HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Piperacillin/tazobactamの副作用および相互作用に関する疫学研究
Author(s)	門村, 将太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第14670号
Issue Date	2021-09-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14670
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83420
Type	doctoral thesis
File Information	Shota_Kadomura.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

博士学位論文

Piperacillin/tazobactam の
副作用および相互作用に関する疫学研究

門村 将太

北海道大学大学院生命科学院

臨床薬学専攻

薬物動態解析学研究室

2021 年 9 月

目次

略語表

序論 1

第一章　Piperacillin/tazobactam 投与患者における急性腎障害 4

第一節　緒言 4

第二節　方法 6

第一項　対象患者 6

第二項　急性腎障害の発症率 7

第三項　急性腎障害の発症までの期間 7

第四項　急性腎障害の危険因子の検出 7

第五項　統計解析 8

第三節　結果 9

第一項　対象患者 9

第二項　急性腎障害の発症率 13

第三項　急性腎障害の発症までの期間 14

第四項　急性腎障害の危険因子の検出 15

第四節　考察 17

第五節　小括 21

第二章　Piperacillin/tazobactam と warfarin との相互作用 22

第一節　緒言 22

第二節　方法 23

第一項　対象患者 23

第二項　イベントの定義 24

第三項　統計解析 24

第三節　結果 25

第一項　対象患者 25

第二項　イベント発生 28
第三項　PIPC/TAZ 投与後に PT-INR の過延長を生じた症例の特徴 31
第四節　考察 33
第五節　小括 35
第三章　Piperacillin/tazobactam と大量 methotrexate との相互作用に関するデータベースを用いた薬剤疫学研究 36
第一節　緒言 36
第二節　方法 38
第一項　対象患者 38
第二項　調査項目 40
第三項　Methotrexate の排泄遅延の評価 42
第四項　統計解析 42
第三節　結果 43
第一項　対象患者 43
第二項　Methotrexate 排泄遅延の評価 49
第四節　考察 53
第五節　小括 56
総括 57
参考文献 59
論文目録 73
謝 辞 74

略語表

本論文においては以下の略語を用いた。

ACE-I	Angiotensin converting enzyme inhibitors
ACV	Acyclovir
AKI	Acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AMPC	Amoxicillin
AMPC/CVA	Amoxicillin/clavulanate
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARB	Angiotensin receptor blockers
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BUN	Blood urea nitrogen
CFPM	Cefepime
CKD	Chronic kidney disease
CPFX	Ciprofloxacin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
DKI	Drug kidney injury
DM	Diabetes mellitus
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EZR	Easy R
FAERS	FDA adverse event reporting system
FDA	Food and drug administration
FFP	Fresh frozen plasma
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
HD-MTX	High-dose methotrexate
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision

ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile range
JADER	Japanese adverse drug event report database
LV	Leucovorin
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
MTX	Methotrexate
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OAT	Organic anion transporter
PC	Platelet concentrate
PIPC	Piperacillin
PIPC/TAZ	Piperacillin/tazobactam
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency
PPI	Proton pump inhibitor
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio
RBC	Red blood cell concentrate
SCr	Serum creatinine
SOFA	Sequential organ failure assessment
ST	Sulfamethoxazole/trimethoprim
TAZ	Tazobactam
VACV	Valacyclovir
VCM	Vancomycin

序論

医薬品による副作用は、患者の健康を脅かし、入院期間の延長や医療費の増大を招く[1,2]。入院患者における副作用は、重篤なものが 6.7%、致死的なものが 0.3%の患者に発生したと報告されている[3]。そして、副作用の発生に関連する薬剤は、抗菌薬および抗血栓薬が多かったとの報告がある[4]。副作用はおよそ半数が予防可能と考えられており、入院に至る患者の割合はおよそ 1/4 を占めるとされている[5]。また、医薬品の相互作用は、併用薬が標的薬物の血中濃度を変動させる、あるいは薬理学的作用を増強させることにより、副作用のリスクを高める[6]。薬物相互作用は、薬物動態学的薬物間相互作用、薬力学的薬物間相互作用、薬物－疾患相互作用、薬物－食物相互作用など多岐に渡る[7]。このことより、医薬品の副作用リスクが患者の併存疾患や併用薬など様々な要因と複雑に関わり合っていると言える。薬物相互作用は、入院患者においておよそ 10 人に 1 人の割合で発生していると言われている[8]。そして、薬物相互作用もまた、入院期間の延長や医療費の増加を招く要因となることから[9]、薬剤師は医薬品が投与された患者の副作用や相互作用などのケアに責任を持って努めることが求められる[10]。薬剤師が薬学的ケアを実践することにより、医薬品の副作用を低減できることが報告されており[11]、本邦においても、病院薬剤師が薬学的問題点（DRP）に介入することによって、不適切投与、副作用、薬物相互作用などの回避につながり、医療コストを抑制できたことが明らかとなっている[12,13]。さらには、薬剤師がエビデンスが不十分な医薬品の副作用および相互作用について、実臨床におけるアウトカムに関する疫学研究を実施することは、医薬品の適正使用の推進につながり、さらには臨床薬学における新たなエビデンスの構築や研究の新たなシーズの発見にもなり得る。

抗菌薬は、感染症の治療や予防のために広く用いられ、医療において不可欠な医薬品である。また、抗菌薬は、併用薬との薬物間相互作用により、重篤な副作用を生じることもある[6]。抗菌薬に起因する副作用による外来患者の救急受診は、抗凝固薬に次いで多い[14]。また、入院患者における副作用の原因薬剤として、抗菌薬が全体のおよそ 20%を占めており、投与期間が長引くほど頻度が高くなると報告されている[15]。このことから、抗菌薬に関連した副作用および薬物間相互作用について疫学研究を行い、これらの危険因子を見出すことは、副作用リスクを把握するために重要である。

Piperacillin/tazobactam（PIPC/TAZ）は、ウレイドペニシリン系抗生物質である Piperacillin（PIPC）と、βラクタマーゼ阻害剤である tazobactam（TAZ）とが配合された抗菌薬であり、緑膿菌をはじめとする各種細菌に対して広域な抗菌スペクトラムを有している。また、PIPC/TAZ は、重症肺炎[16]、腹腔内感染症[17]、敗血症[18]、発熱性好中球減少症[19]などの様々な感染症における診療ガイドラインで推奨されており、その対象の多くは高齢者、悪性腫瘍の患者、免疫不全患者である。これらの患者は、感染症の再発率が高く、それに伴って抗菌薬の曝露回数が健常者と比較して多いことから、薬剤耐性菌の保有率が高い[20–24]。そのため、これらの患者は最も広い抗菌スペクトラムを有するカルバペネム系抗菌薬が使用される機会も多くなる[25–27]。しかしながら、カルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬の濫用は、ペニシリン系抗菌薬と比べて、耐性菌の増加[28]、副作用の増加、さらに入院期間延長や医療費の増大につながる[29,30]。PIPC/TAZ は、このようなカルバペネム系抗菌薬の濫用を抑制するためのキードラッグ、いわゆる sparing agent の１つに位置づけられている[31–34]。従って、PIPC/TAZ を有効かつ安全に使用することが、結果として抗菌薬適正使用につながると考えられる。

PIPC/TAZ は、本邦における広域抗菌薬の中で使用頻度が最も高い一方で、副作用の発生数もまた多かったことが報告されている[35]。PIPC/TAZ を適用される患者の多くが、高齢者や悪性腫瘍を有する患者、免疫不全患者などであることから、その併存疾患の治療のために併用薬がある場合も多いと考えられ、薬物間相互作用にも注意が必要である。PIPC/TAZ の副作用として、過敏症、好中球減少、急性腎障害などが知られている。PIPC/TAZ 投与患者における好中球減少は、累積投与量との関連性が指摘されている[36]。PIPC/TAZ の薬物間相互作用のひとつとして、vancomycin（VCM）との併用による腎障害のリスク増加が報告され[37,38]、PIPC/TAZ の添付文書改訂に至った。また、PIPC/TAZ は、warfarin との併用による抗凝固作用の増強について、添付文書に併用注意として記載されている。この他にも、PIPC/TAZ は methotrexate（MTX）との併用による MTX の排泄遅延があり、重篤な副作用を生じた症例が報告されている[39]。しかしながら、これらの知見は症例報告などに限られるものも多く、十分な検討がなされているとは言い難い。

近年、電子カルテの普及によって、後方視的なカルテ調査などを行う臨床研究は比較的実施しやすくなってきた。また、多施設共同研究には大きな労力を要するが、医薬品

医療機器総合機構（PMDA）が提供する医薬品副作用データベース（JADER）や米国医薬品食品局（FDA）が提供する医薬品副作用データベース（FAERS）などの自発的副作用報告、レセプトや DPC データといった医療情報データベースなどのいわゆるリアルワールドデータを利活用することにより、大規模な実臨床の薬剤疫学研究もまた実施可能となっている。

以上のことから、本研究では、PIPC/TAZ 投与によって生じる副作用として急性腎障害を、また PIPC/TAZ の薬物間相互作用として warfarin および MTX 投与患者に対する影響を、それぞれ実臨床のデータを用いて疫学的に解明することを目的とした。

本研究において、第一章では、PIPC/TAZ 投与患者の急性腎障害について第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬 cefepime（CFPM）を比較対照として調査を行った。第二章では、warfarin 服用患者において PIPC/TAZ の投与が抗凝固作用におよぼす影響を検討した。第三章では、PIPC/TAZ 投与が大量 MTX 療法患者において MTX 排泄遅延を生ずるのかについて検証した。本研究によって得られる知見は、PIPC/TAZ 投与患者において安全な薬物療法を行うための一助となり得る。

第一章　Piperacillin/tazobactam 投与患者における急性腎障害

第一節　緒言

急性腎障害（AKI）は、敗血症、心不全、外科手術、薬剤などの様々な原因によって生じる[40]。AKI は高齢化、慢性腎臓病（CKD）、糖尿病（DM）といった AKI のリスクが高い患者の増加に加えて、薬物療法や手術療法が適応されるようになったことでその頻度が急増してきている。また、AKI の発症は、患者の生命や腎の長期予後を著しく悪化させる[40]。これらのことから、AKI は早期診断と早期介入による予後改善を目指すために提唱された新たな疾患概念である。また、AKI は血清クレアチニン（SCr）の変化と尿量のみで診断される多様な病態を含む疾患概念であることから、早期の診断と薬剤性を含む原因の鑑別ならびに可逆性因子の除外が必要である。

薬剤性腎障害（DKI）は、「薬剤の投与により、新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合」と定義されている[41]。DKI の診断基準は、該当する薬剤の投与後に新たに発生した腎障害であること、該当薬剤の中止により腎障害の消失、進行の停止を認めることの両者を満たし、他の原因が否定できる場合とされる。DKI の治療の基本は、該当薬剤を可能な限り早期に同定し中止することである。DKI の原因薬剤は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗悪性腫瘍薬に次いで、抗菌薬が多い。抗菌薬による DKI は、アミノグリコシド系抗菌薬やグリコペプチド系抗菌薬である VCM では濃度依存的な中毒性腎障害が多い一方、PIPC/TAZ を含めたβラクタム系抗菌薬では過敏性腎障害によるものが多いと考えられている[41]。

PIPC/TAZ は、PMDA が公開している副作用報告症例において、「腎および尿路障害」の急性腎不全等が報告されている。近年、PIPC/TAZ と VCM を併用した患者における AKI の発生率が、VCM 単独[37]、あるいは cefepime（CFPM）と VCM の併用患者[38]よりも高いことが報告されている。しかしながら、PIPC/TAZ 単剤投与群と CFPM 投与群の AKI 発症率を比較したデータはない。また、高齢者における PIPC/TAZ による腎毒性発症率は 18.2%（4 名/22 名）であったと Karino らが報告しているが[42]、ゾシン®静注用の市販後調査における PIPC/TAZ 投与日本人患者における AKI 発症率は 0.4%（2 名/486 名）とされ、これらの報告における AKI 頻度には大きな乖離がみられる。したがって、実臨床における PIPC/TAZ 投与患者の AKI 発症率はさらに高い可能性があり、その検証

が必要と考えられる。

一方、CFPM は、抗緑膿菌活性を有する第 4 世代セファロスポリンであり、PIPC/TAZ と同様に院内感染の治療に汎用される。これらの抗菌薬は、いずれも β-ラクタム系抗菌薬であり、カテーテル関連血流感染症などの重症感染症では、メチシリン耐性グラム陽性菌を標的として VCM を併用して投与されることが多い。CFPM 投与患者における間質性腎炎の報告例は 1 例のみであることから [43]、CFPM 投与患者における AKI 発症リスクは非常に低いと考えられる。

本章では、PIPC/TAZ 投与患者における AKI の発生率と発症時期を明らかにするとともに、AKI の危険因子を見出すことを目的として、CFPM と比較調査を行うこととした。

第二節　方法

第一項　対象患者

独立行政法人地域医療機能推進機構 札幌北辰病院（2014 年 3 月 31 日までは札幌社会保険総合病院）において、PIPC/TAZ または CFPM を 2 日間以上投与された入院患者のうち、これらの対象薬の投与前後に血清クレアチニン値（SCr）、血中尿素窒素（BUN）が測定された患者を対象とした。また、除外対象は、18 歳未満の患者、維持透析を施行している患者、PIPC/TAZ または CFPM の投与期間中に死亡した患者、投与前より AKI を発症している患者、データが欠損している患者および VCM を併用している患者とした。

調査期間は、PIPC/TAZ について 2012 年 1 月～2016 年 7 月末まで、CFPM について 2009 年 1 月～2016 年 7 月末までとし、電子カルテにより対象薬が投与された患者を抽出した。電子カルテより、対象患者の年齢、性別、体重、入院期間、推定糸球体濾過速度（eGFR）[44]、合併症、併用薬、感染症、PIPC/TAZ および CFPM の投与量、投与期間、AKI 発症までの期間を調査した。なお、合併症は、高血圧、心不全、糖尿病、悪性腫瘍、前立腺肥大症、CKD（PIPC/TAZ または CFPM 投与前の SCr 値を用いて eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満と定義した）を選択した。また、併用薬は、NSAID の全身投与、アンジオテンシン II 変換酵素阻害剤（ACE-I）またはアンジオテンシン受容体拮抗剤（ARB）、利尿剤、カルシニューリン阻害剤の全身投与、カテコラミン（norepinephrine、dopamine）、アミノグリコシド系抗菌薬の静脈内投与、acyclovir（ACV）の全身投与、amphotericin の静脈内投与、cisplatin および造影剤（治療期間前 72 時間以内、または PIPC/TAZ もしくは CFPM の投与中）とした。

サンプルサイズは、既報より見積もった。PIPC/TAZ の間欠投与と持続投与における AKI の比較調査によれば、各群 100 例における AKI 発生率はそれぞれ 9%および 11%であったことが報告されている [45]。一方、CFPM の AKI は症例報告しかない [43]。それらの報告を基に、AKI の頻度をそれぞれ PIPC/TAZ 群で 10%、CFPM 群で 1%と仮定して、検出力（1－β）80%、有意水準 α 5%として、必要症例数を見積もると 194 例（各群 97 例）と算出された。

本検討は、独立行政法人地域医療機能推進機構 札幌北辰病院の倫理委員会において、事前承認を得た後に行った。

第二項　急性腎障害の発症率

本検討における主要評価項目は、SCr値に基づいたAcute Kidney Injury Network（AKIN）における診断基準の定義を満たすAKI [46]とした（Table 1）。また、副次評価項目は、対象抗菌薬の中止または変更、腎代替療法の導入とした。

Table 1　Acute Kidney Injury Network（AKIN）の診断基準 AKI criteria における定義を満たす急性腎障害のグレード

ステージ	糸球体濾過速度（GFR）	尿量
1	SCr 上昇≧0.3 mg/dL（48 時間以内） または SCr 上昇 150～200% （基礎値の 1.5～2 倍）	6 時間以上にわたって 0.5 mL/kg/時間以下
2	SCr 上昇＞200～300% （基礎値の 2～3 倍）	12 時間以上にわたって 0.5m L/kg/時間以下
3	SCr 上昇＞300% （基礎値の＞3 倍）または SCr 上昇 0.5 mg/dL を伴って SCr≧4 mg/dL 腎代替療法	24 時間以上にわたって 0.3 mL/kg/時間以下 または 12 時間以上にわたって無尿

