

特殊集団におけるバンコマイシンの薬物動態／薬力学解析：

超低出生体重児と *Enterococcus faecium* 菌血症患者における検討

Pharmacokinetics / Pharmacodynamic Analysis of Vancomycin in a
Special Population: Studies in Extremely Low Birth Weight Infants
and Patients with *Enterococcus faecium* Bacteremia

平成 29 年度入学

笹野 央 (Sasano, Hiroshi)

目次

序論.....	1
第1章 超低出生体重児のバンコマイシン母集団薬物動態解析と個別投与設計の検討.....	5
1-1. 超低出生体重児における VCM の母集団薬物動態解析による変動要因の探索.....	5
背景.....	5
方法.....	6
結果.....	9
考察.....	11
1-2. 構築したモデルを用いた、新たな用法・用量の設定の提案.....	14
目的.....	14
方法.....	14
結果.....	15
考察.....	15
第2章 MRSA 等ブドウ球菌属以外の細菌菌血症における VCM の適正使用についての検討： <i>Enterococcus faecium</i> 菌血症に対してバンコマイシンで治療された成人患者の転帰の評価.....	17
目的.....	17
方法.....	18
結果.....	20
考察.....	21
総括.....	25
謝辞.....	26

参 考 文 献.....	27
Figure.....	34
Table.....	39

序論

抗菌薬を投与する際は、有効性および安全性を最大としつつ、薬剤耐性菌の発生を防ぐため、体内での薬物濃度の経時的変化と作用部位における薬物濃度が薬理効果を制御する概念を結び付けた薬物動態学/薬力学

(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics : PK/PD) 理論に基づく投与設計が必要である[1,2]。

バンコマイシン (VCM) はグリコペプチド系に分類される耐性グラム陽性球菌治療薬である。VCM は、腎機能が正常な患者では投与量の90%以上が糸球体濾過により尿中に排泄される腎排泄型薬物であり [3]、投与量は患者の腎機能に応じて調整される。また、Therapeutic drug monitoring (TDM) 対象薬であり、必要に応じて血中濃度のモニターを行い、用量調整が行われている [4]。TDMは、antimicrobial stewardshipを推進していく中で、抗菌薬の選択、治療期間と並び、重要な要素となっている。さらに治療初期から投与量を適切に設定し、目標となる血中濃度に速やかに到達させるために、母集団PKモデルを活用して患者のPKパラメータと血中濃度推移を予測することが重要である。これまでVCM適正使用を行うために重症感染症[5,6]、腎機能障害（透析含む） [7]、造血器腫瘍 [8]、熱傷 [9,10]など様々な成人患者集団における薬物動態解析結果が報告され、それぞれの特徴に応じた用法用量設定法が提案されている。一方、小児領域では、添付文書において「小児・乳児には 1 日40 mg/kg を 2～4回に分割して、それぞれ 60分以上かけて点滴静注す

る」と定められているが、添付文書の投与量では腎機能正常の場合にトラフ値が目標濃度域に到達しないことが報告されている[11]。一方、「抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版」では、小児に対する VCM の初期投与量として、年齢ごとに投与量が推奨されているが、新生児はクリアランスや分布容積が在胎週数や体重により大きく変化することから、新生児期の VCM の投与量は明確に定められていない[12]。これまでに、新生児における VCM クリアランスの予測因子として、体重、腎機能、年齢、血清クレアチニン（SCR）が報告されている[13-16]。また、小児薬用量のガイドライン作成を研究内容とした平成24年度厚生労働省科学研究の報告書には、「小児用量の設定は、個々の薬物動態を検討するアロメトリー法、生理的薬物動態理論に基づくアプローチや母集団薬物利用などでなされる必要がある。」と記載されており、種々のパラメータの変動を考慮し個別化した用量設定が望まれている[17]。

超低出生体重（Extremely low body weight：ELBW）児は、出生時体重 1,000 g 未満の児と定義され、多くは 22 週から 28 週未満の超早産児が大部分を占める。全国の出生数は 100 万人前後での推移であるが、出生体重 2,500 g 未満の児は、昭和 55 年で 5.2% であったが、平成 22 年までは 9.6% まで増加した[18]。一方、死亡率は厚生省労働科学研究による周産期母子医療センターネットワークデータベースのデータが本邦の状況を反映しており、2003 年から 2007 年までにデータベースに登録された在胎週数 32 週未満の児では、500 g 未満の出生 628 名中死亡

は 314 名（50%の死亡率）、751～1,000 gでは 2,923 名の出生で 617 名死亡（8.4%の死亡率）となっており[18]、医療技術の進歩とともに生存率が改善している。ELBW児は生体表面を保護する上皮細胞が未熟であること、児自体のマクロファージ、好中球、補体系活性低下、NK細胞の機能低下もあり、細菌、ウイルス、真菌等に対する防御機能が弱い状況で出生してくるため、新生児集中治療室（NICU）での管理となる[19]。管理する上で治療に必要な侵襲的技術（例えば中心静脈カテーテル、気管内挿管）により院内感染を受けやすいことから、ELBW児における感染症の管理は重要であり、細菌感染症の起因菌として、メチシリン感性黄色ブドウ球菌（MSSA）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌属（CNS）などのグラム陽性菌に対してVCMが投与される[20]。しかしながら、ELBW児におけるVCMのPK情報やVCMの効果指標である血中濃度時間曲線下面積（AUC）/最小発育阻止濃度（MIC）を考慮した投与方法の情報が不足している。実際に施設内のマニュアルに準拠し体重に基づきVCM投与したところ、目標とされる血中濃度よりも低値となり、マニュアル以上の投与量を要した症例を経験した。これらを明らかにすることは臨床現場にとって重要である。

VCMは、MRSAをはじめとするブドウ球菌属以外に *Enterococcus* 属いわゆる腸球菌による感染症治療にも用いられる。腸球菌は弱毒性のグラム陽性球菌で、約 20 種類存在する。そのうち、*Enterococcus faecalis* が臨床で最も多く分離される

種類であるが、その次に多く分離される *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) は、カルバペネムあるいはセファロスポリンに自然耐性を示しやすいため、臨床では VCM が第一選択薬となる。これまでの研究では *Enterococcus* 属による菌血症の独立した 30 日以内死亡率の危険因子として $AUC/MIC \leq 389$ という報告があるが、*E. faecium* 以外の菌種も含まれており *E. faecium* 菌血症に限定した臨床転帰に対して PK/PD、併用薬や基礎疾患などの影響について明らかになっていない。

本論文では、1. 低出生体重児のバンコマイシン母集団薬物動態解析と個別投与設計について[21]、2. MRSA をはじめとするブドウ球菌属以外の菌血症におけるバンコマイシンの適正使用について、検討し、臨床への有用な情報を提供することを目的に研究を実施した。

第 1 章 超低出生体重児のバンコマイシン母集団薬物動態解析と個別投与設計の検討

1-1. 超低出生体重児における VCM の母集団薬物動態解析による変動要因の探索

【背景】

ELBW児の主な死因の1つである細菌性敗血症に関連する病原体に対してVCMが第一選択薬として使用される[22-24]。2020年に改訂された米国のガイドラインでは、AUC/MICのモニタリングが、従来のトラフモニタリングと比較して、治療失敗や有害事象を低下させることを示している[25]。このガイドラインでは新生児および乳児の400 mg・h/L（MICが1 mg/Lと仮定）のAUCを達成するために推奨される用量は、妊娠後週数（PMA）、体重、およびSCRに応じて10～20 mg/kgとしている[25]。新生児および小児領域では、これまでにいくつか母集団薬物動態（PPK）解析が実施され、血中VCM濃度の予測精度を向上させるため、薬物クリアランスにPMA、VCM投与時あるいは出生時の体重、SCRを、分布容積にVCM投与時の体重を共変量に加えて評価している[26-28]。しかしながら、これらの研究では、早産児から満期産児[26,27]、ELBW児から正出生および高出生体重児[26-32]まで幅広い母集団が研究対象とされてきた。新生児集団では、ELBWの早産児と満期産児の間で体重に約10倍の違い（0.5～5 kg）があり[29]、さらにELBW児に関するデータは小規模な集

団であるため成人と比較して情報は限られている[30]。そこで ELBW 児における VCM の PPK 解析を行い、薬物動態に影響する共変量の探索を行った。

【方法】

患児データ

本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理委員会によって承認され（第17-152号）、2009年12月から2018年12月までに順天堂大学医学部附属順天堂医院に入院した症例からデータを抽出した。選択基準は、出生時の体重1,000 g未満、VCM投与時体重1,500 g未満、かつ1歳未満の患児とした。体外式膜型人工肺、持続的血液濾過、VCM投与履歴および検査値の不足した症例は除外した。次に、対象患児の性別、出生時体重、VCM投与時の体重（cBW）、PMA、妊娠週数（GA）、出生後日数（PNA）、VCM用量、血中VCM濃度、動脈管開存症の存在、SCRおよび血清アルブミン値、尿量、輸液量および併用薬を医療情報記録より抽出した。VCMは、施設内マニュアルに従って、10～15 mg/kgで1日2回、12時間ごとに1時間かけて点滴静脈内投与されていた。PPK解析に用いたVCMの血中濃度は、投与直前（30分から1時間前）に採取された。

バンコマイシンの血中濃度測定方法

血中の VCM 定量は、順天堂大学医学部附属順天堂医院の臨床検査部にて、ラテックス免疫凝集阻害法によって測定された。測定試薬の性能を以下に示す。

（1）測定感度：バンコマイシン濃度0 $\mu\text{g/mL}$ と50 $\mu\text{g/mL}$ の標

準液を測定したときの吸光度変化量の差は260mAU以上

(2) 正確性：濃度既知の管理用検体を測定するとき、その測定値は表示値の±10%

(3) 同時再現性：異なる2濃度の検体を同時に3回測定するとき、その変動係数(CV)は10%以下

(4) 検出範囲はそれぞれ下限0.8 µg/mL、上限50.0 µg/mL

母集団薬物動態解析

PPKモデルの構築は非線形混合効果モデル(Nonlinear Mixed Effects Model: NONMEM)法を用いた解析プログラムであるNONMEM version 7.4.1(ICON Development Solutions Ellicott City、MD)を使用した。薬物動態モデルには線形1-コンパートメントモデル(ADVAN1、TRANS2)を選択した。また、推定アルゴリズムには個体間変動パラメータ η と個体内変動パラメータ ε との相関を考慮した条件つき

一次近似法 first-order conditional estimation method with interaction (FOCE-INTER)法を採用し、PKパラメータをクリアランス(CL)と分布容積(V)とし、母集団平均と分散を推定した。

