

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	薬物の血液透析による除去特性に関する研究
Author(s)	浦田, 元樹
Citation	
Issue date	2018-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/40103
Right	

薬物の血液透析による除去特性に関する研究

医療薬学専攻 臨床薬理学分野 浦田 元樹

慢性腎臓病患者では、薬物の排泄における腎寄与率と患者の腎機能に基づき薬物投与設計を行う。加えて、血液透析患者の場合、薬物の血液透析による除去特性を考慮し、投与方法を決定するため、薬物の血液透析による除去特性は不可欠な情報である。薬物の血液透析による除去は主に拡散と濾過の原理によるが、特定の透析膜への吸着がいくつかの薬物で報告されている。しかしながら、薬物の血液透析による除去特性に関する情報は限定的であり、日常においては薬物の血液透析による除去率を推測せざるをえない。そこで、本研究では、薬物の血液透析による除去特性を明らかにすることを目的にした。

(1) 高用量レボフロキサシン経口投与時の血液透析患者における体内動態

日本において高用量レボフロキサシン (LVFX) の血液透析患者への投与方法に関する報告はない。今回、血液透析患者への高用量 LVFX 投与時の体内動態、安全性について検討を行った。細菌感染症を合併した 5 例の維持血液透析症例に対し、LVFX を初回 500 mg、維持量 250 mg を 2 回血液透析終了後に投与した。本研究は大野記念病院倫理委員会にて承認され、被験者の文書による自由意志に基づく同意を得た。初回投与後の最高血中濃度 $6.7 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ は腎機能正常者と同程度であったが、24 時間血中濃度曲線下面積は $233.9 \pm 60.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、半減期は $51.4 \pm 6.7 \text{ h}$ であり、消失の著しい遅延が認められた。しかしながら、血液透析による除去率は $35.7 \pm 4.7\%$ と良好であったため、3 回目投与のピーク近似値である投与終了後 6 時間値は $5.7 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ であり、本投与方法における蓄積はなく、有害事象も認められなかった。本結果より、血液透析患者に対して LVFX を初回 500 mg、維持量 250 mg を血液透析後に投与する方法は、有効性および安全性において期待できる投与方法であると示唆された。

(2) アルベカシンの透析膜への吸着特性

アルベカシン (ABK) の透析膜への吸着特性を明らかにするとともに、薬物の吸着特性の簡便な評価系の確立を試みた。小断片に裁断した polysulfone (PS) 膜もしくは sulfonated polyacrylonitrile (AN69) 膜の中空糸を ABK 溶液の中で 30 分間攪拌する実験により *in vitro* での定性的評価を行った。次に、PS 膜もしくは AN69 膜から独自に小型透析器“ミニモジュール”を作製し、臨床の血液透析を約 1/100 スケールで疑似的に再現する実験的透析回路を構築した。この回路に ABK 溶液を循環させ、*in vitro* での定量的評価を行った。最後に、血液透析患者に対して ABK の投与を行い、PS 膜および AN69 膜に対する ABK

の吸着特性を臨床試験により検証した。本研究は熊本大学臨床研究・医療技術倫理委員会および済生会熊本病院倫理委員会にて承認され、被験者の文書による自由意志に基づく同意を得た。*In vitro*での定性的評価よりABKのPS膜、AN69膜への吸着率はそれぞれ $6.2 \pm 2.9\%$ 、 $49.8 \pm 1.8\%$ であった。同様に*in vitro*での定量的評価より循環ABK濃度において、PS膜ではほとんど変化が認められなかったが、AN69膜では約68%の低下が認められた。臨床試験において、AN69膜では透析開始10分後においてふるい係数がほとんど0も関わらず、ダイヤライザーによるABKのクリアランスが観察された。しかしながら、時間の経過とともにABKのクリアランスの低下が認められ、血液透析終了時にはPS膜とAN69膜でのABKの血液透析による除去率はどちらも約67%であり、差は認められなかった。本結果より、ABKのAN69膜への速やかな吸着特性が示唆された。また、“ミニモジュール”を用いた吸着実験はこれまでの報告に比べ使用する溶媒や薬物が少なく扱いが容易であるとともに、臨床試験の結果を十分に反映しており評価系として有用であると考えられた。

(3) 血液透析による薬物除去率を予測する簡易式の構築

血液透析による薬物除去率の簡易予測法の構築を試みた。日本のインタビューフォームから情報の得られた注射薬 ($n = 90$) について、分子量 (MW)、薬物動態パラメーターと血液透析による除去率との関係について調査した。血液透析による薬物除去率を目的変数、MW と薬物動態パラメーターを説明変数にしたステップワイズによる重回帰分析の結果、 $\log MW$ ($B = -18.87$)、蛋白結合率 ($B = -0.40$)、尿中未変化体排泄率/分布容積 ($B = 0.05$) が血液透析による薬物除去率と有意で独立して関係していた ($\alpha = 90.78$ 、調整済み $R^2 = 0.64$ 、 $P = 2.2e^{-16}$)。また、インタビューフォームから得られなかった薬物動態パラメーターを文献調査で補った薬物 ($n = 17$) で、血液透析による薬物除去率において回帰式より導いた予測値とインタビューフォーム値は有意な正相関 ($r_s = 0.75$) を示した。これらの結果より、本研究から得られた回帰式は除去率の簡易予測に期待できるものと考えられた。

以上、本研究では、薬物の血液透析による除去特性を明らかにしてきた。日本の添付文書において投与法の設定されていないLVFXにおいて、少ない症例数ではあるが有効性および安全性の期待できる投与法が見出されたことは、血液透析患者の感染症治療の一助となると考えられる。ABKの透析膜の吸着特性は投与設計の個別化に有用であり、“ミニモジュール”を用いた*in vitro*吸着実験系は薬物の透析膜への吸着特性を評価するより簡便な実験系であることから、様々な薬物の吸着特性を解明するのに役立つと考えられる。最後に、薬物の血液透析による除去率に関する情報は限られているため、予測式により薬物の血液透析による除去率を簡易ながらも予測できることの意義は大きいと考える。