

学位論文

抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）薬テジゾリドの
臨床薬剤学的研究

Clinical pharmacology of tedizolid, an anti-methicillin-
resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) drug

令和六年三月

医療創生大学大学院
生命理工学研究科 生命理工学専攻（博士後期課程）

吉川 慧

論文題目

抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）薬テジゾリドの
臨床薬剤学的研究

Clinical pharmacology of tedizolid, an anti-methicillin-
resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) drug

指導教員：松本 司 教授

令和二年四月一日入学
医療創生大学大学院 生命理工学研究科
生命理工学専攻（博士後期課程）

氏名：吉川 慧

目次

序論	1
第1章 輸液剤と混合したテジゾリドリン酸エステル の安定性 についての検討	8
実験材料および方法	10
実験結果	13
考察	18
小括	20
第2章 テジゾリド の薬物動態 に及ぼす 持続的血液濾過透析 の定量的な検討	21
実験材料および方法	23
実験結果	29
第1節 透析膜 に対する薬剤 のスクリーニング	29
第2節 <i>In vitro</i> CHDF モデル を用いた薬剤 クリアランス の解析	33
考察	38
小括	41
第3章 テジゾリド による血小板減少症 とその危険因子 に関する検討	42
方法	43
実験結果	45
第1節 テジゾリド による血小板減少症 の発症頻度	45
第2節 テジゾリド による血小板減少症 の危険因子	49
考察	53
小括	55
総括	56
謝辞	58
引用文献	60

序論

近年、抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌（antimicrobial resistance；AMR）が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際社会において大きな課題となっている^{1,2)}。日本においてもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant staphylococcus aureus；MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin resistant enterococcus；VRE）といった多剤耐性グラム陽性球菌、多剤耐性緑膿菌（multi-drug resistant pseudomonas aeruginosa；MDRP）や、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant enterobacteriaceae；CRE）などの多剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が大きな問題となっている²⁻⁴⁾。中でも MRSA は医療現場で最も代表的な耐性菌の一つである。現在、抗 MRSA 薬はグリコペプチド系抗菌薬のバンコマイシン（vancomycin；VCM）およびテイコプラニン、アミノグリコシド系抗菌薬のアルベカシン、環状リポペプチド系抗菌薬のダプトマイシン、そしてオキサゾリジノン系抗菌薬のリネゾリド（linezolid；LZD）およびテジゾリド（tedizolid；TZD）が臨床使用されている。

薬剤耐性菌に対し何も対策を講じない場合、2050 年には世界で 1000 万人の死亡が想定され、がんによる死亡者数をはるかに超えるとする試算もある²⁻⁴⁾。2015 年、世界保健機関（world health organization；WHO）にて「薬剤耐性に関するグローバル・アクションプラン」が採択された。加盟各国に 2 年以内の AMR に関する国家行動計画の策定が求められ、日本国内においても 2016 年に「AMR 対策アクションプラン（2016-2020）」が取りまとめられた³⁾。このアクションプランは、WHO の「薬剤耐性に関するグローバル・アクションプラン」の 5 つの柱、「普及啓発・教育」、「動向調査・監視」、「感染予防・管理」、「抗微生物剤の適正使用」、「研究開発・創薬」を基に、「国際協力」という日本独自の 6 つ目の柱が設定されている。新型コロナウイルス感染症の影響もあり、「AMR 対策アクションプラン（2016-2020）」は 2020 年までの研究期間が 2022 年度末まで延長された。現在、薬剤耐性の発生を遅らせ、拡大を防ぐため今後の 5 年間で実施すべき、「AMR 対策アクションプラン（2023-2027）」が新たにまとめられ取り組まれている⁴⁾。

新たな抗菌薬の開発は 1980 年代をピークとして減少している^{3,4)}。そのため、抗微生物剤の適正使用、すなわち既存の抗菌薬の適正使用が重要視されている。医療機関においては、抗菌薬適正使用支援チームが中心となり、抗菌薬の適正使用支援が推進されているが、適正使用には、医薬品の安定性および安全性についての情報が必要不可欠である。

TZD は、2018 年に薬価収載されたオキサゾリジノン骨格を有する新規抗菌薬である。TZD はその溶解性の低さから、リン酸エステル体のテジゾリドリン酸エステル (tedizolid phosphate ; TP) としてプロドラッグ化された医療用医薬品である。投与後に生体内のホスファターゼによって速やかに加水分解され、活性本体である TZD に変換される⁵⁾。それぞれの化学構造式を Fig.1 に示す。

オキサゾリジノン骨格を有する抗菌薬は、リボソームの 50S サブユニットに結合して 70S 開始複合体の形成を阻害することにより、細菌のタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制する。MRSA による皮膚・軟部組織感染症（深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を含む）の患者を対象とした LZD との国内第Ⅲ相臨床試験において、その有効性についての比較がなされている。その結果、治癒判定時（投与終了後 7～14 日）の臨床効果は、TZD 群の治癒率（治癒症例/対象症例）が 86.2%（25 例/29 例）であったのに対し、LZD 群は 80.0%（8 例/10 例）であった^{6,7)}。このことから LZD が 1 日 2 回の投与が必要であるのに対して、TZD は 1 日 1 回の投与で同程度の有効性であることが明らかとされている。TZD は同じオキサゾリジノン骨格を有する LZD と比較し、1 日 1 回投与で治療可能なこと、LZD で問題となる血小板減少症の頻度が少ないとされていることから MRSA 感染症の治療薬として期待されている薬剤である。一方で、臨床現場においては、他の抗 MRSA 薬に比べ情報が少なく、臨床的に幅広く使用されるためには、解決すべき問題が 3 つあると考えられる。

1 つ目は、生理食塩水以外への希釈や溶解に関する情報がないことである。TZD は腎機能の影響を受けないことから、腎機能を考慮した投与設計を必要とせず、腎機能が低下した患者に対しても投与しやすい薬剤である⁵⁾。しかしながら、腎機能の低下

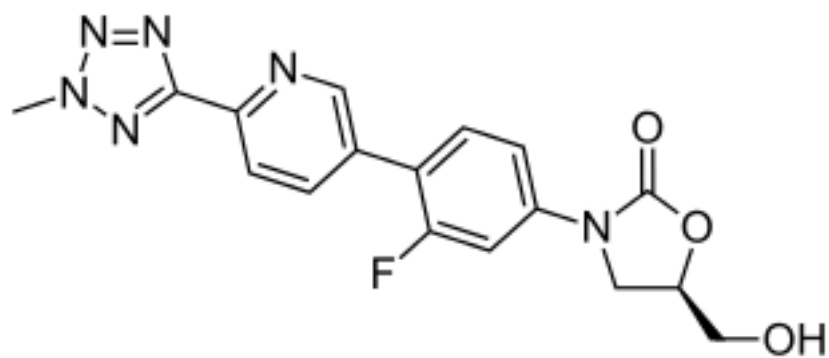
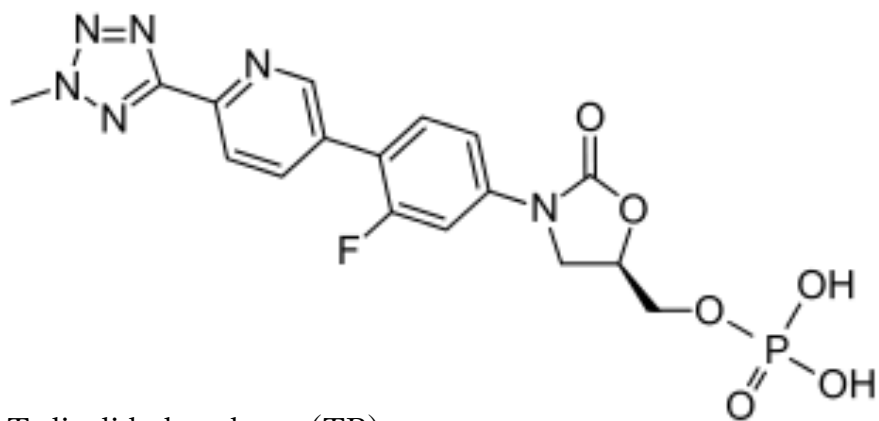


Fig. 1. Chemical structure of tedizolid and tedizolid phosphate.

した患者は、ナトリウム (sodium; Na) の負荷がかけられない場合も多く、臨床において注射薬の希釈の際、生理食塩水が使用しにくい場面に遭遇する。

2 つ目は、人工透析などを行った場合の影響、すなわち薬物が透析により除去された場合の追加投与などに関する情報がないことである。高度に腎機能が低下した患者では通常、腎機能代替療法 (renal replacement therapy; RRT) が実施される⁸⁾。RRT は間欠的腎機能代替療法 (intermittent renal replacement therapy; IRRT) と持続的腎機能代替療法 (continuous renal replacement therapy; CRRT) の 2 つに分類される。IRRT には、血液透析 (hemodialysis; HD)、血液濾過 (hemofiltration; HF)、血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) が含まれる。一方、CRRT には、持続的血液透析 (continuous hemodialysis; CHD) をはじめ、持続的血液濾過 (continuous hemofiltration; CHF)、持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) が含まれる。CHDF は CHD と、CHF の両者の除去原理を組み合わせた方法である。すなわち前者は拡散の原理で、小分子量物質ほど高い除去性能を有しており、後者は限外濾過を応用し、分子量が数百程度の小分子量物質から 1~2 万程度の低分子タンパクやサイトカインなどの大分子量物質までの除去能の有している。このため、一般的に多臓器不全を合併した循環動態が不安定な患者には、小分子量物質から低分子タンパクまで高い除去効率が期待される CHDF が一般的に選択されている⁹⁻¹⁰⁾。これまで、CHDF の実施により、透析膜への吸着などによって薬物の血中濃度が減少する報告¹¹⁾ が数多くなされているが、CHDF 実施時の TZD の血中濃度に対する影響について検討された報告例はない。CHDF による薬物除去の程度を知ることが、薬物投与設計を行う上で極めて重要な情報となりうる。

3 つ目は、副作用についての問題である。TZD は、同じ系統の薬剤である LZD で問題となる血小板減少症についての情報が圧倒的に不足している。

本研究は、多剤耐性菌感染症治療に使用される抗菌薬 TZD のプロドラッグである TP の希釈について、臨床現場では医師・看護師より生理食塩水以外に使用できる輸液剤についての問い合わせがあることから、第 1 章では、『輸液剤と混合したテジゾリドリン酸エステルの安定性についての検討』と題して生理食塩水以外の輸液剤での安定性について検討を行った。また、インタビューフォームより透析前後で血中濃度が

異なることが記載されていることから、第2章では人工透析による影響について明らかにするため、『テジゾリドの薬物動態に及ぼす持続的血液濾過透析の定量的な検討』と題して、CHDFで使用されている透析膜へのTPおよびTZDの吸着について検討し、TZDの薬物動態に及ぼす影響について検討を行った。さらにLZDと比較してTZDによる血小板減少症の情報は、明らかに不足しているため、治療が行われた患者の血液データを基に第3章では、『テジゾリドによる血小板減少症とその危険因子に関する検討』と題してTZD投与に関連する血小板減少の発症率およびその危険因子について検討を行った。

略語表

Alb	albumin
ALT	alanine aminotransferase
AMR	antimicrobial Resistance
ANOVA	analysis of variance
AST	aspartate aminotransferase
BSA	bovine serum albumin
BUN	blood urea nitrogen
CA-MRSA	community-associated MRSA
Ccr	creatinine clearance
CHDF	continuous hemodiafiltration
CI	confidence interval
CL _{CHDF}	CHDF-clearance
Cr	creatinine
CRE	carbapenem-resistant enterobacteriaceae
CRP	C-reactive protein
CRRT	continuous renal replacement therapy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMSO	Dimethyl sulfoxide
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FDA	food and drug administration
FDA FAERS	FDA adverse events reporting system
HA-MRSA	healthcare-associated MRSA
HD	hemodialysis
HDF	hemodiafiltration
HF	hemofiltration
HPLC	high performance liquid chromatography
K	potassium
LZD	linezolid
MDRP	multi-drug resistant pseudomonas aeruginosa
MRSA	methicillin-resistant staphylococcus aureus
Na	sodium
OR	odds ratio
PBS	phosphate-buffered saline
PLT	platelet
PMA	phosphomolybdic acid
PMMA	polymethylmethacrylate
PS	polysulfone
RBC	red blood cell

SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscope
TLC	thin layer chromatography
TP	tedizolid phosphate
TPN	total parenteral nutrition
TZD	tedizolid
VCM	vancomycin
VRE	vancomycin resistant enterococcus
WBC	white blood cell
WHO	world health organization

第1章 輸液剤と混合したテジゾリドリン酸エステル of 安定性についての検討

MRSA や VRE などの薬剤耐性グラム陽性菌による院内感染が世界的な脅威になっている。欧米では、医療関連 MRSA (healthcare-associated MRSA; HA-MRSA) や市中感染 MRSA (community-associated MRSA; CA-MRSA) による院内感染が増加し、関連死者数が増加している^{12, 13)}。

日本においても、様々な多剤耐性菌による院内感染や市中感染が大きな臨床問題となっており、薬剤耐性菌による新たな感染症の多くは MRSA が占めていると報告されている¹⁴⁾。また、日本における肺炎・菌血症検体からの HA-MRSA、皮膚・軟部組織感染検体からの CA-MRSA の分離率が上昇しており、その強い伝播力から MRSA 感染症はさらに増加すると懸念されている¹⁵⁾。現在、臨床的に使用されている抗 MRSA 薬には、グリコペプチド系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、環状リポペプチド系抗菌薬、オキサゾリジノン系抗菌薬がある。

TZD は、LZD に次ぐ 2 番目のオキサゾリジノン系抗菌薬として 2018 年に薬価収載された。この薬剤は、経口投与および点滴静注などの非経口投与が可能であり、薬物のバイオアベイラビリティが高く腎機能が低下している患者においても、投与量を変更することなく点滴静注から経口投与に切り替えることができる利点を有する⁵⁾。