モデルの構築

指数誤差モデルを採用し、個体間変動を評価した。なお、小児では特にCLとVには患児の体重が重要であることが明らかであるため[31]、基本モデル中のCLとVにcBWを組み込んだ。

$$CL \text{ (L/h)} = \theta_1 \times (cBW/BW_{popmed})^{\theta_3}$$

$$V \text{ (L)} = \theta_2 \times (cBW/BW_{popmed})$$

ここで、 $\theta 1$ は CL の母集団平均値、 $\theta 2$ は分布容積の母集団平均値、 $\theta 3$ はべき係数、 cBW は VCM 投与時の体重、 BW_{popmed} は母集団の体重の中央値を表している。また、SCR については Cockcroft-Gault 式から算出される推算クレアチニン・クリアランスと双曲線関係を示すため、共変量に組み込む際は、逆数とした。個体内変動（残差変動）は、比例誤差モデルを採用した。 $\theta 3$ は最終的に、アロメトリックスケーリング理論に従い、0.75 に固定した。

なお、血中濃度データがすべてトラフ濃度であったため、分布容積の個体間変動は評価対象外とした。

成熟値の検討

新生児において、臓器クリアランスをより正確に予測するためには、臓器の機能の成熟度を考慮する必要がある。そこで、体重や年齢などを考慮した成熟因子モデルを使用して検討した[32]。

共変量選定

共変量は、変数増加法と変数減少法を使用して決定した。モデルは、目的関数値（objective function value : OFV）の違いを利用した尤度比検定により統計的に比較した。モデル内の共変量の選定基準として、変数増加法の場合は OFV の 3.84 減少（ $P < 0.05$ ）、変数減少法の場合は OFV の 10.83 増加（ $P < 0.01$ ）を採用した。

モデルの評価

モデルの適格性を以下の診断分布図を使用し、診断プロットとして（i）患児の実測血中濃度（DV）と母集団平均パラメータに

基づく予測濃度 (PRED), (ii) DV とベイズアン推定した個別濃度予測値 (IPRED), (iii) 条件付き重み付き残差 (CWRES) と投与後時間 (TIME), (iv) CWRES と PRED をプロットし、予測不十分な濃度の有無、あるいは濃度依存的な CWRES の偏りの有無を評価した。

また、予測血中濃度の区間推定による予測範囲と実測値との比較や特性の一致性を視覚化するシミュレーションによる評価方法である prediction corrected visual predictive check (PC-VPC) を用いてモデル構築に用いた実測値の分布と、シミュレーションされた予測値の分布とを比較した。モデルの予測値が実測値を含めているか、あるいはモデルと実測値の乖離の程度を視覚的に評価した。

最終モデルの精度と安定性は、ノンパラメトリックブートストラップにて評価した。ランダムに抽出された 1,000 データセットに対して NONMEM 解析を実行した。解析で得られたパラメータの中央値および標準誤差、信頼区間値を、最終モデルの解析結果と比較した。さらに、検証用の ELBW 児 10 人の実測値と予測値の関係を評価し、最終モデルの外部評価を実施した。

【結果】

患児背景と臨床的特徴

19人のELBW児が解析対象となり、62点の血中トラフ濃度が得られた (Table 1)。各項目の中央値はそれぞれ、出生時体重632 g、cBWは887 g、VCM血中トラフ濃度15.2 mg/L、SCR 0.35 mg/dL、アルブミン値2.2 mg/dL、体重あたりの1回投与量は14.03 mg/kg

だった。また、42%の患児で動脈管開存症を合併していた。

母集団薬物動態解析

基本モデルにおいて、CLの個体間変動は59.7%、個体内変動は57.5%だった (Table 2)。成熟因子モデルの検討では、指数誤差、成熟度、体重依存指数、年齢依存指数のいずれのモデルにおいても、OFVの有意な低下を示さなかった (Table 3)。共変量の検討では、変数増加法でPMAとSCRが有意にOFVの減少を認めたため、この2つを組み込んだフルモデルを構築した。次に変数減少法を実施した結果、CLにSCRおよびcBWを組み込んだモデル式がOFVを有意に減少させた (Table 4)。

最終モデルの式を以下に示す。

$$\begin{aligned} \text{CL (L/h)} &= 0.056 \times (\text{cBW}/887)^{0.75} \times (0.35/\text{SCR})^{0.539} \\ \text{V (L)} &= 0.827 \times (\text{cBW}/887) \end{aligned}$$

最終モデルのCLの個体間変動は44.6%であり、個体内変動の変動は52.7%であった (Table 5)。NONMEMおよびブートストラップで算出したパラメータ推定値は、すべての項目で近似しており、最終モデルの安定性が確認できた (Table 5)。

構築モデルの検証

視覚的診断適合度 (GOF) プロットにて、最終モデルを確認した (Figure 1)。DVとIPREDは、観測値のプロットが $y=x$ の直線に近づき、予測性の改善を示した。CWRESとPREDおよびTIMEのプロットでは、-2から+2の範囲で均等に分布していることを確認した。投与後時間と実測血中濃度の関係をPC-VPCにて確認し、ほとんどの実測濃度が90%予測区間内に存在した

(Figure 2)。

外部検証

母集団解析に用いられなかった ELBW 児 10 人に対して最終モデルを用いて予測血中濃度を算出し、実測血中濃度との関係性を評価したところ、予測と実測の決定係数が 0.4、二乗平均平方根誤差は 5.5 とそれぞれ算出された (Figure 3)。

PPK 解析に用いた患児別の最終モデルを用いた予測性

多くの患児において、予測濃度が実測濃度を反映できていた (Figure 4)。しかしながら、一部の患児で投与初期の予測と実測が剥離している点が認められた (Figure 4)。ID1601と1701の症例は出生直後からVCMを投与された患児であり、投与初期の予測が実測と乖離していたが、時間の経過とともに改善される結果となった (Figure 4)。

【考察】

本章では、ELBW 児における VCM の PPK モデルを構築した。新生児および乳児の患児集団では、アロメトリックスケーリングを使用して、PK パラメータに対する成熟の影響を評価する必要がある [33]。また、発達薬理学に基づいて、薬物排泄に影響を与える可能性のある体の大きさや成熟などの患児の特徴、および腎機能に影響を与える要因 (SCR、cBW、および PMA) を共変量として含める必要もある [34]。基本モデル構築後に、既報の成熟因子モデルについて検討したが、目的関数値を有意に減少させるモデルはなかった。ELBW 児においては複雑な成熟因子モデルを考慮すべきではないと考える。比例誤差モデルを用いて SCR、cBW、

PMA、GA、PNA など成熟に関連する要因を共変量候補として組み込み、最終モデルでは、cBW と SCR が CL の有意な共変量として特定した。得られた母集団平均値はそれぞれ CL (L/h) =0.056、V (L) =0.827 であり、これまでに報告された ELBW 児を含む PPK 解析の結果と近似した値となった。[28,35]。Stockmann らや Tseng らは、PMA を[26,36]、Kim らや Janssen らは PNA を[27,28]、加藤らは輸液量を CL の共変量として組み込んでいた[30]。腎形成は GA の約 32~36 週まで続き、出生後も生理学的に成熟する。しかし、早産児は出生時の糸球体濾過量が比較的低く、正産児と比較してさらに VCM クリアランスが低下している可能性がある[37]。腎臓が妊娠中と妊娠後も成熟することを考慮し、GA と PNA の両方を含む PMA は、GA または PNA 単独よりも薬物クリアランスのより良い予測因子とされている。したがって、成熟の変化と相関する PMA を共変量として組み込むことを検討する必要がある[38,39]。しかしながら、本研究では、PMA、PNA および輸液量は、CL の有意な共変量候補とならなかった。Wilbaux らは、VCM クリアランスは、輸液量よりも体重と SCR の変化に強く影響を受けることを示しており[40]、本研究結果と一致した。PMA は共変量候補となったが、体重と PMA の間に相関（相関係数 0.639）が認められたため、共変量に選択しなかった。これは、体重と SCR を含むモデルに受胎後週齢（postconceptional age : PCA）を追加しても、追加効果がなかったという報告[41]と一致している。PMA と SCR にも相関（相関係数-0.632）が認められたため、より薬物動態学的理論に

合う SCR を採用した。一方、SCR は胎盤透過性があるため、出生時の SCR は母体の SCR を反映しており[42]、GA が 32 週未満の早産児の出生後 SCR は、一般に出生後約 5 日で減少することが報告されている[43]。本研究における解析対象 19 名のうち、出生直後から SCR データが利用可能であった GA が 32 週未満であった 15 名では、出生後の SCR は約 3~4 日でピークに達しており、同様の傾向を示していた。出生直後から VCM を投与された患児 (ID 1601 と 1701) では、予測された血中濃度は、時間の経過とともに改善された。また、臨床で経験した症例においては出生 5 日以上経過後から VCM が投与されたため、予測と実測に大きな乖離はなかった。これらの結果から、VCM の投与開始が生後 4 日以前の場合は、SCR 値を用いない体重を基準とした投与量設定法が良いと考える。

本研究は、すべてのデータが単一の大学病院から得た、サンプル数が比較的少ないトラフ濃度のみで構築した PPK 解析であるが、ELBW 児における VCM の CL に経時的な変化を示す cBW と SCR が影響を与えるモデルを構築することが出来た。以上より、今回の構築モデルは、出生後からの SCR の変化から出生 5 日目以降の患児に対してモデルを用いた血中濃度の予測が可能となった。

1-2. 構築したモデルを用いた新たな用法・用量の設定の提案

【目的】

新生児における VCM の血中タンパク非結合形分率 (f_u) は成人と異なることから[44]、ELBW 児に対して、 f_u で補正した治療目標 AUC 値を用いる必要があると考える本章では、1-1 にて構築した PPK モデルを用いて、新たな用法・用量設定の検討・提案するためのシミュレーションを実施した。

【方法】

体重を 500、750、1,000、1,250、1,500 g の 5 段階、SCR を 0.1、0.2、0.3、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mg/dL の 8 段階と設定し、それぞれ組み合わせた 40 種類の仮想患児集団を構築した。次に 1 回投与量を体重 1 kg あたり 5、7.5、10、12.5、15、17.5、20 mg の 7 段階に設定し、12 時間間隔で繰り返し投与した場合で各集団 1000 回ずつモンテカルロシミュレーションを実施した。その後 AUC_{24} を算出し、目標 AUC_{24} の達成率が最も高い投与方法について検討した。なお、目標 AUC_{24} は成人とタンパク結合率が異なることを考慮して設定した。新生児の f_u は中央値で 0.9 であり、成人の $f_u=0.6$ よりも高いと報告されている[45]。Leroux らは、成人の総 VCM 濃度の AUC_{24} 400 mg·h/L に対する非結合形 AUC_{24} は 240 mg·h/L とした場合、新生児の f_u に基づく AUC_{24} は 267 mg·h/L に相当すると報告している[44]。一方、 AUC_{24} の上限は設定されていなかったため、 AUC_{24} が 700 mg·h/L 以上の場合に腎毒性が増加するという報告に基づき[46]、上限を