第三項　急性腎障害の発症までの期間

PIPC/TAZ および CFPM 投与後の AKI 発症までの期間を調査し、AKI の発症について Kaplan-Meier 解析を行った。

第四項　急性腎障害の危険因子の検出

単変量解析によって、対象患者における AKI に関連する統計的に有意な因子を抽出した。さらに、AKI に関連する説明変数を選択し、多変量解析を行った。

第五項　統計解析

連続変数は、正規分布の有無を F 検定で確認した。対応のある 2 群間の検定は、正規分布を示すものは paired t-検定、正規分布を示さないものは Wilcoxon の順位和検定を行った。対応のない 2 群間の検定は、正規分布を示すものは Student の t-検定を、正規分布を示さないものは Mann-Whitney の U 検定を行った。離散変数は、χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率検定を行った。検定における有意水準は、危険率が 5%未満であった場合とした。

多変量解析は、ロジスティック回帰分析を行った。対象薬投与患者における AKI 発症までの時間は、Kaplan-Meier 解析および log-rank 検定を行った。統計処理には Easy R（EZR） v1.32 [47]を用いた。

第三節　結果

第一項　対象患者

本検討の対象患者は、PIPC/TAZ 群 163 名、CFPM 群 103 名が登録された（Figure 1）。全ての症例が間欠点滴（30 分～1 時間）であり、持続点滴が行われた症例はなかった。

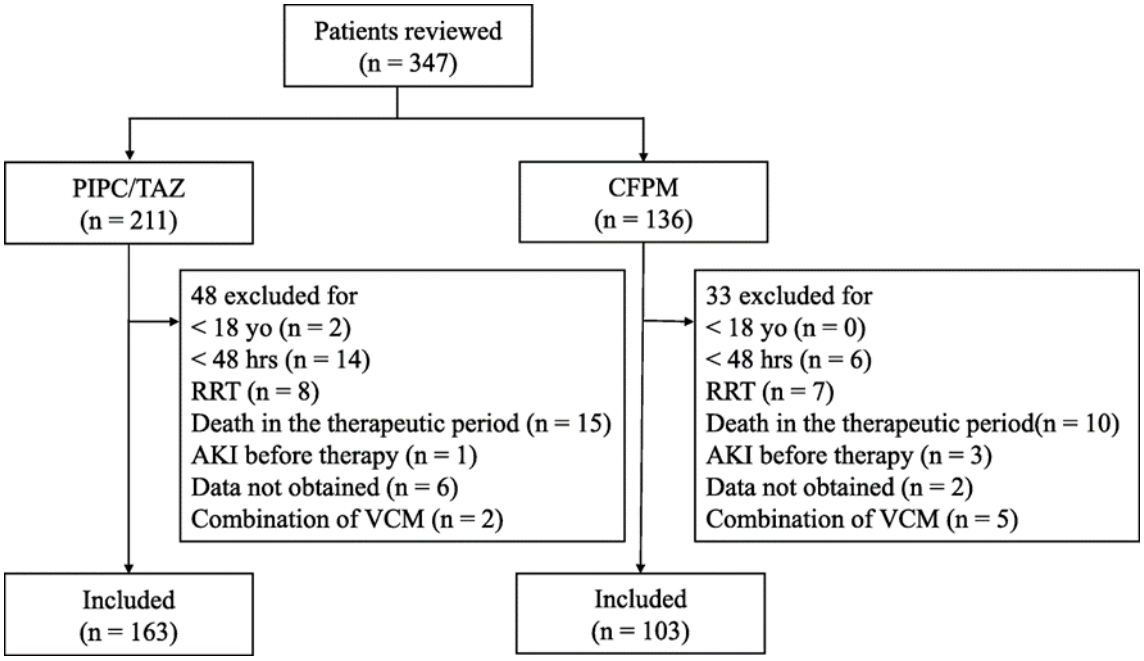


Figure 1　PIPC/TAZ および CFPM 投与患者の抽出フローチャート

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CFPM, cefepime; RRT, renal replacement therapy; AKI, acute kidney injury; VCM, vancomycin

次に、本検討に組み入れた患者背景を Table 2 に示す。患者年齢は、両群とも中央値がおよそ 75 歳であった。女性の割合は、PIPC/TAZ 群が 37%と CFPM 群の 23%よりも有意に高かった。投与期間の中央値は、PIPC/TAZ 群が 6 日間と、CFPM 群の 8 日間よりも短かった。対象感染症は、両群ともに呼吸器感染症が最も多く、次いで PIPC/TAZ 群では腹腔内感染症と尿路感染症が、CFPM 群では発熱性好中球減少症と不明熱が多かった。合併症は、悪性腫瘍の割合が CFPM 群で有意に高かったほかは両群間に差は見られなかった。対象患者の eGFR は、PIPC/TAZ 群で 62.5 mL/min/1.73m^2、CFPM 群で 64.9 mL/min/1.73m^2 と両群の間に有意差は見られなかった。そして、併用薬については、PIPC/TAZ 群では、CFPM 群に比べ造影剤投与の割合が有意に多かった一方、NSAIDs 投与の割合が有意に少なかった。

Table 2　PIPC/TAZ および CFPM 投与患者の患者背景

Characteristics	**PIPC/TAZ (n = 163)**	**CFPM (n = 103)**	**p-value**
Age (years)			
Median (min-max)	76.0 (21 – 96)	75.0 (26 – 95)	0.99
Female, n (%)	61 (37.4)	24 (23.3)	**0.021**
Dose frequency per day, n			
1, 2, 3, 4	0, 15, 139, 9	6, 90, 7, 0	-
Duration of therapy (days)			
Median (range)	6 (2 – 24)	8 (3 – 26)	**< 0.001**
Infectious diagnosis, n (%)			
Respiratory tract	75 (46)	58 (56)	-
Abdomen	36 (22)	6 (6)	-
Urinary tract	15 (9)	7 (7)	-
Neutropenia	10 (6)	18 (18)	-
Sepsis	8 (5)	4 (4)	-
Fever of unknown origin	8 (5)	7 (7)	-
Skin and soft tissue	5 (3)	1 (1)	-
Catheter-associated BSI	3 (2)	2 (2)	-
Head and neck	3 (2)	0	-
Eye	0	1 (1)	-
Comorbidity, n (%)			
Hypertension	84 (52)	46 (45)	0.31
Heart failure	26 (16)	13 (13)	0.48

Characteristics	**PIPC/TAZ (n = 163)**	**CFPM (n = 103)**	**p-value**
Diabetes	46 (28)	26 (25)	0.67
Malignancy	49 (30)	44 (42)	**0.047**
Prostatic hypertrophy	32 (20)	17 (17)	0.63
Chronic kidney disease	68 (42)	39 (38)	0.61
30-day mortality, n (%)	10 (6.1)	9 (8.7)	0.42
Serum creatinine (mg/dL)			
Median (IQR)	0.92 (0.66 – 1.25)	0.84 (0.64 – 1.29)	0.68
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
Median (IQR)	62.5 (40.2 – 80.8)	64.9 (40.1 – 86.3)	0.35
Concomitant, n (%)			
Contrast media	28 (17)	2 (2)	**< 0.001**
NSAIDs (i.v. or p.o.)	66 (41)	63 (63)	**0.0011**
ACE-I / ARB	50 (31)	29 (27)	0.68
Diuretics	37 (23)	29 (28)	0.38
Calcineurin inhibitors (p.o.)	1 (0.6)	1 (0.9)	1
Catecholamine	8 (5)	2 (2)	0.32
Aminoglycoside (i.v.)	1 (0.6)	1 (0.9)	1
Acyclovir (p.o.)	1 (0.6)	0	1
Cisplatin	1 (0.6)	0	1

IQR, interquartile range; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin-II receptor blockers; i.v., intravenous; p.o., oral

第二項　急性腎障害の発症率

PIPC/TAZ 投与群の AKI 発症率は、CFPM 投与群と比してオッズ比 9.53 倍と有意に高かった（Table 3）。AKI 分類はいずれの群も AKIN 基準の AKI stage 1 がほとんどであった。また、抗菌薬の中止または変更、透析導入は、両群ともに認められなかった。

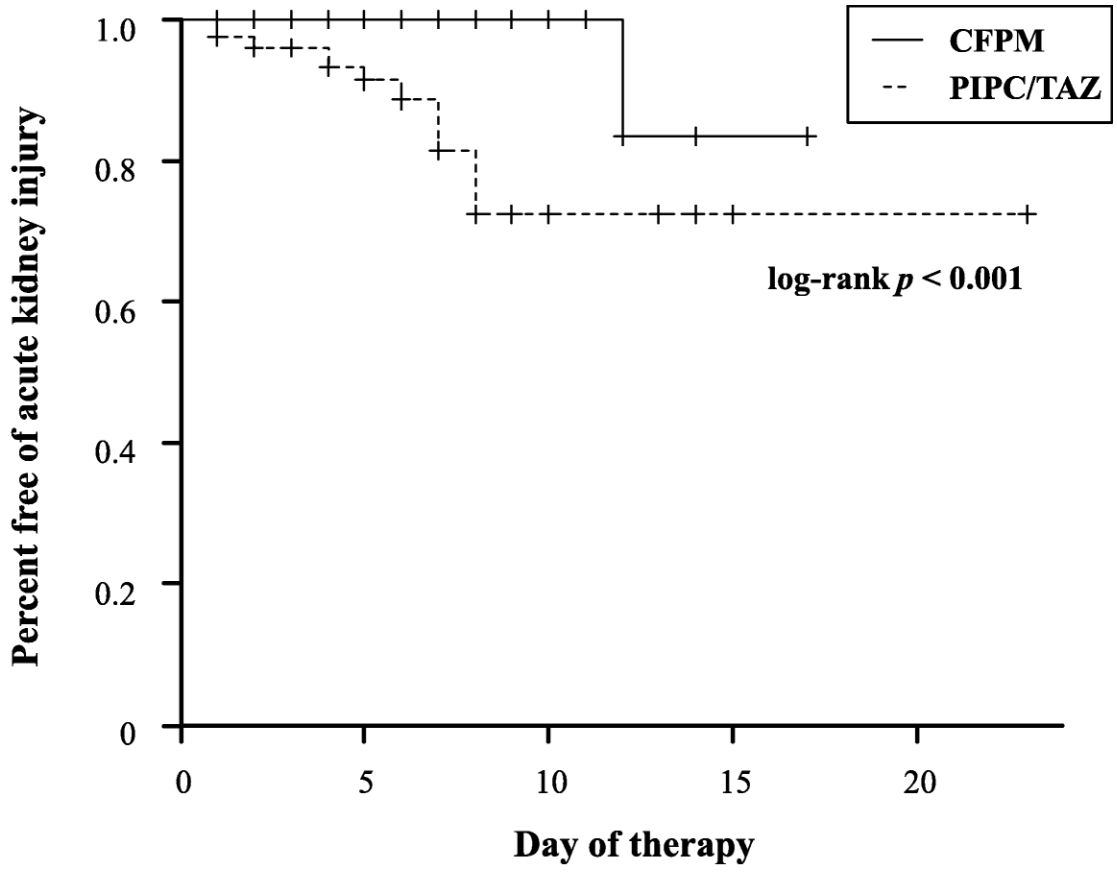
Table 3　PIPC/TAZ および CFPM 投与患者における急性腎障害

Outcomes	**PIPC/TAZ (*n* = 163)**	**CFPM (*n* = 103)**	**p-value**
Acute kidney injury, n (%)	14 (8.6)	1 (0.9)	
Odds ratio [95% CI]	9.53 [1.41 – 408]	reference	**0.011**
AKIN grade			
stage 1, n	12	1	
stage 2, n	2	0	
stage 3, n	0	0	
Discontinuation or change of antibiotics	0	0	-
Initiation of dialysis	0	0	-

CI, confidence interval; AKIN, Acute Kidney Injury Network

第三項　急性腎障害の発症までの期間

続いて、PIPC/TAZ 群および CFPM 群における AKI 発症までの期間を検証するため、Kaplan-Meier 曲線を作成した（Figure 2）。AKI の発症は log rank 検定で PIPC/TAZ 群と CFPM 群の間に有意差が認められた。また、PIPC/TAZ 群の AKI 発症時期の中央値は 4 日間（四分位間距離範囲（IQR）：2－6）と CFPM 群よりも早かった。



Number at risk					
CFPM	103	37	10	1	0
PIPC/TAZ	163	49	8	2	1

Figure 2　PIPC/TAZ および CFPM の急性腎障害発症の Kaplan-Meier 曲線

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CFPM, cefepime

第四項　急性腎障害の危険因子の検出

AKI 発症患者群（AKI group）と AKI を発症しなかった患者群（Non-AKI group）の特徴を Table 4 に示す。単変量解析では、PIPC/TAZ、CKD、糖尿病の 3 つが AKI 発症の有意な危険因子として抽出された。

Table 4　AKI 発症群と非発症群の各種因子の単変量解析結果

Parameters	**AKI group (n = 15)**	**Non-AKI group (n = 251)**	**p-value**
PIPC/TAZ, n (%)	14 (93.3)	149 (59.4)	**0.011**
Age, median (range)	80 (59 – 96)	75 (21 – 95)	0.31
Female, n (%)	6 (40.0)	79 (31.5)	0.57
Hypertension, n (%)	8 (53.3)	122 (48.6)	0.79
Heart failure, n (%)	5 (33.3)	34 (13.5)	0.051
Diabetes, n (%)	9 (60.0)	59 (23.5)	**0.006**
Malignancy, n (%)	7 (46.7)	86 (34.3)	0.40
Prostatic hypertrophy, n (%)	4 (26.7)	45 (17.9)	0.49
CKD, n (%)	12 (80.0)	95 (37.8)	**0.0019**
Contrast media, n (%)	2 (13.3)	27 (10.8)	0.67
NSAIDs, n (%)	5 (33.3)	124 (49.4)	0.29
ACE-I / ARB, n (%)	6 (40.0)	73 (29.1)	0.39
Diuretics, n (%)	7 (46.7)	59 (23.5)	0.062
Calcineurin inhibitors, n (%)	0 (0)	2 (0.8)	1
Catecholamine, n (%)	2 (13.3)	8 (3.2)	0.10
Aminoglycoside, n (%)	0 (0)	2 (0.8)	1
Acyclovir, n (%)	0 (0)	1 (0.4)	1
Cisplatin, n (%)	0 (0)	1 (0.4)	1

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CKD, chronic kidney disease; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin-II receptor blockers

さらに、ロジスティック回帰モデルによる多変量解析において、PIPC/TAZ、CKD、糖尿病は、いずれも AKI の独立危険因子であった（Table 5）。

Table 5　急性腎障害の危険因子の単変量解析および多変量解析

Parameters	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
PIPC/TAZ	9.53 (1.41 – 408)	0.011	9.56 (1.21 – 75.3)	0.032
CKD	6.52 (1.70 – 36.9)	0.0019	5.06 (1.33 – 19.2)	0.017
Diabetes	4.45 (1.35 – 15.8)	0.006	3.16 (1.02 – 9.78)	0.045

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CKD, chronic kidney disease

第四節　考察

本章では、PIPC/TAZ 投与患者の AKI 発症率を CFPM 投与患者と比較し、また、AKI 発症時期および AKI の危険因子を検討した。結果として、PIPC/TAZ 投与患者は、CFPM 投与患者に比べて AKI のリスクが 9 倍高いことが明らかとなった。

PIPC/TAZ の AKI 発症率は、本検討においては 8.6%（14 名/163 名）であった。過去の報告において間欠投与された患者で 9%、持続点滴された患者で 11%であり [45]、本検討の結果はこの先行研究の結果とほぼ同様であった。一方、介護・医療関連肺炎と診断された日本人高齢者における PIPC/TAZ を投与後の AKI 発症率は 18.4%であったと Karino らより報告されており [42]、本検討における結果は Karino らの報告よりも低かった。AKI 発症率が異なる理由として、Karino らの報告では高齢者を対象としていたために 65 歳未満の患者が除外されていたことが一因と考えられる。また、PIPC/TAZ を投与された重症患者の腎機能回復率は、他の抗生物質で治療された重症患者の腎機能回復率よりも低かったことを Jensen らは報告している [48]。Jensen らの報告は、PIPC/TAZ 単剤治療においても本剤が患者の腎機能に影響を与えることを示唆している。また、PIPC/TAZ と VCM を併用した入院患者における VCM 誘発性腎毒性の発現率（16.3%）は、VCM 単独投与された入院患者（8.08%）よりも高かったと Burgess らから報告されている [37]。さらに、PIPC/TAZ と VCM を併用した患者の AKI 発症率（34.8%）は、CFPM と VCM を併用した患者（12.5%）よりも高かったと Gomes らは報告している [38]。CFPM 単独投与による AKI の報告は、申請者が調査した限りでは間質性腎炎の発症の 1 例の症例報告のみであった [43]。そして、本検討では、CFPM を投与した患者における AKI の発生率は既報と同様に低かった。したがって、CFPM は VCM を併用した場合においても AKI の頻度が増加しないとの報告があるように、VCM 誘発性腎毒性の発現率はばらつきがあるものの [49]、VCM 併用時においても AKI の発現率に影響を与えない可能性が考えられる。一方、PIPC/TAZ では、本検討において単剤でも AKI が認められたことから、PIPC/TAZ と VCM の併用療法を受けた患者の AKI の発生率が VCM 単独あるいは CFPM と VCM との併用療法を受けた患者よりも高いことと関係していると考えられる。