TZD のプロドラッグである TP の注射剤は凍結乾燥製剤であり、添付文書では希釈液として生理食塩水の使用が推奨されている。なお、TP は薬剤のリン酸基が Ca^{2+} 、 Mg^{2+} などと反応する可能性があることから二価カチオンを含む溶液 (乳酸リンゲル液、ハルトマン液など) と配合できないことが報告されている¹⁶⁾。しかしながら、その他の輸液剤、例えば多くの薬剤で希釈に使用されている 5%ブドウ糖注射液における使用の可否についての報告はなされていない。また、TP の希釈液について、生理食塩水以外の溶液の可否について、国内代理店である MSD 株式会社の学術担当部署に問い合わせたが生理食塩水以外での検討は行っていないとの回答であった。実際の臨床現場において、医師より循環器疾患などで Na の摂取制限がある患者に対し、生理食塩水以外での希釈は可能か問い合わせを受けた経験がある。このような患者に対し生理食塩水に溶解して点滴投与を行うことは、患者の病態を悪化させることが懸念され、

生理食塩水以外の輸液剤や栄養剤に混合可能かといった情報は必要とされている。そこで、本研究では、生理食塩水以外に TP の希釈が可能な輸液剤を検討するため、5% および 50% ブドウ糖注射液ならびに臨床上汎用される、一価カチオンである Na^+ 、 K^+ を含むソリタ[®]-T3 号輸液中における TP の希釈剤としての可否について検討した。

* 輸液とは、一般的に液体を経静脈的に点滴することを意味する。しかしながら、輸液に用いる細胞外液補充液や維持液などの溶液を輸液と称する場合もある。日本薬局方の製剤総則には「輸液剤 (Parenteral Infusions)」が収載されており¹⁷⁾、輸液剤の定義として、(1) 静脈内投与する、通例、100mL 以上の注射剤、(2) 主として、水分補給、電解質補正、栄養補給などの目的で投与されるが、持続注入により治療を目的にほかの注射剤と混合して用いることもある、と記載されている。本論文では、輸液に用いる溶液を局方の呼称に準じて「輸液剤」と表記する。

実験材料および方法

実験材料

TP の標準試料は、MedChemExpres の試薬を用いた。*p*-ニトロアニリンは、BioVision の試薬を用いた。TZD、酢酸アンモニウムはナカライテスクの試薬を用いた。医療用 TP 製剤は、シベクトロ®点滴静注用 200 mg (MSD 株式会社)を用いた。ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide; DMSO)、アセトニトリル、メタノール、は富士フイルム和光純薬の試薬を用いた。生理食塩水、5%および 50%ブドウ糖注射液は大塚製薬、ソリタ®-T3 号輸液は、株式会社陽進堂の輸液剤を用いた。なお、使用した全ての試薬は、市販されている特級試薬を用いた。

各種輸液剤における TP の安定性

TP を添付文書の指示に従い 50 mg/mL となるように注射用水で溶解した。その後、生理食塩水、5%ブドウ糖注射液、ソリタ®-T3 号輸液で希釈し、0.8 mg/mL に調製し、室温下でインキュベートした。実験はすべて室温下 ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$)、照度 500 ルクスの環境下で行った。本研究で検討した輸液剤の組成を Table 1 に示す。

次に、インキュベート開始後、経時的にサンプルを採取し、外観の確認ならびに TP を定量的に分析した。50%ブドウ糖注射液で希釈したサンプルについては、絶対検量線法で TP の濃度を測定した。その他の輸液中のサンプルは、*p*-ニトロアニリンを内標準物質とした内部標準法で TP の濃度を測定した。

Table 1 Compositions of the solutions tested in this study (g/250 mL)

Solutions	sodium chloride	potassium chloride	L_sodium lactate	glucose
Otsuka nomal saline	2.25	-	-	-
Otsuka glucose injection (5%)	-	-	-	12.5
Solita [®] T No.3	0.225	0.3725	0.56	10.75
Otsuka glucose injection (50%)*	-	-	-	125

* Contains citric acid hydrate and sodium citrate hydrate as additives (pH regulators).

HPLC 装置および分析条件

高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography; HPLC) 分析装置は、日立ハイテック社製の機器を用いシステムを構築した。ポンプには L-2130、カラムオーブンには L-2300、検出器には L-2400UV-VIS を用いた。インジェクションシステムとして、オートサンプラー Chromaster 5280 を用いた。分析用逆相 HPLC カラムは Hibar Lichrosorb® RP-18 カラム (ODS、5 μ m、4.0 \times 120 mm、関東化学) を用いた。LZD および VCM の分析においては、カラム温度を 40°C に設定し、TP および TZD の分析は室温下で実施した。システム制御およびクロマトグラムのデータ解析は ChromAssist Data Station 用いた。

TP の分析条件は、Santini らの条件に準じた¹⁸⁻²⁰⁾。すなわち、15% アセトニトリルを含む 19.2 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) を移動相とし、流速は 1.0 mL/min、紫外線吸光度は 251 nm で測定した。

また、50% ブドウ糖注射液で希釈したサンプルは、Lei らの方法²¹⁾による分析条件でも検討を行った。すなわち、20% アセトニトリルを含む 10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.4) を移動相とし、流速は 1.0 mL/min、紫外線吸光度は 300 nm で測定した。

統計解析

データは平均値 \pm 標準偏差 (standard deviation; SD) で表した。2 群間の比較は、Student の *t* 検定を用いた (Student's *t*-test)。多群間の差は Dunnett 検定を用いて検定した。有意水準 5% 未満 ($P < 0.05$) を統計学的に有意とした。

実験結果

各輸液剤にて希釈を行ったサンプルの 24 時間後における外観変化は、観察されなかった。

HPLC による定量分析の結果を Fig. 2 に示す。生理食塩水で希釈したサンプルの TP 濃度は、希釈後 (0hr) で $101.5\% \pm 0.57$ 、1 時間後で $101.1\% \pm 0.60$ 、12 時間後で $101.3\% \pm 1.46$ 、24 時間後で $98.2\% \pm 0.81$ 、48 時間後で $99.2\% \pm 2.19$ であった。5%ブドウ糖注射液で希釈したサンプルの TP 濃度は、希釈後 (0hr) で $101.0\% \pm 1.97$ 、1 時間後で $102.5\% \pm 0.45$ 、12 時間後で $102.5\% \pm 0.48$ 、24 時間後で $100.8\% \pm 2.89$ 、48 時間後で $101.6\% \pm 0.19$ であった。ソリタ[®]-T3 号輸液で希釈したサンプルの TP 濃度は、希釈後 (0hr) で $96.6\% \pm 1.05$ 、1 時間後で $97.9\% \pm 0.80$ 、12 時間後で $96.7\% \pm 0.70$ 、24 時間後で $100.9\% \pm 0.83$ 、48 時間後で $99.7\% \pm 3.74$ であった。生理食塩水、5%ブドウ糖注射液およびソリタ[®]-T3 号輸液で希釈したサンプルでは、48 時間後までは TP 濃度が 90%以上存在することが確認され、「24 時間以上安定であること (残存率 90%)」という注射液・輸液剤の適合基準を満たしていた。

一方、50%ブドウ糖注射液で希釈したサンプルの TP 濃度は、希釈後 (0hr) で $88.4\% \pm 5.87$ 、1 時間後で $90.5\% \pm 2.40$ 、12 時間後で $48.3\% \pm 9.64$ 、24 時間後で $20.2\% \pm 2.01$ 、48 時間後で $10.5\% \pm 6.16$ であり、12 時間の時点で 50%以下まで減少していることが確認された。

結果より、TP は、生理食塩水、5%ブドウ糖注射液およびソリタ[®]-T3 号輸液では安定に存在し、50%ブドウ糖注射液中では不安定であることが明らかとなった²²⁾。

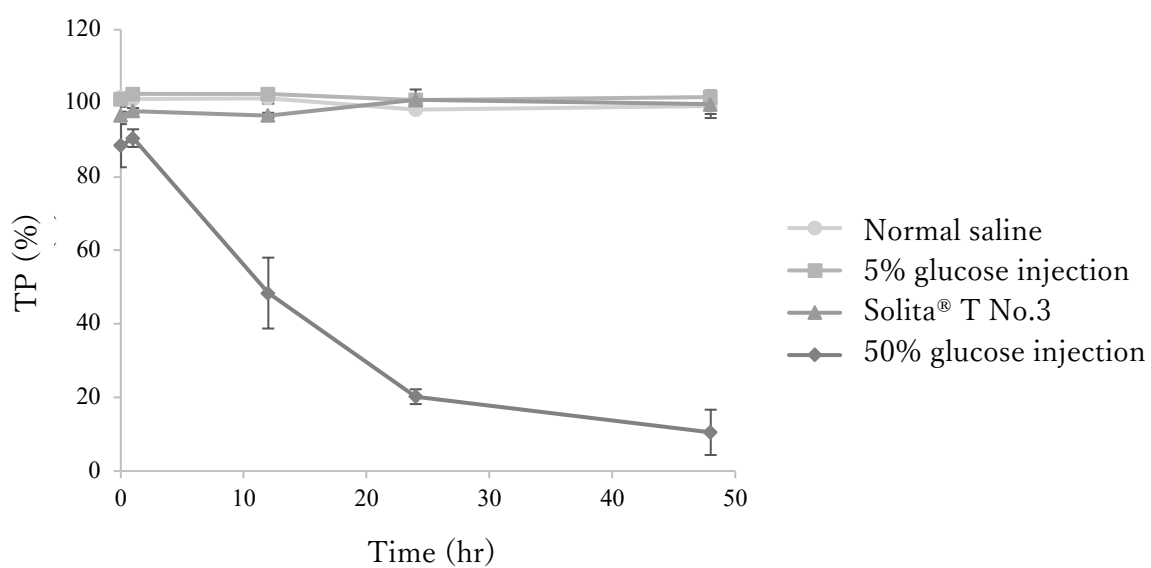
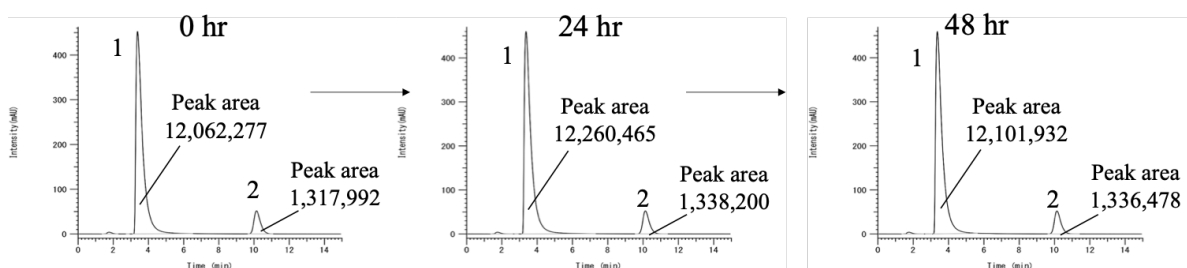


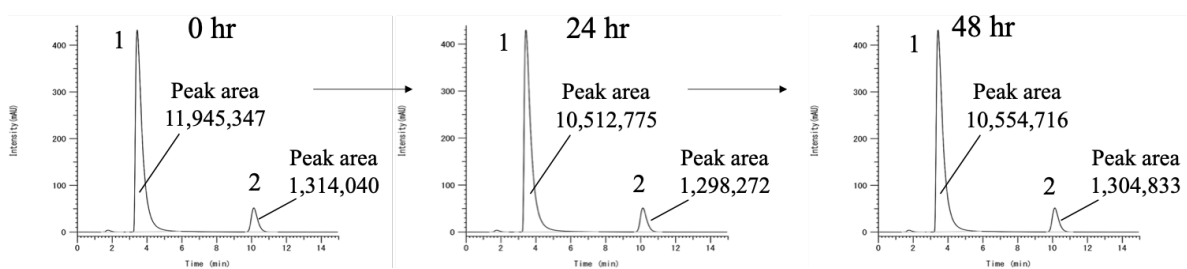
Fig. 2. Stability of TP in various diluents. TP diluted with various solutions was sampled for up to 48 hr and subjected to HPLC analysis. Data are expressed as the mean \pm SD (n = 4).

5%ブドウ糖注射液およびソリタ®-T3 号輸液で希釈したサンプルのクロマトグラムを Fig. 3 に示す。その結果、いずれのサンプルにおいても経時的な TP のピーク面積の変化が観察されなかった。

50%ブドウ糖注射液で希釈したサンプルは、TP 濃度の減少が確認されたため、HPLC の条件を変更し、測定したクロマトグラムを Fig. 4 に示す。その結果、経時的な TP のピーク面積の減少（0 hr: 16,687,565、24 hr: 4,077,115、48 hr: 1,687,298）とともに別の脂溶性物質のピーク面積の増加（0 hr: ピークなし、24 hr: 2,987,824、48 hr: 3,487,800）が観察された。



a) 5% glucose injection



b) Solita® T No.3

Fig. 3. HPLC Chromatogram of 5% glucose injection and Solita® T No.3 with detection wave-length at 251 nm. Mobile phase: acetonitrile/19.2 mM sodium acetate buffer (pH 7.4) = 15 : 85. a) 5% glucose injection, b) Solita® T No.3. 1: TP = tedizolid phosphate, 2: internal standard = *p*-nitroaniline 0.1 mg/mL.

