

博士学位論文

定量的構造 - 薬物動態相関解析を用いた  
透析クリアランスモデルの構築と  
臨床応用に関する研究

鈴木 大輔

2021



## 目次

目次.....	1
略号一覧 .....	2
第1章 序論.....	4
第2章 重回帰分析による透析クリアランスに影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子の探索 .....	6
第1節 序論 .....	6
第2節 方法 .....	7
第3節 結果 .....	9
第4節 考察 .....	12
第5節 小括 .....	13
第3章 混合効果モデルによる透析クリアランスモデルの構築 .....	14
第1節 序論 .....	14
第2節 方法 .....	15
第3節 結果 .....	18
第4節 考察 .....	27
第5節 小括 .....	29
第4章 透析クリアランスモデルの臨床応用.....	30
第1節 序論 .....	30
第2節 方法 .....	31
第3節 結果 .....	34
第4節 考察 .....	40
第5節 小括 .....	42
第5章 総括.....	43
学術雑誌掲載論文目録 .....	44
謝辞.....	45
引用文献 .....	46
付録.....	50

## 略号一覧

略号	内容
AIC	Akaike Information Criterion : 赤池情報量基準
Arctan	Arctangent
Alb	Albumin : アルブミン
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL <sub>HD</sub>	Hemodialysis clearance : 透析クリアランス
CWRES	Conditional weighted residuals : 条件付き重みつき残差
DV	Dependent variable : 従属変数
EEM_XFon	Maximum sigma Fukui index on N and O
FCation	Cumulative contribution of purely cationic species to fraction ionized at pH 7.4
GM	Gentamicin : ゲンタマイシン
KoA	Dialyzer mass transfer-area coefficient : 総括物質移動面積係数
LogBB	Logarithm of the brain/blood partition coefficient : 脳-血液分配係数の対数変換値
logP	Octanol-water partition coefficient : オクタノール/水分配係数
OFV	Objective Function Value : 目的関数値
pc-VPC	prediction-corrected visual predictive check : 母集団予測値によって補正した視覚的事後予測性評価
Pe <sub>ff</sub>	Human jejunal effective permeability : ヒト空腸透過性
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
Q <sub>B</sub>	Quantity of blood flow : 透析機器への血液流量
Q <sub>D</sub>	Quantity of dialysate flow : 透析液流量
QSPR	Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationship : 定量的構造-薬物動態相関
SE	Standard error : 標準誤差
TDM	Therapeutic drug monitoring : 治療薬物モニタリング
T_MIR <sub>xx</sub>	Topological equivalent of MIR <sub>xx_3D</sub> but without mass weighting
TV	Typical value : 母集団平均値

略号	内容
Scr	Serum creatinine : 血清クレアチニン
VCM	Vancomycin : バンコマイシン
Vd	Volume of distribution : 分布容積
VIF	Variance Inflation Factor : 分散拡大係数

## 第1章 序論

血液透析は主に拡散と限外濾過の原理を用い、腎機能の低下により老廃物を十分に濾過できない患者や急性疾患の重症患者に対して、体内に蓄積した老廃物や過剰な水分、疾患の原因となる物質を除去することにより、生命維持を行うために実施される治療法である。血液透析では老廃物や疾患の原因物質だけでなく、患者が治療のために服用した薬物も除去される可能性がある。血中薬物濃度は医薬品の有効性および安全性に関連しており、適切な薬物治療を行うためには薬物動態を理解することが重要である。そのため、血液透析患者に薬物治療を行う場合には、透析による血中薬物濃度の変動も考慮して投与設計を行うことが求められる<sup>1,2)</sup>。しかし、血液透析が薬物動態に与える影響に関する情報が少ない薬剤については、分布容積 (Vd) やタンパク結合率などの化合物の薬物動態学的な特徴に基づき、経験的に薬物治療が実施されているケースも数多く存在する。

一方で、化合物の分子構造と生物学的活性の関係を評価する定量的構造活性相関という手法が報告されている<sup>3)</sup>。定量的構造活性相関は、主にドラッグデザイン分野で用いられているが、近年、化合物の分子構造と薬物動態との関係を評価する解析も注目されており、このような解析は定量的構造-薬物動態相関 (QSPR) 解析と呼ばれる<sup>4,7)</sup>。具体的には、 $Vd = f(\log P)$  ( $\log P$ : オクタノール/水分配係数) のように、薬物動態パラメータを化合物の分子構造を数値化した分子記述子の関数として表現する数理モデルの構築を行い、分子構造と薬物動態との関係を明らかにする手法である<sup>4,6)</sup>。

医薬品の体内動態は、性別、年齢、遺伝子多型などの内因的要因と分子量、親水性などの化合物に起因する外因的要因の両方によって決定されると考えられる。特に血液透析においては、生体外で薬物の除去が行われることから、内因的要因よりも化合物の物性や透析機器などの外因的要因が薬物動態に大きく影響すると考えられる。そのため、透析による薬物除去の影響を定量的に評価するためには QSPR 解析が有用であると考えられる。

透析による除去効率の指標として、単位時間に送り出された血液のうち、薬物が完全に浄化された血液量である透析クリアランス ( $CL_{HD}$ ) がある<sup>8)</sup>。 $CL_{HD}$  の推定方法に関しては、Michaels らにより透析機器への血液流量、透析液流量および総括物質移動面積係数を説明変数として  $CL_{HD}$  を推定する数理モデルが報告

されている<sup>9)</sup>。また、限られた因子（分子量、タンパク結合率、Vd、尿中未変化体排泄率）から透析による薬物の除去率を予測する数理モデルが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、CL<sub>HD</sub>に影響を及ぼす可能性のある化合物の物理化学的特徴について構造式から得られる情報を網羅的に検討した報告はない。

本研究では、血液透析による薬物除去能を定量的に評価することを目的に、第2章および第3章ではQSPR解析を用いて分子構造とCL<sub>HD</sub>の関係を明らかにし、Michaelsらによって報告された数理モデルをベースにCL<sub>HD</sub>を予測する透析クリアランスモデル（CL<sub>HD</sub>モデル）の構築を行った。第4章では構築したCL<sub>HD</sub>モデルを用いて、透析患者における血中バンコマイシン（VCM）濃度の予測を行い、構築したCL<sub>HD</sub>モデルの評価および臨床応用の可能性を検討した。

## 第2章 重回帰分析による透析クリアランスに影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子の探索

### 第1節 序論

血液透析による薬物除去は生体外で行われることから、化合物の物性や透析機器などの外因的要因が  $CL_{HD}$  に大きく影響していると考えられる。そのため、本章では QSPR 解析を用いて化合物の物理化学的・薬物動態学的因子と  $CL_{HD}$  の関係を明らかにし、化合物の物理化学的・薬物動態学的因子から  $CL_{HD}$  を予測する数理モデルの構築を試みた。

因子  $(x_1, x_2, \dots, x_p)$  が変数  $y$  の予測に有意に寄与しているか否かを調べる方法として、重回帰分析の手法が用いられる<sup>10)</sup>。重回帰分析では Eq. 2-1 のような線形モデルをあてはめ、最小二乗法により回帰モデルを決定し、変数  $y$  の変動部分のなかで因子  $(x_1, x_2, \dots, x_p)$  によって説明できる割合である決定係数 ( $R^2$ ) を算出することで、予測精度の評価を行う<sup>10)</sup>。

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon, \varepsilon \sim N(0, \sigma_e^2) \quad (\text{Eq. 2-1})$$

本章では、変数  $y$  を  $CL_{HD}$ 、因子  $(x_1, x_2, \dots, x_p)$  を物理化学的・薬物動態学的因子として重回帰分析を行い、 $CL_{HD}$  に影響を与える因子の探索および  $CL_{HD}$  を予測する重回帰モデルの構築を行った。

## 第2節 方法

### 対象データ

PubMed および Google Scholar を用いて、対象薬物、被験者個人の CL<sub>HD</sub>、透析機器への血液流量、透析液流量、透析膜の種類が記載されていることを条件として文献検索を行った。9 化合物（セフメタゾール、ジダノシン、ヒドロキシメトロニダゾール、メロペネム、メトロニダゾール、ナルメフェン、ナルメフェングルクロニド、オルニダゾール、バンコマイシン）について、合計 54 症例の CL<sub>HD</sub> および透析条件に関するデータが得られ<sup>11-17)</sup>、これらのデータを対象に解析を行った。各化合物の CL<sub>HD</sub> の要約統計量を Table 2-1 に示す。

**Table 2-1 The summary of CL<sub>HD</sub> for each compound**

Compound	CL <sub>HD</sub>				
	N	Mean (SD)	Min	Median	Max
Cefmetazole	6	86.05 (20.10)	64.10	83.45	118.90
Didanosine	6	96.22 (22.21)	74.30	91.75	134.30
Hydroxy metronidazole	7	74.93 (22.20)	53.40	69.20	120.10
Meropenem	1	70.17 (—)	—	—	—
Metronidazole	9	84.81 (23.73)	56.40	81.80	122.50
Nalmefene	7	26.19 (13.51)	13.50	23.10	52.80
Nalmefene glucuronide	6	179.28 (24.08)	138.8	179.65	207.70
Ornidazole	7	64.00 (19.94)	25.00	73.00	81.00
Vancomycin	5	48.76 (20.66)	19.30	49.80	77.10
Overall	54	81.53 (45.20)	13.50	74.65	207.70

また、上記の9化合物について2次元の構造式を PubChem より取得し、ADMET 物性予測プログラム ADMET predictor Ver.9.0 を用いて各化合物に対して、原子数、結合数、分子量、タンパク非結合率、pH、logP に代表される 148 種の物理化学的・薬物動態学的因子を算出し、QSPR 解析に用いた。その他の物理化学的・薬物動態学的因子については付録 1<sup>18)</sup>に示す。

## 統計解析

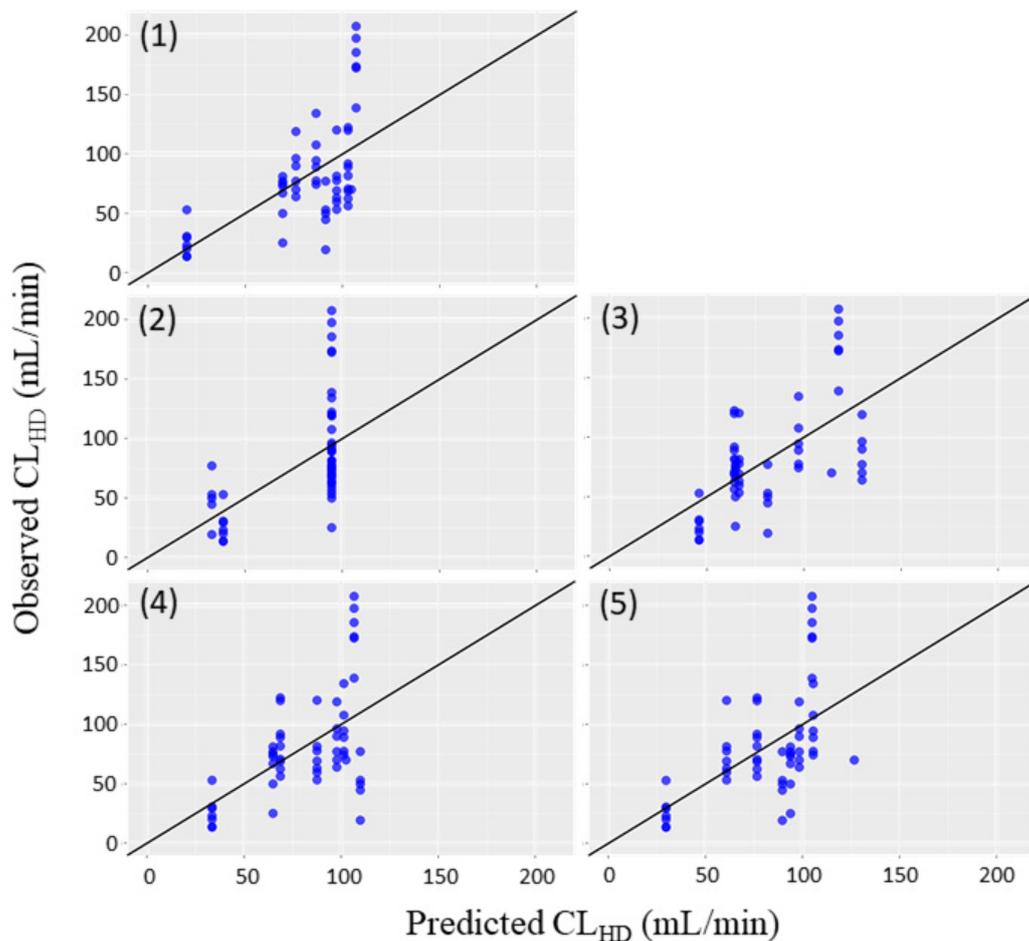
ADMET predictor によって算出された物理化学的・薬物動態学的因子 148 種に対し、各因子間の相関係数および分散拡大係数 (VIF) を算出した<sup>19)</sup>。多重共線性の問題を回避するために、相関係数として 0.8 以上または -0.8 以下となった因子または VIF が 10 以上となった因子を除外した<sup>19)</sup>。次に CL<sub>HD</sub> と物理化学的・薬物動態学的因子間の相関係数を算出し、相関係数が 0.5 以上、または -0.5 以下となった因子の抽出を行った。CL<sub>HD</sub> と相関が見られた物理化学的・薬物動態学的因子について、単回帰分析を行って CL<sub>HD</sub> との関係の評価した。その後、重回帰分析を用いたステップワイズ法にて変数選択を行い、最終モデルを構築した。変数選択には赤池情報量基準 (AIC)<sup>20)</sup>を用いた。本解析は R (Ver.3.6.2) により行った。

