

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医薬学）	氏名	吉澤 健一
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
母集団薬物動態－薬力学解析に基づくカルバペネム系抗菌薬イミペネムの投与計画に関する研究			
論文審査担当者			
主査	教授	高野 幹 久	
審査委員	教授	小 澤 孝 一 郎	
審査委員	准教授	永 井 純 也	
〔論文審査の要旨〕			
<p>イミペネムは腎排泄型薬物であるにもかかわらず、腎排泄過程を考慮した母集団薬物動態（PK）モデルが構築されておらず、腎機能障害患者に対し具体的かつ精度の高い投与計画が提案されていない。腎機能障害患者を対象とした臨床研究を実施し、母集団 PK-薬力学（PD）解析により血漿蛋白非結合型薬物濃度が菌の最小発育阻止濃度（MIC）を超えている時間（<math>fT &gt; MIC</math>）を指標としてイミペネムの投与計画の至適化を検討した。</p> <p>腎機能障害患者 27 例にイミペネム 500 mg を点滴静脈内投与し、採取した血漿及び尿検体を高速液体クロマトグラフィーにより定量した。血漿中濃度及び尿中排泄データの同時あてはめにより母集団 PK モデルを構築した。続いて 10,000 例の仮想患者集団を設定し、PK-PD シミュレーションにより 90%以上の確率で治療が成功する MIC の最大値（PK-PD ブレイクポイント）を予測した。</p> <p>イミペネムの PK は 2-コンパートメントモデルに適合し、クレアチニンクリアランス（<math>CL_{Cr}</math>）が最も有意な共変量であった。<math>CL_{Cr}</math> が 20 mL/min の腎機能障害患者では PK-PD ブレイクポイントが 250 mg 12 時間毎投与 &lt; 500 mg 12 時間毎投与 &lt; 250 mg 6 時間毎投与の順に大きくなり、1 日総投与量を増加する、あるいは投与間隔を短くすることで高い PK-PD ブレイクポイントに達した。<math>CL_{Cr}</math> が 90 mL/min である正常腎機能患者の場合、点滴時間を 0.5 時間から 1.5 時間に延長することで各投与計画とも PK-PD ブレイクポイントが増加した。</p>			

以上の結果から、腎機能の程度により投与間隔、点滴時間の効果は異なることが明らかとなった。

臨床試験により小児の PK を評価することは、採血量が限られること、成長への影響が否定できないことなど試験実施上の問題が多く困難である。そこで、文献データを活用し、既存の試験データを統合した母集団 PK メタ解析によりイミペネムの PK に与える患者因子を探索し、小児患者のための投与計画を設計した。

新生児（0-34 日齢）及び児童・青少年（3-16.2 歳）の PK データを 15 報の文献から引用し、尿フラクションを加えた 1-及び 2-コンパートメントモデルに血漿中濃度及び尿中排泄データをあてはめた。新生児では 1-コンパートメントモデル、児童・青少年では 2-コンパートメントモデルでのあてはめが良好であった。新生児、児童・青少年とも性別、年齢、投与量は最終モデルの共変量とならなかった。新生児では 0.5 時間で点滴投与した場合、PK-PD ブレイクポイントは 1 日総投与量に準じて大きくなった。点滴時間が 1.5 時間の場合、PK-PD ブレイクポイントは 15 mg/kg 8 時間毎投与及び 25 mg/kg 8 時間毎投与で高くなり、点滴投与時間の延長は効果的であった。児童・青少年では 15-25 mg/kg の投与量範囲において、投与間隔を短くする、あるいは点滴時間を延長することにより PK-PD ブレイクポイントは高くなった。

以上の結果より、新生児と児童・青少年ではイミペネムの PK が異なり、対象年齢集団ごとの投与計画の必要性が示された。新生児と児童・青少年それぞれを対象として母集団 PK-PD 解析を実施し、対象年齢集団ごとに至適化した投与計画を開発できた。

腎機能障害患者及び小児患者で開発した投与計画の有用性を臨床試験で検証するのは困難である。そこで時間-殺菌効果モデルにより緑膿菌の増殖抑制を予測し、菌を消失させるまでのイミペネムの投与期間を指標として各投与計画の妥当性を検討した。

腎機能障害患者及び小児患者で開発した各投与計画の PK-PD ブレイクポイントと緑膿菌の消失時間を比較した。 $f T > MIC$  を指標とし母集団 PK-PD 解析より算出した PK-PD ブレイクポイントと、時間-殺菌効果モデルより予測した緑膿菌消失時間は同様の関係であり、母集団 PK-PD 解析より開発した各投与計画は時間-殺菌効果モデルにより支持された。

腎機能障害患者及び小児患者について、PK-PD 理論に基づくイミペネムの投与計画を開発した。本研究の成果により、原因菌及びその MIC が同定されている確定的治療の場面においては、イミペネムの PK-PD ブレイクポイントに基づき投与計画を選択することが可能となった。MIC の情報が不明で経験的治療が必要な場面に対しても、臨床分離菌の検出状況と有効反応期待確率から投与計画の選択を支援するものである。

以上の結果から、本論文は従来の研究では検討ができていない腎排泄過程を考慮した母集団 PK モデルを構築した点、腎機能及び小児の対象年齢集団ごとの PK の差異を明らかにしイミペネムの投与計画を至適化した点で高く評価できる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。