PIPC/TAZ 投与患者における AKI の重症度は、そのほとんどが AKIN stage 1 に分類され、いずれの患者でも投与中止や腎代替療法の開始を要することはなかった。Rutter らは、PIPC/TAZ 投与患者における AKI の発生率は 7.8%であり、PIPC/TAZ 単独投与で

AKI を発症した患者の RIFLE 基準における AKI 重症度は、その多くが最も低い「risk」カテゴリーに分類され、それよりも重症度が高い「loss」または「end-stage kidney diseases」に分類された患者はほとんどいなかったと報告している[50]。本検討の結果は、Rutter らの結果と類似していた。そして、本検討において AKI を発症した患者のほとんどは、SCr 値の上昇が可逆的で投与終了後にベースラインにまで改善した。

PIPC/TAZ 投与患者における AKI 発症時期は、投与開始後 7 日以内（中央値 4 日）がほとんどであった。申請者の知る限りでは、PIPC/TAZ 投与患者の AKI 発症時期に関する報告はほとんどない。CKD を有する日本人の肺炎患者における後ろ向き観察研究において、PIPC/TAZ による AKI はその多くが 7 日以内に発症していたことを Morimoto らは報告している[51]。また、Navakelle らは、PIPC/TAZ と VCM の併用療法を受けた患者の AKI 発症時期が中央値 3 日であり、CFPM と VCM の併用療法を受けた患者における AKI 発症時期が中央値 5 日と、PIPC/TAZ と VCM 併用群の方が早かったことを報告している[52]。本検討において PIPC/TAZ 群の AKI 発症時期が CFPM 群よりも早かったという結果は、既報と概ね同様であった。さらに、Navakelle らは、CFPM と VCM を併用した場合の AKI 発症率は VCM のトラフ値と関連していたのに対して、PIPC/TAZ と VCM を併用した場合の AKI 発症率は VCM のトラフ値とは関連していなかったことを報告している。これらのことから、PIPC/TAZ の腎毒性は、VCM による腎障害とは異なる機序により早期に生じており、また発症時期が早いことから PIPC/TAZ の累積投与量や治療期間とは関連性が低いと考えられる。PIPC/TAZ における腎毒性の機序は、PIPC および TAZ が organic anion transporter（OAT）を阻害することから[53]、これによりクレアチニンの分泌が抑制される可能性も推察されているが[54,55]、現時点では明らかとなっていない。また、ラット腎近位尿細管細胞 NRK52E を用いた検討では PIPC/TAZ が細胞障害を生じなかったことを報告していることから[56]、中毒性腎障害ではない可能性がある。PIPC/TAZ の腎障害と血中濃度の関連性は、本検討からは明らかにできなかったが、AKI 発症患者で PIPC 濃度が通常の 200 倍に上昇していたとの報告がある[57]。一方、薬物濃度モニタリングにより PIPC/TAZ を高用量で投与した集中治療室（ICU）患者における腎障害は、通常量を投与した場合と差が無かったとの報告もあることから[58]、PIPC/TAZ の血中濃度と AKI の関連性は現時点でははっきりしていない。

本検討では、PIPC/TAZ の投与が AKI の独立危険因子であることが多変量解析により

示された。Erdman らは、ICU の患者において、PIPC/TAZ 投与が AKI の独立危険因子であったことを報告しており [59]、本検討の結果は同様であった。また、本検討では PIPC/TAZ 以外に、CKD および DM が AKI の独立危険因子として同定された。Karino らは、PIPC/TAZ を投与された後期高齢者において、クレアチニンクリアランス 40 mL/min 未満の腎機能低下が AKI の危険因子であったと報告しており [42]、CKD が一危険因子であることを示した本検討の結果と一致している。一方、DM は ICU 患者におけるアミノグリコシド系抗菌薬による腎障害の危険因子と報告されているが [60]、PIPC/TAZ 投与による AKI については申請者が調査した限りでは報告がなかった。DM は AKI ばかりでなく [61]、CKD の危険因子としても知られているが [62]、本検討の患者における DM と CKD との関連は不明である。

本検討にはいくつかの限界がある。1 つ目に、本検討は単施設における後方視的調査である。したがって、本検討の結果は ICU などの異なるセッティングでは外挿できない可能性がある。2 つ目に、本検討の患者のほとんどは年齢の中央値が約 75 歳の高齢者であり、患者の約 40%が eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能低下例に該当した。軽度または中等度の腎機能低下は AKI の危険因子のひとつとされていることから [63]、本検討の対象患者のおよそ 4 割は AKI リスクが高い患者であったと考えられる。しかしながら、PIPC/TAZ は、介護・医療関連肺炎 [16]、複雑尿路感染症 [64]、胆道感染症 [65]のガイドラインで推奨されており、これらのガイドラインが適用される患者の多くは高齢者である。また、本検討における eGFR は PIPC/TAZ 群と CFPM 群の間で有意差はなく、さらに患者年齢は統計解析において AKI の独立危険因子としては同定されなかった。一方、PIPC/TAZ は多変量解析においても AKI の独立危険因子として同定された。ただし、本結果はサンプル数が少ないロジスティック回帰分析であったため、統計的誤差を生じる可能性がある [66]。3 つ目に、患者予後予測に用いられる Acute Physiology and Chronic Health Evaluation （APACHE）や Sequential Organ Failure Assessment（SOFA）などのスコアリングシステムを利用した重症度の評価を本検討では行うことができなかった。そのため、本検討における AKI 発症が患者の状態や感染症による影響を除外することはできなかった。しかしながら、本検討における 30 日死亡率は PIPC/TAZ 群と CFPM 群で有意差は見られなかった。最後に、造影剤を使用した患者の割合は、PIPC/TAZ 群の方が CFPM 群よりも有意に多かった。しかしながら、造影剤を使用した患者のう

ち、PIPC/TAZ 群で AKI を発症した患者は 1 名のみであり、また、造影剤の使用は AKI 群と非 AKI 群の間で AKI の有意な危険因子としては同定されなかった。このことから、造影剤の使用が本検討の結果に大きく影響していないと考えられる。

ペニシリン系抗菌薬における薬剤性腎障害は、その多くが急性間質性腎炎であると考えられてきたが、PIPC/TAZ は急性間質性腎炎とは異なる AKI が認められた。PIPC/TAZ による DKI のメカニズムはまだ十分に解明されていないが、今回の検討により PIPC/TAZ は CFPM と比べて AKI リスクが高いことが明らかとなった。よって、医師や薬剤師は PIPC/TAZ を投与される患者の腎機能を注意深く観察する必要があると考えられる。

第五節　小括

PIPC/TAZ は、CFPM よりも AKI の発症率が高いことが明らかになった。そして、PIPC/TAZ、CKD および DM が AKI の独立危険因子であることが示された。さらに、PIPC/TAZ 群の AKI 発症は CFPM 群よりも早いこともまた明らかとなった。したがって、PIPC/TAZ 投与患者の腎機能を注意深くモニタリングすることが推奨される。また、PIPC/TAZ の腎毒性のメカニズムの解明には、今後のさらなる研究が必要である。

第二章　Piperacillin/tazobactam と warfarin との相互作用

第一節　緒言

Warfarin は、経口抗凝固薬のひとつであり、ビタミン K エポキシド還元酵素の活性を阻害することで抗凝固作用を生ずる。Warfarin は、安価で広く使用されているが、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の治療域が 1.6～3.0、高齢者においては 1.6～2.6、血液透析患者においては 1.6～2.0 と狭いこと、多くの薬物間相互作用を有すること、などの臨床上の問題点がある。そのため、医師や薬剤師は warfarin 投与患者の PT-INR を注意深く観察し、PT-INR 値に応じて warfarin 用量を調整する必要がある。

外来患者における薬剤有害事象の発生は、抗血栓薬が最も多く、抗菌薬がそれに次いで多い[14]。抗血栓薬の中では抗凝固薬がその多くを占め、抗凝固薬の有害事象のほとんどが warfarin によるものである。さらに、抗菌薬の有害事象においてはペニシリン系抗菌薬に起因するものがその 1/3 を占めていたと報告されている。また、入院患者における薬物の有害事象は全体のおよそ 20%を抗菌薬が占め、抗菌薬の投与期間が 10 日間延びる毎に 3%増加すると報告されている[15]。そして、warfarin 服用高齢患者において、フルオロキノロン系抗菌薬、sulfamethoxazole/trimethoprim、metronidazole、clindamycin などの抗菌薬は、warfarin の抗凝固作用に影響を与え、出血リスクを高めることが報告されている[67]。高齢者は、抗凝固療法が適応となる心房細動および静脈血栓症のリスク因子の１つであり、また感染症の罹患リスクも高い。よって、抗凝固薬を服用中の高齢患者が、抗菌薬を投与される機会は多いものと推察される。

PIPC/TAZ は、医療関連肺炎[68]などの耐性菌感染症や腹腔内感染症[17]などのハイリスク患者、とりわけ高齢者においてよく使用される。また、PIPC/TAZ と同様に、β-ラクタマーゼ阻害剤配合 β-ラクタム系抗菌薬である amoxicillin/clavulanate（AMPC/CVA）は、warfarin による抗凝固療法中に出血や PT-INR 上昇を起こしたことが報告されている[69]。しかしながら、PIPC/TAZ は warfarin との相互作用について、医療用医薬品添付文書に記載されているものの、PIPC/TAZ が warfarin の抗凝固作用に影響を与えるかどうかについての臨床における報告は少ない。

そこで、本章では、PIPC/TAZ が warfarin 服用患者における抗凝固作用におよぼす影響について検討した。

第二節　方法

第一項　対象患者

独立行政法人地域医療機能推進機構 札幌北辰病院（2014 年 3 月 31 日までは札幌社会保険総合病院）において、2012 年 1 月～2016 年 7 月までに PIPC/TAZ が投与された患者を抽出した。組入対象は、PIPC/TAZ を 3 日間以上投与された入院患者のうち、投与前後で PT-INR が測定されていた患者とした。一方、除外基準は、18 歳未満の患者、PIPC/TAZ 投与前から warfarin を休薬していた患者、PIPC/TAZ 投与期間中に死亡した患者、warfarin の服薬ができなかった患者、PIPC/TAZ 投与中に warfarin を導入した患者、および warfarin の無投薬があった患者、併用禁忌薬が投与された患者とした。

本検討の調査項目は、組入患者における年齢、性別、体重、合併症、入院期間、服用薬剤数、多剤併用（定期服用薬剤数 5 剤以上と定義した）、併用薬、感染症の種類、対象薬の投与量、投与期間、検査結果、イベント発症までの期間などとした。このうち、合併症は、高血圧、脳卒中、心不全、悪性腫瘍、過去の出血歴、肝機能異常、CKD（PIPC/TAZ 投与前の SCr 値から算出された eGFR 60mL/min/1.73m^2 未満と定義した）とした。また、warfarin の 1 日投与量、抗凝固療法を受けていた理由について収集した。そのほか、PIPC/TAZ の 1 日投与量、PIPC/TAZ 投与前の他の抗菌薬の前投与、PIPC/TAZ 投与前（直近のデータ）と PIPC/TAZ 投与後（PIPC/TAZ 投与中または投与終了後 7 日以内）の PT-INR 値の最大値を調査した。また、PT-INR を warfarin の 1 日用量で除した、PT-INR/dose 比を算出した。

本検討は、独立行政法人地域医療機能推進機構 札幌北辰病院の倫理委員会において、事前承認を得た後に行った。

第二項　イベントの定義

主要評価項目は、PT-INR 上昇とした。Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0 で定義されている PT-INR 上昇を Table 6 に示す。また、副次的評価項目は、PT-INR 過延長（PT-INR 4.0 以上と定義した）の患者割合、warfarin の投与中止または減量、出血、輸血および warfarin の特異的拮抗剤であるビタミン K 剤の投与とした。

Table 6　CTCAEv4.0 分類における PT-INR 上昇の定義

CTCAE v4.0	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**
PT-INR 上昇	ベースラインの 1~1.5 倍	ベースラインの 1.5~2.5 倍	ベースラインの 2.5 倍以上

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio

第三項　統計解析

名義変数および離散変数の比較は Fisher の直接確率検定を、連続変数の比較は Wilcoxon の符号付き順位検定を使用した。両側の p 値が 0.05 未満の場合は、有意差ありと定義した。データ処理および統計解析には EZR v1.32 を使用した。

第三節　結果

第一項　対象患者

本検討における患者選択の流れを Figure 3 に示す。warfarin 服用患者において PIPC/TAZ が投与された患者のうち、組入基準を満たした患者は、26 名のうち 15 名（57.7%）であった。除外患者 11 名のうち、7 名（26.7%）が PT-INR 未測定であった。また、PIPC/TAZ 投与前の warfarin の投与中止 3 名（11.5%）、併用禁忌であるミコナゾール経口用ゲルの併用 1 名（3.8%）をそれぞれ除外した。

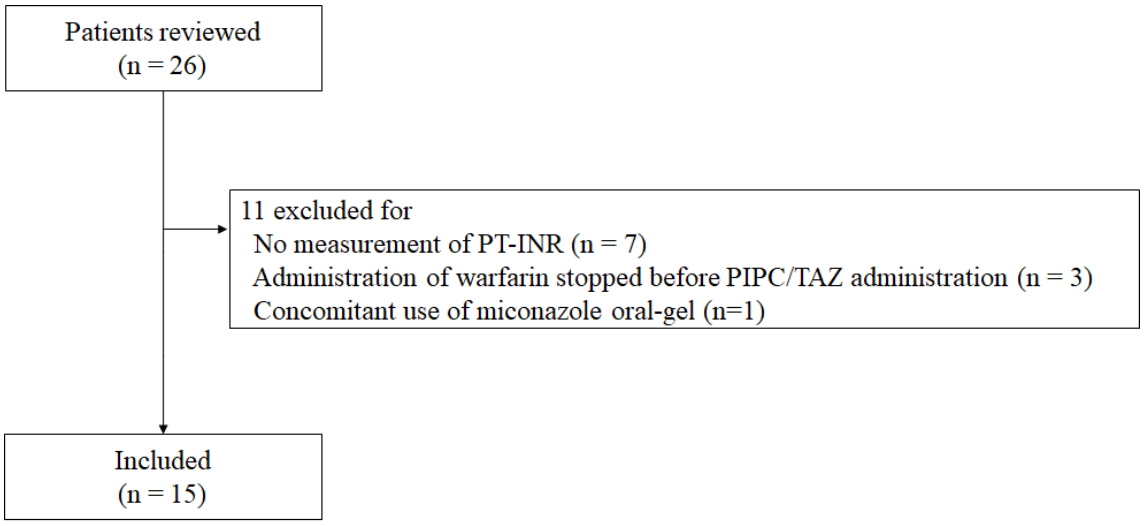


Figure 3　対象患者選択のフローチャート

PT-INR, prothrombin time international normalized ratio, PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam

本検討における対象患者の背景を Table 7 に示す。対象患者全例が 65 歳以上の高齢者であり、年齢の中央値は 82 歳であった。また、対象患者のうち 8 割に併存疾患として CKD が見られた。さらに、多剤併用が 86.7%の患者で見られ、そのおよそ半数は抗血小板薬を併用していた。PIPC/TAZ の対象感染症は、肺炎が半数を占め、次いで尿路感染症が多く見られた。Warfarin 服用理由は、心房細動が 73%と多くを占めていた。そして、PIPC/TAZ 投与前の抗菌薬投与は対象患者の 73.3%に見られたが、抗菌薬の種類は様々であった。

Table 7　PIPC/TAZ を投与された warfarin 服用患者の特徴

Characteristics	**Patients（n = 15）**
Age (years), median [min - max]	82 [65 - 89]
Female, n (%)	4（26.7）
Comorbidity	
Hypertension, n (%)	11 (73.3)
Chronic kidney disease, n (%)	13 (86.7)
Heart failure, n (%)	10 (66.7)
Malignancy, n (%)	3 (20)
Stroke history, n (%)	2 (13.3)
Bleeding history, n (%)	1 (6.7)
Abnormal liver function, n (%)	1 (6.7)
Serum albumin (mg/dL), median [IQR]	3.30 [2.95 - 3.50]
Hypoalbuminemia (<3 mg/dL), n (%)	4 (26.7)
Daily dosage of warfarin (mg), median [min - max]	1.8 [0.5 – 3.5]
Prescribed medication, n [min - max]	13 [0 - 18]
Polypharmacy, n (%)	13 (86.7)
Concomitant	
Antiplatelets, n (%)	7 (46.7)
Amiodarone, n (%)	3 (20)
NSAID	1 (6.7)
Reason for anticoagulation therapy	
Atrial fibrillation, n (%)	11 (73.3)
Valve replacement, n (%)	2 (13.3)
Intraventricular thrombus, n (%)	1 (6.7)
Post coronary artery graft bypass, n (%)	1 (6.7)