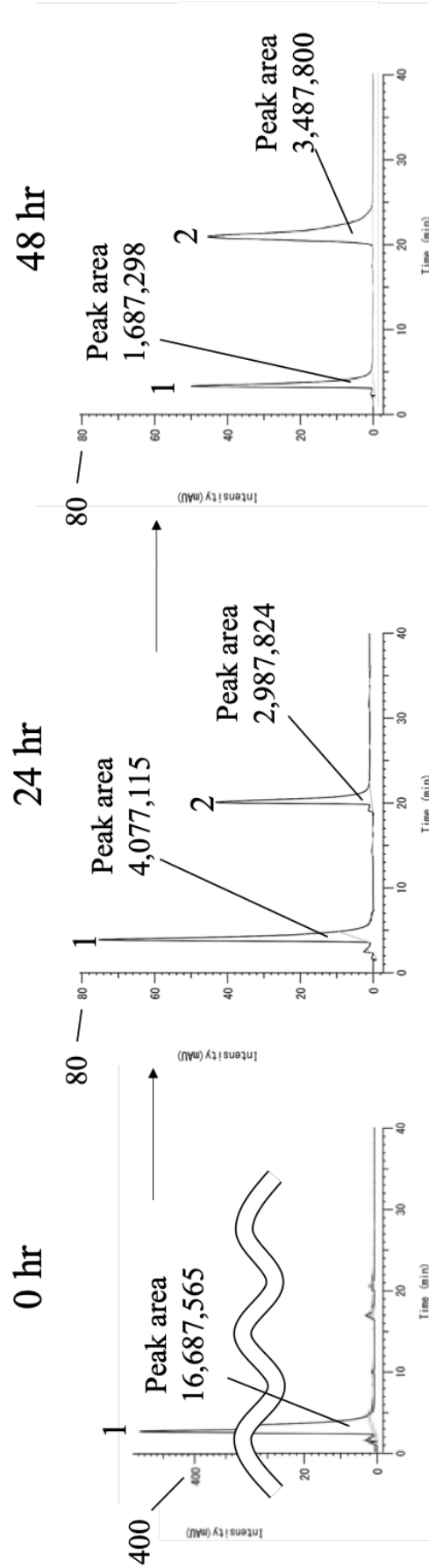


Fig. 4. HPLC Chromatogram of 50% glucose injection with detection wave-length at 300 nm. Mobile phase: acetonitrile/10 mM ammonium acetate buffer (pH 7.4)= 1 : 4. 1: TP = tedizolid phosphate, 2: lipid-soluble substance.

考察

TP は、高いバイオアベイラビリティと長い半減期を有しており、1 日 1 回の静脈内投与または経口投与が可能である⁵⁾。また、TZD は、主に硫酸抱合体として大部分が胆汁中に排泄される肝代謝型であり、重度の腎機能障害患者でも用量調節の必要がないことがインタビューフォームに明記されている。その経口剤は粉碎後も安定である²³⁾ことから、臨床応用の利便性が高い抗菌薬である。

臨床現場では、輸液が広く用いられる。その目的が、失われた水分、電解質の補充、体液の恒常性維持、栄養補給、毒物排泄や副作用軽減をねらった輸液、薬剤を投与する手段としての輸液と多岐にわたるためである。しかしながら、TP については、生理食塩水中で 86 品目の薬剤に対する配合変化の報告¹⁶⁾がなされているが、輸液剤を主とした希釈時の配合変化に関する報告例はない。

そこで、本研究では、Na 摂取制限の必要な患者への投与についてなど、臨床現場で問題となる TP の輸液剤における安定性について研究を行った。注射液・輸液剤の適合・不適合の判断基準は、「外観が変わらないこと」「24 時間以上安定であること（残存率 90%）」である²⁴⁾。本研究における実験結果から、5%ブドウ糖注射液およびソリタ[®]-T3 号輸液では、臨床で用いられている生理食塩水同様に外観に変化はなく、希釈後 24 時間以上安定であり、適合であった。このことから、生理食塩水による希釈と同様に、5%ブドウ糖注射液およびソリタ[®]-T3 号輸液での希釈や同一ラインからの投与が可能であると判断された。

5%ブドウ糖注射液での結果は、臨床現場において Na 摂取制限の必要な患者への投与を検討する際に重要な情報となることは確実である。また、TP の適応症には、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染があり、術後の輸液剤として使用されるソリタ[®]-T3 号輸液での結果は、外科領域における MRSA 感染症の治療に有効な手段であることを明らかにした。

一方、50%ブドウ糖注射液は希釈剤として不適合であった。臨床現場において、TP を直接 50%ブドウ糖注射液に希釈することは、通常行われない。この輸液剤を選択し

た理由は、中心静脈栄養（total parenteral nutrition; TPN）のような高濃度の糖を含む輸液剤との点滴ルート内での接触の可能性を考慮したためである。

本研究の結果より得られた知見から、50%ブドウ糖注射液のような輸液剤を TP と同時に投与する場合、TP 投与と同じ点滴ラインでは析出等の配合変化が生じる可能性が有り、別ラインまたは投与前後に生理食塩水等でのフラッシュが必要であることが明らかとなった。

小括

TZD は、MRSA に対して活性を有するオキサゾリジノン系抗菌薬である。TZD の医薬品はプロドラッグ化されており、リン酸エステル体である TZD の注射剤 (TP) は凍結乾燥製剤である。薬物の特性や患者の状態に応じた輸液用希釈剤の選択が、薬物の安定性および患者の安全性に重要であるが、メーカー推奨の生理食塩水以外の輸液剤における TP の安定性を示した報告はこれまでなかった。本研究では、生理食塩水以外に希釈が可能な輸液剤を明らかにするため、ソリタ[®]-T3 号輸液、5%および 50%ブドウ糖注射液における TP の希釈の可否を検討した。その結果、生理食塩水と同様に 5%ブドウ糖注射液およびソリタ[®]-T3 号輸液において TP は、外観の変化がなく、24 時間以上安定であり、希釈が可能であることが確認され、Na 摂取制限の必要な患者に対して効果的な希釈剤であることを明らかとした。一方、50%ブドウ糖注射液では希釈後の濃度が大きく減少し、希釈剤として不適合であることが明らかとなった。

本研究の結果は、現在の添付文書には記載されていない新たな知見である。今後、研究の積み重ねにより添付文書の改訂につながると考えられる。

第2章 テジゾリドの薬物動態に及ぼす持続的血液濾過透析の定量的な検討

MRSA による重症感染症や敗血症の患者は急性腎機能障害や他の臓器の機能変化に起因する合併症を発症することが少なくない。このような場合、集中治療室において血流の影響が少ない CHDF が広く用いられている。CHDF を実施する患者に対する投与設計には、腎機能だけでなく透析膜による薬物クリアランスの推定効率を考慮し、至適用量を決定する必要がある^{25,26)}。

一部の薬物は、CHDF における拡散や限外ろ過だけでなく、ろ過膜への吸着により薬物の血中濃度が減少するものも報告されている²⁷⁻³⁰⁾。その中でも抗 MRSA 薬において最も使用される VCM のクリアランスは、腎機能が荒廃した症例においては CHDF 等の透析によるクリアランスの影響が主となるが、炎症性サイトカインなどのメディエーター除去目的に CHDF が実施された場合においては、腎機能と CHDF によるクリアランスの双方に影響される。そのため、尿量が十分に保たれた症例では、薬物血中濃度モニタリング (TDM) 下での増量が必要となると報告されている²⁷⁾。

一方、TZD の透析に関する報告は、血液透析前の薬物血中濃度に比べて透析後には 10%減少したとインタビューフォームに記されている⁵⁾。しかしながら、血液透析の条件および透析膜の材質、そして集中治療領域において一般的に実施される CHDF の影響については報告例がない。

そこで本研究では、主に臨床の場で CHDF に多く使用されている 2 種類の透析膜 (ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) 膜およびポリスルホン (polysulfone; PS) 膜) に対する TZD および TP の吸着性ならびに CHDF による薬剤除去の影響について検討した。比較検討の対象としてオキサゾリジノン系抗 MRSA 薬である LZD、そして MRSA 感染症に一般的に使用される VCM を用いた。LZD および VCM の化学構造式を Fig.5 に示す。

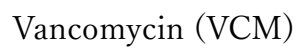
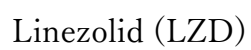


Fig. 5. Chemical structure of linezolid and vancomycin.

実験材料および方法

実験材料

TP の標準試料は、MedChemExpres の試薬を用いた。TZD はナカライテスクの試薬を用いた。医療用 TP 製剤は、シベクトロ[®]点滴静注用 200 mg (MSD 株式会社) を用いた。LZD、VCM、DMSO、アセトニトリル、メタノールは富士フイルム和光純薬の試薬を用いた。ウシ血清アルブミン Cohn fraction V (BSA) は、岩井化学の試薬を用いた。生理食塩水は大塚製薬の輸液剤を用いた。PMMA 膜 (CH-1.3) と PS 膜 (SNV-1.3) は、東レ・メディカルの血液透析濾過器 (Dialyzer、Fig. 6) を用いた。なお、使用した全ての試薬は、市販されている特級試薬を用いた。

HPLC 装置および分析条件

HPLC 分析装置は、日立ハイテック社製の機器を用いシステムを構築した。ポンプには L-2130、カラムオーブンには L-2300、検出器には L-2400UV-VIS を用いた。インジェクションシステムとして、オートサンプラー Chromaster 5280 を用いた。分析用逆相 HPLC カラムは Hibar Lichrosorb[®] RP-18 カラム (ODS、5 μ m、4.0 \times 120 mm、関東化学) を用いた。LZD および VCM の分析においては、カラム温度を 40°C に設定し、TP および TZD の分析は室温下で実施した。システム制御およびクロマトグラムのデータ解析は ChromAssist Data Station 用いた。

TP の分析条件は、Santini らの条件に準じた¹⁸⁻²⁰⁾。すなわち、15%アセトニトリルを含む 19.2 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) を移動相とし、流速は 1.0 mL/min、紫外線吸光度は 251 nm で測定した。

また、TZD の分析条件は、Tsuji らの方法³¹⁾に準じ、50%メタノールを含む 10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.4) を移動相とし、流速は 1.0 mL/min、251 nm 紫外線吸光度を測定した。

LZD の分析は、Rivera らの方法^{11,32)}に準じ、30%アセトニトリルを含む 19.2 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) を移動相とし、流速は 1.0 mL/min、紫外線吸光度は 253 nm で測定した。

VCM の分析は、Sievert らの条件³³⁻³⁵⁾を参考に設定した。すなわち、10%アセトニトリルを含む 50 mM リン酸二水素ナトリウム緩衝液 (pH 2.5) を移動相とし、流速は 1.0 mL/min、紫外線吸光度は 240 nm で測定した。

透析膜に対する薬剤のスクリーニング

被験薬である TP、TZD、LZD、および VCM を、4%BSA を含む生理食塩水 500 mL に溶解した。なお、TZD に関しては、水に溶けにくいため、生理食塩水に溶解する際、超音波にて溶液が透明になったことを確認した後、実験を行った。実験で用いた薬物濃度は、それぞれの薬物の臨床投与時の最大血中濃度 (C_{\max}) を参考に、それぞれ 3.5 $\mu\text{g/mL}$ 、3.5 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL}$ および 50 $\mu\text{g/mL}$ とした。

細切 (幅 1 cm、0.1 g) した各透析膜の中空糸 (Hollow fibers、Fig. 6) を TP、TZD、LZD および VCM の溶液 50 mL に浸し、室温下に 1 時間攪拌混和した。この溶液を試料とし等量のメタノールを加え、遠心分離 (10,000 $\times g$ 、25°C、30 分) によりタンパク質を除去した。得られた上清をサンプルとし、溶液中の薬物濃度を HPLC を用いて測定した。実験で使用した透析膜に用いられている物質の化学構造式を Fig. 7 に示す。

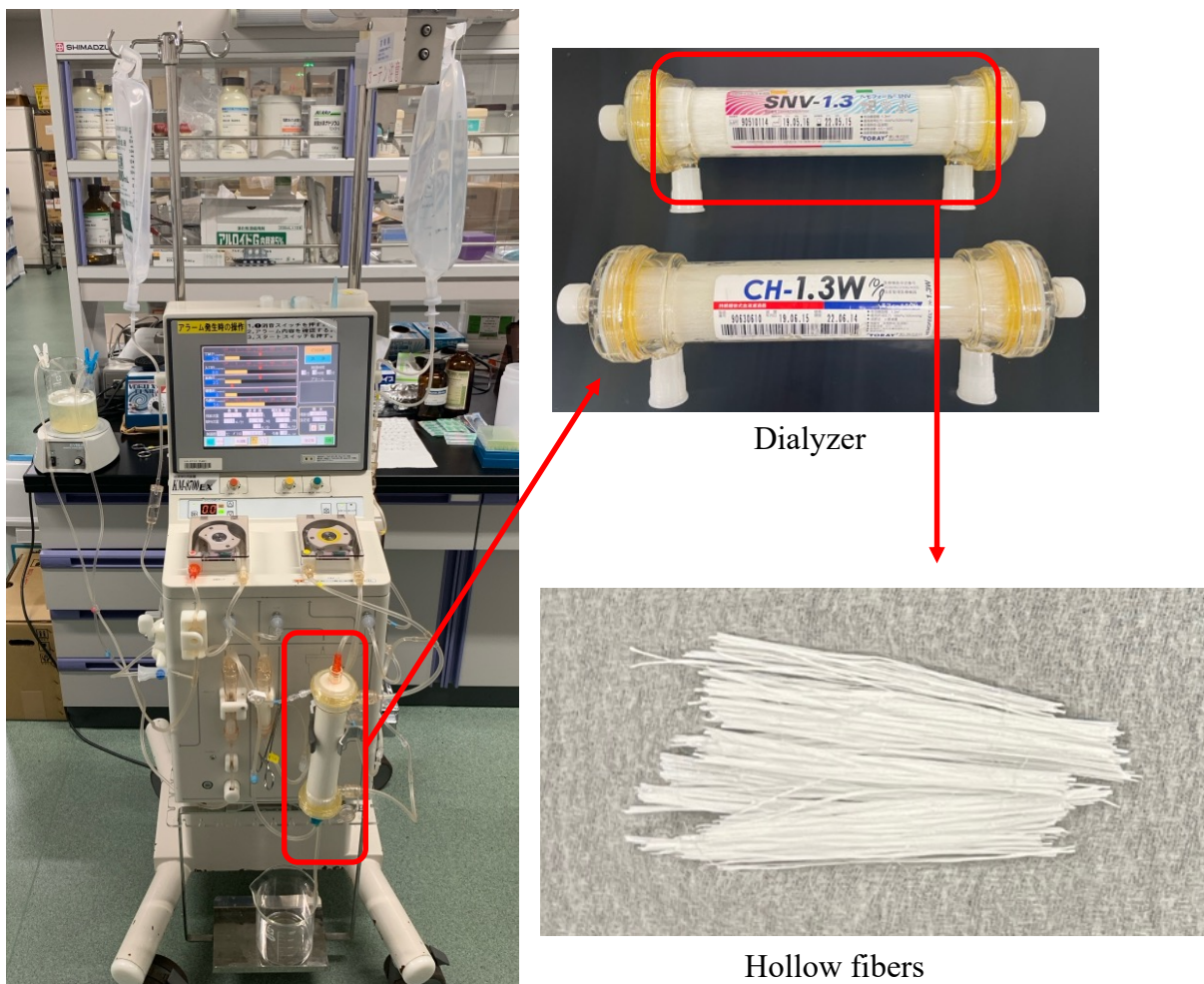
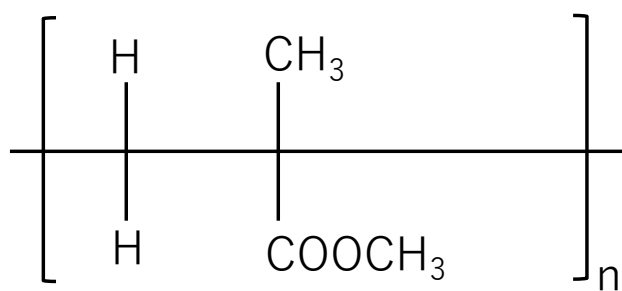
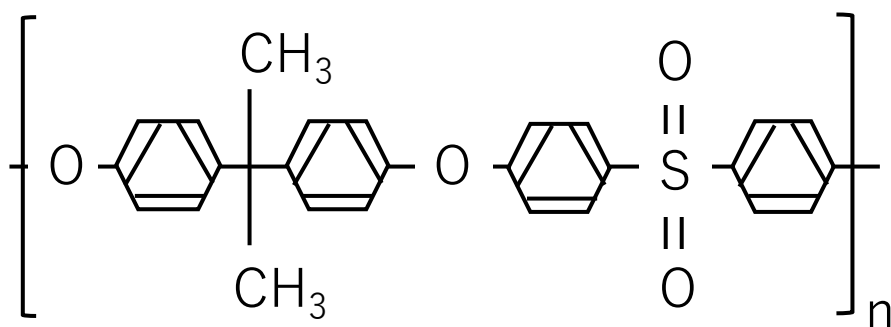


