フェニトイン投与設計における Wagner 法の評価^{*1}

湯川栄二, 樋口 駿, 中尾泰史, 青山敏信, 堀岡正義
九州大学医学部附属病院薬剤部^{*2}

Evaluation of Wagner's Method in Phenytoin Dosage Adjustments^{*1}

EIJI YUKAWA, SHUN HIGUCHI, YASUSHI NAKAO,
TOSHINOBU AOYAMA, and MASAYOSHI HORIOKA
Hospital Pharmacy, Kyushu University Hospital^{*2}

(Received April 20, 1987)

Wagner proposed a new and simple method to predict dosage of drugs obeying simple Michaelis-Menten elimination kinetics. The prediction performance of the Wagner's method was evaluated with respect to accuracy and precision on the basis of 148 predictions in 42 outpatients treated with phenytoin (PHT).

Mean error (ME), mean absolute error (MAE) and root mean squared error (RMSE) served as a measure of accuracy and precision. The MAE and RMSE were 36.0mg/day, 45.4mg/day, respectively. Therefore, the Wagner's method seemed to be simple and accurate in making routine PHT dosage adjustments.

Keywords—phenytoin; dosage adjustment method; pharmacokinetics; Michaelis-Menten

緒 言

フェニトイン(以下 PHT と略す)は1937年, Merritt ら¹⁾によって抗けいれん効果が見い出され, 翌年臨床的に有効であることが報告²⁾されて以来, 抗てんかん薬として臨床上広く絮用されている。

この PHT は治療有効血中濃度幅が 10~20 μ g/ml と狭く, 体内からの消失がミカエリス-メンテン型の速度論に従う複雑さのため, その優れた有効性にもかかわらず, 投与量の設定が難しい。それは, 連続投与後の PHT 血中濃度がある投与量以上になると投与量の少量増量によっても血中濃度は急速に上昇し, 中毒症状を生じる恐れがあるからである。そのために, 最近では個々の患者について血中濃度のモニタリングを行い, さらに臨床効果や副作用を考慮した上で投与量の調節が行われている。このようなことから, PHT の投与量を設定する解析法も今日までに数多く報告されている³⁻⁹⁾。

先に, 著者らは1点の投与量-血中濃度データから PHT 投与量を予測する6種類の解析法に関して臨床データに基づいて比較検討した¹⁰⁾。その結果, Wagner の方法(Wagner 法⁷⁾)が最も悪い予測性を示した。この原因は PHT 投与量の予測に用いられているパラメータ(slope; S)の妥当性にあると推察された。そこで著者らは日本人に対応したパラメータ(slope; S)を求め, PHT 投与量予測における Wagner 法の臨床的有用性を再検討したので報告する。

実 験 の 部

1. 対象患者及び採血条件

対象とした患者は九州大学医学部附属病院に通院し, 1ヵ月以上継続して PHT を単独服用している患者で, 血中 PHT 濃度は定常状態に達している。PHT の服用回数は1日2~3回で, 採血時刻は最終服薬から2~4時間後であった。血清を分取後測定時まで冷凍庫中に保存し, 酵素免疫法(EMIT, Syva-第一化学薬品株式会社)により血清中の PHT 濃度を測定した。

2. Wagner 法⁷⁾

Wagner は, Murphy ら⁹⁾のデータを血中濃度の対数

^{*1} 第52回九州山口薬学会(長崎, 1986年11月)で発表。

^{*2} 福岡市東区馬出3丁目1-1; 1-1, Maidashi 3-cho-me, Higashi-ku, Fukuoka-shi, 812 Japan

と投与量の回帰式(1)にあてはめ、個々の患者に対して intercept (I) と slope (S) を求め、それらの平均を算出している。そして、算出した $\text{slope} = 0.007772$ を固定して1点の投与量-血中濃度データ (D_1, C_1) から目的とする血中濃度 (C_2) に必要な投与量 (D_2) を求める式(2)を報告している。

$$\ln C = I + S \cdot D \dots\dots\dots(1)$$

$$D_2 = D_1 + \frac{\ln(C_2/C_1)}{0.007772} \dots\dots\dots(2)$$

3. 検討項目

A. slope (S) の算出

患者の中から3~4点の投与量-血中濃度データを有する患者10名(男性:5名,女性:5名)を選び回帰式(1)を用いて個々の患者の intercept (I) と slope (S) を求め、その平均を算出した。

B. PHT 投与量の予測精度

算出した slope (S) を用いて、当院に通院中の PHT 単独投与を受けている患者42名(男性:22名,女性:20名)に対して、定常状態における1点の測定値から個々の患者の目的とする血中濃度に必要な投与量を式(2)から予測し、真の投与量と比較した。

