

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）

氏名	原田 元
論文名	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 -
論文調査委員	主査 九州大学大学院 薬学府 教授 家入 一郎 副査 九州大学大学院 薬学府 教授 小柳 悟 副査 九州大学大学院 薬学府 教授 増田 智先 副査 九州大学大学院 薬学府 准教授 廣田 豪

論文審査の結果の要旨

本研究は、日本人患者を対象とした母集団薬物動態 (Population pharmacokinetics; PPK) 解析により、親化合物ならびに主要代謝物の体内動態を表現するモデルを構築し、薬物の個別適正化を志向し、得られた母集団推定値からシミュレーションを行い、薬物治療モニタリング (Therapeutic drug monitoring; TDM) による用量調節の有用性について検討したものである。更に、併用薬をはじめとする体内動態に影響を及ぼす因子の検出やその存在下における推奨投与量の検討し、その結果について考察を加えている。

TDM 業務では、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し、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。今回、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ため、親化合物および主要代謝物の体内動態における同時解析という点に着目し研究を実施している。

解析薬物として TDM 業務を通じて、親化合物、活性代謝物ともに血中濃度の測定を行う抗不整脈薬アミオダロンと抗てんかん薬クロバザムを対象としている。アミオダロン (AMD) は、特に致死性の高い不整脈治療に使用されている。主代謝物である N-デスエチルアミオダロン (DEA) は、AMD とほぼ同等の抗不整脈作用を有し、AMD、DEA はいずれも消失半減期が長いことが知られている。山口大学医学部附属病院で治療を受けた日本人患者 47 名を対象とし、AMD と DEA の体内動態を同時に記述する母集団薬物動態 (PPK) モデルを構築し、投与設計に関するシミュレーションを実施した。AMD に関して 2 つのコンパートメントを、DEA に関しては 1 つのコンパートメントを用いたモデルにて AMD および DEA の体内動態を表現し、AMD、DEA のクリアランスはそれぞれ 11.6 L/hr、11.9 L/hr、また、それぞれの個体間変動は変動係数としてそれぞれ 60.1%、47.7% と大きな個人差が推定された。また、確率論的シミュレーションを用いて、構築したモデルから負荷投与終了時の血中濃度に応じて適切な投与量を選択することで、より多くの患者で有効血中濃度域 (500-2500 ng/mL) が維持できる。また、クロバザム (CLB) は代謝物である N-デスメチルクロバザム

ム (N-CLB) とともに抗てんかん作用を有しており、山口大学医学部附属病院で治療を受けた日本人患者 48 名を研究対象集団とし、母集団薬物動態モデルを構築し、得られたモデルから投与設計に関するシミュレーションを実施した。CLB 使用背景として、患者 48 名すべてにおいて、他の抗てんかん薬と併用していた。CLB に関しては 2 つ、N-CLB には 1 つのコンパートメントを用いたモデルでそれぞれの体内動態を表現し、CLB、N-CLB のクリアランスはそれぞれ 3.11 L/hr、0.454 L/hr、また、それぞれの個体間変動は変動係数としてそれぞれ 40.6 %、74.0 %と、大きな個人差が推定されたとしている。CLB のクリアランス (N-CLB の生成クリアランス) の共変量として、フェニトイン、カルバマゼピンの併用の有無がモデルに組み込まれ、それぞれ CLB のクリアランス (N-CLB の生成クリアランス) を 1.82 倍、1.84 倍に増加させることが推定された。また、構築したモデルを用いた確率論的シミュレーションにより、定常状態到達時の血中濃度推移が開始量 (1 日 10 mg) では、多くの患者が目標濃度域 (50-300 ng/mL) に入ることが予測された。

今回、親化合物には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、十分とは言えないのが実情であった。このことから親化合物および主要代謝物の同時解析という点で本研究の結果が参考になるものと考えられる。今回の手法である PPK 解析を行い、TDM から生じる患者データの積極的な利用から、臨床のエンドポイントまで結び付けて解析し、結果を臨床に還元することで、今後の TDM の新たな展開へと繋がるもの結果に至った。今回の知見は今後の薬物適正使用に貢献できるものと考えられ、博士 (薬学) の学位に値するものと認める。