Fig. 6. Pictures of the of the dialysis machine (KM-8700EX), dialyzer and hollow fibres.



Polymethylmethacrylate



Polysulfone

Fig. 7. Chemical structure of membrane materials for dialysis.

In vitro CHDF モデルにおける薬剤のクリアランス

In vitro CHDF モデルは、血液浄化装置（KM-8700EX、三洋電機）を用いて構築した（Fig. 6）。擬似血液として 4% の BSA を含む生理食塩水を使用した。透析液および補充液は、生理食塩水を使用した。流量は、臨床的に使用されている流量を参考に設定した。薬剤を含む擬似血液を、透析膜および血液浄化用血液回路（川澄化学工業）のそれぞれに 100 mL/min の流速で循環させた（ Q_b ）。限外濾過液（ Q_f ）は 450 mL/hr とし、補充液（ Q_s ）の流量と透析液の流量（ Q_d ）の流量は 200 mL/hr と等しく設定した。薬液を含む擬似血液を回路内に循環させ、薬液の濃度を均一化した後、透析器の入口（ C_{in} ）、出口（ C_{out} ）、および濾液（ C_f ）からサンプルを採取し、HPLC により薬物濃度を測定した。

SEM による定性分析

走査型電子顕微鏡（scanning electron microscope; SEM）（JSM-6010LA、日本電子）を用い、加圧電圧 10 kV にて観察を行った。SEM に内蔵されたエネルギー分散型 X 線分光器を用いて元素分析を行った。吸着による除去率の際に使用した透析膜の中空糸の表面を精製水で洗い流した後、十分に乾燥させ、カッターにて細断し、中空糸の観察を行った。窒素原子は 0.40 keV 付近に確認された。

濃度減少率、除去率および透析クリアランスの算出方法

TP、TZD、LZD および VCM の濃度減少率および除去率は、以下の式（1）で算出した。

$$\text{濃度減少率および除去率 (\%)} = (C_0 - C_n) / C_0 \times 100 \quad (1)$$

C_0 ：薬物の初期濃度

C_n ：サンプリング時の薬物濃度

In vitro CHDF におけるそれぞれの薬剤の透析クリアランス (CL_{CHDF}) は以下の式 (2) で算出した。

$$CL_{\text{CHDF}} = Q_b \times (C_{\text{in}} - C_{\text{out}}) / C_{\text{in}} \quad (2)$$

統計解析

データは平均値 ± SD で表した。2 群間の比較は、Student の t 検定を用いた (Student's t -test)。多群間の差は一元配置分散分析 (analysis of variance; ANOVA) 後、Tukey-Kramer 検定を用いて検定した。有意水準 5% 未満 ($P < 0.05$) を統計学的に有意とした。

実験結果

第 1 節 透析膜に対する薬剤のスクリーニング

溶液中の薬剤濃度の減少率を Fig. 8 に示す。濃度減少率は式（1）に従い、算出した。細切した PMMA 膜および PS 膜の中空糸を TP、TZD、LZD および VCM と攪拌混和し、その溶液中の薬物濃度を測定したところ、TZD、LZD および VCM に濃度に変化は観察されなかった。一方、TP は PMMA 膜および PS 膜のいずれにおいても溶液中の濃度が減少していることが確認された。

そこで、TP に関しては PMMA 膜および PS 膜への吸着の可能性を明らかにする目的で、TP 溶液と攪拌混和した中空糸を回収し、SEM による中空糸内部を観察した。その結果、Fig. 9a、Fig. 9b に示すように TP の化学構造の由来する窒素原子の存在が観察された。吸着のメカニズムについては不明である。なお、TP は PMMA 膜の外側に吸着されており、溶液中の薬物濃度の減少の一因となっている (Fig. 10)³⁶⁾。

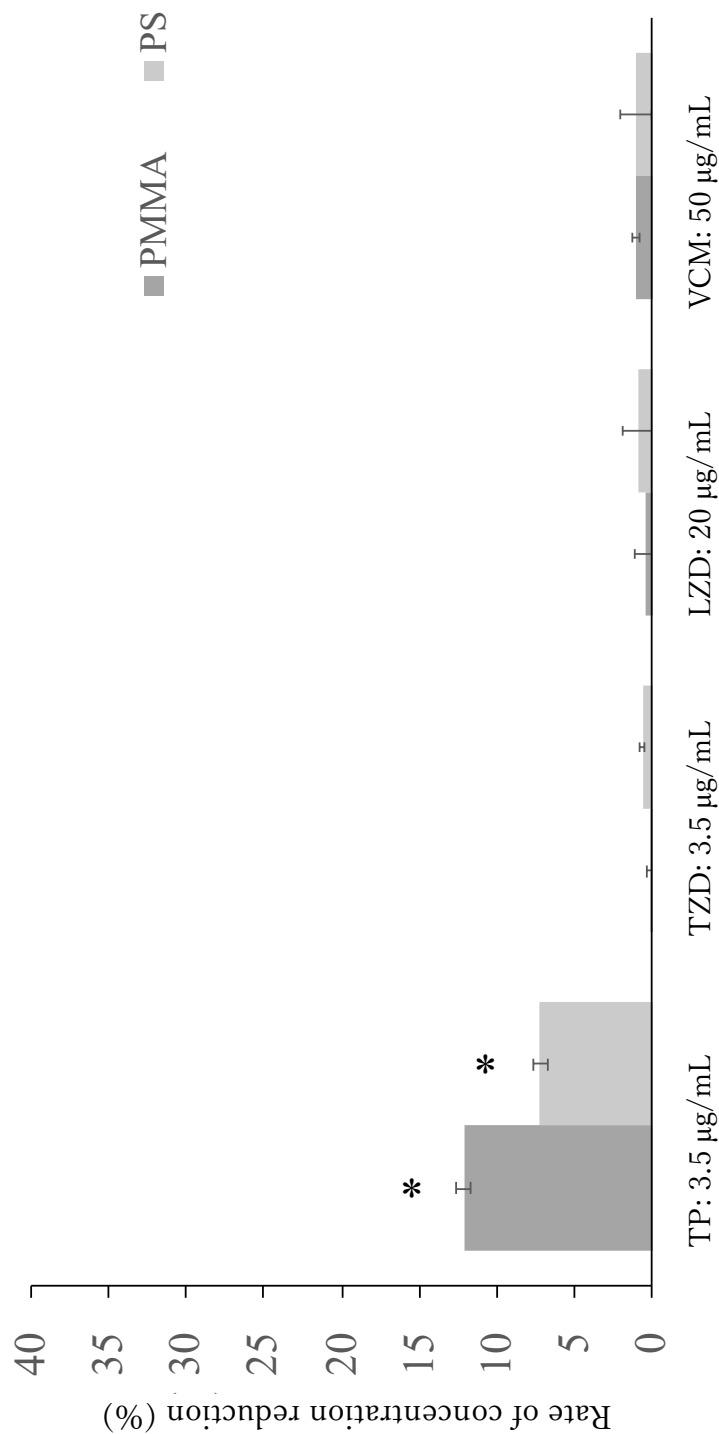


Fig. 8. Adsorption-dependent elimination rates of TP, TZD, LZD and VCM on PMMA and PS membranes after 1 hr. Hollow fibers (1 cm wide, 0.1 g) of each dialysis membrane, cut into small pieces, were immersed in 50 mL of each drug solution and stirred and mixed for 1 hr at room temperature. The drug concentration in the solution was measured using HPLC and the elimination rates were calculated. Data are expressed as the mean \pm SD ($n = 4$). * Significantly different from blank control (one-way analysis of variance followed by Tukey-Kramer test, $P < 0.05$). PS= polysulfone, PMMA= polymethylmethacrylate, TZD= tedizolid, LZD= linezolid, VCM= vancomycin.

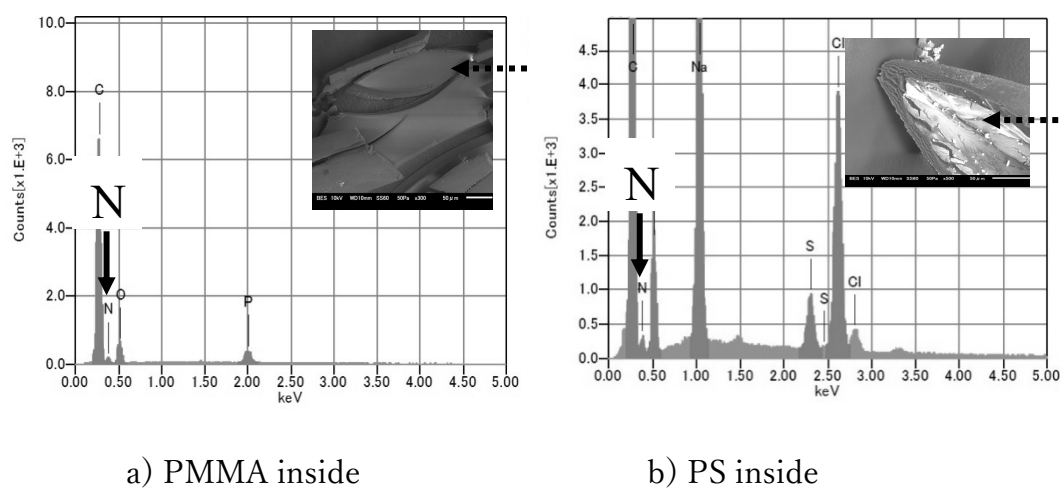


Fig. 9. SEM images of PMMA and PS membranes of hollow fibers. Dialysis membranes that were stirred and mixed with TP solution were collected and their surfaces and interiors were observed using SEM. a) SEM image and spectrum of PMMA inside; b) SEM image and spectrum of PS inside; Closed arrows indicated the elements (N) in TP, dotted arrows are observed points.

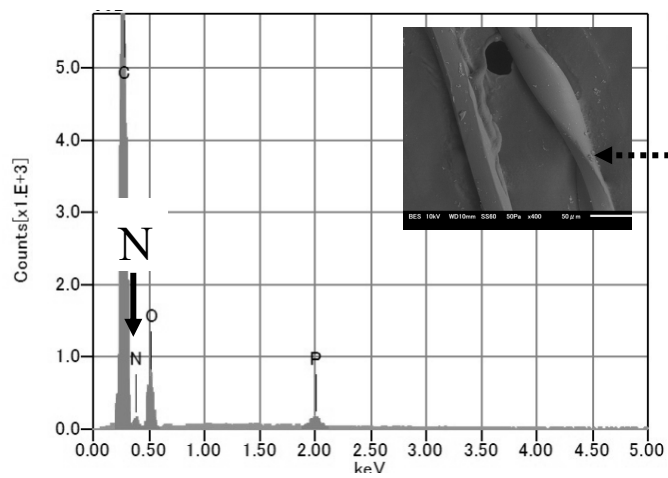


Fig. 10. SEM images of PMMA membranes of hollow fibers. Dialysis membranes that were stirred and mixed with TP solution were collected and their surfaces and interiors were observed using SEM. Closed arrows indicated the elements (N) in TP, dotted arrows are observed points.

