

第16回 日本臨床薬理学会 1995年11月1～2日 東京・明治記念館

シクロスポリンの薬物動態値の解析
—コンパートメントモデルおよびラグタイムの検討—鈴木吉成*¹ 大河内美和*¹ 橋本久邦*¹
竹下明裕*² 大西一功*² 大野龍三*²

【目的】経口投与時のシクロスポリン (CsA) 血中濃度解析にあたり 1 compartment (1 com) あるいは 2 compartment (2 com) いずれのモデルが臨床最適であるか、また lag time が存在するかどうかを、腎移植患者 9 人および骨髄移植患者 9 人で検討した。

【方法】腎移植患者の CsA 血中濃度は主に服用前 (朝 8 時) に得られた値であるため、投与量・体重の変化を解析式に組み入れて、Bayesian 法を用いて総ての測定値を同時解析した (第 12 回日本 TDM 学会要旨集, pp49)。薬物動態値は 1 com、2 com モデルにあてはめ解析した。腎移植患者の CsA 血中濃度のレトロスペクティブな解析において、これらのデータが主にトラフレベルの値であるため lag time は 0 または 1～2 h のいずれかを初期値に設定し、適切な推定値が得られるまで推定を繰り返した。そして得られた予測誤差の偏り (ME% [(推定値-実測値)の総和÷例数])、正確さ (MAE% [(推定値-実測値)の絶対値の総和÷例数]) およびバラツキ (RMSE% [(推定値-実測値)の 2 乗の総和の平方根÷例数]) を指標として患者ごとの lag time を推定した。

また骨髄移植患者では lag time の存在を確認するため服用前後 (朝夕 8 時) および昼 (12 時前) の最低 3 点の採血を実施し、normal 法または Bayesian 法で解析した。

【モデル式】

1 compartment model 式

$$C_p = F \cdot \text{Dose} / \text{BW} \cdot P_2 \left(\exp(-P_3 \cdot T) - \exp(-P_4 \cdot T) \right)$$

2 compartment model 式

$$C_p = F \cdot \text{Dose} / \text{BW} \left(P_2 \exp(-P_3 \cdot T) + P_4 \exp(-P_5 \cdot T) - (P_2 + P_4) \exp(-P_6 \cdot T) \right)$$

ただし C_p は血液中濃度、 F は利用率、 Dose は投与量 (mg)、 BW は体重 (kg)、 T は lag time (P_1) を考慮した時間を表す。 P_2, P_3, P_4, P_5, P_6 は推定すべきパラメータでこれらの値から常法どおり薬物動態パラメータ ($V_d, CL, K_{el}, K_a, K_{21}, K_{12}, V_c$) を算出した。

【結果および考察】腎移植患者の CsA 血中濃度の解析において、1 com モデルで解析した場合、lag time = 0 h と仮定したときの平均 MAE は 33.2% であり、lag time = 1～2 h と仮定したときの平均 MAE は 32.8% であった。また 2 com モデルではそれぞれ 28.4% (lag time = 0 h)、30.5% (lag time = 1～2 h) であった。これらの結果からトラフレベルのみの TDM から lag time を検出することは困難であることが示唆された。

骨髄移植患者では 1 com、2 com モデルいずれの場合においても 3 点以上の測定からほぼ正確に lag time を推定できた。その結果は lag time が存在する群としない群に分かれ、lag time = 0 h (7 例)、lag time = 0.8～2.6 h (6 例) となった。骨髄移植患者において 1 com、2 com モデルの各パラメータ (P_2, P_3, P_4, P_5, P_6) は lag time =