467 mg・h/Lとし、目標AUC₂₄範囲を267-467 mg・h/Lと設定した。

【結果】

AUC₂₄が267-467 mg・h/Lの範囲に達した750 gの仮想患児群の達成率をFigure 5に示した。SCRが高値の場合における用量と最大達成率は1.2 mg/dLでは5 mg/kgと44.3%、1.0 mg/dLでは7.5 mg/kgと44.6%であった。一方、SCRが低値の場合における用量と最大達成率は0.1 mg/dLでは、20 mg/kgと44.9%、0.2 mg/dLでは15 mg/kgと49.3%となった。

体重750 gの仮想患児における従来の体重のみを考慮した施設内マニュアルを使用した投与と、体重およびSCRを考慮した最終モデルを用いた投与について最大達成率を示した用量での目標AUC₂₄の達成率の比較を比較したところ、体重だけでなくSCRを考慮することで、各SCRにおける達成率が平均18%改善した。特にSCRが低値あるいは高値であるほど達成率の改善を示した(Table 6)。

さらに、各仮想患児の体重とSCRに基づいた体重あたりの1回投与量と投与間隔のノモグラムを作成した(Table 7)。体重とSCRを組み合わせた場合、特にSCRが高い場合の最適な投与計画は、1回5-7.5 mg/kg 12時間毎であることが示された(Table 7)。

【考察】

本研究結果から、特にSCRが高い場合の用量は、1回5-7.5

mg/kg 12 時間毎であることが示され、施設内マニュアルおよび既報の研究で推奨されている用量よりも少なく、ELBW 児においては用量をさらに少なくできることが示唆された [31,32,35]。また、従来の体重のみを考慮した用量との比較では、SCR が低値あるいは高値になるほど、達成率は改善する傾向を示したことから、ELBW 児における VCM のクリアランスを考える際は、体重変化だけでなく、SCR 値の変動をモニタリングして、投与設計をする必要があると考える。さらに、これまでに推奨されている成人の総 VCM 濃度に基づく AUC_{24} ではなく、fu の違いを考慮した新生児における目標の AUC_{24} を設定することで、ELBW 児により適した用量設計が可能となる。その中で、VCM の投与開始が生後 4 日以前の場合は、SCR 値を用いない体重を基準とした投与量設定法がよいと考える。

結論として、ELBW 児に VCM を投与する際はクリアランスに経時的な変化をする体重と SCR を含めたシミュレーションを実施した結果、fu の違いを考慮した補正の目標 AUC_{24} を設定したことで、患児の体重および SCR に基づく個別投与設計が可能となった。

第 2 章

MRSA 等ブドウ球菌属以外の細菌菌血症における VCM の適正使用についての検討：*Enterococcus faecium* 菌血症に対してバンコマイシンで治療された成人患者の転帰の評価

【目的】

腸球菌種は、グラム陽性通性嫌気性球菌で、ヒトおよび動物の腸内の正常細菌叢に存在するが、腸球菌菌血症となると、高い死亡率と長期入院に関連している[47-49]。腸球菌菌血症の大部分は、*Enterococcus faecalis* が原因菌であり、それに続く菌種が *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) である[50]。*E. faecium* は、主な感染症として尿路感染症、創傷感染症、心内膜炎、菌血症を発症すると言われている[51]。

VCM は、*E. faecium* による感染症の治療に対する第一選択薬であり、患者の安全性を向上させながら臨床効果を達成するために、患者個別の目標 AUC を $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ とする必要があると提唱されている。しかしながら、この目標値は重篤な MRSA 感染症の疑いあるいは確定診断となった場合とされている[25]。これまでの報告では、 $\text{AUC/MIC} \geq 389$ が腸球菌菌血症による死亡率低下の独立した要因であることが示唆されている[52]。しかしながら、この報告は *Enterococcus* 種での評価であり、*E. faecium* に限られてはおらず、ペニシリン系抗菌薬で治療可能な菌種に対しても VCM の治療評価を行っていた。*E. faecium* 菌血症に対して VCM が第 1 選択薬として使用されているにもかかわらず

らず、血中トラフ濃度や AUC/MIC などの PK/PD、病態や併用薬などの死亡リスク因子について臨床的転帰を評価している報告はない。

本章では、*E. faecium* 菌血症に対して VCM で治療された成人患者を対象に臨床的転帰を調査し、血中トラフ濃度を含め死亡リスク因子について検討した。

【方法】

患者データ

2009 年 1 月から 2020 年 12 月までに順天堂大学医学部附属順天堂医院に入院した症例からデータを抽出した。本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理委員会によって承認された（第 20-270 号）。選択基準は、血液培養およびカテーテル先端培養で *E. faecium* が検出され、菌血症の診断で VCM が投与され、血中 VCM 濃度が測定された 18 歳以上の成人とした。腎代替療法（血液透析または継続的血液透析濾過）を受けた場合、薬剤感受性試験の結果が無かった場合、VCM 以外の抗菌薬で *E. faecium* 菌血症の治療行った場合、バンコマイシン耐性 *E. faecium* (VRE) が分離された場合、および血液培養中に *E. faecium* 以外のグラム陽性菌が同時に検出された場合のデータは除外とした。

また、*E. faecium* 菌血症を繰り返し発症した場合は、初回エピソードのみを含めた。多菌性細菌血症の患者は、重複して検出された病原体に対し *in vitro* で活性のある抗菌薬が投与された場合にのみ含めた。

患者の基本情報（体重、身長、年齢、性別、基礎疾患、および集中治療室への入院）、感染症病名と推定される感染源、臨床検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、SCR、総ビリルビン、血小板および白血球数）、30 日以内死亡の有無、VCM の投与量、投与間隔、定常状態における VCM の血中トラフ濃度、併用薬、*E. faecium* 菌血症の発症前の使用薬剤、*E. faecium* の MIC を医療情報記録から抽出した。なお、菌血症の発症は *E. faecium* が検出された初回の血液培養採取日として定義した。また、*E. faecium* 菌血症発症前の使用薬剤については、以下の使用した場合を「使用」と定義した。

- ・ステロイド薬および化学療法薬：血液培養陽性前 30 日間で使用した場合

- ・抗菌薬：血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上連続して投与した場合

患者個別の AUC の算出

VCM の 0～24 時間 AUC（AUC₂₄）の算出には、ベイズ推定解析ソフトウェア（バンコマイシン MEEK-TDM 分析ソフトウェア Ver3.0；明治製菓株式会社、東京、日本）を使用した。算出した AUC₂₄ と検出された *E. faecium* の MIC から AUC₂₄/MIC を算出した。

主要評価項目

主要評価項目は、30 日以内死亡とした[52]。

副次的評価項目

副次的評価項目は、微生物学的失敗とし、VCM で治療中の血液

培養再検査で同一菌種の検出した場合と血液培養陰性から 90 日以内の血液培養再陽性となった場合の複合として定義した。他に VCM 投与中の腎機能障害に関連する要因の有無についても検討し、VCM 投与開始から投与終了までの腎機能障害発症の有無を国際診療ガイドライン（KDIGO）基準を使用して評価した[53]。

上記の評価項目について発生の有無の 2 群間で比較した。

統計分析

連続変数間はマンホイットニーU 検定、カテゴリ変数はフィッシャー直接確率検定、多変量解析では、2 変数の相関関係をスぺアマン順位法にて解析し、相関が見られなかった項目のうち、死亡につながる患者の状態に関連する項目や VCM 投与中における腎機能障害発症に関連する併用薬についてロジスティック回帰分析を用いて解析した。

なお、有意水準は 0.05 とした。

【結果】

E. faecium 菌血症と診断された 64 名のうち、41 名の患者を対象とした（Table 8）。対象患者の年齢の中央値は 69 歳、Cockcroft-Gault 式で計算したクレアチニン・クリアランスは 59.4 mL/min、52.5% の患者で ICU 入室歴があり、63.4% の患者で基礎疾患に悪性腫瘍があり、胆道感染症が最も多い感染症であった（36.6%）。VCM の MIC 値は ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ （20 株）が最も多く、続いて 1 $\mu\text{g/mL}$ （16 株）であった。41 名の患者のうち 9 名（22.0%）が、*E. faecium* 菌血症と診断されてから 30 日以内に死亡し、「30 日以内死亡群」に分類した。32 名の生存患者は「生

存群」に分類した (Table 9)。30日以内死亡における2群間での単変量解析では、昇圧剤の併用、*E. faecium*に対する非活性抗菌薬の使用歴、血中トラフ濃度、VCM投与中の腎機能障害発生について有意差が認められた (Table 9)。しかしながら、AUC₂₄/MICについては2群間で有意な差は認められなかった。

単変量解析で統計学的に有意となった項目のうち、死亡につながる患者の状態に関連する項目で相関が小さかったVCM投与中の腎機能障害および昇圧剤の併用 2項目について多変量解析を実施した (Table 10)。その結果、昇圧剤の併用が30日以内死亡の独立した因子と検出された (Table 11)。

微生物学的失敗を比較した解析では、血液培養陰性化の確認前に死亡した2名を除く39名で実施し、トロンボモデュリンの併用のみが有意であった (Table 12)。

VCM投与中における腎機能障害の有無を比較したサブ解析の単変量解析では、腎機能障害発症群で、昇圧剤の併用、およびピペラシリン-タゾバクタム (PIPC/TAZ) の併用の割合が有意に高かった (Table 13)。VCM投与中における腎機能障害の発症に関連する併用薬で昇圧剤、PIPC/TAZ および利尿剤の3項目について多変量解析を実施した (Table 14)。多変量解析では、PIPC/TAZの併用が腎機能障害を独立した因子となった (Table 15)。

