血中薬物濃度-時間曲線下面積 (*AUC*) によるシクロスポリン血中濃度
モニタリング (第3報) 経口投与後における吸収過程の影響

結城祥充,^a 唯野貢司,^a 高橋保志,^{*,a} 井関 健,^b
宮崎勝巳,^b 平野哲夫,^c
市立札幌病院薬局,^a 北海道大学医学部附属病院薬剤部,^b
市立札幌病院腎移植科^c

Cyclosporine Level in Blood as Monitored by Area-
under-the-Curve (*AUC*). III. The Influence of
Absorption Phase after Orally Dosing

Yoshimitsu YUHKI,^a Kohji TADANO,^a Yasushi TAKAHASHI,^{*,a}
Ken ISEKI,^b Katsumi MIYAZAKI,^b and Tetsuo HIRANO^c

Department of Pharmacy, Sapporo City General Hospital,^a Nishi-9-chome,
Kita-1-jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan, Department of Pharmacy, Hokkaido
University Hospital, School of Medicine, Hokkaido University,^b Nishi-5-chome,
Kita-14-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan and Department of Renal
Transplantation, Sapporo City General Hospital,^c Nishi-9-chome,
Kita-1-jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

(Received December 10, 1993)

The influence of the absorption phase (the time of maximum blood concentration; $T_{\max}$) on the pharmacokinetics of cyclosporine (CYA) in the steady state after oral administration was studied in 26 renal transplant recipients.

The patients were divided into three absorption phase groups with the $T_{\max}$ times as follows, group A ($n=26$); $0\text{ h} \leq T_{\max} < 3\text{ h}$, group B ($n=6$); $3\text{ h} \leq T_{\max} < 6\text{ h}$ and group C ($n=11$); $6\text{ h} \leq T_{\max} \leq 12\text{ h}$. CYA (dose; 1.6—15.0 mg/kg/d) was administered orally to all 26 patients (10—52 years, 33.1—74.2 kg) every 12 h. The blood specimens used in this study were collected just before administration (0 h) in the morning and at intervals of 1, 2, 3, 6, 8 and 12 h after administration. The whole blood CYA levels were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) or by fluorescence polarization immunoassay (FPIA) based on a specific monoclonal antibody.

There were no significant differences between the three groups in terms of the dosage (mg/kg/d) and area-under-the-curve (*AUC*). The trough levels (0, 12 h) correlated well to the *AUC* only in group A ($r=0.842\text{—}0.907$, $p<0.001$). The morning trough levels (0 h) were significantly higher than the night trough levels (12 h) in groups A and B ($p<0.05\text{—}0.01$). On the other hand, there was an excellent correlation between the maximal blood concentration ($C_{\max}$) and the *AUC* of CYA in all three groups, although the $C_{\max}$ of group C was significantly less than that of group A ($p<0.05$). Moreover, it was impossible to estimate the $T_{\max}$ of each individual patient prior to the collection of blood specimens because the $T_{\max}$ values after oral dosing of CYA varied greatly from patient to patient.

This suggests that the monitoring of the *AUC* values is necessary for obtaining the most suitable therapeutic drug monitoring data of CYA with the patients who absorb slowly.

Keywords—cyclosporine; renal transplantation; trough level monitoring; *AUC* monitoring; pharmacokinetics

緒 言

シクロスポリン (CYA) の体内動態に関しては、従来、測定に用いる試料 (血漿あるいは全血) 及び定量方法 (CYA に対して特異的あるいは非特異的) が統一されていなかったため、詳細な体内動態を把握することに難点を抱えていた。¹⁻³⁾ しかし、近年、試料として全血を用い特異的な方法で測定することが一般的になってきた⁴⁾ ことにより、現在はある一定の方法を用いて、より詳細な CYA 体内動態を明らかにすることに関心が高まってきている。

一般に、薬物治療有効血中濃度モニタリングの多くは、trough level によって判断されているが、CYA の場合、1 日量を等量・等間隔 2 分割経口投与しているにもかかわらず、朝と夜の trough level に著しい差が認められるなど日内変動の問題が報告されている。^{1,5-7)} この場合、どちらの血中濃度を判断の基準とすべきかは臨床上大きな問題となる。著者らはこの原因として、日中と夜間で経口投与後の吸収速度に違いのあった症例を経験しており、³⁾ CYA 血中濃度モニタリングを実施するにあたっては吸収過程の影響を把握することが極めて重要と思われる。

本研究では腎移植患者を対象として経時的採血を実施し得ていたデータを基に、最高血中濃度到達時間 ($T_{\max}$) から経口投与後の吸収過程を 3 群に分類した。その上で、それぞれの群において trough level 及び最高血中濃度 ($C_{\max}$) が薬効を評価する上で重要な血中薬物濃度-時間曲線下面積 (*AUC*) とどのように相関するか検討し、CYA 体内動態に関する興味深い知見を得たので報告する。

