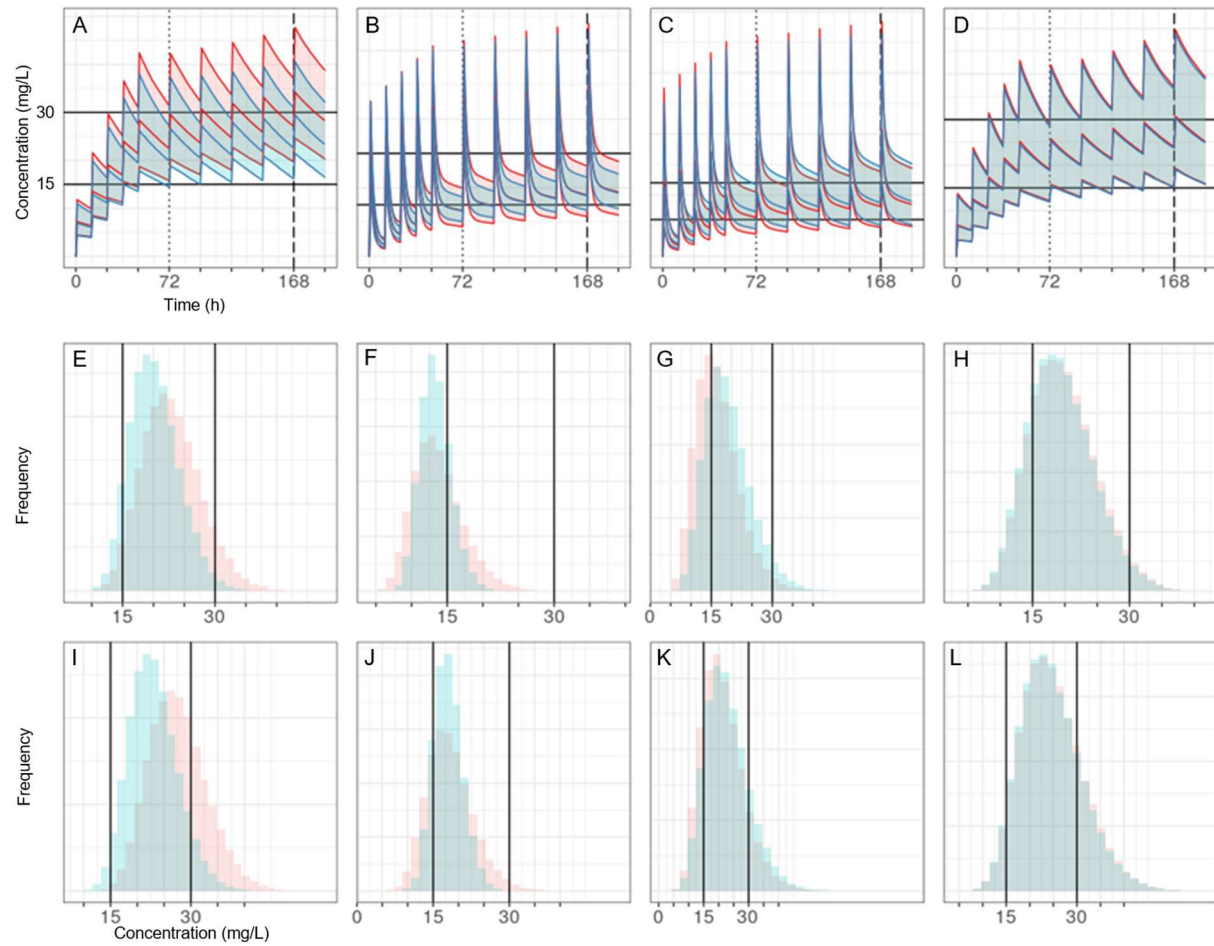


図 10 中等度腎機能低下患者群 ($60 > \text{eGFR} \geq 40 \text{ mL/min}$) における本研究提案法 A による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~V における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 168h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