第2節 *In vitro* CHDF モデルを用いた薬剤クリアランスの解析

オキサゾリジノン系抗菌薬である LZD は、透析により 30~50% 除去されることが報告されている³⁷⁾。一方、LZD と同じオキサゾリジノン系抗菌薬に分類される TZD の血中濃度に対する CHDF の影響についての報告例はない。第1節にて TP に溶液濃度の減少が確認された。そこで、第2節では、TP を含む被験薬が CHDF により除去されるかを考察するため、*in vitro* CHDF モデルを用いて検討を行った (Fig. 11)。

TP、TZD、LZD および VCM の除去率、濾過液の濃度、 CL_{CHDF} について検討した。まず、TP、TZD、LZD および VCM の除去率を経時的に評価した。除去率は式(1)に従い、算出した。その結果、LZD と VCM は PMMA 膜および PS 膜において経時的な除去が観察され、透析開始2時間後では、いずれ膜においても LZD と VCM はそれぞれ 20% 以上の高い除去率であった。一方、TP および TZD は 5% 未満と極めて低い除去率であった (Fig. 12)。

次に濾過液中の薬物の濃度について検討を行った結果、LZD と VCM は PMMA 膜および PS 膜いずれの膜においても高い薬物濃度であったのに対し、TP および TZD はほとんど濾過されず、その透析率は 5% 未満であった (Fig. 13)。

さらに TP、TZD、LZD および VCM の透析クリアランス (CL_{CHDF}) を式(2)に従い、算出したところ、それぞれ PMMA 膜で 0.12 ± 0.05 L/hr、 0.10 ± 0.03 L/hr、 1.41 ± 0.29 L/hr、および 1.72 ± 0.03 L/hr、PS 膜では 0.11 ± 0.04 L/hr、 0.17 ± 0.03 L/hr、 1.48 ± 0.06 L/hr、および 1.71 ± 0.13 L/hr であった (Table 2)。これらの結果から、TP および TZD は、CHDF により除去されないことが明らかとなった³⁶⁾。

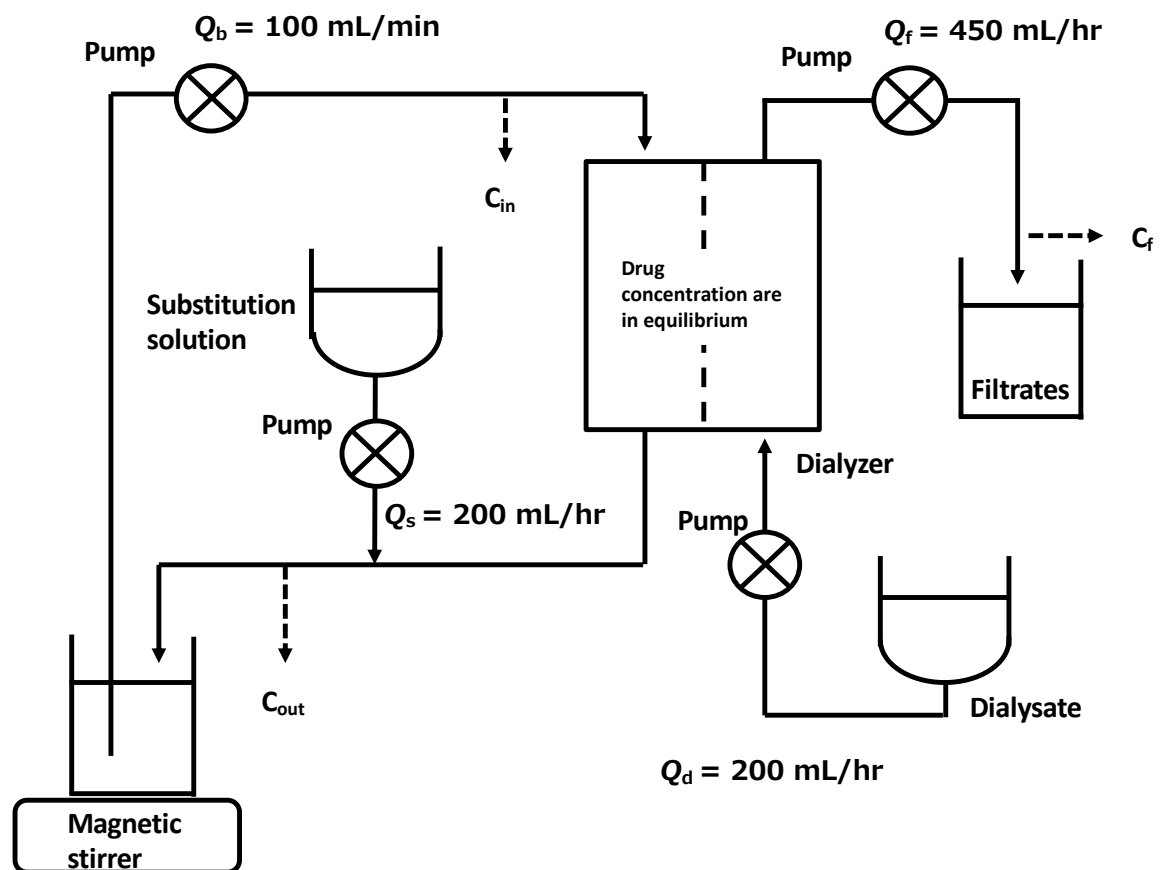


Fig. 11. *In vitro* CHDF model and sampling points. Pseudo-blood was placed in a flask, pumped to the dialyzer, and samples were collected at regular intervals from the inlet and outlet of the dialyzer and from the filtrate. Arrows indicated the flow of solutions, and dotted arrows indicated the sampling points.

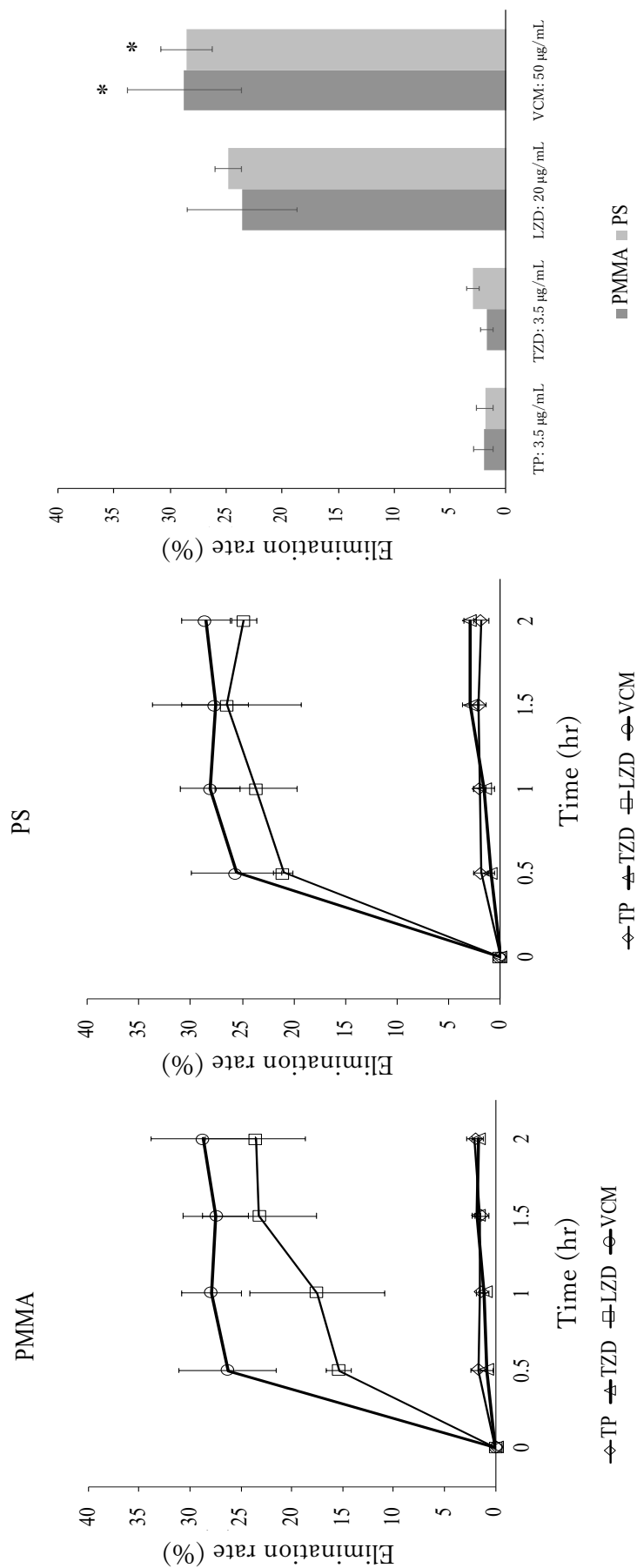


Fig. 12. Changes over time in elimination rates of TP, TZD, LZD, and VCM in vitro CHDF experiments. Drug concentrations were measured by HPLC in samples taken from the inlet and outlet of the dialyzer. Samples were collected over time at 0, 0.5, 1, and 2 hr. The elimination rate was calculated from the results obtained. a): Elimination rate of each drug. The vertical axis is elimination rate, and the horizontal axis is time. b): Elimination rate of each drug after 2 hr. Data are expressed as the mean \pm SD ($n = 4$). * Significantly different from blank control (one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test, $P < 0.01$).

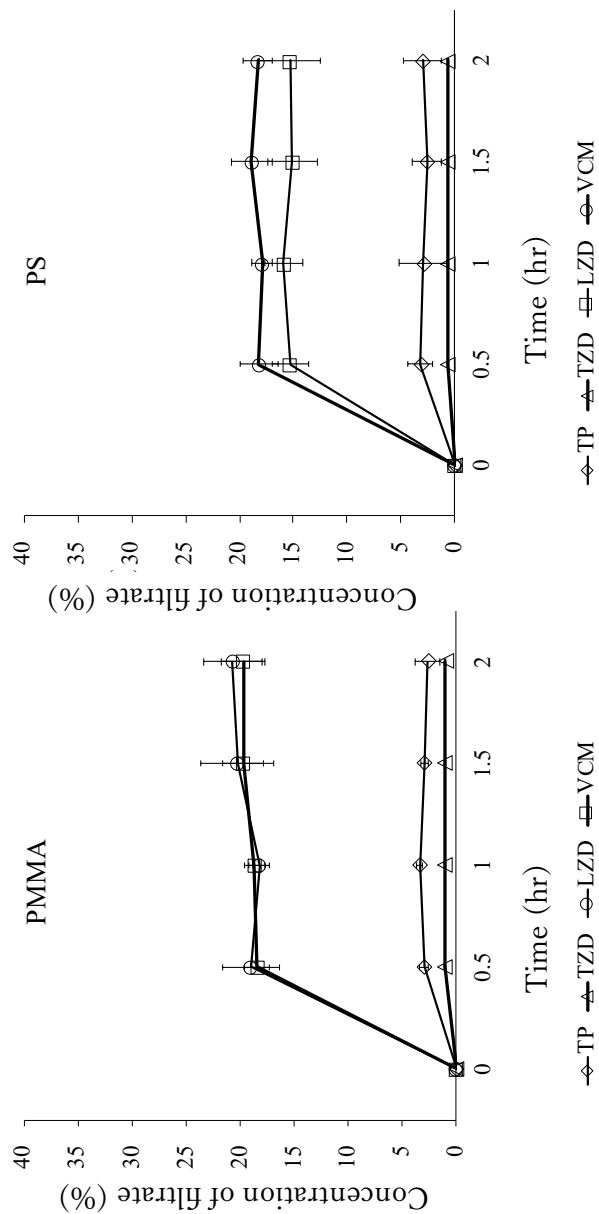


Fig. 13. Changes in filtrate concentrations of TP, TZD, LZD, and VCM in time-course in vitro CHDF experiments. Drug concentrations were measured by HPLC in samples taken from the filtrate. Data are expressed as the mean \pm SD ($n = 4$). The vertical axis is filtrate concentrations and the horizontal axis is time. Samples were taken over time at 0, 0.5, 1, and 2 hr. * Significantly different from blank control (one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test, $P < 0.01$).

Table 2 CL_{CHDF} of TP, TZD, LZD and VCM on PMMA and PS membranes.

Tested compounds	CL_{CHDF} (L/hr)	
	PMMA	PS
TP	0.12 ± 0.05	0.11 ± 0.04
TZD	0.10 ± 0.03	0.17 ± 0.03
LZD	1.41 ± 0.29	1.48 ± 0.06
VCM	1.72 ± 0.03	1.71 ± 0.13

Data are presented as mean \pm SD.

考察

敗血症など重症感染症の多くは、集中治療室で全身管理される。このような患者は、血清アルブミン (albumin; Alb) 濃度の低下が確認され³⁸⁾、タンパク結合率の高い薬物の見かけの分布容積やクリアランスが増加する可能性がある。したがって、薬物の作用や副作用に変動が生じる可能性がある。また、腎不全患者では通常の薬物の排泄が遅れ、体内に貯留しやすくなる。これにより、薬物の効果が増強され、副作用が増加する可能性がある。腎機能が低下した血液透析患者において、実際に薬剤を使用するには、投与量や投与タイミングを考慮した治療計画が必要である。このように、重症患者における投与量の最適化は必要な課題であるが、現在、CHDF における物質のクリアランスに関する情報は非常に限られており、医師向けのガイドラインは存在しないのが現状である。

一般的に HD に除去されにくい薬物の特徴として、①タンパク結合率 $\geq 90\%$ 、②分布容積 $\geq 2 \text{ L/kg}$ 、③タンパク結合率 $\geq 80\%$ かつ分布容積 $\geq 1 \text{ L/kg}$ のいずれかに該当する場合であることが報告されている³⁹⁾。TZD のタンパク結合率は約 80% であり、分布容積は 51 L である⁵⁾。体重が 50 kg とした場合、TZD は③の条件に当てはまることから、TZD は CHDF による拡散の影響は受けにくい薬剤であると推測される。

本研究は、主に CHDF で使用されている 2 種類の透析膜に対する TP および TZD の親和性を、他の抗 MRSA 薬 (LZD、VCM) との比較、そして *in vitro* での実験により CHDF による TZD の除去の可能性について検討を行った。

この実験で使用した PMMA 膜は、疎水性ポリマーから含水膜を作成した透析膜であり、低分子量物質の除去能力が高く、処理初期から $\beta 2$ -ミクログロブリンが強く吸着される^{40,41)}。PS 膜は、表面に溶質の透過性に影響を与える薄い活性層を持つ非対称構造で、高分子量物質から分子量約 1.2 万の低分子タンパク質である $\beta 2$ -ミクログロブリンまで高い溶質除去能力を持ち、Alb の漏れはない^{40,41)}。これまでの研究から、 $\beta 2$ -ミクログロブリン溶液を用いた *in vitro* 実験では、PMMA 膜および PS 膜の吸着現象は異なり、膜と溶質との間に特異性があることが分かっている⁴²⁾。

