[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
20(3) 179-184 (1994)

持続性バルプロ酸錠剤使用小児患者における血中バルプロ酸濃度解析
—Population Pharmacokinetic Parameters の推定—

仲佐啓詳*†¹, 丸山 淳†^{1a}, 大森 栄†¹, 力久忠昭†^{1b}, 宮永貴美子†²,
石井光子†², 杉田克生†², 新美仁男†², 北田光一†¹
千葉大学医学部附属病院薬剤部†¹
千葉大学医学部小児科学教室†²

Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid in
Pediatric Patients Taking Long Active Tablets
—Estimation of Population Pharmacokinetic Parameters—

HIROMITSU NAKASA*†¹, JUN MARUYAMA†^{1a}, SHIGERU OHMORI†¹,
TADAAKI RIKIHISA†^{1b}, KIMIKO MIYANAGA†², MITSUKO ISHII†²,
KATSUO SUGITA†², HIROO NIIMI†² and MITSUKAZU KITADA†¹
Division of Pharmacy, Chiba University Hospital, Faculty of Medicine, Chiba University†¹
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiba University†²

(Received December 6, 1993)
(Accepted December 10, 1993)

The population pharmacokinetic parameters of valproic acid in pediatric patients taking tablets (Depakene® R) which were designed to be long acting were estimated using the standard two-stage method. On this study, the patients comprised seven pediatric outpatients of our hospital, aged 8 to 12 years old, all of whom were in the steady-state level. Blood samples were collected just before administration and six times thereafter until 30 h. The pharmacokinetic parameters were calculated by utilizing a one-compartment model with first-order absorption after a lag time by using the Phaonet-Depakene® program.

Although the estimated population pharmacokinetic parameters, apparent elimination rate constant (K_e , h^{-1}), apparent volume of distribution (V_d , l/kg) and apparent absorption lag time (Lag, h) of pediatric patients did not differ from those of adult healthy volunteers reported previously, apparent absorption rate constant (K_a , h^{-1}) was significantly smaller than that of adults. Prediction of the maximum and minimum concentration with the Bayesian method using these estimated parameters and one-point serum concentration data showed that the prediction error was less than 10%. At the steady state, the concentration of serum valproic acid decreased until 2.9h after administration. It is noteworthy important that the serum concentration level about 3 hours after administration of Depakene® R did not indicate the maximum concentration but rather the minimum concentration.

In conclusion, the estimated population pharmacokinetic parameters of valproic acid in pediatric patients taking Depakene® R were determined for the Bayesian analysis by Phaonet-Depakene®.

Keywords—population pharmacokinetic parameters, valproic acid, long-acting design, serum concentration, Bayesian method, Phaonet-Depakene®, pediatric patient

緒 言

数少ない血中濃度の採血データからも、患者の薬物体内動態の解析を可能とした方法であるベジアン法を用いた **population pharmacokinetics** の手法が、近年臨床応用されるようになってきている。これは日本人患者における標準的な薬物動態パラメータがいくつかの薬物で報告されたことともに、種々の解析プログラムが開発され、またこれらプログラムの入手が比較的容易になってきたためと思われる。その一つに、解析プログラム **Phaconet** をバルプロ酸の動態解析用に使使用性を容易にした **Phaconet-Depakene**^{®1)} が最近利用されるようになってきている。

バルプロ酸についての母集団パラメータは、すでに日本病院薬剤師会に学術小委員会が設立され調査・研究が行われ、日本人患者における母集団パラメータが全国規模で求められた²⁾。この当時は、比較的速やかに吸収される製剤のみが使用されていたが、近年、持続性バルプロ酸製剤が開発され臨床使用され始めた。これにより1日1～2回の服用で、定常状態において安定した血中濃度が得られるとされている³⁾。しかし、この持続性製剤使用後のバルプロ酸体内動態を、数少ない採血データからシミュレーションするためには、体内動態を表す最適モデルおよび患者の母集団パラメータの検討が必要である。中嶋らにより、持続性バルプロ酸製剤使用時の体内動態モデルとして吸収ラグタイムを含む1次吸収過程1-コンパートメントモデルの適合性が良好であること⁴⁾、また、武田らにより健康成人男子における体内動態パラメータが報告されている⁵⁾が、小児患者での体内動態パラメータの報告は見あたらない。そこで、繁用プログラムのひとつである、デパケンの体内動態解析プログラム **Phaconet-Depakene** を用いて、吸収ラグタイムを含む1次吸収過程1-コンパートメントモデルにあてはめ、持

続性バルプロ酸製剤デパケンR使用中の当院小児患者より得られた経時的な採血データの解析を行い、小児患者における母集団パラメータの推定を行った。そして、求めた小児患者でのパラメータと武田らの健康成人男子におけるパラメータとの予測性の比較を行ったので報告する。