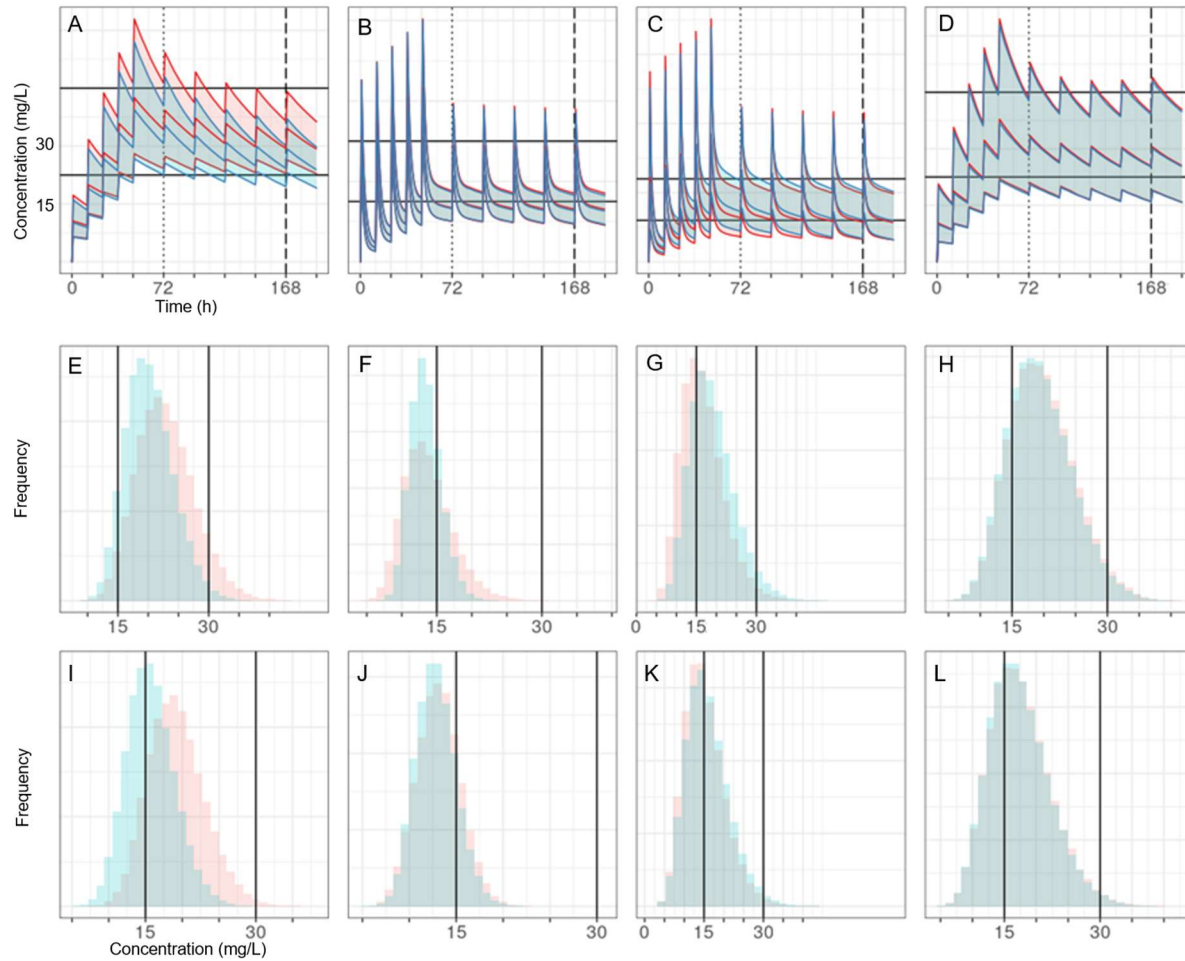


図 11 中等度腎機能低下患者群 ($60 > \text{eGFR} \geq 40 \text{ mL/min}$) における本研究提案法 B による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 168h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

