

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

耐性菌抑制を考慮した注射用シプロフロキサシンの至適投与法に関する研究

臨床薬学研究室 松尾和廣

【背景・目的】

注射用シプロフロキサシン(CPFX)は、注射用フルオロキノロン(FQs)薬として国内で最初に発売された腎排泄型の第二世代FQs薬であり、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して高い抗菌活性をもつ。また、本剤は、重症感染症、ICU入院、人工呼吸管理下、心不全、肺水腫、高齢者など危険因子を有する患者や難治化が危惧される患者に対して使用することが想定される。一方、近年、多剤耐性緑膿菌(MDRP)をはじめとするCPFXを含むFQs薬耐性緑膿菌が大きな社会問題となっている。感受性菌が耐性菌へ変化する過程において、CPFXは投与法が関与しており、適正使用により耐性化を抑制できると考えられる。CPFXの感染症治療の有効性向上および耐性菌出現抑制を目的とした場合、薬物動態学的(PK)-薬力学的(PD)パラメータとして、血中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)/最小発育阻止濃度(MC)比および最高血中薬物濃度(Cmax)/MIC比と関連性が高く、目標値としては、それぞれ100-125以上、10-12以上と報告されている。しかし、注射用CPFXの国内で承認されている1日最大用量は

600mg(1回300mgを1日2回)であり、海外の承認1日最大用量の1,200mg(1回400mgを1日3回)よりも少ない。また、FQs薬の耐性化を抑制するために、耐性菌出現阻止濃度(MPC)を超えるようにCmaxを高くし、耐性菌選択濃度域(MSW)を短時間で通過する投与法

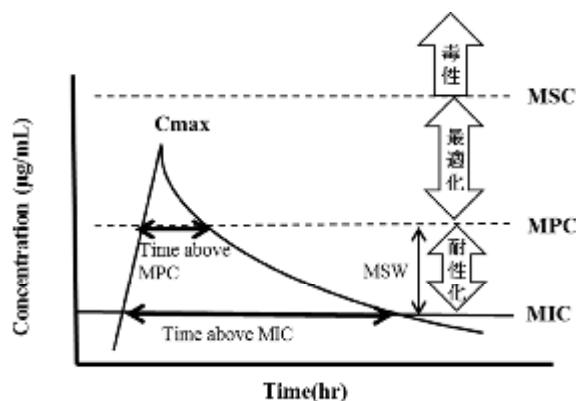


Fig. 1 FQs薬の適正使用のためのパラメータ概念図

FQs: フルオロキノロン系 (fluoroquinolone), MSC: 最大安全濃度(maximum safe concentration), MPC: 耐性菌出現阻止濃度(mutant prevention concentration), MSW: 耐性菌選択濃度域(mutant selection window), MIC: 最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration), Cmax: 最高血中濃度(maximum drug concentration).

(Fig. 1)が必要である。現行の投与法では、CPFXの強力な抗菌活性が十分に生かされないだけでなく、耐性菌を選択している可能性がある。したがって、CPFXの治療戦略としては高用量投与が必要であり、高用量投与を行うことによって、治療効果向上や耐性菌出現抑制が期待できるものと考えられ、臨床的な意義は大きい。一方、CPFXの安全性は高いとされているが、最近の臨床報告で、CPFX投与によりQT間隔の延長、またはtorsades de pointesを引き起こす可能性が示唆された。今後、PK-PD理論に基づいて適正使用を行う場合、高用量投与を行うことが想定されるため、安全性、特に最大安全濃度(MSC)について十分な検討が必要である。