4. 予測の偏りや精度の指標

この研究における予測の評価は mean prediction error (ME), mean absolute prediction error (MAE) 及び root mean squared error (RMSE) で行った¹¹⁾。ME は予測の偏り, RMSE は予測のバラツキを示す。MAE は予測の正確さ, つまり真の投与量からの平均的なズレを示している。

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\text{予測値} - \text{実測値}|$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2}$$

結 果

A. slope (S) の算出

3~4点の投与量-血中濃度データを有する平均年齢 30.3 ± 16.4 歳, 平均体重 58.2 ± 7.0 kg の患者10名のデータを Table 1 に示した。これらのデータを用いて式(1)から求めた個々の患者の intercept (I) と slope

Table 1. Patient Data : Phenytoin Dosage and Serum concentration

Patient No.	Dose (mg/day)	Css (μg/ml)	Patient No.	Dose (mg/day)	Css (μg/ml)
1	120	2.8	6	200	2.8
	150	4.0		250	3.1
	180	6.6		300	7.5
2	100	5.1	7	240	1.9
	150	5.5		250	5.7
	200	16.3		280	4.6
3	100	2.4		300	17.3
	150	3.1	8	200	2.2
	200	6.1		250	12.3
4	200	2.9		300	26.8
	300	10.9	9	200	5.5
	400	15.5		300	9.0
5	150	2.2		350	17.7
	240	8.1	10	300	3.8
	300	17.6		320	6.4
				330	9.9

Table 2. Fitting of Patient Data to the Logarithmic Growth Function

Patient No.	n	Slope(S)	Intercept(I)	Correlation Coefficient
1	3	0.0142909	-0.70930	0.9953
2	3	0.0116193	0.29884	0.8936
3	3	0.0093282	-0.12751	0.9677
4	3	0.0083806	-0.44942	0.9483
5	3	0.0139118	-1.28365	0.9995
6	3	0.0098528	-1.07122	0.9092
7	4	0.0279624	-5.79018	0.8477
8	3	0.0249994	-4.05437	0.9771
9	3	0.0073825	0.16681	0.9609
10	3	0.0310801	-8.01409	0.9903
Mean		0.0158808	-2.10341	0.9490
SD ¹⁾		0.008771	2.859	—

1) Standard deviation

(S) を Table 2 に示した。その結果, slope (S) の平均は0.0158808であった。この値は Wagner の報告している0.007772の約2 倍の値を示している。

B. PHT 投与量の予測精度

算出した slope (S) を用いて2 点以上の投与量-血中濃度データを有する平均年齢32.3±15.6歳, 平均体重57.0±10.1kg の患者42名(男性; 22名, 女性; 20名)について, 1 点の測定値から個々の患者の目的とする血中濃度に必要な投与量を予測し, 真の投与量と比較し

た。その結果を Fig. 1 に示す。また, 参考に先に著者ら¹⁰⁾が報告した Bayesian feedback 法の結果と Wagner が Murphy らのデータから求めた slope=0.007772 を用いて得た結果を, それぞれ Fig. 2 と Fig. 3 に示した。その結果, 新たに求めた slope (S=0.0158808) を用いて予測を行った場合, 予測値と真の投与量との間には相関係数 $r=0.786$ を示した。この結果は Wagner の求めた slope (S=0.007772) を用いたときの相関係数 $r=0.708$ に比べて相関性は高く, しかも Bayesian feed-

Fig. 1. Phenytoin Dose Predicted by the Method of Wagner ($S=0.0158808$) is Plotted Against the Actual Phenytoin Dose Needed to Achieve a Desired Serum Concentration

Fig. 2. Phenytoin Dose Predicted by the Bayesian Feedback Method is Plotted Against the Actual Phenytoin Dose Needed to Achieve a Desired Serum Concentration

Fig. 3. Phenytoin Dose Predicted by the Method of Wagner ($S=0.007772$) is Plotted Against the Actual Phenytoin Dose Needed to Achieve a Desired Serum Concentration

易ではなく、できれば1点の投与量-血中濃度データから投与量を変更したときの血中濃度あるいは目的とする血中濃度に必要な投与量を正確に予測できることが望まれる。

今回検討した Wagner の方法は1点の投与量-血中濃度データから次の投与量を予測する方法であるが、日本人の臨床データに基づいて検討した報告はない。そこで、著者らは九州大学医学部附属病院に通院し、しかも1か月以上継続して PHT を単独で服用している患者を対象にして検討を行った。その結果、3~4 点の投与量-血中濃度データを有する患者10名から求められた slope (S) は0.0158808であり、Wagner の求めた slope ($S=0.007772$) の約2倍の値を示した。この原因としては、欧米人と日本人の PHT 体内処理における個体差が考えられる。このほかに、Murphy らのデータは PHT のナトリウム塩を服用した患者群であり、わが国では散剤及び錠剤の経口投与剤には遊離した酸形 PHT が用い