対象・方法

1. 対象

対象患者7名(男4名、女3名)をTable 1に示した。千葉大学医学部附属病院小児科にて加療中のてんかん患者で肝・腎機能は正常である。年齢は8～12歳(平均 10.1 ± 1.3)、体重は25～53kg(平均 37.8 ± 11.5)である。発作抑制のためバルプロ酸(デパケンまたはデパケンR:協和発酵)を単剤で長期間服用しており、採血日の少なくとも2週間前より全例がデパケンRの1日2回の服薬になっている。さらに、採血日の2日前より朝9時、夜21時の服薬を特に遵守させた。

2. 採血

採血プロトコールをFig.1に示した。9時の採血直後に服薬させ、以後経時的に12時、15時、18時に採血を行い、翌日再来院後9時、12時、15時と服薬30時間後まで全7回採血を行った。採血は肘静脈より行い、採取した血液を3,000rpmで遠心分離し、血清は測定まで凍結保存した。なお、本研究にあたり患者もしくは保護者に本研究の趣旨と採血回数を説明し了承を得た。

3. 血中濃度測定法

測定はTDXアナライザーによるFPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) 法により行った。

4. 体内動態解析法

解析はPhaconet-Depakeneを用い、吸収ラグタイムを含む1次吸収過程1-コンパートメントモデルにあてはめ、7点の血中濃度値をPhaconet-Depakeneの非線形最小二乗法プログラム¹⁾を用い、最終服薬が14回目となるよう入力して定常状態からの消失に近似させ、シンプレックス法により各患者の分布容積(Vd)、吸収速度定数(Ka)、消失速度定数(Ke)および吸収ラグタ

^{†1,2} 千葉市中央区亥鼻1-8-1; 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, 260 Japan

a : 現信州大学医学部附属病院薬剤部

b : 現明治薬科大学病院薬剤学教室

Fig. 1. Protocol of Blood Collection

イム (Lag) を算出し, standard two-stage 法により小児における母集団パラメータを求めた. なお, 曲線あてはめ時の各パラメータの初期値には, 武田らの健康成人男子の値を用いた. ただし, Vd は体重当たりの値に換算し, 各小児患者の体重を乗じた値を用いた.

また, 求めた小児パラメータまたは武田らの成人パラメータを用い, 服薬直前の実測値または服薬後3時間の実測値1点をベジアン解析したときの, 最終服薬後12時間以内の最高血中濃度 (C_{max}) および最低血中濃度 (C_{min}) と, 実測値7点を非線形最小二乗法により曲線あてはめを行ったときの, あてはめ曲線の C_{max} および C_{min} との比較を行い, 求めた小児パラメータと武田らの成人パラメータの予測性を mean prediction error (ME, 1式), mean absolute error (MAE, 2式) および root mean squared error (RMSE, 3式) について検討した. また, 実測値7点を非線形最小二乗法により曲線あてはめを行ったときの, C_{max} および C_{min} のときの最終服薬からの経過時間 T_{max} および T_{min} について, 武田らの成人の値との比較を行った.

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

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\text{予測値} - \text{実測値}| \quad \dots\dots\dots 2 \text{ 式}$$

$$RMSE = \frac{1}{n} \sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2} \quad \dots\dots\dots 3 \text{ 式}$$

なお, Phaconet-Depakeneでのベジアン法による解析は, 患者データの重みは0に固定されており, また分散値は日本病院薬剤師会第3小委員会により求められた分散値に準じて設定された

Phaconet-Depakene でのデフォルト値を用いた.

結 果

8～12歳の7名の小児患者の体内動態パラメー

Table 1. Characteristics of Patients

Patient	Age (years)	Body weight (kg)	Sex	Dose (mg) 9:00* 21:00*
1	10	41	female	200, 400
2	12	53	male	600, 400
3	11	53	male	400, 200
4	8	25	male	200, 300
5	10	30	female	200, 200
6	11	32.4	female	400, 600
7	9	30	male	200, 200

Mean $\pm$ S.D. 10.1 $\pm$ 1.3 37.8 $\pm$ 11.5

* Administration time of Depakene [®]R

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Patients following Oral Administration of Depakene[®] R

Patient	Vd (l/kg)	Ka (hr ⁻¹)	Ke (hr ⁻¹)	Lag (hr)
1	0.207	0.114	0.0379	4.67
2	0.210	0.190	0.0463	1.78
3	0.222	0.463	0.0383	2.62
4	0.153	0.106	0.0832	2.12
5	0.135	0.141	0.0856	4.56
6	0.131	0.086	0.0855	2.13
7	0.105	0.105	0.1049	2.64
Mean	0.166	0.172	0.0688	2.93
S.D.	0.046	0.133	0.0273	1.19
Adult ^{a)} Mean	0.214 ^{b)}	0.333	0.0647	2.45
S.D.	—	0.109	0.0289	0.35

a) Reference No. 5

b) Vd 12.84(l), BW 60(kg) Vd/BW=0.214(l/kg)

Fig. 2. The Results of Analysis by Phaconet-Depakene® in Patient 2

The curve was drawn using the non-linear least squares method in the program of Phaconet-Depakene® with observed 7 points (●).

