

氏名(生年月日)	おお はた き とう 大 畑 (佐 藤)	ゆ か 由 佳 (1969年10月6日)
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	論博薬 第219号	
学位授与の日付	2020年3月20日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位論文題目	抗菌薬メロペネムの小児感染症患者および発熱性好中球減少症患者における母集団薬物動態解析の最適化に関する研究	
論文審査委員	(主査) 教授 矢野 義孝 (副査) 教授 栄田 敏之 (副査) 教授 村木 優一	

論文内容の要旨

はじめに

医薬品開発研究では、新薬や適応症拡大による承認申請を目的とするだけでなく医療現場における適正な薬物治療に有益な情報を与えることが望まれており、臨床試験結果を用いた数理モデルによる統計解析は有効な手段である。その中でも母集団薬物動態解析は、患者集団における薬物濃度や薬効データを解析することで時間的な推移、さらには影響因子の解明や個体間・個体内変動誤差の程度を評価でき、患者データを一括して評価できるため小児・高齢者など一人あたりの採血時点数が限られる患者集団に対して特に有用である。また薬物動態 (Pharmacokinetics、PK) - 薬力学 (Pharmacodynamics、PD) 解析手法と組み合わせることで腎機能や年齢など生体側の要因を考慮したPK-PD 指標を算出し、至適用法・用量を策定し医療現場へ情報提供できる。

抗菌薬メロペネムは、世界で初めて単剤での使用が可能となったカルバペネム系抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く活性を有し国内外で高い有効性と安全性が確認されている。メロペネムの PK-PD 指標としては、原因菌の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration、MIC) と組み合わせた「薬物濃度-時間推移が MIC を超える時間の投与間隔に占める割合 (%)、%Time Above MIC (%T>MIC)」が用いられる。こうした一連の解析では、母集団薬物動態解析によるモデル解析とその結果に基づいた PK-PD 解析による予測が行われるが、最適なモデルを選択する際には、薬物の特性、背景要因や臨床試験デザインなどを考慮した解析が必要であり、その妥当性や信頼性を正しく評価する必要があるが統一された手法が定まっていない。また、現状の抗菌薬の PK-PD 解析では、例えば腎排泄型薬剤においては患者の腎障害の個人差を考慮したり、あるいは原因菌の菌株ごとの感受性分布を考慮する等の詳細な解析が必要であるが検討は少なく、解析結果を臨床現場に有用な形で提供するための工夫が十分ではないと考えた。

そこで本研究では、第1章においてメロペネムを用いた母集団薬物動態解析と PK-PD 解析の最適化を目指し、患者背景を組み込んだ母集団薬物動態モデルを構築するとともにその評価を行った。第2章では第1章で構築した手法を成人発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia、FN) 患者のデータに適用し、その妥当性と有用性を検証した。また第3章では、こうした手法が血液部位以外の感染部位での評価に適用された事例がほとんどないことを鑑み、治療中の髄膜炎患者における脳脊髄液中メロ

ペネム濃度データを活用した脳脊髄液中の PK-PD 評価に適用を試みた。

第1章 小児感染症患者における母集団薬物動態解析と薬物動態 - 薬力学解析手法の最適化

日本人小児感染症患者から得られたメロペネム血中濃度データを用い、母集団薬物動態解析において小児のメロペネム薬物動態に影響する共変量を探索し、有意な変動要因となった体重について分布形状を確認することでモデルへの組み込みの妥当性を検証した。さらにブートストラップ法および Visual Predictive Check といった最新のモデルバリデーション手法により最終モデルの信頼性を評価し、母集団薬物動態解析の最適化を行った。また薬物動態の個体間変動を反映させた PK-PD 解析では、原因菌の薬剤感受性分布を考慮することでより現実に近い臨床効果の推定方法を構築し、日本人小児感染症患者における至適用法・用量を策定した。

第2章 成人発熱性好中球減少症患者における解析手法の適用と妥当性の検証

第1章で検討したメロペネムの母集団薬物動態解析および PK-PD 解析手法を、成人患者で感染症とは異なる発熱性好中球減少症 (FN) 患者から得られたデータの解析に適用した。その結果、腎機能の影響も考慮した適切な母集団薬物動態モデルが構築でき、一連の解析手法の妥当性が確認できた。また PK-PD 解析の結果、FN 患者の臨床効果が期待される値として PK-PD 理論値に 75%T>MIC を設定するという新しい指標を提案し最適な投与方法・用量に関する知見を得た。

第3章 小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中濃度に基づいた薬物動態 - 薬力学解析への応用

血液部分以外の感染部位として脳脊髄液中薬物濃度の母集団解析の最適化を行った。炎症性中枢神経系疾患 (細菌性髄膜炎) の小児患者における脳脊髄液中のメロペネム濃度データを用い、これまでに構築した手法に加えて髄液コンパートメントに解剖学的に妥当な脳脊髄液クリアランスというパラメータを導入することで新しいモデルを構築し、PK-PD 解析により最適な投与方法・用量の知見を得た。さらに得られた母集団薬物動態モデルに基づいて血漿中および脳脊髄液中の薬物曝露量 (AUC) を推定し脳脊髄液中への滲出比と臨床検査値や年齢との関係性を評価するといった、最適化したモデルの応用が可能となった。