Characteristics	Patients（n = 15）
Infectious diseases	
Pneumonia, n (%)	8 (53.3)
Urinary tract infection, n (%)	4 (26.7)
Sepsis, n (%)	1 (6.7)
Surgical site infection, n (%)	1 (6.7)
Febrile neutropenia, n (%)	1 (6.7)
Hospital days (day), median [IQR]	30 [21 -35]
Daily dosage of PIPC/TAZ	
4.5 g, n (%)	1 (6.7)
9.0 g, n (%)	4 (26.7)
13.5 g, n (%)	10 (66.7)
Duration of PIPC/TAZ therapy, median [IQR]	8 [5 -10]
Pretreatment with antibiotics, n (%)	11 (73.3)
Ampicillin/sulbactam, n (%)	3 (20)
Cephalosporins, n (%)	2 (13.3)
Macrolides, n (%)	2 (13.3)
Carbapenems, n (%)	2 (13.3)
Fluoroquinolones, n (%)	1 (6.7)
Clindamycin, n (%)	1 (6.7)
Sulfamethoxazole/trimethoprim, n (%)	1 (6.7)

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; IQR, interquartile range; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs

第二項　イベント発生

Warfarin 服用患者における PIPC/TAZ 投与後の PT-INR 上昇は 11 名（73.3%）の患者に認められ、PT-INR 上昇に関する CTCAE Grade1、2、3 はそれぞれ 5 名（33.3%）、5 名（33.3%）、1 名（6.7%）であった。また、PT-INR の過延長は 3 名（20%）に認められ、6 名（40%）の患者で warfarin の休薬あるいは投与量を減量されていた。そして、出血、輸血、ビタミン K の投与はそれぞれ 1 名に見られた（Table 8）。

Table 8　Warfarin と PIPC/TAZ の併用によるアウトカム

Outcomes	**Patients（n = 15）**
Elevation of PT-INR, n (%)	11 (73.3)
Grade 1, n (%)	5 (33.3)
Grade 2, n (%)	5 (33.3)
Grade 3, n (%)	1 (6.7)
PT-INR > 4, n (%)	3 (20)
Stopping or dose reduction of warfarin, n (%)	6 (40)
Hemorrhage, n (%)	1 (6.7)
Blood transfusion, n (%)	1 (6.7)
Vitamin K rescue, n (%)	1 (6.7)

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; IQR, interquartile range; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio

次に、Warfarin 服用患者における PIPC/TAZ 前後の PT-INR を Figure 4 に示す。PT-INR の中央値および四分位範囲[25%-75%]は、PIPC/TAZ 投与前 1.90 [1.36 - 2.45]、投与後 2.22 [2.05 - 2.76]で有意な上昇を認め、PT-INR 上昇の幅は 0.34（対投与前 INR 比 17.8%増）であった。また、PT-INR の治療域上限 3.0 を超過した患者は、PIPC/TAZ 投与前には 0 名であったのに対し、投与後には 3 名（20%）であった。

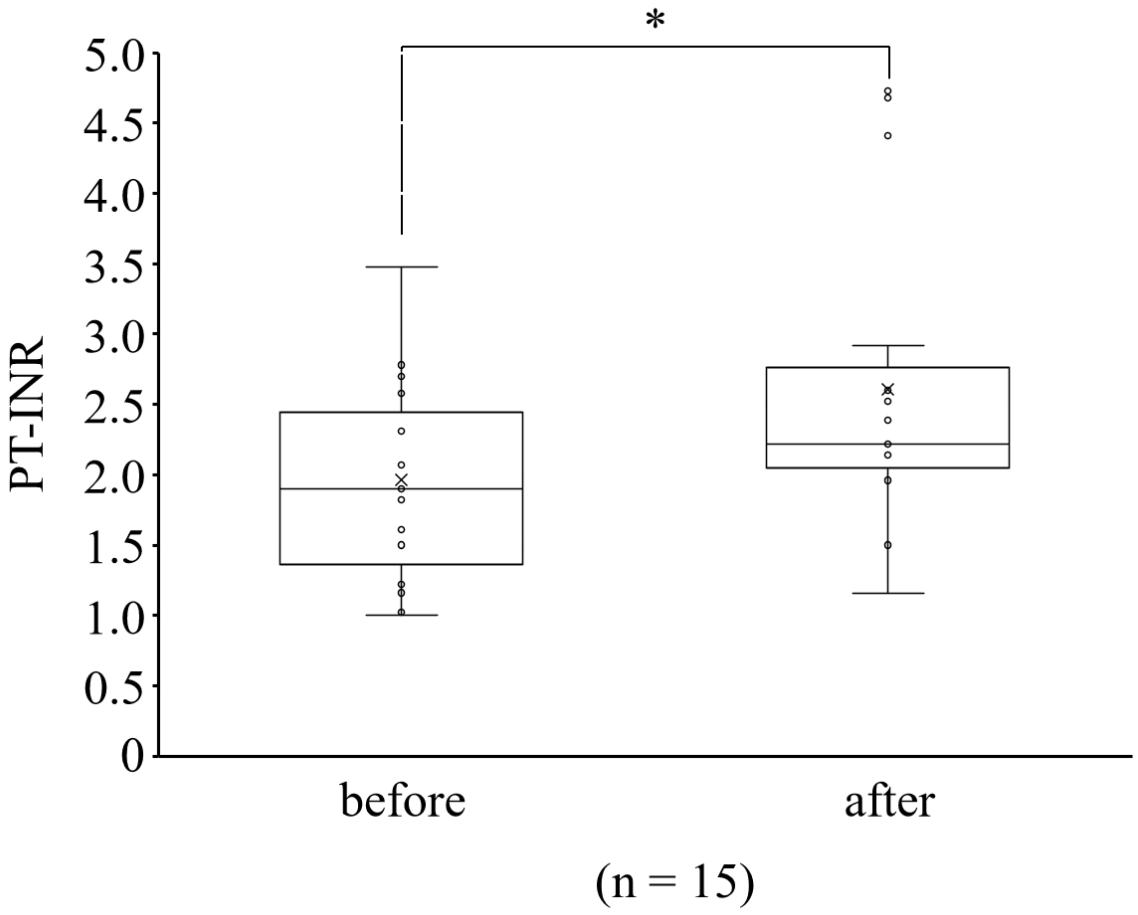


Figure 4　Warfarin 服用患者における PIPC/TAZ 投与前および投与後の PT-INR 値

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio

*Wilcoxon's signed-rank test, p = 0.024

Warfarin 服用患者における PIPC/TAZ 投与前後の PT-INR/dose 比を Figure 5 に示す。PT-INR/dose の中央値および四分位範囲 [25%－75%]は、投与前 1.16 [0.64-1.56]、投与後 1.27 [0.96-2.18]で有意差は認められなかった（p = 0.07、Wilcoxon's signed-rank test）。しかしながら、個々の症例の PT-INR/dose の傾きは、11 例（73.3%）で投与前よりも投与後に上昇していた。そして、PT-INR/dose 比の上昇の程度には個人差が見られた。

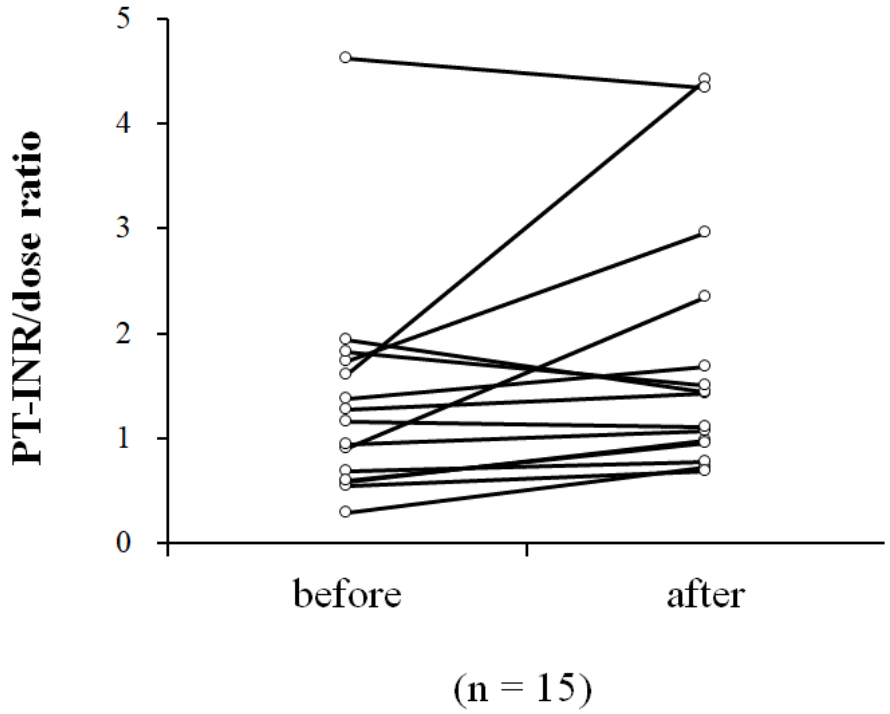


Figure 5　Warfarin 服用患者における PIPC/TAZ 投与前および投与後の PT-INR/dose 比

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio

第三項　PIPC/TAZ 投与後に PT-INR の過延長を生じた症例の特徴

PT-INR の過延長を認めた 3 名の患者の概要を Table 9 に示す。患者背景の特徴として、いずれの患者も合併症に CKD を有しており、併用薬には warfarin の代謝酵素の 1 つである cytochrome P450（CYP）2C9 を強く阻害する amiodarone、あるいは warfarin とアルブミンとの結合を阻害する indomethacin といった warfarin の作用を増強させる併用薬を服用していた。中心静脈栄養（TPN）を投与されていた症例は Case 2 のみであり、TPN の処方には vitamin K は含まれていなかった。また、PIPC/TAZ 投与後から PT-INR 上昇までの日数は、4 日目、5 日目、12 日目と様々であった。

Table 9　PIPC/TAZ 投与後に抗凝固作用増強が見られた症例の概要

		Case 1	Case 2	Case 3
Age (years)		85	65	70
Sex		female	male	male
Infectious diseases		SSI	pneumonia	UTI
PIPC/TAZ (g/day)		13.5	9.0	4.5
Comorbidity		CKD, heart failure, hypertension	CKD, heart failure, hypertension	CKD, heart failure, stroke
Concomitant		calcitriol candesartan cibenzoline **indomethacin** lansoprazole levodopa/carbidopa mosapride nifedipine polaprezinc senna sofalcone triazolam	ambroxol **amiodarone** carvedilol mexiletine nicorandil sotalol ursodeoxycholate furosemide (i.v.) dopamine (i.v.) L-cysteine (i.v.) canrenoate (i.v.) dobutamine (i.v.) vancomycin (i.v.) heparin (i.v.) famotidine (i.v.) TPN (i.v.)	allopurinol **amiodarone** aprindine carvedilol docarpamine furosemide glimepiride lansoprazole metformin nicorandil pimobendan senna sitagliptin spironolactone
Indication for anticoagulant therapy		atrial fibrillation	intraventricular thrombus	atrial fibrillation
PT-INR	before	1.61	2.70	2.78
	after	4.41	4.68	4.73
PT-INR/dose	before	1.61	0.90	1.74
	after	4.41	2.34	2.96
Days after PIPC/TAZ administration		4	5	12

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; SSI, surgical site infection; UTI, urinary tract infection; CKD, chronic kidney disease; TPN, total parental nutrition; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio; i.v., intravenous

第四節　考察

本章では、PIPC/TAZ が warfarin 服用患者において PT-INR を上昇させることが明らかとなった。また、PIPC/TAZ 投与後に warfarin 服用患者において PT-INR の過延長を起こす症例が認められた。

本検討において、対象患者のほとんどが高齢者でかつ CKD を罹患していた。高齢者は生理機能が低下しているために、その多くが腎機能低下を有する。また、年齢 75 歳以上および腎機能障害は、HAS-BLED スコアに含まれる出血の危険因子である [70]。これらのことから、本検討の集団は出血のハイリスク集団であったと考えられる。一方で、CKD の患者では、尿路感染症や血流感染症などの重篤な感染症を伴う入院リスクがあることが報告されている [71]。PIPC/TAZ は、高齢者の発症が多い介護・医療関連肺炎、尿路感染症などの感染症の診療ガイドラインで推奨されていることから、本検討における対象患者は、warfarin と PIPC/TAZ との相互作用の評価に適切な母集団であったと考えられる。

本検討の対象患者では、抗血小板薬など出血のリスクを高める薬剤を含む 5 種類以上の薬剤が処方されており、多剤併用の患者が多かった。また、PIPC/TAZ 投与後に PT-INR の治療域逸脱が認められた患者は、CYP2C9 の強阻害剤である amiodarone やアルブミン結合阻害剤である indomethacin が併用されていた。高齢者は複数の併存疾患を有することが多いため、多くの薬剤が処方されている場合が多い。そして、多剤併用は、高齢者において薬物間相互作用のリスクを高める可能性がある [72]。これらのことから、本検討における対象患者は薬物間相互作用の影響を受けやすい患者群であったと考えられる。

本検討では、PIPC/TAZ の投与により warfarin 投与患者の PT-INR が有意に上昇した。さらに、対象患者のうち 20%は、PIPC/TAZ 投与後の PT-INR が治療域を超過していた。不整脈薬物治療ガイドラインによれば PT-INR の治療域は 1.6～3.0 であり、PT-INR が 3.0 を超過すると出血リスクが増加する [73,74]。したがって、PIPC/TAZ と warfarin の併用は PT-INR の上昇を生じたことから出血リスクを高める可能性がある。一方、PIPC/TAZ 投与前後の PT-INR/dose 比には、有意差を認めなかった。しかしながら、対象患者の約 80%は、PIPC/TAZ 投与後の PT-INR/dose 比が PIPC/TAZ 投与前よりも上昇していた。したがって、PIPC/TAZ は warfarin の抗凝固作用に影響を与えると推察される。PIPC/TAZ

が warfarin の抗凝固作用をどのような機序により増強させるかは明らかにされてない。PIPC/TAZ と同じβ-ラクタム系抗菌薬/β-ラクタマーゼ阻害剤配合剤である AMPC/CVA は腸内細菌叢に作用してビタミン K 合成を阻害すると考えられており[75]、PIPC/TAZ も同様であると推察される。また、腸内嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* に対する抗菌活性を有する抗菌薬は、PT-INR の上昇のリスクが高いとの報告があり[76]、PIPC/TAZ もそれに該当する。そして、AMPC/CVA は、warfarin 投与中に PT-INR 上昇や出血を起こしたことが報告されている[69,77–79]。本検討において、PIPC/TAZ 投与後に出血の有無を問わず PT-INR 上昇が観察された。したがって、warfarin 投与中に PIPC/TAZ が投与された患者が PT-INR のモニタリングが行われていない場合、出血の発見や出血時の対処に遅れを生じる可能性がある[80]。さらに、本検討では、warfarin 投与患者のおよそ 1/3 が抗菌薬治療期間中に PT-INR のモニタリングが行われていなかった。従って、薬剤師および医師は、warfarin 投与患者において、PIPC/TAZ 投与中の PT-INR を注意深くモニターすべきである。

本検討にはいくつかの限界がある。本検討は単施設での後方視的な観察研究である。したがって、調査項目に含まれない未知の交絡因子が存在した可能性がある。次に、本検討の患者はすべて高齢者であった。そのため、本検討の結果を若年成人に外挿することは難しい可能性がある。また、本検討において約 2/3（11 名/15 名）の患者が PIPC/TAZ 投与前に他の抗菌薬を投与されていた。したがって、それらの抗菌薬が warfarin の抗凝固作用に影響を与えた可能性がある。しかしながら、本検討において PT-INR の上昇は PIPC/TAZ 投与後に認められた。そして、PIPC/TAZ が他の抗菌薬と比較して PT-INR の過延長および出血のリスクがどの程度高いのかは、本検討結果からは結論を出すことができなかった。それを明らかにするためには、より大規模な調査研究が今後必要である。

第五節　小括

本検討では、PIPC/TAZ が warfarin の抗凝固作用に影響を与えることを明らかにした。また、PIPC/TAZ は warfarin 投与中の患者の出血リスクを高める可能性が示唆された。従って、warfarin 投与患者において、PIPC/TAZ 投与中における PT-INR の予期せぬ上昇や重篤な出血を未然に防ぐためには、凝固検査をこまめに行い、その結果を注意深くモニターする必要がある。そして、PIPC/TAZ が他の抗菌薬と比較してリスクが高いかについては、より大規模な調査研究によって明らかにする必要がある。