本研究は、耐性菌抑制を考慮した、感染症治療の有効性および安全性の高い個別化医療を目指した、注射用CPFXの至適投与法を検討することが目的である。

本研究の目的を達成するために、以下の4点について検討を行った。

第1章. 臨床での注射用 CPF₂ の使用実態調査

Y 現時点での使用法などの問題点を明らかにした。

第2章. 簡便な測定系の確立

Y CPF₂ の TDM の必要性を評価し、臨床において実用可能で簡便な HPLC による CPF₂ の測定系を確立した。

第3章. MSC(μg/mL)と心臓副作用についての検討

Y モルモットを用いて血中 CPF₂ 濃度と薬物性 QT 延長の関連性について検討した。

第4章. 耐性菌抑制を考慮した注射用 CPF₂ の至適初期投与方法の検討

Y 個別化医療による、注射用 CPF₂ の至適初期投与方法を検討した。

【方法】

臨床研究については、東邦大学医療センター大森病院において注射用 CPF₂ にて感染症治療を行った患者を対象とし検討した。また、CPF₂ に対する緑膿菌の MIC は、東邦大学医療センター大森病院臨床検査部微生物検査室より、集計データを得て解析を行った。さらに、MSC と心臓副作用についての検討では、ハロセン麻酔下でモルモット生体位心臓における電気薬理学的作用を検討することにより、CPF₂ の催不整脈リスクについて、スパルフロキサシンおよびモキシフロキサシンの電気生理学的作用と比較し評価した。

倫理規定：本研究は、東邦大学医療センター大森病院における倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号：第 19-234)。また、カルテより収集したデータは、患者個人が特定できないよう連結不可能匿名化し、管理を行った。さらに、MSC と心臓副作用についての実験は東邦大学の倫理委員会の承認を得て、日本薬理学会の動物実験に関する日本薬理学会指針に従って実施した。

【結果・考察】

第1章. 臨床での注射用 CPF₂ の使用実態調査

呼吸器科領域における注射用 CPF₂ の使用実態調査を行った結果、注射用 CPF₂ は、腎排泄型の薬剤であるにも関わらず腎機能を考慮しない、添付文書の推奨投与量であり、国内での最高用量である 1 日 600mg(1 回 300mg を 1 日 2 回)の画一的な投与が約 80%(86/108)の患者に対して行われていた。しかし、国内最高用量で約 80%の患者が投与されていたにも関わらず、有効率は 50%

Table 1 注射用 CPF₂ の有効性と各パラメータの関係

| | | Mean±S.D. | N | Range | 95%CI | p-value |
|------------------------------|----|-----------|----|------------|------------|---------|
| CL _{cr} (mL/min) | 有効 | 69.3±36.8 | 40 | 12.2-147.6 | 59.6-79.3 | 0.0686 |
| | 無効 | 82.0±43.1 | 41 | 11.0-170.3 | 68.4-95.6 | |
| AUC (μg·hr/mL) | 有効 | 48.6±19.4 | 42 | 22.5-113.3 | 42.5-54.6 | 0.0342 |
| | 無効 | 42.2±19.0 | 52 | 15.8-87.7 | 36.9-47.5 | |
| C _{max} (μg/mL) | 有効 | 3.6±0.9 | 42 | 2.5-7.2 | 3.3-3.9 | 0.3885 |
| | 無効 | 3.5±1.0 | 52 | 1.5-5.8 | 3.3-3.8 | |
| AUC/MIC | 有効 | 87.8±23.1 | 7 | 60.9-122.9 | 66.4-109.1 | 0.0035 |
| | 無効 | 36.3±41.5 | 12 | 1.1-154.2 | 9.9-62.6 | |
| C _{max} /MIC | 有効 | 7.2±1.6 | 7 | 5.4-9.6 | 5.7-8.7 | 0.0070 |
| | 無効 | 3.1±2.5 | 12 | 0.1-8.2 | 1.5-4.7 | |

CL_{cr}: クレアチニン・クリアランス (creatinine clearance), AUC: 血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve), MIC: 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration), C_{max}: 1-コンパートメントモデルより算出した最高血中薬物濃度。CL_{cr}は、unpaired-t test, その他は Mann-Whitney U test を用いて、p<0.05 を有意とした。

を下回った。同様に、緑膿菌感染症に対しても、86.4%(19/22)で 1 日 600mg が投与されているにも関わらず、有効率は 31.8%(7/22)であり、緑膿菌感染症に対する注射用 CPF₂ の承認時における有効率 80.8%と比べ、顕著に低下していた。Forrest らの式を用いて算出した、予測 AUC/MIC 比は有効群で有意に大きく、平均で 87.8 であり、80 以上で有効性が認められた (Table 1)。しかし、