### 第3節 結果

物理化学的・薬物動態学的因子間の相関係数および VIF を算出し、相関係数が 0.8 以上または -0.8 以下、または VIF が 10 以上となった 117 種の物理化学的・薬物動態学的因子を解析から除外した。31 種の物理化学的・薬物動態学的因子の中から、CL<sub>HD</sub> との相関が認められた Maximum sigma Fukui index on N and O (EEM\_XFon), Cumulative contribution of purely cationic species to fraction ionized at pH 7.4 (Fcation), Logarithm of the brain/blood partition coefficient (LogBB), Human jejunal effective permeability (Peff), Topological equivalent of MIR<sub>xx</sub>\_3D but without mass weighting (T\_MIR<sub>xx</sub>) の 5 種の物理化学的・薬物動態学的因子を抽出した。上記の 5 種の物理化学的・薬物動態学的因子を説明変数とした単回帰分析の結果を Table 2-2 に、単回帰モデルによる CL<sub>HD</sub> の予測値と文献値の散布図を Fig. 2-1 に示す。

**Table 2-2 The result of single regression analysis**

<b>Parameter</b>	<b>Estimate (95%CI)</b>	<b>P-value</b>
EEM_XFon	193.148 (121.116 to 265.179)	<0.0001
Fcation	-84.152 (-120.594 to -47.711)	<0.0001
LogBB	-44.154 (-60.329 to -27.979)	<0.0001
Peff	-16.814 (-24.038 to -9.590)	<0.0001
T_MIR <sub>xx</sub>	4844.557 (2844.216 to 6844.898)	<0.0001



**Fig. 2-1 Scatterplot of predicted  $CL_{HD}$  using single regression models and observed  $CL_{HD}$  obtained from the literatures**

The numbers at the top left of each scatterplot indicate a simple regression model with each of the explanatory variables as (1) EEM\_XFon, (2) Fcation, (3) LogBB, (4) Peff, and (5) T\_MIRxx, respectively.

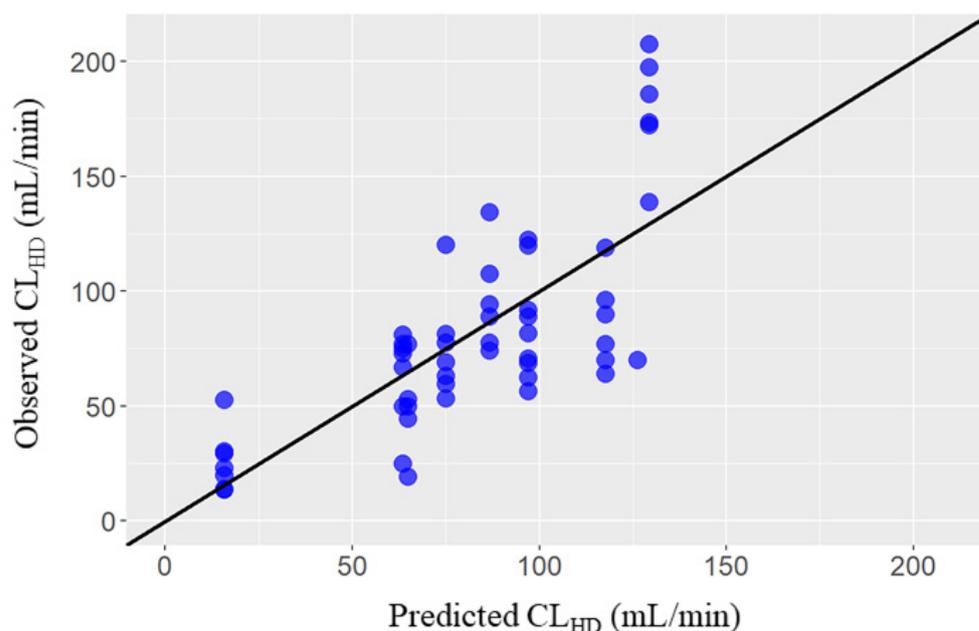
上記の5種の物理化学的・薬物動態学的因子を説明変数、 $CL_{HD}$ を応答変数として重回帰分析を行い、ステップワイズ法で有意な因子の探索を行った結果、Peff、EEM\_Xfon および LogBB が  $CL_{HD}$  に影響を与える因子として検出された。重回帰分析の結果を Table 2-3 に、最終モデルを Eq. 2-2 にそれぞれ示す。

**Table 2-3 The result of multiple regression analysis**

Parameter	Estimate (95%CI)	P-value
Intercept	-262.477 (-414.847 to -110.108)	0.0011
Pe <sub>eff</sub>	16.163 (2.573 to 29.753)	0.0207
EEM_X <sub>fon</sub>	216.752 (119.311 to 314.193)	<0.0001
LogBB	-52.893 (-76.805 to -28.982)	<0.0001

$$CL_{HD} = -262.477 + 16.163 \cdot Pe_{eff} + 216.752 \cdot EEM\_X_{fon} - 52.893 \cdot \text{LogBB} + \varepsilon \quad (\text{Eq. 2-2})$$

$\varepsilon$  は平均 0、分散 962.24 の正規分布に従う誤差項とする。上記の重回帰モデルにおいて、応答変数に対する説明変数の寄与率を示す $R^2$ は 0.56 であった。最終モデルによる  $CL_{HD}$  の予測値と文献値の関係を示した散布図を Fig. 2-2 に示す。 $CL_{HD}$  の実測値が 53 mL/min 未満と低いナルメフェンおよび、138 mL/min 以上と高いナルメフェングルクロニドに関しては予測値が実測値を下回っていた。



**Fig. 2-2 Scatterplot of predicted  $CL_{HD}$  using multiple regression models and observed  $CL_{HD}$  obtained from the literatures**

#### 第4節 考察

QSPR 解析および重回帰分析の手法を用いて、 $CL_{HD}$  に影響を与える因子の物理化学的・薬物動態学的因子の探索を行った結果、 $Pe_{ff}$ 、 $EEM\_Xfon$  および  $LogBB$  が  $CL_{HD}$  に影響を与える因子として検出された。

ヒト空腸透過性の指標である  $Pe_{ff}$ <sup>21)</sup> および脳-血液分配係数の対数変換値である  $LogBB$ <sup>22)</sup> に関しては化合物の分子量や脂溶性等、膜透過に関する物理学的な性質の複合的なパラメータと考えられるため、透析膜との透過性にも関係があり、 $CL_{HD}$  に影響を与える因子として検出されたと考えられる。また、フロンティア理論における窒素原子と酸素原子の原子軌道係数である  $EEM\_Xfon$ <sup>23)</sup> は原子間の結合の形成など、化学反応に関与する因子であり、臨床的な説明が困難であることから、透析との直接的な関連性弱いものと考えられる。変数選択の基準として用いた AIC はデータに依存する確率変数であることから、AIC 自身はばらつきを持った指標であり<sup>24)</sup>、AIC を用いた変数選択では、偶然当てはまりの良いデータが得られたために AIC が小さくなることによってモデルが選択される多重性の効果が知られている<sup>25)</sup>。 $EEM\_Xfon$  に関してはこの多重性の効果により、 $CL_{HD}$  に影響を与える因子として検出された可能性が示唆される。

一方、分子量、タンパク結合率、 $V_d$  が透析による薬物除去に影響を与える重要な因子であり、これらを説明変数とする重回帰式を用いて透析の薬物除去率を予測できることが報告されている<sup>1)</sup>。本章における検討では  $CL_{HD}$  が応答変数、Urata らの報告<sup>1)</sup> では薬物除去率が応答変数となっており、直接比較することはできないが、これらの因子については、 $CL_{HD}$  に影響を与える因子として検出されなかった。しかし、分子量やタンパク結合率は  $Pe_{ff}$  および  $LogBB$  といった腸間膜の透過性や血液脳関門の透過性にも影響していると考えられるため、膜透過に関する物理学的な性質が  $CL_{HD}$  に影響することが示唆された。

## 第5節 小括

文献より収集した 9 化合物、54 症例分の  $CL_{HD}$  を対象として重回帰分析および QSPR 解析の手法を用いて、 $CL_{HD}$  に影響を与える物理化学的・薬物動態学的因子の探索を行った。その結果、 $P_{eff}$ 、 $EEM\_X_{fon}$  および  $LogBB$  の 3 種の物理化学的・薬物動態学的因子を説明変数とする重回帰モデルを最終モデルとし、本章で検討した 148 種の物理化学的・薬物動態学的因子のうち、上記の 3 種の物理化学的・薬物動態学的因子が  $CL_{HD}$  に影響を与える因子であることを明らかにした。

### 第3章 混合効果モデルによる透析クリアランスモデルの構築

#### 第1節 序論

第2章では重回帰モデルを用いて  $CL_{HD}$  を予測する数理モデルの構築を行ったが、重回帰モデルの  $R^2$  は 0.56 と、応答変数である  $CL_{HD}$  に対する説明変数の寄与率は低かった。数理モデルによって予測した  $CL_{HD}$  を用いて血中薬物濃度を予測する際、血中薬物濃度の推定精度は  $CL_{HD}$  の推定精度の影響を受けるため、 $CL_{HD}$  の推定精度は可能な限り高くする必要がある。重回帰モデルでは、1) 物理化学的・薬物動態学的因子と  $CL_{HD}$  が線形の関係にあることを仮定しており、非線形関係を想定していないこと、2) 物理化学的・薬物動態学的因子のみで  $CL_{HD}$  を説明するモデルとなっており、透析条件の違いによる影響を考慮していないこと、3) 化合物間のばらつきと化合物内のばらつきをひとまとめにした誤差構造となっていることの3つの観点から、モデル構造に改良の余地があると考えられた。

まず、 $CL_{HD}$  と物理化学的・薬物動態学的因子の関係を考えた場合、物理化学的・薬物動態学的因子の増加および減少に対して、線形関係のみならず、 $CL_{HD}$  が頭打ちになるといったように、非線形関係も検討すべきであると考えられる。また、血液透析の除去効率は透析時間、ダイヤライザの性能・膜面積、血液流量、透析液流量の4つの因子によって規定されることが知られている<sup>26)</sup>。そのため、薬物の  $CL_{HD}$  を精度よく予測するためにはこれらの因子を考慮した数理モデルとすることが必要となる。さらに、今回文献より得られたデータについて、化合物をクラスターとして捉え、被験者個人の  $CL_{HD}$  はクラスターの中で観測されたデータと考えることができる。したがって、化合物の違いを変量効果として扱うことにより、化合物の違いによるばらつきと化合物内の被験者の違いによるばらつきに分けて解析を行うことがより適切であると考えられる。

よって、本章では重回帰モデルよりも予測精度の高い数理モデルを構築することを目的に、透析条件の影響を考慮した非線形混合効果モデル<sup>27)</sup>を用いて、 $CL_{HD}$  を予測する数理モデルの構築を行った。

## 第2節 方法

### 対象データ

第2章の重回帰分析による  $CL_{HD}$  に影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子の探索に用いた 9 化合物 54 症例の  $CL_{HD}$ 、透析条件（透析機器への血液流量 ( $Q_B$ )、透析液流量 ( $Q_D$ )、透析膜の種類) および 9 化合物について ADMET predictor を用いて算出した 148 個の物理化学的・薬物動態学的因子を解析に用いた。

### モデル構築

解析には、非線形混合効果モデルプログラム NONMEM ver.7.3 (ICON Development Solutions, MD, USA) <sup>28)</sup>を用いた。

$CL_{HD}$  モデルを構築するにあたり、構造モデルとして Michaels らによって報告されたモデル式<sup>9)</sup>をもとに、 $CL_{HD}$  の母集団平均値 ( $TVCL_{HD}$ ) を示す数理モデルとして、 $Q_B$ 、 $Q_D$  を固定効果、総括物質移動面積係数 ( $KoA$ ) を変量効果とする混合効果モデル (Eq. 3-1) を用いた。 $KoA$  の母集団平均値 ( $TVKoA$ ) は透析膜の種類によって異なることを仮定するモデル (Eq. 3-2) とした。

$$TVCL_{HD} = Q_B \cdot \frac{1 - \exp \left[ KoA \cdot \left( \frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]}{\frac{Q_B}{Q_D} - \exp \left[ KoA \cdot \left( \frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]} \quad (\text{Eq. 3-1})$$

$$TVKoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) \quad (\text{Eq. 3-2})$$