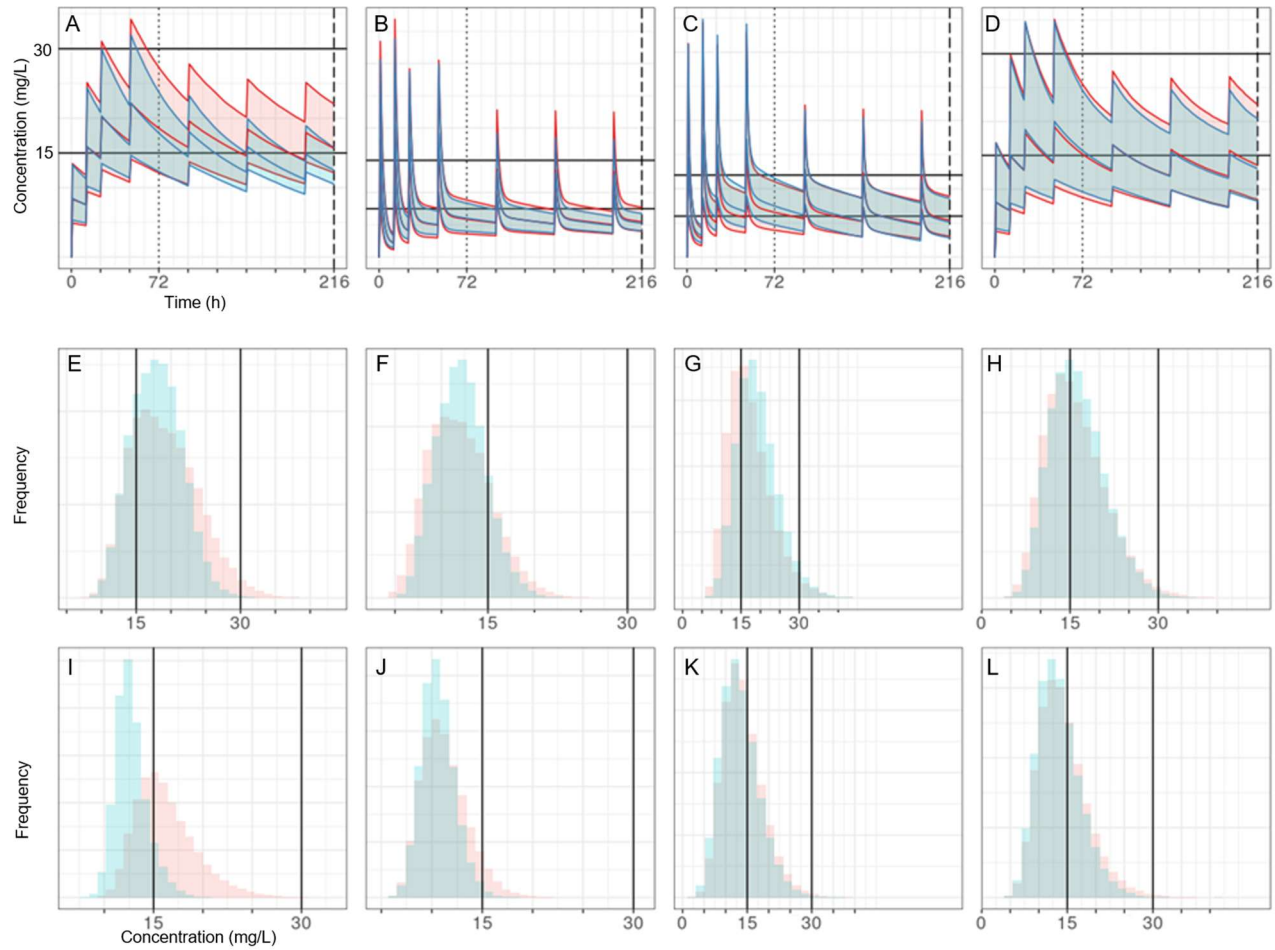


図 12 重度腎機能低下患者群 ($40\text{mL}/\text{min} > \text{eGFR}$) におけるガイドライン推奨投与法 3 による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 216h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