84.2%(16/19)の患者で、PK-PD パラメータの目標値である 100-125 に達していなかった。本結果より、注射用 CFX の有効性の低さの要因の 1 つとして、現在の投与法は、患者個々に対して適切な用法・用量ではなく、投与量が少ないことから PK-PD パラメータの目標値に達していないことが考えられた。したがって、耐性菌出現抑制および感染症治療の有効性向上の面から、PK-PD パラメータの目標値の再設定を行うとともに、患者毎に最適な用法・用量の設定が必要である。そのためには、血中 CFX 濃度を指標として TDM を行うことによって、患者個々に適切な投与を行う必要があることが示された¹⁾。

第 2 章. 簡便な測定系の確立

今回確立した測定法 (Fig. 2) は、CFX の PK-PD 理論に基づく投与设计のためのツールの 1 つとして、患者の血漿中 CFX 濃度を測定することができた。本測定法は、簡便、低コスト、実用性、正確性、高い選択性が特徴である。特に、救命救急センターにて多くの薬物を投与されている患者の測定に関しても妨害ピークはあられず、高い選択性が認められた。また、測定時間は、前処理から 15 分程度に必要な血漿量は 200 μ L であり患者の負担も少ない。したがって、本測定法で血漿中 CFX 濃度を測定することにより、患者個別に

適正な投与设计が可能となり、感染症治療の有効性向上および耐性菌出現抑制に有用である。一方、CFX の TDM の必要性を評価するために、救命救急センターにて重症感染症の診断で注射用 CFX を投与した患者の血漿中 CFX 濃度を測定し、実測 AUC 値を求めた。Forrest らの式より求めた予測 AUC と実測 AUC の関連性は低く、CFX の AUC を予測するには不十分であった。したがって、患者個々に最適な投与を行うためには、実測値を用いて評価しなければならない。特に、腎機能が正常な場合、予測 AUC 値は実測 AUC 値より高く予測されることに注意が必要である。つまり、十分な AUC/MC 比を得られていると予測したにも関わらず、実際の AUC/MC 比は小さく、有効性の低下および耐性菌出現を招く可能性がある。本結果より、本測定法で血漿中 CFX 濃度を迅速に測定することによって、患者個々に最適な投与设计が可能となり、感染症治療の有効性向上および菌耐性出現抑制のためには、CFX の TDM の実施が必要である²⁾。

第 3 章. MSC (μ g/mL) と心臓副作用についての検討

CFX は、高用量 10mg/kg の投与により、血漿中 CFX 濃度は 15 μ g/mL 前後となり、心臓においてマルチイオンチャンネル遮断作用をおよぼし、房室伝導遅延作用と再分極延長作用を示した。したがって、MSC は 15 μ g/mL 前後と考えられ、高用量投与により Cmax が 15 μ g/mL 以上の高値になる場合、腎機能障害のため血中濃度が高値を推移する場合、他の QT 延長薬と併用している場合、