総括

以上、本研究では抗菌薬メロペネムについて小児感染症患者、成人発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験で得られた血漿中薬物濃度データ、脳脊髄液中薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析の最適化を行った。まず、小児患者における背景子を考慮した母集団薬物動態モデルを構築し最新のバリデーション手法により妥当性を評価した。また%T>MIC を指標とした PK-PD 解析を行い、メロペネムについて至適用法・用量設定のための解析手法の最適化を行った。さらに、これらの手法が成人発熱性好中球減少症患者のデータ解析にも適用可能であることを確認し、有用性と妥当性を検証した。また、脳脊髄液中薬物濃度データへの応用についても検証し新しいモデルを構築するとともに、脳脊髄液中濃度に基づいた PK-PD 評価が可能であることを示した。

これらの知見は、メロペネムの適正使用を目的とした母集団薬物動態解析および PK-PD 解析を最適化する手法を検証したものであり、得られた結果は至適用法・用量の設定に活用できるものである。本研究は抗菌薬の臨床医薬品評価における母集団薬物動態解析の最適化および PK-PD 解析手法のさらなる普及と発展に貢献するものとする。

論文審査の結果の要旨

緒言

臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析は患者集団における薬物濃度や薬効データの推移、影響因子や個体間・個体内変動誤差を評価できる有用な手法である。また、薬物動態 (Pharmacokinetics、PK) - 薬力学 Pharmacodynamics、PD) 解析手法と組み合わせて PK-PD 指標を得ることで至適用法・用量が策定できる。抗菌薬の場合には PK-PD 指標としては、原因菌の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration、MIC) と組み合わせた「薬物濃度 - 時間推移が MIC を超える時間の投与間隔に占める割合 (%)、%TimeAbove MIC ($\geq T > MIC$)」が用いられる。こういった母集団薬物動態解析と PK-PD 解析に関する研究では、適切な解析モデルを構築しその妥当性あるいは信頼性を正しく評価することが重要となる。本研究では、小児感染症患者におけるメロペネムの母集団薬物動態解析と PK-PD 解析手法を構築し、成人発熱性好中球減少症 (FN)患者のデータへの手法の適用、さらには小児髄膜炎患者における脳脊髄液中薬物濃度の解析を行うことで母集団薬物動態解析の最適化を行うとともに臨床に有用な PK-PD 解析結果を得た。

《審査結果の要旨》

第1章 小児感染症患者における母集団薬物動態解析と薬物動態-薬力学解析手法の最適化

小児感染症患者から得られたメロペネム血中濃度データについて母集団薬物動態解析を行い有意な共変量を探索しモデルへの組み込みの妥当性を検証した。さらに適切なモデルバリデーション手法により最終モデルの信頼性を評価し、母集団薬物動態解析の最適化を行うとともに、原因菌の薬剤感受性分布を考慮することでより現実に近い臨床効果の推定方法を構築し、小児感染症患者における至適用法・用量を策定した。

第2章 成人発熱性好中球減少症患者における解析手法の適用と妥当性の検証

第1章で検討したメロペネムの母集団薬物動態解析および PK-PD シミュレーション手法を成人発熱性好中球減少症患者データの解析に適用し、腎機能の影響も考慮した上で一連の解析手法の妥当性が確認できた。また PK-PD 解析により FN 患者の臨床効果が期待される値として PK-PD 理論値に $75\%T > MIC$ を設定するという新しい指標を提案し最適な投与方法・用量に関する知見を得た。

第3章 小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中濃度に基づいた薬物動態 - 薬力学解析への応用

これまでに得られた母集団薬物動態モデルを小児細菌性髄膜炎患者の脳脊髄液中薬物濃度の解析に拡張し最適化を行った。既に構築した手法に加えて髄液コンパートメントに解剖学的に妥当な脳脊髄液クリアランスというパラメータを導入することで新しいモデルを構築し、PK-PD 解析により最適な投与方法・用量に関する知見を得ることができた。また血漿中及び脳脊髄液中の薬物曝露量 (AUC) を推定し、脳脊髄液中への滲出比を推定するモデルの応用が可能となった。

総括

以上、本研究では抗菌薬メロペネムの薬物血漿中及び脳脊髄液中薬物濃度データの母集団薬物動態

解析において最適なモデルを構築するとともに、妥当性および信頼性を確認できた。さらに%T>MICを指標としたPK-PD解析により至適用法・用量の設定に活用できる有用な情報を得た。本研究は抗菌薬の臨床医薬品評価における母集団薬物動態解析の最適化及びPK-PD解析手法のさらなる普及と発展に貢献するものとする。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。