

治療薬物モニタリング（TDM）データを用いた母集団薬物動態モデリングアプローチによる親化合物および代謝物同時解析に関する研究：抗不整脈薬アミオダロンと抗てんかん薬クロバザム

原田，元

<https://hdl.handle.net/2324/1806967>

出版情報：九州大学，2016，博士（薬学），課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

治療薬物モニタリング (TDM) データを用いた母集団薬物動態モデリングアプローチによる
親化合物および代謝物同時解析に関する研究

□抗不整脈薬アミオダロンと抗てんかん薬クロバザム□

分野名 薬物動態学分野 学籍番号 3PS11020W 氏名 原田 元

【目的】患者個々の用法・用量適正化のアプローチとして、薬物血中濃度を用いた薬物治療モニタリング (Therapeutic drug monitoring; TDM) が医療機関において普及している。TDM 業務では、母集団薬物動態 (Population pharmacokinetics; PPK) 解析法により算出したパラメータを事前分布とし、得られた血中濃度を観測点とした Bayes 推定により、少数の観測点から患者の個別パラメータを同定することで、適正用量を算出するための指標となり、個別パラメータを用いた血中濃度シミュレーションは、薬物治療の適正化にあたり非常に有用なツールになる¹⁾ものと考えられ、TDM 業務の根幹として広く利用されている。しかし、投与薬物において、代謝前の親化合物にエビデンスは蓄積しているが、薬理作用を持つ主要代謝物の体内動態まで併せて考慮する場合、そのエビデンスの蓄積は十分とは言えない。抗不整脈薬アミオダロン (AMD)²⁾ および抗てんかん薬クロバザム (CLB)³⁾ はともに TDM 対象薬剤である。また、それぞれの代謝物 *N*-デスエチルアミオダロン (DEA)、デスマチルクロバザム (N-CLB) はともに薬理作用を持ちながらも、これまで日本人患者において、親化合物および代謝物同時解析に関する報告はなかった。そこで体内動態の解明を目的に、スパースなデータを用いて解析できる PPK の特徴を利用し、今回、「治療薬物モニタリング (TDM) データを用いた母集団薬物動態モデリングアプローチによる親化合物および代謝物同時解析に関する研究」と題し研究を行った。

【方法】AMD 解析; 2009 年 4 月～2012 年 7 月に山口大学医学部附属病院にて AMD (アンカロン[®]) を投与された日本人患者のうち血中濃度測定が行われた患者 47 例を対象とした。PPK 解析には NONMEM[®] version 7.2 を使用⁴⁾した。共変量解析では尤度比検定を用いた Forward addition 法、Backward exclusion 法により影響因子を探索した。それぞれの有意水準は 5%、1%とした。構築したモデルに基づいたシミュレーションにより、投与設計に関する検討を行った。一般に AMD は、負荷投与を行ったのちに、維持投与へ減量する。そこでシナリオを、

A) 添付文書の用法・用量 (1 日 400 mg) を投与し、負荷投与終了時 (15 日目) の血中濃度が 200、350、500、650、800、950、1100 ng/mL であった患者に、1 日 400、200、100 mg を投与した場合

B) 負荷量として 1 日 200 mg (対象患者で多くみられた投与量) を投与し、15 日目の血中濃度が 100、200、300、400、500、600 ng/mL であった患者に、1 日 200 mg、100 mg を投与した場合とした。

シナリオ A)、B)での 2 週間の負荷投与終了時における 15 日目の血中濃度から、その後の投与量を選択し、定常状態到達後の目標血中濃度の達成率との関連をシミュレーションした。目標濃度域は山口大学医

学部附属病院で目安としている 500-2,500 ng/mL とした。

CLB 解析: 山口大学医学部附属病院にて治療目的で CLB を投与された日本人患者 48 名を対象とし、投与スケジュール、CLB および N-CLB の血中濃度データ、併用薬、臨床検査値を電子カルテからレトロスペクティブに収集した。母集団解析プログラムには NONMEM[®] version 7.2 を使用した。年齢、性別、体重を含む各種臨床検査値、併用抗てんかん薬を候補とし、尤度比検定により共変量を探索した。構築したモデルを用いて、CLB 単独投与時および変動要因として検出されたカルバマゼピンまたはフェニトイン併用時の、定常状態到達時の CLB 血中濃度推移をシミュレートした。投与スケジュールとして 10 mg/day または 20 mg/day (1 日 2 回) を仮定し、定常状態到達時における患者での参考目標濃度域 (50-300 ng/mL)⁵⁾ との比較を行った。

【結果】AMD 解析結果; 47 名の患者から AMD 67 ポイント、DEA 70 ポイントの血中濃度データを得た。体内動態記述モデルとして AMD は 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデル、DEA は 1-コンパートメントモデルでそれぞれ表現した (Figure 1)。