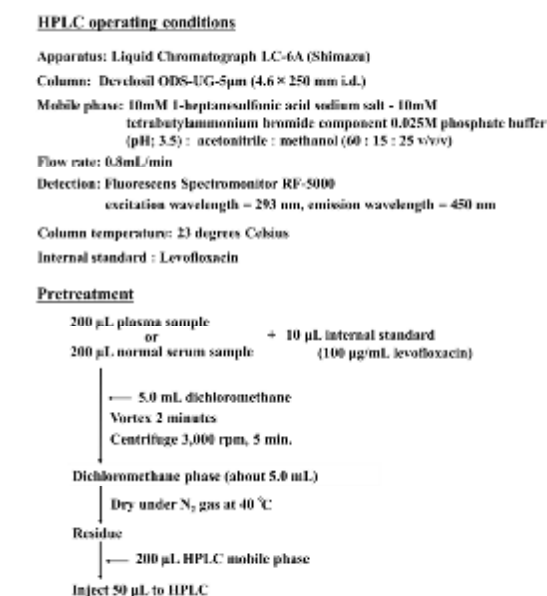


Fig.2 HPLC法による血漿中CFX濃度測定法の測定条件および前処理方法

さらに心疾患患者に投与する場合には、注意深い観察が必要である³⁾。

第4章. 耐性菌抑制を考慮した注射用 CFX の至適初期投与法の検討

注射用 CFX の至適投与法を提供することを目的とし、耐性化制御および有効性の面から目標 AUC/MC 比を 80 以上とし、Cmax が 15µg/mL を大きく超えないような初期投与が可能な、臨床現場で適応できる簡便な注射用 CFX 初期投与表(Table 2)を立案した。今回作成した緑膿菌に対する注射用 CFX の初期投与表は、PK パラメータである患者の体重(kg)、腎機能(CLcr (mL/min))、および、PD パラメータである CFX に対する緑膿菌の MC(µg/mL)がわかれば、患者個々に最適な初期投与法を簡便に決定することができる。

以上より、注射用 CFX を投与する場合は、本初期投与表により投与法を決定した後、投与 2 日目に血漿中 CFX 濃度を確認し、TDMを実施することにより、患者一人一人に最適な注射用 CFX の投与が可能となる。

【結論】

本研究は、重症感染症、ICU 入院、人工呼吸管理下、心不全、肺水腫、高齢者など危険因子を有する患者や難治性が危惧される患者に対して注射用 CFX を使用する場合においても、初期投与表にて患者一人一人に最適な投与法を決定し、投与後迅速に TDMを実施することにより、最適な用法・用量を調節することが可能となり、耐性化の抑制を考慮した、有効性および安全性の側面から至適な投与法を提供できることが特色である。

【対象論文】

- 1) **Matsuo K**, Azuma M, Kasai M, Hanji I, Kimura I, Kosugi T, Suga N, Satoh M. Investigation of the clinical efficacy and dosage of intravenous ciprofloxacin in patients with respiratory infection. J Pharm Pharm Sci. 2009; 11: 111s-117s.
- 2) **Matsuo K**, Kimura I, Kitahara M, Hirayama S, Yokoo T, Hanai Y, Tsubota T, Yoshihara K, Kosugi T, Nishizawa K, Yoshio T. A practical high-performance liquid chromatography-based assay for assessing ciprofloxacin blood concentrations that can be performed in hospitals: Application to pharmacokinetics- pharmacodynamics analysis for infectious patients. Jpn J TDM. 2015; 32: 1-10.
- 3) **Matsuo K**, Fujiwara K, Omuro N, Kimura I, Kobayashi K, Yoshio T, Takahara A. Effects of the fluoroquinolone antibacterial drug ciprofloxacin on ventricular repolarization in the halothane-anesthetized Guinea pig. J Pharmacol Sci. 2013; 122: 205-212.

Table 2 緑膿菌のMICを考慮した、体重および腎機能別のCFXの推奨初期投与法

| | | 体重(kg) | | |
|------------------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| | | 30≦体重<50 | 50≦体重<70 | 70≦体重<90 |
| CLcr (mL/min) | 60≦CLcr<100 | 300 mg × 2 | 500 mg × 2 | 1,000 mg × 1 |
| | | 500 mg × 2* | 500 mg × 2** | 1,000 mg × 1** |
| | 30≦CLcr<60 | 300 mg × 2 | 800 mg × 1* | 1,000 mg × 1* |
| | | 500 mg × 2* | 500 mg × 2** | 1,000 mg × 1** |
| | 10≦CLcr<30 | 300 mg × 1 | 600 mg × 1 | 800 mg × 1 |
| | | 400 mg × 2 | 500 mg × 2 | 1,000 mg × 1** |

* Cmaxが15 µg/mL以上になる可能性があるため、特に強心薬作用に注意する

上段: MIC 0.5 µg/mL

下段: MIC 1 µg/mL

** 目標AUC/MC比である80以上には到達しない可能性が高いため、必ずTDMを行い、必要があれば増量する。

CLcr: クレアチニンクリアランス(creatinine clearance), 60≦CLcr<100: 腎機能正常群, 30≦CLcr<60: 中等度腎障害群, 10≦CLcr<30: 高度腎障害群, 30≦体重<50: 軽体重群, 50≦体重<70: 普通体重群, 70≦体重<90: 肥満群

