

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 河口 義隆

### 〔題名〕

経験的治療段階におけるタゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)の最適投与方法の検討

### 〔要旨〕

抗菌薬におけるPK/PD理論は、最適な投与量と投与方法を設定するための指標となる。

しかし、抗菌薬の経験的治療段階においては、起因菌、感受性不明のまま治療が開始され、症例毎にPK/PD理論を適応することは困難である。

今回、腎機能別に患者を想定し、原因菌としてカバーしておきたい菌種のうち、感受性が不良な菌種のアンチバイオグラムからMICを設定することで、経験的治療段階における最適投与方法の個別化が可能になると考えた。

そこで、モンテカルロシミュレーション法により、緑膿菌に対するTAZ/PIPCの各種投与方法において%Time above MIC(%T>MIC) が50%以上得られる確率(Target Attainment% : TA%) を腎機能別に算出し、TA 80%以上を満たす最適投与方法を検討した。

薬物動態パラメータは日本人肺炎患者における母集団薬物動態(PPK) 解析結果より、MICは2011年から5年間に山口大学医学部附属病院の臨床から分離された緑膿菌の1年毎のMIC90値を設定した。

2015年の結果では、MIC90値は $32 \mu\text{g/mL}$ であった。推奨投与量は、腎クリアランス(CLcr) 20 mL/min未満の患者で2.25 g 1日4回投与、CLcr 20から29 mL/minの患者で4.5 g 1日3回投与、CLcr 30から79 mL/minの患者で4.5 g 1日4回(それぞれ1時間かけて点滴)となった。CLcr 80 mL/min以上の患者では有効となる投与方法なしとなったが、点滴時間を3時間に延長することで、CLcr 200 mL/minの患者にまで有効な投与となった。

経験的治療段階において、患者の腎機能を評価することでPK/PDを考慮した最適な投与方法が個別に推奨可能となった。

### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。



## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1491 号	氏 名	河口 義隆
論文審査担当者	主査教授	鶴田 良介	
	副査教授	松永 和人	
	副査教授	土井 俊之	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) モンテカルロシミュレーション法を用いたタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の最適投与方法の検討			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) モンテカルロシミュレーション法を用いたタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の最適投与方法の検討 掲載雑誌名 山口医学 第 66 巻 第 2 号 P. ~ (2017年 5月 掲載 <b>掲載予定</b> )			
(論文審査の要旨) 本研究ではタゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)を対象に、経験的治療段階で最適な投与方法を患者個別に選択可能とすることを目的とした。 緑膿菌に対するTAZ/PIPCの効果を投与量、投与回数、投与時間を変化させた12通りの投与方法で検討した。モンテカルロシミュレーション法を用いて%Time above MIC (%T>MIC)が50%以上得られる確率(Target Attainment%:TA%)を腎機能別に算出し、TA80%以上を満たす投与方法を導出した。薬物動態パラメータは日本人肺炎患者における母集団薬物動態解析結果より、MICは2011年から5年間に山口大学医学部附属病院で分離された緑膿菌のアンチバイオグラムからMIC <sub>90</sub> 値を設定した。50%T>MICが得られる確率(TA)80%以上かつ、より患者負担の少ない投与を優先することを推奨する最適投与方法の基準とした。 2015年の結果では、クレアチニンクリアランス(CLcr)20mL/min未満の患者で2.25g1日4回投与、CLcr20から29mL/minの患者で4.5g1日3回投与、CLcr30から79mL/minの患者で4.5g1日4回(それぞれ1回1時間点滴)、CLcr80mL/min以上の患者では4.5g1回3時間点滴を1日4回投与が推奨された。ただし、期間ごとのMIC <sub>90</sub> 値には変動性があり、値が高くなると適応用量内では最適投与方法が推奨できない結果も得られた。 腎機能別に患者を層別化し、感受性が不良な菌種における直近のアンチバイオグラムからMICを設定することで、経験的治療においてもPK/PDを考慮した最適な投与方法が推奨可能であった。			
本研究は経験的治療段階からPK/PDを考慮した最適な投与方法を患者個々に設定することを可能とした意義のある論文である。よって、学位論文として価値のあるものであると認められた。			