

医薬品個別適正化使用を志向した電子カルテデータに基づくモデリング&シミュレーション：抗てんかん薬ホスフェニトインと高尿酸血症治療薬アロプリノール

山下，大貴

<https://doi.org/10.15017/4060099>

出版情報：Kyushu University, 2019, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：



博士論文

医薬品個別適正化使用を志向した電子カルテデータ に基づくモデリング&シミュレーション ：抗てんかん薬ホスフェニトインと 高尿酸血症治療薬アロプリノール

2020 年

九州大学大学院 薬学府 医療薬学科専攻

薬物動態学分野

山下 大貴

目次

略語	5
緒言	7
第1章 成人および高齢者におけるホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン母集団薬物動態解析	11
1. 序論	12
2. 方法	15
2-1. 解析対象データ	15
2-2. 母集団薬物動態解析 (Population pharmacokinetic analysis)	16
2-2-1. 構造モデル	16
2-2-2. 変量効果モデル	17
2-2-3. 共変量解析	19
2-2-4. バリデーション評価	20
2-2-5. 最終モデルに基づくシミュレーション	21
3. 結果	22
3-1. 解析対象データ	22
3-2. 母集団薬物動態解析 (Population pharmacokinetic analysis)	26
3-2-1. 構造モデル	26
3-2-2. 共変量解析	27
3-2-3. バリデーション評価	29
3-2-4. 最終モデルに基づくシミュレーション	32
4. 考察	36
第2章 アロプリノールの母集団薬効動態解析	41
1. 序論	42
2. 方法	45
2-1. 研究デザイン, 対象	45
2-2. 母集団薬効動態解析 (Population pharmacodynamic analysis)	46
2-2-1. 構造モデル	46
2-2-2. 変量効果モデル	46
2-2-3. 共変量探索	47
2-2-4. バリデーション評価	49
2-2-5. 最終モデルに基づくシミュレーション	50
3. 結果	51
3-1. 解析対象データ	51
3-2. 母集団 (Population pharmacodynamic analysis)	54
3-2-1. 構造モデル	54

3-2-2. 共変量解析	55
3-2-3. バリデーション評価	57
3-2-4. 最終モデルに基づくシミュレーション	61
4. 考察	62
総括	66
引用文献	68
Appendix	75
公表論文	82
謝辞	83

略語

95%LLCI	lower limit of a 95% confidence interval	95%信頼区間の上限
95%ULCI	upper limit of a 95% confidence interval	95%信頼区間の下限
AHS	allopurinol hypersensitivity syndrome	
AIC	Akaike's information criterion	赤池情報量基準
ALB	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
Baseline	baseline UA level	ベースライン尿酸値
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDD	case-deletion diagnosis	
CL	clearance	クリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CWRES	conditional weighted residuals	条件付き重み付き残差
Dose	daily dose	1日あたりの投与量
EBE	empirical Bayesian estimate	経験的ベイズ推定値
ED ₅₀	daily dose resulting in 50% of E _{max}	最大効果の50%を得られる投与量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E _{max}	maximum drug effect	最大効果
FOCE-INTE	first-order conditional estimation method	
R	with η - ε interaction	条件付き一次近似法
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GOF	goodness of fit	モデルの当てはまりの良さ
IIV	inter-individual variability	個体間変動
Inhibition	inhibition effect	アロプリノールによる阻害効果
IPRED	indivical prediction	経験的ベイズ推定値から算出した個別予測値
IWRES	individual weighted residuals	個別重み付き残差
K ₁₂	conversion rate constant	ホスフェニトインからフェニトインの変換速度定数
K _{in}	UA synthesis rate constant	尿酸生成速度定数
K _{out}	UA elimination rate constant	尿酸消失速度定数
MID-NET	Medical Information Database Network	医療情報データベース
MIHARI	medical information for risk assessment	電子診療情報等の安全対策への活用

	initiative	に関する検討
NONMEM	non-linear mixed effect model	非線形混合効果モデル
OFV	objective function value	目的関数値
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPD	population pharmacodynamic	母集団薬効動態
PPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PRED	population prediction	母集団平均パラメータからの予測値
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RWD	real world data	リアルワールドデータ
Scr	serum creatinine	血清クレアチニン値
SE	status epilepticus	てんかん重積状態
Slope	slope of the dose-effect relationship	用量-効果関係の傾き
TDM	therapeutic drug monitoring	薬物治療モニタリング
UA	uric acid	尿酸
V_{central}	central volume of distribution	分布容積
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミン酸転移酵素

緒言

近年、リアルワールドデータ（real world data: RWD）が注目されている。RWD とは診療録、健診データ、レセプトデータなど実臨床で得られるデータベースのことである。RWD は実臨床データであるため、新薬開発のための臨床試験データ（治験データ）に比べて、より一般的な患者集団における医薬品の有用性や安全性を検討するデータソースとして期待されている。

本邦では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）が電子診療情報等を安全対策へ活用する MIHARI（medical information for risk assessment initiative）プロジェクトを通して、医療情報データの二次利用により医薬品の市販後における安全性を評価する取り組みを進めてきた¹。また、厚生労働省は、電子化された医療情報を基に薬剤疫学的手法によりデータを抽出・分析し、医薬品等のリスクやベネフィットの評価を行うなど安全対策に活用するため、全国の医療機関と協力して医療情報データベース（Medical Information Database NETwork: MID-NET）を構築するとともに PMDA に情報分析システムを設置するといった医療情報データベース基盤整備事業を行っており、1000 万人規模の情報収集を目指している。現在、複数の国立大学病院や徳洲会グループ病院等が MID-NET の協力医療機関となっている。当院も協力医療機関の一つである。しかし、これらは、まだ当該医療機関のみしかアクセスすることができず、製薬企業への運用を含めた門戸も実質的には開かれていない状況である。

他にも、厚生労働省が所有する保険診療における診療報酬請求情報を網羅した大規模なデータベースであるレセプト情報・特定健診等情報データベース（通称、National Database: NDB）があり²、2016年にレセプト情報および特定健診情報を抽出したNDBオープンデータが公表されるようになり、2019年に第4回NDBオープンデータが公表された³。以上の通り、

医療情報データのデータベース化が進められており、大規模データを用いた医薬品の有効性・安全性を評価する研究が盛んになりつつある。このことより、大量の情報が蓄積された電子カルテデータの利用価値は高いと考えられるが、その利活用についての検討は不十分であり議論していく必要がある。患者調査（2017年度，厚生労働省）によると，日本全国の1日当たりの患者数は，入院が約131万人，外来が約719万人であり⁴⁾，手術，投薬，検査などの臨床データは，日々，日常診療データとして電子カルテ内に保存されており，医療の質向上や医療費削減を目指す試みがなされている。

ファーマコメトリクスとは，薬物や病態などに関するデータを数学的なモデルで表現し，そのモデルを用いてシミュレーションを行い定量的な情報を得るための様々な技術や理論体系のことをいう⁵⁻⁸⁾。医薬品開発の開発リスクを減少させる手段の一つとして，ファーマコメトリクスが重要であることは，既に多くの学会や論文で述べられており，医薬品開発を進めるか否かの意思決定のみならず，臨床での薬物治療の個別適正使用の提案を行う上でも活用されている。ファーマコメトリクスにおける中心的な手法として，母集団解析法が挙げられる。母集団解析法とは，解析対象データを個別に扱うのではなく集団として取り扱い，対象集団における薬物動態および薬効動態の平均的な挙動，広がり，影響因子について母集団パラメータと呼ばれる特性値に集約する手法である。母集団パラメータは平均的特性を表す固定効果と，個体間変動や残差変動のように変動の大きさを表す変量効果という2種類のパラメータから構成されるが，これらを非線形混合効果モデル（non-linear mixed effect model: NONMEM）解析法という手法で推定するのが一般的である⁹⁾。母集団解析法の利点として，次の3つが挙げられる。

1. 一個人の測定ポイント数や時間が不揃いのデータを利用して解析可能であること
2. 薬物動態や薬効動態に対する影響因子（共変量）が探索可能であること

3. 構築したモデルに基づいた確率的シミュレーションが実施可能であること

特に 1.の特徴を持つことから、一般に頻回測定が困難である臨床現場のデータに対して適用できるため、電子カルテデータを用いた研究において大きな強みである。そのため、ファーマコメトリクスを利用して電子カルテデータのデータ解析をすることで、その結果を患者や医療従事者に対して個別適正使用に供する情報として提供できる可能性がある。

本研究では“医薬品個別適正化使用を志向した電子カルテデータに基づくモデリング&シミュレーション：抗てんかん薬ホスフェニトインと高尿酸血症治療薬アロプリノール”と題し、以下の 2 つの検討を行い、ファーマコメトリクスを利用して電子カルテデータより個別適正使用に有用な情報を提供することを目的とした。第 1 章では、成人および高齢患者におけるホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度を表現するモデルを構築し、血中濃度に影響する因子（共変量）の探索、およびシミュレーションによる最適な維持投与量の検討を行った。第 2 章では、日本人患者におけるアロプリノール治療による尿酸値の経時推移を表現するモデルを構築し、共変量探索およびシミュレーションによる薬効評価を行った。ホスフェニトインは主にてんかん重積状態などの急性期に使用される薬剤であり、その活性代謝物であるフェニトインは投与量と血中濃度が非線形な関係にあり、治療域が狭いため、薬物治療モニタリング（therapeutic drug monitoring: TDM）の対象薬剤である。アロプリノールは高尿酸血症に起因する痛風発作に対して予防的に使用される薬剤であり、腎機能に応じた用量調節が推奨されている。両薬剤とも患者個別に用量調節が必要な薬剤であるため、ファーマコメトリクスの手法を用いて血中濃度や薬効指標を定量化し、それらの変動要因を検討することで、臨床の場へ有用な情報を与えることが可能になると考えられる。

第 1 章

成人および高齢者における
ホスフェニトイン静脈内投与後の
フェニトイン母集団薬物動態解析

1. 序論

ホスフェニトインは、フェニトイン静脈内投与時の組織障害性を回避する目的で開発された水溶性プロドラッグである¹⁰⁾。フェニトインの注射液は元々強アルカリ性の製剤であるため、注射部位に組織障害を起こす可能性があり、また、他の注射薬との配合変化も多く、慎重に投与する必要がある薬剤であった。その点、ホスフェニトインは水溶性のプロドラッグであり、静脈内投与時の組織障害性や同時投与による多剤との配合変化を回避できる。pH も 8 から 9 で調整されており、臨床の場合での取扱いを容易にした製剤である。てんかん重積状態や、脳外科手術・意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制、フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法として用いられ、急性症候性発作の場合は第一選択薬となっている。

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより、フェニトインに変換される（**Fig. 1-1**）。その変換半減期は約 8-15 分であり、静脈内投与後 2 時間以内にほぼ完全に変換される^{11,12)}。また、フェニトインの薬物動態学的特徴として、血漿タンパク結合率が約 90%と高く、主にアルブミンに結合すること^{13,14)}、主にシトクロム P450 (CYP) 2C9、一部 CYP2C19 によって活性を持たない 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin や dihydrodiol に代謝されることが挙げられる¹⁵⁾。フェニトインの有効治療域は 10-20 µg/mL とされているが、臨床用量の範囲内で代謝が飽和し、半減期は血中濃度の上昇に伴い増加したり、他の薬剤の影響を受けたり与えることもあり、ホスフェニトイン投与後のフェニトインの TDM が推奨されている。てんかん治療ガイドラインにおいて、てんかん重積状態 (status epilepticus: SE) に対してのホスフェニトインの投与は、初回投与として 22.5 mg/ kg を静脈内投与した後、維持投与として 5-7.5 mg/kg/day を 1 回又は分割投与するとされている¹⁶⁾。

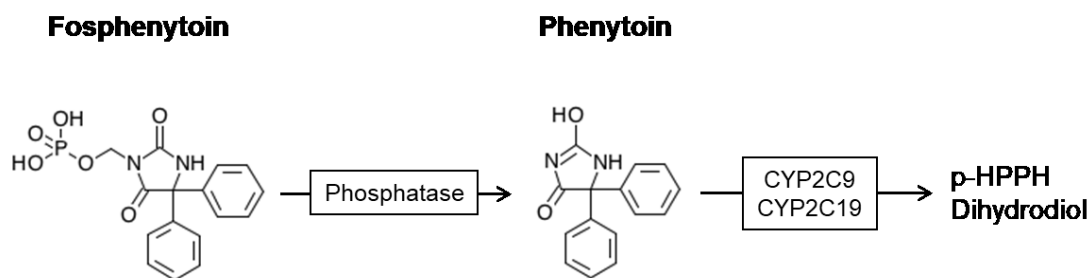


Fig. 1-1 Major metabolic pathways of fosphenytoin. p-HPPH, 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin.

これまで、フェニトイン経口投与後のフェニトイン母集団薬物動態 (population pharmacokinetic: PPK) 解析は多く報告されているが¹⁷⁻²⁰⁾、ホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン PPK 解析は^{21,22)}、ほとんど報告されていない。また、報告されているホスフェニトインの PPK 解析は、小児患者もしくは²²⁾小児患者及び健常成人を対象とした解析に限定されており²¹⁾、高齢患者を対象とした検討はない。加齢によって生じる血清アルブミンや肝重量の減少などの生理的变化は、フェニトイン薬物動態に影響を与える可能性がある。年齢とフェニトインのクリアランスに負の相関傾向が認められたという報告がある²³⁻²⁶⁾。また、高齢者は種々の疾患により併用薬が多いため、CYP2C9 または CYP2C19 により代謝される薬剤、及び両者を誘導または阻害する薬剤が併用されている場合は、フェニトインの薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられる。

本研究で取り扱う TDM データ (電子カルテデータ) は臨床試験とは異なり、多様な患者背景・併用薬が想定される。また、一個人の血中濃度測定ポイント数が少ないスパースデータであり、測定時間も不揃いである。PPK 解析はスパースデータを解析可能かつ、患者背景や併用薬といった薬物動態に対する影響因子を共変量としてモデルに組み込むことができる。

そこで本研究では、高齢患者を含む集団を対象にホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトインの PPK 解析を行い、フェニトインの血中濃度推移を表現するモデルを構築すること、その血中濃度推移に影響を与える因子（共変量）の探索を行うことを目的とした。

2. 方法

2-1. 解析対象データ

本研究は、福岡徳洲会病院にてホスフェニトイン（ホストイン[®]、ノーベルファーマ）を治療目的で静脈内投与された日本人成人患者を対象とした。解析対象期間は2013年2月から2017年3月とし、血清中フェニトイン濃度、投与スケジュール、患者の体重、年齢、性別、臨床検査値、及び併用薬についての情報は当該施設の電子カルテデータよりレトロスペクティブに収集した。ホスフェニトインの投与量、用量調節、他剤への切り替えや他剤の併用は医師の裁量により行われた。また、血清中フェニトイン濃度は、化学発光免疫測定法（Chemiluminescent immunoassay: CLIA 法）により測定された。定量下限は0.5 µg/mLであり、それ以下の濃度はPPK解析には使用しなかった。

解析時には以下の除外基準を設け、これに該当する患者は解析データから除外して解析を行った。

- 1) 初回投与時点で20歳未満の患者
- 2) 投与開始7日前から投与終了までの間にフェニトイン投与歴のある患者
- 3) 他院にてホスフェニトイン又はフェニトインの投与歴のある患者

除外基準を設けた理由として、1) については、本研究の対象を成人に固定したため、2) については、フェニトイン投与による影響を区別できないため、3) については、他院の治療歴データの収集は困難であったため、除外した。なお、本研究は、福岡徳洲会病院の倫理委員会において承認を受けた。（倫理委員会承認番号: 280307, 2016/4/6）

