

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	大仁田 哲修
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
作用標的部位での薬物動態/薬力学モデル解析に基づくアンピシリン-スルバクタム配合剤投与法の個別化			
論文審査担当者			
主査	教授	松尾 裕彰	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，抗菌化学療法において薬物動態（pharmacokinetics：PK）/薬力学（pharmacodynamics：PD）理論に基づく投与設計が治療効果の向上に重要であることが示されている。PK/PD 指標として AUC（薬物濃度・時間曲線下面積）/MIC（最小発育阻止濃度），C_{peak}（ピーク薬物濃度）/MIC，$T > MIC$（%）（定常状態の 24 時間で薬物濃度が MIC を超えている時間の割合）が主に用いられている。しかし，これらの指標は主として血漿あるいは血清中の薬物濃度により評価されているため，ターゲットとする原因菌が多く存在する作用標的部位において評価されていないことから，未だ PK/PD の解釈が不十分であると考えられる。作用標的部位における薬物濃度が血中薬物濃度より低い場合，血中で評価された投与方法は過大評価となっている可能性が考えられることから，作用標的部位の薬物濃度を評価することが重要である。本研究では，世界的にも使用頻度が高く薬剤耐性菌に対して使用されるアンピシリン-スルバクタム配合剤について，作用標的部位の PK/PD を評価することで投与法の個別化を行った。</p> <p>アンピシリン-スルバクタム配合剤において前立腺組織の PK/PD を評価し，細菌性前立腺炎への臨床適応を評価した報告がないことから，まず前立腺 PK/PD 解析により細菌性前立腺炎を想定した投与法の個別化を行った。対象は，経尿道的前立腺切除術を施行された前立腺肥大症患者で，術後感染予防目的にアンピシリン-スルバクタム配合剤を投与された患者とした。経尿道的前立腺切除術施行前にアンピシリン-スルバクタム配合剤として 1.5 g（1.0 g-0.5 g）または 3.0 g（2.0 g-1.0 g）を 0.5 時間かけて点滴静脈内注射し，血液検体は点滴開始後 0.5，1，1.5，3，5 時間から 5 時点で採取し，前立腺組織検体は投与開始後 0.5，1，1.5 時間から 1-3 時点で採取した。血漿中薬物濃度測定は，アンピシリンとスルバクタムの両剤についてそれぞれ高速液体クロマトグラフィーを用い，前立腺組織中薬物濃度測定はホモジナイズ処理により懸濁化した後，得られた上清を測定した。測定したデータを用いて，まず血液コンパートメントモデルを作成し，それに生理学的パラメータ（前立腺容積，前立腺血流速度）および前立腺組織/血漿分配比率を連結させた前立腺組織中 PK モデルを作成した。モデルに基づき，前立腺組織中アンピシリン濃度において PK/PD 目標値（50% $T > MIC$）を達成する確率を算出し，目標値達成確率</p>			

が 90%以上の最大の MIC を PK/PD ブレイクポイントとした。測定したデータより算出したアンピシリンおよびスルバクタム両剤の前立腺組織/血漿分配比率は、AUC において 0.37 であった。前立腺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は 2.07 であり、配合剤としての抗菌活性を維持できる比率であった。作成したモデルにおいて、両剤のクリアランスに影響を与える共変量はクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) であった。50% T > MIC におけるアンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g の 1 日 4 回投与の前立腺 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr}=90$ mL/min で 0.5 μ g/mL, $CL_{cr}=60$ mL/min で 1 μ g/mL, $CL_{cr}=30$ mL/min では 4 μ g/mL であった。これらの結果より、患者腎機能と原因菌 MIC に応じた個別化投与法を構築することができた。

次に、アンピシリン-スルバクタム配合剤が細菌性肺炎に対して第一選択薬として用いられていることから肺 PK/PD 解析により細菌性肺炎を想定した投与法の個別化を行った。肺組織中 PK モデルは、前述の前立腺組織中 PK モデルの血液コンパートメントを固定で用い、生理学的パラメータを肺容積、肺血流速度に置き換え、さらにヒトでの文献値より算出した肺組織/血漿分配比率を用いることで作成した。そして作成したモデルに基づき、肺組織中アンピシリンとスルバクタムの両剤において PK/PD 目標値 (50% T > MIC) を達成する確率を算出した。アンピシリンとスルバクタムの肺組織/血清分配比率は、AUC においてそれぞれ 0.881 および 0.368 であった。肺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は 3.89 であり、適正な比率となっていない可能性が示唆された。作成したモデルを用いてシミュレーションした結果、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の 50% T > MIC を目標値とした場合、アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g の 1 日 4 回投与の前立腺 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr}=90$ mL/min で 1 μ g/mL, $CL_{cr}=60$ mL/min で 2 μ g/mL, $CL_{cr}=30$ mL/min では 8 μ g/mL あった。以上の結果より、患者腎機能と原因菌 MIC に応じた細菌性肺炎における個別化投与法を構築することができた。

さらに、スルバクタムにおける肺 PK/PD 解析により、世界的に重要な薬剤耐性菌である *Acinetobacter baumannii* 肺炎を想定した投与法の個別化を行った。肺組織中 PK モデルは、前述のスルバクタム肺組織中 PK モデルに、マウスでの文献値より算出した肺組織/血漿分配比率を用いることで作成した。肺 PK/PD 評価は、肺組織中スルバクタム濃度において *A. baumannii* に対するスルバクタムの PK/PD 目標値である 60% T > MIC を達成する確率を算出した。算出したスルバクタムの肺組織/血漿分配比率は、0.365 であった。作成したスルバクタムの肺組織中 PK モデルを用いてシミュレーションした結果、60% T > MIC を目標値とした場合、アンピシリン-スルバクタム配合剤 6.0 g の 1 日 4 回投与の前立腺 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr}=90$ mL/min で 0.5 μ g/mL, $CL_{cr}=60$ mL/min で 1 μ g/mL, $CL_{cr}=30$ mL/min で 4 μ g/mL あった。これらの結果より、標的部位特異的 PK/PD 評価において、腎機能正常患者では日本国内承認用量を超える 6.0 g の 1 日 4 回以上の高用量でのアンピシリン-スルバクタム配合剤投与が必要な可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は作用標的部位における PK/PD を生理学的なコンパートメントモデルで解析し評価した点、作用標的部位毎にアンピシリンとスルバクタムの適正な投与量比率があるため適正な投与法が存在することを示した点、患者腎機能と原因菌 MIC に応じた個別化投与法を構築して感染症治療向上と薬剤耐性菌増加防止へ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があるものと認めた。