

# 論 文 内 容 要 旨

作用標的部位での薬物動態/薬力学モデル解析に基づく  
アンピシリン-スルバクタム配合剤投与法の個別化

主指導教員：森川 則文 教授  
(医系科学研究科 臨床薬物治療学)

副指導教員：紙谷 浩之 教授  
(医系科学研究科 核酸分析化学)

副指導教員：猪川 和朗 准教授  
(医系科学研究科 臨床薬物治療学)

大仁田 哲修

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【はじめに】

近年、抗菌化学療法において薬物動態 (pharmacokinetics : PK) /薬力学 (pharmacodynamics : PD) 理論に基づく投与設計が治療効果の向上に重要であることが示されている。PK/PD 指標として AUC (薬物濃度-時間曲線下面積) /MIC (最小発育阻止濃度),  $C_{peak}$  (ピーク薬物濃度) /MIC,  $T > MIC$  (%) (定常状態の 24 時間で薬物濃度が MIC を超えている時間の割合) が主に用いられている。しかし、これらの指標は主として血漿あるいは血清中の薬物濃度により評価されているため、ターゲットとする原因菌が多く存在する作用標的部位において評価されていないことから、未だ PK/PD の解釈が不十分であると考えられる。作用標的部位における薬物濃度が血中薬物濃度より低い場合、血中で評価された投与方法は過大評価となっている可能性が考えられることから、作用標的部位の薬物濃度を評価することが重要である。

本研究では、世界的にも使用頻度が高く薬剤耐性菌に対して使用されるアンピシリン-スルバクタム配合剤について、作用標的部位の PK/PD を評価することで投与方法の個別化を行った。

### 1) 細菌性前立腺炎のためのアンピシリン-スルバクタム配合剤の作用標的部位を考慮した投与方法の個別化

アンピシリン-スルバクタム配合剤において前立腺組織の PK/PD を評価し、細菌性前立腺炎への臨床適応を評価した報告はない。本研究は、前立腺 PK/PD 解析により細菌性前立腺炎を想定した投与方法の個別化を目的とした。対象は、経尿道的前立腺切除術を施行された前立腺肥大症患者で、術後感染予防目的にアンピシリン-スルバクタム配合剤を投与された患者とした。経尿道的前立腺切除術施行前にアンピシリン-スルバクタム配合剤として 1.5 g (1.0 g-0.5 g) または 3.0 g (2.0 g-1.0 g) を 0.5 時間かけて点滴静脈内注射し、血液検体は点滴開始後 0.5, 1, 1.5, 3, 5 時間から 5 時点で採取し、前立腺組織検体は投与開始後 0.5, 1, 1.5 時間から 1-3 時点で採取した。薬物濃度測定は、アンピシリンとスルバクタム両剤についてそれぞれ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い、前立腺組織中薬物濃度測定はホモジナイズ処理により懸濁化した後、得られた上清を測定した。測定したデータを用いて、まず血液コンパートメントモデルを作成し、それに生理学的パラメータ (前立腺容積, 前立腺血流速度) および前立腺組織/血漿分配比率を連結させた前立腺組織中 PK モデルを作成した。モデルに基づき、前立腺組織中アンピシリン濃度において PK/PD 目標値 (50%  $T > MIC$ ) を達成する確率を算出し、目標値達成確率が 90%以上の最大の MIC を PK/PD ブレイクポイントとした。測定したデータより算出したアンピシリンおよびスルバクタム両剤の前立腺組織/血漿分配比率は、AUC において 0.35~0.43 であった。前立腺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物間比率は 2.07 であり、配合剤としての抗菌活性を維持できる比率であった。作成したモデルにおいて、両剤のクリアランスに影響を与える共変量はクレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) であった。50%  $T > MIC$  におけるアンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g の 1 日 4 回投与の前立腺 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr} = 90$  mL/min で 0.5  $\mu$ g/mL,  $CL_{cr} = 60$  mL/min で 1  $\mu$ g/mL,  $CL_{cr} = 30$  mL/min で 4  $\mu$ g/mL であった。以上の結果より、患者腎機能と原因菌 MIC に応じた個別化投与方法を構築することがで

きた。

### 2) 細菌性肺炎のための抗菌活性主体アンピシリンの作用標的部位を考慮した投与法の個別化

アンピシリン-スルバクタム配合剤は、細菌性肺炎に対して第一選択薬として用いられている。本研究では、肺 PK/PD 解析により細菌性肺炎を想定した投与法の個別化を行った。肺組織中 PK モデルは、1)で作成した前立腺組織中 PK モデルの血液コンパートメントを固定で用い、生理学的パラメータを肺容積、肺血流速度に置き換え、さらに文献値より算出した肺組織/血清分配比率を用いて作成した。さらに作成したモデルに基づき肺組織中アンピシリンおよびスルバクタム濃度の両剤において PK/PD 目標値 (50% T > MIC) を達成する確率を算出した。アンピシリンおよびスルバクタムの肺組織/血清分配比率は、AUC においてそれぞれ 0.881 および 0.368 であった。肺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物間比率は 3.89 であり、適正な比率となっていない可能性が示唆された。作成したモデルを用いてシミュレーションした結果、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の 50% T > MIC を目標とした場合、アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g の 1 日 4 回投与の前立腺 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr}=90$  mL/min で 1  $\mu$ g/mL,  $CL_{cr}=60$  mL/min で 2  $\mu$ g/mL,  $CL_{cr}=30$  mL/min で 8  $\mu$ g/mL あった。以上の結果より、患者腎機能と原因菌 MIC に応じた細菌性肺炎における個別化投与法を構築することができた。

### 3) *Acinetobacter baumannii* 肺炎のための抗菌活性主体スルバクタムの作用標的部位を考慮した投与法の個別化

*Acinetobacter baumannii* は、人工呼吸器関連肺炎などの院内感染症を引き起こす世界的に重要な薬剤耐性菌である。本研究では、スルバクタムにおける肺 PK/PD 解析により *Acinetobacter baumannii* 肺炎を想定した投与法を個別化することを目的とした。肺組織中 PK モデルは、2)で作成したスルバクタムの肺組織中 PK モデルに動物 (マウス) における文献値を用いて算出した肺組織/血漿分配比率を適合することで作成した。肺 PK/PD 評価は、肺組織中スルバクタム濃度において *Acinetobacter baumannii* に対するスルバクタムの PK/PD 目標値である 60% T > MIC を達成する確率を算出した。文献値を用いて算出したスルバクタムの肺組織/血漿分配比率は、0.365 であった。作成したスルバクタムの肺組織中 PK モデルを用いてシミュレーションした結果、60% T > MIC を目標とした場合、アンピシリン-スルバクタム配合剤 6.0 g の 1 日 4 回投与の前立腺 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr}=90$  mL/min で 0.5  $\mu$ g/mL,  $CL_{cr}=60$  mL/min で 1  $\mu$ g/mL,  $CL_{cr}=30$  mL/min で 4  $\mu$ g/mL あった。以上の結果より、標的部位特異的 PK/PD 評価において、腎機能正常患者において日本国内承認用量を超える 6.0 g の 1 日 4 回以上の高用量のアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与が必要である可能性が示唆された。

#### 【まとめ】

前立腺や肺といった作用標的部位毎に *Acinetobacter baumannii* などの薬剤耐性菌によって引き起こされる感染症を想定したアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与法を個別化することができた。作用標的部位毎の抗菌薬適正使用は、耐性菌増加防止につながり、本研究の意義を示すものと考えられる。