第三章　Piperacillin/tazobactam と大量 methotrexate との相互作用に関するデータベースを用いた薬剤疫学研究

第一節　緒言

大量 MTX（HD-MTX）療法は、悪性リンパ腫、急性リンパ性白血病などの造血器腫瘍、骨肉腫などの治療に適用され、MTX の投与量は 1,000 mg/m^2 以上と定義されている。MTX は血中濃度が高い状態が続くと骨髄抑制や急性腎障害のリスクが高くなる [81]。そのため、HD-MTX 療法を行う際には、MTX 血中濃度をモニタリングしながら、MTX のクリアランスを増大させるために、利尿を目的とした大量輸液、尿アルカリ化を目的とした重炭酸やアセタゾラミドを投与するとともに、MTX による細胞毒性を軽減させるために leucovorin（LV）の投与が支持療法として行われる。また、LV の用量および投与期間は、患者の体表面積、MTX の投与 24 時間後（目標 10 μM 以下）、48 時間後（目標 1 μM 以下）、72 時間後（目標 0.1 μM 以下）の血中濃度測定結果によって決定される [82]。

PIPC/TAZ は、緑膿菌などのグラム陰性桿菌にスペクトラムを有するβ-ラクタマーゼ阻害剤配合ウレイドペニシリン系抗菌薬であり、発熱性好中球減少症の患者に対して CFPM とともに診療ガイドラインで推奨されている [19]。HD-MTX 投与患者においては投与後の MTX 血中濃度が高い場合に発熱性好中球減少症の発症率が高い [83]。従って、PIPC/TAZ および CFPM は HD-MTX 投与患者において選択されることが多いと推察される。

PIPC/TAZ は、医療用医薬品添付文書において MTX とは併用注意とされている。その理由として、HD-MTX 投与中の患者に対して PIPC/TAZ を投与されたところ、MTX の半減期が延長し毒性域の時間が延長したことが報告されたためである [39]。また、PIPC 単剤との併用によっても MTX の排泄が遅延したという症例報告がある [84]。これらの相互作用は、MTX が OAT の基質である一方 [85]、PIPC および TAZ が腎尿細管の OAT1 および OAT3 を阻害することにより [53,86]、MTX の排泄を PIPC/TAZ が遅延させると考えられている [87]。PIPC を含むペニシリン系抗菌薬の多くは、腎尿細管において OAT を阻害することが OAT 発現系 oocyte を用いた *in vitro* 研究で明らかにされている [88]。ペニシリン系抗菌薬のひとつである amoxicillin（AMPC）は、骨肉腫の若年患者において MTX

の濃度高値を持続させたことが報告されている[89]。また、別のペニシリン系抗菌薬である oxacillin も同様に、骨肉腫の小児患者で MTX 排泄遅延が生じたとの報告がある[90]。一方、第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬である CFPM は、HD-MTX 投与中の患者において併用されても、非併用エピソードと比較して血中濃度推移に変化を示さなかったとの症例報告がある[91]。しかしながら、これらはいずれも症例報告のみであり、HD-MTX とこれらの抗菌薬との相互作用に関するエビデンスは十分とは言い難い。しかしながら、HD-MTX が適用される患者数は限られており、単施設で症例数を確保することは容易ではない。

近年、リアルワールドの大規模データベースを利用した薬剤疫学的研究に関する報告が増加している。とりわけ、薬物間相互作用に関する研究において、医療データベースを利用して薬剤有害事象の発生頻度の差異などを比較した研究がさかんに行われている[92]。Imai らは、レセプトデータベースのひとつである JMDC Claims Database を用いて、warfarin 服用患者における N-methyl-thio-tetrazole（NMTT）基を有するセファロスポリン系抗菌薬と NMTT 基を有さないものとを比較した結果、出血イベントに差異がないことを明らかにしている[93]。そのため、医療データベースを用いることで様々な医薬品の薬物間相互作用の評価を行えるのではないかと考えられる。近年、実臨床における経口抗凝固薬と抗菌薬との潜在的相互作用について診療データベースを用いて網羅的に検証した報告がなされている[94]。しかしながら、トランスポーター介在性の薬物間相互作用を医療データベースを用いて調査した報告はほとんど見られない。

そこで、本検討では HD-MTX 療法中の患者における PIPC/TAZ および CFPM の投与による薬物間相互作用に再現性が見られるのかを、レセプトデータベースを用いて評価することとした。PIPC/TAZ および CFPM が HD-MTX 療法施行患者において、MTX の毒性を増強させるのかを薬剤疫学的に明らかにすることで、治療上やむを得ず、抗菌薬投与中に HD-MTX を施行しなければならない場合、または HD-MTX 施行直後に抗菌薬を使用しなければならない場合の薬剤選択の一助となるエビデンスを創出できる。

第二節　方法

第一項　対象患者

JMDC Claims Database は、株式会社 JMDC が国内の健康保険組合から収集したデータを基に、被保険者台帳、保険請求（入院・外来・調剤・歯科治療）、健康診断結果などをデータベース化したものであり、2020 年 6 月末までで約 980 万人の被保険者のデータが蓄積されている。JMDC Claims Database は、匿名化された個人 ID 毎に 2005 年 1 月を起点として様々な期間で時系列的にデータを追跡できることが特徴である。しかしながら、病状や検査結果を把握できない、75 歳以上の後期高齢者のデータが得られないなどの制約がある [95]。

本検討のシェーマを Figure 6 に示す。本検討は JMDC Claims Database を用いて、MTX/LV 救援療法に保険適応を有する、メソトレキセート®注 200 mg および 1,000 mg のいずれかが処方された患者をまず抽出し、その中からロイコボリン®注（LV）が処方された患者をさらに抽出した。これらの患者のうち、HD-MTX の day1～3 において PIPC または PIPC/TAZ、CFPM のいずれかが併用された患者をさらに抽出し、その中からこれらの抗菌薬との併用エピソードと併用がない単独エピソードの両方を有する患者を本検討の対象とした。なお、症例毎の調査期間は HD-MTX 投与から 14 日間を 1 エピソードとした。14 日間と定義した理由は、本検討の副次評価項目が血液毒性であり、化学療法における白血球減少が最低値となる nadir の多くが 10～14 日目とされているためである。抗菌薬併用エピソードが複数ある場合には、初めての併用エピソードを採択した。なお、PIPC/TAZ 投与エピソードと CFPM 投与エピソードの両方を有する患者がいた場合、その患者は PIPC/TAZ 群に組み入れることとした。また、単独エピソードは、抗菌薬併用エピソードの直近の前あるいは後のエピソードを選択した。

JMDC Claims Database は、先述したように、MTX 血中濃度を含む血液検査結果を含んでおらず、また特定薬剤治療管理料 1 は月 1 回の算定であり TDM 実施回数を把握できない。これらのことから、本検討では MTX 排泄遅延を評価する代替指標として、LV 用量および期間、顆粒球コロニー促進因子（G-CSF）、輸血をアウトカムに用いることとした。

本検討は、北海道大学大学院薬学研究院自主臨床研究審査委員会において、データが匿名であることから、患者同意取得は不要とされている。

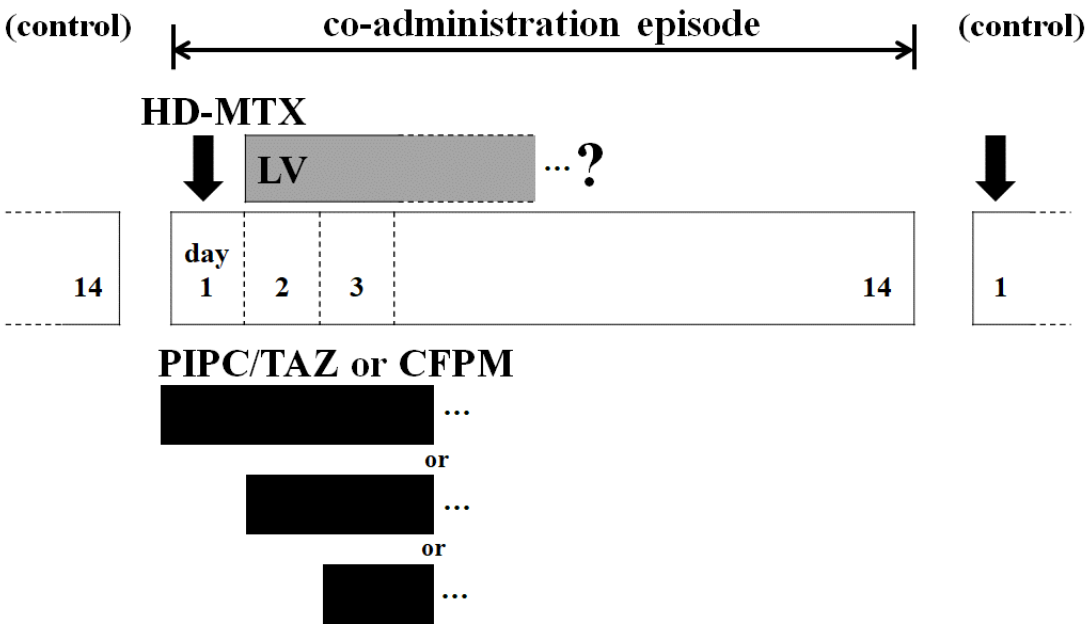


Figure 6 HD-MTX 施行患者における PIPC/TAZ および CFPM の相互作用研究のシェーマ

HD-MTX; high-dose methotrexate; LV, leucovorin; PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CFPM, cefepime;

第二項　調査項目

JMDC Claims Database から抽出した対象患者について、患者背景に関する項目として、HD-MTX 投与時における推定年齢（投与年月日と誕生年月から算出）、性別、腎機能低下の有無（HD-MTX 投与前に診断された慢性腎臓病または腎機能低下の病名）、HD-MTX の対象となる医学診断名（主傷病名から抽出）を調査した。また、薬物治療に関する項目として、推定 MTX 投与量（g/body、製品含有量×処方個数から算出）、HD-MTX エピソード数、PIPC/TAZ および CFPM の投与期間、併用された抗悪性腫瘍剤、全身投与抗菌薬の有無（PIPC/TAZ および CFPM を除く）、尿アルカリ化剤（炭酸水素ナトリウム注射剤、acetazolamide）、腎障害リスクを有する薬剤（sulfamethoxazole/trimethoprim、VCM、ACV あるいは valaciclovir（VACV）、amphotericin-B、アミノグリコシド系抗菌薬、NSAID の全身投与および造影剤）、MTX との相互作用の報告がある薬剤（プロトンポンプ阻害薬（PPI）[96]、ciprofloxacin（CPFX）[97]、AMPC[89]あるいは AMPC/CVA、テトラサイクリン系薬[98]、chloramphenicol、probenecid（OAT 阻害剤）[99]、glycyrrhizic acid[100]、phenytoin[101]、バルビツール系薬[102]、levetiracetam[103]、chloral hydrate[104]、leflunomide[105]、imatinib[106] および dasatinib[107]）を調査した。そして、アウトカムに関する項目として、LV の 1 日用量および投与期間、G-CSF の投与期間、赤血球（RBC）、血小板濃厚液（PC）および新鮮凍結血漿（FFP）のそれぞれの累積投与量を調査した。薬品の抽出に用いた ATC code は Table 10 に示す。

Table 10　調査項目の ATC コード

Drugs	ATC細分類	WHO-ATC code
Methotrexate (200 mg or 1,000 mg preparation)	L01B	L01BA01
Leucovorin (folinate calcium)	V03D	V03AF03
G-CSF (filgrastim)	L03AA	L03AA02
G-CSF (lenograstim)	L03AA	L03AA10
Red blood cell	B06C	B05AX01
Platelet concentrate	B02D8	B05AX02
Fresh frozen plasma	B06C-	B05AX03
Sodium bicarbonate	K04A1	B05XA02
Solutions affecting the electrolyte balance	K01A1	B05BB01
Acetazolamide	S01EC	S01EC01
Antibacterials for systemic use	J01	
Piperacillin	J01CA	J01CA12
Piperacillin/tazobactam	J01CR	J01CR05
Meropenem	J01DH	J01DH02
Cefepime	J01DE	J01DE01
Sulfamethoxazole/trimethoprim	J01EE	J01EE01
Ciprofloxacin	J01MA	J01MA02
Amoxicillin	J01CA	J01CA04
Amoxicillin/clavulanate	J01CR	J01CR02
Aminoglycosides	J01G	-
Tetracyclines	J01AA	-
Chloramphenicol	J01BA	J01BA01
Vancomycin	J01XA	J01XA01
Acyclovir	J05AB	J05AB01
Valacyclovir	J05AB	J05AB11
Amphotericin	J02AA	J02AA01

Drugs	ATC細分類	WHO-ATC code
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	M01A	-
Proton-pump inhibitors	A02BC	-
Glycyrrhizic acid	A05BA	A05BA08
Phenytoin	N03AB	N03AB02
Barbiturates	N03AA	-
Levetiracetam	N03AX	N03AX14
Chloral hydrate	N05CC	N05CC01
Probenecid	M04AB	M04AB01
Leflunomide	L04AA	L04AA13
Imatinib	L01B	L01XE01
Dasatinib	L01B	L01XE06
Contrast media	T01A	V08AB

G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor

第三項　Methotrexate の排泄遅延の評価

主要評価項目は、JMDC Claims Database では、MTX 血中濃度や SCr 値などの臨床検査の結果を入手することはできないことから、MTX 排泄遅延の代替指標として LV の累積投与量および投与日数とした。また、副次評価項目は、MTX 排泄遅延による血液毒性の指標として G-CSF の投与日数および MAP、PC、FFP の累積投与量とした。

第四項　統計解析

連続変数は、ノンパラメトリックで対応のある 2 群の検定として Wilcoxon の符号付き順位検定を、また名義変数は Fisher の正確確率検定を行い、p 値 0.05 未満を有意差ありとした。統計処理には、EZR version 1.41 を用いた [47]。

第三節　結果

第一項　対象患者

患者選択の流れを Figure 7 に示す。対象患者は、PIPC/TAZ 群 3 名（PIPC 0 名、PIPC/TAZ 3 名）、CFPM 群 16 名がそれぞれ抽出された。なお、PIPC/TAZ 投与エピソードと CFPM 投与エピソードの両方があった 2 症例は PIPC/TAZ 群に組み入れた。また、MTX の投与間隔が 7 日毎であった PIPC/TAZ 群の 1 名および CFPM 群の 1 名をそれぞれ除外した。

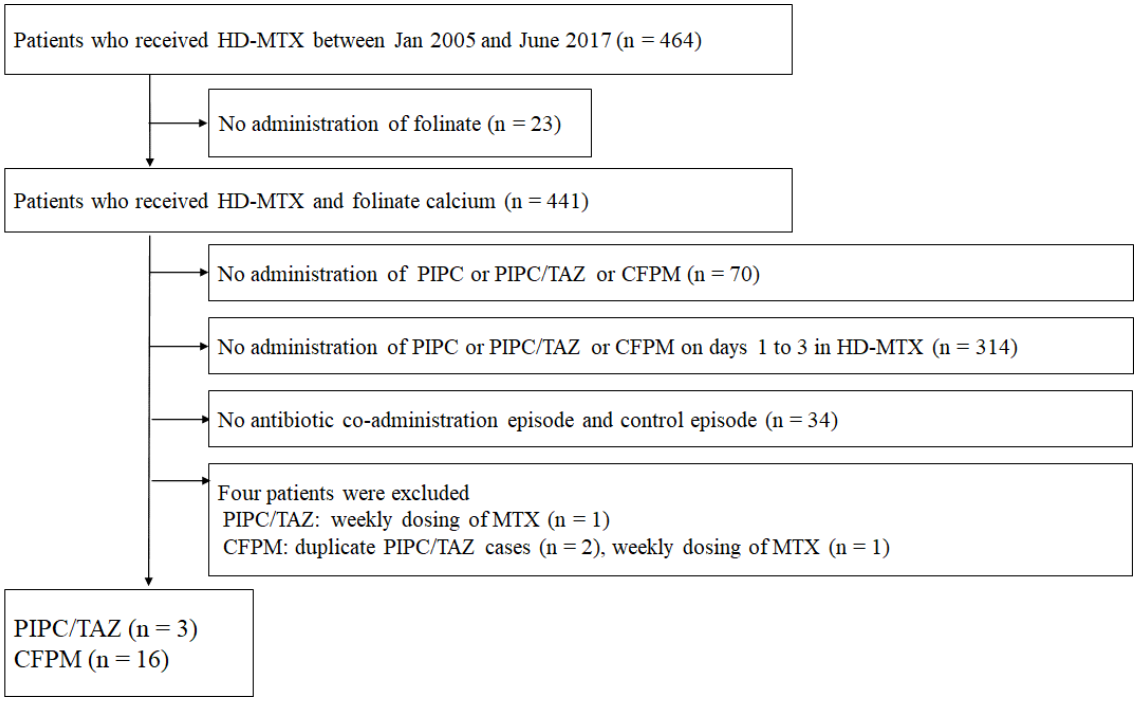


Figure 7　患者選択のフローチャート

HD-MTX, high dose methotrexate; PIPC, piperacillin; TAZ, tazobactam; CFPM, cefepime, MTX, methotrexate