Table 3. Measures of Absolute Predictability

Methods ^{c)}	n	Correlation ^{a)} coefficient (r)	ME(95% c. i.) ^{b)} (mg/day)	MAE(95% c. i.) (mg/day)	RMSE(95% c. i.) (mg/day)
1 ^{d)}	148	0.784	-3.7(-11.1 to 3.6)	36.1(31.6 to 40.7)	45.7(40.3 to 50.5)
2 ^{d)}	148	0.708	0.0(-13.3 to 13.3)	67.1(59.4 to 74.8)	82.4(72.0 to 91.7)
3	148	0.786	0.0(-7.3 to 7.3)	36.0(31.5 to 40.5)	45.4(40.4 to 49.8)

a) Correlation coefficient between actual and predicted dose

b) 95% confidence interval of the mean

c) 1: Bayesian feedback method 2: Wagner's method ($S=0.007772$) 3: Wagner's method ($S=0.0158808$)

d) Based on data of Aoyama et al.¹⁰⁾

back 法 ($r=0.784$) と同じ相関性を示した。

Table 3 には予測の偏り、正確さ、バラツキを示す ME, MAE, RMSE と 95% 信頼区間を示した。その結果、新たに求めた slope (S) を用いて予測を行った場合、MAE=36.0mg/day, RMSE=45.4mg/day を示し、Wagner の求めた slope (S) を用いた結果 (MAE=67.1mg/day, RMSE=82.4mg/day) に比べて正確でバラツキの少ない予測を行うことができた。

考 察

PHT は治療有効血中濃度が狭く、血中濃度の個体差も大きいことから、個々の患者についての血中濃度モニタリングの必要性が指摘されている。しかし、臨床上では投与量を変えて数多くの血中濃度を測定することは容

られている。この製剤間の bioavailability の差も原因の一つに考えられる。

次に、患者42名を対象にして1点の測定値から個々の患者の目的とする血中濃度に必要な投与量を予測し、真の投与量と比較した。その結果、予測値と真の投与量との相関性は $r=0.786$ と高く、MAE 及び RMSE においてもそれぞれ 36.0mg/day, 45.4mg/day を示し、先に報告した Wagner 法の結果よりも精度がよく、しかも Bayesian feedback 法と同じ予測精度を示した。

今回の研究結果はあくまでも成人、PHT 単独投与時を対象にしたものであり、小児や他剤併用時における検討も必要であるが、パラメータとして用いる slope (S) を数多くの患者母集団から求め充実させれば、1点の測定値から PHT 投与量を予測する Wagner の方法は簡

単で使いやすい方法である。しかし、 $MAE=36\text{mg/day}$ という値は適切な投与量を決定するには、やはり慎重な取り扱いが必要であることを示している。

引用文献

- 1) T. J. Putman and H. H. Merritt : Science, **85**, 525~526 (1937).
- 2) H. H. Merritt and T. J. Putman : Arch. Neurol. Psychiat., **39**, 1003~1015 (1938).
- 3) A. Richens and A. Dunlop : Lancet, **2**, 1305~1306 (1975).
- 4) B. Rambeck, H. E. Boenigk, A. Dunlop, P. W. Mullen, J. Wadsworth and A. Richens : Ther. Drug Monit., **1**, 325~333 (1979).
- 5) E. Martin, T. N. Tozer, L. B. Sheiner and S. Riegelman : J. Pharmacokinet. Biopharm., **5**, 579~596 (1977).
- 6) N. Graves, J. Cloyd, I. Leppik, R. Sawchuk, E. van der Kleijn, E. Termond, J. Taylor and R. Prince : Drug Intell. Clin. Pharm., **16**, 473 abstract (1982).
- 7) J. G. Wagner : Ther. Drug Monit., **7**, 377~386 (1985).
- 8) S. Vozeh, K. T. Muir, L. B. Sheiner and F. Follath : J. Pharmacokinet. Biopharm., **9**, 131~146 (1981).
- 9) J. E. Murphy, J. Bruni and B. Stewart : Am. J. Hosp. Pharm., **38**, 348~354 (1981).
- 10) 青山敏信, 湯川栄二, 樋口 駿, 中尾泰史, 堀岡正義 : 薬剤学, **47**, 49~55 (1987).
- 11) L. B. Sheiner and S. L. Beal : J. Pharmacokinet. Biopharm., **9**, 503~512 (1981).