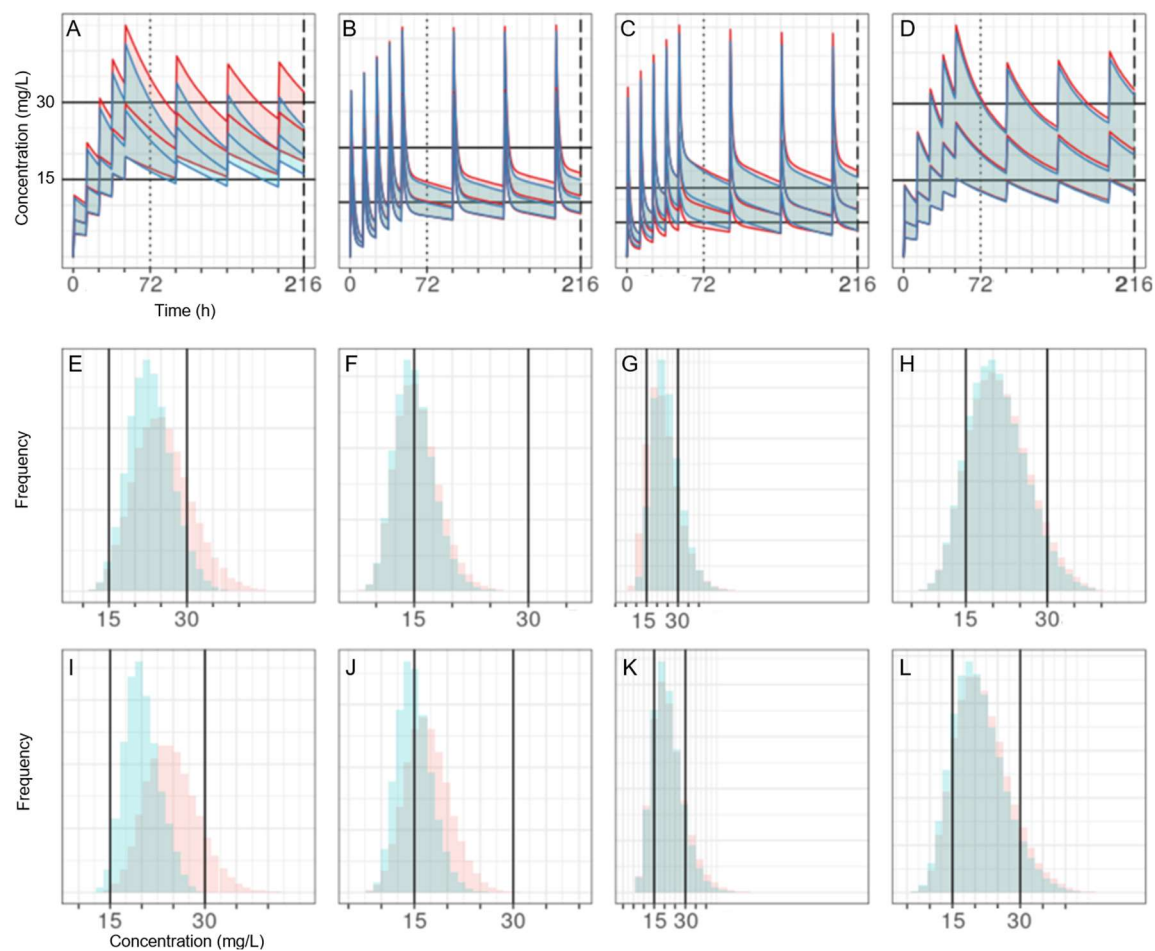


図 13 重度腎機能低下患者群 ($40\text{mL}/\text{min} > \text{eGFR}$) における本研究提案法 A1 による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~V における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 216h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

