



Population Pharmacokinetics of Linezolid and its Major Metabolites PNU-142300 and PNU-142586 in Adult Patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2024-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 櫻井, 紀宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10466/0002000740

氏名	櫻井 紀宏
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2024年3月31日
学位論文名	Population Pharmacokinetics of Linezolid and its Major Metabolites PNU-142300 and PNU-142586 in Adult Patients 成人患者におけるリネゾリドおよび主代謝物 (PNU-142300、PNU-142586) の母集団薬物動態解析
論文審査委員	主査 教授 掛屋 弘 副査 教授 富田 修平 副査 教授 金子 幸弘

論文内容の要旨

【目的】

リネゾリド (LZD) には骨髄抑制等の副作用が存在するが、そのメカニズムは完全には解明されていない。近年、LZD の代謝物が腎機能障害患者の血漿中に蓄積されることが報告され、有害事象との関連性が示唆されている。そこで、本研究では LZD および代謝物の母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施し、それらの薬物動態に影響を与える因子を特定することを目的とした。また、モンテカルロシミュレーション手法を用いて、各薬物の血漿中濃度の推移を推定し、親化合物と代謝物の関連性を評価した。

【方法】

2017年1月から2021年4月に当院において LZD が投与された患者うち同意の得られた患者を対象とした。採血は投与開始3日目以降の定常状態で実施し、投与後から次回投与までの間に1回または複数回、無作為に行った。得られた血漿中 LZD および代謝物濃度と臨床検査値を用いて PPK 解析を実施した。また、最終モデルを用いて LZD および代謝物の血漿中濃度やトラフ値、AUC を推定し、LZD に対する代謝物の蓄積量を算出した。

【結果】

対象症例 23 例から得られた計 82 ポイントの血漿中濃度を解析した。PPK 解析の結果、LZD とその代謝物の分布容積は 47.1 L と推定された。また、LZD および PNU-142300、PNU-142586 の CL はいずれもクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) の影響を受け、母平均 CL はそれぞれ 3.86、7.27 および 13.54 L/h であった。LZD および代謝物のトラフ値や AUC、LZD に対する代謝物比率は、腎機能の低下に伴い増加することが予測された。

【考察】

成人患者に対する LZD および代謝物の CL に CL_{cr} を共変量として組み込んだ初の PPK モデルを構築した。構築した最終モデルを用いることで、血漿中濃度、トラフ値、AUC を適切に予測することが可能であった。本モデルは、今後の至適投与や毒性解析の研究において有用なツールになることが示唆された。

論文審査結果の要旨

リネゾリド(LZD)は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌を含むグラム陽性菌に対して広範囲に活性を有するオキサゾリジノン系抗生物質である。LZDには骨髄抑制等の特徴的な副作用が存在するが、そのメカニズムは完全には解明されていない。近年、LZDの代謝物(PNU-142300、PNU-142586)が腎機能障害患者の血漿中に蓄積されることが報告され、有害事象との関連性が示唆されている。

本研究は、LZDおよび代謝物の母集団薬物動態(PPK)解析を実施し、それらの薬物動態に影響を与える因子を特定することを目的とした。また、モンテカルロシミュレーション手法を用いて、LZDや代謝物の血漿中濃度の推移を推定し、親化合物と代謝物の関連性を評価した。

2017年1月から2021年4月の間にLZDが投与された患者のうち同意の得られた患者を対象とした。採血は投与開始3日目以降の定常状態下で実施し、投与後から次回投与までの間に1回または複数回、無作為に行った。得られた血漿中LZDおよび代謝物濃度と臨床検査値を用いてPPK解析を実施した。また、構築した最終モデルを用いてLZDおよび代謝物の血漿中濃度やトラフ値、AUCを推定し、LZDに対する代謝物の蓄積量を算出した。

対象症例23例から得られた計82ポイントの血漿中濃度を解析した。PPK解析の結果、LZDとその代謝物の分布容積は47.1 Lと推定された。また、LZDおよびPNU-142300、PNU-142586のクリアランス(CL)はいずれもクレアチニンクリアランス(CL_{cr})の影響を受け、母平均CLはそれぞれ3.86、7.27および13.54 L/hであった。LZDおよび代謝物のトラフ値やAUC、LZDに対する代謝物比率は、腎機能の低下に伴い増加することが予測された。

以上の結果から本論文において、成人患者に対するLZDおよび代謝物のCLにCL_{cr}を共変量として組み込んだ世界初のPPKモデルが構築された。構築した最終モデルを用いることで、血漿中濃度、トラフ値、AUCを適切に予測することが可能となった。本モデルは、今後のLZD治療における至適投与や毒性解析の研究において有用なツールになることが示唆され、その臨床的意義は極めて大きい。

よって、本論文は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。