

論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木 大輔

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名： 定量的構造 - 薬物動態相関解析を用いた透析クリアランスモデルの構築と

臨床応用に関する研究

審査委員：(主査) 教授 松本 宜明

(副査) 教授 鈴木 豊史 教授 辻 泰弘

血液透析は腎機能低下患者や急性疾患の重症患者に対して、体内の老廃物や過剰な水分、疾患の原因となる物質を除去し、生命維持を行うための治療法である。血液透析では患者が治療のために服用した薬物も除去されることがある。しかし、血液透析による薬物の除去を評価した研究は少ない。血液透析による薬物の除去については経験的に調べられているが、患者の服用している薬物が血液透析によってどの程度除去されるかを定量的にとらえ、血中薬物濃度推移を精度よく予測することができれば、適切な薬物投与が可能となる。本研究では、透析患者における医薬品の適正使用の向上を目的として、化合物の構造と薬物動態の関係を評価する定量的構造 - 薬物動態相関解析を用い、透析クリアランス (CLHD) を予測する数理モデルの構築を行った。さらに、構築した数理モデルによって予測された CLHD を用い、血液透析施行患者におけるバンコマイシン (VCM) の血中濃度の予測を行い、構築した数理モデルの臨床応用について検討した。

1. CLHD に影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子の探索

文献検索には、PubMed 及び Google scholar を用いた。被験者個人の CLHD、透析機器への血流速度、透析液流量、透析膜、対象薬物について調べた結果、9 化合物 (メトロニダゾール、ヒドロキシメトロニダゾール、セフメタゾール、ジダノシン、メロペネム、オルニダゾール、ナルメフェン、ナルメフェングルクロニド、バンコマイシン) 54 症例のデータを収集した。CLHD に影響を及ぼす物理化学的・薬物動態学的因子を探索するため、化合物の分子記述子及び薬物動態パラメータを ADMET 物性予測プログラム ADMET predictor (Ver. 9.0) を用いて分子構造から算出した。分子記述子 148 種に対し、分子記述子間の相関係数を基に 31 種の分子記述子を選び、CLHD との相関が見られた分子記述子 5 種を見出した。ステップワイズ法にて変数選択を行い、3 種の分子記述子 (maximum sigma Fukui index on N and O, human jejunal effective permeability, logarithm of the brain/blood partition coefficient (logBB)) を説明変数とする重回帰モデルを最終モデルとした。そのモデルの決定係数は 0.56 であった。CLHD は、これら 3 種の分子記述子により予測される可能性が示された。重回帰モデルでは透析機器への血流速度及び透析液流量による CLHD の変動はモデルによって記述されなかったこと、また同一薬物、同一透析条件における CLHD の個人間変動の程度を定量的に記述することができなかったことから混合効果モデルの検討を行った。

2. 混合効果モデルによる CLHD モデルの構築

混合効果モデルの解析には非線形混合効果モデルプログラム NONMEM (Ver. 7.3) を用いた。はじめに、CLHD を予測する基本モデルとして、透析機器への血液流量、透析液流量を固定効果、総括物質移動面積係数を変数効果として検討した。透析膜の種類を表す指示変数、透析膜の総括物質移動面積係数の母集団平均値に対する変化率を用い、総括物質移動面積係数の母集団平均値は透析膜の種類によって異なることを仮定するモデルとし、CLHD に影響を与える因子を探索した。その結果、logBB が有意な共変量として検出され、CLHD の化合物間変動を説明する因子として寄与していることを認めた。混合効果モデルにより構築した CLHD モデルの決定係数は 0.87 となり、重回帰モデルよりも精度よく CLHD を予測できることが確認された。混合効果モデルを用いることで、CLHD のばらつきを化合物間変動と化合物内変動に分けて推定することができ、化合物による違いをより適切に考慮したモデルとなった。

3. CLHD モデルの臨床応用

モデル薬剤として VCM を用い、CLHD モデルによって推定された VCM の CLHD により透析患者における血中 VCM 濃度の予測を行った。本研究は、広島市立広島市民病院 (28-147) 及び日本大学薬学部 (16-012-3) の倫理審査委員会の承認を得て実施した。薬物動態モデルとして、CLHD を考慮した 1-コンパートメントモデルを用いて血中 VCM 濃度推移の予測を行った。採血点から最尤法により CLHD を推定した薬物動態モデルと、CLHD モデルにより CLHD を推定した薬物動態モデルの比較を行った。両薬物動態モデルによる血中 VCM 濃度推移と CLHD の推定精度は同程度であった。VCM の構造式と透析条件から CLHD を推定する CLHD モデルは、血中薬物濃度の測定値から CLHD を推定する場合と同等の推定が可能であることが明らかとなった。両薬物動態モデルによる血中 VCM 濃度の予測精度は同程度であったが、臨床現場において薬物治療の初期段階では採血数が少なく、血中薬物濃度の測定値から CLHD を推定することは困難であることが多いと考えられる。このような状況において本研究で構築した CLHD モデルを用いることは、血中薬物濃度の測定を行うことなく CLHD を推定することが可能であることが示された。

本研究は、薬物治療をともなう透析患者における透析機器への血液流量、透析液流量、透析膜及び化合物の logBB により CLHD を推定できることを明らかにした。構築した CLHD モデルは、透析患者に対する医薬品の適正使用の向上に貢献することが期待される。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 3 年 1 月 21 日