

福地 弘 充 論文内容の要旨

主 論 文

Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients:
population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis

日本人患者における血中アミオダロン濃度への肥満の影響：
トラフ濃度による母集団薬物動態解析

福地弘充、中嶋幹郎、荒木良介、小宮憲洋、
早野元信、矢野捷介、佐々木均、湯川榮二

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (in press) 2009

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：佐々木均教授)

緒 言

不整脈治療における最終選択薬としての位置づけにあるアミオダロン (AMD) は、臨床において高い有効性を示す反面、重篤な副作用発現の危険性を伴っている薬物である。AMD は投与後の体内動態が複雑であるため、投与量と血中濃度との関係に個人差が大きく、臨床において AMD の有効性と安全性を予測するために、その血中濃度を測定し指標とする Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の有用性には限界があると考えられてきた。一方、近年の様々な大規模臨床試験の結果、AMD の治療効果を個々の患者において評価する上では、その血中濃度データを把握しておくことも重要であるとの認識が持たれるようになってきた。そのため、臨床での AMD の体内動態特性と効果・副作用との関係の解明が注目されている。しかし、その基盤となる AMD の体内動態に影響を及ぼす生理学的な変動要因に関する情報はほとんどない。我々は TDM を活用した AMD の適正使用を目標に、AMD の体内動態に影響を及ぼす生理学的な変動要因について検討したところ、患者の体脂肪量の増加がその一つである可能性を示した。

本研究の目的は、AMD 服用中患者の最低血中濃度データ (トラフ濃度) を用い、Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) プログラムによる母集団薬物動態解析を行い、AMD のクリアランス (CL) に及ぼす肥満と他の変動要因の影響を検討することである。

対象と方法

長崎大学医学部・歯学部附属病院循環器内科において不整脈治療のため AMD を 100～200 mg/day で服用中の患者 23 名を対象とした。朝服用前の AMD トラフ濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、得られた 151 ポイントを解析した。体内脂肪計 (TBF-410、タニタ) を用いて計測した体脂肪率 (BFP) と BMI の値により、患者を正常体型群 (BFP と BMI の両方が正常) と軽度 (BFP と BMI のどちらか 1 つが肥満) および重度 (BFP と BMI の両方が肥満) の肥満体型群の 3 群に区別し、薬物濃度データを比較した。NONMEM プログラムによる母集団薬物動態解析は HEWLETT PACKARD コンピュータ Model 712/60 にて行った。薬物動態モデルには 1 コンパートメントモデル (ADVANI、TRANS2) を選択し、個体間変動および残差変動の誤差モデルは比例誤差モデルを仮定した。今回の NONMEM 解析では、AMD の薬物動態に影響を及ぼす変動要因として患者の性別、年齢、体重 (TBW)、BFP および BMI と AMD の 1 日投与量を考慮した。統計学的解析では $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

2 つの肥満体型群の AMD のトラフ濃度は正常体型群の値に比べて有意に高値を示した。さらにその値は患者の肥満度が高い群ほど高かった。そこで様々なパターンで変動要因を組み込み NONMEM 解析を行った結果、患者の年齢 (AGE) と BMI ならびに AMD の 1 日投与量 (DD) の 3 つが、AMD の CL に有意に影響を及ぼす変動要因として示唆され、 $CL (L/h) = 0.16 \cdot TBW \cdot 0.53^{AGE \geq 65} \cdot 0.78^{BMI \geq 25} \cdot DD^{0.51}$ 、分布容積 $V_d (L) = 10.2 \cdot TBW$ が最終的な母集団薬物動態パラメータとして得られた。特に患者の高年齢と肥満の 2 つが AMD の CL に対する強い変動要因 ($P < 0.01$) であることが示され、患者の年齢が 65 歳以上の場合または BMI が 25 kg/m^2 以上の場合に CL が 46.9% または 22.3% それぞれ有意に減少することが示唆された。

考 察

母集団薬物動態解析により、肥満度の一つの指標である BFP は AMD の CL に有意な影響を及ぼさなかったものの、もう一つの指標である BMI については 25 kg/m^2 以上の肥満患者で AMD の CL が有意に低下した。このことから、肥満は AMD の薬物動態に影響を及ぼす重要な変動要因であることが明らかになった。AMD はその血中濃度と臨床的有効性・安全性の関係がいまだ系統的には解明されていない。そのような中で本研究の成果は、個々の患者において TDM を活用した AMD の適正使用を実践するために有用な情報になると考える。