2-2. 母集団薬物動態解析 (Population pharmacokinetic analysis)

データ整理および解析データセットの作成は R version 3.5.1 を用いて行った。PPK モデルの構築は非線形混合効果解析法を用いて行った。解析ソフトウェアとして NONMEM® ver. 7.3.0 (ICON Development Solution) を用い、パラメータ推定に関わる対数尤度関数算出過程における近似法として first-order conditional estimation method with interaction (FOCE-INTER) 法を採用した²⁷⁾。モデル構築過程について、以下に示す手順により構造モデルの決定、共変量解析、バリデーション評価及び最終モデルを用いたシミュレーションを行った。

2-2-1. 構造モデル

ホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトインの薬物動態記述モデルとして、ホスフェニトインからフェニトインの変換を含めた、線形の 1 コンパートメントモデル、2 コンパートメントモデル、非線形のカエリスメンテン型消失モデルを検討した。ホスフェニトイン静脈内投与時、フェニトインのバイオアベイラビリティは 1 と仮定した²⁸⁾。また、体重の影響は、(Eq. 1-1) に示すように、クリアランス及び分布容積にアロメトリックに組み込み、そのアロメトリック指数は、それぞれ 0.75, 1.0 に固定した。なお、最終的に使用する構造モデルについては、NONMEM®により算出される対数尤度関数の-2 倍値である目的関数値 (objective function value: OFV) 及び自由パラメータ数から算出される赤池情報量基準 (Akaike's information criterion: AIC), goodness of fit (GOF) プロット²⁹⁾、パラメータ推定値の妥当性から総合的に判断した。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \left(\frac{BW_j}{BW_{med}} \right)^{0.75 \text{ or } 1} \quad (\text{Eq. 1-1})$$

P_{ij} : 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} : パラメータ i の母集団平均値

BW : 対象 j の体重

BW_{med} : 解析対象集団の体重の中央値

2-2-2. 変量効果モデル

個体間変動誤差モデル及び時期間変動誤差モデルとして **Eq. 1-2** に示す指数誤差モデルを仮定した。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (\text{Eq. 1-2})$$

P_{ij} : 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} : パラメータ i の母集団平均値

η_{ij} : パラメータ i に対する対象 j の変量効果

残差変動誤差モデルとして比例誤差モデル (Eq. 1-3), 付加誤差モデル (Eq. 1-4), 比例-付加混合誤差モデル (Eq. 1-5) を候補モデルとして検討した。

$$C_{ij} = C'_{ij} \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad (\text{Eq. 1-3})$$

C_{ij} : 対象 i の j 時点における実測値

C'_{ij} : 対象 i の j 時点における予測値

ε_{ij} : C_{ij} に対する変量効果

$$C_{ij} = C'_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (\text{Eq. 1-4})$$

C_{ij} : 対象 i の j 時点における実測値

C'_{ij} : 対象 i の j 時点における予測値

ε_{ij} : C_{ij} に対する変量効果

$$C_{ij} = C'_{ij} \times (1 + \varepsilon_{ij1}) + \varepsilon_{ij2} \quad (\text{Eq. 1-5})$$

C_{ij} : 対象 i の j 時点における実測値

C'_{ij} : 対象 i の j 時点における予測値

ε_{ij1} : C_{ij} に対する比例誤差項の変量効果

ε_{ij2} : C_{ij} に対する付加誤差項の変量効果

2-2-3. 共変量解析

共変量の候補として、性別、年齢、臨床検査値（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ALB、BUN、Scr）、併用薬（ジアゼパム、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ワルファリン、ゾニサミド）を選択し、検討を行った。共変量モデルの構築は、各共変量を有意性の高いものから順次モデル中に組み込んだ後（forward addition 法）、複数の共変量が組み込まれた場合、個々の共変量の有意性を、当該共変量をモデル中から引き抜くことにより検証した（backward exclusion 法）。各因子のパラメータに対する影響を検討するにあたり、連続値に関しては本集団での中央値（ COV_{med} ）で各対象の値（ COV_j ）を標準化し、指数を推定値としたべき乗型モデル（Eq. 1-6）で、離散値に関しては影響力を推定値としたモデル（Eq. 1-7）で検討した。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \left(\frac{COV_j}{COV_{med}} \right)^{\theta} \quad (\text{Eq. 1-6})$$

P_{ij} ：対象 j のパラメータ i

P_{ipop} ：パラメータ i の母集団平均値

θ ：各因子の影響を表す推定パラメータ

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \theta^Z \quad (\text{Eq. 1-7})$$

P_{ij} ：対象 j のパラメータ i

P_{ipop} ：パラメータ i の母集団平均値

θ ：各因子の影響を表す推定パラメータ

Z ：各因子の状態を示す変数（ex. 男性 = 0, 女性 = 1）

Forward addition, backward exclusion における有意性は、OFV を用いた尤度比検定により判断し、それぞれ有意水準 5%, 1%として行った。なお、最終モデルに共変量を組み込むか否かは生理学的意義やパラメータ推定の安定性を考慮しつつ行った。

2-2-4. バリデーション評価

最終モデル構築後、モデルの妥当性、共変量の有意性について、GOF プロット、prediction-corrected visual predictive check (pcVPC)³⁰⁾、case-deletion diagnosis (CDD) 法、bootstrap を用いて検証した。GOF プロットは実測値 (Observation) と母集団平均パラメータからの予測値 (population prediction: PRED)、経験的ベイズ推定値 (empirical Bayesian estimate: EBE) からの個別予測値 (individual prediction: IPRED) の相関性、条件付き重み付き残差 (conditional weighted residuals: CWRES)³¹⁾と最終投与後時間 (time after last dose)、PRED の相関性、個別重み付き残差 (individual weighted residuals: IWRES) の絶対値と IPRED の相関性を検証した。

pcVPC では得られた各パラメータの母集団平均値、分散値、残差変動値を用いてモンテカルロシミュレーションを行い、1000 個のシミュレーションデータにおける中央値、5-95% 域と、実測値との対応を検証した³⁰⁾。

CDD 法では、オリジナルデータセットから 1 人ずつ除外したデータセットを用いて、最終モデルに基づくパラメータ推定値を得た。それらとオリジナルデータセットから得られた推定値を比較することで、1 個人の共変量に対する影響力を評価した。

Bootstrap では解析集団からの復元抽出により、1000 個の擬似データセットを作成し、最終モデルの当てはめによりパラメータの推定値を算出し、その中央値とパーセンタイル法から求めた 95%信頼区間のオリジナルデータからの値との比較を行った。

モデルの妥当性評価では Perl-speaks-NONMEM version 4.6.0, R version 3.5.1, Xpose version 4.6.1^{32,33)}を用いた。

2-2-5. 最終モデルに基づくシミュレーション

最終モデルに基づき、以下に示す2つのシミュレーションを行った。

背景因子がフェニトイン血中濃度に及ぼす影響の検討

最終モデルを用いたシミュレーションによりフェニトイン血中濃度に対する年齢、体重の影響を検討した。体重が 50, 75 kg, 年齢が 20, 50, 80 歳の組み合わせからなる 6 通りの擬似患者集団を想定し、PPK 解析により得られた母集団推定値に基づいて、ホスフェニトインを 22.5 mg/kg 単回投与した後、24 時間時点のフェニトイン血中濃度を各集団 1000 例ずつ発生させた。

ホスフェニトインの維持投与量の検討

各疑似患者集団を対象に、ホスフェニトインの維持投与量を検討した。投与スケジュールは、初回投与としてホスフェニトイン 22.5 mg/kg を負荷投与し、その後、維持投与量として、7.5, 12.5, 17.5 mg/kg/day を 1 日 3 回分割投与する場合をそれぞれ検討した。また、いずれも投与期間は 4 日間、投与速度は、投与時間が 20 分となる速度で投与された。以上のシミュレーションより得られた血中濃度推移と有効治療域 (10-20 µg/mL) を比較した。

3. 結果

3-1. 解析対象データ

日本人患者 200 名，血中濃度測定点 340 ポイント，その他患者に関するデータを電子カルテデータより収集した。フェニトイン血中濃度の時間推移を **Fig. 1-2** に示し，フェニトイン血中濃度と体重あたりの投与量の関係を **Fig. 1-3** に示した。また，対象患者の背景を **Table 1-1** にまとめた。血中濃度のサンプリングタイムの中央値はホスフェニトイン最終投与後 18.5 時間（0.3-104.0 時間）であり，血中濃度の範囲は，0.7-29.2 $\mu\text{g/mL}$ であった。また，体重，年齢の中央値はそれぞれ 53.4 kg，71 歳であった。併用薬に関しては，他の抗てんかん薬を併用している患者が多くみられた。

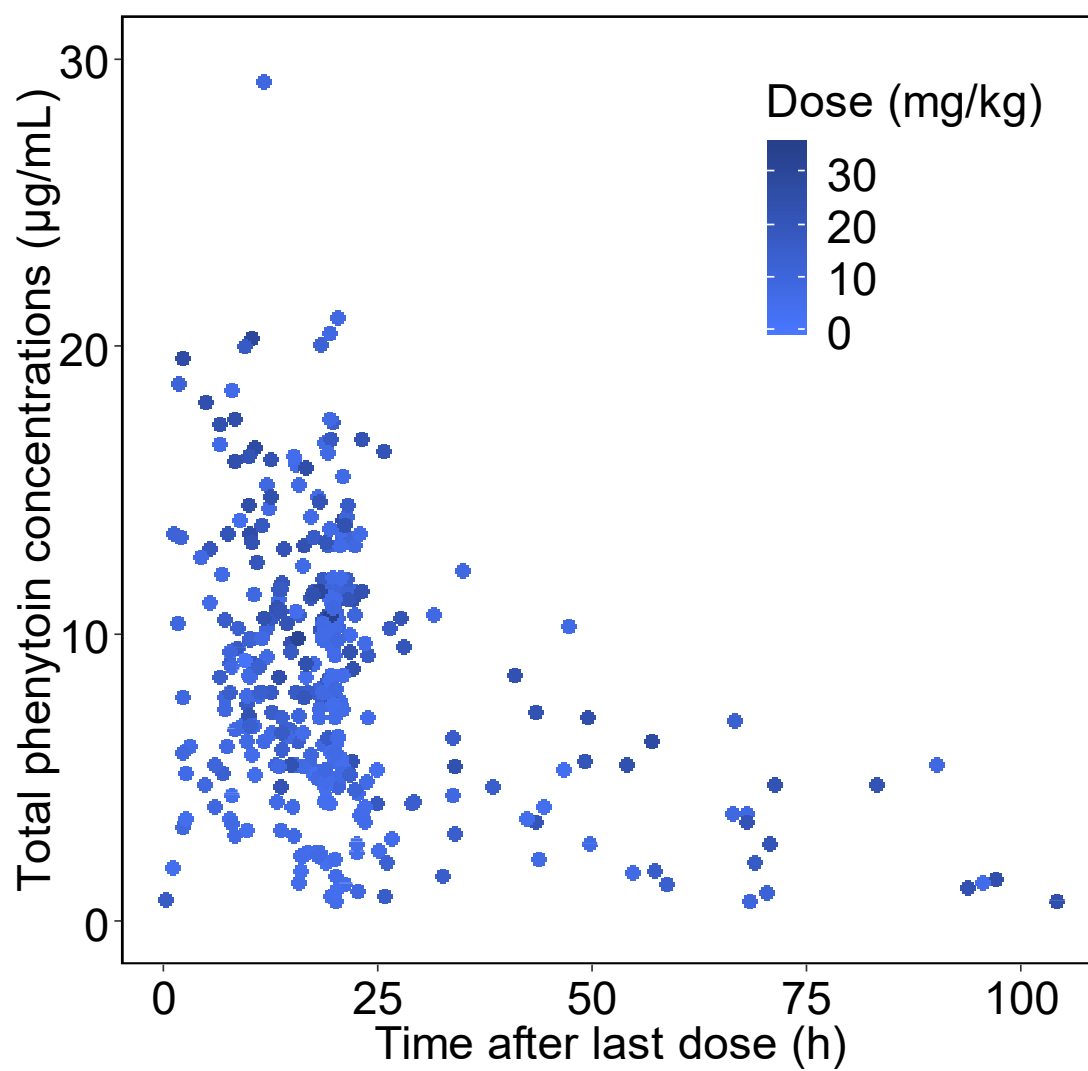


Fig. 1-2 Total phenytoin concentrations after intravenous administration of fosphenytoin in adult patients.

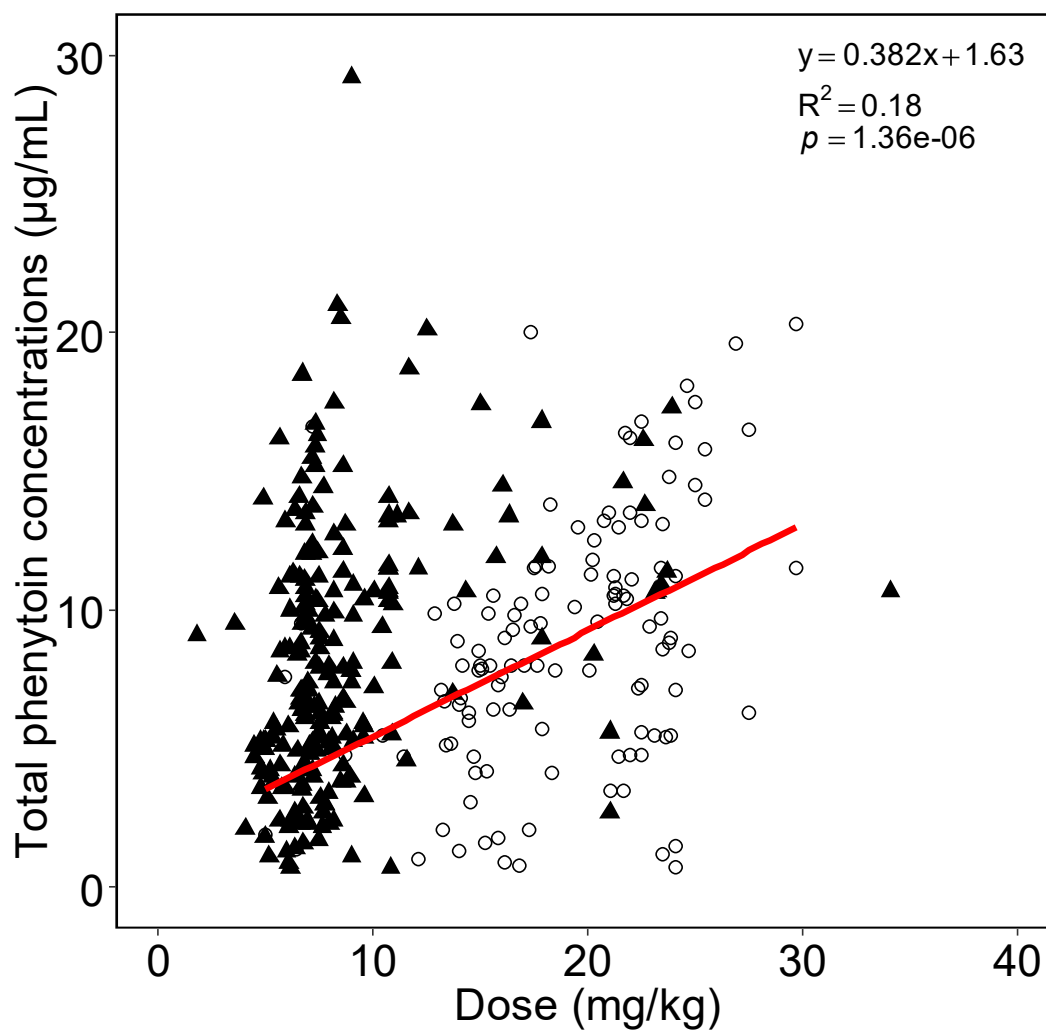


Fig. 1-3 Relationship between the total phenytoin concentrations and doses. The open circles represent the concentrations after the initial doses. The closed triangles represent the concentrations after the second or subsequent doses. The solid line is the regression line for the concentrations after the initial doses.

