

# 高齢者における感染症治療の個別最適化を目指したクリニカルファーマコメトリクスの実践： 抗菌薬適正使用による薬剤耐性対策へ向けて

医歯薬保健学研究科 D142901 石原 慎之  
主指導教員 森川 則文

## 【序論】

近年、医薬品研究開発・承認審査における過程において、継続的に蓄積される様々な情報を数理統計学的手法等を用いてモデルに変換し、そのモデルを用いたシミュレーションで得られる定量的な情報を開発戦略と意思決定に用いており、この概念・手法をファーマコメトリクスという。医薬品の開発から承認・審査時には、製薬会社および規制当局により、対象集団全体に対してファーマコメトリクスが活用されてきたが、承認医薬品の薬物治療最適化マネジメントには、薬剤師を中心とした医療従事者により、個別患者に対して活用・実践する必要がある。しかし、実際の臨床現場では医薬品の濃度測定は保険適応された一部の医薬品のみ可能であることなどの理由により、臨床における薬物治療の個別化は十分に行えていない。現在、我が国は超高齢社会となっているため、多くの高齢者に対する最適な医療を提供するためにも、定量的な情報を得ることができるファーマコメトリクスの臨床適用が重要となる。

一方、我が国を含め全世界における死因の上位には感染症があり、国内外において感染症は対策を講じるべき疾患の一つである。その感染症に用いられる抗菌薬の有効性を向上するため、患者および用法・用量毎の薬物動態 (pharmacokinetics : PK) と最小発育阻止濃度 (MIC) などの薬力学 (pharmacodynamics : PD) の関係を表す指標として PK/PD パラメータが用いられている。その PK/PD パラメータに基づき、最適な用法・用量を設定し、臨床使用を実践することが重要であるとされている。

そこで、本研究では高齢者における感染症治療の個別最適化を目指し、数理統計学的手法を活用した定量的な解析・評価・予測・患者適用の一連のサイクルの臨床応用、すなわちクリニカルファーマコメトリクスの実践を試みた。

## 1) 日本人患者に数理統計学的手法を用いたカルバペネム系抗菌薬の薬物動態の定量的解析および評価 (方法)

**対象：**種々の感染症患者を対象とし、メロペネム (MEPM) およびドリペネム (DRPM) を対象薬剤とした。  
**薬物投与と検体採取：**MEPM および DRPM を点滴静脈内投与した後、静脈血検体を点滴投与開始後の種々の時間に採取した。DRPM においては尿検体も採取した。血漿中の MEPM および DRPM 濃度、尿中の DRPM 濃度は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

**母集団 PK 解析：**NONMEM プログラムを用いた。母集団 PK パラメータの推定には個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付一次近似法を用いて、PK モデルとして線形 2-コンパートメントモデルを選択し、ベースモデルとした。全身クリアランス (CL)、腎クリアランス (CL<sub>r</sub>)、腎外クリアランス (CL<sub>nr</sub>)、中心コンパートメントの分布容積 (V<sub>1</sub>)、コンパートメント間クリアランス (Q) および末梢コンパートメントの分布容積 (V<sub>2</sub>) を推定した。

### (結果・考察)

MEPM 投与 42 名 (平均年齢 62 歳)、DRPM 投与 18 名 (平均年齢 63 歳) であり、クレアチニンクリアランス (CL<sub>cr</sub>) はそれぞれ 77.7 ± 32.3 mL/min および 48.9 ± 19.4 mL/min であった。MEPM では血漿中薬物濃度 265 時点、DRPM では血漿中薬物濃度 115 時点および尿中排泄データ 61 時点を母集団 PK 解析に用いた。血漿中薬物濃度は、2-コンパートメントモデルに適合した。MEPM および DRPM における最終モデルの母集団 PK パラメータを表 1 に示す。腎排泄型薬剤である MEPM および DRPM の CL において、共変量として CL<sub>cr</sub> を組み込んだ日本人の感染症患者における母集団 PK モデルを構築することができた。

表 1 メロペネムおよびドリペネムの母集団 PK パラメータ

	Meropenem	Doripenem
CL (L/h)	0.091×CL <sub>cr</sub> +2.03	CL <sub>r</sub> = 0.137×CL <sub>cr</sub> CL <sub>nr</sub> = 2.49 ± 0.29
V <sub>1</sub> (L)	0.199×BW	8.29 ± 0.38
Q (L/h)	4.02 ± 0.78	8.10 ± 1.23
V <sub>2</sub> (L)	4.55 ± 0.42	9.37 ± 0.76

Mean ± SE  
CL and CL<sub>nr</sub>, renal and non-renal clearances; CL<sub>cr</sub>, creatinine clearance; BW, body weight.