透析膜に対する薬剤のスクリーニングを行った結果、TZD、LZD および VCM の除去率はコントロールと比較し同程度であったが、TP の濃度減少率はコントロールに比べて有意に高い結果であった。そのため、SEM により透析膜の表面を確認したところ、PMMA 膜および PS 膜のいずれの膜においても中空糸の内部に TP の構造に由来すると思われる窒素原子が検出された。また、PMMA 膜においては中空糸の外側にも検出された。これらの結果から、TP は PMMA 膜および PS 膜に吸着されることが示唆された。

次に *in vitro* CHDF モデルを用いて、CHDF における各薬剤の影響について検討した。その結果、TP および TZD は LZD、VCM と比較し除去率はわずかであった。除去率が高かった LZD、VCM の濾過液の濃度を確認したところ、LZD、VCM は除去率と同様の濃度が検出された。本研究で得られた VCM の PMMA における CL_{CHDF} の値 (1.72 L/hr) は、Yamazaki らによる VCM の臨床研究で得られた値 (1.35 L/hr) と大きな乖離はなく、生体内の条件を反映しているものと考えられる⁴³⁾。なお、この VCM の CL_{CHDF} をもとに追加投与量を算出すると約 280 mg である。TZD も同様に算出すると 6 mg となり、CHDF による追加投与の必要はないと考えられる。TZD の CL_{CHDF} は、いずれも VCM の CL_{CHDF} の 1/10 であったことから臨床においても CHDF による薬剤除去の影響は受けにくいと思われる。

第 1 節の透析膜に対する薬剤のスクリーニングでは、透析膜切片への吸着により TP がコントロールと比較し除去率に有意な差は見られたが、*in vitro* CHDF モデルでは除去率が低かった。これらの結果の違いは、薬剤のスクリーニングでは、TP は透析膜の内側と外側の両方に接触していたが、*in vitro* CHDF 実験では、TP は膜の内面のみに接触していたためと推測される。SEM の結果は、これを支持するものであった。また、通常、人工透析において血液は透析膜内（中空糸）の内側を流れているが薬剤のスクリーニングでは、中空糸における灌流や濾過圧や中空糸への濾過圧を除外しているため、結果に相違が生じたと考えられる。膜による吸着現象は、血液と膜の接触から瞬時に始まるが、その詳細なメカニズムは未だ不明である。しかし、膜による特定の溶質の吸着には、静電結合、内膜と外膜の表面性状などが重要な因子であると考えられている¹¹⁾。本研究で用いた PMMA 膜および PS 膜はそれぞれ弱い負の電

荷を持つことが報告されている⁴⁴⁾。TP は、その化学構造におけるテトラゾールおよびリン酸エステルが負の電荷を持つと推定されることから静電結合では説明できない。PMMA 膜と PS 膜の内表面を比較した報告では、PMMA 膜は PS 膜よりも大きい孔が開いているとされている⁴⁵⁾。このことから、キャビティー効果のような物理的な膜間隙へのもぐり込みであると推測している。

TP は生体内で速やかに活性代謝物である TZD に変換されるため、生体内での挙動は TZD の結果に近いものと推察される。これらの結果より、TZD は CHDF における薬物動態の影響を受けにくい薬剤であることが示唆された。

小括

TP の血液透析への影響については、これまで血中濃度が透析により 10%減少したと報告されているが、TZD の血中濃度に対する CHDF の影響についての報告はなされていない。そこで、CHDF で主に使用されている 2 種類の透析膜（PMMA 膜および PS 膜）に対する TP および活性代謝物である TZD の透析膜への親和性を検討した。対照とする薬剤として LZD と VCM を用いた。その結果、TP は透析膜への吸着が認められたが、TZD、LZD および VCM の吸着は認められなかった。

In vitro CHDF モデルによる検討では、PMMA 膜および PS 膜のいずれにおいても経時的に濃度の減少が確認されたことから LZD と VCM は、CHDF により除去されることが示された。一方、TP および TZD は PMMA 膜および PS 膜のいずれを用いた CHDF においても濃度の減少は観察されず、CHDF により除去されないことが明らかとなった。

透析膜に対する吸着性、ならびに *in vitro* CHDF モデルを用いた検討結果から CHDF 実施患者において TZD は用量調節を考慮する必要がない薬剤であることが示唆された。

第3章 テジゾリドによる血小板減少症とその危険因子に関する検討

オキサゾリジノン系抗菌薬 LZD は、MRSA や VRE などの薬剤耐性グラム陽性菌の治療に広く使用されている。この系統の抗菌薬の作用機序は、50S リボソームサブユニットに結合して、70S 開始複合体の形成を阻害することにより、細菌のタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制する⁴⁶⁾。

LZD は、重要な副作用の一つとして、その骨髄抑制作用により血小板減少を引き起こすことが広く知られている⁴⁷⁾。LZD による血小板減少症の発症には、文献により異なるが、投与期間、患者の腎機能などが関与することが報告されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。近年、LZD に次ぐ2番目のオキサゾリジノン系抗菌薬として TZD が2018年5月に薬価収載された。TZD は、LZD と比較し低投与量であること、さらにミトコンドリア毒性が低く、血小板減少症の発症率は低いとされている⁵¹⁾。その一方で、アメリカ食品医薬品局 (food and drug administration; FDA) による FDA 有害事象報告システム (FDA adverse events reporting system; FDA FAERS) のデータでは、血小板減少症のリスクは LZD と TZD で同程度である可能性も示唆されている⁵²⁾。一方、本邦において TZD は、LZD に比べ血小板減少症の発症頻度は少ないといわれているものの、発症頻度や危険因子についての検討を行った報告例はない。本研究では、TZD 投与を受けた患者における血小板減少症の発症頻度および危険因子について、患者データを基に検討を行った。

なお、第3章では TZD による治療後の患者データを使用するため、投与されている薬剤は、医療用医薬品である TP であるが、本章における薬剤の表記は全て活性体である TZD とした。

方法

研究対象者と症例対照研究

2018 年 5 月から 2022 年 3 月までの期間、いわき市医療センター入院中に 3 日間以上にわたり TZD (200 mg 1 日 1 回 1 時間点滴静注) が投与された成人患者を対象にレトロスペクティブに検討した。本研究では血小板数 (platelet; PLT) が $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下を呈した患者、ならびに 30% 以上の急激な血小板数の減少が観察され薬剤投与が中止となった症例を血小板減少症と定義した⁵³⁾。現在、PLT の単位は $10^3/\mu\text{L}$ (共用基準範囲) であるが、本研究では従来表記 ($10^4/\mu\text{L}$) とした。患者の血液検査データは、電子カルテから収集した。これらの患者を「血小板減少群」と「非血小板減少群」に分けた。年齢、投与期間、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase; AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase; ALT)、血清 Alb、総タンパク質 (total protein)、Na、カリウム (potassium; K)、血清クレアチニン (creatinine; Cr) およびクレアチニンクリアランス (creatinine clearance; Ccr)、血中尿素窒素 (blood urea nitrogen; BUN)、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR)、C 反応性タンパク (C-reactive protein; CRP)、白血球数 (white blood cell; WBC) および赤血球数 (red blood cell; RBC) の等分散性を F 検定で求め、Student-t 検定で比較を行った。Ccr は Cockcroft-Gault の式より算出した。血小板減少の重症度は、米国国立がん研究所が開発した Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0) により評価した。

倫理的承認

本研究のプロトコルは、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に適合しており、いわき市医療センター倫理委員会の承認 (承認番号: R4-26)、ならびに医療創生大学倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 22-03)。

統計解析

データは平均値±SD で表した。2 群間の比較は、Student の t 検定を用いた (Student's t -test)。多変量解析は、ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析を行うにあたっては、統計ソフト State Mate V for the Win & Mac Hybrid (株式会社アトムズ、東京) を用いた。有意水準 5%未満 ($P < 0.05$) を統計学的に有意とした。

実験結果

第1節 テジゾリドによる血小板減少症の発症頻度

入院中に3日間以上にわたり TZD (200 mg 1 日 1 回 1 時間点滴静注) が投与された成人患者、合計 25 名 (男性 15 名、女性 10 名) を対象とし、血液データを元に TZD 投与による血小板減少症の発症頻度を検討した。患者の平均年齢は 70.6 ± 16.9 歳であった。TZD の平均投与期間は 11.8 ± 7.1 日であった。PLT は TZD 治療期間中に $31.5 \pm 14.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ から $23.6 \pm 13.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ に有意に減少した ($P = 0.048$) (Fig. 14)。

血小板減少症は、調査対象 25 名中 6 名 (24%) に観察された (Table 3)⁵⁴⁾。このうち、CTCAE v5.0 に基づくグレード 3 以上の血小板減少症は 2 名 (8%) に認められた (Table 4)。血小板減少を呈した全ての患者は、TZD による治療を中止後、最終的に回復した。血小板輸血を必要とした患者はいなかった。

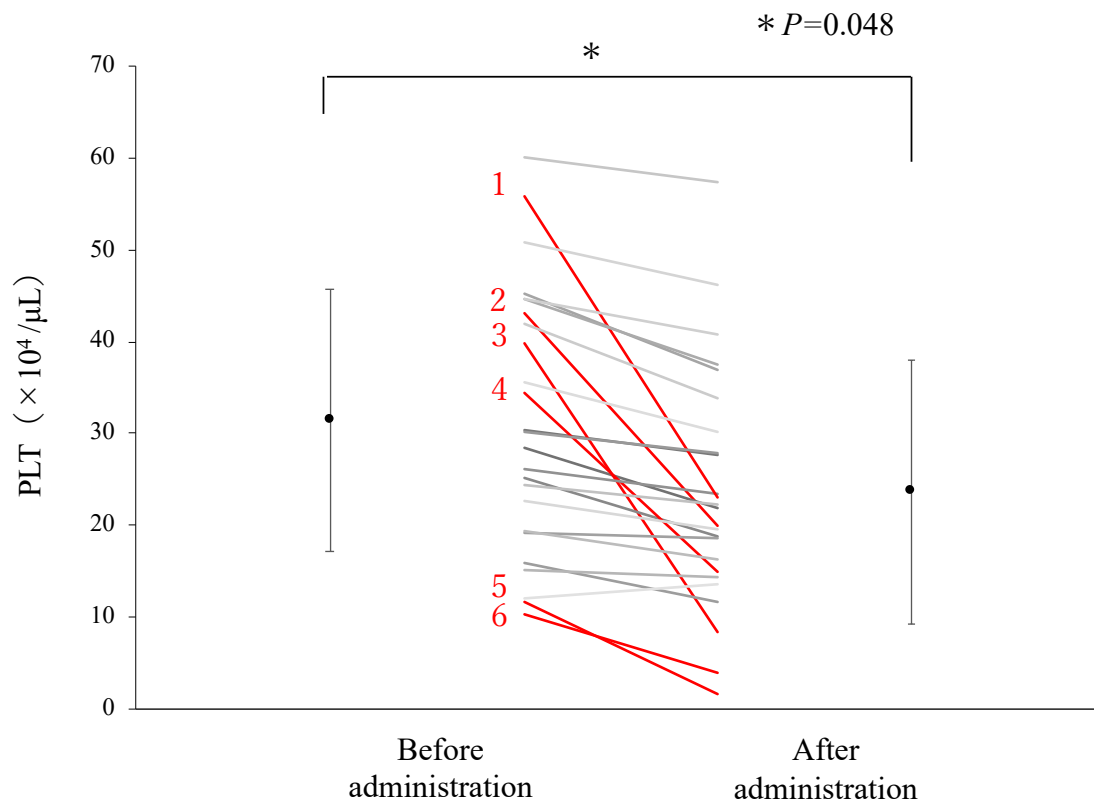


Fig. 14. Changes in PLT with TZD therapy

PLT were compared before and after TZD therapy. Columns of vertical bars represent mean \pm SD (n = 25). *PLT after TZD therapy was significantly different from before therapy (Student's *t*-test, $P = 0.048$). Before administration: Blood samples were collected immediately before dosing, on the day before, or on the day of dosing. After administration, blood samples were collected on the day of or the day after the end of TZD administration. Red lines indicate patients with thrombocytopenia (6 persons). PLT: Platelet; TZD: Tedizolid.

Table 3 Background physiological data of the patients with and without thrombocytopenia.

Variables	Patients with thrombocytopenia	Patients without thrombocytopenia	<i>P</i> value
Number of patients	6	19	
Gender (Male)	2	13	
Age	69.5 ± 17.9	70.2 ± 16.2	0.936
Duration of TZD treatment (days)	8.8 ± 5.2	12.7 ± 7.4	0.265
Laboratory data at the start of treatment			
AST (IU/L)	155.7 ± 207.0	28.8 ± 15.9	0.018*
ALT (IU/L)	102.5 ± 169.1	22.3 ± 23.2	0.066
Alb (g/dL)	2.0 ± 0.2	3.2 ± 1.0	0.008**
Total protein (g/dL)	5.8 ± 0.3	6.6 ± 0.9	0.049*
Na (mmol/L)	143.3 ± 8.4	136.3 ± 7.6	0.076
K (mmol/L)	3.8 ± 1.0	4.2 ± 0.5	0.248
Cr (mg/dL)	2.82 ± 1.58	1.74 ± 2.61	0.363
BUN (mg/dL)	67.7 ± 47.9	29.6 ± 19.7	0.013*
eGFR (mL/min/1.73m ²)	24.0 ± 15.9	68.4 ± 38.6	0.015*
Ccr (mL/min)	24.1 ± 12.9	67.6 ± 47.9	0.046*
CRP (mg/dL)	8.9 ± 6.5	12.75 ± 9.56	0.390
WBC (× 10 ² /μL)	72.7 ± 26.1	110.05 ± 52.50	0.117
RBC (× 10 ⁴ /μL)	319.2 ± 52.7	325.7 ± 58.6	0.816
PLT (× 10 ⁴ /μL)	32.5 ± 16.5	31.1 ± 13.0	0.840

P* < 0.05; *P* < 0.01

Data are presented as mean ± SD. Statistical analyses were performed using the Student's *t*-test.

Table 4 The severity of the thrombocytopenia of the patients.