Table 1-1 Summary of patient characteristics and number of patients receiving concomitant drugs.

Patient Characteristics	Median (range) or number
Number of patients (male/female)	200 (110/90)
Age (years)	71 (20-96)
Initial dose (mg/kg)	16.8 (4.3-34.1)
Second or subsequent dose (mg/kg)	7.1 (3.6 - 34.1)
Sampling time (h)	18.5 (0.3 - 104.0)
Phenytoin concentration (µg/mL)	8.0 (0.7 - 29.2)
Body weight (kg)	53.4 (22.0-88.5)
AST (U/L)	25 (9-433)
ALT (U/L)	17 (1-333)
γ-GTP (U/L)	30 (8-1199)
ALP (U/L)	217 (92-1027)
ALB (g/dL)	3.2 (1.3-4.9)
BUN (mg/dL)	13.4 (1.8-91.4)
Scr (mg/dL)	0.74 (0.17-7.38)
<i>Number of patients receiving concomitant drugs</i>	
Diazepam	118
Levetiracetam	62
Valproic acid	61
Carbamazepine	51
Phenobarbital	12
Warfarin	11
Zonisamide	8

AST, aspartate amino transferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; ALB, albumin; BUN, blood urea nitrogen; Scr, serum creatinine.

3-2. 母集団薬物動態解析 (Population pharmacokinetic analysis)

3-2-1. 構造モデル

ホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度推移を最も適当に表現する構造モデルを検討した。その結果、ホスフェニトインからフェニトインの変換を考慮した線形の1コンパートメントモデルが選択された (**Fig. 1-4**)。非線形のカエリスメンテン型消失モデルは収束しなかった。残差変動誤差モデルとして、比例誤差モデル (**Eq. 1-3**) が選択された。時期間変動誤差を検討したが、OFV の改善はみられず、モデルには組み込まれなかった。なお、吸収相がスパースサンプリングであったため、ホスフェニトインからフェニトインへの変換速度定数 K_{12} は、成人を対象とした臨床試験から得られた推定値 (5.02 /h) で固定した²¹⁾。

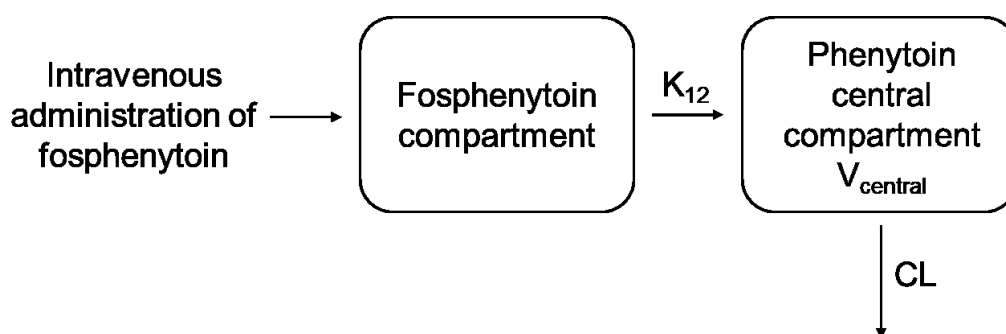


Fig. 1-4 The population pharmacokinetic model describing the total phenytoin concentrations after intravenous fosphenytoin. K_{12} , conversion rate constant; V_{central} , central volume of distribution; CL, clearance.

3-2-2. 共変量解析

OFV による尤度比検定を用いた共変量モデルの構築を行った。その結果、クリアランスに年齢の影響が検出された。最終モデルのパラメータの回帰式は以下に示した (Eq. 1-8, 1-9, 1-10)。

$$K_{12} = 5.02 \quad (\text{Eq. 1-8})$$

$$CL = 1.99 \times (BW / 53.4)^{0.75} \times (Age / 71)^{-0.308} \quad (\text{Eq. 1-9})$$

$$V_{\text{central}} = 83.0 \times (BW / 53.4)^{1.0} \quad (\text{Eq. 1-10})$$

最終モデルにおける推定値について **Table 1-2** にまとめた。全てのパラメータにおいて、相対標準誤差 (relative estimation error: RSE) はいずれも 30%を下回っており、十分な精度でパラメータが得られた。Bootstrap の結果、各推定パラメータの中央値はほぼオリジナルデータの値と一致しており、共変量の有意性についても、信頼区間の値から確認された (**Table 1-2**)。

Table 1-2 Parameter estimates and results of 1000 bootstrap replicated from the final model.

parameter	Final Model			1000 bootstrap samples		
	Mean	RSE (%)	Shrinkage (%)	Median	95%LLCI	95%ULCI
<i>Population mean</i>						
K_{12} (/h)*	5.02 Fixed	-	-	-	-	-
CL (L/h)	1.99	4.3	-	1.97	1.82	2.17
V_{central} (L)	83.0	4.4	-	82.3	74.2	90.4
Power of AGE ^(CL)	-0.308	29.7	-	-0.308	-0.479	-0.0744
<i>Inter-individual variability</i>						
IIV CL (CV%)	31.9	14.0	27.3	31.8	23.4	48.5
IIV V_{central} (CV%)	29.3	22.0	41.7	28.9	14.4	41.8
$\text{Cov}_{\text{CL-Vcentral}}$	0.0547	18.6	-	0.0503	0.00506	0.0979
<i>Residual variability</i>						
Proportional error (CV%)	57.2	7.6	17.3	56.8	49.7	60.8

* Fixed to estimated by Tanaka et al.; RSE, relative standard error; 95%LLCI, lower limit of 95% confidence interval; 95%ULCI, upper limit of 95% confidence interval; IIV, inter-individual variability; CV, coefficient of variation. K_{12} , conversion rate constant; V_{central} , central volume of distribution; CL, clearance; Cov, covariance between IIV of parameters.

3-2-3. バリデーション評価

最終モデルにおける GOF プロットを、**Fig. 1-4** に示した。実測値と PRED および IPRED は良好な相関が確認できた (**Fig. 1-4a, b**)。|IWRES|と IPRED の関係に顕著な傾向は見られなかった (**Fig. 1-4c**)。CWRES と PRED, 時間の関係より, 血中濃度依存的, 時間依存的な予測のバイアスは確認されなかった (**Fig. 1-4d, e**)。

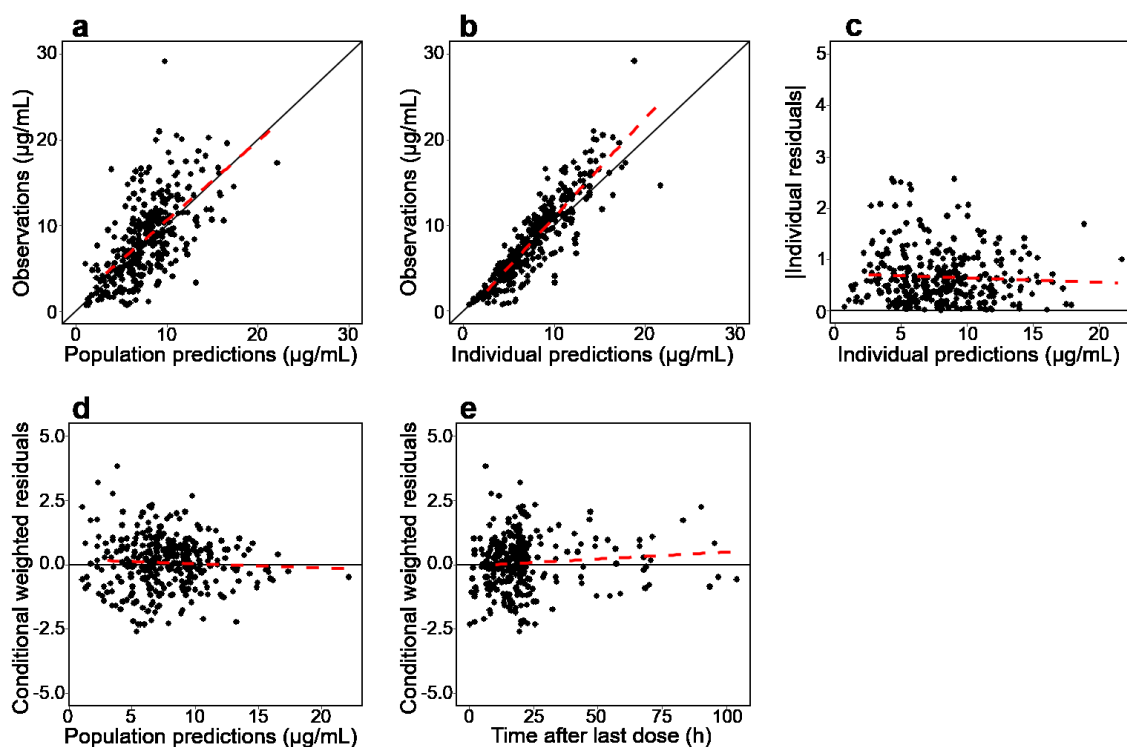


Fig. 1-4 Goodness of fit plots of the final model. Population predictions were made using population mean parameters. Individual predictions were obtained using individual empirical Bayesian estimated parameters. The solid lines represent the line of identify (a, b) and $y = 0$ (c, d, e). The dashed red lines represent spline curves.

最終モデルにおける pcVPC の結果を、 **Fig. 1-5** に示した。最終モデルからの予測値の中央値と実測値の中央値の推移はほぼ一致しており、構築モデルの妥当性が示された。

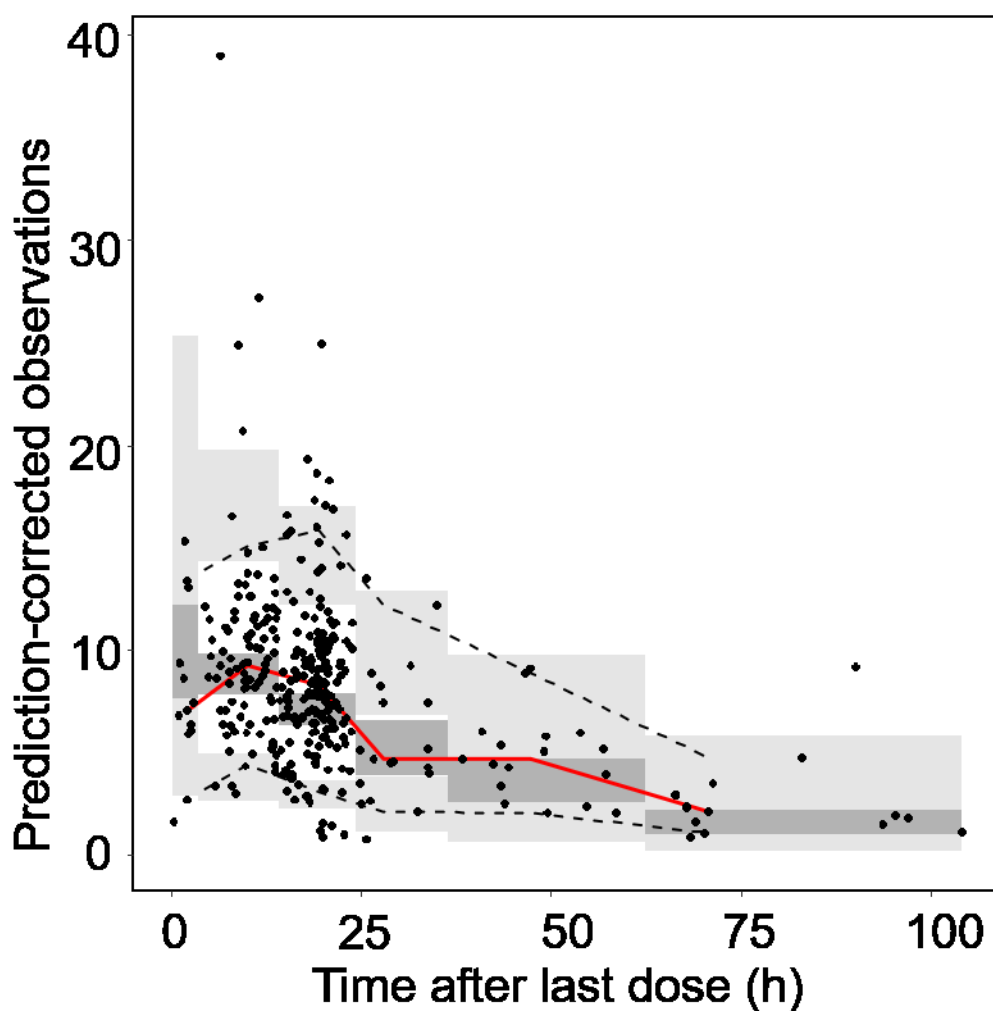


Fig. 1-5 Prediction-corrected visual predictive check plots for total phenytoin concentrations after intravenous administration of fosphenytoin. The black circles represent prediction-corrected observations. The solid red lines and dashed lines represent 5th, 50th, 95th percentile of observed data. The gray areas represent the 95% confidence intervals around the 5th, 50th, 95th prediction intervals of simulated data.

CDD 法における各対象を除外して再推定した母集団パラメータのうち、年齢が CL に与える影響の推定値を **Fig. 1-6** に示した。いずれの対象を除外した場合でも推定値の変化は小さく、大きな影響力のある個体は見られなかった。最も影響力のあった個体で推定値の変化は 15%程度であった。

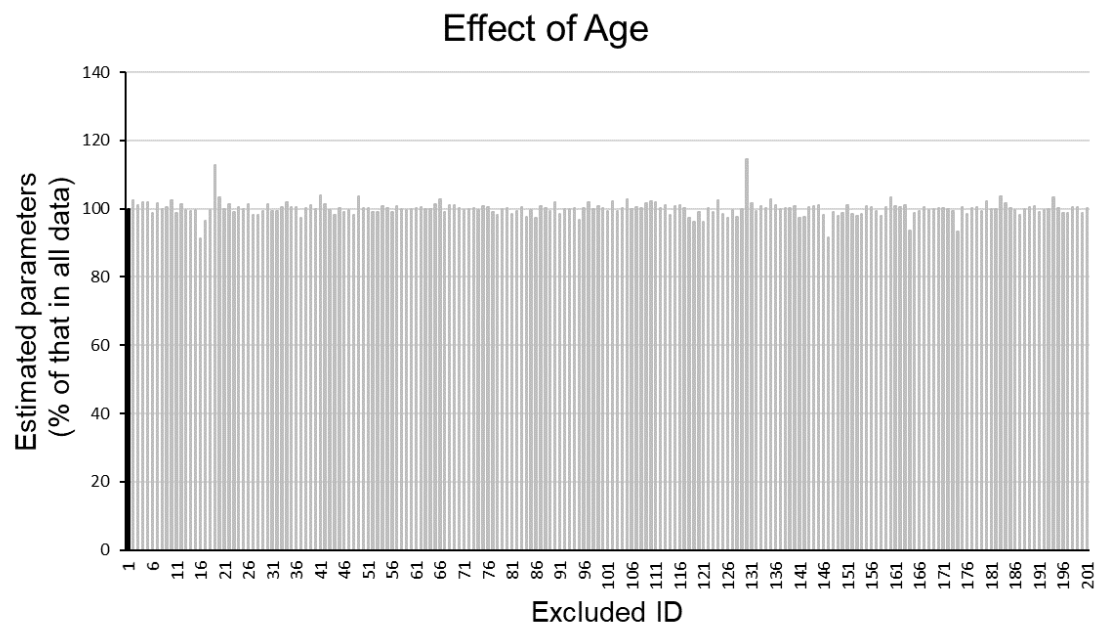


Fig. 1-6 Percent change in the estimated parameters of covariate effect (Age) in CDD analysis. The black and gray bars represent estimated parameters using all original data and those with each ID excluded, respectively.