$M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$  はそれぞれ透析膜の種類（セルロースアセテート、ポリスルホン、再生セルロース）を表す指示変数、 $\theta_1$  は透析膜をキュプロファン膜とした場合の  $KoA$  の母集団平均値、 $\theta_2$ ,  $\theta_3$ ,  $\theta_4$  はそれぞれ透析膜をセルロースアセテート、ポリスルホン、再生セルロースとした場合のキュプロファン膜の  $KoA$  の母集団平均値に対する変化率を指す。誤差モデルについては、 $TVKoA$  に化合物間変動、 $TVCL_{HD}$  に化合物内変動を仮定し、 $KoA$  と  $CL_{HD}$  それぞれに対し、正規分布を仮定した付加誤差モデルおよび対数正規分布を仮定した指数誤差モデル (Eq. 3-3 ~ Eq.3-6) を検討した。

$$KoA = TVKoA + \eta \quad (\text{Eq. 3-3})$$

$$KoA = TVKoA \cdot \exp(\eta) \quad (\text{Eq. 3-4})$$

$$CL_{HD} = TVCL_{HD} + \varepsilon \quad (\text{Eq. 3-5})$$

$$CL_{HD} = TVCL_{HD} \cdot \exp(\varepsilon) \quad (\text{Eq. 3-6})$$

$\eta$  および  $\varepsilon$  は化合物間変動と化合物内変動を表し、それぞれ平均 0、分散  $\omega^2$  の正規分布、平均 0、分散  $\sigma^2$  の正規分布に従う。モデルの選択は、NONMEM に よって計算される目的関数値 (OFV)、各パラメータの推定値の標準誤差、モデル診断プロットに基づいて行った。構造モデルに誤差構造を加えたモデルを基本モデルとした。

次に  $CL_{HD}$  の化合物間変動を説明するために、共変量がカテゴリカルデータの場合には Eq. 3-7 の表現式より、連続データの場合には Eq.3-8~Eq.3-11 の表現式により KoA の共変量として物理化学的・薬物動態学的因子を組み込み、ステップワイズ法を用いて共変量探索を行い、 $CL_{HD}$  に影響を与える因子の探索を行った。OFV を用いた尤度比検定により共変量の統計的有意性の検討を行った。ステップワイズ法の前段階および後退段階における有意水準は 0.01 とし、OFV が 6.63 以上減少していれば有意水準 0.01 で有意にモデルが改善したと判断した。ステップワイズ法にて選択された共変量を組み込んだモデルを最終モデルとした。

$$TVKoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) + \theta \cdot (1 - \text{CATEGORY}), \quad (\text{Eq. 3-7})$$

$$TVKoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) + \theta \cdot \text{COV}, \quad (\text{Eq. 3-8})$$

$$TVKoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) \cdot \exp(\theta \cdot \text{COV}), \quad (\text{Eq. 3-9})$$

$$TVKoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) + \text{COV}^\theta, \text{ and} \quad (\text{Eq. 3-10})$$

$$TVKoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) + \theta \cdot \text{Arctan}(\text{COV}), \quad (\text{Eq. 3-11})$$

CATEGORY はカテゴリカルデータのカテゴリを意味する指示変数 (0/1)、COV は連続変数を表し、 $\theta$  は共変量に対する回帰係数、Arctan は三角関数である Tangent の逆関数を示す。また補足的解析として、共変量探索で  $CL_{HD}$  の化合物間変動を説明する因子として検出された共変量と、透析開始直後の体内総薬物総量のうち透析によって除去された薬物量の比率を表す除去率<sup>29,30)</sup>との相関を確認した。

## モデル適格性評価

最終モデルの適格性は、モデル診断プロット、prediction-corrected visual predictive check (pc-VPC)、ブートストラップ法、外部データによるクロスバリデーションによって評価を行った。モデル診断プロットでは  $CL_{HD}$  の文献値と最終モデルによる予測値の比較、および化合物内変動の仮定の妥当性を視覚的に評価した。pc-VPC は Perl-speaks-NONMEM<sup>31)</sup>を用い、基本モデルおよび最終モデルで推定された  $\eta$  と  $\varepsilon$  を用いて、1000 回のモンテカルロシミュレーションを行い、シミュレーションで得られた  $CL_{HD}$  の予測値の中央値の分布と文献値の  $CL_{HD}$  の分布を比較した<sup>32)</sup>。また、ブートストラップ法では 54 症例のオリジナルデータセットから復元抽出により 54 症例のブートストラップデータセットを作成し、パラメータの推定を行った。ブートストラップデータセットの作成とパラメータ推定を 1000 回行い、1000 個のパラメータ推定値を用いてパーセントイル法によりパラメータの 95%信頼区間を算出した<sup>33)</sup>。外部データによるクロスバリデーションでは、モデル構築に用いていない 1 症例のゲンタマイシン(GM)の  $CL_{HD}$ <sup>34)</sup> について、最終モデルを用いて  $CL_{HD}$  を算出し、文献値との比較を行った。

### 第3節 結果

#### モデル構築

構造モデルは Eq. 3-1 および Eq. 3-2 に示したモデルとし、誤差モデルは化合物内変動には付加誤差を、化合物間変動に指数誤差を仮定したモデルとした。構築した基本モデルを Eq. 3-12 および Eq. 3-13 に示す。

$$CL_{HD} = Q_B \cdot \frac{1 - \exp \left[ KoA \cdot \left( \frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]}{\frac{Q_B}{Q_D} - \exp \left[ KoA \cdot \left( \frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]} + \varepsilon \quad (\text{Eq. 3-12})$$

$$KoA = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot M_2 + \theta_3 \cdot M_3 + \theta_4 \cdot M_4) \cdot \exp(\eta) \quad (\text{Eq. 3-13})$$

共変量探索の結果のうち、OFV が小さかった 10 個のモデルの結果を Table 3-1 に示す。ステップワイズ法の前進段階では、基本モデルと比較して LogBB を Eq. 3-11 の表現式で組み込んだモデルが、最も OFV が低くなった ( $\Delta OFV = -8.449$ )。LogBB を Eq. 3-11 の表現式で組み込んだ上で、2 つ目の共変量を組み込んだモデルも同様に検討したが、OFV が有意に低下したモデルは認められなかった。このことから、LogBB を KoA に Eq. 3-11 の表現式で組み込んだモデルをフルモデルとして採用した。次にステップワイズ法の後退段階ではフルモデルとフルモデルから LogBB を削除したモデルの比較を行い、LogBB を削除したモデルの OFV がフルモデルの OFV よりも有意に高くなっていた ( $\Delta OFV = 8.449$ )。上記のモデルにおいて、キュプロファン膜の KoA の母集団平均値に対するセルロースアセテート膜の KoA の変化率である  $\theta_2$  の推定値が  $-0.188$  であり、標準誤差率 (SE%) が 91.0% と大きかったため、 $\theta_2$  を 0 に固定したモデルを最終モデルとした。最終モデルの OFV も基本モデルより低かった ( $\Delta OFV = -7.744$ )。

第 2 章の重回帰分析で検出された  $P_{eff}$  や  $EEM\_X_{fon}$  については最終モデルには組み込まれなかったが、その他の因子に比べて OFV が低く、 $CL_{HD}$  との関係が認められた。

**Table 3-1 Summary of model selection**

<b>Model Run</b>	<b>Model of TVKoA</b>	<b>Covariate</b>	<b>OFV</b>	<b>ΔOFV from #0</b>
Basic model				
#0	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)$	no covariate	388.181	-
Covariate analysis				
#1	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\theta*\text{Arctan}(\text{COV})$	LogBB	379.732	-8.449*
#2	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)*\exp(\theta*\text{COV})$	Peff	379.737	-8.444*
#3	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\exp(\theta*\text{COV})$	Pi_Q4	380.711	-7.470*
#4	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\exp(\theta*\text{COV})$	Pi_Q5	381.435	-6.746*
#5	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\exp(\theta*\text{COV})$	Pi_Q6	381.785	-6.396
#6	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\theta*\text{COV}$	Peff	381.840	-6.341
#7	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)*\text{COV}^\theta$	EEM_Xfon	382.908	-5.273
#8	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)*\exp(\theta*\text{COV})$	LogBB	382.970	-5.211
#9	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)*\exp(\theta*\text{COV})$	EEM_Xfon	383.397	-4.784
#10	$\theta_1(1+\theta_2M_2+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\exp(\theta*\text{COV})$	EEM_Xfon	383.547	-4.634
Final model				
#11	$\theta_1(1+\theta_3M_3+\theta_4M_4)+\theta*\text{Arctan}(\text{COV})$	LogBB	380.437	-7.744*

The symbol \* indicates  $P < 0.01$  by likelihood ratio test

最終モデルのパラメータ推定値を Table 3-2 に示す。また、最終モデルを Eq. 3-14 および Eq. 3-15 に示す。

**Table 3-2 Parameter estimates and bootstrap confidence intervals for the final model**

Parameter	Original dataset	Bootstrap result
	Estimate ( $\pm 1.96 \times \text{SE}$ )	Median (95%CI)
$\theta_1$	49.08 (46.72 to 51.44)	50.77 (29.68 to 80.82)
$\theta_2$	0 FIX (-)	0 FIX (-)
$\theta_3$	-0.94 (-0.95 to -0.94)	-0.94 (-2.54 to -0.33)
$\theta_4$	1.63 (1.63 to 1.64)	1.63 (1.08 to 3.04)
LogBB on KoA	-118.64 (-193.03 to -44.26)	-117.99 (-216.83 to -35.22)
$\omega^2$	0.11 (0.11 to 0.11)	0.08 (0.01 to 0.21)
$\sigma^2$	304.03 (-44.49 to 652.55)	304.78 (212.92 to 437.70)

$$CL_{HD} = Q_B \cdot \frac{1 - \exp \left[ \text{KoA} \cdot \left( \frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]}{\frac{Q_B}{Q_D} - \exp \left[ \text{KoA} \cdot \left( \frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right]} + \varepsilon \quad (\text{Eq. 3-14})$$

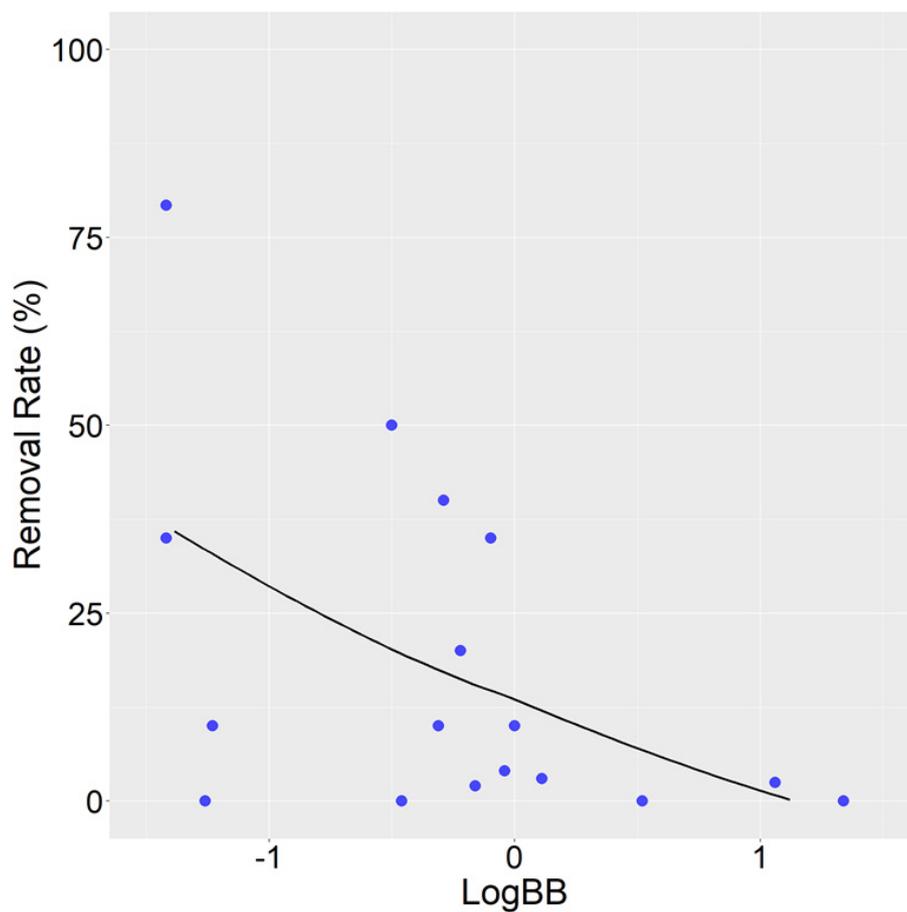
$$\text{KoA} = \{49.08 \cdot (1 - 0.94M_3 + 1.63M_4) - 118.64 \cdot \text{Arctan}(\text{LogBB})\} \cdot \exp(\eta) \quad (\text{Eq. 3-15})$$

最終モデルにおいて、LogBB の値によっては、KoA は負の値をとる可能性があるが、KoA は物質の拡散移動のしやすさの指標であることから正の値をとる必要がある。そのため、本モデルが適応可能な LogBB の閾値が存在する。本モデルを適応できる LogBB の閾値を Table 3-3 に示す。