Table 11-a に PIPC/TAZ 群、Table 11-b に CFPM 群の患者背景として、推定患者年齢、性別、HD-MTX の対象疾患、HD-MTX のエピソード数、併用された抗悪性腫瘍剤および腎疾患の既往を示す。PIPC/TAZ 群は、3 名全例が男性で 18 歳以上であり、腎疾患の既往はみられなかった。一方、CFPM 群は、16 名のうち女性は 4 名で男性の割合が高く、また 1 例（No. 9）が 14 歳の未成年であった。また、CFPM 群では腎疾患の既往が、慢性腎臓病（No. 10）と腎機能低下（No. 15）が各 1 例にみられた。そして、HD-MTX 療法の適応疾患はいずれの群においても白血病あるいは悪性リンパ腫であり、骨肉腫は見られなかった。

Table 11-a　HD-MTX 投与患者の PIPC/TAZ 群の患者背景

Case no.	Age (years)	Sex	Indication for HD-MTX	HD-MTX episodes	Antineoplastic agents	History of kidney diseases
1	59	M	Burkitt lymphoma	4	Ara-C, RIT	-
2	63	M	malignant lymphoma	13	-	-
3	18	M	ALL	4	6-MP, L-asp, VCR	-

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; HD-MTX, high-dose methotrexate; ALL, acute lymphocytic leukemia; Ara-C, cytarabine; 6-MP, 6-mercaptopurine; L-asp, L-asparaginase; RIT, rituximab; VCR, vincristine

Table 11-b　HD-MTX 投与患者の CFPM 群の患者背景

Case no.	Age (years)	Sex	Indication for HD-MTX	HD-MTX episodes	Antineoplastic agents	History of kidney diseases
1	55	F	Follicular lymphoma	3	Ara-C	-
2	56	M	Non-Hodgkin lymphoma	2	-	-
3	44	F	PTCL	4	L-asp	-
4	41	M	T lymphoblastic leukemia / lymphoblastic lymphoma	2	Ara-C, ETP, IFM, L-asp	-
5	47	F	Ph+ ALL	3	Ara-C, dasatinib	-
6	54	M	DLBCL	2	Ara-C	-
7	67	M	PCNSL	5	Procarvazine, RIT, VCR	-
8	38	M	Malignant lymphoma	4	-	-
9	14	M	Anaplastic large cell lymphoma	4	Ara-C, CYA, ETP, DXR, IFM	-
10	66	M	ALL	4	6-MP, VCR	CKD
11	67	M	PCNSL	3	-	-
12	36	F	Burkitt lymphoma	2	-	-
13	61	M	B lymphoblastic leukemia/lymphoma	3	Ara-C, RIT	-
14	68	M	PTCL	4	ETP, IFM, L-asp	-
15	60	M	ALL	2	Ara-C	renal impairment
16	60	M	Mantle cell lymphoma	2	Ara-C	-

CFPM, cefepime; HD-MTX, high-dose methotrexate; PTCL, Peripheral T-cell lymphoma; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; Ph+, Philadelphia chromosome positive; ALL, acute lymphocytic leukemia; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; 6-MP, 6-mercaptopurine; Ara-C, cytarabine; CYA, cyclophosphamide; DXR, doxorubicin; ETP, etoposide; IFM, ifosfamide; L-asp, L-asparaginase; RIT, rituximab; VCR, vincristine

Table 12-a に PIPC/TAZ 群、Table 12-b に CFPM 群における抗菌薬投与期間、HD-MTX 単独エピソードおよび各種抗菌薬併用エピソードにおける推定 MTX 投与量および併用薬を示す。PIPC/TAZ 群はいずれのエピソードでも全例で尿アルカリ化が確認され、また PPI が併用されていた。また、PIPC/TAZ 群の推定 MTX 投与量の中央値は、単独エピソードで 2.52 g/body、併用エピソードで 2.42 g/body と有意差を認めなかった。一方、CFPM 群は、PIPC/TAZ 群同様に全例で尿アルカリ化に関する投薬がされていたが、PPI の併用は 6 割程度であった。また、CFPM 群では腎障害リスク薬である VCM および ACV が、また MTX との相互作用の報告がある glycyrrhizic acid、levetiracetam および dasatinib の併用が 1 例ずつで見られた。CFPM 群における推定 MTX 投与量の中央値は、単独エピソードで 2.30 g/body、併用エピソードで 2.12 g/body と有意差を認めなかった。なお、調査項目のうち、アミノグリコシド系薬、AMPC および AMPAC/CVA、テトラサイクリン系薬、chloramphenicol、amphotericin、バルビツール系薬、chloral hydrate、leflunomide、probenecid は、いずれの群においても使用されていなかった。

Table 12-a　PIPC/TAZ 群における HD-MTX 単独時および PIPC/TAZ 併用時の抗菌薬投与期間、推定 MTX 投与量および併用薬の比較

PIPC/TAZ group　(3 patients)			
	Control	**Co-administration (PIPC/TAZ)**	**p-value**
Duration of therapy, days (median [min–max])	-	6.00 [6.00–7.00]	
Antimicrobials systemic administration, n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	NA
Estimated MTX dose, g (median [IQR])	2.52 [2.09–3.06]	2.42 [2.04–3.01]	1
Urine alkalization agents			
Acetazolamide, n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	NA
Sodium bicarbonate, n (%)	3 (100.0)	2 (66.7)	1
Concomitants medications with potential nephrotoxicity			
Sulfamethoxazole/trimethoprim, n (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	1
Vancomycin (days 1–3), n (%)	0	0	
Acyclovir/valacyclovir (days 1–3), n (%)	0	0	
NSAID systemic administration, n (%)	1 (33.3)	0	1
Contrast media, n (%)	0	1 (33.3)	1
Drugs interact with MTX			
Proton-pump inhibitors, n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	NA
Ciprofloxacin, n (%)	0	0	NA
Glycyrrhizic acid, n (%)	0	0	NA
Levetiracetam, n (%)	0	0	NA
Dasatinib, n (%)	0	0	NA

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; HD-MTX, high-dose methotrexate; NA, not applicable; MTX, methotrexate; IQR, interquartile range; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug

Fisher 's exact test

Table 12-b　CFPM 群における HD-MTX 単独時および CFPM 併用時の抗菌薬投与期間、推定 MTX 投与量および併用薬の比較

CFPM group (16 patients)			
	Control	**Co-administration (CFPM)**	**p-value**
Duration of therapy, days (median [min–max])	-	9.00 [3.00–19.00]	
Antimicrobials Systemic Administration, n (%)	13 (81.2)	15 (93.8)	0.6
Estimated MTX dose, g (median [IQR])	2.30 [1.89–5.11]	2.12 [1.80–5.15]	0.62
Urine alkalization agents			
Acetazolamide, n (%)	11 (68.8)	10 (62.5)	1
Sodium bicarbonate, n (%)	16 (100.0)	16 (100.0)	1
Concomitants medications with potential nephrotoxicity			
Sulfamethoxazole/trimethoprim, n (%)	10 (62.5)	10 (62.5)	1
Vancomycin (days 1–3), n (%)	1 (6.2)	2 (12.5)	1
Acyclovir/valacyclovir (days 1–3), n (%)	1 (6.2)	1 (6.2)	1
NSAID systemic administration, n (%)	0	0	NA
Contrast media, n (%)	3 (18.8)	3 (18.8)	1
Drugs interact with MTX			
Proton-pump inhibitors, n (%)	10 (62.5)	10 (62.5)	1
Ciprofloxacin, n (%)	0	1 (6.2)	1
Glycyrrhizic acid, n (%)	2 (12.5)	1 (6.2)	1
Levetiracetam, n (%)	1 (6.2)	1 (6.2)	1
Dasatinib, n (%)	1 (6.2)	1 (6.2)	1

CFPM, cefepime; HD-MTX, high-dose methotrexate; NA, not applicable; MTX, methotrexate; IQR, interquartile range; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; NA, not applicable;
Fisher 's exact test

第二項　Methotrexate 排泄遅延の評価

Table 13-a に PIPC/TAZ 群、Table 13-b に CFPM 群における HD-MTX 単独エピソードおよび各種抗菌薬併用のエピソードにおける、LV 累積投与量、LV 投与日数、G-CSF 投与日数、RBC、PC および FFP の累積投与量を示す。

PIPC/TAZ 群において、LV 投与期間は中央値がいずれも 3 日間と同等であり、有意差は見られなかった。また、LV 累積投与量の中央値は、HD-MTX 単独エピソードで 219.0 mg、併用エピソードで 288.0 mg と後者で多い傾向があったものの、統計学的有意差は見られなかった。さらに、G-CSF 投与日数、RBC、PC、FFP の累積投与量はいずれも有意差は認められなかった（Table 13-a）。

Table 13-a　PIPC/TAZ 群における HD-MTX 単独時エピソードおよび併用エピソードのアウトカムの比較

PIPC/TAZ group (3 patients)			
	Control	**Co-administration (PIPC/TAZ)**	**p-value**
LV cumulative dose, mg (median [IQR])	219.0 [169.5 - 253.5]	288.0 [204.0 - 291.0]	0.32
(min - max)	(120.0 - 288.0)	(120.0 - 294.0)	
LV duration, days (median [IQR])	3.0 [2.5 - 3.5]	3.0 [2.5 - 3.5]	1
(min - max)	(2.0 - 4.0)	(2.0 - 4.0)	
G-CSF duration, days (median [IQR])	5.5 [3.3 - 7.8]	6.0 [3.5 - 8.5]	1
(min - max)	(1.0 - 10.0)	(1.0 - 11.0)	
RBC dose, units (median [IQR])	0.0 [0.00 - 2.00]	0.0 [0.0 - 2.0]	1
(min - max)	(0.0 - 4.0)	(0.0 - 4.0)	
PC dose, units (median [IQR])	0.0 [0.0 - 5.0]	0.0 [0.0 - 15.0]	1
(min - max)	(0.0 - 10.0)	(0.0 -30.0)	
FFP dose, units (median [IQR])	0.0 [0.0 - 6.0]	0.00 [0.0 - 0.0]	1
(min - max)	(0.0 - 12.0)	(0.0 - 0.0)	

PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; HD-MTX, high-dose methotrexate; LV, leucovorin (folinate); IQR, interquartile range; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; RBC, red blood cell; PC, platelet concentrates; FFP, fresh frozen plasma

同様に、CFPM 群において、LV 投与日数の中央値は、単独エピソードで 4 日間、併用エピソードで 3 日間で両群に有意差は見られなかった。また、LV 累積投与量の中央値は、単独エピソードで 258.0 mg、CFPM 併用エピソードで 169.5 mg と、併用エピソードで少ない傾向が見られたが統計学的有意差は認めなかった。そして、G-CSF 投与日数、RBC、FFP および PC の累積投与量はいずれも有意差を認めなかった。

Table 13-b　CFPM 群における HD-MTX 単独エピソードおよび併用エピソードのアウトカムの比較

CFPM group (16 patients)			
	Control	**Co-administration (CFPM)**	**p-value**
LV cumulative dose, mg (median [IQR])	258.0 [180.0 - 626.3]	169.5 [146.3 - 263.3]	0.10
(min - max)	(90.0 - 2241.0)	(90.0 - 765.0)	
LV duration, days (median [IQR])	4.0 [3.0 - 5.3]	3.0 [3.0 - 4.0]	0.36
(min - max)	(2.0 - 8.0)	(2.0 - 12.0)	
G-CSF duration, days (median [IQR])	7.0 [4.0 - 8.5]	9.0 [6.5 - 9.0]	0.24
(min - max)	(2.0 - 11.0)	(2.0 - 11.0)	
RBC dose, units (median [IQR])	2.0 [0.0 - 2.5]	2.0 [0.0 - 4.0]	0.34
(min - max)	(0.0 - 8.0)	(0.0 - 10.0)	
PC dose, units (median [IQR])	15.0 [0.0 - 20.0]	10.0 [0.0 - 32.5]	0.35
(min - max)	(0.0 - 60.0)	(0.0 - 80.0)	
FFP dose, units (median [IQR])	0.0 [0.0 - 0.0]	0.0 [0.0 - 0.0]	1
(min - max)	(0.0 - 4.0)	(0.0 - 0.0)	

CFPM, cefepime; HD-MTX, high-dose methotrexate; LV, leucovorin (folinate); IQR, interquartile range; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; RBC, red blood cell; PC, platelet concentrates; FFP, fresh frozen plasma

次に、PIPC/TAZ 群および CFPM 群における HD-MTX 単独エピソードおよび各種抗菌薬併用のエピソードそれぞれの、症例毎の LV 投与期間の比較を Figure 8 に、また症例毎の LV 累積投与量の比較を Figure 9 にそれぞれ示す。

PIPC/TAZ 群において、LV 投与期間および累積投与量は 3 例いずれも顕著な増加を認めなかった。一方、CFPM 群においては症例 No. 16 を除いては、LV 投与期間および累積投与量ともに、変化がないあるいは減少した症例がほとんどであった。なお、LV 投与日数が単独エピソードと比して CFPM 併用エピソードで著明に増加していた症例 No. 16（5 days vs 12 days）は、腫瘍崩壊症候群の予防や治療に用いられる尿酸分解酵素製剤 rasburicase（ラスリテック®）が CFPM 併用エピソードにおいて投与されていた（データは示さない）。

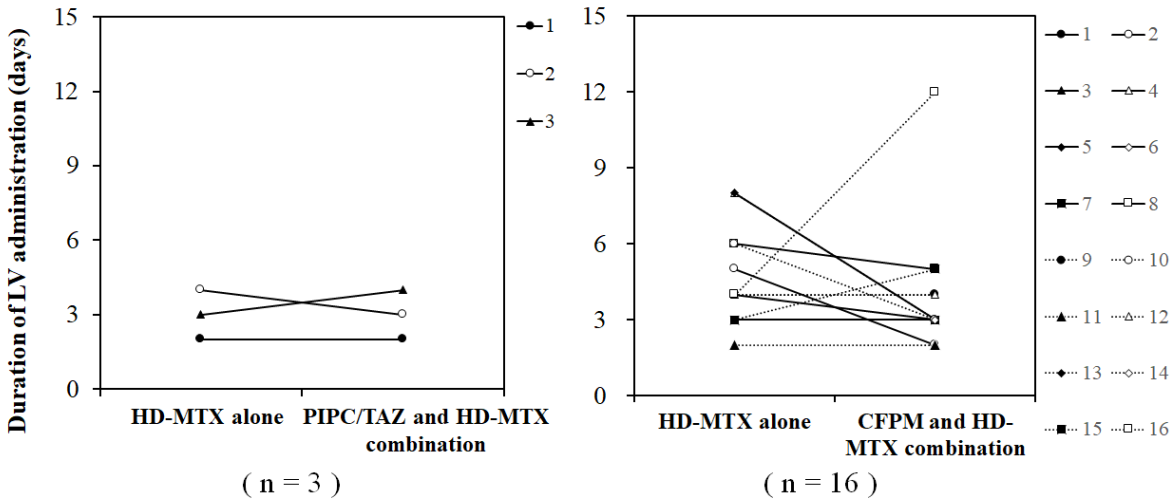


Figure 8　PIPC/TAZ 群（左）および CFPM 群（右）における症例毎の HD-MTX 単独および併用エピソードの LV 投与期間

LV, leucovorin; PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CFPM, cefepime; HD-MTX, high-dose methotrexate