Fig. 3. The Results of Analysis by Phaconet-Depakene® in Patient 7

The curve was drawn using the non-linear least squares method in the program of Phaconet-Depakene® with observed 7 points (●).

タを Table 2 に示した。また、Patient 2 および 7 の曲線あてはめの結果を、それぞれ Fig. 2 および Fig. 3 に示した。Standard two-stage 法により求めた小児患者における母集団パラメータは、武田らの健康成人でのデパケンR単回投与試験より求めたパラメータと比較し、単位体重あたりの V_d 、 K_e および Lag には大きな差は認められなかったが、 K_a は成人に比較し有意に小さい値であった。また、曲線あてはめの結果より、服薬後しばらくは血中濃度減少が続く、Patient

7 においては服薬3時間後が明らかに服薬直前より低値を示した。

小児患者のデパケンR使用時のバルプロ酸体内動態を、武田らの成人パラメータを用いた場合と、今回求めた小児患者の母集団パラメータを用いた場合とで、服薬直前 (Table 3) または服薬3時間後 (Table 4) の血中濃度1点よりベジアン法により解析を行ったところ、定常状態の C_{max} 、 C_{min} ではいずれのパラメータを用いた場合でも予測誤差に大きな差は認められず Mean

Table 3. Predicted C_{max} and C_{min} Values from Observed Single Point Data at Just Before Administration of Steady State

Patient	C max ($\mu\text{g/ml}$)				C min ($\mu\text{g/ml}$)			
	Observed	Predicted			Observed	Predicted		
		Child	Adult			Child	Adult	
1	79.1	78.2 (-1.1)	80.7 (2.0)		76.9	73.8 (-4.0)	74.3 (-3.4)	
2	86.8	86.7 (-0.1)	92.4 (6.5)		69.9	67.3 (-3.7)	68.0 (-2.7)	
3	63.7	59.0 (-7.4)	62.7 (-1.6)		43.9	44.2 (0.7)	45.1 (2.7)	
4	67.9	69.7 (2.7)	73.7 (8.5)		62.0	61.2 (-1.3)	61.0 (-1.6)	
5	51.4	55.4 (7.8)	58.8 (14.4)		41.6	45.8 (10.1)	46.1 (10.8)	
6	118.8	112.3 (-5.5)	118.7 (-0.1)		110.2	98.9 (-10.3)	99.1 (-10.1)	
7	53.6	54.2 (1.1)	57.7 (7.6)		44.2	44.5 (0.7)	44.9 (1.6)	
Mean Error		-0.4	5.3				-1.7	-0.4
Mean Absolute Error		3.7	5.8				4.4	4.7
Root Mean Squared Error		4.7	7.4				5.9	6.0

The Phaconet-Depakene® program was used to predict C_{max} and C_{min} values by employing a one-compartment model and assuming first order absorption following a lag time. The "Observed" data represent calculated value obtained by multi-line fitting technique with non-linear least squares method. The "Predicted" values were obtained by the Bayesian method utilizing population parameters for children (Table 2) and adults (5). The values in parentheses denote percent relative error $\{[(\text{Observed} - \text{Predicted}) / \text{Predicted}] \times 100\}$. Mean error, mean absolute error and root mean squared error were calculated as described in the Objects and Methods section.

Table 4. Predicted C_{max} and C_{min} Values from Observed Single Point Data at Three Hours after Administration of Steady State

Patient	C max ($\mu\text{g/ml}$)				C min ($\mu\text{g/ml}$)			
	Observed	Predicted			Observed	Predicted		
		Child	Adult			Child	Adult	
1	79.1	77.7 (-1.8)	80.7 (2.0)		76.9	73.3 (-4.7)	74.3 (-3.4)	
2	86.8	97.2 (12.0)	95.3 (9.8)		69.9	77.8 (11.3)	70.5 (0.9)	
3	63.7	62.0 (-2.7)	61.2 (-3.9)		43.9	47.3 (7.7)	43.6 (-0.7)	
4	67.9	73.9 (8.8)	73.5 (8.2)		62.0	65.1 (5.0)	60.8 (-1.9)	
5	51.4	53.8 (4.7)	53.2 (3.5)		41.6	44.1 (6.0)	40.4 (-2.9)	
6	118.8	135.1 (13.7)	135.0 (13.6)		110.2	121.3 (10.1)	115.2 (4.5)	
7	53.6	55.2 (3.0)	55.1 (2.8)		44.2	45.7 (3.4)	42.2 (-4.5)	
Mean Error		5.4	5.2				5.5	-1.1
Mean Absolute Error		6.7	6.3				6.9	2.7
Root Mean Squared Error		8.0	7.5				7.4	3.1

Refer to the legends of Table 3

Error, Mean Absolute Error および Root Mean Squared Error はいずれも10%以下であった (Table 3, 4).