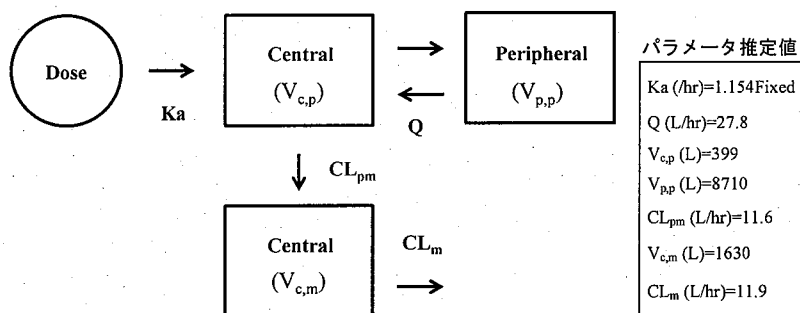


Figure 1 AMD および DEA の体内動態記述モデルと推定パラメータ

実測値と予測値および個別

Bayes 推定値からの予測値は良好な相関を示し、濃度依存的、時間依存的な予測の偏りは観察されなかった。

シナリオ A) 負荷量と

して 1 日 400 mg を投与、

シナリオ B) 負荷量として

1 日 200 mg 投与し、それぞれの負荷投与終了時点 (15 日目) の AMD 血中濃度と維持用量の組み合わせでの 1000 日目の定常状態における目標濃度域の達成率を (Table 1) に示した。

負荷量として 1 日 400 mg 投与したシナリオ A) では、負荷投与終了時の AMD 血中濃度が 500、650、800 ng/mL の場合、それぞれ 1 日 400、200、100 mg

Table 1 負荷投与終了時における血中濃度に基づく維持量選択による目標血中濃度の達成率

	Cp on day 15 (ng/mL)	Maintenance dose		
		400 mg/day	200 mg/day	100 mg/day
400 mg/day	1100	0.1	3.0	23.9
	950	0.9	12.6	53.8
	800	6.7	47.3	85.8
	650	45.5	91.7	66.2
	500	95.4	45.3	2.3
	350	13.6	0	0
Loading Dose	200	0	0	0
	600	-	1.6	12.1
	500	-	9.3	44.2
	200	400	48.8	86.7
	300	-	90.3	44.2
	200	-	1.5	0.1
	100	-	0	0

の維持用量にて高い達成率を得られた。また、負荷量として 1 日 200 mg 投与したシナリオ B) では、

負荷投与終了時の濃度 300、400 ng/mL に対し、維持用量 200、100 mg が最適な維持用量であった。

CLB 解析結果: 収集データのうち、47 例、363 ポイント (CLB; 180 ポイント、N-CLB; 183 ポイント) が PPK 解析の対象となった。体内動態記述モデルとして AMD は 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデル、DEA は 1-コンパートメントモデルでそれぞれ表現した (Figure 2)。

実測値と予測値および個別

Bayes 推定値からの予測値は

良好な相関を示し、濃度依存的、時間依存的な予測の偏りは観察されなかった。

また、共変量探索の結果、親化合物から

活性代謝物 N-CLB の生成

クリアランス CL_{pm} に対する

カルバマゼピンおよびフェニトインの併用が有意な影響因子として

検出され、併用時は CLB 単独投与時と比較して CL_{pm} はカルバマゼピン併用時において 1.84 倍に増加、またフェニトイン併用において 1.82 倍に増加することが推定された。

シミュレーションにより、CLB 単独投与 (10 mg/day) の場合、約 80% の患者で CLB の目標濃度域を達成することが示唆された。

カルバマゼピン、フェニトイン両剤を併用した場合、10 mg/day の投与量では半数以上の患者で、CLB の挙動が目標濃度域を下回ることが推定されたが、CLB の投与量を 20 mg/day に増量することで、目標濃度域 50-300 ng/mL を達成することが示唆された。

【考察】AMD について; 今回の研究は日本人患者集団における DEA も含めた PPK モデルを初めて構築したものである。

過去 AMD と DEA について同時に PPK 解析を行ったのは Pollak らが 2000 年に報告した 1 報のみである⁶⁾。

今回、構築モデルを用いた負荷投与量終了時の AMD 血中濃度シミュレーションにより、同じ負荷量を服用しても、その後の血中濃度推移に大きな個人差が予測されたため、15 日目の血中濃度に基づいて、参考とした目標濃度域 (500-2500 ng/mL) を達成するために必要な維持量を比較的簡単に算出することが可能であった。