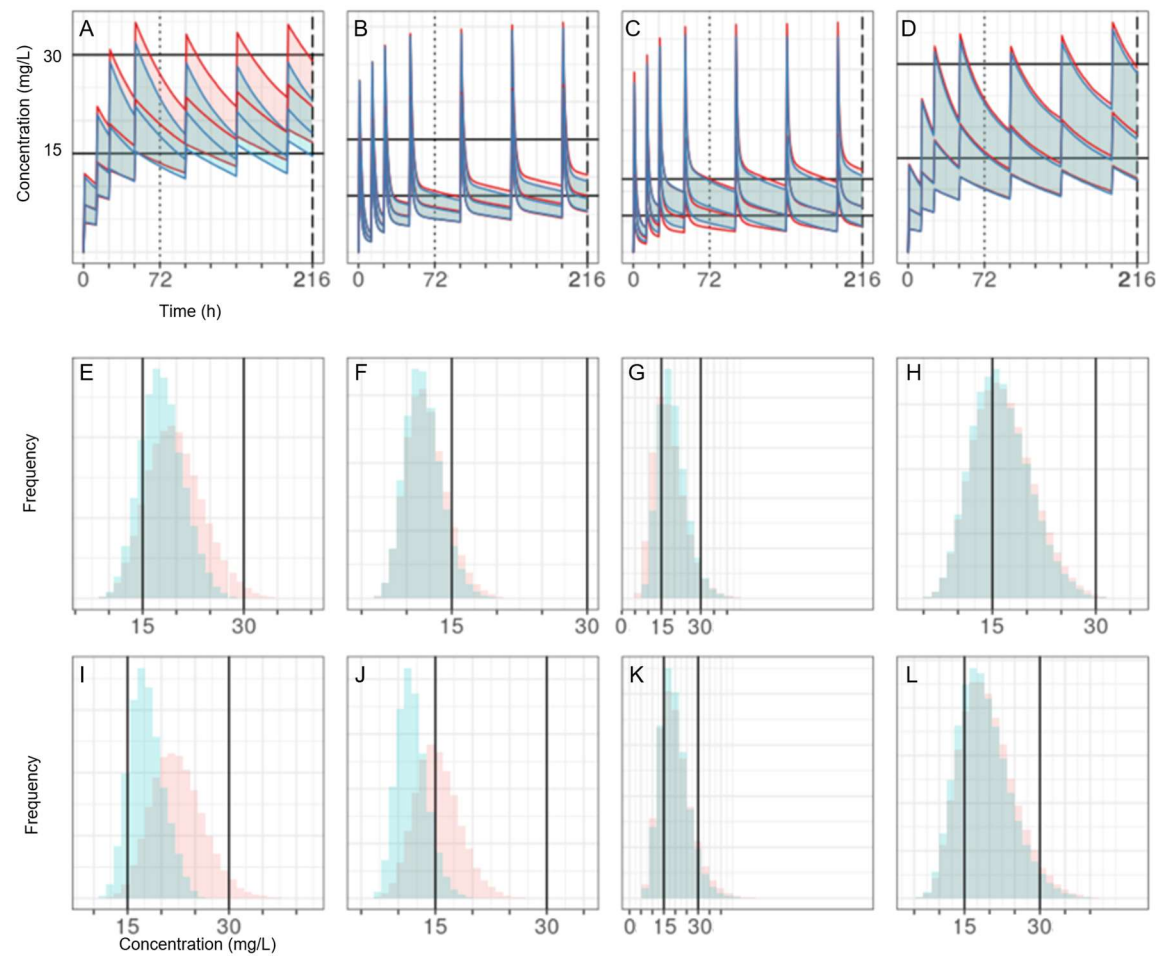


図 14 重度腎機能低下患者群 ($40\text{mL}/\text{min} > \text{eGFR}$) における本研究提案法 B1 による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 216h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