3-2-4. 最終モデルに基づくシミュレーション

シミュレーションより得られた、ホスフェニトイン初回投与後 24 時間時点のフェニトイン血中濃度分布を **Fig. 1-7** に示す。ホスフェニトイン 22.5 mg/kg 静脈内投与後 24 時間時点のフェニトイン血中濃度に対して、体重の影響は小さかった。体重 75 kg の患者のシミュレーションしたとき、血中濃度はわずかに異なっていたが、年齢の同じ体重 50 kg と 75 kg の患者間のフェニトイン血中濃度の中央値の差はすべて 1.6 µg/mL 未満であった。75 kg の患者のクリアランスと分布容積は 50 kg の患者よりも大きくなったが、ホスフェニトインの投与量は 75 kg の患者では投与量が増量されるため、フェニトインの血中濃度に対する体重の影響を小さくしたと考えられる。(年齢 20 歳の時、体重 50 kg の場合、中央値は 5.85 µg/mL, 体重 75 kg の場合、6.49 µg/mL) 一方、年齢に関しては、年齢の増加に伴って、フェニトイン血中濃度の増加傾向がみられた。(体重 50 kg の時、年齢 20 歳、50 歳、80 歳の場合、中央値は、それぞれ 5.85 µg/mL, 7.16 µg/mL, 7.90 µg/mL)

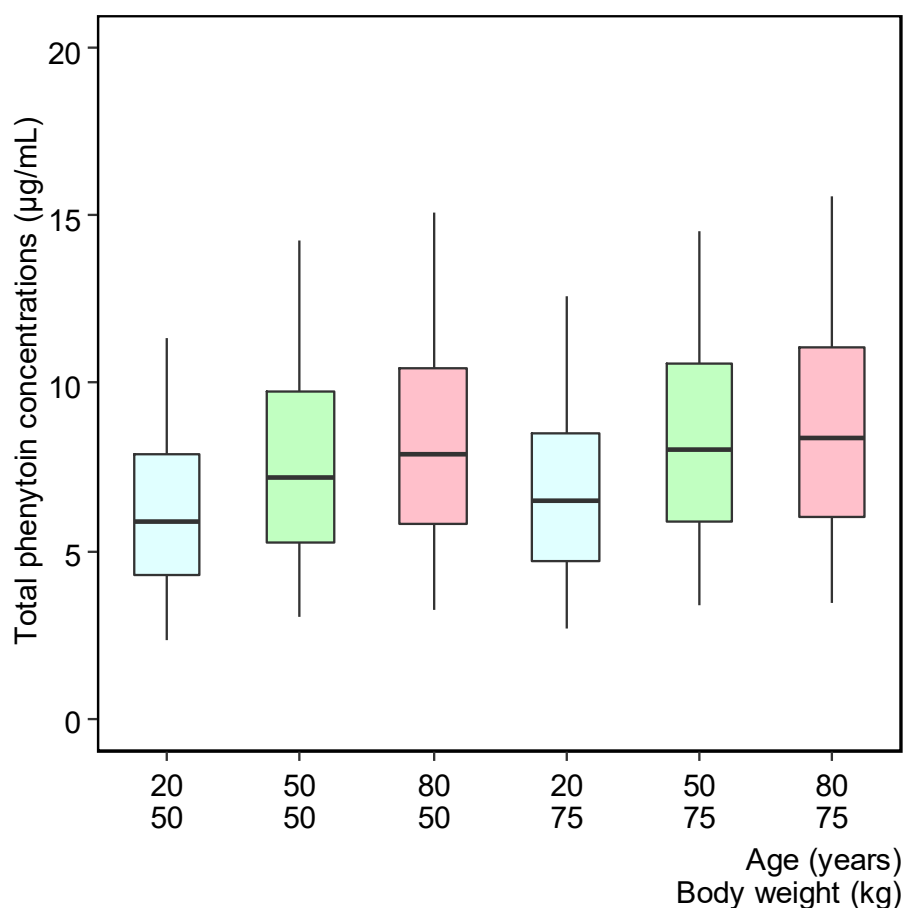


Fig. 1-7 Simulated total phenytoin concentrations at 24 hours after intravenous administration of 22.5 mg/kg fosphenytoin. The body weight and age were assumed to be 50 and 75 kg, and, 20, 50, and 80, respectively. Blue, green and red boxes represent the concentrations of patients whose age are 20, 50 and 80 years, respectively. The central box line represents the median and the lower and upper box ends represent the 25th and 75th percentiles, respectively, with the bars extending to the 5th and 95th percentiles.

最後に、各擬似患者集団での維持投与量をシミュレーションした結果を **Fig. 1-8** に示す。現在、添付文書の用法である 7.5 mg/kg/day を投与した場合、多くの患者で治療域を下回った (**Fig. 1-8a-c**)。また、20 歳では、17.5 mg/kg/day (**Fig. 1-8g**)、50・80 歳では、12.5 mg/kg/day (**Fig. 1-8e,f**) を維持投与量としたとき、血中濃度推移が最も有効治療域内 (10-20 µg/mL) に収まっていた。50 歳・80 歳の擬似患者集団において 17.5 mg/kg/day を投与した場合は、治療域上限である 20 µg/mL を超える患者が多くみられた (**Fig. 1-8h,i**)。

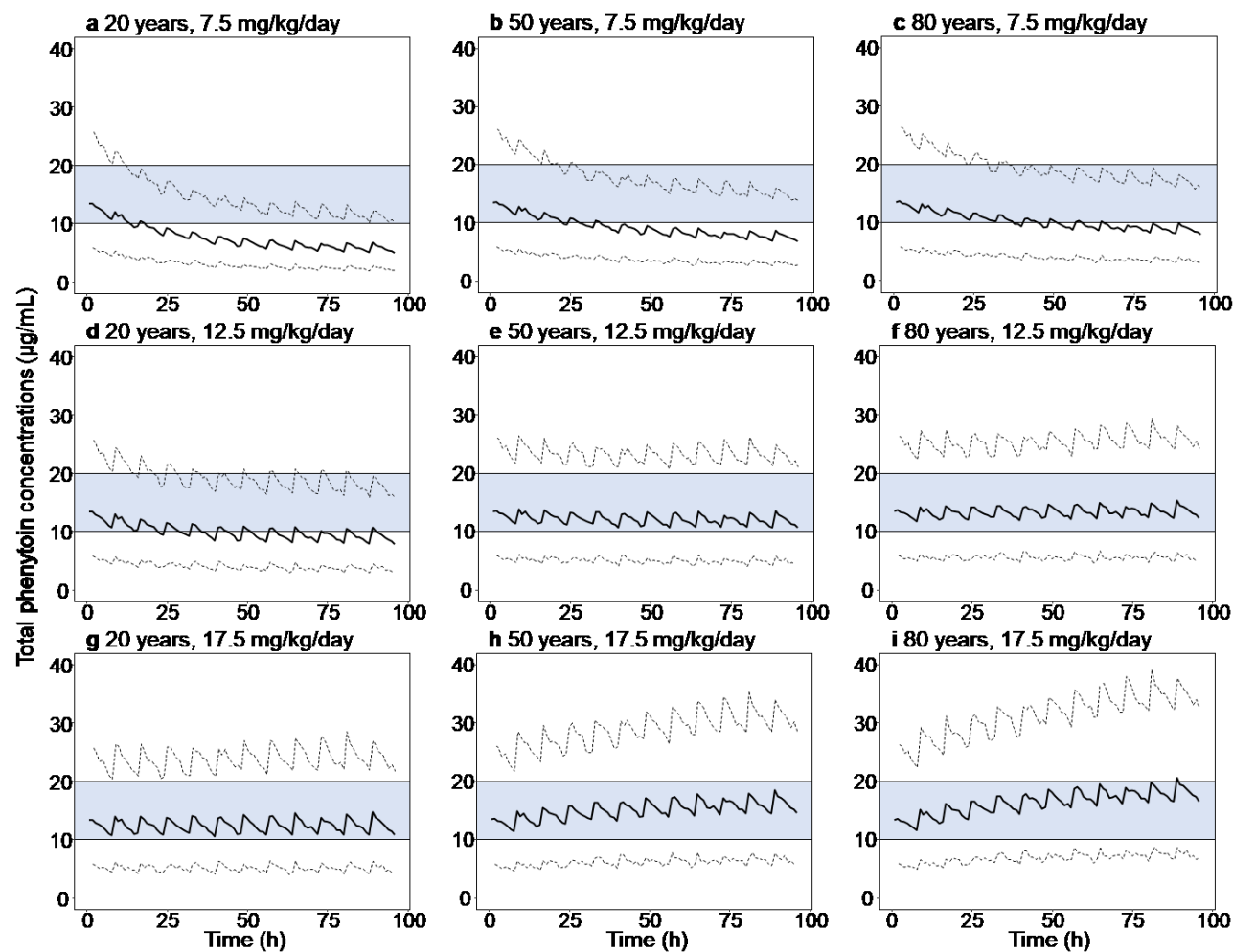


Fig. 1-8 The simulated total phenytoin concentrations. Solid line, 50th percentile of prediction values using the final model; Dotted line, 95th percentile or 5th percentile of prediction values using the final model.

4. 考察

本研究では、電子カルテデータを用いて、高齢者を含む成人患者集団を対象とし、ホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度推移を表現する PPK モデルを構築した。検討の結果、ホスフェニトインからフェニトインの変換を考慮した線形の 1 コンパートメントモデルが選択された。体重の影響は、クリアランス及び分布容積にそれぞれアロメトリック指数を 0.75, 1.0 として組み込んだ。共変量探索の結果、クリアランスに年齢の影響が検出された。さらに、構築した最終モデルを用いてシミュレーションを行い、年齢を考慮した維持投与量の有用性について検討した。

一般に、フェニトインは、その代謝が飽和するために、投与量に対してクリアランスが非線形性を示すことが知られており、フェニトインの PPK 解析において、非線形のカエリスメンテン型消失モデルを構築した多数の報告がある^{20,34,35)}。本研究においても、カエリスメンテン型消失モデルを検討したが、そのモデルは収束せず、線形の 1 コンパートメントモデルが選択された。フェニトイン血中濃度と初回投与量に線形の関係が認められたことから ($R^2 = 0.180, p = 0.00000136$, **Fig. 1-3**)、線形モデルは妥当と考える。また、ホスフェニトイン投与後のフェニトインの PPK 解析は、過去に 2 報報告されているが、どちらの報告においても、線形モデルが選択されており、本研究と一致する結果となっている^{21,22)}。また、それらの報告では、2 コンパートメントモデルが選択されており、その PK パラメータ (クリアランス、中央コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランス) に対して、体重²¹⁾もしくは除脂肪体重²²⁾の影響が考慮されていた。一方、本研究では、1 コンパートメントモデルが選択された。今回の解析集団は、投与後早い時間での測定ポイント数が少なく、スパースサンプリング環境下であったため、末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランスが推定困難であったと考えられる。なお、PK パラメータに関しては、既報と同様に体重の影響を考

慮した。

クリアランス、分布容積の母集団平均値の推定パラメータはそれぞれ 1.99 L/h, 83.0 L であった。クリアランスについては、既報の値と同等であった²¹⁾。一方、分布容積については、フェニトインの PPK 解析に関する既報の報告より大きい値となった¹⁸⁾。本研究の解析対象集団は中央値で 71 歳と高齢であった。高齢者では、除脂肪体重の減少と体脂肪の増加が生じるため、脂溶性薬物であるフェニトインの分布容積が大きくなることが考えられる³⁶⁾。今回の対象患者の血清アルブミンは中央値で 3.2 g/dL と比較的低かった。さらに、年齢とアルブミンの間に弱い負の相関が認められた ($r = -0.284$)。しかし、年齢とアルブミンのいずれも分布容積の共変量として検出されなかった。その原因として、分布容積の個体間変動 ($\text{IIV } V_{\text{central}}$) の shrinkage が 41.7%と比較的高かったため、検出力が低下したことが考えられる^{37,38)}。

共変量探索の結果、年齢がクリアランスの有意な共変量として検出され、年齢とクリアランスに負の相関が示された。一般に、加齢に伴って肝機能は低下し、フェニトインの代謝が遅れるため、クリアランスは低下する³⁹⁾。また、過去に報告されているフェニトイン経口投与後の定常状態におけるフェニトイン濃度を使用した PPK 解析においても、年齢の影響が報告されており、本研究結果と一致した²⁴⁻²⁶⁾。以前の研究では、フェニトインのクリアランスまたは V_{max} と年齢に負の相関があることが報告されている²⁴⁻³⁶⁾。

本研究では CYP2C9 を阻害する薬剤、及び、抗てんかん薬の併用薬を共変量候補とした。既報では、フェノバルビタールがクリアランスの共変量として検出されており、フェノバルビタール併用時にクリアランスが 1.42 倍上昇すると報告されている²⁹⁾。フェノバルビタールは CYP をはじめとする代謝酵素を誘導することが知られている。一方で、フェニトインとフェノバルビタールは CYP2C9 の基質であるため、競合することで互いの代謝を阻害

する可能性がある⁴⁰⁾。フェノバルビタールはフェニトインのクリアランス上昇と低下のどちらにも影響する可能性があるため、共変量として検出されなかった可能性がある。また、フェノバルビタール併用患者が少なかったことも（12例）、影響が検出されなかった原因の一つと考えられる。また、CYP2C19を阻害する薬剤に関しては、対象患者中の併用患者が少なく、フェニトインの代謝への寄与も小さいため、共変量候補からは除外した。

構築した最終モデルに基づいたシミュレーションの結果、20歳の患者では、17.5 mg/kg/dayを投与した時、50歳、80歳の患者では、12.5 mg/kg/dayを投与した時、最も有効治療域（10-20 µg/mL）に収まっていた。これらの投与量は、ホストイン®（ホスフェニトイン）の添付文書で示されている維持投与量 5-7.5 mg/kg/dayと比較して高い投与量となった。小児患者を対象とした研究において、添付文書よりも高用量である8時間間隔で6 mg/kg（18 mg/kg/day）投与することを推奨する報告がある。本シミュレーション結果からも、ホスフェニトイン維持投与量の増量、年齢に応じた維持投与量調整の必要性が示唆された。しかしながら、本研究では、有効性・安全性のデータが得られていないため、それらと血中濃度との関連を評価する必要がある。また、特に高齢者では、血清アルブミン値が低下することにより、遊離のフェニトイン濃度が上昇する可能性があり^{41,42)}、その点からも、更なる検討が必要であると考ええる。

また、この研究には以下のような制限があることを認識しておく必要がある。

- i.) フェニトイン血中濃度、用量、投与時間、採血時間などのデータは、本研究目的に記録されたものではなく、電子カルテデータから抽出したものであること。電子カルテデータを確認したが、正確でない場合があり、結果に影響する可能性がある。

ii.) 本研究では、CYP2C9 および CYP2C19 の遺伝子多型に関する評価を行っていない。

CYP2C9*3, CYP2C19*2, および CYP2C19*3 はフェニトイン濃度の増加と関連していることが報告されている^{43,44)}。

iii.) 臨床現場では遊離フェニトイン濃度は日常的に測定されないが、Wolf ら⁴⁵⁾は、総フェニトイン濃度が重症小児患者のような特殊な集団の場合、遊離フェニトイン濃度を正確に予測しないことを示した。総フェニトイン濃度は治療を指示するのに信頼できないため、中毒の可能性を防ぎ、治療用量を確保するために、重症小児患者の場合は遊離フェニトイン濃度の測定を強く推奨している。同様に、今回のシミュレーションにおいても、総フェニトイン濃度に基づいて実行されたため、注意が必要である。