【考察】

E. faecium 菌血症の患者の死亡率は 25.0-34.6%と報告されており、本研究における 30 日以内死亡率 (22.0%) と同様であった [54,55]。Jumah らによって報告された腸球菌菌血症患者を

対象とし後方視的研究では、血中トラフ濃度は黄色ブドウ球菌菌血症で推奨されている値よりも低く、死亡群は生存グループよりも低い血中トラフ濃度であった[52]。また Jumah らは VCM の $AUC/MIC \geq 389$ の場合、腸球菌菌血症の死亡率を低下させる可能性があることも報告されている[52]。しかし、本研究では、死亡群の血中トラフ濃度および AUC_{24}/MIC が生存群より高かった。つまり、既知となっている血中トラフ濃度や AUC_{24}/MIC は、*E. faecium* 菌血症患者における死亡率とは関連がない可能性が示唆された。この理由として、*E. faecium* の薬剤感受性結果が $0.5 \mu\text{g/mL}$ と判定される場合、 AUC/MIC が 2 倍値で算出されることが影響していると考ええる。死亡群での *E. faecium* の MIC が $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった症例は 5 名 (56%) であった。5 名のうちの 1 名では、個別のベイジアン推定から $AUC \ 426 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ と算出され、 AUC/MIC では 852 と算出される。その他の 4 名についても AUC では $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ で、 AUC/MIC は ≥ 800 と算出される。このように死亡群においても既知の目標 AUC/MIC は十分に達成しており *E. faecium* 菌血症では AUC/MIC との関連がないと考える。もう 1 つの理由は、VCM は腸球菌に対する活性が静菌的であることが考えられる静菌的作用を示す抗菌薬は、細菌排除のために食細胞を必要とし、正常な免疫応答でなければ効果が低くなる可能性があるため[56,57]、既知の $AUC_{24}/MIC \geq 400$ は腸球菌に対する治療目標とならない可能性が示唆された。単変量解析は、血中トラフ濃度、VCM 投与中の腎機能障害、昇圧剤の併用、カルバペネム系抗菌薬使用歴およびセファロスポリン系抗菌薬な

ど *E. faecium* に対して非活性の抗菌薬使用歴が死亡に影響する因子となったが、多変量解析では昇圧剤の併用が独立した因子となった。宿主側が悪性腫瘍などにより免疫機能低下を呈していると、敗血症が重症化しやすくショックとなる。敗血症性ショックの管理に関する国際ガイドライン 2016 では、初期の輸液投与に反応しない場合の敗血症性ショックに対して昇圧剤の使用を推奨している[58]。また、VCM 誘発性の急性腎機能障害 (AKI) のリスクを予測する研究では、昇圧剤を投与された 87 人の患者のうち 32 人 (36.8 %) が AKI を発症したと報告されており[59]、治療中に腎機能障害を発症することは腸球菌菌血症の死亡リスクが高くなると考えられている[60]。医療情報記録より、対象患者 41 名中敗血症性ショックと診断されたのは 11 名、うち 8 名で昇圧剤が併用されていた。30 日以内死亡群では昇圧剤を併用した 5 名中 4 名で腎機能障害を発症していた。これまでに、黄色ブドウ球菌菌血症での 30 日以内死亡の予測因子の検討でも、敗血症性ショックの状態は死亡率を上昇させると報告があり[61, 62]、本結果と一致しているが、昇圧剤の併用がリスク因子となる結果はこれまでに報告がない。以上より、宿主が免疫機能低下を呈した状態で、敗血症性ショックを伴う *E. faecium* 菌血症を発症した場合では、特に昇圧剤を使用する循環動態が不安定な状況では十分な抗菌薬曝露だけでは治療が難しい可能性が考えられる。

副次的評価項目において微生物学的失敗のリスク因子として単変量解析結果よりトロンボモデュリンの併用がリスク因子となった。従来の生体防御機構の一種として、血栓形成が細菌感染症に

対する抵抗性に寄与しているが、敗血症では生体防御機構の調節が不能な状態となり、播種性血管内凝固（DIC）を生じるとされている。つまり、トロンボモデュリンが併用されている症例では、DIC を呈した状態で全身に過剰な血栓の形成が生じたことで、菌血症の治療が難渋する可能性が考えられる。また、腎機能障害のリスク因子として PIPC/TAZ の併用が特定されたが、PIPC/TAZ と VCM の併用による腎機能障害のリスク増加との関連は既に報告されており[63,64]、本研究結果と一致するものであった。

結論として、免疫機能低下を呈している場合の *E. faecium* 菌血症において、敗血症性ショックによる循環動態が不安定なために昇圧剤を併用する状態では、十分な抗菌薬曝露だけでは治療が難しい可能性が示唆された。ただし、*E. faecium* に対しては VCM が最適な薬剤であるため、併用薬を考慮し腎機能障害の発症を回避させるために血中トラフ濃度をモニタリングし、個々の患者に適した治療を行っていく必要がある。

【総括】

本研究では、VCM の薬物動態に関する情報が不足していた ELBW 児における母集団解析を実施し、経時的変化のある体重と SCR が VCM の CL の影響因子となること、成人との f_u の違いに基づいた目標 AUC_{24} を設定し、体重と SCR を考慮した個別投与設計法を提案することが出来た。また *E. faecium* 菌血症患者において MRSA に対する VCM 投与時の目標パラメータとされている $AUC/MIC \geq 400$ と死亡リスク関連性は無く、宿主の状態や昇圧剤の併用が影響することが示唆された。本研究は、特殊集団に対する VCM の PK/PD に関する新たな情報を提供したものであり、今後の臨床における薬物療法の実践に有用な知見と考える。

【謝辞】

本研究に際し、終始ご懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました花田和彦教授（明治薬科大学 薬物動態学研究室）に厚く御礼申し上げます、謹んで感謝いたします。

本論文を作成するにあたり、有益なるご助言、ご指導を賜りました大野恵子教授（明治薬科大学 薬剤情報解析学研究室）、森田雄二教授（明治薬科大学 感染制御学研究室）、野澤玲子准教授（明治薬科大学 臨床神経薬理学研究室）に深く感謝いたします。

本研究を進めるに当たり、多くのご協力をいただきました薬物動態学研究室の青木花音氏並びに研究室内の皆様に厚く御礼申し上げます。

博士課程に進学することを理解していただいた、順天堂大学医学部附属順天堂医院荒川隆太郎薬剤部長並びに薬剤部の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に、博士課程に進学することを快諾してくれた家族に心より感謝いたします。

【参考文献】

1. Craig WA., *Infect Dis Clin North Am.*, **17**, 479-501(2003).
2. Dalhoff A., Ambrose PG., Mouton JW., *Infection.*, **37**, 296-305(2009).
3. Rybak MJ., Lomaestro BM., Rotschahfer JC., Moellering RC., Craig WA., Billeter M., Dalovisio JR., Levine DP., *Clin Infect Dis.*, **49**, 325-327(2009).
4. Hurst AK., Yoshinaga MA., Mitani GH., Foo KA., Jelliffe RW., Harrison EC., *Antimicrob Agents Chemother.*, **34**, 1165-1171(1990).
5. Shimamoto Y., Fukuda T., Tanaka K., Komori K., Sadamitsu D., *Intensive Care Med.*, **39**, 1247-1152(2013).
6. Baptista JP., Sousa E., Martins PJ., Pimentel JM., *Int J Antimicrob Agents.*, **39**, 420-423(2012).
7. Nunn MO., Corallo CE., Aubron C., Poole S., Dooley MJ., Cheng AC., *Ann Pharmacother.*, **45**, 757-763(2011).
8. He N., Dong F., Liu W., Zhai S., *Infect Drug Resist.*, **13**:1807-1821(2020).
9. Carter BL., Damer KM., Walroth TA., Buening NR., Foster DR., Sood R., *J Burn Care Res.*, **36**, 641-650(2015).
10. Monteiro JF., Hahn SR., Gonçalves J., Fresco P., *Pharmacol Res Perspect.*, **6**, e00420(2018).
11. Kim DI., Im MS., Choi JH, Lee J., Choi EH., Lee HJ., *Korean J Pediatr.*, **53**, 1000-1005(2010).

- 12.日本化学療法学会，日本 TDM 学会 ：“抗菌薬 TDM ガイライン”，改訂版，杏林舎，東京，2016，pp.44-46.
- 13.Kimura T., Sunakawa K., Matsuura N., Kubo H., Shimada S., Yago K., *Antimicrob Agents Chemother.*, **48**, 1159-1167(2004).
- 14.Frattarelli DAC., Ergun H., Lulic-Botica M., Lehr VT., Aranda JV., *Pediatr Infect Dis J.*, **24**, 979-983(2005).
- 15.Capparelli EV., Lane JR., Romanowski GL., McFeely EJ., Murray W., Sousa P., Kildoo C., Connor JD., *J Clin Pharmacol.*, **41**, 927-934(2001).
- 16.Zhao W., Lopez E., Biran V., Durrmeyer X., Fakhoury M., Jacqz-Aigrain E., *Arch Dis Child.*, **98**, 449-453(2013).
- 17.鈴木信也,佐藤 均, 医療薬学, **40**, 698-715(2014).
- 18.佐藤拓代, “低出生体重児保健指導マニュアル～小さく生まれた赤ちゃんの地域支援～”,大阪府立母子保健総合医療センター, 2012, pp.3-5.
- 19.菅野啓一, MEDICAMENT NEWS (2202): 7-8, (2009).
- 20.赤松 洋, 日本新生児学会雑誌, **29**, 66-72(1993).
- 21.Sasano H., Aoki K., Arakawa R., Hanada K., *Antimicrob Agents Chemother.*, **65**, e02523-20 (2021).
- 22.Makhoul IR., Sujov P., Smolkin T., Lusky A., Reichman B., *Clin Infect Dis.*, **40**, 218-224(2005).
- 23.Boghossian NS., Page GP., Bell EF., Stoll BJ., Murray JC., Cotten CM., Shankaran S., Walsh MC., Laptook AR., Newman NS., Hale EC., McDonald SA., Das A., Higgins RD., *J Pediatr.*,

- 162**, 1120-1124(2013).
- 24.Rybak MJ., Lomaestro BM., Rotschafer JC., Moellering RC., Craig WA., Billeter M., Dalovisio JR., Levine DP., *Clin Infect Dis.*, **49**, 325-327(2009)
- 25.Rybak MJ., Le J., Lodise TP., Levine DP., Levine DP., Bradley JS., Liu C., Mueller BA., Pai MP., Beringer AW., Rotschafer JC., Rodvold AK., Maples HD., Lomaestro B., *Clin Infect Dis.*, **71**, 1361-1364(2020).
- 26.Stockmann C., Hersh AL., Roberts JK., Bhongsatiern J., Korgenski EK., Spigarelli MG, Sherwin CMT., Frymoyer A., *Infect Dis Ther.*, **4**, 187-198(2015).
27. Kim J., Walker SA., Iaboni DC., Walker SE., Elligsen M., Dunn MS., Allen VG., Simor A., *Antimicrob Agents Chemother.*, **58**, 2830-2840(2014).
- 28.Janssen EJ., Väitalo PA., Allegaert K., De Cock RF., Simons SH., Sherwin CM., Mouton JW., van den Anker JN., Knibbe CA., *Antimicrob Agents Chemother.*, **60**, 1013-1021(2016).
- 29.Wang J., Avant D., Green D., Seo S., Fisher J., Mulberg AE., McCune SK., Burckart GJ., *Clin Pharmacol Ther.*, **98**, 328-335(2015).
- 30.Kato H., Hagihara M., Nishiyama N., Koizumi Y., Mikamo H., Matsuura K., Yamagishi Y., *J Infect Chemother.*, **23**, 154-160(2017).
- 31.De Cock RF., Allegaert K., Sherwin CM., Nielsen EI., de Hoog