耐性菌抑制を考慮した注射用シプロフロキサシンの至適投与法に関する研究

臨床薬学研究室 松尾和廣

臨床薬学研究室所属の松尾和廣氏の博士論文“耐性菌抑制を考慮した注射用シプロフロキサシンの至適投与法に関する研究”の査読結果に着いて述べる。

注射用シプロフロキサシン(CPFX)は、注射用フルオロキノロン(FQs)薬として国内で最初に発売された腎排泄型の第二世代FQs薬であり、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して高い抗菌活性をもつ。また、本剤は、重症感染症、ICU入院、人工呼吸管理下、心不全、肺水腫、高齢者など危険因子を有する患者や難治化が危惧される患者に対して使用することが想定される。一方、近年、多剤耐性緑膿菌(MDRP)をはじめとするCPFXを含むFQs薬耐性緑膿菌が大きな社会問題となっている。感受性菌が耐性菌へ変化する過程において、CPFXは投与法が関与しており、適正使用により耐性を抑制できると考えられる。注射用CPFXの国内で承認されている1日最大用量は600mg(1回300mgを1日2回)であり、海外の承認1日最大用量の1,200mg(1回400mgを1日3回)よりも少ない。また、FQs薬の耐性を抑制するために、耐性菌出現阻止濃度(MPC)を超えるようにC_{max}を高くし、耐性菌選択濃度域(MSW)を短時間で通過する投与法が必要である。

本研究では、耐性菌抑制を考慮した、感染症治療の有効性および安全性の高い個別化医療を目指した、注射用CPFXの至適投与法を検討することを目的としている。まず、臨床現場での注射用CPFXの使用実態調査では現時点での使用方法などの問題点を明らかにした。次に、簡便な測定系の確立を検討するためにCPFXのTDMの必要性を評価し、臨床現場において実用可能で簡便なHPLCによるCPFXの測定系を確立した。更に、最大安全濃度MSC($\mu\text{g/mL}$)と心臓副作用についての検討ではモルモットを用いて血中CPFX濃度と薬物性QT延長の関連性について検討した。これらの結果より耐性菌抑制を考慮した注射用CPFXの至適初期投与法の検討を行い、個別化医療による注射用CPFXの至適初期投与法を検討した。

東邦大学医療センター大森病院呼吸器科領域における注射用CPFXの使用実態調査を行った結果、注射用CPFXは、腎排泄型の薬剤であるにも関わらず腎機能を考慮しない、添付文書の推奨投与量であり、国内での最高用量である1日600mg(1回300mgを1日2回)の画一的な投与が約80%(86/108)の患者に対して行われていたことが半明した。しかし、国内最高用量で約80%の患者が投与されていたにも関わらず、有効率は50%を下回った。同様に、緑膿菌感染症に対しても、86.4%(19/22)で1日600mgが投与されているにも関わらず、有効率は31.8%(7/22)であり、緑膿菌感染症に対する注射用CPFXの承認時における有効率80.8%と比べ、顕著に低下していたことが半明した。Forrestらの式を用いて算出した、予測AUC/MC比は有効群で有意に大きく、平均で87.8であり、80以上で有効性が認められた。しかし、84.2%(16/19)の患者で、PK-PDパラメータの目標値である100-125に達していなかった。本結果より、注射用CPFXの有効性の低さの要因の1つとして、現在の投与法は、患者個々に対して適切な用法・用量ではなく、投与量が少ないことからPK-PDパラメータの目標値に達していないことが考えられた。したがって、耐性菌出現抑制および感染症治療の有効性向上の面から、PK-PDパラメータの目標値の再設定を行うとともに、患者毎に最適な用法・用量の設定が必要である。そのためには、血中CPFX濃度を指標としてTDMを行うことによって、患者個々に適切な投与を行う必要があると考えられた。したがって、簡便な測定系の確立が必要であり、CPFXのPK-PD理論に基づく投与設計のためのCPFX濃度の測定法を