Grade	0	1	2	3	4
Number of patients	4	0	0	1	1

The severity of thrombocytopenia was evaluated using the minimum PLT according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 developed by the National Cancer Institute. The PLT ranges of each grade of thrombocytopenia were as follows: grade 0 ($10 > \times 10^4/\mu\text{L}$), grade 1 ($10-7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$), grade 2 ($7.4-5 \times 10^4/\mu\text{L}$), grade 3 ($4.9-2.5 \times 10^4/\mu\text{L}$), and grade 4 ($< 2.5 \times 10^4/\mu\text{L}$).

PLT: Platelet.

第2節 テジゾリドによる血小板減少症の危険因子

TZD 投与前の血液検査データを「血小板減少群」と「非血小板減少群」で比較したところ、年齢、治療期間、ALT、Na、K、Cr、CRP、WBC 数、RBC 数および PLT 数には有意差は認められなかったが、AST ($P=0.018$)、Alb ($P=0.008$)、総タンパク質 ($P=0.049$)、BUN ($P=0.013$)、eGFR ($P=0.018$)、および Ccr ($P=0.046$) には有意差 ($P<0.01$) が認められた (Table 3)。

血小板減少を認めた 6 名のうち、CTCAE v5.0 による分類でグレード 3 以上は 2 名であり (Table 4)、TZD 投与前の PLT は、それぞれ $10.4 \times 10^4 /\mu\text{L}$ および $11.6 \times 10^4 /\mu\text{L}$ であった。炎症のマーカーである CRP および WBC 数には、有意差がなかった。投与期間については、両群間に有意差はなかったが、「血小板減少症群」は「非血小板減少症群」に比べ TZD の投与期間が短い傾向が観察された (8.8 ± 5.2 日 vs. 12.7 ± 7.4 日)。

TZD の血小板減少症の発症に関連する因子を明らかにするため、血小板減少を目的変数としたロジスティック回帰分析による単変量解析を行った。その結果、Alb ($P=0.012$)、AST ($P=0.038$)、BUN ($P=0.002$)、eGFR ($P=0.012$)、および WBC counts ($P=0.039$) の 5 つのパラメータにおいて有意差が認められた (Table 5)。5 つのパラメーターのオッズ比は Alb : 0.138 (95%信頼区間 [CI], 0.03-0.68)、AST : 1.03 (95%CI, 1.00-1.07)、BUN : 1.03 (95% CI, 1.01-1.06)、eGFR : 0.95 (95% CI, 0.91-0.99)、WBC : 0.98 (95% CI, 0.96-1.00) であった。これら 5 つのパラメータのうち、LZD の血小板減少のリスク因子として報告されており、腎機能の指標である eGFR および肝機能の指標である AST、Alb の 3 つを対象に多変量解析を実施した。各変数の閾値は、それぞれの基準値をもとに設定した。すなわち、eGFR の閾値は、慢性腎臓病で腎機能が著しく低下している指標である $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ とした。AST の閾値は、現在の共用基準範囲では、 30 U/L が上限とされているが、本研究では従来の基準範囲を基に 40 U/L とした。Alb の閾値は、血液製剤使用指針の慢性低タンパク血症のトリガー値である 2.5 g/dL とした。多変量解析の結果、Alb $< 2.5 \text{ g/dL}$ において有意差が確認され ($P=0.044$)、Alb のオッズ比は 7.39 (95%CI,

0.36-147.80) であり、Alb 値 < 2.5 g/dL の患者は、Alb 値が正常値の患者と比較し、血小板減少症のリスクが 7.39 倍高いことが確認された。(Table 6) ⁵⁴⁾。

Table 5 Univariate analysis with and without thrombocytopenia as objective variables.

Variables	OR	95% CI	<i>P</i> value
Age	0.99	0.94-1.05	0.936
Duration of TZD treatment (days)	0.90	0.77-1.05	0.208
Laboratory data at the start of treatment			
AST (IU/L)	1.03	1.00-1.07	0.038*
ALT (IU/L)	1.01	0.99-1.03	0.152
Cr (mg/dL)	1.17	0.83-1.66	0.375
Alb (g/dL)	0.14	0.03-0.65	0.012*
Total protein (g/dL)	0.49	0.18-1.31	0.059
Na (mmol/L)	1.17	1.03-1.33	0.060
K (mmol/L)	1.05	0.31-3.53	0.926
BUN (mg/dL)	1.03	1.01-1.06	0.002**
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.95	0.91-0.99	0.010*
Ccr (mL/min)	0.96	0.92-0.99	0.056
Ccr (< 50 mL/min)	4.88	0.68-34.96	0.114
CRP (mg/dL)	0.95	0.86-1.05	0.309
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	0.98	0.96-1.00	0.039*
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	0.99	0.98-1.00	0.349

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ Univariate analysis was performed using logistic regression analysis. CI; confidence interval.

Table 6 Multivariate analysis with and without thrombocytopenia as objective variables.

Variables	OR	95% CI	<i>P</i> value
AST (> 40 IU/L)	0.88	0.08-9.47	0.191
Alb (< 2.5 g/dL)	7.39	0.36-147.80	0.044*
eGFR (< 30 mL/min/1.73m ²)	6.98	0.76-64.12	0.086

**P* < 0.05. The variables selected by univariate analysis were subjected to multivariate analysis using logistic regression analysis.

考察

TZD は LZD よりも血小板減少症の発症率が低いとされていたが、Lee と Caffrey は FDA FAERS のデータを用いて、TZD 投与による血小板減少症のオッズ比が 34.0 (95%CI, 4.67-247.30)、LZD 投与による血小板減少症のオッズ比が 37.9 (95%CI, 20.78-69.17) と両薬剤で同程度の血小板減少症のリスクを有する可能性を示唆している⁵²⁾。今回の研究でも、TZD 治療を受けた 25 名中 6 名 (24%) で血小板減少症が観察された。また、これらの血小板減少症が観察された全例 (6 名) において、TZD の投与終了後 14 日以内に PLT 数が正常値 ($> 10 \times 10^4/\mu\text{L}$) まで回復していることを確認した。

本研究の結果から TZD 投与による重大な副作用である血小板減少症は、発症頻度が 24% と高いことが明らかとなった。血小板減少症が観察された 6 名のうち、CTCAE v5.0 に基づくグレード 3 以上の血小板減少症は 2 名 (8%) に認められた。この 2 名においても、患者に対する血小板輸血等の記録は存在しなかった。経口摂取不良による低栄養により血小板減少症が生じる例があることは報告されており⁵⁵⁾、本研究での TZD 投与患者においても、経口摂取不良の患者は存在していると思われる。しかしながら、TZD 投与中止後、患者の PLT 数が正常まで回復したことから本研究での血小板減少症は TZD に起因するものと考えられる。

本研究は、低アルブミン血症 ($< 2.5 \text{ g/dL}$) が TZD 誘発性血小板減少の危険因子であることを示唆した最初の研究報告である。TZD は Alb と強く結合することが知られており、その結合率は約 85~90% である⁵⁶⁻⁵⁹⁾。そのため Alb 濃度が低下すると、TZD と Alb との結合が飽和し、遊離型 TZD の割合が増加すると推測される。これが TZD 誘発性血小板減少症の一因であると考えられる。しかしながら、本研究では TZD 投与患者の血液検査データを基にレトロスペクティブに研究を行ったため、血中濃度の測定は行っていない。今後、血中濃度の測定により、血小板減少症との関連を明らかにしていく必要があると考えられる。

低アルブミン血症における TZD による血小板減少症の発症機序は不明である。しかし、ヒト単球細胞株 U937 をオキサゾリジノン系抗菌薬である LZD で処理するこ

とにより、ミトコンドリアの機能障害を介してアポトーシス様細胞死の誘導が観察された報告があることから⁶⁰⁾、TZD も同様の機序で細胞のアポトーシスの誘導が一因であることが考えられる。

腎機能低下は LZD による血小板減少症のリスクを高めることが報告されている^{61,62)}。本研究では、TZD による「血小板減少群」において、腎機能の指標である eGFR および Ccr の検査値が「非血小板減少群」に比べ有意に低下していることが確認された。慢性腎臓病においてで高度腎機能低下の指標である eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満を基準に多変量解析を実施した。LZD では Ccr が危険因子とされており、血中濃度の上昇も報告されている³⁷⁾。しかし、本研究では eGFR は多変量解析において有意差が認められず、Ccr に関しても有意差が認められなかった。TZD は肝臓で硫酸抱合体に代謝され胆汁中に排泄され、投与量の約 80% が糞便中に排泄されることから⁶⁰⁾、腎機能低下は TZD による血小板減少に関与しないと考えられ、これは TZD の薬物動態は重度の腎障害を有する被験者とコントロール患者で同様であるとした過去の報告と一致している⁶⁴⁾。

今回の研究では、多変量解析において有意差は認められなかったものの血小板産生の生理的調節因子であるトロンボポエチンは、主に肝実質細胞で産生される^{65,66)}。また、今回、低アルブミン血症が TZD の危険因子であることを明らかにしたが、血清 Alb も肝実質細胞で合成される⁶⁷⁾。これらのことから、TZD による血小板減少には肝機能低下が関連している可能性が示唆された。肝障害と TZD による血小板減少の関係を明らかにするためには、今後、症例数を増やすなどさらなる研究が必要である。

小括

近年、TZD 投与に伴う有害事象として血小板減少が確認されている。しかし、本邦では TZD 投与に伴う血小板減少の発症率は明らかではなかった。また、血小板減少症の発症の危険因子に関する報告はなされていない。そこで、TZD 投与に伴う血小板減少症の発症率および関連する危険因子を明らかとすることを目的として、TZD 投与患者での血小板減少症の発症率および関連する危険因子について検討した。

いわき市医療センターで静脈内注射用 TZD が投与された患者 25 名を登録し、血小板減少の発症状況をレトロスペクティブに研究した。その結果、TZD 投与により、6 名（24%）の患者において血小板減少の発症が確認され、従来、血小板減少の発症率は低いとされていたが、本研究は、血小板減少症が比較的発症頻度の高い副作用であること、また、低アルブミン血症が TZD 誘発性血小板減少の危険因子であることを明らかとした最初の研究報告である。そのため、TZD による治療は、定期的な PLT 値の確認および投与前の血清 Alb 値の注意が必要であると考えられる。

総括

本研究は、多剤耐性菌感染症治療薬の一つである抗 MRSA 薬の TZD について、臨床現場での問題点を第 1 ～ 3 章にて薬剤学的観点から検討を行ったものである。

第 1 章では、TZD の医療用医薬品である TP が添付文書による生理食塩水だけでなく 5%ブドウ糖注射液およびソリタ®T3 号輸液との希釈においても安定であり、同一ラインからの投与も可能であることを明らかにした。TZD は、腎機能の影響を受けない薬剤であるが、実際の臨床現場において腎機能の低下した患者は、Na 制限が必要な場合が多い。5%ブドウ糖注射液での希釈および同一ラインからの投与が可能である結果が得られたことから、Na の負荷がかけられない患者における MRSA 感染症の治療の選択肢を増やすことができたと考えられる。また、ソリタ®-T3 号輸液での希釈および同一ラインからの投与が可能である結果により、臨床現場において周術期における MRSA 感染症の治療に新たな選択肢を増やすことができたと考えられる。

第 2 章では、TZD の PMMA 膜および PS 膜に対する吸着は低く、CHDF 時でも用量の調節なく投与可能であることを明らかにした。CHDF 時の薬剤の投与量に関する情報は少ない。特に TZD は情報が少ない薬であり、実際の臨床現場において医師および看護師から急性腎不全の患者に対し TZD を使用する際、薬物動態（血中濃度）をもとにした投与のタイミングに関する問い合わせが多く寄せられる。本研究の結果は、CHDF における医療現場の実情に即した非常に価値のある情報であると考えられる。

第 3 章では、TZD における血小板減少の危険因子として低アルブミン血症を確認した。これまで TZD は、LZD と比べ、血小板減少症は少ないとされてきた。しかし、本研究の結果から TZD の投与によっても血小板が減少がすること並びに血小板減少症のリスクが高いことが明らかとなった。臨床現場では、副作用が少ないという情報により、薬剤が漠然と投与され血液検査が行われない場面が多々ある。今後 TZD による治療を行う際には、LZD と同様に定期的な PLT 値の確認、ならびに投与前の血清 Alb 値の確認が必要であると考えられる。

以上、本研究では、TP の希釈液として 5%ブドウ糖注射液およびソリタ®-T3 号輸液が有用であることを明らかにした。次に *in vitro* CHDF モデルによる実験では、TZD が PMMA 膜および PS 膜にほとんど吸着することなく、薬物動態の影響を受けないため、投与量の調節が不要であることを明らかにした。さらに、TZD による治療においても血小板減少症の発症率は、インタビューフォームなどで報告されているこれまでの発症率より高く、その危険因子は低アルブミン血症であることを明らかとした。これらの本研究の結果は、臨床現場において TZD を使用する際に有用な情報になりうる。また、日本を含む世界中で耐性菌が問題となる現状において、抗菌薬に対する正しい知識、抗菌薬の適正使用を推進する研究は、抗菌薬の濫用や耐性菌の蔓延を防ぐことにつながる価値あるものである。

謝辞

本論文を作成するにあたり、終始多大なる御指導、御鞭撻を賜りました医療創生大学 松本司 教授、ならびに終始有益な助言を戴きました吉川真一 教授、佐藤陽 准教授、試薬を供与していただいた角田大 教授、化合物の安定性に対しご助言いただいた鈴木克彦 教授、湘南医療大学 中楯奨 講師、英文校正にご助言いただきました医療創生大学 Timothy Cook 教授、SEM の操作にご協力をいただきました医療創生大学 信田重成 氏、透析装置の操作をご指導いただきました医療法人養生会かしま病院 医療技術部 ME 科 根本浩 氏、根本純子 氏に心より感謝申し上げます。

また、ご校閲を賜りました医療創生大学 住谷賢治 教授、梅村一之 教授、出崎克也 教授、福地祐司 教授ならびに公益財団法人ときわ会相談役・東北薬科大学名誉教授 竹下光弘 先生に謹んで御礼申し上げます。

さらに、日々ご協力いただき本研究の機会を与えてくださいましたいわき市医療センター薬局 草野元 氏、鈴木ゆきえ 氏、小森亮子 氏、花房喜子 氏をはじめとするスタッフの皆様心から感謝申し上げます。

最後に、これまで研究活動を陰で支え、温かく見守り支援してくれた妻 枝里子、長男 怜志、次男 京吾、そして両親に深く感謝いたします。

本研究の内容の一部は、以下の学術雑誌および国際会議にて公表した。

・学術雑誌

1. Yoshikawa S, Yoshikawa S, Sato A, Kusano G, Matsumoto T: Suitability of 5% glucose solution and Solita®-T No. 3 for infusion of tedizolid phosphate, Journal of Drug Interaction Research 45, 129-133, 2021.
2. Yoshikawa S, Komori R, Suzuki Y, Hanabusa Y, Kusano G, Sato A, Yoshikawa S, Matsumoto T: Hypoalbuminemia, a significant risk factor for thrombocytopenia associated with tedizolid therapy, Journal of Drug Interaction Research 47, 73-79, 2023.
3. Yoshikawa S, Yoshikawa S, Sato A, Matsumoto T: Poor removal of tedizolid during continuous hemodiafiltration: experiments using an in vitro continuous hemodiafiltration model, Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 9: 37, <https://doi.org/10.1186/s40780-023-00307-9>, 2023.

