

公益財団法人 三重医学研究振興会

令和4年度医学研究助成金研究成果報告書

令和5年2月9日

三重医学若手研究者賞 (医学研究部門)

報告者 氏名 (年齢) 加藤 秀雄 (38歳)

所属・職名 三重大学医学部附属病院 薬剤部 准教授

○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、三重医学若手研究者賞を頂いたことを大変光栄に存じます。ご指導頂きました岩本卓也教授、愛知医科大学感染症科の三嶋廣繁教授、分子疫学・疾病制御学寄附講座の萩原真生准教授をはじめ、本テーマに協力して頂きました先生方に深く感謝申し上げます。今後もお layered、薬剤師による臨床・基礎研究が活発になるよう、研究活動に精進して参る所存でございます。引き続き、ご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

○ 受賞テーマ

「母集団薬物動態解析とメタ解析を用いた特殊母集団における抗菌薬の至適投与法および目標血中濃度の確立」

○ 研究の概要と将来展望

近年、世界中で薬剤耐性 (AMR) 菌に起因する死亡者数が増加しており、AMR 対策を講じない場合、2050年には、がんによる死亡者数を超えると予想されている。その原因の一つとして、抗菌薬の不適切な使用が挙げられおり、適切な抗菌薬投与を実施することで、臨床症状の改善だけでなく、AMRの予防も可能であることが報告されている。これまで、世界中の多くの研究者は、抗菌薬の投与方法や目標血中濃度を最適化するために、薬物動態/薬力学 (PK/PD) 研究を積極的に実施してきた。しかしながら、そのほとんどは欧米で実施された成人データであり、参加者の標準体重や代謝酵素などの患者背景が日本人と異なっており、特に、高齢者を対象とした研究は限られている。さらに、添付文書等で推奨されている用法・用量の根拠となる用量設定試験には小児患者が含まれておらず、特に、新生児や乳児の薬物動態は成人の薬物動態から外挿することができないと報告されている。このように、高齢者や小児など特定の背景を有する患者を対象とした至適投与法および目標血中濃度の探索が喫急の課題である。そこで、本研究では、高齢者および小児患者を対象に、添付文書とガイドラインの投与方法に乖離のあるバンコマイシン (VCM) およびアミカシン (AMK) の至適投与法および目標血中濃度に関して複数の研究を行った。

1) AMKの至適投与法と目標血中濃度の検討

AMKに関して、成人、高齢者および小児を対象に、至適投与法および目標血中濃度を検討した。まず、一般感染症成人患者を対象とした場合、添付文書に記載のある投与量 (8 mg/kg) よりも高用量の投与方法 (15 mg/kg) で PK/PD 目標値を達成することを明らかにした (Kato H, et al. Drug R D. 2017;17:177-87.)。さらに、70歳以上の高齢者における AMK の投与方法

を検討した結果、クレアチニンクリアランス (CCr) が 40-90 mL/min の場合、最小発育阻止濃度 (MIC) が 8 mg/L 以下の病原菌に対して、CCr に基づくノモグラムに従うアミカシンの投与レジメンを提案した。また、CCr が 40 mL/min 未満の高齢患者や MIC が 16 mg/L の病原菌に対してアミカシン療法を推奨しないことを報告した (本研究の主論文 Kato H, et al. *Antibiotics* (Basel). 2021;10:100)。最後に、日本人の小児患者を対象にした研究をシステムティックレビューしたところ、AMK の至適投与法および目標血中濃度が十分に調査されていないことが明らかになった。特に、AMK の PK/PD パラメータである最高血中濃度 (Cmax) /MIC 比のエビデンスが不足していることを報告した。一方、最小濃度 (Cmin) と有害事象との関連性がいくつかの論文で提示されており (10 mg/L を超える Cmin が AMK による有害事象のリスクを高める)、小児患者における AMK の忍容性が成人患者よりも高いことを報告した (Kato H, et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:1972.)。