**Table 3-3 The limit of LogBB values that can be adapted to the final model**

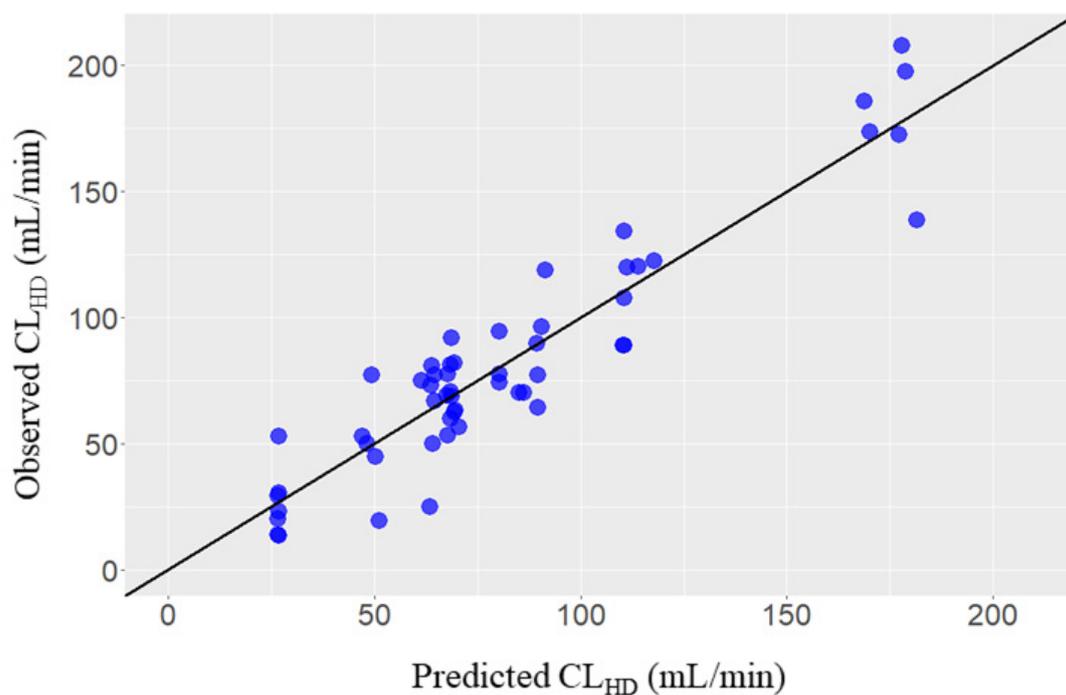
Membrane	LogBB
Cuprophan	<0.439
Cellulose acetate	<0.439
Polysulfone	<0.025
Regenerated cellulose	<1.908

共変量探索で  $CL_{HD}$  の化合物間変動を説明する因子として検出された  $\text{LogBB}$  と、透析による薬物除去率の散布図を Fig. 3-1 に示す。 $\text{LogBB}$  の増加に伴い薬物除去率が低下する負の相関が見られた。



**Fig. 3-1 Relationship between experimental  $\text{LogBB}$  and removal rate**

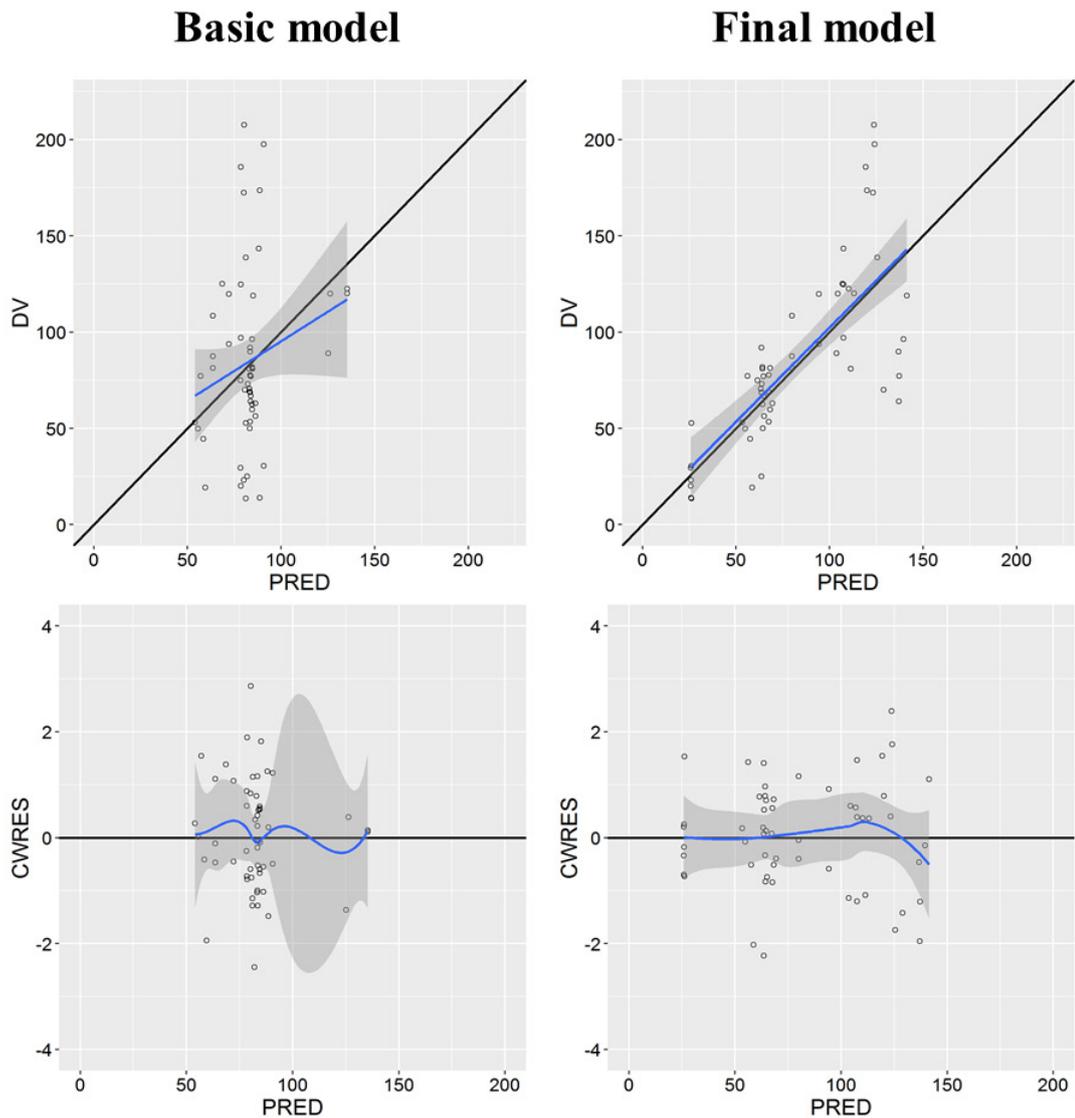
また、最終モデルによる  $CL_{HD}$  の個別予測値と文献値の関係を示した散布図を Fig. 3-2 に示す。混合効果モデルによる  $R^2$  は 0.87 となり、重回帰モデルの 0.56 に対して、モデルの寄与率が大きく向上した。さらに、混合効果モデルでは  $CL_{HD}$  が低い症例から高い症例まで適切に予測できており、重回帰モデルと比べて予測精度が大きく改善していることが確認された。



**Fig. 3-2 Scatterplot of predicted  $CL_{HD}$  using non-linear mixed effect models and observed  $CL_{HD}$  obtained from the literatures**

## モデル適格性評価

基本モデルと最終モデルのモデル診断プロットを Fig. 3-3 に示す。Fig. 3-3 より、最終モデルでは、基本モデルに比べて予測精度が向上しており、系統的なばらつきは認められなかった。

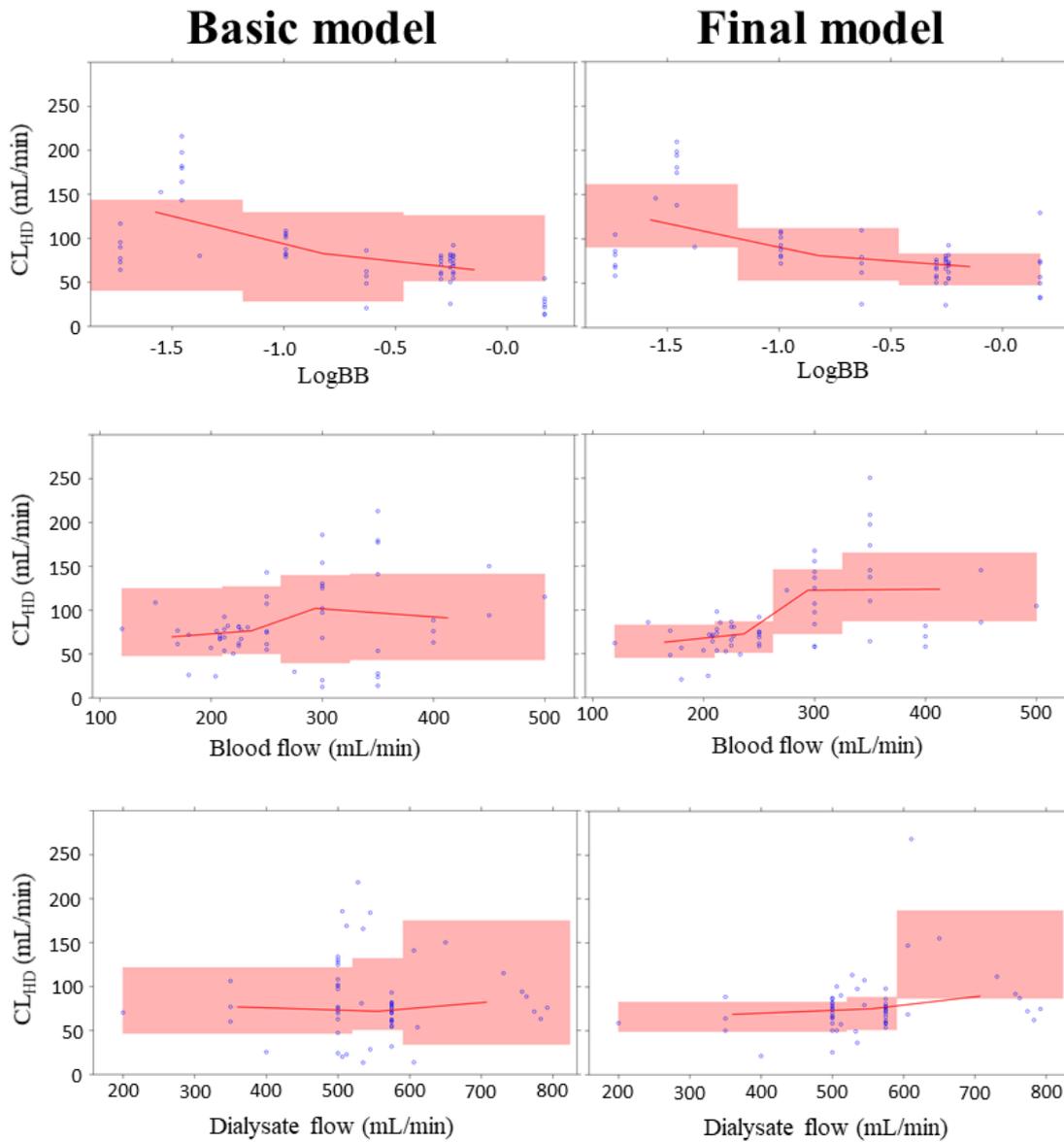


**Fig. 3-3 Model diagnostic plots of the basic and final models**

The left and right upper panels present the relationship of observed  $CL_{HD}$  (DV: Dependent variable) and predicted  $CL_{HD}$  (PRED) of the basic and final models, respectively. The left and right lower panels present the relationship between the

predicted value and the conditional weighted residuals (CWRES) of the basic and final models, respectively. The blue lines denote the regression line in scatterplots. The gray areas denote the 95% confidence interval for the regression line in scatterplots.

基本モデルおよび最終モデルについて、Log BB,  $Q_B$ ,  $Q_D$  に対する pc-VPC の結果を Fig. 3-4 に示す。基本モデルと最終モデルのパラメータ推定値を用いて算出した  $CL_{HD}$  の予測値を文献値と比較したところ、最終モデルにおける pc-VPC では、Log BB,  $Q_B$ ,  $Q_D$  の値によらず、文献値より算出した  $CL_{HD}$  の 50% 点が、モデル予測値により算出した 50% 点の 95% 信頼区間に含まれており、最終モデルを用いて推定した  $CL_{HD}$  は文献値を十分に予測していることが確認された。



**Fig. 3-4 Prediction-corrected Visual Predictive Check of The Final Model**

The left panels and the right panels represent the pc-VPC of the basic model and the final model, respectively. The panels show the  $CL_{HD}$  profiles for LogBB, blood flow, and dialysate flow, respectively. Red line is the median profile from the literature data of  $CL_{HD}$ . Red areas represent 95% confidence intervals for 50th percentiles of the data obtained by simulation.