検討した。本測定法は、簡便、低コスト、実用性、正確性、高い選択性が特徴である。特に、救命救急センターにて多くの薬物を投与されている患者の測定に関しても妨害ピークはあらわれず、高い選択性が認められた。また、測定時間は、前処理から 15 分程度で必要な血漿量は 200 μ L であり患者の負担も少ない。したがって、本測定法で血漿中 CPFX 濃度を測定することにより、患者個別に適正な投与设计が可能となり、感染症治療の有効性向上および菌耐性出現抑制に有用であると共に患者個々に最適な投与を行うためには、実測値を用いて評価しなければならないことを見出した。

CPF_X は、高用量 10mg/kg の投与により、血漿中 CPF_X 濃度は 15 μ g/mL 前後となり、心臓においてマルチオンチャンネル遮断作用をおよぼし、房室伝導遅延作用と再分極延長作用を示すことを確認した。したがって、MSC は 15 μ g/mL 前後と考えられ、高用量投与により C_{max} が 15 μ g/mL 以上の高値になる場合、腎機能障害のため血中濃度が高値を推移する場合、他の QT 延長薬と併用している場合、さらに心疾患患者に投与する場合には、注意深い観察が必要である。次に CPF_X の使用については耐性化抑制を考慮した、効果的で副作用が少なく耐性菌を出現させないための至適初期投与法の検討が必要なため、注射用 CPF_X の至適投与法を提供することを目的とし、耐性化制御および有効性の面から目標 AUC/MC 比を 80 以上とし、C_{max} が 15 μ g/mL を大きく超えないような初期投与が可能な、臨床現場で適応できる簡便な注射用 CPF_X 初期投与表を立案した。今回作成した緑膿菌に対する注射用 CPF_X の初期投与表は、PK パラメータである患者の体重(kg)、腎機能(CL_{cr}(mL/min))、および、PD パラメータである CPF_X に対する緑膿菌の MC(μ g/mL)がわかれば、患者個々に最適な初期投与法を簡便に決定することができる。

以上より、注射用 CPF_X を投与する場合は、本初期投与表により投与法を決定した後、投与 2 日目に血漿中 CPF_X 濃度を確認し、TDMを実施することにより、患者一人一人に最適な注射用 CPF_X の投与が可能となることを提案している。

本研究からは、重症感染症、ICU 入院、人工呼吸管理下、心不全、肺水腫、高齢者など危険因子を有する患者や難治性が危惧される患者に対して注射用 CPF_X を使用する場合においても、初期投与表にて患者一人一人に最適な投与法を決定し、投与後迅速に TDMを実施することにより、最適な用法・用量を調節することが可能となり、耐性化の抑制を考慮した、有効性および安全性の側面から至適な投与法を提供できることが可能であることが示された。

松尾氏は現在、臨床薬学研究室の講師として教育・研究に従事して 8 年目となる。大学教員となる前には、東邦大学医療センター大森病院薬剤部において、試験研究室、救命救急センター等において病院薬剤師として勤務してきた。本研究は、病院薬剤師の経験を基にした大変実践的なものであり、実臨床での効果的で安全な注射用 CPF_X の使用方法を確立したものである。本研究では 3 編の英文原著論文が専門誌に既に掲載されており、その内 1 報は病院時代のものであり、他の 2 報が大学に赴任してからのものである。しかし、いずれの論文も実臨床に根差したものであり、臨床薬学研究室の特質を十分に反映したものであると考えられる。

論文作成及び論文審査の場面においては、指導教授及び副査の指摘や意見を真摯に受け止め、多くの質問に適切に応えていた。松尾氏の研究は、今後、重症感染症、ICU 入院、人工呼吸管理下、心不全、肺水腫、高齢者など危険因子を有する患者や難治性が危惧される患者に対してより安全に注射用 CPF_X を使用する場合に大変貢献するものであり、高く評価することができる。よって、本論文は博士(薬学)を授与するに質、量共に相応しいものであると考える。

平成 27 年 6 月 24 日

臨床薬学研究室 吉尾 隆