

〔別紙2〕

審査の結果の要旨

氏名 山本 武人

腎不全は、何らかの要因により腎機能が低下した状態であり、その臨床像に基づき、数時間から数日の時間スケールで進行する急激な腎機能低下を特徴とする急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) と数年以上の時間スケールで進行する不可逆的な腎機能低下を特徴とする慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) に分類される。腎不全患者では、腎排泄型薬物の消失が遅延することに加え、腎不全の治療を目的として導入される腎代替療法 (renal replacement therapy: RRT) によっても薬物が体内から除去されるため、適切な投与量調整が必要である。しかしながら、これまでの調整方法は患者の病態の類型や施行されている RRT の種類に依存した画一的なものであり、病態の変化、あるいは RRT 実施条件の違いを考慮に入れた調節は不可能であった。このことは、AKI 患者で頻用される抗菌薬には薬剤性腎障害のリスクが高い薬物が多く、治療中に腎機能がさらに低下するケースが少なくないこと、また、RRT の中でも特に腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD) や持続血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration: CHDF) は患者の状態、あるいは必要とされる治療強度の違いから実施条件が患者毎に大きく異なる現状を考慮すると、極めて深刻な問題であった。

このような背景の下、申請者は薬物動態モデル解析をメカニズムに基づき正しく適用することで、科学的根拠に基づいた精度の高い投与量設計を実施し、これらの課題を克服することは可能と考え、特に腎不全患者において理論的な投与量設計が困難であったケース、すなわち①短期間に腎機能が低下する患者、② PD 導入患者、および③CHDF 導入患者に着目して検討を行った。

まず、治療中に腎機能が低下する患者に対する投与量設計を可能とするため、申請者は血清クレアチニン値 (S_{cr}) から Cockcroft-Gault 式により算出される推定クレアチニンクリアランス (estimated creatinine clearance: eCL_{cr}) の経時的な変動を解析に組み入れた Mutable Covariates Model (MCM) を構築し、薬剤性腎障害のリスクが高く治療中に腎機能が経時的に低下することの多いバンコマイシン (vancomycin: VCM) の薬物動態解析への適用を試みた。さらに、MCM による解析結果を従来の投与期間中の腎機能を一定と仮定する Fixed Covariates Model (FCM) による解析結果と比較・検証した。その結果、VCM 投与期間中に経時的な腎機能低下が認められた 23 名の患者における血清中 VCM 濃度の平均予測誤差率 (Mean Percentage Error: MPE) は、FCM では -19.1% であったのに対し、MCM では 2.5% と有意な改善を認めた。また、VCM のクリアランス (CL_{VCM}) と eCL_{cr} との比を示す CL_{ratio} では MPE は FCM で 22.3% と過大評価であったのに対し、MCM では 1.3% と偏りが著しく減少することを見出した。これらの結果は、申請者が構築した MCM が、腎機能が経時的に低下する患者における正確な薬物動態解析を実施する上で極めて有用なツールとなることを示している。

次に、PD 導入患者における論理的な薬物投与量設計を可能とするため、申請者は PD 実施条件を定量的に組み入れた薬物動態モデル (PD モデル) を構築し、PD 導入中に VCM の投与をうけた患者 11 症例の薬物動態解析に応用した。まず、対象 11 症例のうち 2 点以上の血清中 VCM 濃度測定が行われていた 5 症例を対象に、血清中 VCM 濃度初回測定値を基に PD モデルを用いて最適化を試みた結果、実測値の 85.7% を 0.67~1.5 倍の範囲内で予測することに成功した。さらに、対象患者 11 症例の PD 実施条件および背景情報を基に算出した CL_{VCM} 予測値 ($CL_{PD,VCM,Pre}$) と対応する実測値 ($CL_{PD,VCM,Obs}$) を比較したところ、11 症例中 5 症例を 0.67~1.5 倍、11 症例全てを 0.5~2.0 倍の範囲で予測可能であることを確認した。これらの知見から、申請者は PD 実施条件を定量的に考慮した最適投与量を設定することが可能であると考え、 $CL_{PD,VCM,Pre}$ に基づいた PD 実施条件毎の VCM の推奨投与量一覧表を構築した。その結果、一般的なガイドラインでは大きな幅を持って示されている推奨投与量を、PD 実施条件に応じて明確に設定することを可能とした。

最後に、申請者は CHDF 導入患者に対する個別化投与量設計を可能とするため、VCM、アミカシン (amikacin:AMK) およびテイコプラニン (teicoplanin:TEIC) を対象として、CHDF による各抗菌薬のクリアランスの定量的予測および、CHDF 実施条件に応じた最適投与量設計法の構築を目的として検討を進めた。まず、申請者は 5%ヒトアルブミン (human serum albumin:HSA) 溶液を用いた *in vitro* CHDF 灌流実験を行い、AMK、VCM および TEIC の CHDF によるクリアランスは各薬物の 5%HSA 溶液中非結合型分率と CHDF の排液流量 (Q_{outflow}) の積と一致することを見出した。また、実際に CHDF 導入中に AMK、VCM あるいは TEIC を投与された患者 16 名のクリアランス ($CL_{\text{CHDF,vivo,Obs}}$) と *in vitro* CHDF 灌流実験で得られた知見に基づいて算出された予測クリアランス ($CL_{\text{CHDF,vivo,Pre}}$) が良好に一致することも確認した ($r^2 = 0.87$, $P < 0.01$)。さらに、申請者は、各患者の $CL_{\text{CHDF,vivo,Pre}}$ から血清中抗菌薬濃度を予測することを試み、全濃度データの 68% を予測値の 0.67~1.5 倍、92% を 0.5~2.0 倍の範囲内と高精度に予測することに成功した。これらの知見から、申請者は CHDF 実施条件から目標とする血清中濃度を達成するための最適投与量を算出可能であると考え、CHDF 実施条件に応じた AMK、VCM および TEIC の投与量一覧表の構築を行った。その結果、一般的なガイドラインに記載された推奨投与量では CHDF 実施条件によっては目標濃度を達成できない可能性が示唆された。加えて、申請者が実臨床において本一覧表に基づき CHDF 導入患者に対する AMK の投与量設計を行ったところ、ほぼ予測と一致した血清中濃度推移が達成された。これらの結果から、CHDF 導入患者における AMK、VCM および TEIC のクリアランスは精度よく予測可能であり、申請者が構築した CHDF 導入患者に対する投与量一覧表は実臨床において極めて有用であることが示された。

以上、申請者は腎不全患者における適切な投与量設計が達成されていなかったケース、すなわち短期間に腎機能が低下する患者、PD 導入患者、および CHDF 導入患者に着目し、メカニズムを考慮した精密な薬物動態モデルを構築し、その正確さを臨床研究により証明した。これらの成果は、一般に困難とされる腎不全患者に対する医薬品適正使用を実現する上での具体的な解決法を提案するものであり、申請者の業績は博士(薬学)の授与にふさわしいものと判断する。