今回用いた目標濃度域は山口大学医学部附属病院で現在 TDM 業務に用いられている値ではあるものの、目標濃度域として一般的に用いられている 500-1000 ng/mL を大きいため、その妥当性を吟味すべきである。

副作用防止の観点からも、血中濃度を高く保つことにこだわらず、患者の状態も含めた総合的な判断が必要であると考えられる。

DEA は AMD と同等あるいはそれ以上の細胞毒性を有し、肺細胞への蓄積も高いため AMD 誘導性肺障害に寄与していると考えられている⁷⁾が、臨床現場において投与設計の指標とされる程のエビデンスは集積していない。

今回構築した PPK モデルにより、長期服用時の DEA の血中濃度推移も予測可能であるため、薬力学との関連も含めて検討することが可能であれば、将来的に AMD だけ

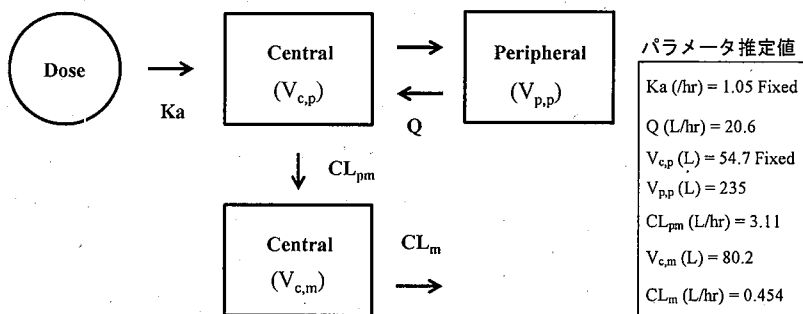


Figure 2 CLB および N-CLB の体内動態記述モデルと推定パラメータ

でなく DEA の個別投与設計において重要な指標となることが期待できる。

CLB について; 本研究を通して、日本人患者から得られた臨床のデータを用いた PPK 解析により、CLB ならびに N-CLB の体内動態を表現するモデルを構築した。また、薬物の個別適正化を志向し、併用抗てんかん薬が CLB の体内動態に与える影響に対する定量的な評価を試みた。本研究では共変量探索で、親化合物から活性代謝物 N-CLB の生成クリアランス CL_{pm} を説明する共変量として、併用薬であるカルバマゼピン、フェニトインの有無が組み込まれた。併用時には CL_{pm} が上昇することが予測され、それぞれを併用した場合の CL_{pm} はそれぞれ 1.84 倍、1.82 倍になると推定された。患者個別の事前情報に基づいた個別投与設計を志向し、併用薬の服用が、定常状態到達後の CLB の血中濃度推移に与える影響をシミュレートした。CLB の成人に対する用量は「開始量 1 日 10 mg、維持量 10-40 mg」と定められているのに対し、シミュレーションデータの 1 日量として比較的低下用量を仮定したのは、本研究の対象患者の大半が 1 日 10-20 mg の投与量で維持されていたためである。カルバマゼピン、フェニトインの両剤を併用する患者に対しては、CLB の投与量として 1 日 20 mg を選択することで、参考とする目標濃度域を高率で達成することが示唆された。またシミュレーションから、同じ投与量でも、その後の血中濃度推移には大きな個人差があることも予測された。したがって、個人の実測点を用いた Bayes 推定法により個別のパラメータを推定し、シミュレーションを行うことで、CLB に対して、至適用量の見直しが早期に可能となることが期待される。

【引用文献】

- 1) 堀 了平 監修 薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門 薬業時報社 (1988)
- 2) サノフィ株式会社 アンカロン[®] インタビューフォーム (2012)
- 3) 大日本住友製薬株式会社 マイスタン[®] インタビューフォーム (2010)
- 4) Sheiner LB *et al.* Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 5 (5):445-79. (1977)
- 5) 中村 任、奥村 勝彦. 抗てんかん薬の TDM. *薬局.* 55 (4):1657-1664 (2004)
- 6) Pollak PT *et al.* Population pharmacokinetics of long-term oral amiodarone therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 67 (6):642-52. (2000)
- 7) Reasor MJ and Kacew S. An evaluation of possible mechanisms underlying amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Proc Soc Exp Biol Med.* 212 (4):297-304. (1996)

【発表論文】

- ・「アミオダロンとその代謝物の母集団解析および推奨投与量の検討」TDM 研究 第 3 1 巻 第 4 号 93 頁 (平成 26 年 9 月 30 日)
- ・「日本人患者におけるクロバザムと代謝物 N-デスメチルクロバザムの母集団同時解析および推奨投与量の検討」TDM 研究 第 3 2 巻 第 3 号 85 頁 (平成 27 年 9 月 1 日)