

氏名	堀内 瑞樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4945 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	速度論パラメータの演繹的補正による腹膜透析時の薬物動態 予測に関する基礎的研究
論文審査委員	教授 檜垣 和孝 (主査) 教授 上原 孝 准教授 金 惠淑

学位論文内容の要旨

腹膜透析患者に対する薬物療法では、慢性腎不全及び慢性腎不全の原因となった基礎疾患に加えて腹膜透析液への薬物移行に由来する薬物の体内動態変化が予想されるが、この動態変化に関する情報は充分とは言えない。本研究では、腹膜透析時薬物速度論モデルを新たに構築し、このモデルに組み込む薬物動態パラメータとして、腹膜透析を行っていない時の薬物動態情報をもとに、個体ごとの対象薬物の血漿蛋白非結合率及び透析液量によるこれら薬物動態パラメータの演繹的補正による腹膜透析施行時の薬物動態変化の予測という概念を提唱し、その有用性について、実験動物としてラットを用い薬物速度論的な検討を行った。臨床における腹膜透析患者の個別化薬物投与設計支援ツールとしての本手法による予測の有用性に関する基礎的知見として以下の知見を得た。

腹膜透析施行ラットにモデル薬物を静脈内投与した時の血漿中薬物濃度推移は 2 相性を示し、2-コンパートメントモデル解析で推定される末梢コンパートメント中の薬物濃度と透析液中の薬物濃度の比がほぼ一定であった。従って、透析液は速度論的に末梢コンパートメントに帰属することが示唆された。そこで、2-コンパートメントモデルに腹膜透析液の注入に由来する論理的な修正を加えた腹膜透析時薬物動態モデル (*PD-PK model*) を構築した。*PD-PK model* について、さらに、腎不全時の薬物の腹膜透析液中への移行に関する PK パラメータの演繹的な補正因子として腹膜透析液量及び病態時に全身クリアランスに影響を与える血漿中蛋白非結合率を組み込んだ新たなモデル (*dedPD-PK model*) を構築した。

正常ラットと ARF ラットにおける非透析時の血漿中薬物濃度推移から得た PK パラメータを腹膜透析液量及び血漿中蛋白非結合率を用いて演繹的に補正し、*dedPD*-PK model に組み込むことにより、腹膜透析施行時の薬物動態の予測を試み、実測値との比較を行った。4つのモデル薬物（トルブタミド、プロプラノロール、セファゾリン、塩化リチウム）で検証を行い、全身作用の指標となる血漿中薬物濃度の予測精度は、全てのモデル薬物で良好であった。

さらに、腹膜透析時の薬物濃度推移の個別化予測を試みるために、トルブタミドについて演繹的な補正因子として個体ごとの腹膜透析液量及び血漿中蛋白非結合率をモデルに組み込み、実測値との比較を試みた。実施した 4 例のいずれの個体においても血漿中及び透析液中の予測は良好であった。従って、本予測法を臨床に応用した際にも、個々の患者の蛋白結合率変動を PK パラメータの演繹的補正に反映することにより個別化予測が可能であることが示唆された。

以上から、本研究で構築した *dedPD*-PK model は腹膜透析患者の個別化薬物投与設計の基礎的な予測法として提案できると考える。

論文審査結果の要旨

本論文は、腹膜透析施術患者における薬物の体内動態の解析・推定に資する簡便なモデルの構築とその応用性について検討した基礎的研究をまとめたものである。モデルの構築は、静脈内投与後の血漿中濃度推移が 2-コンパートメントモデルにより記述できるモデル薬物を念頭にすすめられている。その中で、腹膜透析液中薬物濃度は、推定される末梢コンパートメント中薬物濃度と一定の比率で推移していることから、腹膜透析液は、末梢コンパートメントに帰属するものとして処理可能であることを明らかにしている。

また、腹膜透析液中薬物濃度に影響を及ぼす因子として、血漿中タンパク結合率の可能性を指摘し、一部薬物において、その重要性を示すことに成功している。

審査委員会においては、内容についての詳細な議論を行い、論文題目を含め、解析法、論文の構成等に変更の必要性があると判断され、修正版の提出を求めた。後日、修正版が提出され、審査委員会での指摘を踏まえた適切な修正がなされていることを確認した。

以上より、本論文は、腹膜透析時における体内動態推定に役立つ有用な方法論を提示しており、博士（薬学）の学位に値するものと判断した。