

第19回 日本臨床薬理学会 1998年11月20～21日 別府

多数回投与時における連立微分方程式による 薬物速度論式の解析プログラムの開発 —非定常状態時のフェニトインの体内動態解析—

鈴木吉成* 加藤安宏* 橋本久邦*

目的

臨床で繁用されているフェニトインの体内動態値はMichaelis-Menten消失を有する1-コンパートメントモデルの連立微分方程式を解く必要がある。多数回投与時の母集団解析は計算量が多いことから、簡易式を用いるかFORTRANで稼働するNONMEMを利用することが考えられるが、Windows™上で稼働する汎用型解析ソフトが望まれている。花野ら¹⁾の開発した薬物動態解析プログラムNLS (DOS Basic版)はM元の連立微分方程式をRunge-Kutta-Gill法により数値的解くことができるが、連続投与中の1投与内のみ解析が可能である。そこで、多数回投与時に得られた全ての血中濃度に対し高速に解くプログラムを開発し、吸収速度定数も含めたフェニトインの非定常状態時の体内動態を解析したので報告する。

方法

NLSのアルゴリズムを確認するため、初期開発言語はMicrosoft QuickBASIC(4.5J)™ DOS版 (Basic)を用いた。今回開発したアルゴリズムはNLSの1回投与時のアルゴリズムを応用し、投与毎に前回の最終濃度を初期濃度とし、残存薬物量と投与量を加算することで連続投与時の解析を可能とした。また、Windows95で稼働するPascal言語 (Delphi3.1™ for Windows)にも移植した。

対象は当院入院または外来患者でTDM実施中の患者とした。測定は蛍光偏光エンザイムイムノアッセイ(TDx)を用い、血清中総薬物濃度を得た。

機能

Windows版はNLSの一部の機能を省略した。即ち、薬物動態値間の相関係数を0とみなした。1) 任意の投与スケジュールにおいて、任意の時点での1濃度より解析可能 (Bayesian法)であり、測定点が多い場合はNormal法も採用できる。2) 任意の連立微分方程式の記述が可能であり、実行時はラジオボタンによる切り替えが自由である。3) 観測した濃度、並びに投与スケジュールの入力が簡単である。これはこれまで我々が開発してきた陽関数を扱うHUPAS²⁾の機能を継承する。4) 解析結果については得られたパラメータとともに解析精度 (偏り、正確さ、バラツキ)、AIC、計算回数、推定値と測定との誤差、目的関数WSSの計算ログなどを表示する。5) 高精度のグラフ表示が可能である。またグラフデータは別にMicrosoft Excel™などで利用できるようにテキスト出力可能である。6) TDM業務で利用できるようグラフも含めた解析レポートの出力が可能である。

結果

1) 機能評価

Patient A [58歳、女性、体重61kg、200mg錠/24hr (8:00,18:00)]で服用開始後5日目の7:00に採血した時の血中濃度として4.94 μ g/mlが得られた。次式(1,2)を用い、Bayesian法より患

* 浜松医科大学病院薬剤部
〒431-3192 浜松市半田町 3600

者の薬物動態値をBasicまたはPascalのプログラムにより推定した。フェニトイン錠剤の吸収率100%、吸収ラグタイム:0、吸収速度定数Ka(1/h):0.600, CV50%、分布容積Vd(L/kg):0.712, CV50%、最大反応速度Vmax(mg/kg/h):0.385, CV50%、ミカエリス定数Km(mg/L):5.12, CV50%とした。その結果、BasicではKa=0.593, Vd=0.683, Vmax=0.265, Km=6.35、PascalではKa=0.592, Vd=0.682, Vmax=0.264, Km=6.36が得られた。計算時間はBasicで87sec、Pascalで約3secであった (CPU:Pentium75MHz, RAM:38 Mb)。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Ka \cdot A}{Vd} - \frac{Vmax \cdot C}{Vd(Km + C)} \quad (1)$$

$$\frac{dA}{dt} = -Ka \cdot A \quad (2)$$

ただしAは消化管内薬物量(mg/kg)、Cは血中薬物濃度(μ g/ml)である。

2) 薬物動態値

フェニトイン服用患者8人 (BW:51 \pm 21kg, Age:38 \pm 22year, Dose:6.6 \pm 4.2mg/kg/24h, n=19)の非定常状態時(投与開始10日前後にて採血)の解析結果を表1に示した(Basicプログラム)。

Table 1. Non-steady state pharmacokinetic parameters of oral phenytoin.

	Ka	Vd	Km	Vmax
	1/hr	L/kg	mg/L	mg/kg/hr
Mean	0.599	1.000	4.541	0.368
S.D.	0.012	0.315	0.646	0.112
CV%	2.0	31.5	14.2	30.5

考 察

今回、患者背景(年齢、併用薬、肝薬物代謝酵素CYP2C9の遺伝的多型など)を考慮せずに解析した。得られた平均薬物動態値はこれまで発表されている値(Frame B.³⁾, iv, non steady state: Vd=0.95, Vmax=0.345, Km=7.9, Odani A.⁴⁾, po, steady state: Vd=1.23, Vmax=0.408, Km=9.19)とほぼ一致し

た。しかし、フェニトインの代謝に影響を及ぼす因子を考慮した母集団値を求める必要がある。現在CYP2C9に関して遺伝的多型を検索中であり、この結果を考慮した薬物動態値を求める予定である。また、今回の解析において定常状態として計算した場合でも同様な値(Patient A: Ka=0.599, Vd=0.663, Vmax=0.360, Km=5.304)が得られたが、これらの値を用いた予測精度についても更に検討する予定である。

結 論

本プログラムは、NLSの解析アルゴリズムを応用し、Windows上で高速に稼働させることができ、フェニトインの臨床における多数回投与時のBayesian解析に有用であった。

また、様々な連立微分方程式を組み込み可能であり、他薬剤の動態解析及び投与設計にも有用であると考えられる。

引 用

- 1) 花野 学(編): ファーマコキネティクス応用編. 南山堂、東京、pp49-85(1989).
- 2) 鈴木吉成、村松英彰、浦野公彦、他: PASCAL (Delphi for Windows)による汎用タイプのTDM解析プログラムの開発と薬剤部LAN上での運用. 第8回日本病院薬学会年会講演要旨集. pp311(1998).
- 3) Frame B., Beal SL.: Non-Steady state population kinetics of intravenous phenytoin. Ther. Drug Monit. 20:408-416(1998).
- 4) Odani A., Hashimoto Y., Takayanagi K.: Population pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy: Analysis with a dose-dependent clearance model. Biol. Pharm. Bull., 19:444-448(1996).