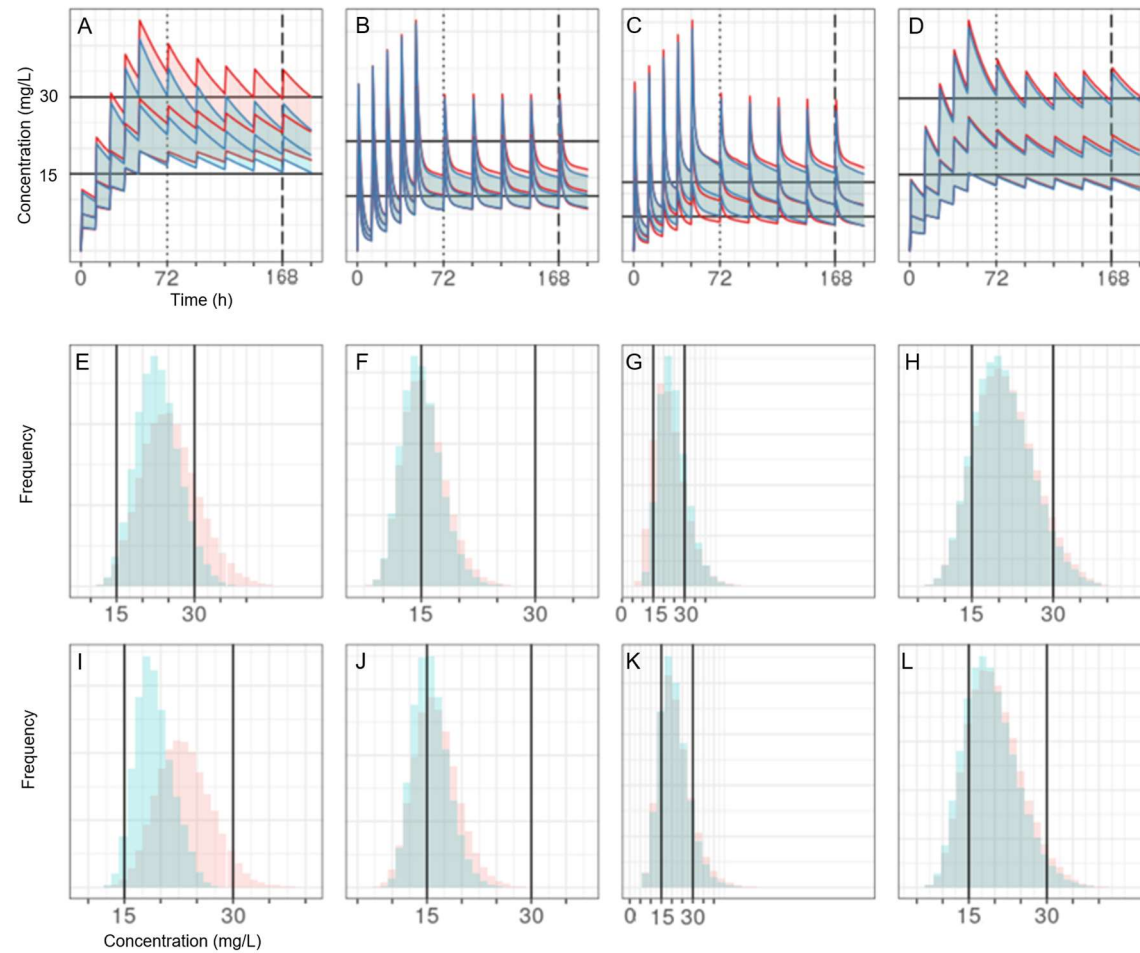


図 15 重度腎機能低下患者群 ($40\text{mL}/\text{min} > \text{eGFR}$) における本研究提案法 A2 による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 216h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