本研究では、電子カルテデータを用いて、高齢者を含む成人患者集団を対象とし、ホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度推移を表現する PPK モデルを構築できた。また、本研究は、ホスフェニトイン投与後においても、加齢によりフェニトインのクリアランスが低下することを示した最初の研究である。併せて、添付文書上の体重当たりの用量で投与を行った場合ではフェニトインの血中濃度は有効治療域へ達しないことが示唆された。そのため、血中濃度が有効治療域へ達するためにはホスフェニトイン維持投与量の増量、年齢に応じた維持投与量調整が必要である。しかし、ホスフェニトインは経口投与可能となった場合には速やかにフェニトイン経口投与へ切り替えることと添付文書に記載されている。また、3 日間を超えて連用した臨床試験が行われておらず、安全性を含めた面からもホスフェニトインの長期的な投与は現実的ではない。これらを踏まえて、臨床の場では患者の痙攣の状態と血中濃度をどちらも考慮しつつ投与量を決定していく必要があると考える。本研究結果より、高齢者におけるホスフェニトイン投与量に関しては、より注意が必要であると考えられる。

第 2 章

アロプリノールの母集団薬効動態解析

1. 序論

尿酸は、ヒトにおける、内因性及び外因性プリンの最終代謝産物である。プリン代謝の最終段階にはキサンチンオキシダーゼが関与し、ヒポキサンチンはキサンチンへ、キサンチンは尿酸へと変換される。産生された尿酸の2/3は腎臓、1/3は消化管より排泄される⁴⁶⁾。排泄の多くを担うのは腎臓であるが、糸球体濾過（濾過率 100%）に続く再吸収・分泌のため、排泄される尿酸は糸球体濾過量の 10%程度にすぎない⁴⁷⁾。体液中の溶解度は約 6.8 mg/dL であり⁴⁸⁾、尿酸産生量の増加や尿酸排泄量の減少に起因する尿酸濃度の上昇（高尿酸血症）は、痛風をはじめ様々な疾患の要因となる。

高尿酸血症は、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン⁴⁹⁾において、尿酸塩沈着症（痛風関節炎、腎障害など）の病因であり、血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えるものと定義されている。高尿酸血症は、尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランスから尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型に大別される。同ガイドラインでは、尿酸降下薬の選択について尿酸排泄低下型に尿酸排泄促進薬、尿酸産生過剰型に尿酸生成抑制薬を選択することが基本原則とされている。痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例、高血圧合併症例では、血清尿酸値（以下、尿酸値）を6.0 mg/dL以下に維持することが推奨されており⁴⁹⁾、適切な尿酸値コントロールが重要となる。ガイドラインでは、痛風発作、痛風結節、腎障害などの臨床症状のない高尿酸血症を無症候性高尿酸血症と定義している。ガイドラインにおいて、無症候性高尿酸血症への薬物治療の導入は腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの合併症を有する場合は尿酸値8.0 mg/dL 以上を目安とし、合併症がない場合は尿酸値9.0 mg/dL 以上としている。

高尿酸血症治療薬のひとつであるアロプリノールは、約半世紀にわたって世界中で使用されている薬である⁵⁰⁾。アロプリノール及びその代謝物であるオキシプリノールは、キサ

ンチンオキシダーゼの阻害によって尿酸産生を抑制し、尿酸値低下効果を示す⁵¹⁾。オキシプリノールの半減期（約 23 h）はアロプリノール（約 1.2 h）に比べて非常に長いため、尿酸値低下効果の大部分を担うのはオキシプリノールである⁵¹⁾。オキシプリノールは腎排泄型であり、腎機能が低下すると血中濃度が上昇する⁵²⁾。腎不全例では、稀ではあるが紅斑、発熱、肝障害、好酸球上昇、急性肝障害を引き起こす致死的な副作用（allopurinol hypersensitivity syndrome: AHS）の頻度が高いことが報告されている⁵³⁾。そのため、添付文書上の用量は 1 日 200-300 mg であるが⁵⁴⁾、ガイドラインでは腎機能に応じた用量調節が推奨されている（Table 2-1）⁴⁹⁾。

Table 2-1 腎機能に応じたアロプリノールの投与量

腎機能	投与量
50 mL/min < Ccr	100-300 mg/day
30 mL/min < Ccr ≤ 50 mL/min	100 mg/day
Ccr ≤ 30 mL/min	50 mg/day
血液透析施行例	透析終了時に 100 mg
腹膜透析施行例	50 mg/day
Ccr, creatinine clearance	

臨床現場では、採血回数が限られる等の理由から、患者一人につき得られるデータ量は少ないが、患者数は多い。また、臨床試験と比較して、患者は多様な背景因子（性別、年齢、体重、臓器機能、疾患、治療など）をもつ。このような特徴を有する電子カルテデータ等の臨床データから医薬品の有効性や安全性に関する情報を抽出する手段として、ファーマコメトリクスは有用である。

本研究では、電子カルテデータを用いて、アロプリノールによる経時的な尿酸値推移を表現するモデルの構築、及び尿酸値に影響する因子（共変量）の探索を行い、構築モデル

を用いたシミュレーションによって薬効を評価し、電子カルテ上の日常診療データから、アロプリノール適正使用の一助となる情報を提供することを目指した。

2. 方法

2-1. 研究デザイン, 対象

本研究は、福岡徳洲会病院において、2009 年 11 月から 2014 年 12 月の期間にアロプリノールを処方された日本人患者 603 例を対象に行った。アロプリノールの薬効指標は、尿酸値とした。患者背景、臨床検査値、処方薬についての情報は、当該施設の電子カルテよりレトロスペクティブに収集し、臨床検査値については、2015 年 2 月までの情報を収集した。アロプリノールの投与量は、医師の裁量により決められた。アロプリノールを初めて処方された解析対象患者とし、以下の除外基準を設け、アロプリノール投与開始 90 日前から処方が途切れる日までを解析対象期間とした。

- 1) 投与期間に透析歴があるもの
- 2) 投与期間に治験歴があるもの
- 3) 投与開始前後の尿酸値が測定されていないもの
- 4) 投与開始前 90 日以内に尿酸降下薬*の服用歴があるもの

*フェブキソスタット、プロベネシド、ベンズブロマロン

- 5) 背景及び尿酸値推移が他と明らかに異なるもの

なお、本研究は、福岡徳洲会病院の倫理委員会において承認を受けた。(倫理委員会承認番号: 270904, 2015/9/25)

2-2. 母集団薬効動態解析 (Population pharmacodynamic analysis)

母集団薬効動態 (population pharmacodynamic: PPD) 解析は、非線形混合効果モデル解析法により行った。解析ソフトウェアは、NONMEM® ver. 7.3.0 (ICON Development Solutions) を用い、推定アルゴリズムは First-order conditional estimation method with interaction (FOCE-INTER) とした²⁷⁾。データ処理及び作図は、R version 3.1.2, Excel 2013 により行った。

2-2-1. 構造モデル

アロプリノールの薬効動態記述モデルとして、生体内の生理反応に基づく間接反応モデル (Indirect response model) を仮定し、尿酸値の経時的推移を表現した。構造モデルは、AIC, パラメータ推定値の妥当性に基づいて選択した。

2-2-2. 変量効果モデル

個体間変動誤差モデルとして、指数誤差モデルを仮定した (Eq. 2-1)。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (\text{Eq. 2-1})$$

P_{ij} : 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} : パラメータ i の母集団平均値

η_i : パラメータ i に対する対象 j の変量効果

残差変動誤差モデルとして、比例誤差モデルを仮定した (Eq. 2-2)。

$$C_{ij} = C'_{ij} \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad (\text{Eq. 2-2})$$

C_{ij} : 対象 i の j 時点における実測値

C'_{ij} : 対象 i の j 時点における予測値

ε_{ij} : C_{ij} に対する変量効果

2-2-3. 共変量探索

薬効動態に影響を及ぼす因子 (共変量) の候補として、性別、年齢、腎機能検査値 (Scr, BUN, eGFR), 併用薬を検討した。eGFR は、以下に示す日本人の GFR 推算式 (eGFR = $194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times (0.739 \text{ if female})$) より算出した。併用薬は、尿酸値に影響する可能性のある薬のうち、5 名以上の解析対象患者で処方されている 20 種類とした (Table 2-2)。各共変量候補を有意性の高いものから順次モデルに組み込んだ (forward addition 法) 後、複数の候補が組み込まれた場合、当該候補をモデルから引き抜いて個々の有意性を検証し (backward exclusion 法)、共変量モデルを構築した。Forward addition 法, backward exclusion 法における有意性は、NONMEM[®]により算出される目的関数値 (Objective function value: OFV) を用いた尤度比検定により判断し、それぞれ有意水準 1%, 0.1%とした。尤度比検定で有意となった共変量候補は、パラメータ推定値の妥当性及び生理学的意義を評価して、モデルへの組み込みの可否を判断した。

Table 2-2 Candidate coadministered medicines for the covariate

Medicines	N
Enalapril maleate	6
Candesartan cilexetil	14
Losartan potassium	12
Olmesartan medoxomil	12
Telmisartan	10
Valsartan	13
Hydrochlorothiazide	9
Trichlormethiazide	6
Azosemide	6
Furosemide	17
Carvedilol	16
Atenolol	5
Bisoprolol fumarate	11
Amlodipine besilate	19
Azelnidipine	8
Benidipine hydrochloride	6
Cilnidipine	9
Nifedipine	14
Aspirin	29
Atorvastatin calcium hydrate	16

N, Number of patients who received the coadministered medicines

2-2-4. バリデーション評価

最終モデル構築後、モデルの妥当性、共変量の有意性について、Goodness of fit (GOF) プロット, bootstrap, prediction-corrected visual predictive check (pcVPC), case-deletion diagnosis (CDD) 法により検証した。

GOF プロットは、実測値 (Observation) と母集団平均パラメータからの予測値 (Population prediction: PRED), 個別 Bayes 推定値からの予測値 (Individual prediction: IPRED) のベースライン尿酸値からの変化量 (Δ Observation, Δ PRED, Δ IPRED) の相関性, 条件付き重み付き残差 (Conditional weighted residuals: CWRES) と治療期間 (Treatment period), Δ PRED の相関性, 個別重み付き残差 (Individual weighted residuals: IWRES) の絶対値と Δ IPRED の相関性を検証した。

Bootstrap では解析集団からの復元抽出により、1000 の擬似データセットを作成して、最終モデルの当てはめによりパラメータの推定値を算出し、その中央値とパーセンタイル法で求めた 95%信頼区間をオリジナルデータからの値と比較した。

pcVPC では、最終モデルのパラメータ推定値を用いてモンテカルロシミュレーションを 1000 回行い、発生させたシミュレーションデータの中央値と 10-90%域をオリジナルデータと比較した。

CDD 法では、オリジナルデータセットから 1 人ずつ除外したデータセットを用いて、最終モデルに基づくパラメータ推定値を得た。それらとオリジナルデータセットから得られた推定値を比較することで、1 個人の共変量に対する影響力を評価した。

Bootstrap, pcVPC, CDD は Perl-speaks-NONMEM 4.2.0 により行った。

2-2-5. 最終モデルに基づくシミュレーション

最終モデルを用いて、各ベースライン尿酸値 (Baseline = 7, 8, 9, 10, 11 mg/dL) につき 1000 例の疑似患者を発生させ、アロプリノール 50, 100, 200 mg/day を投与した場合の尿酸値推移をシミュレートした。各シナリオで、投与 12 週間後の目標尿酸値 (≤ 6 mg/dL) 達成率を算出し、薬効を評価した。シミュレーションは NONMEM® ver. 7.3.0 (ICON Development Solutions)、データ処理は R version 3.1.2 により行った。

3. 結果

3-1. 解析対象データ

解析対象は、日本人患者 82 例，尿酸値 1017 ポイント (**Fig. 2-1**) となった。各患者の投与開始日直近の 1 ポイントより算出したベースライン尿酸値は，中央値が 9.3 mg/dL，範囲が 6.9-12.4 mg/dL であった。腎機能は低下傾向にあり，多くの患者が 100 mg/day で投与されていた。体重のデータが得られていなかったため，Cockcroft-Gault 式からクレアチニンクリアランス (Ccr) を算出することはできなかった。患者背景は **Table 2-3** にまとめ，初回投与量と Scr 及び尿酸のベースライン値の関係を **Fig. 2-2** に示した。

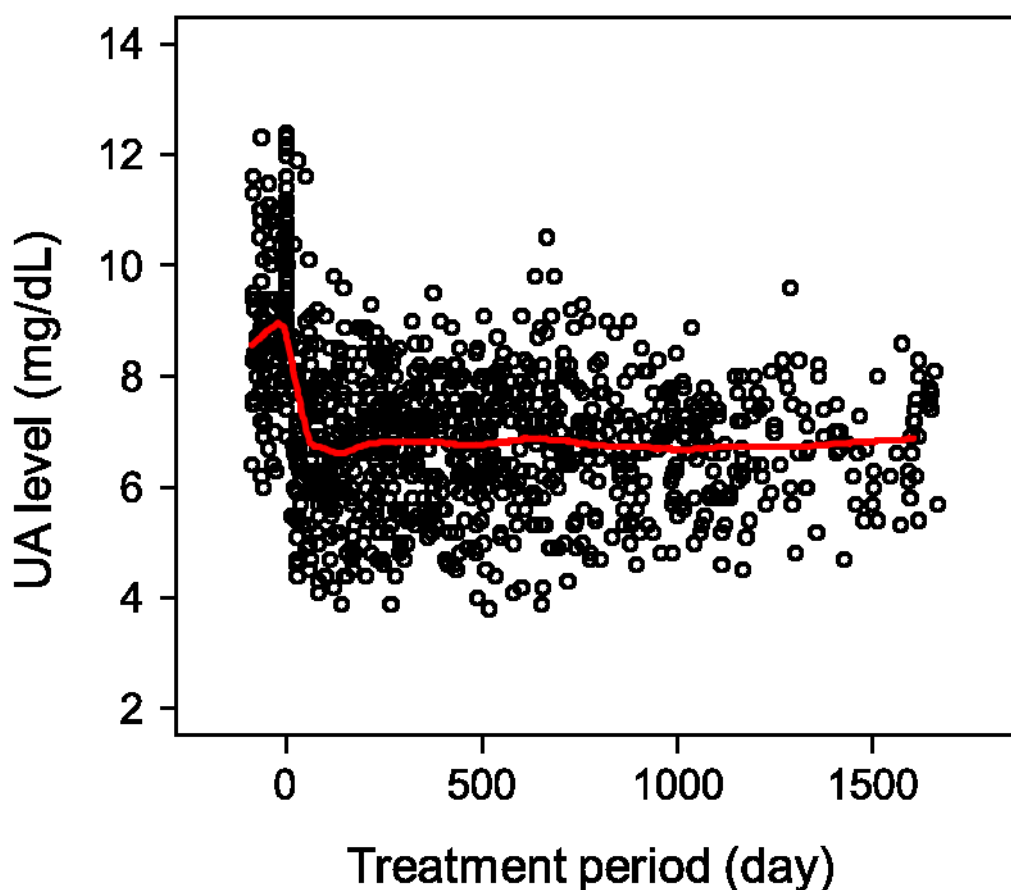


Fig. 2-1 Uric acid (UA) level profile. The red line represents lowess curve.

