

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、テーラーメイド薬物治療への貢献を目的として、薬物体内動態を定量的に予測・検証する、modeling and simulation (M&S)の手法を用い、薬物療法適正化方策に対する基礎的エビデンスの確立と実臨床への応用についての検討を行ったものである。

第1章では抗がん剤シスプラチン (CDDP) 誘発性腎毒性の抑制を目的として、第一節では CDDP 投与時の血中濃度推移の解析 (PK) と投与制限因子である腎毒性の毒力学的解析 (TD) とを連結させた population PK/TD model を構築した。すなわち、transit compartment を連結させたシグナル伝達モデルを導入する事で時間的遅延を説明し、血漿中クレアチニンの排泄を抑制する間接反応モデルを用いることで精度よく CDDP 濃度および急性毒性推移は予測できることを示した。また、第二節では CDDP の反復投与に伴い腎蓄積した薬物が CDDP 誘発性慢性腎障害を誘発し、さらに誘発された慢性毒性が腎へのさらなる蓄積を促進させる増悪サイクルが形成されることを示し、またその予測が可能であることを示した。第3節では利尿剤 mannitol による CDDP 誘発急性腎障害の抑制は、腎における CDDP 再吸収過程の阻害による腎蓄積抑制に起因した薬-薬相互作用であることを明らかにした。これらは CDDP によるがん化学療法における腎毒性発現予測および予防に大きく貢献し得る知見である。

第2章では、臨床での有用性は非常に高いにもかかわらず、投与方法に関する制限からその使用が敬遠される脂肪乳剤(LE)について、血漿中トリグリセリド (TG) 濃度を指標にした薬物動態学的理論を応用し、科学的エビデンスに基づく安全で有効な投与方法を提案した。すなわち、血漿中 TG 濃度推移は、飽和様態を加味した LE 粒子のアポリポタンパク質獲得過程、0 次の異化過程、貯蔵部位への 1 次移行過程、貯蔵部位からの 0 次分泌過程の 4 種類の移行経路を考慮して構築したモデルに精度よくあてはまり、その予測を可能とした。

第3章では、実際の臨床において M&S を実践し、血中動態の変動因子探索と、投与设计に有用なエビデンスを構築した。第1節においては腎臓移植における免疫抑制剤シクロスポリン(CyA)を取り上げ、単一施設で同じ免疫抑制療法を受けた全血中 CyA 濃度データを使用し、患者背景・術前 PK データを含む網羅的な母集団薬物動態解析(PPK)を実施した。本研究は既報の中で最も多くのデータを用いて構築したモデルでもあるため、得られた PPK parameter の信頼性および選択された共変量の妥当性は非常に高いと考え、投与设计に対する貢献は非常に高いものとする。第2節では、同種造血幹細胞移植を施行された患者における抗生物質 vancomycin (VCM)の母集団薬物動態解析を行い、このような患者に特有の中心および末梢分画における分布容積の大きな増加を見出し、さらに算出した母集団値に基づき VCM 投与设计のためのノモグラムを作製したところ、既存のものと比較して、血中濃度予測値を大きく改善し、この臨床における貢献は非常に高いものとする。

以上のように、申請者は、薬物療法適正化方策に対する種々の基礎的エビデンスを確立し実臨床への応用においても、その貢献は大きいものとする。また、申請者は、主査・副査で構成される論文審査委員会における口頭試問において、本論文の内容と重要性について、またその後の質疑においても、的確に説明・対応していたことから、申請者がこの領域における十分な知識と経験を有することが確認できた。

以上、本審査委員会は、本論文が博士論文に値すると判定し、申請者が博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。