・国際会議

1. Yoshikawa S, Yoshikawa S, Sato A, Matsumoto T: Decrease of tedizolid concentration during continuous hemodiafiltration is negligible, 2023 International Joint Meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study Xenobiotic, 2023, Shizuoka.

引用文献

- 1) Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill, December 2014.
- 2) 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版, 厚生労働省健康・生活衛生局, 感染症対策部, 感染症対策課 (令和5年11月17日)
- 3) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020 (平成28年4月5日)
- 4) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2023-2027 (令和5年4月7日)
- 5) シベクトロ[®]点滴静注用 200mg, 医薬品インタビューフォーム, MSD 株式会社.
- 6) Flanagan S, Fang E, Muñoz K A, Minassian S L, Prokocimer P G: Single-and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid, *Pharmacotherapy*, 34: 891-900, 2014.
- 7) Mikamo H, Takesue Y, Iwamoto Y, Tanigawa T, Kato M, Tanimura Y, Kohno S: Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan - Results of a randomised, multicentre phase 3 study, *J. Infect. Chemother.*, 24, 434-42, 2018.
- 8) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study, *JAMA.*, 294, 813-818, 2005.
- 9) Joy MS, Matzke GR, Armstrong DK, Marx MA, Zarowitz BJ: A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients, *Ann. Pharmacother.*, 32, 362-375, 1998.
- 10) Suzuki F, Hanada K, Motiki M, Ogata H: Study of factors affecting drug extraction during continuous hemofiltration and hemodiafiltration, and the contribution of extraction to systemic clearance, *YAKUGAKU ZASSHI*, 132, 517-523, 2012.

- 11) Shiraishi Y, Okajima M, Sai Y, Miyamoto K, Inaba H: Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by in vitro haemodiafiltration models for teicoplanin, *Anaesth. Intensive Care*, 40(3), 442-449, 2012.
- 12) Rivera AM, Boucher HW: Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant enterococci, *Mayo Clin. Proc.*, 86(12), 1230-1243, 2011.
- 13) Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006, *Clin. Infect. Dis.*, 46(5), 668-674, 2008.
- 14) Ministry of Health, Labour and Welfare: Public information on all inpatient departments of nosocomial infection control surveillance in Japan, 2019.
- 15) Tanihara S, Suzuki S: Estimation of the incidence of MRSA patients: evaluation of a surveillance system using health insurance claim data, *Epidemiol. Infect.*, 144(11), 2260-2267, 2016.
- 16) Ghazi I, Hamada Y, Nicolau DP: Physical compatibility of tedizolid phosphate with selected i.v. drug during simulated Y-site administration, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 73(21), 1769-1776, 2016.
- 17) 第十八改正日本薬局方、製剤総則【3】、製剤各条、15（令和3年6月7日厚生労働省告示第220号）
- 18) Santini DA, Sutherland CA, Nicolau DP: Development of a high performance liquid chromatography method for the determination of tedizolid in human plasma, human serum, saline and mouse plasma, *J. Chromatogr. Sep. Tech.*, 6, 4, 2015.
- 19) Dorn C, Schießler S, Wulkersdorfer B, Hitzenbichler F, Kees MG, Zeitlinger M.: Determination of free clindamycin, flucloxacillin or tedizolid in plasma: Pay attention to physiological conditions when using ultrafiltration, *Biomed. Chromatogr.*, 34(6), e4820, 2020.

- 20) Anerao A, Dighe V, John S, Pradhan N: Enantioseparation of tedizolid phosphate by RP-HPLC, using-cyclodextrin as a chiral mobile phase additive, J. Appl. Pharm. Sci., 7(10), 030-036, 2017.
- 21) Lei Y, Jin B, Ma C, Zhang T, Li T: Identification of forced degradation products of tedizolid phosphate by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, J. Pharm. Biomed. Anal., 139, 221-231, 2017
- 22) Yoshikawa S, Yoshikawa S, Sato A, Kusano G, Matsumoto T: Suitability of 5% glucose solution and Solita[®]-T No. 3 for infusion of tedizolid phosphate, Journal of Drug Interaction Research 45, 129-133, 2021.
- 23) Kennedy G, Osborn J, Flanagan S, Alsayed N, Bertolami S: Stability of crushed tedizolid phosphate tablets for nasogastric tube administration, Drugs. R. D., 15, 329-333, 2015.
- 24) Akase T, Nakamura H: Chapter 2: Introduction to the coordination change theory, Evidence-based understanding of compounding changes in injectable drugs and infusions, Yodosha, Tokyo, pp.35(single page), 2009.
- 25) Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy, Clin. Pharmacokinet. 46, 997-1038, 2007.
- 26) Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn RC, Lipman J: Principles of antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy, Crit. Care. Med., 37, 2268-2282, 2009.
- 27) Oda K, Jono H, Kamohara H, Nishi K, Tanoue N, Saito H: Development of vancomycin dose individualization strategy by bayesian prediction in patients receiving continuous renal replacement therapy, Pharm. Res., 37, 108, 2020.
- 28) Kroh UF, Dinges GK, Lukasewitz P, Steinhausser WU, Holl TJ, Lennartz H: Elimination of drugs by the new polyamide hemofilter FH77H during various in vitro conditions. Blood. Purif., 16, 49-56, 1998.

- 29) Tian Q, Gomersall CD, Ip M, Tan PE, Joynt GM, Choi GY: Adsorption of amikacin, a significant mechanism of elimination by hemofiltration., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 52, 1009-1013, 2008.
- 30) Tian Q, Gomersall CD, Wong A, Leung P, Choi G, Joynt GM: Effect of drug concentration on adsorption of levofloxacin by polyacrylonitrile haemofilters, *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 28, 147-150, 2006.
- 31) Tsuji Y, Numajiri M, Ogami C, Kurosaki F, Miyamoto A, Aoyama T, Kawasuji H, Nagaoka K, Matsumoto Y, To H, Yamamoto Y: Development of a simple method for measuring tedizolid concentration in human serum using HPLC with a fluorescent detector, *Medicine*, 100(49), e28127, 2021.
- 32) Taylor R, Sunderland B, Luna G, Czarniak P: Evaluation of the stability of linezolid in aqueous solution and commonly used intravenous fluids, *Drug Design Development and therapy*, 11, 2087-2097, 2017.
- 33) Kitahashi T, Ohba Y: Determination of vancomycin in blood by direct serum infusion high-performance liquid chromatography, *Clinical Chemistry*, 25, 104-108, 1996.
- 34) Usman M, Hempel G: Development and validation of an HPLC method for the determination of vancomycin in human plasma and its comparison with an immunoassay (PETINIA), *Springerplus.*, 5:124, 2016.
- 35) Lima TM, Seba KS, Carlos J, Goncalves S, Cardoso FLL, Estrela RCE: A rapid and simple HPLC method for therapeutic monitoring of vancomycin, *J.Chromatographic Science*, 56, 115-121, 2018.
- 36) Yoshikawa S, Yoshikawa S, Sato A, Matsumoto T: Poor removal of tedizolid during continuous hemodiafiltration: experiments using an in vitro continuous hemodiafiltration model, *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 9: 37, <https://doi.org/10.1186/s40780-023-00307-9>, 2023.

- 37) Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, Hopkins NK, Jungbluth GL: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 49(9), 2775-2780, 2003.
- 38) Cochrane injuries group albumin reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials, *BMJ*, 317(7153), 235-240, 1998.
- 39) 浦田元樹, 村上鞠奈, 平田純生: 血液透析による薬物除去率の展望, *日本腎臓病薬物療法学会誌*, 11, 3-12, 2022.
- 40) Shimizu T, Karube I, Yoshikawa M, Tamiya E: Medical membrane materials biofunctional similarity membranes, *Kyoritsu publishing Co.*, Tokyo, pp260-342, 1994.
- 41) Kawasaki T: Dialyzer. Blood purification equipment 1994, June issue of clinical dialysis, *Japan medical center*, Tokyo, pp.1001-1029, 1994.
- 42) Kawata I, Suhara G, Sueoka A: Characteristics of adsorption of β 2-microglobulin according to various materials of membranes., *Kidney and dialysis*, 59-63, 1988.
- 43) Yamazaki S, Tatebe M, Fujiyoshi M, Hattori N, Suzuki T, Takatsuka H, Uchida M, Suzuki T, Ishii I: Population pharmacokinetics of vancomycin under continuous renal replacement therapy using a polymethylmethacrylate hemofilter., *Ther. Drug Monit.*, 42, 452-459, 2020.
- 44) Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantaed G: Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH, *Kidney int.*, 55, 1097-1103, 1999.
- 45) 竹澤真吾, 荒川昌洋, 福田誠: High performance dialyzer. 2008, 東京医学社, 東京, pp.27-28, 2008.
- 46) Leach KL, Swaney SM, Colca JR, McDonald WG, Blinn JR, Thomasco LM, Gadwood RC, Shinabarger D, Xiong L, Mankin AS: The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria, *Mol. Cell.*, 26, 393-402, 2007.

- 47) Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ: Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 46, 2723-6, 2002.
- 48) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ: Thrombocytopenia associated with linezolid therapy, *Clin. Infect. Dis.*, 34, 695-8, 2002.
- 49) Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, Ma L: Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 73, 195-206, 2012.
- 50) Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, Ohnishi M: Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult japanese patients, *Int. J. Clin. Pharm.*, 36, 795-799, 2014.
- 51) MRSA Infection Treatment Guidelines Development Committee: on the characteristics of each drug: f. Characteristics of TZD, *Treatment Guidelines for MRSA Infection Revised Edition 2019*, The Japanese Society for Chemotherapy/Japanese Society for Infectious Diseases, Tokyo, 141-3, 2019.
- 52) Lee EY, Caffrey AR: Thrombocytopenia with TZD and Linezolid, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 62, e01453-17, 2018.
- 53) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, Ishihara M, Ikeuchi H, Uchino M: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy, *J. Infect. Chemother.*, 17, 382-7, 2011.
- 54) Yoshikawa S, Komori R, Suzuki Y, Hanabusa Y, Kusano G, Sato A, Yoshikawa S, Matsumoto T: Hypoalbuminemia, a significant risk factor for thrombocytopenia associated with tedizolid therapy, *Journal of Drug Interaction Research* 47, 73-79, 2023.
- 55) Filippo ED, Marra M, Alfinito F, Guglielmo MLD, Majorano P, Cerciello G, Caprio CD, Contaldo F, Pasanisi F: Hematological complications in anorexia nervosa, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 70, 1305-1308, 2016.

- 56) Lepak AJ, Marchillo K, Pichereau S, Craig WA, Andes DR: Comparative pharmacodynamics of the new oxazolidinone TZD phosphate and linezolid in a neutropenic murine *Staphylococcus aureus* pneumonia model, *Agents Chemother.*, 56, 5916-22, 2012.
- 57) Sahre M, Sabarinath S, Grant M, Seubert C, Deanda C, Prokocimer P, Derendorf H: Skin and soft tissue concentrations of TZD (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers, *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 40, 51-4, 2012.
- 58) Housman ST, Pope JS, Russomanno J, Salerno E, Shore E, Kuti JL, Nicolau DP: Pulmonary disposition of TZD following administration of once-daily oral 200-milligram TZD phosphate in healthy adult volunteers, *Antimicrob Agents Chemother.*, 56, 2627-34, 2012.
- 59) Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J: The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients, *Clin. Pharmacokinet.*, 50, 99-110, 2011.
- 60) Fujii S, Muraoka S, Miyamoto A, Sakurai K: Linezolid-induced apoptosis through mitochondrial damage and role of superoxide dismutase-1 in human monocytic cell line U937, *YAKUGAKU ZASSHI*, 138, 73-81, 2018.
- 61) Shi C, Xia J, Ye J, Xie Y, Jin W, Zhang W, Wang L, Ding X, Lin N, Wang L: Effect of renal function on the risk of thrombocytopaenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis, *Br J Clin Pharmacol.*, 88, 464-75, 2022.
- 62) Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F: Reappraisal of Linezolid dosing in renal impairment to improve safety, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 63, e00605-19, 2019.
- 63) Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin HJ, Locke JB, Bartizal K, Prokocimer P: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug TZD phosphate, *Drug Metab. Dispos.*, 42, 1275-84, 2014.

- 64) Flanagan S, Minassian SL, Morris D, Ponnuraj R, Marbury TC, Alcorn HW, Fang E, Prokocimer P: Pharmacokinetics of TZD in subjects with renal or hepatic impairment, *Antimicrobial Agents Chemother.*, 58, 6471-6, 2014.
- 65) Nomura S, Ogami K, Kawamura K, Tsukamoto I, Kudo Y, Kanakura Y, Kitamura Y, Miyazaki H, Kato T: Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization, *Exp. Hematol.*, 25, 565-72, 1997.
- 66) Kaushansky K: Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production, *Blood.*, 86:419-31, 1995.
- 67) Shroyer KR, Nakane PK: Immunohistochemical localization of albumin and in situ hybridization of albumin mRNA, *Cell Biochem. Funct.*, 5, 195-210, 1987.