ブートストラップ法による 1000 回のパラメータ推定のうち、正常に収束した回数は 997 回、標準誤差の推定まで成功した回数は 870 回であった。オリジナルデータとブートストラップ法を用いた各パラメータ、化合物内変動、化合物間変動の推定値および推定値の 95%信頼区間を Table 3-2 に示す。オリジナルデータの推定値と比較して、ブートストラップ法で推定されたパラメータの中央値はほぼ等しく、推定値の妥当性が確認された。

外部データに対するクロスバリデーションに関して、ADMET Predictor を用いて算出した GM の LogBB は  $-0.724$  であった。算出した LogBB と文献<sup>34)</sup>から得られた透析条件 ( $Q_B$  : 400 mL/min、 $Q_D$  : 600 mL/min、透析膜 : セルロースアセテート) から最終モデルを用いて推定した GM の  $CL_{HD}$  は、97.95 mL/min であったのに対し、文献値<sup>34)</sup>の GM の  $CL_{HD}$  は 98.13 mL/min であり、外部データに対しても精度良く予測ができることが確認された。

これらの結果より、最終モデルの予測性および頑健性が高いことが明らかとなった。

## 第4節 考察

$Q_B$ ,  $Q_D$ , 透析膜および化合物の物理化学的・薬物動態学的因子を説明変数とする非線形混合効果モデルにより  $CL_{HD}$  を予測する  $CL_{HD}$  モデルを構築した。混合効果モデルを用いることで、 $CL_{HD}$  のばらつきを化合物間変動と化合物内変動に分けて推定することができ、化合物による違いをより適切に考慮したモデルとなった。また QSPR 解析の手法を用いて  $CL_{HD}$  に影響を与える因子として、148 種の物理化学的・薬物動態学的因子を検討した結果、重回帰分析でも検出された  $LogBB$  が  $CL_{HD}$  に有意に影響を与える因子として検出された。

$LogBB$  はトポロジカル極性表面積と n-オクタノール/水分配係数 (O/W 係数) に関係していることが報告されている<sup>35)</sup>。また、タンパク結合率、 $V_d$ 、未代謝薬物の尿中排泄率、O/W 係数が薬物の透析性を推定する上で重要な因子であることが報告されている<sup>1,29)</sup>。これらの報告から、薬物の脂溶性は  $LogBB$  と透析効率の両方に大きく影響すると考えられる。Fig. 3-1 では、 $LogBB$  が低い薬物は透析除去率が高く、 $LogBB$  が高い薬物は透析除去率が低いことが示されている。最終モデルにおいても、 $LogBB$  が低い薬物は  $CL_{HD}$  が高く、 $LogBB$  が高い薬物は  $CL_{HD}$  が低いことを示しているため、最終モデルにおける  $LogBB$  と  $CL_{HD}$  の関係は、 $LogBB$  と透析除去率の関係と一致している。

第2章でも述べたように、Urata らにより、分子量、タンパク結合率、 $V_d$  が透析による薬物除去に影響を与える重要な因子であり、これらの因子を説明変数とする重回帰式を用いて透析中の薬物除去率を予測できることが報告されている<sup>1)</sup>。本研究では  $CL_{HD}$  を応答変数としているのに対し、Urata らの重回帰式は透析による薬物除去率を応答変数にしており、目的が異なるため比較はできないが、本研究では  $CL_{HD}$  の臨床的な意義を考慮するために非線形モデルを用いており、 $Q_B$ ,  $Q_D$ , 透析膜といった透析の条件をモデルに組み込んでいる点で、より臨床的な知見を反映したモデルになっていると考えられる。

モデルの適格性評価について、pc-VPC による評価では、 $Q_B$ ,  $Q_D$ ,  $LogBB$  に対する  $CL_{HD}$  の文献値の中央値がモデル予測値の 50%点の 95%信頼区間に含まれており、最終モデルの予測精度が高いことが確認された。また、ブートストラップ法による評価では、正常収束の回数でモデルの安定性が確認でき、ブートストラップ法で得られた中央値がオリジナルデータセットのパラメータ推定値と近い値であったことから、ロバストなモデルであると考えられる。

一方で、モデル構築に用いた透析膜はキュプロファン膜、再生セルロース膜、セルロースアセテート膜、ポリスルホン膜の 4 種類であり、モデルの適応範囲もこれらの透析膜に限られる。さらに、KoA は正の値をとる必要があるため、本モデルが適応可能な LogBB の閾値が存在する。本研究で構築した CL<sub>HD</sub> モデルでは、LogBB が Table 3-3 に示した閾値よりも大きくなると KoA が負の値となるため、CL<sub>HD</sub> を算出することができない。これは、モデル構築に用いた化合物の LogBB の最大値がナルメフェンの 0.168 であり、LogBB が大きい化合物はモデル構築に含まれていなかったためである。しかし、LogBB が 0 以上の化合物は透析率が低いことから、透析による薬物除去の影響は少なく、正確な CL<sub>HD</sub> の予測は必ずしも臨床的に必要ではないと考えられる。この仮説を実証するためには、LogBB が Table 3-3 に示した閾値を超える化合物の CL<sub>HD</sub> を調査し、CL<sub>HD</sub> が 0 程度となる化合物のデータを用いてモデルを更新する必要があるが、本モデルを適用できる範囲においては CL<sub>HD</sub> を十分な精度で予測することが可能である。

本研究で構築した数理モデルでは、化合物の構造式から CL<sub>HD</sub> を推定することができ、透析に関する情報がない薬物についても透析による薬物除去への影響を定量的に評価することが可能となるため、透析患者の投与計画への活用が期待される。

## 第5節 小括

非線形混合効果モデルおよびQSPR解析の手法を用いて $CL_{HD}$ を予測する数理モデルを本研究にて新たに構築した。 $Q_B$ ,  $Q_D$ , 透析膜および化合物の $\text{LogBB}$ から $CL_{HD}$ を予測できることを明らかにし、本モデルの安定性、頑健性および予測性も高いことが確認された。

本研究で構築した $CL_{HD}$ モデルでは、化合物の構造式から $CL_{HD}$ を推定することができ、透析に関する情報がない薬物についても透析による薬物除去への影響を定量的に評価することが可能となるため、透析患者の投与計画への活用が期待される。

## 第4章 透析クリアランスモデルの臨床応用

### 第1節 序論

第3章では  $Q_B$ ,  $Q_D$ , 透析膜および化合物の  $\text{LogBB}$  を説明変数とする非線形混合効果モデルにより  $\text{CL}_{\text{HD}}$  を予測する  $\text{CL}_{\text{HD}}$  モデルを構築した。血液透析による薬物除去能を定量的に評価することは、適切な薬物治療を行うにあたり、どの薬物に対しても重要であるが、特に治療域と副作用発現域が近く、副作用が発現する可能性が高い治療薬物モニタリング (TDM) 対象薬物については、血中薬物濃度の予測がより重要となる。

アミノグリコシド系抗菌薬であるバンコマイシン (VCM) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する治療薬として最も多くの適応症をもつ薬剤である<sup>36)</sup>。VCM は耐性菌出現防止や腎機能障害といった副作用予防の観点から、血中薬物濃度のモニタリングが求められる TDM 対象薬物である。特に透析患者など特殊病態下では TDM は必須とされ<sup>37)</sup>、血中濃度の評価の重要性が示唆されている。

本章では、 $\text{CL}_{\text{HD}}$  モデルの臨床応用として、VCM をモデル薬剤とし、第3章で構築した  $\text{CL}_{\text{HD}}$  モデルを用いて、実際の透析患者における血中薬物濃度の予測および評価を行った。

## 第2節 方法

### 対象データ

広島市立広島市民病院で VCM が投与された血液透析患者のうち、CL<sub>HD</sub> モデルにより CL<sub>HD</sub> の推定が可能なデータが収集された 2 名の患者を対象とした。2 名の対象患者の背景を Table 4-1 に示す。

**Table 4-1 Demographic data**

Patient	Case	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Scr (mg/dL)	Alb (g/dL)
#1	Mediastinitis	Male	73	40.5	0.9	2.2
#2	Empyema	Female	73	49.5	2.34	2.6

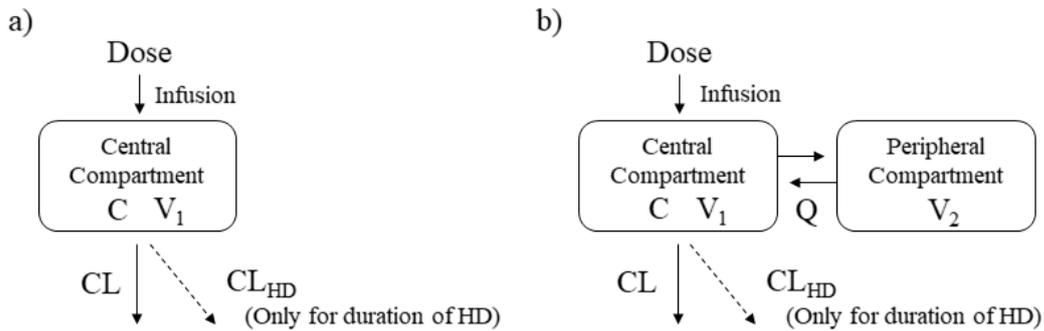
Scr, Serum creatinine; Alb, serum albumin

症例 1 は縦隔炎により VCM を投与され、観察期間中に 16 回の透析を実施した患者であり、透析前および透析中に測定された 18 点の血中 VCM 濃度データを解析に用いた。症例 2 は膿胸により VCM を投与され、観察期間中に 4 回の透析を実施した患者であり、透析前、透析中に測定された 5 点および透析後に測定された 1 点の血中 VCM 濃度データを解析に用いた。本研究は広島市立広島市民病院倫理委員会（審査番号：28-147）および日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会（受付番号：16-012-3）の承認を得て実施した。

### 血中薬物濃度の予測

#### 症例 1

VCM の血中濃度の予測に用いる薬物動態（PK）モデルとして、CL<sub>HD</sub> を考慮した持続静注 1-コンパートメントモデルおよび持続静注 2-コンパートメントモデル（Fig. 4-1）を検討した。透析を実施していない期間は CL<sub>HD</sub> を 0 とし、透析を実施している期間のみ透析によって薬物が体内から除去されるモデル<sup>38)</sup>とした。各モデルの微分方程式を Eq. 4-1 ~ Eq. 4-5 に示す。



**Fig. 4-1 Pharmacokinetic model taking into consideration hemodialysis**

The model (a) and (b) indicate one-compartment and two-compartment model, respectively. Abbreviation: C, vancomycin concentrations; CL, clearance;  $CL_{HD}$ , hemodialysis (HD) clearance (if duration of non-HD,  $CL_{HD}$  is assumed 0 L/h); Q, apparent intercompartmental clearance;  $V_1$ , volume of distribution in the central compartment;  $V_2$ , volume of distribution in the peripheral compartment.

$CL_{HD}$  を考慮した持続静注 1-コンパートメントモデル

$$\frac{dX_1}{dt} = R - \frac{CL + CL_{HD} \cdot HD}{V_1} \cdot X_1 \quad (\text{点滴投与時}) \quad (\text{Eq. 4-1})$$

$$\frac{dX_1}{dt} = - \frac{CL + CL_{HD} \cdot HD}{V_1} \cdot X_1 \quad (\text{点滴投与終了後}) \quad (\text{Eq. 4-2})$$

$CL_{HD}$  を考慮した持続静注 2-コンパートメントモデル

・ 中心コンパートメント

$$\frac{dX_1}{dt} = R - \left( \frac{CL + CL_{HD} \cdot HD}{V_1} + \frac{Q}{V_1} \right) \cdot X_1 + \frac{Q}{V_2} \cdot X_2 \quad (\text{点滴投与時}) \quad (\text{Eq. 4-3})$$

$$\frac{dX_1}{dt} = - \left( \frac{CL + CL_{HD} \cdot HD}{V_1} + \frac{Q}{V_1} \right) \cdot X_1 + \frac{Q}{V_2} \cdot X_2 \quad (\text{点滴投与終了後}) \quad (\text{Eq. 4-4})$$

・ 末梢コンパートメント

$$\frac{dX_2}{dt} = \frac{Q}{V_1} \cdot X_1 - \frac{Q}{V_2} \cdot X_2 \quad (\text{点滴投与時/点滴投与終了後}) \quad (\text{Eq. 4-5})$$

ここで、 $X_1$  は中心コンパートメントにおける薬物量、 $X_2$  は末梢コンパートメントにおける薬物量、 $R$  は投与速度、 $CL$  は生体機能によるクリアランス、 $CL_{HD}$  は

透析クリアランス、 $HD$  は透析実施を示す指示変数（透析実施中：1、透析非実施中：0）、 $V_1$  は中心コンパートメントの分布容積、 $V_2$  は末梢コンパートメントの分布容積、 $Q$  はコンパートメント間のクリアランスを表す。 $CL_{HD}$  を考慮した持続静注 1-コンパートメントモデルおよび持続静注 2-コンパートメントモデルの OFV、パラメータ推定値およびパラメータ推定値の標準誤差等を比較し、適切なモデルを選択した。

VCM の PK パラメータのうち、 $CL_{HD}$  のみ本研究で構築した  $CL_{HD}$  モデルによって推定し、その他の PK パラメータは血中 VCM 濃度の測定値から最尤法によって推定したモデル（モデル 1）と  $CL_{HD}$  を含むすべての PK パラメータを血中 VCM 濃度の測定値から最尤法によって推定したモデル（モデル 2）の両モデルを用いて血中 VCM 濃度の予測を行い、モデル 1 とモデル 2 によって推定・予測された  $CL_{HD}$  および血中 VCM 濃度のおよび比較を行った。モデル 1 の  $CL_{HD}$  の推定には化合物内変動および化合物内変動を 0 とした  $CL_{HD}$  モデル (Eq. 4-6 および Eq. 4-7) を用いた。VCM の LogBB は ADMET predictor によって算出された値 (-0.631) を使い、血中 VCM 濃度の予測には NONMEM を用いた。

$$CL_{HD} = Q_B \cdot \frac{1 - \exp\left[KoA \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}\right)\right]}{\frac{Q_B}{Q_D} - \exp\left[KoA \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}\right)\right]} \quad (\text{Eq. 4-6})$$

$$KoA = 49.08 \cdot (1 - 0.94M_3 + 1.63M_4) - 118.64 \cdot \text{Arctan}(\text{LogBB}) \quad (\text{Eq. 4-7})$$

## 症例 2

症例 1 と同様に、モデル 1 およびモデル 2 の両モデルによって  $CL_{HD}$  および血中 VCM 濃度の推定・予測を行い、 $CL_{HD}$  および血中 VCM 濃度の比較を行った。ただし、PK パラメータの推定には透析前、透析中に測定された 5 点の血中 VCM 濃度データを用い、透析後に測定された 1 点の血中 VCM 濃度データについては PK パラメータの推定に用いず、血中 VCM 濃度の予測精度の評価に用いた。