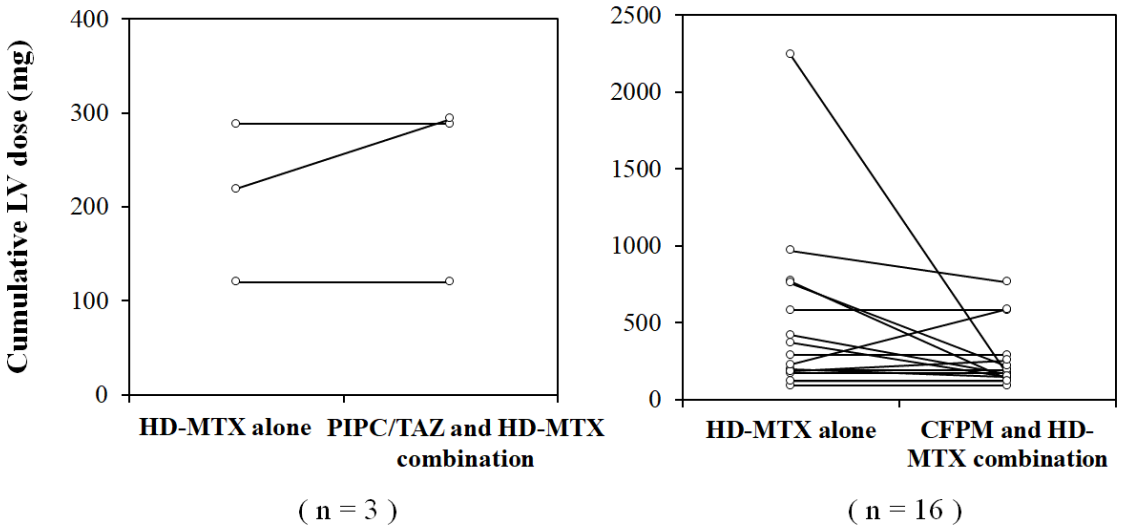


Figure 9　PIPC/TAZ 群（左）および CFPM 群（右）における症例毎の HD-MTX 単独および併用エピソードの累積 LV 投与量

LV, leucovorin; PIPC/TAZ, piperacillin/tazobactam; CFPM, cefepime; HD-MTX, high-dose methotrexate

第四節　考察

本検討において、LV 投与期間および累積投与量に変化がなかったことから、HD-MTX 療法中の患者における PIPC/TAZ の併用は必ずしも MTX クリアランスの遅延を生ずるわけではないことが明らかとなった。また、CFPM の併用は PIPC/TAZ よりも症例数が多く、MTX 排泄遅延が生じなかったという過去の症例報告と同様の結果が本検討から示唆された。従って、本検討において診療データベースを利用することにより、症例数は限られたものの、HD-MTX と PIPC/TAZ ならびに CFPM との相互作用に関する複数患者の評価を行うことができた。

本検討はレセプトデータベースである JMDC Claims Database を利用した検討であることから、血漿中の MTX 濃度などの定量的データを利用することができない。しかしながら、LV 用量および投与期間は MTX 投与後の MTX 濃度によって決定されることから、本検討では LV 投与期間および累積投与量を MTX 排泄遅延の代替指標として用いた。Suzuki らは、HD-MTX 療法患者で MTX 排泄遅延を認めた患者群は、MTX 血漿中濃度の 24 時間値、48 時間値、72 時間値は有意に高く、さらに LV の投与回数が有意に多かったことを報告している [108]。また、LV 用量および投与期間は、MTX 血中濃度に基づいて用量および投与期間を調節することが米国においてコンセンサスが取られ、推奨されている [82,109,110]。これらのことから、診療データベースを用いた本検討において、MTX クリアランスの代替指標として LV 投与期間および累積投与量が適していたものと考えられる。

本検討において、PPI が PIPC/TAZ 群において全例で、また CFPM 群においておよそ 6 割の患者で併用されていたことから、PPI による MTX 排泄遅延の影響によって LV 用量の増加や投与期間の延長が懸念される。しかしながら、癌種やプロトコルによっても異なるが、HD-MTX 療法における LV の投与量および投与期間は通常 15 mg/m^2 を 1 日 4 回 6 時間毎に 3 日間とされている [111]。つまり、1 エピソードあたりおよそ 180 mg/m^2 である。従って、今回得られた LV 累積投与量および投与期間は、HD-MTX 療法における通常の用量および投与期間と大きな差異が無いと考えられる。

PIPC/TAZ 群において、患者数は CFPM 群と比較して少なかった。その理由として、MTX ならびに PIPC/TAZ の添付文書に併用注意として記載されているため、医師は HD-MTX 投与患者においては PIPC/TAZ を選択しにくいと考えられる。PIPC/TAZ 群におけ

る LV 累積投与量はいずれのエピソードでも有意差がなく、LV 投与期間も併用エピソードと単独エピソードでも同等であった。また、G-CSF 投与期間や RBC、PC、FFP の累積投与量はいずれのエピソードで差異がなかった。従って、今回の結果から、PIPC/TAZ の併用が HD-MTX 投与患者において MTX 排泄遅延を必ずしも招くわけではないことが示唆された。HD-MTX 療法後に急性腎障害、無顆粒球症、薬剤性肝障害、可逆性後頭葉白質脳症を生じた B 細胞性急性リンパ性白血病の症例報告において、Bielen らはメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR） C677T ヘテロ接合型の遺伝子多型があったことに加えて、pantoprazole、ketoprofen、CPFX、PIPC/TAZ といった相互作用を有する薬剤の複数の併用が影響した可能性を述べている [112]。また、Wiczer らによる HD-MTX 投与患者における腎障害に関する調査では、MTX クリアランスとの相互作用を有する薬剤数が多いことが腎障害の有意な危険因子であったと報告されている [113]。本検討では、PPI、NSAID、CPFX 全てを併用した症例は確認されなかった。これらのことから、MTX クリアランスの変動は PIPC/TAZ のみではなく、相互作用を有する複数の薬剤の併用によって MTX 排泄遅延のリスクが高まる可能性がある。

一方、CFPM 群において、LV 投与期間および累積投与量は併用エピソードにおいて統計学的有意差はないものの、単独エピソードよりも少ない傾向がみられた。HD-MTX 投与中のある患者において、CFPM 併用エピソードと非併用エピソードで MTX の血中濃度推移は変化しなかったことを Tran らは報告している [91]。また、ウサギを用いた *in vivo* 研究において、MTX のクリアランスはセファロスポリンの併用により増大したことが Iven らから報告されている [114]。本検討の結果は CFPM 群において併用エピソードの LV 累積投与量が少ない傾向が見られたことから、彼らの報告と類似したものであると考えられる。一方、G-CSF 投与期間、RBC、PC および FFP の累積投与量には有意差は認められなかった。従って、MTX の血液毒性に両エピソード間に有意な差異はなかったものと考えられる。

本検討の限界として 2 つが挙げられる。1 つ目に、本検討においては JMDC Claims Database に臨床検査値が含まれないことから、血清クレアチニン値といった腎機能に関する情報が得られなかったことである。HD-MTX 投与後の急性腎障害は MTX 排泄遅延と関連しているとの報告がある [115]。本検討において LV 累積投与量および投与期間に変化が見られた症例について、その変化が MTX 投与後の腎機能の変化に由来するも

のなのかを評価することは困難である。2 つ目として、本検討では男性の割合が高く、性別に偏りが見られた。HD-MTX 療法が施行された骨肉腫患者において、女性は MTX 排泄遅延の危険因子であったと報告されている[116]。従って、本検討は MTX 排泄遅延のリスクを過少評価している可能性がある。しかしながら、リンパ腫患者における HD-MTX 投与患者における報告においては、骨肉腫患者とは逆に、男性が腎障害および MTX 排泄遅延の有意な危険因子であったと報告されている[117]。これらのことから、MTX 排泄遅延における性別の影響は癌種によって異なる可能性がある。

本検討は、HD-MTX 療法患者における PIPC/TAZ および CFPM の併用に関する情報が症例報告に限られていたことから、このような患者における抗菌薬選択において重要かつ有益な知見が得られたものと考えられる。

第五節　小括

本検討は、診療データベースを用いた調査において、HD-MTX 療法時における PIPC/TAZ の併用は必ずしも MTX 排泄遅延を生じるわけではない可能性があることを明らかとした。また、CFPM の併用は PIPC/TAZ よりも多くの患者において HD-MTX 投与中の患者に併用されていること、また MTX 排泄に影響しない可能性を明らかにした。これらの結果から、HD-MTX 療法を施行した患者の感染症治療において、CFPM は安全な選択肢となり得る。

総括

本研究により得られた知見を以下に示す。

本研究では、PIPC/TAZ の副作用および薬物間相互作用について、実臨床における診療録および医療データベースを活用して、それぞれ検討した。

第一章では、実臨床の PIPC/TAZ 投与患者における AKI 発症に関する評価を行った。PIPC/TAZ は CFPM と比較して AKI の発症率が高いことが明らかとなった。また、PIPC/TAZ の AKI 発症時期は CFPM よりも早いことが示唆された。さらには、PIPC/TAZ は、CKD および DM とともに AKI の独立危険因子であることが多変量解析によって示された。これらのことから、PIPC/TAZ 投与中における腎機能モニタリングが AKI の早期発見につながるものと考えられる。

第二章では、実臨床における PIPC/TAZ と warfarin の併用患者の多くで PT-INR の上昇を認めたことから、抗凝固作用を増強させることが示された。また、PIPC/TAZ の投与によって PT-INR の過延長を招く患者が見られ、その特徴として CKD の合併、多剤併用および warfarin との相互作用薬剤の併用が確認された。よって、warfarin 服用患者において PIPC/TAZ 投与中および投与後に、PT-INR のモニタリングを行うことは、PT-INR の過延長ならびに出血の重篤化を予防するために重要である。

第三章では、PIPC/TAZ 投与による HD-MTX 投与患者における MTX 排泄遅延について、大規模なレセプトデータベースを利用して LV を代替指標として症例内比較を行うことによりその再現性を評価した。PIPC/TAZ は HD-MTX 患者において LV 投与日数および累積投与量は有意な増加を認めなかったことから、PIPC/TAZ 投与が必ずしも MTX 排泄遅延を生じるものではない可能性が示された。これらの知見は、今後の HD-MTX 療法中の患者における抗菌薬選択の安全性に寄与するものと考えられる。

これらの結果から、本研究では実臨床のデータを用いて、PIPC/TAZ の副作用および相互作用の検証を行うことができた。

しかしながら、PIPC/TAZ の腎障害の発生機序、warfarin 服用患者における他の抗菌薬と比較した場合の PIPC/TAZ の相互作用の強度の差異、HD-MTX 投与患者における PIPC/TAZ 投与によって MTX 排泄遅延を生じる他の危険因子の探索や機序の解明などについて、今後さらなる検討が必要と考えられる。また、PIPC/TAZ の腎障害および warfarin との相互作用については、単施設の後ろ向き調査であることから、その外的妥

当性について、より規模の大きい多施設共同研究などによって症例数を増やして検証する必要がある。

本研究により、実臨床において注意すべき抗菌薬の副作用および薬物相互作用の評価の一助となり、より安全な薬物療法および薬学的ケアの提供に貢献できることを期待する。

参考文献

1. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997 Jan;277(4):301–6.

2. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. 1997 Jan;277(4):307–11.

3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998 Apr;279(15):1200–5.

4. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, Rapisarda F, Ferrara R, Spina E, Arcoraci V. Adverse drug reactions in hospitalized patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) study. Front Pharmacol. 2018 Apr 11;9:350.

5. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Apr;73(4):385–98.

6. Kuscu F, Ulu A, Inal AS, Suntur BM, Aydemir H, Gul S, Ecemis K, Komur S, Kurtaran B, Ozkan Kuscu O, Tasova Y. Potential drug–drug interactions with antimicrobials in hospitalized patients: A multicenter point-prevalence study. Med Sci Monit. 2018 Jun 20;24:4240–7.

7. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet. 2007 Jul 14;370(9582):185–91.

8. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, Onozato T, Cunha Cardoso G, Ferreira Nascimento MT, Saquete Martins-Filho PR, Pereira de Lyra D Jr, Oliveira Filho AD. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2020 Jul 1;15(7):e0235353.

9. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):266-72.

10. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990 Mar;47(3):533–43.

11. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA. 1999 Jul 21;282(3):267–70.

12. Tasaka Y, Tanaka A, Yasunaga D, Asakawa T, Araki H, Tanaka M. Potential drug-related problems detected by routine pharmaceutical interventions: safety and economic contributions made by hospital pharmacists in Japan. J Pharm Health Care Sci. 018 Dec 13;4:33.

13. Yasunaga D, Tasaka Y, Murakami S, Tanaka A, Tanaka M, Araki H. Economic contributions of pharmaceutical interventions by pharmacists: a retrospective report in Japan. J Pharm Policy Pract. 2016 Jul;10(1):2.

14. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. JAMA. 2016 Nov 22;316(20):2115–25.

15. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. JAMA Intern Med. 2017 Sep 1;177(9):1308–15.

16. Kohno S, Imamura Y, Shindo Y, Seki M, Ishida T, Teramoto S, Kadota J, Tomono K, Watanabe A. Clinical practice guidelines for nursing- and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) [complete translation]. Respir Investig. 2013 Jun;51(2):103–26.

17. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 Jan 15;50(2):133–64.

18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):486–552.

19. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Feb;52(4):e56–93.

20. Toubes E, Singh K, Yin D, Lyu R, Glick N, Russell L, Mohapatra S, Saghal N, Weinstein RA, Trenholme G. Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: Does antimicrobial choice make a difference? Clin Infect Dis. 2003 Mar;36(6):724–30.

21. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, Puig de la Bellacasa J, Menéndez R, Mensa J, Torres A. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. Ann Am Thorac Soc. 2015 Feb;12(2):153–60.

22. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2014 Nov 15;59(Suppl 5):S335–9.

23. Patolia S, Abate G, Patel N, Patolia S, Frey S. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacilli bacteremia. Ther Adv Infect Dis. 2018 Jan;5(1):11–8.

24. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolzuoli L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Oct 1;53(10):4264–9.

25. Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, Tsugita M, Tadano K, Takada K, Akamatsu T, Yamada T, Yamada T, Shiraishi T, Okuda M. Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to Pseudomonas aeruginosa isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. Infection. 2013 Apr;41(2):415–23.

26. Hsu LY, Tan TY, Tam VH, Kwa A, Fisher DA, Koh TH; Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore). Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):1173–8.

27. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). J Antimicrob Chemother. 2004 Feb;53(2):290–6.

28. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, Grayson ML, Slavin MA, Thursky KA; National Antimicrobial Prescribing Survey (NAPS). Antimicrobial allergy "labels" drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. J Antimicrob Chemother. 2016 Jun;71(6):1715–22.

29. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, Al-Busaidi I, Petrescu D, Saltzman I, Devlin M, Andany N, Leis JA. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: A multicenter prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):904–10.

30. Huang K-HG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. Clin Infect Dis. 2018 Jun 18;67(1):27–33.

31. Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli. Int J Antimicrob Agents. 2017 Apr;49(4):410–5.

32. Benanti GE, Brown ART, Shigle TL, Tarrand JJ, Bhatti MM, McDaneld PM, Shelburne SA, Aitken SL. Carbapenem versus cefepime or piperacillin-tazobactam for empiric treatment of bacteremia due to extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli in patients with hematologic malignancy. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jan 29;63(2):e01813-18.

33. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The use of noncarbapenem β-lactams for the treatment of extended-spectrum β-lactamase infections. Clin Infect Dis. 2017 Apr 1;64(7):972–80.

34. Nguyen CP, Dan Do TN, Bruggemann R, Ten Oever J, Kolwijck E, Adang EMM, Wertheim HFL. Clinical cure rate and cost-effectiveness of carbapenem-sparing beta-lactams vs. meropenem for Gram-negative infections: A systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. Int J Antimicrob Agents. 2019 Dec;54(6):790–7.

35. Hagiya H, Kokado R, Ueda A, Okuno H, Morii D, Hamaguchi S, Yamamoto N, Yoshida H, Tomono K. Association of adverse drug events with broad-spectrum antibiotic use in hospitalized patients: A single-center study. Intern Med. 2019 Sep 15;58(18):2621–5.

36. Peralta FG, Sanchez MB, Roiz MP, Pena MA, Tejero MA, Arjona R. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam. Clin Infect Dis. 2003 Dec 1;37(11):1568–72.

37. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. Pharmacotherapy. 2014;34(7):670–6.

38. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia BJ, Kraemer DF, Jankowski CA. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. Pharmacotherapy. 2014;34(7):662–9.

39. Zarychanski R, Wlodarczyk K, Ariano R, Bow E. Pharmacokinetic interaction between methotrexate and piperacillin/tazobactam resulting in prolonged toxic concentrations of methotrexate. J Antimicrob Chemother. 2006 Jul;58(1):228–30.

40. AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会，日本腎臓学会，日本集中治療医学会，日本透析医学会，日本急性血液浄化学会，日本小児腎臓病学会. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 | Minds ガイドラインライブラリ [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0277/G0000936

41. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン　作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016 | Minds ガイドラインライブラリ [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0285/G0000945

42. Karino F, Nishimura N, Ishihara N, Moriyama H, Miura K, Hamaguchi S, Sutani A, Kuraki T, Ikawa K, Morikawa N. Nephrotoxicity induced by piperacillin–tazobactam in late elderly Japanese patients with nursing and healthcare associated pneumonia. Biol Pharm Bull. 2014;37(12):1971–6.

