

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項、第 25 条第 3 項関係）

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	石原 慎之
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 高齢者における感染症治療の個別最適化を目指したクリニカルファーマコメトリクスの実践： 抗菌薬適正使用による薬剤耐性対策へ向けて			
論文審査担当者			
主査	教授	紙谷 浩之	印
審査委員	教授	高野 幹久	
審査委員	准教授	横大路 智治	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年、医薬品研究開発・承認審査における様々な過程において継続的に蓄積された情報や開発以前に蓄積された他剤や病態に関する情報などをモデルに変換し、そのモデルを用いたシミュレーションで得られる定量的な情報を開発戦略と意思決定に用いており、この概念・手法をファーマコメトリクスという。医薬品の開発から承認・審査時には、製薬会社および規制当局により、個別患者に対する承認医薬品の薬物治療最適化マネジメントには、主に薬剤師によりファーマコメトリクスを実践する必要がある。しかしながら、実際の臨床現場で直面する患者と承認時まで集まる患者では年齢や基礎疾患等が異なるなどの問題があり、臨床においてファーマコメトリクスは十分に活用されていない。特に、我が国の 65 歳以上の人口の総人口に占める割合が 2015 年には 26.6%まで上昇し、我が国も超高齢社会となったにもかかわらず、薬物療法における高齢者対策は不十分である。</p> <p>一方、我が国を含め全世界における死因の上位には感染症があり、国内外において感染症は対策を講じるべき疾患の一つである。その感染症に用いられる抗菌薬の有効性を向上するため、患者および用法・用量ごとの薬物動態（pharmacokinetics：PK）と最小発育阻止濃度（MIC）などの薬力学（pharmacodynamics：PD）の関係を表す指標として PK/PD パラメータが用いられる。そのパラメータに基づき、患者個別の用法・用量を設定し、最適な臨床使用を実践することが重要であるとされている。</p> <p>そこで、本研究では高齢者における感染症治療の個別最適化を目指し、数理統計学的手法を活用した定量的な解析・評価・予測・患者適用の一連のサイクルの臨床応用、すなわちクリニカルファーマコメトリクスの実践を試みた。</p> <p>はじめに、感染症患者を対象にカルバペネム系抗菌薬であるメロペネムおよびドリペネムを点滴静脈内投与し、採取した血漿およ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。得られた検体中の薬物濃度を用いて母集団 PK 解析を行った。母集団 PK パラメータの推定には個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付一次近似法を用いて、PK モデルとして線形 2-コンパートメントモデルを選択し、PK パラメータを推定した。</p> <p>メロペネム投与 42 名（平均年齢 62 歳）、ドリペネム投与 18 名（平均年齢 63 歳）であり、クレアチニンクリアランスはそれぞれ 77.7 mL/min および 48.9 mL/min であった。メロペネムおよびドリペネムの血漿中薬物濃度推移は 2-コンパートメントモデルに適合し、全身クリアランスの共変量としてクレアチニンクリアランスを組み込んだ日本人の感染症患者における母集団 PK モデルを構築することができた。また、高齢患者（70 歳以上）への適用の妥当性においては、メロペネム（平均年齢 75 歳）およびドリペネム（平均年齢 77 歳）ともに別の患者集団の血漿中濃度から母集団モデルの適格性評価を行った。その結果、PK パラメータおよび PK/PD パラメータについての予測が可能であり、高齢者における母集団 PK モデルとして妥当であった。</p> <p>次に、島根大学医学部附属病院にて入院加療中の院内肺炎患者のうち、主治医がメロペネムおよびドリペネムの投与が望ましいと判断した高齢感染症患者に対して、今回の母集</p>			

母集団 PK モデルを活用した投与設計支援を行った。原因菌に対して、ランダムサンプリング（モンテカルロ法）により 40 % $T > MIC$ の目標達成確率を算出し、その値が 80 % を超える投与方法を主治医へ推奨した。有効性および安全性解析：主要評価項目は肺炎に対する臨床効果および細菌学的効果、安全性に関する主要評価項目は概括安全度とした。

その結果、メロペネム投与群 12 症例（平均年齢 74 歳）、ドリペネム投与群 9 症例（平均年齢 78 歳）の有効性解析の主要評価項目である肺炎に対する「臨床効果」は全症例で「有効」と判定された。よって、薬剤師主導による数理統計学的手法を用いた PK/PD 解析に基づく投与設計は感染症治療における抗菌薬の適正使用へ貢献できる可能性があることが示された。

一方、薬剤耐性菌の治療に用いられるピペラシリン/タゾバクタム配合剤について検討した。75 歳以上の高齢肺炎患者に対してピペラシリン/タゾバクタム配合剤を点滴静脈内投与した後、静脈血検体を点滴投与開始後の種々の時間に採取した。血漿中のピペラシリンおよびタゾバクタム濃度は高速液体クロマトグラフィーにより測定し、母集団 PK パラメータを推定した。得られた母集団 PK モデルの最終モデルを用いて、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤の投与法を各 MIC よりそれぞれの目標達成率を算出した。

平均年齢 86.5 歳の患者集団を得て、血漿中薬物濃度それぞれ 100 時点を母集団 PK 解析に用いた。血漿中濃度は 2-コンパートメントモデルに適合し、ピペラシリンおよびタゾバクタムの全身クリアランスは共変量としてクレアチニンクリアランスが組み込まれた母集団 PK モデルを構築することができた。PK/PD 解析において、1 回 2.0 g を 6 時間毎に投与した場合の目標到達確率は 1 回 4.0 g を 8 時間毎に投与した場合と同等であることが示された。また、タゾバクタムの PK/PD 解析の結果、CL_{Cr} が 40 mL/min 以上の場合には 1 回 0.5 g を 8 時間毎もしくは 6 時間毎の投与が必要であることが示された。

以上の結果から、本論文は病院薬剤師が主導となり、臨床データを数理統計学的手法などで定量的に解析・評価・予測し、これに基づく個別化治療上の意思決定を支援するクリニカルファーマコメトリクスを実践した点、全世界的な高齢社会における感染症治療の向上へ抗菌薬適正使用・薬剤耐性対策に向けて貢献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（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	石原 慎之
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 高齢者における感染症治療の個別最適化を目指したクリニカルファーマコメトリクスの実践： 抗菌薬適正使用による薬剤耐性対策へ向けて			
最終試験担当者			
主査	教授	紙谷 浩之	印
審査委員	教授	高野 幹久	
審査委員	准教授	横大路 智治	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年6月13日の第37回広島大学大学院医歯薬保健学研究科発表会（薬学系）および平成30年8月10日の本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 母集団 PK モデル構築でのコンパートメント設定および共変量選択に関する方法論の妥当性について 2 メロペネムおよびドリペネムの母集団 PK モデルにおいて共変量が異なった理由および解釈について 3 日本人患者で構築されたメロペネムおよびドリペネムの母集団 PK モデルを高年齢患者へ適用した場合に血漿中最高濃度で予測値に乖離が認められた理由および解釈について 4 ペニシリン系抗菌薬のピペラシリンだけでなく、β-ラクタマーゼ阻害薬のタゾバクタムでも血漿中濃度を測定したうえで母集団 PK/PD 解析も行った意義について 5 メロペネム、ドリペネムおよびピペラシリン/タゾバクタムの PK/PD パラメータとして % T > MIC を選択した根拠および妥当性について 6 従来からの投与方法選択とクリニカルファーマコメトリクスに基づく投与方法個別最適化との違いおよび臨床的有用性について <p>これらに対してきわめて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容および関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			