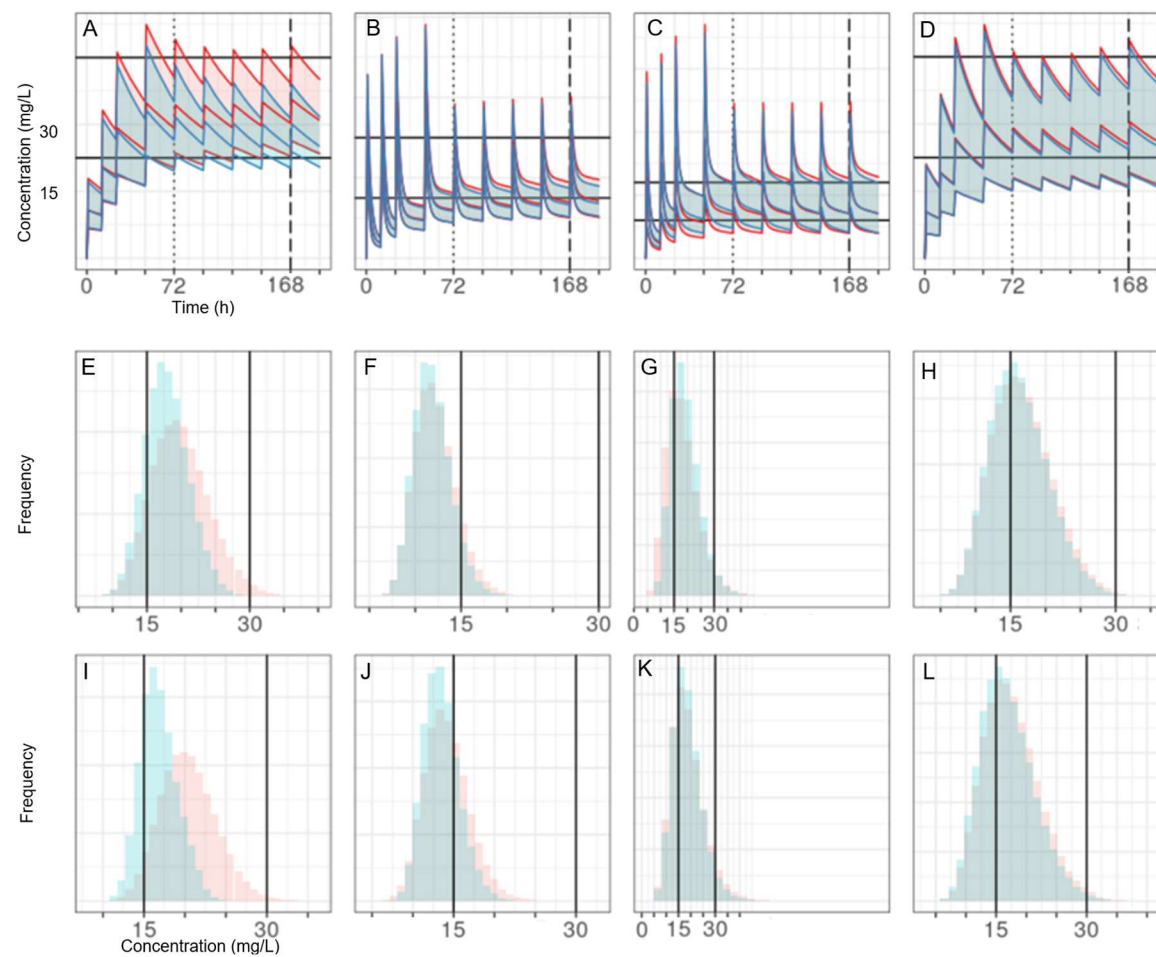


図 16 重度腎機能低下患者群 ($40\text{mL}/\text{min} > \text{eGFR}$) における本研究提案法 B2 による濃度推移とトラフ値分布ヒストグラム
 A~D : Model I~IV における濃度推移、E~H : Model I~IV における負荷投与後 (投与開始 72h) トラフ値分布、I~L : Model I~IV における維持投与後 (投与開始 216h) トラフ値分布、青 : 好中球減少症患者群、赤 : 非好中球減少症患者群

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なるご指導ならびに御鞭撻を賜りました金沢大学医薬保健研究域薬学系 分子薬物治療学研究室 加藤 将夫 教授に謹んで謝意を表します。

また、本研究に関して、御指導と御助言ならびに御協力戴きました日本薬科大学 臨床薬学分野 松田 佳和 教授ならびに 前田 智司 教授に厚く感謝の意を表します。

さらに、本研究に関して、種々の有益な御指導と御助言を戴きました広島大学大学院医歯薬保健学研究科医歯薬学専攻 臨床薬物治療学研究室 猪川 和朗 准教授に深く感謝の意を表します。

本研究に関して、臨床データの提供および有益な臨床的御指導と御助言を戴きました東京都立駒込病院 石原 溶子 薬剤科長ならび 後藤 総太郎 先生に厚く感謝致します。

また、本研究の遂行に積極的にご協力頂きました日本薬科大学有機医薬品化学分野卒論生 仲丸 雄太 氏に感謝致します。

引用文献

1. Wilson APR. Clinical Pharmacokinetics of Teicoplanin. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(3):167-183. doi:10.2165/00003088-200039030-00001
2. Auwera PV der, Aoun M, Meunier F. Randomized study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised hosts. *Antimicrob Agents Ch*. 1991;35(3):451-457. doi:10.1128/aac.35.3.451
3. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis[▽]. *Antimicrob Agents Ch*. 2009;53(10):4069-4079. doi:10.1128/aac.00341-09
4. Pea F, Brollo L, Viale P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemoth*. 2003;51(4):971-975. doi:10.1093/jac/dkg147
5. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance : implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):1-16. doi:10.2165/11318140-000000000-00000
6. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012;39(5). doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.12.011
7. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, et al. Incremento da depuração renal em pacientes gravemente enfermos: incidência, fatores associados e efeitos no tratamento com vancomicina. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2014;26(1). doi:10.5935/0103-507x.20140003
8. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, et al. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):706. doi:10.1097/ftd.0000000000000346
9. Falcone M, Russo A, Venditti M, et al. Considerations for Higher Doses of Daptomycin in Critically Ill Patients With Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1568-1576. doi:10.1093/cid/cit582