43. Mac K, Chavada R, Paull S, Howlin K, Wong J. Cefepime induced acute interstitial nephritis – a case report. BMC Nephrol. 2015 Feb;16(1):15.

44. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. Clin Exp Nephrol. 2009 Dec 1;13(6):537–66.

45. McCormick H, Tomaka N, Baggett S, Heierman T, LaFosse J, Gilbert S, Imhof K. Comparison of acute renal injury associated with intermittent and extended infusion piperacillin/tazobactam. Am J Health Syst Pharm. 2015 Jun 1;72(11_Supplement_1):S25–30.

46. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007 Mar;11(2):R31.

47. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013 Mar;48(3):452–8.

48. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, Thornberg KJ, Løken J, Steensen M, Fox Z, Tousi H, Søe-Jensen P, Lauritsen AØ, Strange DG, Reiter N, Thormar K, Fjeldborg PC, Larsen KM, Drenck NE, Johansen ME, Nielsen LR, Ostergaard C, Kjær J, Grarup J, Lundgren JD; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. BMJ Open. 2012 Mar 11;2(2):e000635.

49. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Feb;57(2):734–44.

50. Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: A retrospective cohort analysis. J Hosp Med. 2017 Feb;12(2):77–82.

51. Morimoto T, Nagashima H, Morimoto Y, Tokuyama S. Frequency of acute kidney injury caused by tazobactam/piperacillin in patients with pneumonia and chronic kidney disease: a retrospective observational study. Yakugaku Zasshi. 2017 ;137(9):1129-36.

52. Navalkele B, Pogue JM, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, Pervaiz A, Tashtoush N, Shaikh H, Koppula S, Koons J, Hussain T, Perry W, Evans R, Martin ET, Mynatt RP, Murray KP, Rybak MJ, Kaye KS. Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin–tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime. Clin Infect Dis. 2017 Jan;64(2):116–23.

53. Wen S, Wang C, Duan Y, Huo X, Meng Q, Liu Z, Yang S, Zhu Y, Sun H, Ma X, Yang S, Liu K. OAT1 and OAT3 also mediate the drug-drug interaction between piperacillin and tazobactam. Int J Pharm. 2018 Feb 15;537(1–2):172–82.

54. Avedissian SN, Pais GM, Liu J, Rhodes NJ, Scheetz MH. Piperacillin-tazobactam added to vancomycin increases risk for acute kidney injury: fact or fiction? Clin Infect Dis. 2020 Jul 11;71(2):426–32.

55. Blair M, Côté J-M, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from vancomycin combined with piperacillin-tazobactam: a comprehensive review. Am J Nephrol. 2021 ;52(2):85-97.

56. Pais GM, Liu J, Avedissian SN, Hiner D, Xanthos T, Chalkias A, d'Aloja E, Locci E, Gilchrist A, Prozialeck WC, Rhodes NJ, Lodise TP, Fitzgerald JC, Downes KJ, Zuppa AF, Scheetz MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. J Antimicrob Chemother. 2020 May;75(5):1228–36.

57. 五十嵐一彦, 波多野聡子, 宇多裕基, 玉井郁巳, 河原昌美. タゾバクタム/ピペラシリン合剤投与に伴う腎機能障害の発現頻度と腎不全発症患者の血中濃度. TDM 研究. 2014 ;31(4):117–22.

58. McDonald C, Cotta MO, Little PJ, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. Is high-dose β-lactam therapy associated with excessive drug toxicity in critically ill patients? Minerva Anestesiol. 2016 Sep;82(9):957–65.

59. Erdman MJ, Riha H, Bode L, Chang JJ, Jones GM. Predictors of acute kidney injury in neurocritical care patients receiving continuous hypertonic saline. The Neurohospitalist. 2017 Jan;7(1):9–14.

60. Oliveira JFP, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul 1;53(7):2887–91.

61. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2008 Jul 1;74(1):101–7.

62. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Mar 1;25(2):121–32.

63. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA Jr. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. Anesthesiology. 2009 Mar;110(3):505–15.

64. Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy; JAID/JSC Guide/Guidelines to Clinical Management of Infectious Disease Preparing Committee; Urinary tract infection/male genital infection working group, Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, Nakamura T, Miyairi I, Hoshino T, Hasui M, Tanaka K, Kiyota H, Arakawa S. JAID/JSC guidelines for clinical management of infectious disease 2015 - urinary tract infection/male genital infection. J Infect Chemother. 2017 Nov;23(11):733–51.

65. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Ukai T, Endo I, Iwashita Y, Hibi T, Pitt HA, Matsunaga N, Takamori Y, Umezawa A, Asai K, Suzuki K, Han HS, Hwang TL, Mori Y, Yoon YS, Huang WS, Belli G, Dervenis C, Yokoe M, Kiriyama S, Itoi T, Jagannath P, Garden OJ, Miura F, de Santibañes E, Shikata S, Noguchi Y, Wada K, Honda G, Supe AN, Yoshida M, Mayumi T, Gouma DJ, Deziel DJ, Liau KH, Chen MF, Liu KH, Su CH, Chan ACW, Yoon DS, Choi IS, Jonas E, Chen XP, Fan ST, Ker CG, Giménez ME, Kitano S, Inomata M, Mukai S, Higuchi R, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2018 Jan;25(1):3–16.

66. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 1996 Dec;49(12):1373–9.

67. Baillargeon J, Holmes HM, Lin Y-L, Raji MA, Sharma G, Kuo Y-F. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. Am J Med. 2012 Feb 1;125(2):183–9.

68. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.

69. Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. Ann Pharmacother. 2003 Mar;37(3):367–70.

70. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol. 2011 Jan 11;57(2):173–80.

71. Ishigami J, Grams ME, Chang AR, Carrero JJ, Coresh J, Matsushita K. CKD and risk for hospitalization with infection: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis. 2017 Jun 1;69(6):752–61.

72. Hamada S, Ohno Y, Kojima T, Ishii S, Okochi J, Akishita M. Prevalence of cytochrome P450-mediated potential drug–drug interactions in residents of intermediate care facilities for older adults in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2019 Jun;19(6):513-517.

73. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation?: the ATRIA study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009 Jul;2(4):297–304.

74. Ohgushi A, Ohtani T, Nakayama N, Asai S, Ishii Y, Namiki A, Akazawa M, Echizen H. Risk of major bleeding at different PT-INR ranges in elderly Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation receiving warfarin: a nested case-control study. J Pharm Health Care Sci. 2016 Jan 11;2:2

75. Clark NP, Delate T, Riggs CS, Witt DM, Hylek EM, Garcia DA, Ageno W, Dentali F, Crowther MA; Warfarin-associated research projects and other endeavors consortium. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. JAMA Intern Med. 2014 Mar;174(3):409–16.

76. Yagi T, Naito T, Kato A, Hirao K, Kawakami J. Association between the prothrombin time-international normalized ratio and concomitant use of antibiotics in warfarin users: focus on type of antibiotic and susceptibility of Bacteroides fragilis to antibiotics. Ann Pharmacother. 2021 Feb;55(2):157–64.

77. Larsen T, Gelaye A, Durando C. Acute warfarin toxicity: An unanticipated consequence of amoxicillin/clavulanate administration. Am J Case Rep. 2014 Jan 27;15:45–8.

78. Watanabe Y, Abe T, Tokuda Y. Another pharyngitis mimic: intraoral haematoma of the posterior wall of the pharynx in a patient on warfarin and drug-drug interaction. BMJ Case Rep [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2021 Mar 3];2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600813/

79. Kelly M, Moran J, Byrne S. Formation of rectus sheath hematoma with antibiotic use and warfarin therapy: A case report. Am J Geriatr Pharmacother. 2005 Dec;3(4):266–9.

80. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. Am J Med. 2014 Jul;127(7):657-63.e2.

81. Chabner BA, Young RC. Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. J Clin Invest. 1973 Aug;52(8):1804–11.

82. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. The Oncologist. 2016 Dec;21(12):1471-82.

83. Li X, Sui Z, Jing F, Xu W, Li X, Guo Q, Sun S, Bi X. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Manag Res. 2019 Jul 5;11:6265-74.

84. Yamamoto K, Sawada Y, Matsushita Y, Moriwaki K, Bessho F, Iga T. Delayed elimination of methotrexate associated with piperacillin administration. Ann Pharmacother. 1997 Oct;31(10):1261–2.

85. Takeuchi A, Masuda S, Saito H, Doi T, Inui K-I. Role of kidney-specific organic anion transporters in the urinary excretion of methotrexate. Kidney Int. 2001 Sep 1;60(3):1058–68.

86. Yang S, Liu Z, Wang C, Wen S, Meng Q, Huo X, Sun H, Ma X, Peng J, He Z, Liu K. Piperacillin enhances the inhibitory effect of tazobactam on β-lactamase through inhibition of organic anion transporter 1/3 in rats. Asian J Pharm Sci. 2019 Nov;14(6):677–86.

87. Iven H, Brasch H. Influence of the antibiotics piperacillin, doxycycline, and tobramycin on the pharmacokinetics of methotrexate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol. 1986 Jul 1;17(3):218–22.

88. Jariyawat S, Sekine T, Takeda M, Apiwattanakul N, Kanai Y, Sophasan S, Endou H. The interaction and transport of beta-lactam antibiotics with the cloned rat renal organic anion transporter 1. J Pharmacol Exp Ther. 1999 Aug;290(2):672–7.

89. Ronchera CL, Hernández T, Peris JE, Torres F, Granero L, Jiménez NV, Plá JM. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxycillin. Ther Drug Monit. 1993 Oct;15(5):375–9.

90. Titier K, Lagrange F, Péhourcq F, Moore N, Molimard M. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and oxacillin. Ther Drug Monit. 2002 Aug;24(4):570–2.

91. Tran HX, Herrington JD. Effect of ceftriaxone and cefepime on high-dose methotrexate clearance. J Oncol Pharm Pract. 2016 Dec;22(6):801–5.

92. Hennessy S, Leonard CE, Gagne JJ, Flory JH, Han X, Brensinger CM, Bilker WB. Pharmacoepidemiologic methods for studying the health effects of drug–drug interactions. Clin Pharmacol Ther. 2016 Jan;99(1):92-100.

93. Imai S, Kadomura S, Momo K, Kashiwagi H, Sato Y, Miyai T, Sugawara M, Takekuma Y. Comparison of interactions between warfarin and cephalosporins with and without the N-methyl-thio-tetrazole side chain. J Infect Chemother. 2020 Nov 1;26(11):1224–8.

94. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, See LC, Kuo CF. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. JAMA. 2017 Oct 3;318(13):1250–9.

95. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. J Gen Fam Med [Internet]. [cited 2021 Apr 20];. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jgf2.422

96. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappar D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug–drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. The Oncologist. 2012 Apr;17(4):550–4.

97. Dalle J-H, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G. Interaction between methotrexate and ciprofloxacin. J Pediatr Hematol Oncol. 2002 May;24(4):321–2.

98. Tortajada-Ituren JJ, Ordovás-Baines JP, Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. High-dose methotrexate-doxycycline interaction. Ann Pharmacother. 1999 Aug;33(7–8):804–8.

99. Aherne GW, Marks V, Mould GP, Piall E, White WF. The interaction between methotrexate and probenecid in man [proceedings]. Br J Pharmacol. 1978 Jun;63(2):369P.

100. Ishizaki J, Nakano C, Kitagawa K, Suga Y, Sai Y. A Previously unknown drug-drug interaction is suspected in delayed elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. Ann Pharmacother. 2020 Jan;54(1):29–35.

101. Bollini P, Riva R, Albani F, Ida N, Cacciari L, Bollini C, Baruzzi A. Decreased phenytoin level during antineoplastic therapy: a case report. Epilepsia. 1983 Feb;24(1):75–8.

102. Halwachs S, Schaefer I, Seibel P, Honscha W. Antiepileptic drugs reduce the efficacy of methotrexate chemotherapy through accelerated degradation of the reduced folate carrier by the ubiquitin-proteasome pathway. Chemotherapy. 2011 ;57(4):345–56.

103. Bain E, Birhiray RE, Reeves DJ. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination. Ann Pharmacother. 2014 Feb;48(2):292–6.

104. Dao K, Ivanyuk A, Buclin T, Beck-Popovic M, Diezi M. Pharmacokinetic interaction between methotrexate and chloral hydrate. Pediatr Blood Cancer. 2013 Mar;60(3):518–20.

105. Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans PI. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. Ann Pharmacother. 2004 Aug;38(7–8):1206–11.

106. Loue C, Garnier N, Bertrand Y, Bleyzac N. High methotrexate exposure and toxicity in children with t(9;22) positive acute lymphoblastic leukaemia treated with imatinib. J Clin Pharm Ther. 2015 Oct;40(5):599–600.

107. Ramsey LB, Mizuno T, Vinks AA, O'Brien MM. Delayed methotrexate clearance in patients with acute lymphoblastic leukemia concurrently receiving dasatinib. Pediatr Blood Cancer. 2019 May;66(5):e27618.

108. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y, Kohda Y. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. Br J Clin Pharmacol. 2009 Jan;67(1):44–9.

109. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. Cancer Treat Rev. 1977 Jun 1;4(2):87–101.

110. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. The Oncologist. 2018 Jan;23(1):52-61.

111. Joerger M, Huitema ADR, Illerhaus G, Ferreri AJM. Rational administration schedule for high-dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma. Leuk Lymphoma. 2012 Oct;53(10):1867–75.

112. Bielen L, Kralj I, Ćurčić E, Vodanović M, Boban A, Božina N. Acute kidney injury, agranulocytosis, drug-induced liver injury, and posterior reversible encephalopathy syndrome caused by high-dose methotrexate—possible role of low activity ABC and SLC drug transporters. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Sep 1;74(9):1191–2.

113. Wiczer T, Dotson E, Tuten A, Phillips G, Maddocks K. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. J Oncol Pharm Pract. 2016 Jun;22(3):430–6.

114. Iven H, Brasch H. Cephalosporins increase the renal clearance of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol. 1990 May 1;26(2):139–43.

115. Yang S-L, Zhao F-Y, Song H, Shen D-Y, Xu X-J. Methotrexate associated renal impairment Is related to delayed elimination of high-dose methotrexate. ScientificWorldJournal. 2015(6):751703.

116. Zhang W, Zhang Q, Zheng T-T, Zhen J-C, Niu X-H. Delayed high-dose methotrexate excretion and influencing factors in osteosarcoma patients. Chin Med J (Engl). 2016 Nov 5;129(21):2530–4.

117. May J, Carson KR, Butler S, Liu W, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis. Leuk Lymphoma. 2014 Jun;55(6):1345–9.

論文目録

本論文は以下の原著論文をもとに作成した。

Kadomura S, Takekuma Y, Sato Y, Sumi M, Kawamoto K, Itoh T, Sugawara M. Higher incidence of acute kidney injury in patients treated with piperacillin/tazobactam than in patients treated with cefepime: a single-center retrospective cohort study. J Pharm Health Care Sci. 2019 Jun 12;5:13.

Kadomura S, Takekuma Y, Imai S, Kashiwagi H, Kawamoto K, Itoh T, Sugawara M. Interaction between piperacillin/tazobactam and warfarin: a single-center retrospective single-arm cohort Study. BPB reports. 2020 ;3(2):65-69.

Kadomura S, Imai S, Momo K, Sato Y, Kashiwagi H, Itoh T, Sugawara M, Takekuma Y. Effects of piperacillin/tazobactam or cefepime on folinate dose in patients receiving high-dose methotrexate: a retrospective cohort study using Japanese administrative claims data. J Oncol Pharm Pract. 2021 (in press)

謝辞

本研究の遂行ならびに学位論文の作成にあたり終始ご懇篤なご指導・ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室 菅原 満教授に深く御礼申し上げます。

また、本論文の副査としてご審査ならびにご指導を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 分子細胞医薬学研究室 大西 俊介教授、臨床薬剤学研究室 小林 正紀教授ならびに薬物動態解析学研究室 柏木 仁講師に厚く感謝致します。

さらに研究遂行にあたり終始ご指導を頂きました北海道大学病院薬剤部 武隈 洋准教授、北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室 佐藤 夕紀講師ならびに同研究室 今井 俊吾助教に謹んで感謝申し上げます。

本研究の実施にあたり、レセプトデータベースの利用にご協力いただきました昭和大学薬学部 病院薬剤学講座 百 賢二准教授に深く感謝致します。

本研究に対するご助言など、多くの面でご助力いただきました薬物動態解析学研究室のすべての方々に深く感謝致します。また、多忙な業務の中、研究を継続できるようにご配慮いただきました独立行政法人地域医療機能推進機構 札幌北辰病院 薬剤部長 井藤 達也博士ならびに同院薬剤部のスタッフの皆様に御礼申し上げます。

最後に、あらゆる面でいつも支え続けてくれた家族の皆に心から感謝致します。