定常状態での血中濃度は服薬直前より服薬後さ

らに減少する傾向を示し (Fig. 2, 3) T_{min} は服薬後平均 2.9 時間であった。また, T_{max} は平均 6.9 時間であり武田らの健康成人の T_{max} 8.95 時間に比較し約 2 時間小さい値を示した。

考 察

武田らは成人の V_d を個体全体の値として求めているが、今回我々は小児への適用を考え単位体重あたりの V_d としてパラメータを求めた。小児患者より得られた母集団パラメータを用い、服薬直前および服薬3時間後の血中濃度それぞれ1点よりベイズ法により血中濃度推移を予測したときの C_{max} および C_{min} の予測誤差は10%以内であり、予測性は良好であった。一方、中嶋らにより、徐放性バルプロ酸製剤の健康成人単回投与後の体内動態のモデルとしてラグタイムを含む1次吸収過程1-コンパートメントモデルの適合性が報告されている⁴⁾。今回の我々の定常状態の解析においても予測性は良好であったことより、ベイズ法による持続性バルプロ酸製剤デパケンR使用時の小児患者での体内動態解析に、吸収ラグタイムのある1次吸収過程1-コンパートメントモデルが適用でき、今回求めた小児患者の母集団パラメータが利用できるものと考えられる。

堀らの解析では、バルプロ酸の代謝能は乳児期をピークとして年齢とともに見かけ上減少し、12歳を境としてほぼ一定となると報告されている²⁾。今回、我々の対象患者が8~12歳と小児科対象患者の中でも比較的年齢の高い患者群であったため、動態特性が成人に比較的近かったと考えられる。したがって、今回求めた小児パラメータ、または、武田らの成人パラメータ (V_d は平均体重で割ることにより補正したパラメータ) を用いた時の、実測値1点からの予測性がほぼ同じになったものと思われる。しかし、 K_a は成人に比較し小児で有意に小さい値であった。堀らはバルプロ酸の吸収過程については、要因によって層別化を行わなかったため、 K_a の個体間変動が大きく表れたとしており²⁾、 K_a に影響を及ぼす要因のあることを示唆している。今回の研究からも、

小児患者において何らかの要因があることが考えられた。したがって、少なくとも今回の年齢の小児患者においては小児の母集団パラメータを用いた方が良いと考える。

また、今回求めた小児患者における母集団パラメータの中で、武田らの成人パラメータと比較し Lag のばらつきが大きく、最大4.7時間というラグタイムも認められた。この間血中濃度は減少し、最低血中濃度到達時間は平均2.9時間であった。普通製剤の場合、服薬後約1~2時間で血中濃度は最高に達する⁶⁾。したがって、服薬2.9時間後は比較的高い濃度を維持していると考えられる。一方、外来通院患者の場合、服薬後3時間前後に採血される場合が現実では比較的多い。したがって、この場合、普通製剤と持続性製剤では測定値の解釈が大きく異なることを意識する必要がある。

謝辞 Phaconet-Depakene の解析モデル式について御教示いただきました大阪医科大学附属病院薬剤部福岡栄介先生に感謝いたします。

引用文献

- 1) Phaconet-Depakene 操作説明書, 福岡栄介監修, 協和発酵工業株式会社
- 2) 堀 了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 神代 昭, 斎藤 侑也, 樋口 駿, 水柿道直, 山路 昭, 力久忠昭, 谷川原祐介, 薬剤学, **49**, 148-156 (1989)
- 3) 龍原 徹, 室 秀輝, 松田吉弘, 森田俊博, 網崎孝志, 竹下研三, 臨床薬理, **19**, 749-757 (1988)
- 4) 中嶋正博, 和泉啓子, 荒木 稔, 野村順一, 多田章二, 岩本清典, 有田淳一, 病院薬学, **18**, 372-377 (1992)
- 5) 武田明夫, 稲熊順子, 清水章子, 寺尾心一, 網岡克雄, 菱田 広, 坂本康孝, てんかん研究, **6**, 196-203 (1988)
- 6) P. Loiseau, A. Brachet and P. Henry, *Epilepsia*, **16**, 609-615 (1975)