Table 2-3 Patient characteristics

Characteristics	Value
Number of patients (male/female)	82 (68/14)
Age (years)	65 (43-88)
Number of patients per dose* (daily dose, mg/day)	6/67/21/1 (50/100/200/300)
Number of UA samples per patient	8 (2-67)
Dosing period (day)	572 (18-1670)
Laboratory test	
UA (mg/dL)	9.3 (6.9-12.4)
BUN (mg/dL)	19.2 (8.9-54.5)
Scr (mg/dL)	1.10 (0.47-3.89)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	49.8 (13.4-143.4)

Data are medians (minimum-maximum) unless otherwise specified. *Data includes multiple responses from the same individuals because of dose changes. UA, serum uric acid; BUN, blood urea nitrogen; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate calculated using the following formula, $eGFR = 194 \times Scr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times (0.739 \text{ if female})$.

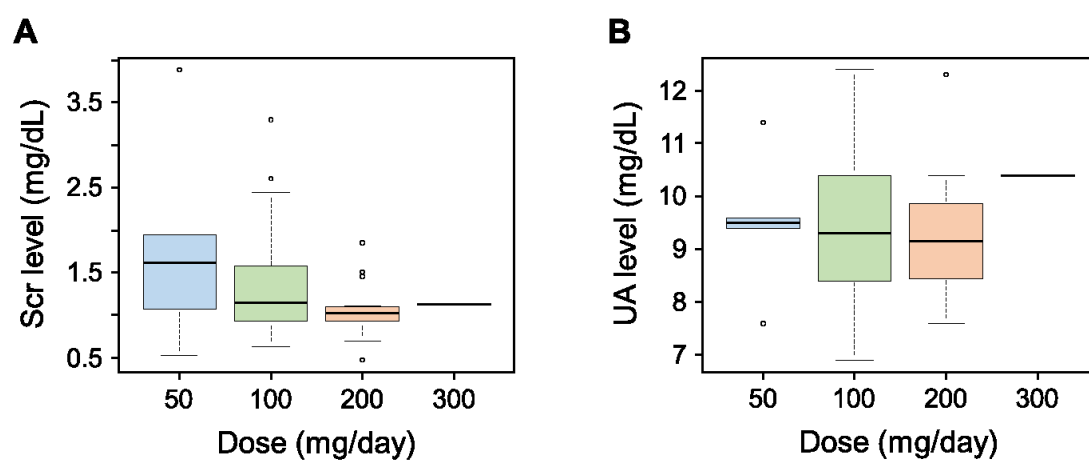


Fig. 2-2 Summary of serum creatinine (**A**) and uric acid (**B**) levels before the start of allopurinol treatment. Scr, serum creatinine; UA, uric acid; Dose, first daily dose.

3-2. 母集団 (Population pharmacodynamic analysis)

3-2-1. 構造モデル

アロプリノールの薬理作用による尿酸値の経時的推移は, 尿酸生成速度定数 (K_{in}) を Slope モデルで阻害する間接反応モデルによって表現した (Fig. 2-3, Eq. 2-3, Eq. 2-4)。

$$\frac{dUA}{dt} = K_{in} \times (1 - \text{Inhibition}) - K_{out} \times UA \quad (\text{Eq. 2-3})$$

UA : 尿酸値

K_{in} : 尿酸生成速度定数

K_{out} : 尿酸消失速度定数

Inhibition : アロプリノールによる阻害効果

$$\text{Inhibition} = \text{Slope} \times \text{Dose} \quad (\text{Eq. 2-4})$$

Slope : 用量-効果関係の傾き

Dose : 1日あたりの投与量

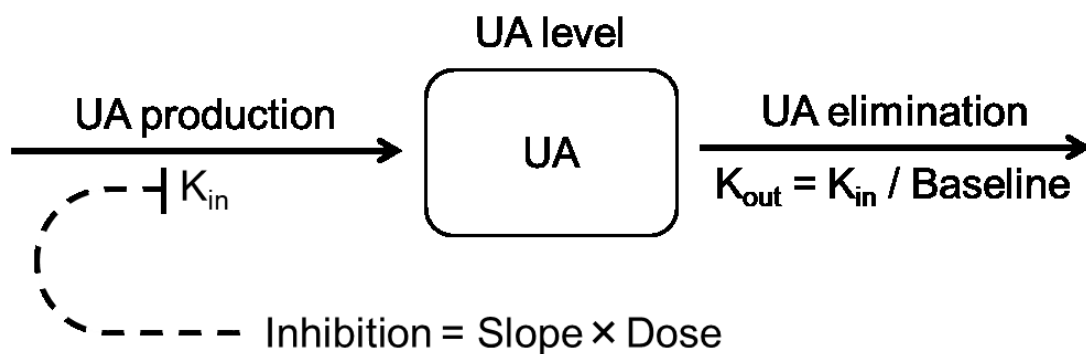


Fig. 2-3 The final population pharmacodynamic model describing the time course of the uric acid (UA) lowering effect of allopurinol. K_{in} , UA synthesis rate constant; K_{out} , UA elimination rate constant; Baseline, baseline UA level; Dose, daily dose; Slope, slope of the dose-effect relationship.

3-2-2. 共変量解析

OFV による尤度比検定を用いた共変量モデルの構築を行った。その結果、Baseline に Scr を組み込んだモデルが選択された。最終モデルのパラメータの回帰式は以下に示した (Eq. 2-5)。

$$Baseline(mg/dL) = 8.75 \times \left(\frac{Scr}{1.10} \right)^{0.201} \quad (\text{Eq. 2-5})$$

最終モデルにおける推定値について Table 2-4 にまとめた。全てのパラメータにおいて、RSE はいずれも 30%を下回っており、十分な精度でパラメータが得られた。Bootstrap の結果、各推定パラメータの中央値はほぼオリジナルデータの値と一致しており、共変量の有意性についても、信頼区間の値から確認された (Table 2-4)。

Table 2-4 Parameter estimates and results of 1000 bootstrap replicated from the final model.

parameter	Final Model			1000 bootstrap samples		
	Mean	RSE (%)	Shrinkage (%)	Median	95%LLCI	95%ULCI
<i>Population mean</i>						
Baseline (mg/dL)	8.75	1.2	-	8.74	8.53	8.96
K _{in} (mg/dL/day)	0.759	28.2	-	0.758	0.321	2.895
Slope (10 ⁻³ /mg)	2.25	5.1	-	2.25	2.01	2.48
Power of Scr ^(Baseline)	0.201	21.2	-	0.202	0.127	0.306
<i>Inter-individual variability</i>						
IIV Baseline (CV%)	9.60	20.3	16.4	9.49	7.50	11.5
IIV Slope (CV%)	34.9	24.0	16.9	34.2	26.3	43.7
<i>Residual variability</i>						
Proportional error (CV%)	9.95	5.0	5.6	9.92	9.02	11.0

RSE, relative standard error; 95% LLCI, lower limit of the 95% confidence interval; 95% ULCI, upper limit of the 95 % confidence interval; Baseline, baseline UA level; K_{in}, UA synthesis rate constant; Slope, slope of the dose-effect relationship; IIV, inter-individual variability; CV, coefficient of variation.

3-2-3. バリデーション評価

最終モデルの GOF プロットを **Fig. 2-4** に示した。Δ PRED-Δ Observation では、尿酸値が大きく低下する 200 mg/day 投与の尿酸値低下効果が過大評価される傾向がみられたものの、おおむね良好に相関していた (**Fig. 2-4A**)。Δ IPRED-Δ Observation は良好に相関し (**Fig. 2-4B**)、尿酸値依存的、時間依存的バイアスは観察されなかった (**Fig. 2-4D, E**)。Δ IPRED-|IWRES| についても、顕著な傾向はみられなかった (**Fig. 2-4C**)。

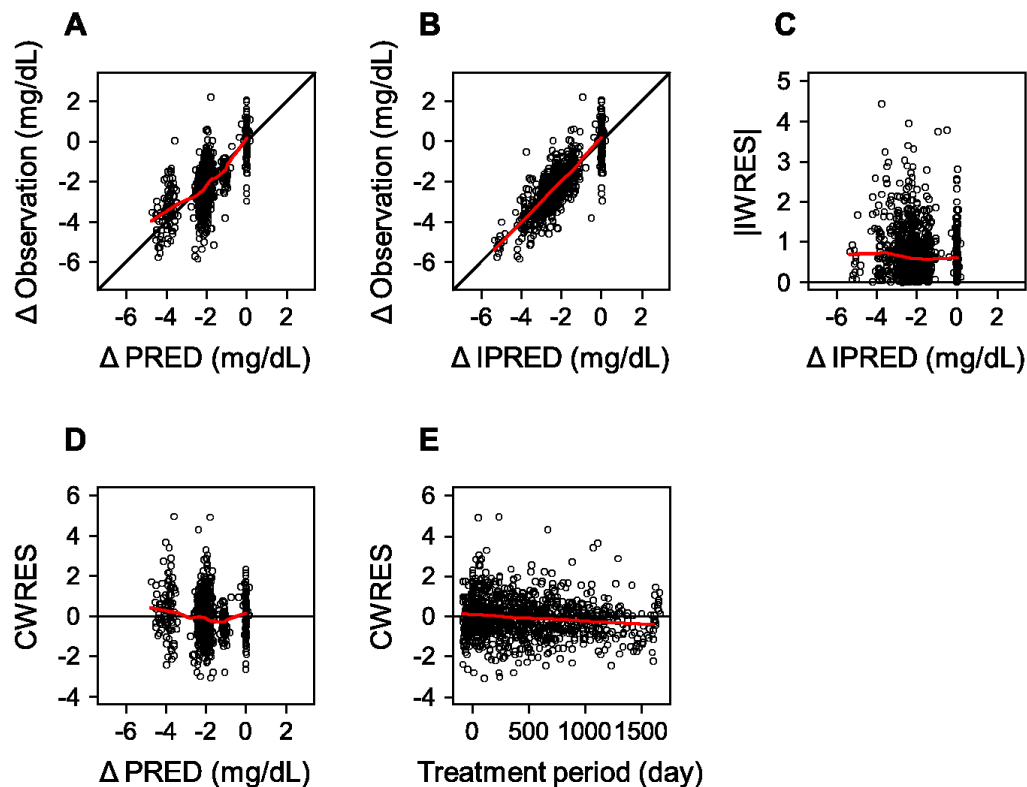


Fig. 2-4 Goodness of fit (GOF) plots of the final population pharmacodynamic model. Δ Observation = observed UA level - individual predicted Bayesian Baseline. Δ PRED = population predicted UA level - population mean Baseline. Δ IPRED = individual predicted Bayesian UA level - individual predicted Bayesian Baseline. CWRES represents conditional weighted residuals. |IWRES| represents absolute individual weighted residuals. The black solid line represents line of identity (A, B) and y = 0 (C, D, E). The red line represents lowess curve.

Fig. 2-5 に一部患者の Individual プロットを示した。個別の薬剤投与後の尿酸値推移を比較的精度よく表していた。

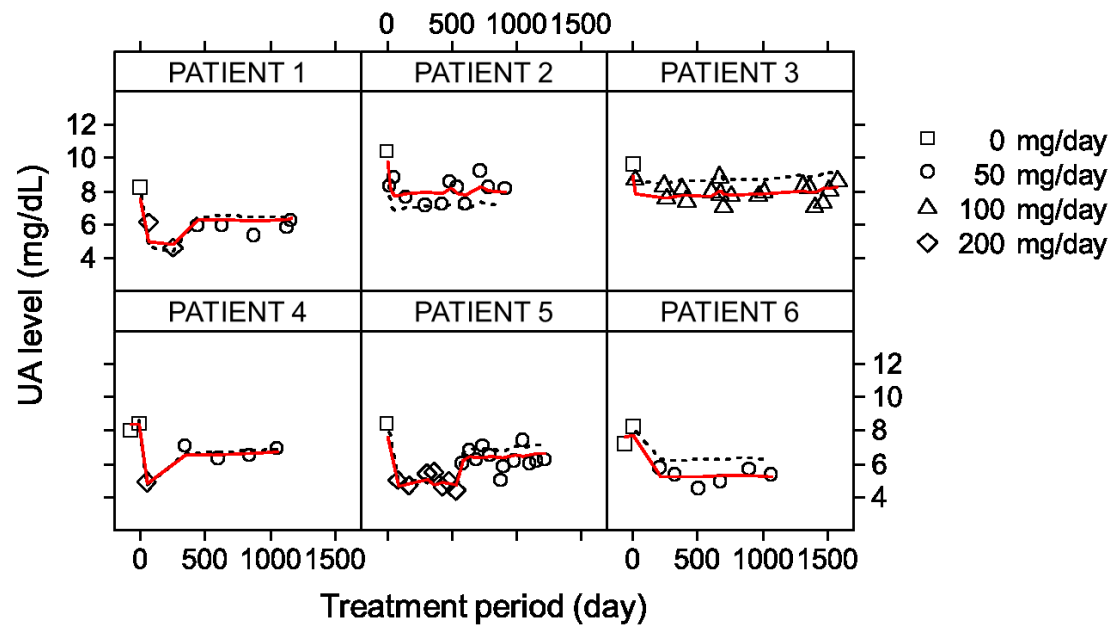


Fig. 2-5 Observed and predicted uric acid (UA) level in typical individuals. The symbols, the black dashed line and the red solid line represent observed, population predicted and individual Bayesian predicted UA level, respectively.

Fig. 2-6 に最終モデルにおける pcVPC の結果を示した。最終モデルからの予測値の中央値と実測値の中央値の推移はほぼ一致しており、構築モデルの妥当性が示された。

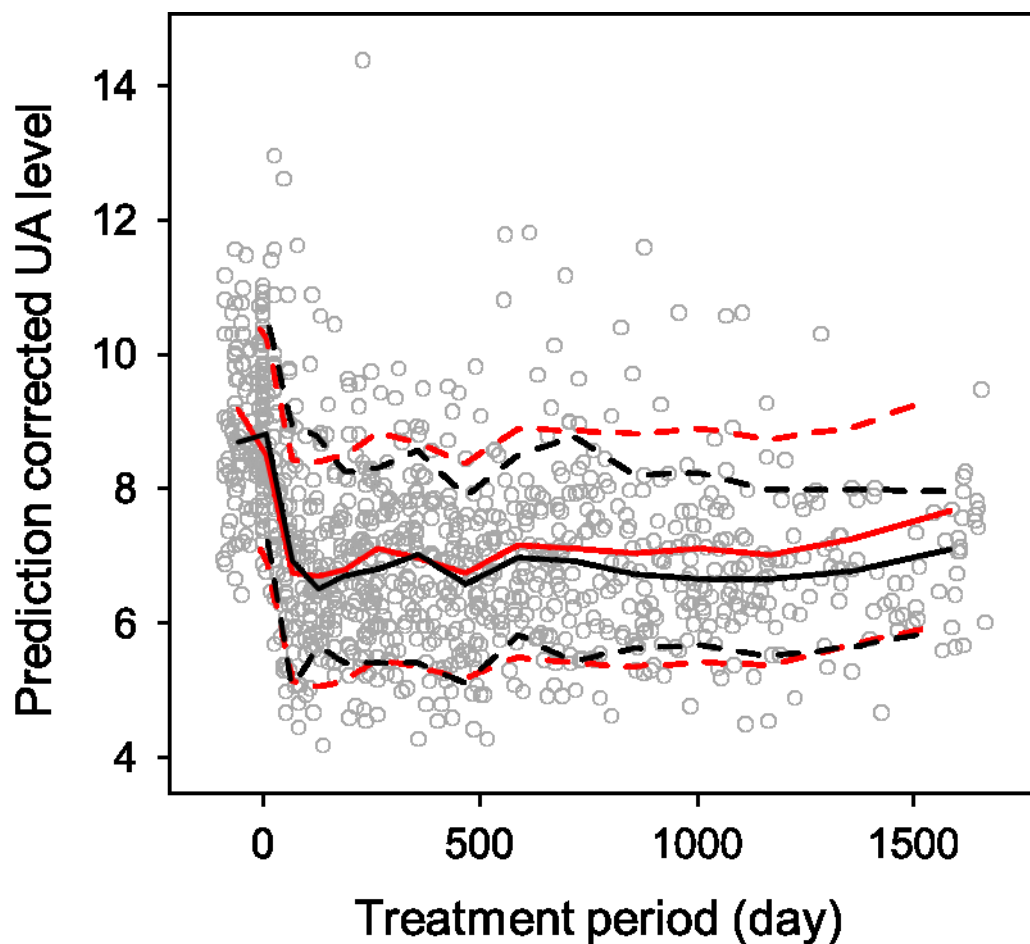


Fig. 2-6 Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) plot for uric acid (UA) level. The symbol represents observed UA level. The black solid line and dashed lines represent the observed median and 80% intervals, respectively. The red solid line and dashed lines represent the predicted median and 80% prediction intervals, respectively.