### 第3節 結果

#### 症例1

モデル1とモデル2の各PKモデルのOFVをTable 4-2に示す。モデル1、モデル2のいずれにおいても1-コンパートメントモデルと2-コンパートメントモデルのOFVは同程度であり、パラメータの増加に見合ったモデルの改善が見られなかったことから、 $CL_{HD}$ を考慮した持続静注1-コンパートメントモデルを採用した。

**Table 4-2 Objective function value of each model**

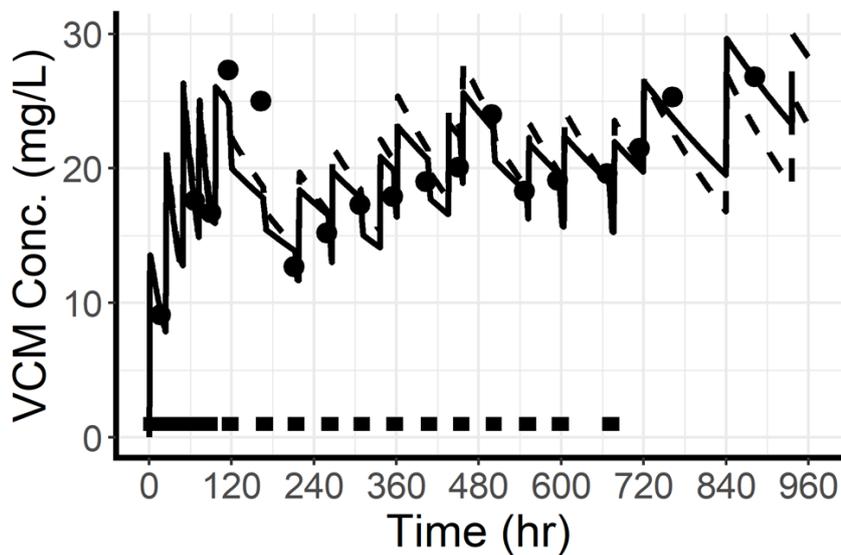
Model	1-compartment model	2-compartment model
Model 1	44.803	44.803
Model 2	46.602	44.045

モデル1とモデル2のPKパラメータの推定値をTable 4-3に示す。モデル1の $CL_{HD}$ の推定値は最小値：1.64 L/hr ( $Q_b = 100$  mL/min,  $Q_d = 33$  mL/min)、最大値：3.35 L/hr ( $Q_b = 200$  mL/min,  $Q_d = 500$  mL/min) だったのに対し、モデル2では1.47 L/hrであり、同程度の推定値が得られた。また、血中VCM濃度推移をFig. 4-2およびFig. 4-3に示す。実線がモデル1によって予測された濃度推移、点線がモデル2によって予測された濃度推移を示し、黒の点が血中VCM濃度の測定値を示す。115時間および163時間付近の濃度データに関しては両モデルともに予測値と実測値の乖離が見られるが、それ以外の測定値に関しては精度良く予測できており、両モデルの予測精度は同等であった。また、両モデルの予測値と実測値の関係をFig. 4-4に示す。

**Table 4-3 Parameter estimates of each model for patient 1**

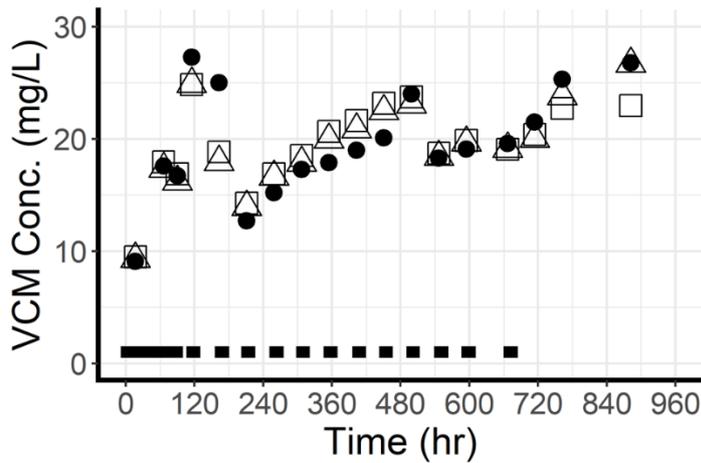
	Patient 1	
	Estimates	SE (%)
<b>Model 1</b>		
CL (L/hr)	0.188	5.5
V <sub>1</sub> (L)	73.6	6.1
CL <sub>HD</sub> (L/hr) (min - max)	1.64 - 3.35	-
<b>Model 2</b>		
CL (L/hr)	0.285	6
V <sub>1</sub> (L)	73.2	11.4
CL <sub>HD</sub> (L/hr)	1.47	11.7

SE, Standard Error



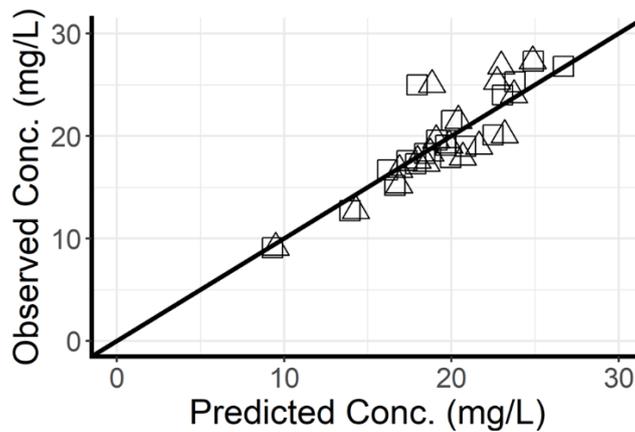
**Fig. 4-2 VCM concentration-time profiles in patient 1**

Solid line represents VCM concentrations predicted using a one-compartment model with CL<sub>HD</sub> prediction model (Model 1). Dotted line represents VCM concentrations predicted using a simple one-compartment model (Model 2). Closed circles represent observed VCM concentrations. The black line at the bottom of the graph represents the duration of the dialysis treatment.



**Fig. 4-3 Comparison of VCM concentration in patient 1**

Closed circles represent observed VCM concentrations. Open triangles represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model with  $CL_{HD}$  prediction model (Model 1). Open squares represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model (Model 2). The black line at the bottom of the graph represents the duration of the dialysis treatment.



**Fig. 4-4 Relationship between observed and predicted VCM concentrations in patient 1**

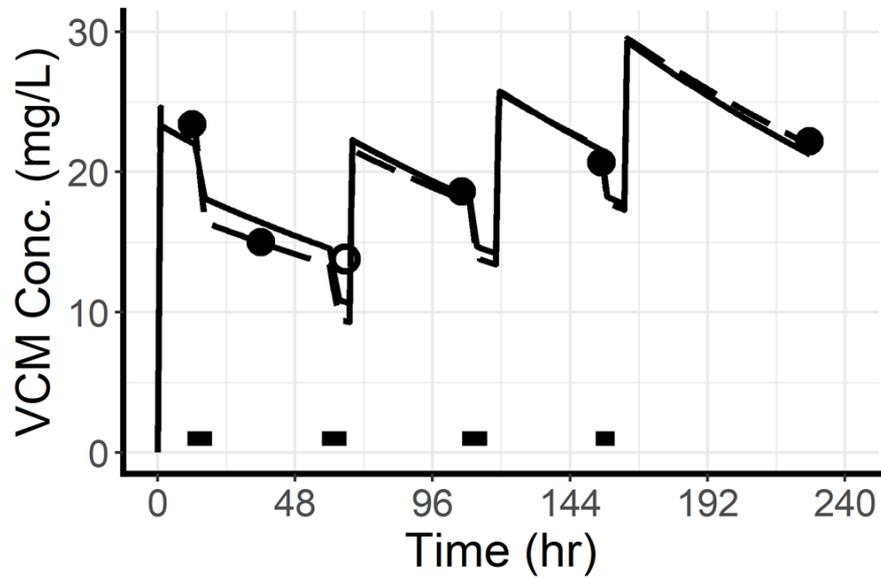
Open triangles represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model with  $CL_{HD}$  prediction model (Model 1). Open squares represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model (Model 2).

## 症例 2

症例 2 に関しては PK パラメータの推定に用いる濃度データが 5 点のみであり、推定するパラメータ数に対し、データ量が十分でなかったことから、 $CL_{HD}$  を考慮した持続静注 1-コンパートメントモデルを採用した。モデル 1 とモデル 2 の PK パラメータの推定値を Table 4-4 に示す。モデル 1 の  $CL_{HD}$  の推定値は最小値：2.13 L/hr ( $Q_b = 200$  mL/min,  $Q_d = 500$  mL/min)、最大値：3.35 L/hr ( $Q_b = 200$  mL/min,  $Q_d = 500$  mL/min) だったのに対し、モデル 2 では 3.82 L/hr であり、同程度の推定値が得られた。また、血中 VCM 濃度推移を Fig. 4-5 および Fig. 4-6 に示す。実線がモデル 1 によって予測された濃度推移、点線がモデル 2 によって予測された濃度推移を示し、黒の点が PK パラメータの推定に使用した血中 VCM 濃度の測定値、白の点が PK パラメータの推定に使用していない血中 VCM 濃度の測定値を示す。両モデルにおいて血中 VCM 濃度の測定値を精度良く予測できており、両モデルの予測精度は同等であった。また、PK パラメータの推定に使用していない白の点に関しては、モデル 1 の予測値の方が測定値に近く、予測精度が高いという結果が得られた。また、両モデルの予測値と実測値の関係を Fig. 4-7 に示す。

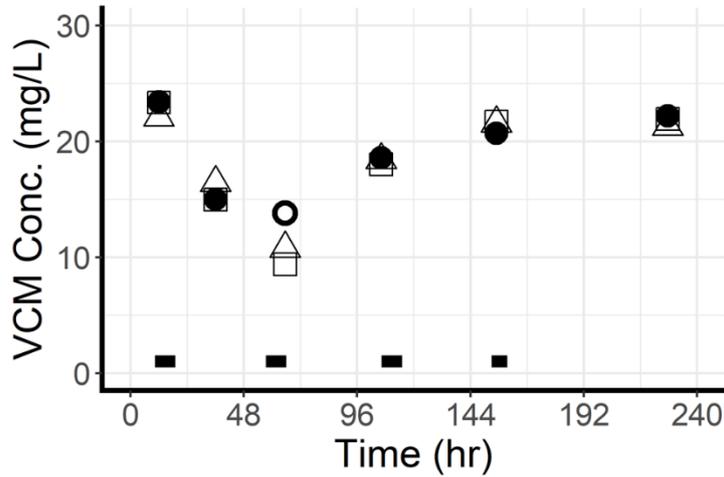
**Table 4-4 Parameter estimates of each model for patient 2**

	Patient 2	
	Estimates	SE (%)
<b>Model 1</b>		
CL (L/hr)	0.214	5.8
$V_1$ (L)	42.8	5.6
$CL_{HD}$ (L/hr) (min - max)	2.13 - 3.35	-
<b>Model 2</b>		
CL (L/hr)	0.19	3.3
$V_1$ (L)	40.6	0.3
$CL_{HD}$ (L/hr)	3.82	3.5



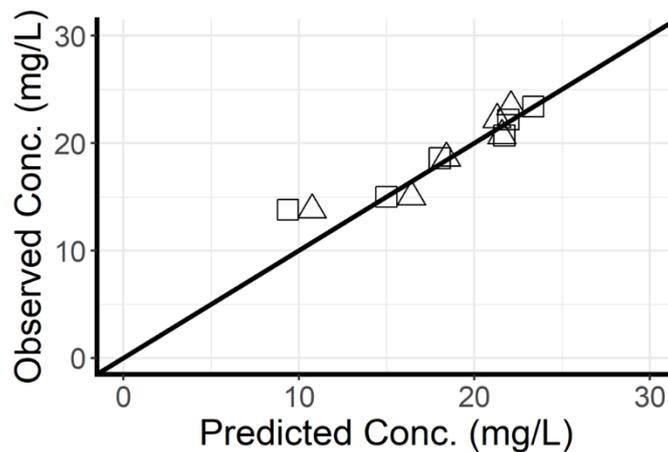
**Figure 4-5. VCM concentration-time profiles in patient 2**

Solid line represents VCM concentrations predicted using a one-compartment model with  $CL_{HD}$  prediction model (Model 1). Dashed line represents VCM concentrations predicted using a simple one-compartment model (Model 2). Closed circles represent observed VCM concentrations using the parameter estimation. Open circle represents observed VCM concentration not using the parameter estimation. The black line at the bottom of the graph represents the duration of the dialysis treatment.



**Fig. 4-6 Comparison of VCM concentration in patient 2**

Closed circles represent observed VCM concentrations. Open triangles represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model with  $CL_{HD}$  prediction model (Model 1). Open squares represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model (Model 2). Open circle represents observed VCM concentration not using the parameter estimation. The black line at the bottom of the graph represents the duration of the dialysis treatment.



**Fig. 4-7 Relationship of observed and predicted VCM concentrations in patient 2**

Open triangles represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model with  $CL_{HD}$  prediction model (Model 1). Open squares represent VCM concentrations predicted using a one-compartment model (Model 2).