10. Tröger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J, et al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Ag.* 2012;40(4):370-372. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.05.010
11. Roberts JA, Lipman J. Optimal Doripenem Dosing Simulations in Critically Ill Nosocomial Pneumonia Patients With Obesity, Augmented Renal Clearance, and Decreased Bacterial Susceptibility. *Crit Care Med.* 2013;41(2):489-495. doi:10.1097/ccm.0b013e31826ab4c4
12. Carr GE, Yuen TC, McConville JF, et al. Early Cardiac Arrest in Patients Hospitalized With Pneumonia A Report From the American Heart Association's Get With the Guidelines-Resuscitation Program. *Chest.* 2012;141(6):1528-1536. doi:10.1378/chest.11-1547
13. Huttner A, Dach EV, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Ag.* 2015;45(4):385-392. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017
14. Udy AA, Waele JJD, Lipman J. Augmented renal clearance and therapeutic monitoring of β -lactams. *Int J Antimicrob Ag.* 2015;45(4):331-333. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.020
15. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Ag.* 2017;49(5):624-630. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.12.022
16. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Ag.* 2018;51(3):443-449. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013
17. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic Shock in Humans: Advances in the Understanding of Pathogenesis, Cardiovascular Dysfunction, and Therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227. doi:10.7326/0003-4819-113-3-227
18. Brown R, Babcock R, Talbert J, et al. Renal function in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med.* 1980;8(2):68-72. doi:10.1097/00003246-198002000-00004
19. Giantomasso DD, May CN, Bellomo R. Vital Organ Blood Flow During Hyperdynamic Sepsis. *Chest.* 2003;124(3):1053-1059. doi:10.1378/chest.124.3.1053

20. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliver Rev.* 2014;77:3-11. doi:10.1016/j.addr.2014.07.006
21. Albanèse J, Leone M, Garnier F, et al. Renal Effects of Norepinephrine in Septic and Nonseptic Patients. *Chest.* 2004;126(2):534-539. doi:10.1378/chest.126.2.534
22. Giantomasso DD, May CN, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intens Care Med.* 2002;28(12):1804-1809. doi:10.1007/s00134-002-1444-x
23. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care.* 2013;17(1):R35. doi:10.1186/cc12544
24. Carrie C, Lannou A, Rubin S, et al. Augmented renal clearance in critically ill trauma patients:a pathophysiologic approach using renal vascular index. *Anaesth Crit Care Pa.* 2018;38(4):371-375. doi:10.1016/j.accpm.2018.12.004
25. Osby E, Hagberg H, Kvaløy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood.* 2003;101(10):3840-3848. doi:10.1182/blood-2002-10-3238
26. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-3205. doi:10.1200/jco.2006.06.4451
27. Lee S, Knox A, Zeng ISL, et al. Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost–benefit and quality of life analysis. *Support Care Cancer.* 2013;21(3):841-846. doi:10.1007/s00520-012-1589-2
28. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Supplement_1):S32-S37. doi:10.1086/383050
29. Nakayama K, Gemma H, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in adult patients. *Japanese journal of chemotherapy.* 2006;54(1):1-6.

30. 俊朗丹羽, 健司田端, 二郎木村, et al. グリコペプチド系抗生物質テイコプラニンの新規 TDM 解析支援ソフトウェア (Ver.2.0) の開発. *Jpn J Antibiotics*. 2006;59(3):165-176. doi:10.11553/antibiotics1968b.59.165
31. Ogawa R, Kobayashi S, Sasaki Y, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of teicoplanin in Japanese patients with systemic MRSA infection. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(05):357-366. doi:10.5414/cp201739
32. Tsuji Y, Ota Y, Kasai H, et al. Population pharmacokinetics analysis of generic teicoplanin with MRSA or GPC infection by multicenter study. *Jpn J TDM*. 2015;32(4):188-197.
33. Kasai H, Tsuji Y, hiraki Y, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in hospitalized elderly patients using cystatin C as an indicator of renal function. *J Infect Chemother*. 2017;24(4):284-291. doi:10.1016/j.jiac.2017.12.002
34. Holford NHG, Anderson BJ. Allometric size: The scientific theory and extension to normal fat mass. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:S59-S64. doi:10.1016/j.ejps.2017.05.056
35. Ogami C, Tsuji Y, Muraki Y, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Teicoplanin and C-Reactive Protein in Hospitalized Patients With Gram-Positive Infections. *Clin Pharm Drug Dev*. 2020;9(2):175-188. doi:10.1002/cpdd.684
36. Suzuki M, Kasai H, Sako K, et al. Population pharmacokinetics analysis of vancomycin in adult cancer patients with neutropenia effect. *Jpn J TDM*. 2019;36(3):96-104.