- M., van den Anker JN., Danhof M., Knibbe CA., *Pharm Res.*, **31**, 754-767(2014).
- 32.Li ZL., Liu YX., Jiao Z., Qiu G., Huang JQ., Xiao YB., Wu SJ., Wang CY., Hu WJ., Sun HJ., *Front Pharmacol.*, **9**, 603(2018).
- 33.Anderson BJ., Holford NH., *Paediatr Anaesth.*, **21**, 222-237(2011).
- 34.Samardzic J., Allegaert K., Wilbaux M., Pfister M., van den Anker JN., *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, **12**, 367-375(2016)
- 35.Zhao W., Lopez E., Biran V., Durrmeyer X., Fakhoury M., Jacqz-Aigrain E., *Arch Dis Child.*, **98**, 449-453(2013).
- 36.Tseng SH., Lim CP., Chen Q., Tang CC., Kong ST., Ho PC., *Antimicrob Agents Chemother.*, **62**, e01647-17(2018)
- 37.Bhongsatiern J., Stockmann C., Yu T., Constance JE., Moorthy G., Spigarelli MG., Desai PB., Sherwin CM., *J Clin Pharmacol.*, **56**, 528-540(2016).
- 38.Rhodin MM., Anderson BJ., Peters AM., Coulthard MG., Wilkins B., Cole M., Chatelut E., Grubb A., Veal GJ., Keir MJ., Holford N., *Pediatr Nephrol.*, **24**, 67-76(2009).
- 39.Mehrotra N., Tang L., Phelps SJ., Meibohm B., *Pharmacotherapy.*, **32**, 408-419(2012).
- 40.Wilbaux M., Fuchs A., Samardzic J., Rodieux F., Csajka C., Allegaert K., van den Anker JN., Pfister M., *J Clin Pharmacol.*, **56**, 909-935(2016).

41. Grimsley C., Thomson AH., *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, **81**, 221-227(1999).
42. Guignard JP., Drukker A., *Pediatrics.*, **103**, e49(1999).
43. Iacobelli S., Bonsante F., Ferdinus C., Labenne M., Gouyon J., *J Perinatol.*, **29**, 232-236(2009)
44. Leroux S., van den Anker JN., Smits A., Pfister M., Allegaert K., *Br J Clin Pharmacol.*, **85**, 865-867(2019).
45. Smits A., Pauwels S., Oyaert M., Peersman N., Spriet I., Saegeman V., Allegaert K., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, **37**, 1503-1510(2018).
46. Neely MN., Youn G., Jones B., Jelliffe RW., Drusano GL., Rodvold KA., Lodise TP., *Antimicrob Agents Chemother.*, **58**, 309-316(2013).
47. Caballero-Granado FJ., Becerril B., Cuberos L., Bernabeu M., Cisneros JM., Pachón J., *Clin Infect Dis.*, **32**, 587-594(2001).
48. Moses V., Jerobin J., Nair A., Sathyendara S., Balaji V., George IA., Peter JV., *J Glob Infect Dis.*, **4**, 26-30(2012).
49. Chiang HY., Perencevich EN., Nair R., Nelson RE., Samore M., Khader K., Chorazy ML., Herwaldt LA., Blevins A., Ward MA., Schweizer ML., *Infect Control Hosp Epidemiol.*, **38**, 203-215(2017).
50. Arias CA., Murray BE., *Nat Rev Microbiol.*, **10**, 266-278(2012).
51. Yuen GJ., Ausubel FM., *J Microbiol.*, **52**, 200-210(2014).
52. Jumah MTB., Vasoo S., Menon SR., De PP., Neely M., Teng CB.,

Antimicrob Agents Chemother., **62**, e01602-e01617(2018)

53.Khwaja A., *Nephron Clin Pract.*, **120**, c179-184(2012).

54.Gudiol C., Ayats J., Camoez M., Domínguez MÁ., García-Vidal C., Bodro M., Ardanuy C., Obed M., Arnan M., Antonio M., Carratalà J., *PLoS One.*, **8**, e74734(2018).

55.Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JDD., Ross T., Church DL., Laupland KB., Parkins MD., *Int J Infect Dis.*, **26**, 76-82(2014).

56.Cunha BA., *Crit Care Clin.*, **24**, 393-420(2008).

57.Nemeth J, Oesch G, Kuster SP., *J Antimicrob Chemother.*, **70**, 382-395(2015).

58.Rhodes A., Evans LE., Alhazzani W., Levy MM., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky JE., Sprung CL., Nunnally ME., Rochwerg B., Rubenfeld GD., Angus DC., Annane D., Beale RJ., Bellingham GJ., Bernard GR., Chiche JD., Coopersmith C., DeBacker DP, French CJ., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo JL., Hollenberg SM., Jones AE, Karnad DR, Kleinpell MR., Koh Y., Lisboa TC., Machado FR., Marini JJ., Marshall JC., Mazuski JE., McIntyreLA, McLean AS., Mehta S., Moreno RP., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn TM., Perner A., Plunkett CM., Ranieri M., Schorr CA., Seckel MA., Seymour CW., Shieh L., Shukri KA., Simpson SQ., Singer M., Thompson BT., Townsend SR., Van der Poll T., Vincent JL., Wiersinga WJ., Zimmerman JL., Dellinger RP., *Crit Care Med.*, **45**, 486-552(2017).

- 59.Miyai T., Imai S., Kashiwagi H., Sato Y., Kadomura S., Yoshida K., Yoshimura E., Teraya T., Tsujimoto T., Kawamoto Y., Itoh T., Ueno H., Goto Y., Takekuma Y., Sugawara E., *Antibiotics.*, **9**, 920(2020).
- 60.Uda A., Shigemura K., Kitagawa K., Osawa K., Onuma K., Yan Y., Nishioka T., Fujisawa M., Yano I., Miyara T., *Antibiotics.*, **10**, 64(2021).
- 61.Matteo B., Elda R., Paola DG., Assunta S., Filippo A., Cecilia T., Cristiano A., Enrico MT., Teresa S., Chiara P., Mario T., Alessia C., *J Am Geriatr Soc.*, **6**, 1284-1289(2018).
- 62.Matteo B., Maddalena P., Enrico MT., Alessia C., Elda R., Paola DG., Filippo A., Cecilia T., Cristiano A., Roberto C., Assunta S., Teresa S., Claudio S., Mario T., *PLoS One.*, **12**, e0170236 (2017).
- 63.Haruki Y., Hagiya H., Haruki M., Inoue Y., Sugiyama T., *J Infect Chemother.*, **26**, 1026-1032(2020).
- 64.Carreno J., Smiraglia T., Hunter C., Tobin E., Lomaestro B., *Int J Antimicrob Agents.*, **52**, 643-650(2018).