## 第4節 考察

第3章で構築した  $CL_{HD}$  モデルを用いて、広島市立広島市民病院で VCM が投与された血液透析患者のうち、 $CL_{HD}$  モデルにより  $CL_{HD}$  の推定が可能なデータが収集された2名の患者における血中 VCM 濃度の予測および評価を行った。

症例1は、透析中と透析前に VCM 濃度測定のための採血が行われた症例であり、 $CL_{HD}$  を考慮した持続静注1-コンパートメントモデルで VCM 濃度推移を予測することが可能であった。Fig. 4-2 に示したように、 $CL_{HD}$  モデルによって  $CL_{HD}$  を推定したモデルおよび血中 VCM 濃度の測定値から最尤法によって  $CL_{HD}$  を推定したモデルの両モデルにおいて、精度良く VCM 濃度推移を予測することができ、その予測精度は同程度であった。しかし、115時間および163時間付近の濃度データに関しては両モデルともに予測値と実測値の乖離が見られた。VCM では、血液透析後に組織内の薬物が急速に血液中に移行し、血中濃度が上昇するリバウンド現象が報告されている<sup>39)</sup>。本症例において VCM の投与初期において、間に数時間透析を実施していない期間があるものの、90時間近く継続して透析を行っていたため、透析を実施している状態で VCM が定常状態に到達しており、組織内に多く VCM が移行していたと考えられる。そのため、96時間付近で透析を中止した後リバウンド現象によって VCM が組織内から血液中に移行した結果、予測値よりも高い測定値が得られたのではないかと考えられる。本研究では、リバウンド現象を説明するためのデータが十分に得られなかったため、このリバウンド現象を説明することができなかったが、リバウンド現象を説明するためのデータを収集し、リバウンド現象を考慮した予測モデルを構築することができれば、モデルの予測精度がさらに向上すると考えられる。

症例2は、透析終了前と透析終了2時間後に VCM 濃度測定のための採血が行われた症例である。透析終了時の VCM 濃度には  $CL_{HD}$  に関する情報が多く含まれていると考えられるため、透析終了2時間後の測定値は PK パラメータの推定には含めず、透析前の VCM 濃度データのみを用いて透析終了2時間後の VCM 濃度を予測できるかどうかを試みた。症例2についても  $CL_{HD}$  を考慮した持続静注1-コンパートメントモデルで VCM 濃度推移を予測することが可能であり、 $CL_{HD}$  モデルによって  $CL_{HD}$  を推定したモデルと血中 VCM 濃度の測定値から最尤法によって  $CL_{HD}$  を推定したモデルによる VCM 濃度推移の予測精度は同程度であった。また、透析終了2時間後の測定値に関しても、 $CL_{HD}$  モデルによって

CL<sub>HD</sub> を推定したモデルによって精度良く予測でき、透析前の血中 VCM 濃度の測定値から透析後の VCM 濃度を予測できることが確認された。

これらの結果から、症例 1, 2 ともに、薬物の構造式と透析条件から CL<sub>HD</sub> を推定する CL<sub>HD</sub> モデルを用いることで、血液中の薬物濃度から最尤法によって CL<sub>HD</sub> を推定するモデルと同等の精度で CL<sub>HD</sub> および血中薬物濃度の推定・予測が可能であることが示唆された。

臨床現場では、治療が進むにつれて採血数が増加し、薬物動態に関する情報を含め、治療に役立てることのできる患者情報が増加するが、治療の初期段階では採血数も含め、患者情報が限られている。本研究で構築した CL<sub>HD</sub> モデルは、薬物治療の初期段階など血中薬物濃度の測定値が得られていない状況であっても透析による薬物除去の影響を定量的に評価・予測することが可能であるため、CL<sub>HD</sub> モデルを用いて CL<sub>HD</sub> を推定し、薬物濃度データから推定するパラメータの数を減らすことで、透析患者における血中濃度予測の改善に役立つと考えられる。

## 第5節 小括

本章では、第3章で構築した  $CL_{HD}$  モデルの臨床応用として、VCM をモデル薬剤とし、 $CL_{HD}$  モデルを用いて、実際の透析患者における血中薬物濃度の予測および評価を行った。広島市立広島市民病院で VCM が投与された血液透析患者のうち、 $CL_{HD}$  モデルにより  $CL_{HD}$  の推定が可能なデータが収集された2名の患者を対象とし、血中 VCM 濃度の予測を行った。

VCM の PK パラメータのうち、 $CL_{HD}$  のみ  $CL_{HD}$  モデルを用い、その他の PK パラメータは血中 VCM 濃度の測定値から最尤法によって推定したモデルと  $CL_{HD}$  を含むすべての PK パラメータを血中 VCM 濃度の測定値から最尤法によって推定したモデルの両モデルを用いて  $CL_{HD}$  の推定、血中 VCM 濃度の予測および比較を行ったところ、VCM の PK モデルは  $CL_{HD}$  を考慮した持続静注 1-コンパートメントモデルによって記述され、両モデルによる  $CL_{HD}$  の推定精度および血中 VCM 濃度の予測精度は同等であった。また、透析前および透析中の血中 VCM 濃度データから、パラメータ推定に用いていない透析後の血中 VCM 濃度の予測を行ったところ、 $CL_{HD}$  モデルによって  $CL_{HD}$  を推定したモデルの方が予測精度が高かった。

血中 VCM 濃度の予測精度は同等であったが、 $CL_{HD}$  モデルは、薬物治療の初期段階など血中薬物濃度の測定値が得られていない状況であっても透析による薬物除去の影響を定量的に評価・予測することが可能である。そのため、本研究で新たに構築した  $CL_{HD}$  モデルを活用することで、透析患者に対する薬物治療の有効性・安全性の向上に貢献することが期待される。

## 第5章 総括

透析患者が治療のために服用している薬物が、血液透析によって除去される程度を定量的に評価し、透析患者における血中薬物濃度推移を精度よく予測することで、適切な薬物治療を行うことが可能となる。そこで、本研究では血液透析による薬物除去能の指標となる  $CL_{HD}$  を予測する数理モデルの構築を行った。

第2章および第3章では、QSPR解析の手法を用い、 $CL_{HD}$  を推定する数理モデルである  $CL_{HD}$  モデルを新たに構築した。 $CL_{HD}$  モデルでは、 $Q_B$ ,  $Q_D$ , 透析膜および化合物の  $\text{LogBB}$  により  $CL_{HD}$  を推定できることを明らかにした。本  $CL_{HD}$  モデルを用いることにより、血液透析による薬物除去能に関する情報がない薬物についても、構造式および透析条件の情報から血液透析による薬物除去の程度を定量的に評価することが可能となった。

第4章では構築した  $CL_{HD}$  モデルによって推定された  $CL_{HD}$  を用いて、実際の血液透析患者における血中  $VCM$  濃度の予測を行い、 $CL_{HD}$  モデルの臨床応用の可能性を検証した。第3章で構築した  $CL_{HD}$  モデルによって推定した  $CL_{HD}$  と血中  $VCM$  濃度の測定値から最尤法によって推定した  $CL_{HD}$  を用いて、それぞれ血液透析患者における血中  $VCM$  濃度推移の予測を行い、比較を行った。その結果、 $CL_{HD}$  モデルで推定した  $CL_{HD}$  を用いることで、最尤法と同程度の精度で  $CL_{HD}$  および血中  $VCM$  濃度推移を推定・予測できることが確認された。

本研究により構築した  $CL_{HD}$  モデルは構造式および透析条件の情報から  $CL_{HD}$  を推定することができるため、血液透析に関する情報がない薬物についても、血液透析による薬物除去能を定量的に評価することが可能となり、透析患者への投与設計の一助になると考えられる。本研究により構築および評価した  $CL_{HD}$  モデルは、透析患者に対する薬物治療の有効性・安全性の向上に貢献することが期待される。

## 学術雑誌掲載論文目録

本学位論文は、以下の論文を基礎とするものである。

1. Suzuki D, Aoyama T, Nakajima J, Miyamoto A, Ako Y, Kikkawa A, Hiraki K, Matsumoto Y. Application of a hemodialysis clearance prediction model using quantitative structure - pharmacokinetic relationship analysis. *Ther Apher Dial.* 2020, 24(6): 655-667

## 謝辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、学部時代より終始温かい御指導、御鞭撻を賜りました日本大学薬学部教授 松本 宜明 先生に甚謝申し上げます。

本研究において、多大なる御指導を戴き、御激励を賜りました日本大学薬学部専任講師 青山 隆彦 先生に心より深く感謝申し上げます。

本論文の副査として御審査頂き、貴重なご助言を賜りました日本大学薬学部教授 鈴木 豊史 先生、同 辻 泰弘 先生に深謝申し上げます。

本研究において、多大なる御協力を頂きました広島市立広島市民病院薬剤部 開 浩一 先生、吉川 明良 先生、赤穂 由望奈 先生に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、御協力と御激励を賜りました日本大学薬学部専任講師 宮本 葵 先生を始め、日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室ならびに同級生の方々に心より深く感謝いたします。

また、学位取得の機会を与えて頂いた、勤務先であるシミック株式会社 CDM 事業本部 新井 譲一 本部長、データサイエンス事業本部 郷古 剛彦 本部長、統計解析第 1 部 山下 毅 部長、同 福永 至宏 グループリーダーならびに所属部門のみなさまに深く感謝いたします。

最後に、博士課程進学を快く承諾し、終始応援し支えてくれた妻 由花に心から感謝します。

## 引用文献

- 1) Urata M, Narita Y, Fukunaga M, et al. Simple formula for predicting drug removal rates during hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2018, 22(5): 485-493.
- 2) Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi.* 2007, 127(5): 897-901.
- 3) C.Hansch, Fujita T.  $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86(8): 1616–1626.
- 4) Mayer JM, van de Waterbeemd H. Development of quantitative structure-pharmacokinetic relationships. *Environ Health Perspect.* 1985, 61: 295-306.
- 5) Mager DE, Jusko WJ. Quantitative structure-pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of corticosteroids in man. *J Pharm Sci.* 2002, 91(11): 2441-2451.
- 6) Ghafourian T, Barzegar-Jalali M, Dastmalchi S, Khavari-Khorasani T, Hakimih N, Nokhodchi A. QSPR models for the prediction of apparent volume of distribution. *Int J Pharm.* 2006, 319(1-2): 82-97.
- 7) Zhivkova.Z. Quantitive structure-pharmacokinetic relationships for plasma clearance of basic drugs with consideration of the major elimination pathway. *J Pharm Pharm Sci.* 2017, 20(0): 135-147.
- 8) 平田純生, 古久保拓. 透析患者への投薬ガイドブック 改訂3版. 東京: じほう ; 2017. p. 90.
- 9) Liesenfeld KH, Staab A, Härtter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet.* 2013, 52(6): 453-462.
- 10) 古川俊之[監修], 丹後俊郎[著]. 医学への統計学 第3版. 東京: 朝倉書店 ; 2013. p. 251-252.
- 11) Lau AH, Chang CW, Sabatini S. Hemodialysis clearance of metronidazole and its metabolites. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986, 29(2): 235-238.
- 12) Halstenson CE, Guay DR, Opsahl JA, et al. Disposition of cefmetazole in healthy volunteers and patients with impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990, 34(4): 519-523.

- 13) Singlas E, Taburet AM, Borsa Lebas F, et al. Didanosine pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function: influence of hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992, 36(7): 1519-1524.
- 14) Leroy A, Fillastre JP, Borsa-Lebas F, Etienne I, Humbert G. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992, 36(12): 2794-2748.
- 15) Merdjan H, Baumelou A, Diquet B, Chick O, Singlas E. Pharmacokinetics of ornidazole in patients with renal insufficiency; influence of haemodialysis and peritoneal dialysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1985, 19(2): 211-217.
- 16) Matzke GR, Frye RF, Alexander AC, et al. The effect of renal insufficiency and hemodialysis on the pharmacokinetics of nalmefene. *J Clin Pharmacol.* 1996, 36(2): 144-151.
- 17) Igarashi M, Nakatani T, Katori H, et al. Vancomycin pharmacokinetics and dosing recommendations in patients undergoing hemodialysis. *Japanese Journal of Chemotherapy.* 2003, 51(11): 693-702.
- 18) ADMET Predictor User Manual. Version 7.1. simulation plus, inc. 2014.
- 19) Alain F. Zuur, Elena N. Ieno, Chris S. Elphick. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. *Methods in Ecology and Evolution.* 2010, 1(1): 3–14.
- 20) H. Akaike. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974, 19(6); 716-723.
- 21) Andrés Olivares-Morales, Hans Lennernäs, Leon Aarons, Amin Rostami-Hodjegan. Translating Human Effective Jejunal Intestinal Permeability to Surface-Dependent Intrinsic Permeability: a Pragmatic Method for a More Mechanistic Prediction of Regional Oral Drug Absorption. *American Association of Pharmaceutical Scientists.* 2015, 17(5): 1177-1192.
- 22) Nguyen Quoc Thai, Panagiotis E. Theodorakis, Mai Suan Li. Fast Estimation of the Blood–Brain Barrier Permeability by Pulling a Ligand through a Lipid Membrane. *Journal of chemical information and modeling.* 2020, 60(6): 3057–3067.
- 23) Ian Fleming [著], 鈴木啓介, 千田 憲孝[訳]. ペリ環状反応. 京都：化学同人； 2002. p. 78-83.

