

氏名	加藤 学
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学位記番号	千大院医薬博乙第薬学12号
学位記授与の日付	平成31年 3月26日
学位記授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響とその影響因子及び用法用量調整に関する研究
論文審査委員	（主査）樋坂 章博 教授 （副査）森部 久仁一 教授 荒野 泰 教授 石井 伊都子 教授

論文内容の要旨

本研究では、腎排泄型薬剤である新規疼痛治療薬ミロガバリンベシル酸塩、および肝代謝型薬剤である新規糖尿病治療薬 DS-8500a の薬物動態が、肝および腎機能低下によりうける影響を臨床試験で検討した。また、DS-8500a は腎機能低下患者で薬物動態が影響を受けたことから、その要因についても検討した。ミロガバリンの検討より、中等度、重度の腎機能障害者で曝露がそれぞれ約 2 倍、4 倍程度に上昇したため、投与量を 1/2 及び 1/4 と腎機能に応じた至適用量を設計した。一方、DS-8500a の検討より、肝機能低下が中等度の患者ではその曝露が 40% 上昇することから、本剤の有効性及び安全性を考慮した用量調節の必要性を明確にした。また、肝代謝型の薬剤であっても、ESRD 患者における曝露は正常腎機能者と比較して約 40% 低下し、その変動要因の一つとして血漿蛋白結合率の低下が示唆された。さらに、DS-8500a の尿毒素添加による血漿蛋白結合への影響の検討から、尿毒素の添加で DS-8500a 非蛋白結合率が 2 倍以上上昇したことから、血漿蛋白結合率の低下は尿毒素による影響がその一因と考えられた。以上の検討結果から、肝代謝型の血漿蛋白結合率の高い薬剤では、腎機能低下に伴う血漿蛋白結合率の変動によりその曝露が変動する可能性があり、その変動による安全性および有効性への影響を踏まえて至適用法用量を設定する必要があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究では、腎機能低下患者における腎排泄型薬剤ミロガバリン及び肝代謝型薬剤 DS-8500a の体内動態が検討された。

ミロガバリンの経ロクリアランスは腎機能中等度及び重度低下者で 1/2 及び 1/4 に減少し、この結果から加藤氏は血液透析患者では投与量を 1/4 とする必要があると考えた。一方で DS-8500a の薬物動態は、中等度の肝機能低下患者ではその曝露が健康成人と比較して 40% 上昇したことに加え、末期腎不全患者では曝露が約 40% 低下することが見出された。末期腎不全患者の血漿蛋白結合率（99.1%）は腎機能正常群（99.6%）より低値であったが、末期腎不全群での非結合型の血中薬物濃度は正常腎機能群と比較して 80% 高値を示した。さらに尿

毒素の添加により DS-8500a 非蛋白結合率が 2 倍以上に上昇した。これらの結果から、加藤氏は DS-8500a は腎機能低下に伴う血中尿毒素濃度の上昇に伴う蛋白結合率の変動により血中薬物濃度が上昇したと考えた。また、DS-8500a の投与量について、中等度の肝機能低下を有する患者及び末期腎不全患者では非結合型の薬物濃度を考慮して用量調整の可否を判断する必要があるとした。

以上、加藤氏の研究により、腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響とその影響因子の一部が実際の医薬品開発の過程で解明され、これらの患者に対する至適の設計及び医薬品の適正使用への活用が可能となった。従って、審査委員会は、加藤氏を千葉大学博士（薬学）の学位を授与される資格のあるものと認める。