CDD 法における各対象を除外して再推定した母集団パラメータのうち、Scr が Baseline に与える影響の推定値を **Fig. 1-6** に示した。いずれの対象を除外した場合でも推定値の変化は小さく、大きな影響力のある個体は見られなかった。最も影響力のあった個体で推定値の変化は 10%程度であった。

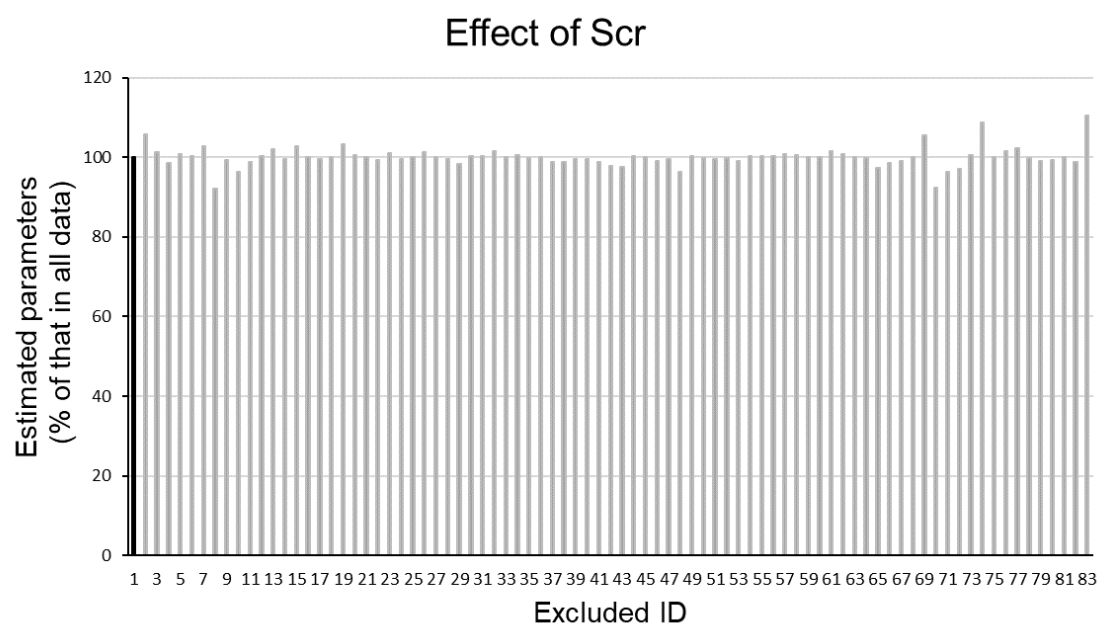


Fig. 1-6 Percent change in the estimated parameters of covariate effect (Scr) in CDD analysis. The black and gray bars represent estimated parameters using all original data and those with each ID excluded, respectively.

3-2-4. 最終モデルに基づくシミュレーション

各ベースライン尿酸値をもつ疑似患者について、最終モデルを用いたシミュレーションから算出した、アロプリノール投与 12 週間後の目標尿酸値 (≤ 6 mg/dL) 達成率を **Fig. 2-7** に示した。ベースライン尿酸値が低いほど、また、投与量が多いほど達成率は上昇した。100 mg/day 投与における達成率は、ベースライン尿酸値が 8 mg/dL では 50%程度 (45.1%), 9 mg/dL 以上では 50%を大きく下回った。

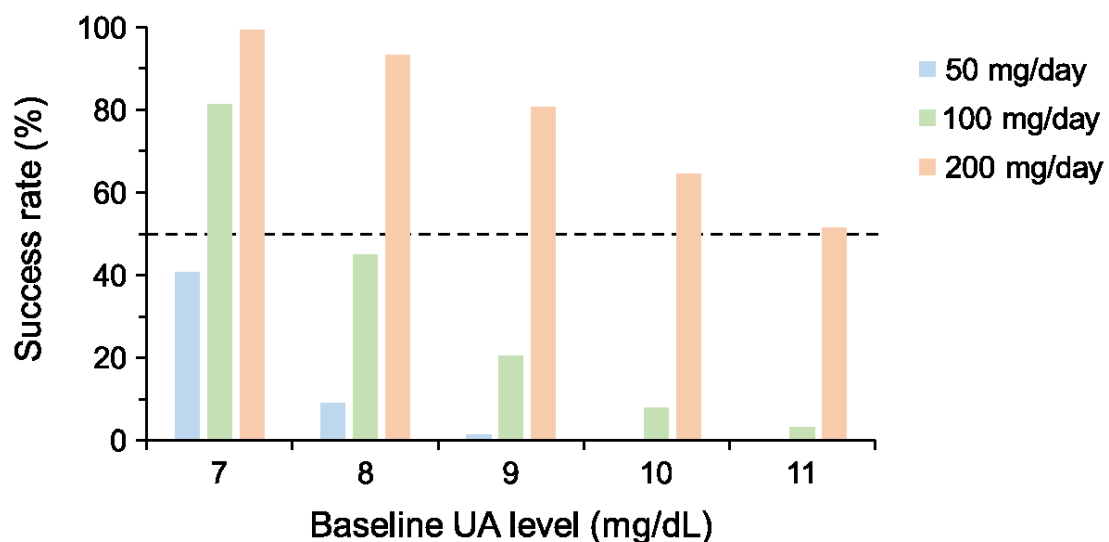


Fig. 2-7 Simulation of success rates at various baseline uric acid (UA) levels based upon the final population pharmacodynamic model (1000 individuals in each baseline UA level). Success rates represent the percentages of patients who achieved target UA level (≤ 6 mg/dL) at the end of the 12-week treatment period.

4. 考察

本研究ではアロプリノール及びその代謝物オキシプリノールは、尿酸産生に関わる酵素キサンチンオキシダーゼを阻害することによって尿酸産生を抑制し、尿酸値低下効果を示す⁵⁴⁾。つまり、キサンチンオキシダーゼの阻害が薬理作用であり、その結果として尿酸値が低下するため、尿酸値はアロプリノールの作用を反映する薬効指標である。一般に、内因性物質やメディエーターの生成、消失の阻害、促進が薬効に関与する場合に適するモデルとして間接反応モデルが挙げられる⁵⁵⁾。したがって、アロプリノールが用量依存的に K_{in} を阻害する間接反応モデルによって尿酸値推移を表現した。

K_{in} の阻害効果 Inhibition は、投与量に線形比例する Slope モデルとした。この他に検討したモデルのうち、maximum drug effect (E_{max})、daily dose resulting in 50% of E_{max} (ED_{50})、Dose から Inhibition を規定する E_{max} モデルの AIC は Slope モデルに比べて小さかった。今回、50, 100, 200, 300 mg/day の投与歴があったが、患者の多くは 100 mg/day であった。そのため、 E_{max} , ED_{50} の推定は難しいと考え、Slope モデルを選択した。Baseline と Slope の間に共分散構造は組み込まれなかった。

共変量探索の結果、ベースライン尿酸値に Scr が組み込まれた。Scr は腎機能を反映する検査値であり、高値は腎機能低下を示唆する。尿酸の大部分は腎排泄されるため⁴⁶⁾、Scr の上昇に伴って尿酸値が上昇するモデルで表現したことは妥当であると考ええる。また、eGFR の減少に伴い高尿酸血症・痛風の有病率が上昇するという報告や⁵⁶⁾、ベースライン尿酸値に Ccr が組み込まれた Wright らによるアロプリノールの population pharmacokinetic pharmacodynamic model においても⁵⁷⁾、腎機能低下と尿酸値上昇の関係が示されている。Scr 以外の腎機能を反映する検査値 BUN, eGFR も OFV の有意な低下を示したが、Scr が最も大きな OFV の低下を示したため Scr を選択した。

目標尿酸値 (≤ 6 mg/dL) の達成を薬効評価の指標としたシミュレーションでは、ベースライン尿酸値が低いほど、また、投与量を増やすほど達成率が上昇すること、ベースライン尿酸値が高い場合、低用量 (≤ 100 mg/day) では目標達成が期待できないことが示された。ゆえに、ベースライン尿酸値が高い患者の目標達成には、ベースライン尿酸値に応じた用量調節が望ましいと考えられる。しかしながら、アロプリノールは、AHS 防止のために腎機能に応じた用量調節が必要とされており、本邦のガイドラインでは、 $50 \text{ mL/min} < \text{Ccr}$ の場合は $100\text{-}300 \text{ mg/day}$ 、 $\text{Ccr} \leq 50 \text{ mL/min}$ の場合は添付文書上の用量 ($200\text{-}300 \text{ mg/day}$) よりも少ない低用量 ($\leq 100 \text{ mg/day}$) での投与が推奨されている (Table 2-1) ⁴⁶⁾。本邦以外においても、腎機能による用量調節 (ただし、本邦の基準とは異なる) が推奨されてきたが ^{53,58,59)}、推奨用量を超えて投与した場合でも AHS のリスクは増加しなかったという報告もあり ⁶⁰⁻⁶²⁾、投与量と AHS の関係は未だ明らかとされていない。さらに、腎機能に応じた推奨用量では、多くの痛風患者が目標尿酸値を達成できないことも指摘されている ^{60,63,64)}。近年では、維持用量でなく開始用量が AHS の重要なリスクファクターであるという報告もあり ⁶⁵⁾、American College of Rheumatology のガイドラインでは、腎機能に応じた用量調節でなく、低用量で投与を開始し、副作用に注意しながら目標尿酸値まで漸増することが推奨されている ⁶⁶⁾。また、目標達成に必要な用量について、Wright らはオキシプリノールの濃度と尿酸値の関係をモデル化し、体重及び利尿薬の影響が強く、腎機能の影響は比較的小さいと述べた ⁵⁷⁾。Graham らもアロプリノールの投与量と尿酸値の関係をモデル化し、腎機能でなくベースライン尿酸値が強く影響すると述べた ⁶⁷⁾。両者ともに、目標達成における腎機能以外の因子による用量調節の必要性を示しており、本結果を支持する。しかしながら、アロプリノールの適正投与量については統一された見解がないのが現状である。

また、この研究には以下のような制限があることを認識しておく必要がある。

- i.) 副作用については検討していない。そのため、腎機能低下患者がガイドライン推奨投与量を超えて投与した場合の安全性は明らかでない。
- ii.) Ccr のデータは得られておらず、解析対象患者の投与量がガイドライン通り腎機能により調節されていたかについては確認できなかった。しかしながら、初回投与量は、腎機能が低い (Scr が高い) ほど少なく (**Fig. 2-2A**)、ベースライン尿酸値による違いはほとんどみられなかった (**Fig. 2-2B**)。多くの患者 (82 例中 69 例) で投与量の変更が行われなかったことをふまえると、投与量は腎機能を考慮して選択されたと推測される。ゆえに、本結果は、腎機能と投与量に相関のあるデータから得られたものである。アロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノールと薬効指標である尿酸は、いずれも腎臓から排泄される。そのため、腎機能はアロプリノールの尿酸値低下効果に対して少なからず影響すると考えられるが、腎機能と投与量に相関のあるデータを対象に行った本研究では、薬効に対する腎機能の影響を十分に評価することはできていない。

したがって、薬効に対する腎機能の影響、特に腎機能低下患者における効果については、安全性も含めてさらなる検討が必要であると考ええる。

本研究では、用量依存的に尿酸生成を阻害する間接反応モデルにてアロプリノールによる尿酸値の経時的推移を表現できた。併せて、アロプリノールの投与量を腎機能により調節した場合は目標尿酸値を達成する可能性が低いことも示唆された。同等のScrを有する患者を対象として、アロプリノールからフェブキソスタットへの切り替えを検討した緒方らの研究⁶⁸⁾では、切り替え後に血清尿酸値が低下する傾向があることが示されている。アロプリノールに限らず、開始後も治療効果が得られない場合は、薬剤の変更を検討することは少なからずみられることであり、本研究でも薬物治療の有効性と患者の安全性の担保のため、腎機能低下患者においては、アロプリノール以外の治療への変更を考慮する必要がある。

ると考える。その場合、代替薬としてフェブキソスタットが挙げられる。ただし、薬価の面を考慮すると、アロプリノールに関しては、今回の対象患者で最も人数の多かった100 mg/dayで1日7.8円、フェブキソスタットの維持用量である40 mg/dayは1日110.1円となり、両者を比較すると10倍以上の差が生じる。効果が認められず、アロプリノールを300 mg/dayまで増量した場合でも、薬価の差は大きい。高尿酸血症の治療を行うにあたり痛風発作の有無、腎機能を含めた安全性、尿酸値の推移及び、患者の金銭的負担を踏まえ両薬剤を臨機応変に取捨選択していく必要があると考える。

総括

本研究では“医薬品個別適正化使用を志向した電子カルテデータに基づくモデリング&シミュレーション：抗てんかん薬ホスフェニトインと高尿酸血症治療薬アロプリノール”と題して上記 2 剤に対して、ファーマコメトリクスを利用して電子カルテデータより個別適正使用に有用な情報を提供することを目的とした。

総括として、第 1 章では、電子カルテデータを用いた PPK 解析を行い、成人および高齢者を対象としたホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度推移を適切に表現する薬物動態モデルを構築することができた。さらに、ホスフェニトインの維持投与量の増量及び年齢に応じた投与量の調整の必要性が示唆された。

第 2 章では電子カルテデータを用いた、日本人患者対象の PPD 解析により、アロプリノールによる経時的な尿酸値推移を表現するモデルを構築した。尿酸値推移は、用量依存的に尿酸生成を線形阻害する間接反応モデルで表現でき、Scr が高い患者は尿酸値も高い傾向にあることを定量的に示した。また、シミュレーションから、ベースライン尿酸値が高い場合、低用量（ ≤ 100 mg/day）では目標尿酸値（ ≤ 6 mg/dL）の達成が期待できず、ベースライン尿酸値に応じた用量調節が望ましいことが示唆された。ただし、腎機能の影響により増量できない場合は、フェブキシソスタット等の腎機能への影響の小さい薬剤への変更も検討が必要であると考えられる。

本研究の特徴として、日常臨床データとして電子カルテ内に保存されている臨床検査値を用いた解析であることが挙げられる。通常、これらの検査値は個別に評価され、その後の投与設計に活かされているものの、それらを集約、解析し評価する報告は少ない。