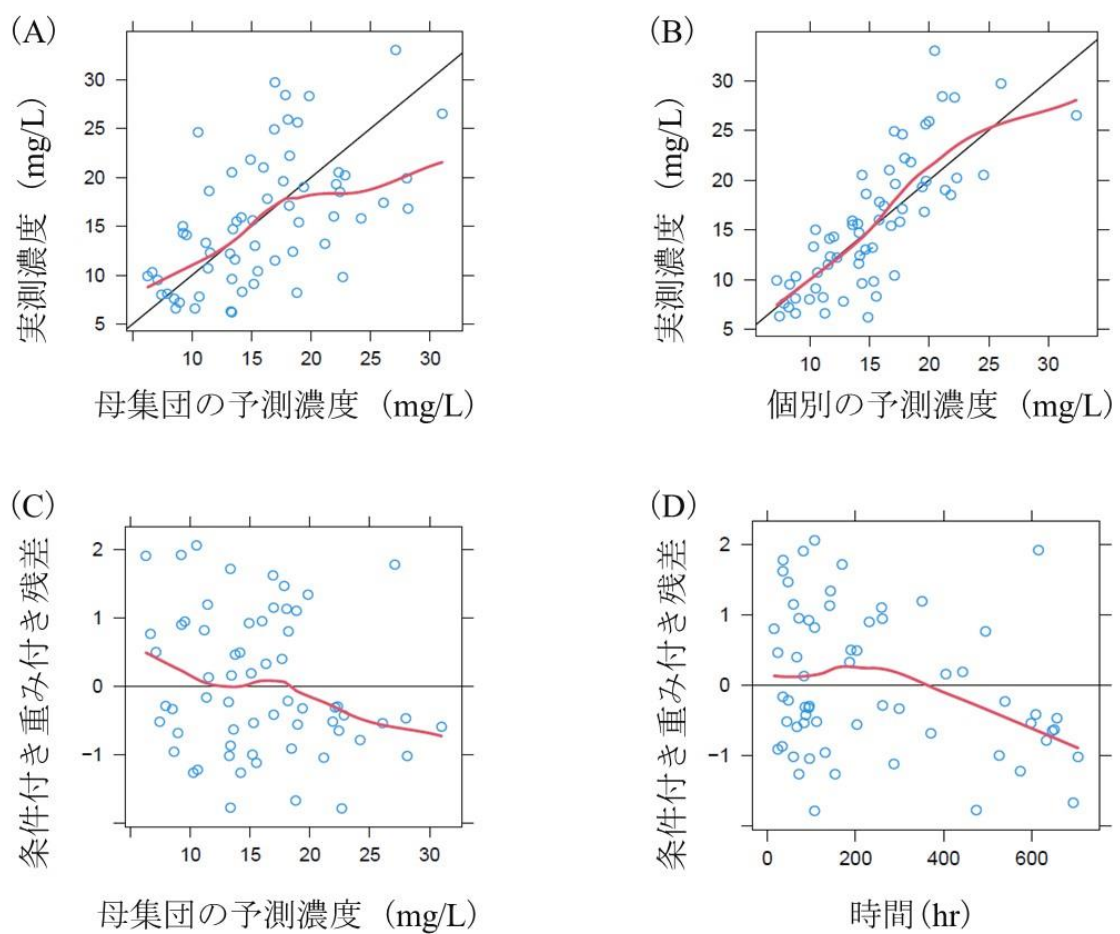


Figure 1 最終モデルの GOF プロット

○：実測値

赤の実線：実測値の近似の線

黒の実線：モデルの予測評価の線

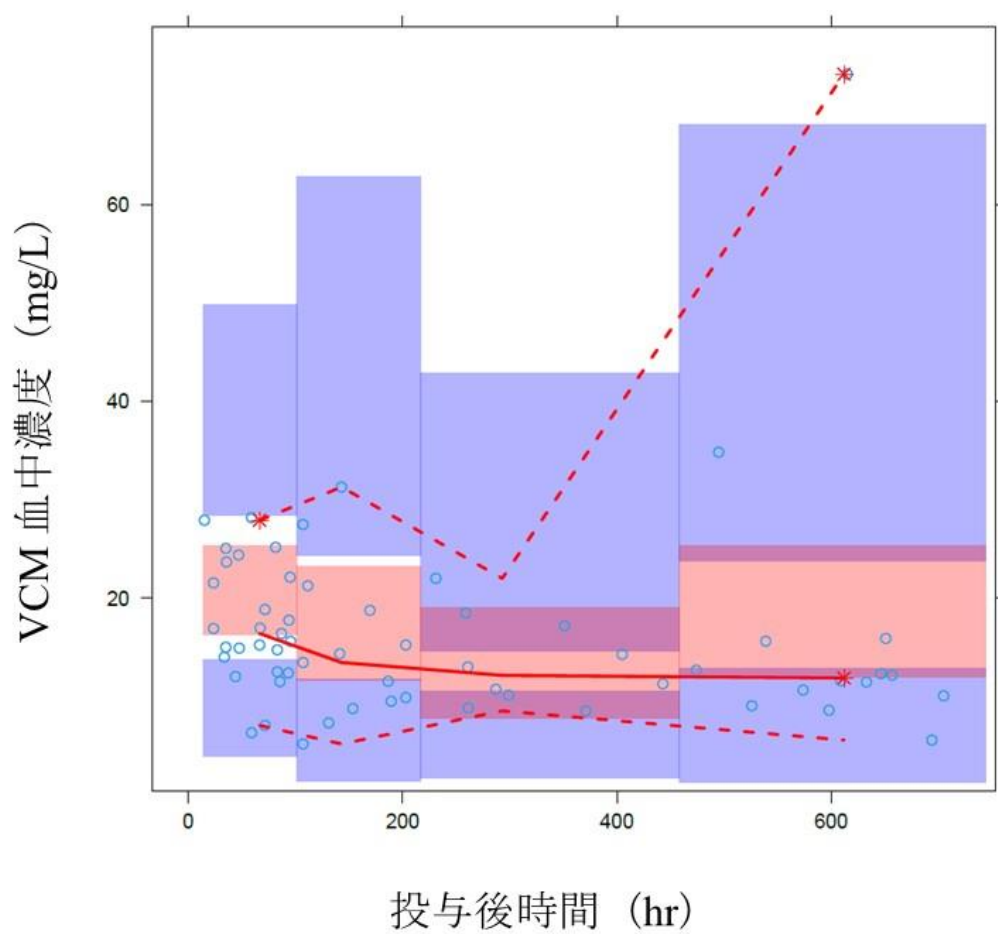


Figure 2 最終モデルの pcVPC

○：実測値

赤の実線：実測値の中央値

赤の破線：実測値の 5・95 パーセンタイル推移

青の領域：予測値の 5・95 パーセンタイルの信頼区間

赤の領域：予測値の中央値の 95%信頼区間

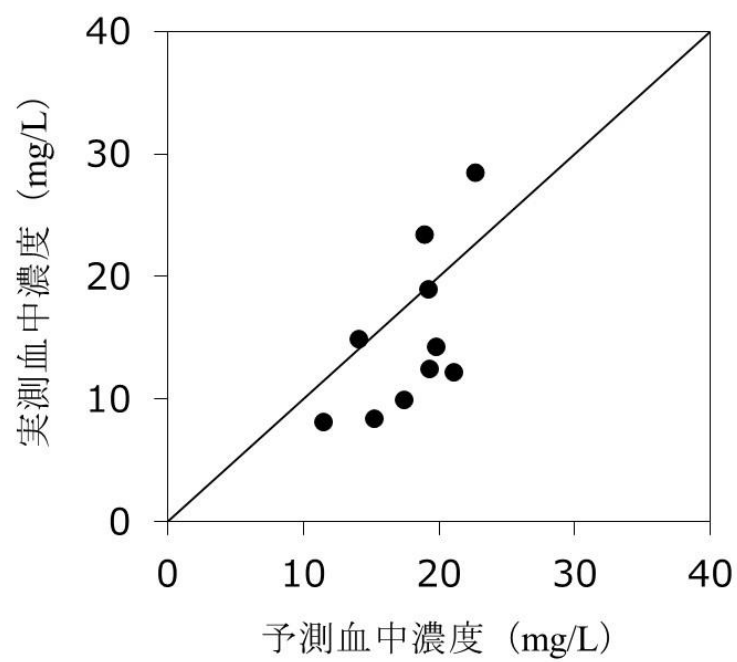


Figure 3 実患児 10 名に対する最終モデルを用いた血中濃度予測性の評価

$R^2=0.4$

RMSE=5.5

●：実測濃度 対 母集団の予測濃度

黒の実線：モデルの予測評価の線

R^2 ：決定係数

RMSE：二乗平均平方根誤差

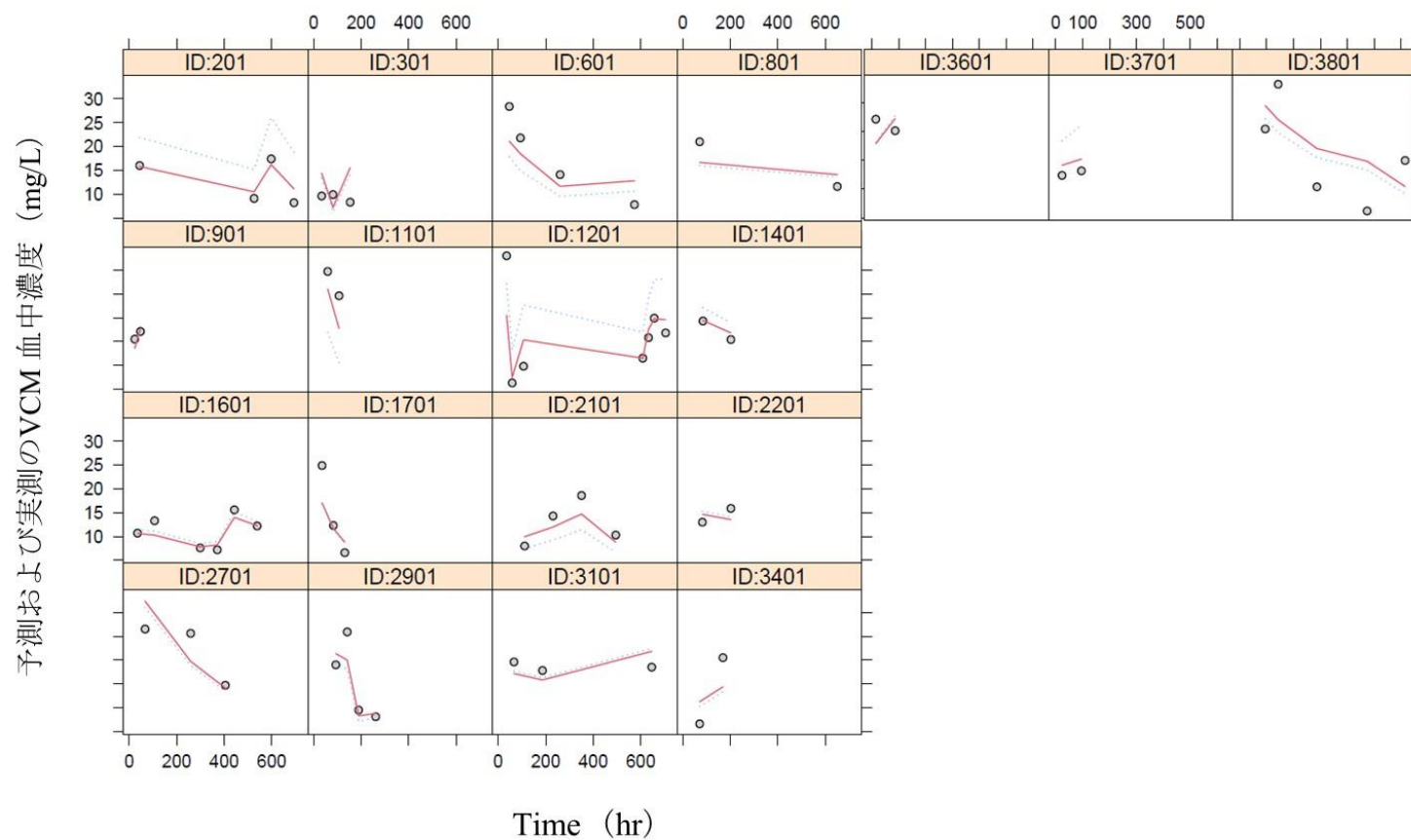
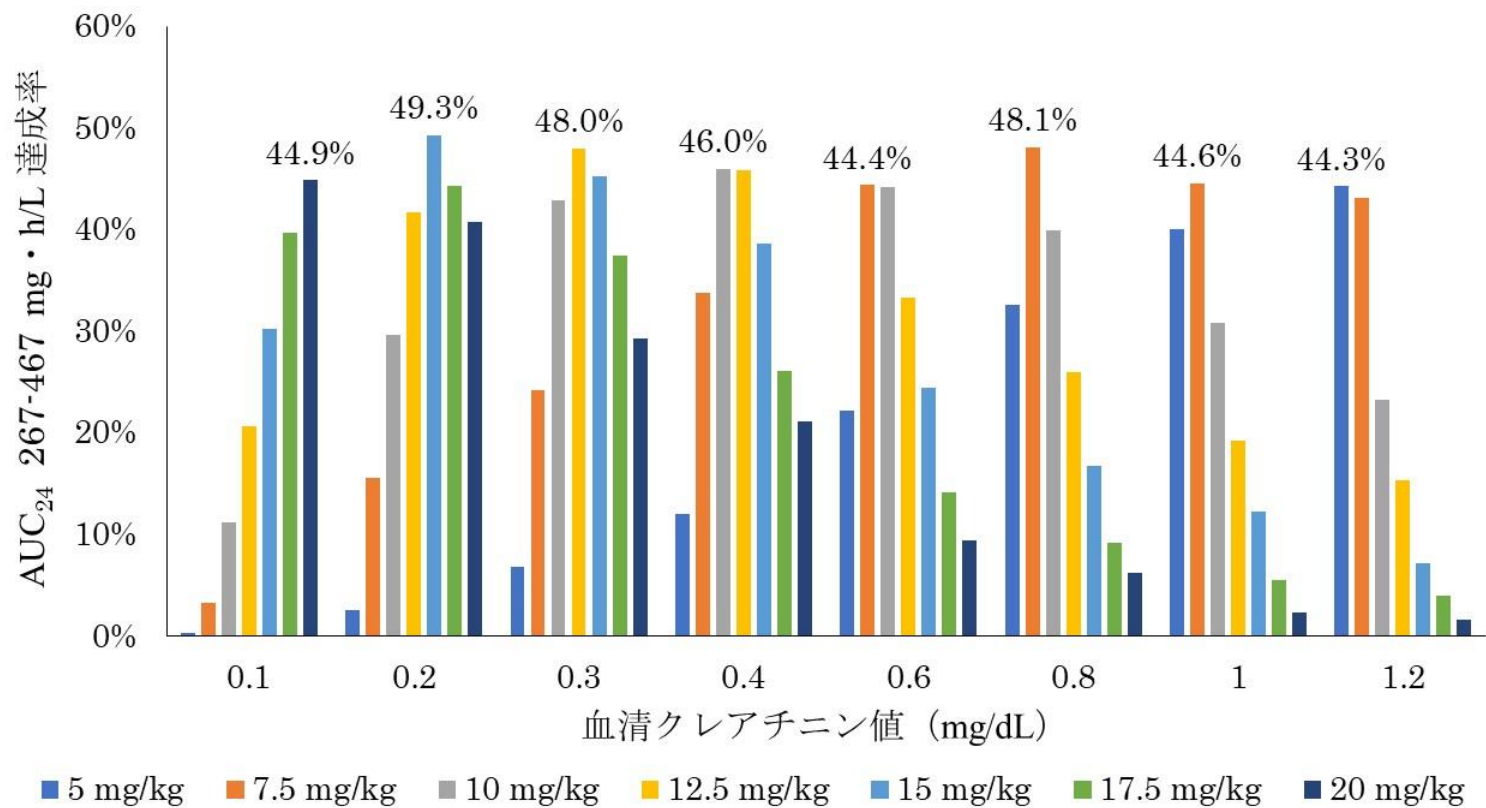