## 2) カルバペネム系抗菌薬の母集団薬物動態解析の日本人高齢者へのレトロスペクティブ適用

(方法)

対象：MEPM および DRPM を投与した 70 歳以上の感染症患者とした。

データ：過去に MEPM および DRPM が投与された患者の採血により得られた血漿中薬物濃度を収集した。

PK パラメータおよび PK/PD パラメータ推定と予測精度：

- ① 患者背景因子と母集団 PK モデルに基づき患者個々の PK パラメータを算出し、血漿中薬物濃度を予測した。血漿中濃度予測性は、実測値と推定パラメータから求めた予測値の回帰式、相関、ならびに重み付き残差で評価した。
- ② 血漿中薬物濃度が 4 点以上測定された患者のみを対象とし、2-コンパートメントモデルを用い非線形最小二乗法に基づき PK/PD パラメータを算出し、母集団 PK モデルに基づき算出した PK/PD パラメータと比較検討した。

(結果・考察)

MEPM 投与群および DRPM 投与群はそれぞれ 43 名 (平均年齢 75 歳) および 25 名 (平均年齢 77 歳) であり、 $CL_{cr}$  はそれぞれ  $59.8 \pm 14.0$  mL/min および  $66.1 \pm 20.1$  mL/min であった。

血漿中濃度の母集団予測値と実測値の比較において、MEPM および DRPM の相関係数はそれぞれ 0.922 ( $P < 0.001$ ) および 0.902 ( $P < 0.001$ ) であり、両薬剤ともに強い相関が認められ、高い予測精度が示された (図 1)。非線形最小二乗法および母集団 PK モデルによる個別 PK/PD パラメータの比較した場合も同様に相関は良好であった。

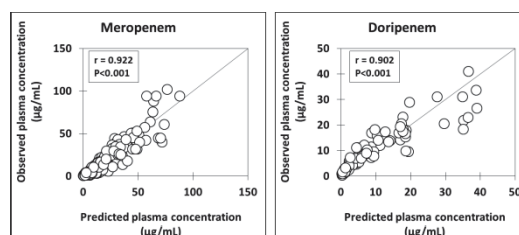


図 1 メロペネムおよびドリペネムの PK モデルの診断プロット

本研究で得られた母集団 PK モデルは、感染症の高齢患者における PK および PK/PD パラメータの予測に有効であることが示された。

## 3) 病院薬剤師主導による高齢肺炎患者に対するカルバペネム系抗菌薬の投与方法決定支援のための取り組みのプロスペクティブ評価

(方法)

対象：島根大学医学部附属病院の呼吸器・化学療法内科にて入院加療中の院内肺炎患者のうち、主治医が MEPM もしくは DRPM の投与が望ましいと判断した高齢感染症患者とした。

投与設計：母集団 PK パラメータは、上記 1) で求めたものを利用した。カルバペネム系抗菌薬では %T>MIC が 40% 以上であれば殺菌的効果が期待できると報告されているため、MEPM は MIC = 8  $\mu$ g/mL、DRPM は MIC = 4  $\mu$ g/mL の原因菌に対して、ランダムサンプリング (モンテカルロ法) により 40%T>MIC の目標達成確率を算出し、その値が 80% を超える投与方法を主治医へ推奨した。%T>MIC および目標達成確率に関しては、我々が構築した PK/PD 解析支援ツールを用いて算出した。

有効性および安全性解析：有効性に関する主要評価項目は肺炎に対する臨床効果および細菌学的効果、安全性に関する主要評価項目は概括安全度とした。

(結果・考察)

本研究への参加を文書で同意し、組み入れられた患者は MEPM 投与群 12 症例 (平均年齢 74 歳)、DRPM 投与群 9 症例 (平均年齢 78 歳) であった。有効性解析は DRPM 投与後に抗 MRSA 薬が併用された 1 症例を除いた症例で評価した。その結果、主要評価項目である肺炎に対する「臨床効果」は全症例で「有効」と判定された (表 2)。また、平均投与日数は、MEPM 投与群 8.5 日、DRPM 投与群 6.6 日であり、いずれも 10 日以内であった。細菌学的効果においても消失もしくは菌量の減少を認め、「有効」と判定された。

表 2 メロペネムおよびドリペネム投与による臨床評価

	meropenem	loripenem
Number of patients	12	8
WBC count (/mm <sup>3</sup> × 1,000)		
Before	12.32 ± 6.09	9.20 ± 4.70
After	8.35 ± 4.50	7.57 ± 3.36
CRP (mg/dL)		
Before	11.30 ± 6.27	11.33 ± 6.92
After	2.88 ± 1.75*	4.32 ± 4.52*
Body temperature (°C)		
Before	37.7 ± 0.9	37.7 ± 0.7
After	36.6 ± 0.5*	37.0 ± 0.4*
Oxygen saturation (%)		
Before	92.4 ± 4.5	93.8 ± 2.7
After	94.8 ± 1.9	94.9 ± 1.9
Clinical efficacy (%) <sup>a)</sup>	100 (12/12)	100 (8/8)

Mean ± SD.  
\* Significant difference was observed when compared with "Before" by paired t-test ( $p < 0.05$ ).  
<sup>a)</sup> Clinical efficacy = "effective" / "effective and poor" × 100. Abbreviations: WBC, white blood cells; CRP, C-reactive protein.