2) VCM の至適投与法と目標血中濃度の検討

VCM に関して、小児を対象に、至適投与法および目標血中濃度を検討した。はじめに、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による遅発性敗血症のリスクの高い極低出生体重新生児 (1,500 g 未満) における VCM の至適投与法について検討した。その結果、1 コンパートメントモデルが使用され、クリアランスは血清クレアチニンおよび 1 日輸液量と有意に相関した。このモデルでは、10 mg/kg を 1 日 3 回投与すると、1 mg/L の MIC で 86.7% が目標 PK/PD パラメータ (血中濃度曲線下面積 (AUC) /MIC) を達成し、2 mg/L の MIC で 30.6% が達成することを予測した。さらに、10 mg/kg を 1 日 3 回で治療された患者の目標トラフ濃度に到達する確率は 70.5% であった。したがって、極低出生体重新生児において、10 mg/kg の 1 日 3 回が 1 mg/L 以下の MIC の MRSA に対する至適投与方法であることを明らかにした (Kato H, et al. *J Infect Chemother*. 2017;23:154-60)。次に、グラム陽性菌に感染した小児患者の VCM の目標トラフ値と臨床転機との関連をメタ解析を用いて検討した。結果として、VCM のトラフ値が 10-15 mg/L の場合、死亡率が有意に低いことが示された。さらに、高トラフ値を示した群 (≥ 15 mg/L) で、腎毒性の発生率が高値を示した。以上より、小児患者では、10-15 mg/L が VCM の目標トラフ値であることを示した (Kato H, et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;58:10693)。

○ 関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究の特記すべき点として、1 つ目は研究手法である。本研究で用いられている母集団薬物動態 (PPK) 解析は、新薬開発の段階で多用されている研究手法であり、最近では、特定の集団への PPK 解析の重要性が認識され、人工心肺装置を使用した COVID-19 患者に対して、抗菌薬の PPK 解析が行われている。したがって、本研究は、特定の背景を有する集団における至適投与法および目標血中濃度を探索する研究に必要な手法を実施したと言える。さらに、本研究ではメタ解析を用いており、エビデンスレベルの高い内容であるといえる。

2 つ目は、高齢者や小児の特定の背景を有する母集団における AMK および VCM の至適投与法および目標血中濃度を確立し、ノモグラムを作成したことである。この研究成果は、日本化学療法学会/日本 TDM 学会が編集した抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 で引用されている。

○ 本研究の将来期待される点

本研究の結果は、様々な病態生理学的および薬剤学的要因の PK/PD パラメータに及ぼす影響を定量化し、特定の背景を有する患者における抗菌薬の至適投与法的设计および目標血中濃度の設定をより容易にすることができ、有益なエビデンスを構築する際に有用と考えられ、今後の抗菌薬療法における個別化の実現への寄与が期待される。また、本研究結果をきっかけに多施設での共同研究の実現が期待される。

近年、医療の高度化に伴い、薬物代謝酵素やトランスポーター等の遺伝子検査をもとに治療が行われており、PPK 解析にこれらのデータを組み合わせることが可能であり、患者ごとのテーラメイド医療の実現が期待される。

○ 本研究に関連する代表的な原書学術論文 (1 編)

Kato H, Parker SL, Roberts JA, Hagihara M, Asai N, Yamagishi Y, Paterson DL, Mikamo H. Population pharmacokinetics analysis of amikacin initial dosing regimen in elderly patients. *Antibiotics* (Basel, Switzerland). 2021 Jan;10(2):100.

○ 略歴

学歴

2008 年 3 月 岐阜薬科大学 薬学部 厚生薬学科 卒業

2010 年 3 月 岐阜薬科大学大学院 薬学研究科薬学専攻修士課程 修了

2015 年 4 月 愛知医科大学大学院 医学研究科博士課程 臨床医学系臨床感染症学専攻 入学

2018 年 3 月 愛知医科大学大学院 医学研究科博士課程 臨床医学系臨床感染症学専攻 修了

職歴、研究歴

2010 年 4 月-2019 年 3 月 愛知医科大学病院 薬剤部 薬剤師

2013 年 4 月-2019 年 3 月 愛知医科大学病院 感染制御部 兼任

2018 年 4 月-現在 愛知医科大学 感染症科 研究員 (三嶋廣繁 教授)

2019 年 4 月-2021 年 1 月 The University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Australia. (Supervisor: Prof. David L Paterson) Postdoctoral research fellow

2021 年 2 月-現在 三重大学医学部附属病院 薬剤部 准教授

2021 年 2 月-現在 三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 臨床薬剤学 准教授

○ 専門分野

臨床感染症学、薬物動態学

○ 医学博士、専門医資格など

2018 年 1 月 日本医療薬学会 医療薬学専門薬剤師・医療薬学指導薬剤師

2018 年 3 月 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定薬剤師"

2018 年 3 月 愛知医科大学大学院 医学研究科博士課程 (医学)