

# 学位論文要旨

## TDMへの応用を目指した血漿中薬物濃度と臨床効果に関する研究

平成25年度

野田久美子

【緒言】 抗不整脈薬であるベプリジルは近年、心房細動 (Af) に対する有効性が示され、2008 年に持続性心房細動に対する適応が追加された。一方で重篤な副作用を発現することが知られており、用量依存的に QT 間隔を延長させ、重篤な場合には torsades de pointes (TdP) を誘発する危険性が指摘されている。しかし、ベプリジルによる Af 治療は主に日本に限られており、有効性や副作用に関する報告は少ない。

また、近年の化学療法などの発達により易感染患者は増加し、真菌による病院感染もメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染などと同様に問題となっている。真菌症に対しては近年多くの薬剤が上市されているが、その中でもミカファンギン (MCFG) は既存の抗真菌薬と比較して副作用や薬物相互作用が少なく、本邦においてはカンジダ血症などの深在性真菌症に対して第 1 選択薬として推奨されている。しかし、抗 MRSA 薬やアゾール系抗真菌薬などと比べて薬物動態学/薬力学 (PK/PD) に関連する情報は少ない。

このように、その臨床効果と血漿中のベプリジル濃度あるいは MCFG 濃度の関係は明確ではなく、これらを用いた治療にあたっては有効血中濃度域などの指標の必要性が高い。そこで本研究ではベプリジルおよび MCFG の簡便な血漿中濃度測定法を確立し、有効性と血漿中濃度の関係を明らかにすること、および治療薬物モニタリング (TDM) を行うことの有用性の評価を目的とした。

【方法】 血漿中ベプリジル濃度測定法は既存の方法を改変して、新たに試料調製法と HPLC 条件を構築し、直線性や測定精度などについて検討した。Af に対してベプリジルを投与中の患者 3 名において、経口投与後の血漿中ベプリジル濃度を経時的に測定し、最適な血漿中濃度を得るための採血点を検証した。さらに、36 名の Af 患者における血漿中ベプリジル濃度と有効性の関係について検討した。

一方、血漿中 MCFG 濃度測定法では、遊離型濃度測定法を新たに構築し、直線性や測定精度などについて検討した。さらに真菌感染を疑った 3 症例について臨床経過と血漿中 MCFG 濃度の関係を評価した。

【結果・考察】 1. 血漿中ベプリジル濃度と有効性の関係：新たに構築した血漿中ベプリジル濃度測定法における検量線は 25~1000 ng/mL の範囲においてほぼ原点を通る良好な直線性を示した。25, 250, 1000 ng/mL に調製したベプリジル添加血漿における日内及び日差変動は、変動係数ならび理論値からの乖離度が共に 5% 以内であり、精度と真度は良好

であった。また、ベプリジルを経口投与した後に血漿中ベプリジル濃度の上昇に要した時間は、0～4 時間であり、ベプリジルを経口投与した後の血漿中濃度の経時推移は個体間、個体内のいずれにおいても個体差が大きかった。したがって、以降の血漿中ベプリジル濃度の評価にあたっては、経口投与後に最も変動の少ない投与直前値を用いた。Af の治療開始以降の経過時間を導入期と維持期に分けてベプリジルの有効性と血漿中濃度の関係について検討した。導入期において有効群と無効群の血漿中ベプリジル濃度には著しい差が認められ、ベプリジルの Af に対する効果は血漿中濃度依存的であることが示唆された。一方、維持期においては有効群での血漿中ベプリジル濃度は個体差が大きいものの、無効群と比較して高い傾向が認められ、Af をコントロールするには一定以上の血漿中ベプリジル濃度が必要であることを示した。また、血漿中ベプリジル濃度は用量依存的に得られたことから、用量の増加に伴って有効性が得られることを明らかにした。さらに、導入期では 250～350 ng/mL、維持期では 300 ng/mL 付近を境界として、閾値未満より閾値以上の有効率が高くなる濃度域がある可能性を示した。

2. 血漿中 MCFG 濃度と有効性の関係：血漿中 MCFG 濃度と有効性の関係について検証することを目的に、活性本体と考えられている血漿中の遊離型 MCFG の濃度測定法の構築を試みた。新たに構築した血漿中遊離型 MCFG 濃度測定法における検量線は MCFG 濃度として 0.004～0.08  $\mu\text{g/mL}$  において相関係数 0.999 の良好な直線性が得られた。また、実測した患者 11 名の検体では、血漿中 MCFG の総濃度が 1.77～36.28  $\mu\text{g/mL}$  の範囲において遊離型濃度は 0.0045～0.0451  $\mu\text{g/mL}$  に分布しており、サンプルを過不足なく測定ができると考えられた。日差再現性においては 0.004  $\mu\text{g/mL}$  の低濃度領域において精度が 12.5%と劣るものの、ほとんどの検体における濃度が集中する 0.008, 0.016  $\mu\text{g/mL}$  では日内再現性、日差再現性ともに測定精度、真度が 5.0%以下と良好であり、臨床的には簡便かつ信頼性のある測定法であることも確認された。さらに、MCFG 150 mg/day が投与された真菌感染症を疑う 3 症例において血漿中 MCFG 濃度を測定したところ、総 MCFG 濃度は 2.5  $\mu\text{g/mL}$  以上、遊離型 MCFG 濃度は 0.0069  $\mu\text{g/mL}$  以上であり、臨床所見などより有効と診断された。症例1-3の遊離型濃度はそれぞれ原因と推測される菌種の最少発育阻止濃度 (MIC) と同等以上であり、そのため有効性を得られたものと推測された。

【結論】ベプリジルと MCFG は全く異なる治療薬であるが、それぞれの臨床効果は血漿中濃度依存的に得られる可能性を示した。今回の研究においてベプリジルでは採血点を設定して検討し、一定の血漿中濃度で有効性は変化するものの、薬物動態は個体差が大きいため使用にあたっては TDM が有用であることを示した。また、MCFG については明確な目標濃度設定はできなかったものの、感染の原因真菌の MIC を目標として血漿中 MCFG 濃度を設定することにより有効性を得られる可能性を示すことができた。今回は症例数が少ないため薬物治療にあたり事前に投与量設定へ活用することは困難であるが、治療と並行してデータを集積することにより適正な治療法の構築が可能性であると考えられる。