









最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 号	氏 名	小松 敏彰
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	伊藤 智夫 
	(副査)	北里大学教授	厚田 幸一郎 
	(副査)	北里大学教授	松原 肇 
	(副査)	北里大学准教授	篠崎 公一 
<h2>成 績</h2> <h3>合 格</h3> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、小松 敏彰 氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>			

学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 号	氏 名	小松 敏彰
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	伊藤 智夫	
	(副査) 北里大学教授	厚田 幸一郎	
	(副査) 北里大学教授	松原 肇	
	(副査) 北里大学准教授	篠崎 公一	
<p>[論文題目] 母集団薬物動態解析の手法を用いた医薬品の個別化投与に向けた取り組み</p> <p>[論文審査結果の要旨] 医薬品の適正使用のためには、個々の患者に対して適切な薬剤を選択し、最適な用量を投与する必要がある。最適な用量を決めるには、投与量と血中濃度との関係を明らかにし、血中濃度に個人差を引き起こす可能性がある、年齢・性別・体重などの患者の基本情報に加え、腎機能・肝機能の変化や併用薬、遺伝子多型による影響について検証する必要があると言われている。これらを検証する手法の一つとして母集団薬物動態解析が知られている。 近年発売された医薬品は、適正使用を目的に臨床試験の段階から母集団薬物動態解析が行われていることが多いが、古くから使用されている医薬品については行われていない。そのため、臨床現場において医薬品の投与設計を行う際に難渋するケースも少なくない。 このような背景から、本研究では、古くから使用されている医薬品の内、現在でも使用頻度の高い医薬品を対象に以下の母集団薬物動態解析を行い、個別化投与設計の検討を行っている。</p> <ol style="list-style-type: none"> がん性疼痛患者におけるオキシコドンの母集団薬物動態解析 母集団薬物動態解析に基づくジゴキシンの至適投与方法の検討 感染性心内膜炎患者における母集団薬物動態解析に基づくベンジルペニシリンカリウムの至適投与方法の検討 <p>1. がん性疼痛患者におけるオキシコドンの母集団薬物動態解析 オキシコドンの注射剤と内服剤を使用した患者を同時に解析することによって、クリアランス等に影響を与える変動要因の検討に加え、生物学的利用率の算出を行っている。その結果、オキシコドンのクリアランスに影響を与える因子としてChild-Pugh分類が抽出されている。本パラメータを用いることで注射剤から経口剤への切り替えや病態変化が生じた際に、臨床現場において十分に活用できるものと考えられた。</p>			

2. 母集団薬物動態解析に基づくジゴキシンの至適投与方法の検討

保険診療範囲内で認められているジゴキシンのトラフ濃度の採血データを用いて解析を行っている。それに伴い、母集団薬物動態解析で使用しているモデル式もトラフ濃度のみでも解析可能なクリアランスの算出のみを目的とした式を用いている。最終的に得られた母集団パラメータは、クレアチニンクリアランスとアミオダロンの併用が変動因子となっている。さらに、得られた母集団パラメータを用いて、目標血中濃度を0.5~0.8 ng/mLとして至適投与方法の検討を行いノモグラムを作成を行っている。ノモグラムに示されているジゴキシンの投与量も市販製剤の規格を考慮して作成されており、臨床的に使用し易いものと考えられた。

3. 感染性心内膜炎患者における母集団薬物動態解析に基づくベンジルペニシリンカリウムの至適投与方法の検討

ベンジルペニシリンカリウムの母集団薬物動態解析に加え、効果と血中濃度との関係性についても検討を行っている。その結果、ベンジルペニシリンカリウムのクリアランスに影響を与える因子としてクレアチニンクリアランスが抽出されている。効果と血中濃度との関係性については、MICに対するトラフ濃度の比率を60倍以上に保つことが重要であることが示されている。母集団パラメータの値と、新たな効果指標を基に至適投与方法の検討を行いノモグラムの作成をしている。得られたノモグラムに従うと腎機能が正常な患者においては、間歇投与より持続静脈投与が推奨されるという興味深い知見が得られている。

本研究を通して、得られた3薬剤の母集団薬物動態パラメータは既存の報告と比較しても類似しており、抽出された影響因子も動態学的な観点からも適切であると考えられた。さらに、3薬剤とも得られた母集団パラメータの内的妥当性についての評価も行っておりモデルの信憑性は高いものと思われる。血中濃度の採血ポイントについても、3薬剤とも患者への侵襲度を考慮し最低限のポイントとし、それに見合うモデル式を適切に選択していると思われる。ジゴキシンのベンジルペニシリンカリウムについては、ノモグラムを作成している。現在得られたノモグラムに基づいた投与设计も行われているようで、医薬品の適正使用に寄与できているものと考えている。

以上より、本研究の論文を提出した小松敏彰氏に、博士（臨床薬学）の学位を授与することは妥当であると判定した。