一方、安全性解析の主要評価項目である概括安全度は、MEPM 投与患者において 1 例のみ軽度の肝機能障害が発現したものの、それ以外には副作用が認められなかった。

薬剤師主導による数理統計学的手法を用いた PK/PD 解析に基づく投与設計は感染症治療における抗菌薬の適正使用へ貢献できる可能性があることが示された。

#### 4) 75 歳以上の高齢肺炎患者に対するピペラシリン/タゾバクタム配合剤の個別最適化投与法の確立

(方法)

対象：基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対する数少ない選択肢であるピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) 配合剤を投与された 75 歳以上の高齢肺炎患者とした。

薬物投与と検体採取：PIPC/TAZ 配合剤を点滴静脈内投与した後、静脈血検体を点滴投与開始後の種々の時間に採取した。血漿中の PIPC および TAZ 濃度は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

母集団 PK 解析：上記 1) と同様に NONMEM プログラムを用いて母集団 PK パラメータを推定した。得られた母集団 PK モデルの最終モデルを用いて、PIPC/TAZ 配合剤の投与法を各 MIC よりそれぞれの目標達成確率を算出した。

(結果・考察)

対象は 18 名 (平均年齢 87 歳) であり、PIPC および TAZ は血漿中薬物濃度それぞれ 100 時点を母集団 PK 解析に用いた。血漿中濃度は 2-コンパートメントモデルに適合した。PIPC および TAZ における最終モデルの母集団 PK パラメータはそれぞれ  $CL = 4.58 + 0.06 \times (CL_{cr} - 37.4)$  L/h、 $V_1 = 5.39$  L、 $Q = 20.7$  L/h、 $V_2 = 6.96$  L および  $CL = 5.00 + 0.06 \times (CL_{cr} - 37.4)$  L/h、 $V_1 = 6.29$  L、 $Q = 24.0$  L/h、 $V_2 = 7.73$  L であった。腎排泄型薬剤である PIPC および TAZ の CL において、共変量として  $CL_{cr}$  が組み込まれた 75 歳以上の高齢肺炎患者における母集団 PK モデルを構築することができた。

この母集団 PK モデルを用いた PIPC の PK/PD 解析において、1 回 2.0 g を 6 時間毎 (8.0 g/日) に投与した場合の目標達成確率は 1 回 4.0 g を 8 時間毎 (12.0 g/日) に投与した場合と同等であることが示された。また、TAZ の PK/PD 解析の結果、 $CL_{cr}$  が 40 mL/min 以上の場合には 1 回 0.5 g を 8 時間毎もしくは 6 時間毎の投与が必要であることが示された。一方で  $CL_{cr}$  40 mL/min 未満の患者においては、腎機能障害の発現頻度が高いことが明らかとなった。

本研究では高齢肺炎患者における母集団 PK モデルを構築した。CL はいずれも  $CL_{cr}$  を共変量として含めた最終モデルとし、PK パラメータを推定することが可能となった。

#### 【結論】

本研究によって以下の知見が得られた。

- 1) クリニカルファーマコメトリクスを実践するため、日本人高齢患者に適用可能な MEPM、DRPM および PIPC/TAZ の母集団 PK モデルを構築した。
- 2) 上記モデルを用いて高齢肺炎患者に対する MEPM および DRPM の投与法を適正化するため、投与法を定量的に評価するツールを構築した。ツールを臨床応用した結果、有効性・安全性ともに良好であった。

以上の知見は、臨床現場における薬物療法の個別化、適正化マネジメントの場面において、病院薬剤師が主導して、臨床データを数理統計学的手法などで定量的に測定・解析・評価・ツール構築・予測・患者適用を行うこと、すなわちクリニカルファーマコメトリクスの実践は高齢社会における薬物療法の個別最適化、感染症治療の向上、ひいては抗菌薬適正使用による薬剤耐性対策へ寄与できるものとする。

#### 【本論文の基礎となる原著】

Ishihara N, Nishimura N, Tamaki H, Karino F, Miura K, Isobe T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Evaluation of a pharmacokinetic-pharmacodynamic approach using software to optimize the carbapenem antibiotic regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(6): 422-429.