Figure 4 最終モデルを用いた患児別の予測血中濃度と実測血中濃度の推移

○：実測濃度

赤の実線：個別の予測濃度推移

青の破線：母集団の予測濃度推移



パーセント表示は、各血清クレアチニン値で最も高い達成率を示した用量

Figure 5 仮想 750 g 患児のモンテカルロシミュレーションによる目標 AUC_{24} の達成率

Table 1 患児背景

男 / 女 (人)	13/6
在胎週数(day) ^a	182(158-212)
出生後日数(day) ^a	28(0-75)
妊娠後週数(day) ^a	213(167-273)
出生時の体重(g) ^a	632(420-978)
VCM 投与開始時の体重(g) ^a	887(448-1457)
VCM 投与量 (mg/kg/回) ^a	14.03(5.7-20.9)
血中トラフ濃度 (mg/L) ^a	15.2(6.2-33.0)
血清クレアチニン(mg/dL) ^a	0.35(0.07-2.4)
輸液量 (mL/day) ^a	85.9(7.7-222.6)
尿量 (mL/day) ^a	85.9(10.5-227.8)
血清アルブミン (mg/dL) ^a	2.2(1.4-3.2)
動脈管開存症 (有/無)	(8/11)

a: 中央値 (最小-最大)

Table 2 個体内変動誤差モデルの検討

	目的関数値	クリアランス (L/h) 母集団平均値	分布容積 (L) 母集団平均値	CL 体重のべき 係数	個体間変動 (%)	個体内変動 (%)
付加誤差モデル	299.154	0.051	0.991	0.75	61.2	227.6
比例誤差モデル	296.133	0.050	0.934	0.75	59.7	57.5
混合誤差モデル	295.46	0.051	0.921	0.75	60.4	52.6

Table 3 成熟因子モデルの検討

パラメータ	モデル I	モデル II	モデル III	モデル IV
モデルの説明	$CL \times (cBW/887)^k \times MF$			
MF	1	$1 / 1 + (PMA/TM_{50})^{Hill}$	1	1
k	1.43	0.75	$K_0 \cdot (K_{max} \cdot (cBW^{Hill})) / ((K_{50}^{Hill}) + (cBW^{Hill}))$	$K_0 \cdot (K_{max} \cdot (PMA^{Hill})) / ((K_{50}^{Hill}) + (PMA^{Hill}))$
目的関数値	285.199	296.166	n.d	285.199
CL (L/h)	0.05	0.102	n.d	0.05
V (L)	0.818	0.934	n.d	0.818
TM ₅₀	—	1.32	—	—
Hill	—	0.005	n.d	2.14
K ₀	—	—	n.d	1.79
K _{max}	—	—	n.d	0.357
K ₅₀	—	—	n.d	0.868
個体内変動				
ω (CL) (%)	53.9	59.7	n.d	53.9
個体間変動				
σ (%)	55.8	57.5	n.d	55.8

モデルI, 指数誤差モデル; モデルII, 成熟度モデル; モデルIII, 体重依存指数モデル; モデルIV, 年齢依存指数モデル;
MF, 成熟関数; k, 体重のべき係数; K_{max}, 指数の最大減少; CL, クリアランスの母集団平均値; V, 分布容積の母集団平均値;
PMA, 妊娠後週数; cBW, VCM 投与時の体重; TM₅₀, クリアランス成熟度が成人の 50%に達する PMA; Hill, ヒル係数;
K₀, 理論上の体重が 0 kg または出生時の年齢 0 歳での指数; K₅₀, K_{max} が 50%減少する体重または PMA
分布容積の個体間変動は 0 で固定;
n.d, 検出不可

Table 4 共変量の検討結果

	目的関数値	Δ 目的関数値	P 値
変数増加法			
基本モデル+ cBW	296.133		
出生時の体重 (bBW)	292.874	-3.259	n.s
在胎週数 (GA)	295.33	-0.803	n.s
妊娠後週数 (PMA)	274.056	-22.077	< 0.05
血清クレアチニン値 (SCR)	261.517	-34.616	< 0.05
動脈開存症 (PDA)	295.708	-0.425	n.s
性別 (SEX)	296.009	-0.124	n.s
インドメタシン (IDM)	296.037	-0.096	n.s
変数減少法			
基本モデルに血清クレアチニン値 (SCR) と妊娠後週数 (PMA) を追加	260.748	-35.385	< 0.05
妊娠後週数 (PMA) を削除	261.517	0.769	n.s
血清クレアチニン値 (SCR) の削除	274.056	13.308	< 0.01
VCM 投与開始時の体重 (cBW) の削除	275.273	14.525	< 0.01

n.s : not significant

Table 5 ブートストラップによる最終モデルの評価

構造モデルパラメータ	推定値	NONMEM		Bootstrap (n = 1,000)	
		95%CI	RSE (%)	中央値	95%CI
CL (L/h)	0.056	0.020-0.110	6.1	0.056	0.050-0.062
V (L)	0.827	0.422-1.621	27.3	0.818	0.527-1.25
SCR のべき係数	0.539	0.275-1.056	14.7	0.554	0.458-0.767
個体間変動 ^a					
ω (CL) (%)	44.6	31.2-61.2	24.5	18.8	8.9-26.5
ω (V) (%)	—	—	—	—	—
個体内変動					
σ (%)	52.7	37.7-73.8	12.8	27.1	19.9-32.5

Bootstrap success rate 95%

Table 6 仮想 750 g 患児の体重のみを考慮した用量と各 SCR で最も高い達成率を示した用量で投与したときの目標 AUC₂₄ 達成率の比較

	SCR (mg/dL)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2
目標 AUC ₂₄ 達成率 (%)	従来の投与方法 (体重のみ : 15 mg/kg)	30.2	49.3	45.3	38.6	24.4	16.8	12.3	7.2
	最終モデルでの投与方法 (体重+SCR) 最大達成率での用量を利用	44.9	49.3	48.0	46.0	44.4	48.1	44.6	44.3

Table 7 最終モデルの体重および SCR を基準とした用量

		体重 (g) 投与間隔 (mg/kg q12hr)				
		500	750	1000	1250	1500
SCR (mg/dL)	0.1	20	20	20	20	17.5
	0.2	15	15	15	15	15
	0.3	15	12.5	12.5	12.5	12.5
	0.4	12.5	10	10	10	10
	0.6	10	7.5	7.5	7.5	7.5
	0.8	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
	1	7.5	7.5	5	5	5
	1.2	7.5	5	5	5	5

※本ノモグラムは出生 5 日目以降に利用し、出生日から出生 4 日目までは SCR 値を用いない体重を基準として用量設計を行う

Table 8 患者背景

男/女 (人)	24/17
年齢 (歳) ^a	69 (58-79)
体重 (kg) ^a	52.9 (46.0-59.9)
ICU	
入院期間中における ICU 入室	21 (51.2)
ICU 入室期間 ^a	5.0 (3.3-18.0)
臨床検査値	
血清クレアチニン (mg/dL) ^a	0.73 (0.60-1.00)
クレアチニン・クリアランス (mL/min) ※	59.4 (40.7-100.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L) ^a	42 (16-97)
総ビリルビン (mg/dL) ^a	1.34 (0.72-3.25)
白血球数 (×10 ⁹ /L) ^a	9.6 (5.6-12.2)
血小板数 (×10 ⁹ /L) ^a	131 (82-176)
アルカリホスファターゼ (IU/L, n=32) ^a	412.5 (237.5-877.3)
基礎疾患	
悪性腫瘍	22 (53.7)
血液腫瘍	4 (9.8)
中枢神経系疾患	4 (9.8)
心血管系疾患	4 (9.8)
消化器疾患	3 (7.3)
肝臓移植	1 (2.4)
呼吸器疾患	1 (2.4)
その他の疾患	2 (4.9)
感染症	
肝胆道系感染	15 (36.6)
腹腔内感染	7 (17.1)
尿路感染	5 (12.2)
カテーテル関連血流感染	5 (12.2)
発熱性好中球減少症	4 (9.8)
感染性心内膜炎	2 (4.9)
その他の感染	3 (7.3)
<i>Enterococcus faecium</i> の VCM MIC	
≤ 0.5 µg/mL	20 (48.8)
1 µg/mL	16 (39.0)
2 µg/mL	5 (12.2)

