

論文内容要旨

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

主指導教員：森川 則文教授

(医歯薬保健学研究科 臨床薬物治療学)

副指導教員：松尾 裕彰教授

(広島大学病院 病院薬剤学)

副指導教員：猪川 和朗准教授

(医歯薬保健学研究科 臨床薬物治療学)

石原 慎之

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【はじめに】

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る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臨床試験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られており、この概念をファーマコメトリクスといわれている。医薬品の開発から承認（一部、市販後調査）までは、製薬会社および規制当局によってファーマコメトリクスを活用されているが、承認後の医薬品の薬物治療マネジメントについては薬剤師を中心とした医療従事者が実践しなければならない。しかしながら、実際の臨床現場で直面する患者と承認申請までに集まる患者では年齢や基礎疾患などが異なるため、臨床においてファーマコメトリクスは十分活用されてきていない状況である。

一方、我が国の 65 歳以上の人口の総人口に占める割合は 2010 年の 23.0%から 2015 年には 26.6%まで上昇し、超高齢社会となっている。また、全世界における死因の第 1 位は虚血性心疾患、第 2 位は脳卒中、そして第 3 位は下気道感染症であった。我が国においては、第 1 位は悪性新生物、第 2 位は心疾患、そして第 3 位は肺炎であり、特に高齢者においては肺炎の割合は高くなる。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といえる。その感染症に用いられる注射用抗菌薬のうち約 8 割はβラクタム系抗菌薬であり、多くの感染症ガイドラインにおいてその推奨度は高い。抗菌薬の有効性および安全性を向上するため、用法・用量と作用の関係を表す指標として薬物動態学 (PK) / 薬力学 (PD) パラメータが用いられる。そのパラメータに基づき、最適な用法・用量を設定し、適正な臨床使用を実践することが重要であるとされている。

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、モデル構築から臨床応用までの一連の流れ、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。

【高齢者における薬物動態モデルの構築】

日本人患者を対象にカルバペネム系抗菌薬であるメロペネム (42 例) とドリペネム (18 例) 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。血漿および尿中薬物濃度に基づき母集団薬物 PK モデルを構築し、その PK モデルを日本人高齢者 (70 歳以上) における母集団 PK モデルとしての妥当性を検証した。

メロペネム (平均年齢 62 ± 20 歳) では薬物クリアランスにクレアチニンクリアランス、中央コンパートメントの分布容積に体重、ドリペネム (平均年齢 63 ± 12 歳) では薬物クリアランスにクレアチニンクリアランスが共変量としての母集団 PK モデルが構築することができた。また、高齢患者 (70 歳以上) への適応の妥当性においては、メロペネム (平均年齢 75 ± 4 歳) およびドリペネム (平均年齢 77 ± 5 歳) とともに薬物クリアランスは良好な予測が可能であったが、分布容積については、一部、予測値と実測値の乖離を認める症例があった。しかし、カルバペネム系抗菌薬の PK/PD パラメータである $\%T > MIC$ については良好な予測が可能であり、高齢者における PK モデルとして妥当であったと考える。

【母集団 PK モデルに基づく定量的な予測と評価の有用性】

本研究で得られた母集団 PK モデルを用いて患者個々の腎機能を考慮に入れ、モンテカルロ法による薬物濃度シミュレーションを行い、PK/PD パラメータである%T>MIC に基づき投与法を高年齢肺炎患者に対してメロペネム 12 例およびドリペネム 11 例に対して立案した。原因菌としては緑膿菌を想定し、最小発育阻止濃度はメロペネムおよびドリペネムでそれぞれ 8 $\mu\text{g/mL}$ および 4 $\mu\text{g/mL}$ とした。

有効性解析として、全症例において投与終了後は臨床症状ならびに臨床検査値の改善を認め、肺炎に対する治療として有効であった。投与日数は 10 日以内であった。原因菌として特定できた症例は緑膿菌を含め 11 例であった。その 11 例（メロペネム 7 例、ドリペネム 4 例）において、投与後に菌量が減少もしくは原因菌の消失を認めたため、細菌学的効果も有効と判定された。安全性解析においては、1 例のみ軽度の一過性肝障害が発現したものの、それ以外では副作用は認められなかった。

PK/PD パラメータを定量的に評価し、それに基づき投与法を立案することは、メロペネムおよびドリペネムによる抗菌化学療法をより個別最適化へ貢献できると考えられた。

【超高齢患者における薬物動態モデルの構築】

75 歳以上の高齢肺炎患者を対象としたピペラシリンおよびタゾバクタムの母集団薬物動態解析、ならびにピペラシリンおよびタゾバクタムそれぞれの PK/PD 解析を行い、ピペラシリン・タゾバクタム配合剤の最適化投与法の確立を検討した。

対象患者において、ピペラシリンおよびタゾバクタムいずれも薬物クリアランスにクレアチニンクリアランスが共変量としての母集団 PK モデルが構築することができた。ピペラシリンの PK/PD 解析において、1 回 2.0 g を 6 時間毎 (8 g / 日) 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 (12 g / 日) 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、クレアチニンクリアランスが 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。

本研究では平均年齢 86.5 歳 (75 歳~101 歳) における母集団薬物動態モデルを構築した。薬物クリアランスにはいずれもクレアチニンクリアランスを共変量として含めた最終モデルとし、薬物動態パラメータを推定することが可能となった。

【まとめ】

医療現場における薬物療法の個別化、適正化マネジメントの場面において、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とりわけ、投与法最適化に貢献すること、すなわちクリニカルファーマコメトリクスの実践は全世界的な高齢社会における感染症治療の向上へ寄与できるものとする。また、クリニカルファーマコメトリクスは抗菌薬に限らず全ての医薬品に適用可能であり、患者の個別最適化投与法の推進を定量的に評価するために有用な手法であるといえる。