

## 論文審査の結果の要旨

特殊集団におけるバンコマイシンの薬物動態／薬力学解析：超低出生体重児と *Enterococcus faecium* 菌血症患者における検討

Pharmacokinetics / Pharmacodynamic Analysis of Vancomycin in a Special Population: Studies in Extremely Low Birth Weight Infants and Patients with *Enterococcus faecium* Bacteremia

論文提出者 笹野 央 (Sasano, Hiroshi)

抗菌薬の適正使用を推進する上では、抗菌薬の選択、治療期間と並び、薬物動態学/薬力学 (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics : PK/PD) 理論に基づく投与設計が重視されている。バンコマイシン (VCM) は、その PK 特性から Therapeutic drug monitoring (TDM) の対象薬とされている。治療初期から適切に投与量を設定し、速やかに目標となる血中 VCM 濃度に到達させるためには、母集団 PK モデルを活用して患者の PK パラメータと血中濃度推移を予測することが重要となる。様々な成人患者集団では、薬物動態解析結果を考慮した VCM の投与方法が提案されている。しかしながら、VCM 投与が必要とされる臓器の成熟が未発達な超低出生体重児 (ELBW) 患児や *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) を含む腸球菌菌血症患者における PK/PD に関連する情報は未だ不足しているのが実情である。

そこで、申請者は、ELBW 患児に対する VCM の母集団薬物動態 (PPK) 解析と個別投与設計の提案、及び *E. faecium* を含む腸球菌菌血症患者における臨床転帰に影響を及ぼすリスク因子の評価を試みた。

はじめに、単施設において VCM が投与された ELBW 患児を対象として、非線形混合効果モデル（Nonlinear Mixed Effects Model : NONMEM）法を用いて PPK 解析を実施した。薬物動態モデルには線形 1-コンパートメントモデルを選択し、誤差モデルとして、クリアランスの個体間変動に指数誤差、個体内変動に比例誤差を採用した。その結果、PPK 解析により構築されたモデルに、患児の体重と血清クレアチニン（Scr）値を共変量に組み込んだ最終モデルを構築した。ELBW 児に対して VCM の用量を設定する際は、経時的に変化する体重と Scr 値を考慮する必要性を明らかにした。

さらに、ELBW 患児に対して、構築した最終モデルを用いて、新たな VCM の用量設定を提案するために、体重と Scr 値を組合せた仮想患者集団を作成し、各集団別に体重に基づく投与量を 12 時間毎に投与した場合のシミュレーションを実施した。その結果、ELBW 患児に対する VCM の用量設定では、従来の体重のみに基づく用量設定に加え、PK パラメータの変動要因となった Scr 値を考慮し、また成人と新生児における血中タンパク非結合分率が異なることを考慮した目標とする投与後 24 時間の血中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>24</sub>）を設定することで、個々の患児に応じた用量の提案が可能になることを示した。

次に、単施設における後方視的研究により、VCM が投与された *E. faecium* 菌血症患者を対象として、その臨床転帰に影響を及ぼす因子を検討した。その結果、30 日以内死亡率は既報と同様であったものの、本研究では、死亡群の血中 VCM トラフ濃度、AUC<sub>24</sub> と最小発育阻止濃度（MIC）の比（AUC<sub>24</sub>/MIC）は生存群より高く、既知となっている血中 VCM トラフ濃度や目標 AUC<sub>24</sub>/MIC は、*E. faecium* 菌血症患者における死亡率とは関連性が弱い可能性が示唆された。また、多変量解析の結果、30 日以内死亡の独立した危険因子として昇圧剤の使用が抽出されたことより、免疫機能低下

を呈している *E. faecium* 菌血症患者において、敗血症性ショックによる循環動態が不安定なために昇圧剤を併用する状態では、十分な VCM 曝露をするだけでは治療が難しい可能性が示唆された。

本研究は、VCM の治療が必要とされる ELBW 患児や *E. faecium* 菌血症患者という特殊な患者集団に対して、効果的かつ安全な薬物療法を実施するために、最適な投与設計を行う際に必要とされる PK/PD の新たな有用な知見を臨床現場に提供するものであり、抗菌薬適正使用支援を推進する上でも、重要な役割を果たすものである。

以上より、本研究において示された研究成果は、臨床現場において特殊な患者集団に属する個々の患者に対する薬物療法の適正化に十分寄与する知見を有することから、博士（薬学）の学位に十分値するものと認める。

令和 3 年 8 月 25 日

主査 明治薬科大学 教授

大野 恵子 印

副査 明治薬科大学 教授

森田 雄二 印

副査 明治薬科大学 准教授

野澤 玲子 印