*¹ 浜松医科大学病院薬剤部
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学第三内科

Tab. 1 骨髄移植患者におけるシクロスポリンの薬物動態パラメータ

Subject	One compartment model										
	P1	P2	P3	P4	Vd/F (L/kg)	CL (L/kg/h)	Kel (1/h)	Ka (1/h)	Dose (mg/kg)	AUC (mg.h/L)	Cmin (mg/L)
IS	0	1.0092	0.2238	0.6929	1.4637	0.3276	0.2238	0.6929	5.6818	8.6727	0.2091
M1	0	0.9558	0.1977	0.3421	2.4783	0.4899	0.1977	0.3421	5.6497	5.7668	0.2324
N1	0	0.9431	0.2585	0.5296	2.0712	0.5353	0.2585	0.5296	3.7383	3.4917	0.0799
N2	0	0.9736	0.3333	0.6671	2.0525	0.6842	0.3333	0.6672	5.6075	4.0981	0.0500
N3	0	1.0193	0.2542	0.7089	1.5296	0.3888	0.2542	0.7089	2.4390	3.1366	0.0615
TA	0	0.1254	0.0968	1.2007	8.6719	0.8394	0.0968	1.2007	6.1224	3.6470	0.1749
Y0	0	0.9478	0.2742	0.5365	2.1582	0.5918	0.2742	0.5365	5.2448	4.4312	0.0922
KO	0.8898	0.9893	0.2258	0.6946	1.4976	0.3381	0.2258	0.6946	6.0241	8.9082	0.2118
M2	0.7551	0.5187	0.2847	0.3156	2.2617	0.6440	0.2847	0.3156	4.8000	3.7270	0.0134
KA	1.0031	1.1093	0.3939	0.8766	1.6371	0.6448	0.3939	0.8766	5.6926	4.4141	0.0281
T2	1.9556	0.9585	0.3826	0.6484	2.5451	0.9738	0.3826	0.6485	2.0000	1.0269	0.0094
MY	1.5034	1.7293	0.3052	0.3952	2.5400	0.7753	0.3052	0.3952	1.7857	1.1517	0.0271
T1	2.1164	0.9614	0.3287	0.5163	2.8626	0.9410	0.3287	0.5164	2.9412	1.5628	0.0250
Mean	1.3706	0.9416	0.2738	0.6250	2.5976	0.6288	0.2738	0.6250			
SD	0.5764	0.3545	0.0798	0.2364	1.8803	0.2137	0.0798	0.2365			
CV%	42.1	37.7	29.2	37.8	72.4	34	29.2	37.8			

0h群とlag time=0.8~2.6h群間で一元配置分散分析より有意差無しであった。即ち、Bayesian推定においてシクロスポリンの時間-血中濃度曲線パターンを決定するパラメータ (P2, P3, P4, P5, P6) はlag timeにほとんど影響されることが示唆された。従って、各モデルともlag timeについては6例の、他のパラメータについては13例全体の平均Mean、CV%を母集団値とした。これらの値は腎移植患者の値とほぼ等しい傾向にあった。

また、実際はlag timeが存在している6例において、lag time=0hと推定した場合、あるいはその逆にlag timeが存在していない7例に対しlag timeを1.4hとして1 comモデルによるBayesian推定を実施した (以下1 com(F)モデルと略した)。この結果、lag timeの母集団値の設定を誤ると大きな推定誤差を生じることが明らかとなった。

1 com, 2 com, 1 com(F)モデルにおいてAUC(Y)に対するCmin(X)の相関関係はそれぞれ $Y = 0.02356X$ ($r=0.789$), $Y = 0.03141X$ ($r=0.853$), $Y = 0.02156X$ ($r=0.932$)であった。相関係数からは1 com(F), 2 com, 1 comの順であったが、誤った設定の1 com(F)モデルを除外して考えれば2

comの方が1 comより良い結果となった。

また、2つのモデルにおけるAUCの相関は、2 com(X)は常に1 com(Y)より大きい結果を与えた ($Y=0.873X$, $r=0.976$)。1 comモデルにおいて投与量とAUCは5mg/kg/day以下では良く相関したが、これ以上ではAUCの著しい増加傾向が認められた。

【結論】CsA経口投与後の血中濃度は1 com、2 comいずれのモデルにおいてもその推定誤差 (偏り、正確さ、バラツキ) に有意差は無かった。従って採血回数が少ない解析では1 comが臨床実用的と考える。またトラフレベルのみの測定値からはlag timeの検出は不可能であった。同一個人においてもlag timeの有無が存在し、全体では2群に分類できる傾向が認められ、その値は0または0.8~2.6hrであった。しかしlag timeに応じてパラメータを2群に分ける必要性は無いと示唆された。またAUCとCminが相関することより、lag timeを誤って推定した場合、トラフレベルおよびAUCの推定に影響を及ぼすことが示唆された。

さらに投与量が5mg/kg/dayを超える場合はAUCの著しい増加傾向が認められるため、特にTDMの必要性があると考えられる。