- 24) 小西貞則. 情報量規準 AIC の統計科学に果たしてきた役割. 統計数理. 2019, 67(2): 193-214.
- 25) 伊庭幸人. モデル選択超速習 AIC からスパースまで. 岩波データサイエンス Vol.5. 東京: 岩波書店; 2017. p. 12.
- 26) 透析療法合同専門委員会 企画・編集. 血液浄化療法ハンドブック 2017. 東京: 共同医学出版社; 2017. p. 118.
- 27) Marie Davidian, David M. Giltinan. Nonlinear models for repeated measurement data: An overview and update. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*. 2003, 8: 387.
- 28) L. Beal and L. B. Sheiner, The NONMEM System. *The American Statistician*. 1980, 34(2): 118-119.
- 29) Hirata S, Izumi S, Furukubo T, Ota M, Fujita M, Yamakawa T. Factors influencing the removal rate of drugs by hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther*. 2004, 37(10): 1893-1900.
- 30) 平田純生, 古久保拓[編]. Q&A で学ぶ TDM 活用ガイド. 東京: 南山堂; 2014. p. 296.
- 31) Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)--a Perl module for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed*. 2004, 75(2): 85-94.
- 32) Bergstrand M, Söderlind E, Eriksson UG, Weitschies W, Karlsson MO. A semi-mechanistic modeling strategy to link in vitro and in vivo drug release for modified release formulations. *Pharm Res*. 2012, 29(3): 695-706.
- 33) Aoyama T, Ishida Y, Kaneko M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meloxicam in East Asian Populations: The Role of Ethnicity on Drug Response. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017, 6(12): 823-832.
- 34) Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008, 3(2): 355-361.
- 35) Vilar S, Chakrabarti M, Costanzi S. Prediction of passive blood-brain partitioning: straightforward and effective classification models based on in silico derived physicochemical descriptors. *J Mol Graph Model*. 2010, 28(8): 899-903.

- 36) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会. MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2019. 公益社団法人 日本化学療法学会, 一般社団法人 日本感染症学会 ; 2019. p. 131.
- 37) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—. 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016. 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本 TDM 学会. 2016. p. 12.
- 38) Brian S Decker, Bruce A Mueller, Kevin M Sowinski. Drug dosing considerations in alternative hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007, 14(3): e17-26.
- 39) Welage LS, Mason NA, Hoffman EJ, Odeh RM, Dombrowski J, Patel JA, Swartz RD. Influence of cellulose triacetate hemodialyzers on vancomycin pharmacokinetics. *J Am Soc Nephrol.* 1995, 6(4): 1284-1290.

## 付録

付録 1. 物理化学的・薬物動態学的因子一覧

No.	Discripiter	Definition
1	ABSQ	Sum of absolute values of PEOE partial atomic charges
2	ABSQon	Sum of absolute values of PEOE partial atomic charges, but only on O and N atoms
3	BBB_Filter	Qualitative likelihood of crossing the blood-brain barrier
4	DiffCoef	Molecular diffusion coefficient in water
5	EEM_AFc	Sum of absolute values of sigma Fukui indices on C
6	EEM_AFnP	Sum of absolute values of sigma Fukui indices on nonpolar atoms
7	EEM_AFon	Sum of absolute values of sigma Fukui indices on N and O
8	EEM_AFpl	Sum of absolute values of sigma Fukui indices on polar atoms
9	EEM_F1	First component of the autocorrelation vector of sigma Fukui indices
10	EEM_F2	Second component of the autocorrelation vector of sigma Fukui indices
11	EEM_F3	Third component of the autocorrelation vector of sigma Fukui indices
12	EEM_F4	Fourth component of the autocorrelation vector of sigma Fukui indices
13	EEM_F5	Fifth component of the autocorrelation vector of sigma Fukui indices
14	EEM_MaxF	Maximum sigma Fukui index
15	EEM_NFc	Minimum sigma Fukui index on C
16	EEM_NFnP	Minimum sigma Fukui index on nonpolar atoms
17	EEM_NFon	Minimum sigma Fukui index on N and O
18	EEM_NFpl	Minimum sigma Fukui index on polar atoms
19	EEM_XFc	Maximum sigma Fukui index on C
20	EEM_XFh	Maximum sigma Fukui index on H

No.	Discripiter	Definition
21	EEM_XFnp	Maximum sigma Fukui index on nonpolar atoms
22	EEM_XFon	Maximum sigma Fukui index on N and O
23	EEM_XFpl	Maximum sigma Fukui index on polar atoms
24	Elephity	Electrophilicity index
25	EqualChi	Equalized molecular electronegativity
26	EqualEta	Equalized molecular hardness
27	F_AFRBWF	Average value of the freely rotatable bond weight factor
28	F_AromB	Aromatic bonds as fraction of total bonds
29	F_DbleB	Double bonds as fraction of total bonds
30	F_HBP	Population average across all ionized species of the number of protons available for hydrogen bonding, divided by the number of atoms
31	F_NLP	Population average across all ionized species of the number of lone electron pairs on N, O, S, P, divided by the number of atoms
32	F_SgleB	Single bonds as fraction of total bonds
33	FAnion	Cumulative contribution of purely anionic species to fraction ionized at pH 7.4
34	FCation	Cumulative contribution of purely cationic species to fraction ionized at pH 7.4
35	FUnion	Cumulative contribution of all species with zero formal charge to fraction ionized at pH 7.4
36	FZwitter	Portion of FUnion contributed by zwitterionic species
37	HBA	Number of O and N Hydrogen Bond Acceptors
38	HBAch	Sum of estimated NPA partial Atomic Charges on HB acceptors
39	HBAn	Number of Nitrogen-based Hydrogen Bond Acceptors
40	HBAnch	Sum of estimated NPA partial Atomic Charges on Nitrogen-based HB Acceptors
41	HBAo	Number of Oxygen-based Hydrogen Bond Acceptors

<b>No.</b>	<b>Discripiter</b>	<b>Definition</b>
42	HBAoch	Sum of estimated NPA Partial Atomic Charges on Oxygen-based HB Acceptors
43	HBD	Number of Hydrogen Bond Donors
44	HBDch	Sum of estimated NPA partial Atomic Charges on HB Donor Hydrogens
45	HBDH	Number of Hydrogen Bond Donor Protons
46	HBDn	Number of Nitrogen-based Hydrogen Bond Donors
47	HBDnch	Sum of estimated NPA partial Atomic Charges on Nitrogen-based HB Donor Hydrogens
48	HBDdo	Number of Oxygen-based Hydrogen Bond Donors
49	HBDoch	Sum of estimated NPA Partial Atomic Charges on Oxygen-based HB Donor Hydrogens
50	Herndon	Herndon resonance energy
51	Kappa1	First order simple Kier-Hall shape descriptor
52	Kappa2	Second order simple Kier-Hall shape descriptor
53	Kappa3	Third order simple Kier-Hall shape descriptor
54	LogBB	Logarithm of the brain/blood partition coefficient
55	logHLC	Logarithm of the air-water partition coefficient
56	MaxQ	Maximal PEOE partial atomic charge
57	MinQ	Minimal PEOE partial atomic charge
58	MlogP	Moriguchi model of octanol-water partition coefficient, log P
59	N_Atoms	Number of atoms
60	N_Bonds	Number of bonds
61	N_Carbon	Number of carbon atoms
62	N_Halogen	Number of halogen atoms
63	N_IoAcAt	Number of recognized ionizable atom type that are acidic
64	N_IoBaAt	Number of recognized ionizable atom type that are basic
65	N_IsolLP	Number of isolated lone electron pairs
66	N_Kekule	Number of Kekule structures per molecule
67	N_Ntrgen	Number of nitrogens atoms

<b>No.</b>	<b>Discripter</b>	<b>Definition</b>
68	N_Oxygen	Number of oxygens atoms
69	NPA_ABSQ	Sum of absolute values of estimated NPA partial atomic charges
70	NPA_AQc	Sum of absolute values of estimated NPA partial atomic charges, but only on C atoms
71	NPA_AQh	Sum of absolute values of estimated NPA partial atomic charges, but only on H atoms
72	NPA_AQon	Sum of absolute values of estimated NPA partial atomic charges, but only on O and N atoms
73	NPA_MaxQ	Maximal estimated NPA partial atomic charge
74	NPA_MinQ	Minimal estimated NPA partial atomic charge
75	NPA_Q1	First component of the autocorrelation vector of estimated NPA partial atomic charges
76	NPA_Q2	Second component of the autocorrelation vector of estimated NPA partial atomic charges
77	NPA_Q3	Third component of the autocorrelation vector of estimated NPA partial atomic charges
78	NPA_Q4	Fourth component of the autocorrelation vector of estimated NPA partial atomic charges
79	NPA_Q5	Fifth component of the autocorrelation vector of estimated NPA partial atomic charges
80	NPA_Q6	Sixth component of the autocorrelation vector of estimated NPA partial atomic charges
81	Perm_Cornea	Permeability through rabbit cornea
82	Perm_Skin	Permeability through human skin
83	Pgp_Inh	Likelihood of P-glycoprotein inhibition
84	Pgp_Substr	Likelihood of P-glycoprotein efflux
85	Pi_ABSQ	Sum of absolute values of Hückel pi atomic charges
86	Pi_AFMic	Sum of absolute values of oi Fukui (-) indices on carbon
87	Pi_AFPlc	Sum of absolute values of oi Fukui (+) indices on carbon

No.	Discripiter	Definition
88	Pi_AQc	Sum of absolute values of Hückel pi atomic charges, but only C atoms
89	Pi_AQn	Sum of absolute values of Hückel pi atomic charges, but only N atoms
90	Pi_AQo	Sum of absolute values of Hückel pi atomic charges, but only O atoms
91	Pi_FMi1	First component of the autocorrelation vector of pi Fukui (-) indices
92	Pi_FMi2	Second component of the autocorrelation vector of pi Fukui (-) indices
93	Pi_FMi3	Third component of the autocorrelation vector of pi Fukui (-) indices
94	Pi_FMi4	Fourth component of the autocorrelation vector of pi Fukui (-) indices
95	Pi_FMi5	Fifth component of the autocorrelation vector of pi Fukui (-) indices
96	Pi_FMi6	Sixth component of the autocorrelation vector of pi Fukui (-) indices
97	Pi_FP11	First component of the autocorrelation vector of pi Fukui (+) indices
98	Pi_FP12	Second component of the autocorrelation vector of pi Fukui (+) indices
99	Pi_FP13	Third component of the autocorrelation vector of pi Fukui (+) indices
100	Pi_FP14	Fourth component of the autocorrelation vector of pi Fukui (+) indices
101	Pi_FP15	Fifth component of the autocorrelation vector of pi Fukui (+) indices
102	Pi_FP16	Sixth component of the autocorrelation vector of pi Fukui (+) indices

No.	Discripiter	Definition
103	Pi_MaxFMi	Maximum pi Fukui (-) index
104	Pi_MaxFPI	Maximum pi Fukui (+) index
105	Pi_MaxQ	Maximum Hückel pi atomic charges
106	Pi_MinQ	Minimum Hückel pi atomic charges
107	Pi_Q1	First component of the autocorrelation vector of Hückel pi atomic charges
108	Pi_Q2	Second component of the autocorrelation vector of Hückel pi atomic charges
109	Pi_Q3	Third component of the autocorrelation vector of Hückel pi atomic charges
110	Pi_Q4	Fourth component of the autocorrelation vector of Hückel pi atomic charges
111	Pi_Q5	Fifth component of the autocorrelation vector of Hückel pi atomic charges
112	Pi_Q6	Sixth component of the autocorrelation vector of Hückel pi atomic charges
113	PolarizG	Polarizability in A <sup>3</sup> calculated by Glen's method
114	PolarizM	Polarizability in A <sup>3</sup> calculated by Miller's method
115	QAvgNeg	Absolute value of the population average across all ionized species of the net formal negative charge calculated at pH 7.4
116	QAvgPos	Population average across all ionized species of the net formal positive charge calculated at pH 7.4
117	RBP	Blood-to-plasma concentration ratio in human
118	RuleOf5	Lipinski's Rule of five
119	FaSSGF	Solubility in simulated fasted state gastric fluid
120	FaSSIF	Solubility in simulated fasted state intestinal fluid
121	FeSSIF	Solubility in simulated fed state intestinal fluid
122	Fumic	Fraction unbound in human liver microsomes
123	logD	Octanol-water distribution coefficient
124	logP	Octanol-water partition coefficient

<b>No.</b>	<b>Discripiter</b>	<b>Definition</b>
125	MDCK	Apparent MDCK COS permeability
126	Pe <sub>eff</sub>	Human jejunal effective permeability
127	pH	Native pH
128	IS	Intrinsic solubility
129	Sp	Solubility at user specified pH
130	Sw	Native water solubility
131	T_Dipole	Topological equivalent of Dipole_3D
132	T_Grav3	Topological equivalent of Grav3_3D
133	T_HydroR	Topological equivalent of HydroR_3D
134	T_MIRxx	Topological equivalent of MIRxx_3D, but without mass weighting
135	T_MIRyy	Topological equivalent of MIRyy_3D, but without mass weighting
136	T_PSA	Topological polar surface area
137	T_Rada	Topological equivalent of Rada_3D
138	T_Radb	Topological equivalent of Radb_3D
139	T_Radc	Topological equivalent of Radc_3D
140	T_Radmax	Topological equivalent of RadMax_3D
141	T_Rads	Topological equivalent of Rads_3D
142	T_RDmtr	Relative topological dimeter
143	T_Rgeom	Topological equivalent of RgGeom_3D
144	T_Rgrav	Topological equivalent of RgGrav_3D
145	MolVol	Liquid molal volume at the normal boiling point is based on Schroeder's method
146	MWt	Molecular weight
147	PrUnbnd	Percent unbound to blood plasma proteins
148	Vd	Volume of distribution in humans at steady state