今回対象とした 2 剤に関して臨床の間では、抗てんかん薬であるホスフェニトインは急性期に、高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは予防的に使用されることがほとんどである。使用目的の異なる 2 剤それぞれでモデルを構築できたことは、臨床の間において、至適投与量設計などに応用できるものとする。また、我々が日々直面する疑問に解答を与える実用的な手法であるとする。今後、本研究の成果が、医薬品個別適正化使用の一助になることを期待する。

引用文献

1. 「MIHARI Project」(PMDA) . Available at: <https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html.+B1:B18>
2. 「レセプト情報・特定健診等情報データベース」(厚生労働省) . Available at: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuoken/reseputo/.
3. 「第4回 NDB オープンデータ」(厚生労働省) . Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html
4. 厚生労働省 平成 29 年 (2017 年) 患者調査の概況 . Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
5. Ette, E. I. & Williams, P. J. Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology. (Wiley, 2007).
6. Bonate, P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. (Springer, 2011).
7. Schmidt, S. & Derendorf, H. Applied Pharmacometrics. (Springer, 2013).
8. Wang, J. Exposure-Response Modeling: Methods and Practical Implementation. (Chapman and Hall/CRC, 2015).
9. Sheiner, L. B. & Beal, S. L. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 8, 553–571 (1980).
10. Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(1):33-58.
11. Leppik IE, Boucher BA, Wilder BJ, et al. Pharmacokinetics and safety of a phenytoin prodrug given i.v. or i.m. in patients. *Neurology.* 1990 Mar;40(3 Pt 1):456-60.
12. Gerber N, Mays DC, Donn KH, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of intravenous doses of the phosphate ester of 3-hydroxymethyl-5,5-diphenylhydantoin: a new prodrug of

- phenytoin. *J Clin Pharmacol*. 1988 Nov;28(11):1023-32.
13. Porter RJ, Layzer RB. Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. *Arch Neurol*. 1975 May;32(5):298-303.
 14. Odar-Cederlöf I, Borgå O. Lack of relationship between serum free fatty acids and impaired plasma protein binding of diphenylhydantoin in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1976;10(6):403-5.
 15. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia*. 1995;36 Suppl 5:S8-13.
 16. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489-501.
 17. Yukawa E, Higuchi S, Aoyama T. Population pharmacokinetics of phenytoin from routine clinical data in Japan. *J Clin Pharm Ther*. 1989 Feb;14(1):71-7.
 18. Odani A, Hashimoto Y, Takayanagi K, et al. Population pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy: analysis with a dose-dependent clearance model. *Biol Pharm Bull*. 1996 Mar;19(3):444-8.
 19. Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, et al. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinet*. 1983 Jul-Aug;8(4):355-64.
 20. Chan E, Ti TY, Lee HS. Population pharmacokinetics of phenytoin in Singapore Chinese. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(2):177-81.
 21. Tanaka J, Kasai H, Shimizu K, et al. Population pharmacokinetics of phenytoin after intravenous administration of fosphenytoin sodium in pediatric patients, adult patients, and healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):489-97.
 22. Moffett BS, Weingarten MM, Schmees LR, et al. Fosphenytoin Population Pharmacokinetics in

- the Acutely Ill Pediatric Population. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Aug;19(8):748-754.
23. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76.
 24. Valodia P, Seymour MA, Miller R, et al. Factors influencing the population pharmacokinetic parameters of phenytoin in adult epileptic patients in South Africa. *Ther Drug Monit*. 1999 Feb;21(1):57-62.
 25. Bauer LA, Blouin RA. Age and phenytoin kinetics in adult epileptics. *Clin Pharmacol Ther*. 1982 Mar;31(3):301-4.
 26. Battino D, Croci D, Mamoli D, et al. Influence of aging on serum phenytoin concentrations: a pharmacokinetic analysis based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsy Res*. 2004 Apr-May;59(2-3):155-65.
 27. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1980 Dec;8(6):553-71.
 28. Boucher BA, Bombassaro AM, Rasmussen SN, et al. Phenytoin prodrug 3-phosphoryloxymethyl phenytoin (ACC-9653): pharmacokinetics in patients following intravenous and intramuscular administration. *J Pharm Sci*. 1989 Nov;78(11):929-32.
 29. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul;82(1):17-20.
 30. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011 Jun;13(2):143-51.
 31. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res*. 2007 Dec; 24(12):2187-97.
 32. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit--a collection of computer intensive statistical

- methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005 Sep; 79(3):241-57.
33. Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)--a Perl module for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004 Aug;75(2):85-94.
 34. Ahn JE, Cloyd JC, Brundage RC, et al. Phenytoin half-life and clearance during maintenance therapy in adults and elderly patients with epilepsy. *Neurology.* 2008 Jul 1;71(1):38-43.
 35. Martin E, Tozer TN, Sheiner LB, et al. The clinical pharmacokinetics of phenytoin. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977 Dec;5(6):579-96.
 36. Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people. *Drugs Aging.* 2003;20(2):141-52.
 37. F P Combes, S Retout, N Frey, et al. Powers of the likelihood ratio test and the correlation test using empirical bayes estimates for various shrinkages in population pharmacokinetics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014; 3(4): e109.
 38. Xu XS, Yuan M, Yang H, et al. Further evaluation of covariate analysis using empirical bayes estimates in population pharmacokinetics: the perception of shrinkage and likelihood ratio Test. *AAPS J.* 2017;19(1):264-273.
 39. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004 Dec;2(4):274-302.
 40. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Jun;2(6):347-56.
 41. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, et al. Anticonvulsant therapy in aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. *Drugs Aging.* 1997 Apr;10(4):278-89.
 42. Hayes MJ, Langman MJ, Short AH. Changes in drug metabolism with increasing age: 2. phenytoin clearance and protein binding. *Br J Clin Pharmacol.* 1975 Feb;2(1):73-9.
 43. Soga Y, Nishimura F, Ohtsuka Y, et al. CYP2C polymorphisms, phenytoin metabolism and

- gingival overgrowth in epileptic subjects. *Life Sci.* 2004;2;74(7):827-34.
44. Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, et al. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia.* 1998;39(12):1317-23.
45. Wolf GK, McClain CD, Zurakowski D, et al. Total phenytoin concentrations do not accurately predict free phenytoin concentrations in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(5):434-9.
46. Richette P, Bardin T, Gout. *Lancet.* 2010; 375:318-328.
47. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015; 77: 323-345.
48. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15: 189-192.
49. 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会 編集. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第3版). 2019.
50. グラクソ・スミスクライン株式会社. ザイロリック® インタビューフォーム. 2018年1月 (新様式第9版).
51. Day RO, Graham GG, Hicks M et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46: 623-644.
52. 佐治正勝. アロプリノール服用患者における血中オキシプリノール濃度と腎機能. *日腎会誌.* 1996; 38: 640-650.
53. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984; 76: 47-56.
54. 沢井製薬株式会社. アロプリノール錠「サワイ」 添付文書. 2013年6月 (第16版).

55. Jusko WJ, Ko HC. Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56: 406-419.
56. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS One.* 2012; 7: e50046.
57. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; doi: 10.1111/bcp.12799. [Epub ahead of print]
58. Aspen. Zyloric Tablets 100mg, 300mg Summary of Product Characteristics. Updated 13-Aug-2015.
59. Prometheus Laboratories Inc. ZYLOPRIM® (allopurinol) PRODUCT INFORMATION. Revised 11/2009.
60. Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C et al. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 981-983.
61. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 412-421.
62. Paisansinsup T, Breitenstein MK, Schousboe JT. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol. *J Clin Rheumatol.* 2013; 19: 180-186.
63. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1646-1650.
64. Stamp L, Gow P, Sharples K et al. The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000; 30: 567-572.

65. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2529-2536.
66. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1431-1446.
67. Graham GG, Kannangara DR, Stocker SL et al. Understanding the dose-response relationship of allopurinol: predicting the optimal dosage. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76: 932-938.
68. 緒方貴洸 ら. 母集団薬効解析によるアロプリノールからフェブキシソスタットへ切替え時の血清尿酸値に及ぼす影響因子の探索. *医療薬学.* 2018; 44 : 205-214

Appendix

Appendix 1 NONMEM control stream used in phenytoin pharmacokinetic modeling.

\$PROB AGE on CL

\$INPUT ID DROP DAT2=DROP TIME DAY DV DDV AMT TAMT RATE DROP CMT EVID
MDV DROP DROP DROP AGE FLAG GEND CK GLU AST ALT BUN CRE UA RGT ALP CRP
WBC RBC PLT INR ALB WGT HGT ALE BT AZM AD APN OPZ GBP CBZ CZP CLB CP CPZ
DZP DTZ STL ZNS TPD TPH TPM TRD NZP VPA PB FX MPT LTG LEV WF CPFX LVFX
GRNX

\$DATA FOS180625.csv IGNORE=@

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

IF(NEWIND.LE.1) LTIME = TIME

IF(EVID.EQ.1) LTIME = TIME

TALD = TIME - LTIME

IF(NEWIND.LE.1) THEN

IF(WGT.EQ.0) IWGT = 53.4

IF(WGT.NE.0) IWGT = WGT

ELSE

IF(WGT.EQ.0) IWGT = IWGT

IF(WGT.NE.0) IWGT = WGT

ENDIF

MEDIAN = 53.4

IWGT = WGT

IF(WGT.EQ.0) IWGT = MEDIAN

WGT1 = (IWGT / MEDIAN) ** THETA(5)

WGT2 = (IWGT / MEDIAN) ** THETA(6)

MEDIAN2 = 71

IAGE = AGE

IF(AGE.EQ.0) IAGE = 0.1

AG1 = (IAGE / MEDIAN2) ** THETA(7)

KA = THETA(1) * EXP(ETA(1)) ;fos change phe

;;; ratio = 252.27 / 406.24

TVCL = THETA(2) * WGT1 * AG1

CL = TVCL * EXP(ETA(2))

TVV = THETA(3) * WGT2

V = TVV * EXP(ETA(3))

S2 = V

K = CL/V

\$ERROR

IPRED = F

W = F * THETA(4)

Y = F+W*EPS(1)

IRES = DV-IPRED

IWRES = IRES/(W+1E-33)

\$THETA

5.02 FIXED ;Kc

(0, 2.0, 100) ;CL

(0, 70, 1000) ;V

(0, 0.2, 100) ;PROP

0.75 FIXED ;CL_WGT

1.0 FIXED ;V_WGT

(-0.3) ;CL_AGE

\$OMEGA

0 FIXED ;Kc

\$OMEGA BLOCK(2)

0.3 ;CL
0.1 0.3 ;V

\$SIGMA
1 FIXED ;PROP

\$EST
METHOD=1 INTER
MAXEVAL=9999
PRINT=10
NOABORT

\$COV
PRINT=E ; Xpose

\$TABLE
ID TIME TALD IPRED IWRES IRES CWRES AGE WGT AMT FLAG
NOPRINT ONEHEADER
FILE=SDTAB1

\$TABLE
ID K CL V ETAS(1:LAST) DV WGT AGE FLAG
NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER
FILE=PATAB1

\$TABLE
ID AGE CK GLU AST ALT BUN CRE UA RGT ALP CRP WBC RBC PLT INR ALB WGT HGT
NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER
FILE=COTAB1

\$TABLE
ID GEND ALE BT AZM AD APN OPZ GBP CBZ CZP CLB CP CPZ DZP DTZ STL ZNS
TPD TPH TPM TRD NZP VPA PB FX MPT LTG LEV WF CPFX LVFX GRNX
NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER
FILE=CATAB1

```
$TABLE  
ID TIME DAY DV AMT MDV  
NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER  
FILE=Time_after_first_dose.csv  
FORMAT=,  
;
```

Appendix 2 NONMEM control stream used in allopurinol pharmacodynamic modeling.

\$PROB CRE_BASE SLOPE ; IIV_BASE&SLP

\$INPUT ID DAT2=DROP TIME DAY DV AMT TAMT CMT EVID MDV DROP DROP DROP
GEND AGE AST ALT BUN CRE RGT ALP AZD ATL ENA CAL CNN CIE THI NPE BIL FUD
BEE EGFR CASP CAME CATS COLN CAZE CTEN CHHI CVAN CLON

\$DATA DATASET_B90_ALO150518_N84_VER3_N82_FINAL.csv IGNORE=@

\$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=6

\$MODEL

COMP=(DMY)

COMP=(UA)

\$PK

TBASE = THETA(1) * (CRE/1.1) ** THETA(5)

BASE = TBASE * EXP(ETA(1))

KIN = THETA(2)/24 * EXP(ETA(2))

SLP = THETA(3)/1000 * EXP(ETA(3))

INH = SLP * TAMT

EFF = INH

KOUT = KIN / BASE

A_0(1) = 0

A_0(2) = BASE

S1 = 1

S2 = 1

\$DES

DADT(1) = 0

DADT(2) = KIN * (1 - EFF) - KOUT * A(2)

\$ERROR

IPRED = A(2)

W = THETA(4) * IPRED

Y = F + W * EPS(1)

IRES = DV - IPRED

IWRES = IRES/(W + 1E-33)

\$THETA

(0, 8, 100) ;BASE

(0, 0.9, 100) ;KIN

(0, 3, 100) ;SLP

(0, 0.2, 10) ;EPS_PROP

0.2 ;CRE_BASE

\$OMEGA

0.2 ;IIV_BASE

0 FIXED ;IIV_KIN

0.2 ;IIV_SLP

\$SIGMA

1 FIXED ;ER

\$EST

METHOD = 1

INTER

MAXEVAL = 9999

NOABORT

PRINT = 10

POSTHOC

\$COV

PRINT = E

\$TABLE

ID DAY TIME IPRED IWRES CWRES TAMT EVID MDV

ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTAB15

\$TABLE

ID ETA1 ETA2 ETA3 BASE KIN SLP TBASE INH EFF KOUT

ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE=PATAB15

\$TABLE

ID AGE AST ALT ALP RGT BUN CRE EGFR

ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE=COTAB15

\$TABLE

ID GEND AZD ATL ENA CAL CNN CIE THI NPE BIL FUD BEE CASP CAME CATS COLN

CAZE CTEN CHHI CVAN CLON

ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE=CATAB15

;

公表論文

本研究の第 1 章の内容は以下の学術雑誌に掲載されたものである.

Higuchi K*, Yamashita D*, Kashiara Y, Kakara M, Hirota T, Hirakawa M, Ieiri I. Population Pharmacokinetic Analysis of Phenytoin After Intravenous Administration of Fosphenytoin in Adult and Elderly Epileptic Patients. *Ther Drug Monit.* 41(5):674-680 (2019).

*Higuchi K and Yamashita D contributed equally to this work.

謝辞

本研究を行う機会を与えて下さり、終始御懇篤なる御指導、御高配を賜りました九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 家入 一郎 教授 に深甚なる謝意を表します。

本論文を作成するにあたり、有益な御助言と御高閲を賜りました九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野 小柳 悟 教授、九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野 松永 直哉 准教授、九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 廣田 豪 准教授 に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、終始有益なご助言と温かいご指導を賜りました九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 柏原 祐志 氏 に深く感謝いたします。

本研究にあたり、有益なご助言とご指導を賜りました九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 深江 真登 氏、加唐 誠剛東 氏、九州大学 薬学部 薬物動態学分野 鶴山 萌子 氏、樋口 佳苗 氏に深く感謝いたします。

本研究にあたり、温かいご支援を賜りました九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 諸氏 に深く感謝いたします。

本研究にあたり、温かいご支援を賜りました福岡徳洲会病院 薬剤部 平川 雅章 薬剤部長 をはじめとする、福岡徳洲会病院 薬剤部の皆様 に深く感謝いたします。

最後に、本研究を遂行するにあたり、温かく見守りそして応援してくれた両親 および 友人諸氏 に心から感謝いたします。