

学位論文要旨

氏名 庄司 健介



論文題目

「母集団薬物動態解析をもとにした小児患者におけるセフェピムの適切な投与設計に関する研究」

指導教授承認印

熊谷 雄治



母集団薬物動態解析をもとにした小児患者におけるセフェピムの適切な投与設計に関する研究

氏名 庄司 健介

背景

母集団薬物動態解析は、集団における薬物動態又は薬力学の反応を、母集団平均（固定効果）と、そこからの変動（変量効果）をモデル化し両者を同時に解析する方法で、一患者からの採血点は少なくともよいという特徴を持つ。そのため小児患者など、一患者あたりから多数の採血を得ることが難しい患者集団において有効な研究手法である。

セフェピムは、幅広い菌に効果を有し、小児において重要な位置づけの抗菌薬であるが、その感受性の基準が最近変更となった。これは最小発育阻止濃度（MIC）= 4, 8 $\mu\text{g/ml}$ を Susceptible Dose Dependent (SDD)とするものであり、SDD は、抗菌薬の通常量では耐性、高用量、頻回投与であれば感受性と判断される。これは薬物動態・薬力学の考え方を感受性検査の解釈の取り入れた新しい基準であるが、小児患者における SDD 株に対するセフェピムの適切な投与設計は明らかになっていない。

そこで、母集団薬物動態解析の手法を用いて、小児患者におけるセフェピムの薬物動態の特徴と、SDD 株に対する適切な投与設計について検討することとした。

方法

過去に行われた小児のセフェピムの薬物動態研究（Capparelli, AAC. 2005, Reed, AAC.1997）のデータセットを統合し、解析用の新たなデータセットを作成した。母集団薬物動態解析は NONMEM ver. 7.2 を用いて行った。薬物動態に影響を及ぼす可能性のある因子として、在胎週数（GA）、出生後日数（PNA）、妊娠後週数（PMA）、体重、性別、血清クレアチニン値（SCR）について検討した。最終モデルの妥当性の検証は、bootstrap 法を用いて行った。最適な投与方法の検討は、最終モデルを用いた Monte Carlo simulation 法（MCS）にて行った。セフェピムの 1 回投与量として 30mg/kg または 50mg/kg、投与間隔は 6 時間、8 時間、または 12 時間毎、投与時間は 30 分または 3 時間を、それぞれ組み合わせることで最適な投与設計を検証した。

結果

91 名の患者からの 664 の血中濃度データが解析対象となった。年齢の中央値は 1 か月で、1 歳未満が約 75% を占めていた。セフェピムのクリアランス（CL）、分布容積（V）に影響をあたえる因子としては、CL に対しては PMA（非線形）と SCR が、V には GA が有意にモデルに影響する因子であることがわかり、基本モデルにこれらの因子を加えたモデル

を最終モデルとした。最終モデルから得られた血中濃度の予測値 (PRED) と、実測値をプロットしたところ 1 対 1 の関係を表す線を中心として上下に均等に分布しており、この最終モデルが大きなバイアスなく、セフェピムの薬物動態を良く記述できていることが確認できた。薬物動態パラメーターと各共変量の関係では、SCR が高い程 CL が低い、体重あたりの CL は 2 歳前後でピークとなり、その後ゆっくりと低下していく、GA が小さい早産児ほど体重あたりの V は大きい、という結果が得られた。最終モデルを使用した MCS では、Time above MIC (TMIC) > 60% を目標に設定した場合、SDD に分類される MIC = 4, 8 $\mu\text{g/mL}$ に関しては、小児では 50mg/kg 8 時間毎 (3 時間投与) もしくは 50 mg/kg 6 時間毎 (30 分投与) にて 90% を越える十分な目標達成率が得られることが分かった。一方、新生児では 50mg/kg 12 時間毎 (30 分投与) にて十分な目標達成率が得られていた。

考察

今回の検討では、CL には SCR と PMA が、V には GA が関連しているという結果が得られた。セフェピムは腎排泄型の薬剤であり、その排泄は腎機能に依存する。SCR は最も一般的に使用されている腎機能の代替マーカーである。SCR が高いほど (腎機能が悪いほど) CL が低いという結果は生理学的・薬物動態学的に考えて妥当な結果と考えられた。また、体重あたりのセフェピムの CL は、2 歳前後でピークを迎えることについては、体重あたりの GFR が年齢とともに発達し、1-2 歳でピークを迎え、その後緩やかに低下していくことから妥当な結果であると考えられた。GA が小さいほど V が大きいという相関については、新生児よりも、出生前の胎児の方がより体重に占める水分量が多いことが知られており、セフェピムは水溶性の抗菌薬であることから、妥当な結果であると考えられた。

今回の検討では、SDD 株の感染症に対し、薬物動態・薬力学上十分な血中濃度を達成するためには、長時間投与が有効であることが明らかとなった。投与時間を延長することによって TMIC が延長することは良く知られた事実であるが、成人ではそれが臨床的予後の改善にもつながることが示されつつある。今後の課題としては、小児においても長時間投与が臨床予後の改善につながるかどうかを検証すること、セフェピム以外の β ラクタムでも検討を行うこと、対象患者として、臓器移植後や、体外循環のある患者など、重症感染症を発症しやすく、また通常薬物動態を示さない可能性が高い特殊患者集団でも検討を行う必要があることなどが上げられる、そこで現在、メロペネムなど、セフェピム以外の β ラクタム系抗菌薬の測定系を確立と、それを用いた特殊患者集団に対する薬物動態研究を実施中であり、今後さらなる知見を積み重ねていく予定である。