a: 中央値 (四分位範囲), ※Cockcroft-Gault 式にて算出

すべてのデータは、特に明記されていない限り、数値 (%) として表示

Table 9 30 日以内死亡群と生存群間における比較

項目	生存 n=32	死亡 n=9	P 値
固形腫瘍	18 (56.3)	4 (44.4)	0.71 ^a
消化器系腫瘍	17 (53.1)	3 (33.3)	0.45 ^a
肝胆道系腫瘍	11 (34.4)	2 (22.2)	0.69 ^a
糖尿病	5 (15.6)	3 (33.3)	0.34 ^a
ICU 入室	15 (46.9)	6 (66.7)	0.45 ^a
中心静脈カテーテル使用	12 (37.5)	6 (66.7)	0.15 ^a
肝胆道感染	12 (37.5)	3 (33.3)	1.00 ^a
腹腔内感染	7 (21.9)	0 (0.0)	0.31 ^a
尿路感染	3 (9.4)	2 (22.2)	0.30 ^a
カテーテル関連血流感染	2 (6.25)	3 (33.3)	0.06 ^a
発熱性好中球減少症	4 (21.9)	0 (0.0)	0.56 ^a
感染性心内膜炎	2 (6.3)	0 (0.0)	1.00 ^a
トロンボモデュリン併用	3 (9.4)	0 (0.0)	1.00 ^a
昇圧剤併用	3 (9.4)	5 (55.6)	0.007 ^a
γ-グロブリン併用	2 (6.3)	2 (22.2)	0.20 ^a
高カロリー輸液併用	14 (43.8)	3 (33.3)	0.71 ^a
ステロイドの使用歴 [※]	9 (28.1)	4 (44.4)	0.43 ^a
化学療法の使用歴 [※]	7 (21.9)	2 (22.2)	1.00 ^a
<i>E. faecium</i> に無効な 抗菌薬使用歴 ^{※※★}	13 (40.6)	8 (88.9)	0.02 ^a
全抗菌薬使用歴 ^{※※★★}	15 (46.9)	8 (88.9)	0.05 ^a
VCM 投与期間 (日) (IQR)	15 (13-20.3)	7 (6-16)	0.05 ^b
VCM 投与量 (mg/日) (IQR)	1250 (1000-2000)	1000 (750-100)	0.16 ^b
血中トラフ濃度 (mg/L) (IQR)	9.1 (6.6-11.9)	14.9 (11.0-19.5)	0.01 ^b
AUC/MIC (IQR)	658.5 (427.1-990.5)	852 (481.8-1558.0)	0.28 ^b
MIC (IQR)	1.0 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.96 ^b
VCM 投与中の腎機能障害	6 (18.8)	6 (66.7)	0.01 ^a

※血液培養陽性前 30 日間での使用した割合

※※血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上継続して投与した割合

★*Enterococcus faecium* に無効な抗菌薬：セファロスポリンおよびカルバペネム

★★血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上継続して投与した全ての抗菌薬

IQR：四分位範囲

a：Fisher's exact test

b：Mann-Whitney U test

すべてのデータは、特に明記されていない限り、数値 (%) として表示

Table 10 単変量解析における 30 日以内死亡因子での Spearman の順位相関係数

項目	昇圧剤併用	VCM 投与中の腎機能障害	<i>E. faecium</i> に無効な抗菌薬の使用歴
昇圧剤併用	–	0.359	0.357
VCM 投与中の腎機能障害	0.359	–	0.198
<i>E. faecium</i> に無効な抗菌薬の使用歴	0.357	0.198	–

Table 11 30 日以内死亡に影響する因子の多変量解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%CI	P 値	オッズ比	95%CI	P 値
VCM 投与中の腎機能障害	8.6	1.67-44.9	0.011	5.65	0.94-34.1	0.059
昇圧剤併用	12.1	2.05-71.1	0.007	7.81	1.16-52.9	0.035

Table 12 微生物学的失敗無群と失敗有群間における比較

項目	微生物学的失敗無 n=34	微生物学的失敗有 n=5	P 値
固形腫瘍	17 (50.0)	4 (80.0)	0.35 ^a
消化器系腫瘍	15 (44.1)	4 (80.0)	0.18 ^a
肝胆道系腫瘍	9 (26.5)	3 (60.0)	0.16 ^a
糖尿病	6 (17.7)	1 (20.0)	1.00 ^a
ICU 入室	18 (52.9)	2 (40.0)	0.66 ^a
中心静脈カテーテル使用	17 (50.0)	0 (0.0)	0.06 ^a
肝胆道感染	11 (32.4)	3 (60.0)	0.33 ^a
腹腔内感染	6 (17.7)	1 (20.0)	1.00 ^a
尿路感染	4 (11.8)	0 (0.0)	1.00 ^a
カテーテル関連血流感染	5 (14.7)	0 (0.0)	1.00 ^a
発熱性好中球減少症	4 (11.8)	0 (0.0)	1.00 ^a
感染性心内膜炎	1 (2.9)	1 (20.0)	0.24 ^a
トロンボモデュリン併用	0 (0.0)	3 (60.0)	0.001 ^a
昇圧剤併用	6 (17.7)	1 (20.0)	1.00 ^a
γ-グロブリン併用	4 (11.8)	0 (0.0)	1.00 ^a
高カロリー輸液併用	16 (47.1)	1 (20.0)	0.36 ^a
ステロイドの使用歴※	11 (32.4)	1 (20.0)	1.00 ^a
化学療法の使用歴※	9 (26.5)	0 (0.0)	0.31 ^a
<i>E. faecium</i> に無効な 抗菌薬使用歴※※★	17 (50.0)	2 (40.0)	1.00 ^a
全抗菌薬使用歴※※★★	19 (55.9)	2 (40.0)	0.65 ^a
VCM 投与期間 (日) (IQR)	15 (11.5-20.8)	16 (14-18)	0.60 ^a
VCM 投与量 (mg/日) (IQR)	1000 (1000-2000)	1000 (1000-2000)	1.00 ^b
血中トラフ濃度 (mg/L) (IQR)	9.7 (6.8-14.6)	7.5 (6.9-9.5)	0.39 ^b
AUC/MIC (IQR)	756.1 (449.9-1043.9)	461.7 (387.2-754.1)	0.28 ^b
MIC (IQR)	1.0 (0.5-1.0)	0.5 (1.0)	0.16 ^b
VCM 投与中の腎機能障害	9 (26.5)	1 (20.0)	1.00 ^a

※血液培養陽性前 30 日間での使用した割合

※※血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上継続して投与した割合

★*Enterococcus faecium* に無効な抗菌薬：セファロスポリンおよびカルバペネム

★★血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上継続して投与した全ての抗菌薬

IQR：四分位範囲

a：Fisher's exact test

b：Mann-Whitney U test

すべてのデータは、特に明記されていない限り、数値 (%) として表示

Table 13 VCM 投与中の腎機能障害無群と腎機能障害有群間における比較

項目	腎機能障害無 n=29	腎機能障害有 n=12	P 値
固形腫瘍	16 (55.2)	6 (50.0)	1.00 ^a
消化器系腫瘍	14 (48.3)	6 (50.0)	1.00 ^a
肝胆道系腫瘍	8 (27.6)	5 (41.7)	0.47 ^a
糖尿病	5 (17.2)	3 (25.0)	0.67 ^a
ICU 入室	6 (20.7)	3 (25.0)	1.00 ^a
中心静脈カテーテル使用	11 (37.9)	7 (58.3)	0.31 ^a
肝胆道感染	10 (34.5)	5 (41.7)	0.73 ^a
腹腔内感染	5 (17.2)	2 (16.7)	1.00 ^a
尿路感染	4 (13.8)	1 (8.33)	1.00 ^a
カテーテル関連血流感染	2 (6.9)	3 (25.0)	0.14 ^a
発熱性好中球減少症	3 (10.3)	1 (8.33)	1.00 ^a
感染性心内膜炎	2 (6.9)	0 (0.0)	1.00 ^a
トロンボモデュリン併用	3 (10.3)	0 (0.0)	0.54 ^a
昇圧剤併用	3 (10.3)	5 (41.7)	0.03 ^a
γ-グロブリン併用	2 (6.9)	2 (16.7)	0.56 ^a
高カロリー輸液併用	13 (44.8)	4 (33.3)	0.73 ^a
利尿剤併用	7 (24.1)	7 (58.3)	0.07 ^a
PIPC/TAZ 併用	2 (6.9)	7 (58.3)	0.001 ^a
ステロイドの使用歴※	11 (32.4)	1 (20.0)	1.00 ^a
化学療法の使用歴※	9 (26.5)	0 (0.0)	0.31 ^a
<i>E. faecium</i> に無効な 抗菌薬使用歴***★	17 (50.0)	2 (40.0)	1.00 ^a
全抗菌薬使用歴***★★	19 (55.9)	2 (40.0)	0.65 ^a
VCM 投与期間 (日) (IQR)	15 (13-24)	13.5 (7-16.5)	0.22 ^b
VCM 投与量 (mg/日) (IQR)	1000 (1000-2000)	1000 (937.5-2000)	0.81 ^b
血中トラフ濃度 (mg/L) (IQR)	9.0 (6.8-12.8)	13.3 (9.2-18.1)	0.10 ^b
AUC (mg・h/L) (IQR)	454.7 (411.2-617.1)	529.6 (452.8-763.4)	0.34 ^b

※血液培養陽性前 30 日間での使用した割合

※※血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上継続して投与した割合

★*Enterococcus faecium* に無効な抗菌薬：セファロスポリンおよびカルバペネム

★★血液培養陽性となった月の前月 1 か月間に 48 時間以上継続して投与した全ての抗菌薬

IQR：四分位範囲

a：Fisher's exact test

b：Mann-Whitney U test

すべてのデータは、特に明記されていない限り、数値 (%) として表示

Table 14 単変量解析における VCM 投与中の腎機能障害に影響を及ぼす因子での Spearman の順位相関係数

項目	昇圧剤併用	PIPC/TAZ 併用	利尿剤併用
昇圧剤併用	－	0.815	0.164
PIPC/TAZ 併用	0.815	－	0.363
利尿剤併用	0.164	0.363	－

Table 15 VCM 投与中の腎機能障害に影響を及ぼす因子の多変量解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%CI	P 値	オッズ比	95%CI	P 値
昇圧剤併用	6.2	1.18-32.5	0.035	6.2	0.84-45.2	0.074
PIPC/TAZ 併用	18.9	3.01-118.8	0.001	15.5	2.04-117.6	0.008
利尿剤併用	4.4	1.05-18.4	0.068	2.1	0.35-12.7	0.42