実 験 の 部

1. 対象 1986 年 5 月から 1991 年 11 月までに市立札幌病院腎移植科で行った腎移植 38 症例のうち、下記の採血プロトコールを実施 (期間: 1986 年 7 月—1993 年 4 月) した 26 名 (男性 20 名, 女性 6 名, 年齢: 10—52 才, 体重: 33.1—74.2 kg, 投与量: 1.6—15.0 mg/kg/d) を対象とした。なお被験者には経時的多数採血の必要性を十分説明し、口頭で承諾を得た。

2. 吸収過程による分類 $T_{\max}$ から以下の 3 群に患者を分類した。

(A) 群; $0(\text{h}) \leq T_{\max} < 3(\text{h})$

(B) 群; $3(\text{h}) \leq T_{\max} < 6(\text{h})$

(C) 群; $6(\text{h}) \leq T_{\max} \leq 12(\text{h})$

3. 投与方法及び採血時間 CYA 内服液又はカプセル剤 (サンディミュン: サンド社) を用いて 1 日量を体重当り (mg/kg/d) から求め、2 分割投与した。また、他の免疫抑制剤としてプレドニゾロン及びミゾリピン又はプレドニゾロン及びアザチオプリンを併用した。採血は、3 日間以上連続投与により定常状態とした後、朝服薬直前 (0h), 服薬後 1, 2, 3, 6, 8h, 夜服薬直前 (12h) に行った。採血時期は、臨床上安定していることを前提とした (ただし、CYA の急性毒性と考えられた時期のデータを 2 件含む)。その内訳は、移植から最初の退院 (平均約 2 ヶ月) までが 18 件及び投与量設定のための再入院時 (移植後 6 ヶ月—5 年 11 ヶ月) が 25 件の計 43

件であった。

4. CYA 血中濃度測定 CYA の測定は、前報⁹⁾と同様に全血を用い、高速液体クロマトグラフィー法 (43 件中 16 件) 又はモノクローナル抗体を使用した蛍光偏光免疫測定法 (43 件中 27 件) を用いて定量した。なお、前報⁹⁾から両測定法で得られる測定値はほぼ一致し、良好な相関性を示すことから測定値に対する補正は行わなかった。

5. AUC の計算及び薬物動態値 薬物動態値は、実測値に基づく $C_{\max}$, $T_{\max}$ 及び AUC を用いた。直線回帰は線形最小二乗法によって行った。 AUC については台形法 (trapezoidal rule) を用いて早朝服薬直前 (0h), 服薬後 1, 2, 3, 6, 8, 12h の 7 採血点から算出した。また、各数値は平均値±標準偏差で示し、統計学的検討は、Paired- t 検定又は Student- t 検定を用いた。また、有意水準は 5% 以下とした。

結 果

1. 朝と夜の Trough Level 及び $C_{\max}$ の比較

各群の例数、投与量 (mg/kg/d) 並びに各患者毎の投与量が異なるため、1 回投与量 (mg/kg) 当たりの AUC 値として比較検討した。Table I に示したように、各群における投与量及び投与量当たりの AUC はいずれも有意な差は認められなかったことより以下の検討を行った。

各群における朝と夜の trough level の違いを明らかにするため、投与量 (mg/kg) 当たりの trough level (ng/ml) を求め比較検討した (Fig. 1)。その結果、(A) 群 (朝: 59.3 ± 33.3 , 夜: 39.3 ± 20.0 , $p < 0.01$) 及び (B) 群 (朝: 52.9 ± 23.9 , 夜: 40.0 ± 20.7 , $p < 0.05$) では朝の trough level に比べ夜の trough level が有意に低い値を示し、全体数で比べた場合 (All, Fig. 1) と良く一致していた。しかし、(C) 群 (朝: 77.0 ± 58.0 , 夜: 65.1 ± 45.2) については他と比較して分散の度合いが大きく、朝と夜の値に有意な差は認められなかった。

また、投与量 (mg/kg) 当たりの $C_{\max}$ (ng/ml) は、(A) 群 (346.3 ± 183.2) と (B) 群 (212.2 ± 80.1) 及び (B) 群と (C) 群 (180.6 ± 129.5) の値に有意な差は認められなかった。しかし、(A) 群と (C) 群の間には有意な差が認められ ($p < 0.05$); 全体として $T_{\max}$ が延長するに従い、 $C_{\max}$ が低下する傾向が示唆された (Fig. 2)。

2. Trough Level 及び $C_{\max}$ と AUC の相関性

各群の 0h 値 (朝の trough level) と AUC の相関を検討し Fig. 3 に示した。全体データに対する各 AUC は Fig. 3 (All) に示したように有意な相関性が認められ ($r = 0.669$, $p < 0.001$) trough level と AUC は良く対応することが示唆された。しかし、各群で比較した場合、(A) 群は相関係数 $r = 0.842$ ($p < 0.001$) と有意な相関を示したが、(B) 群 ($r = 0.663$) 及び (C) 群 ($r = 0.197$) では有意な相関が得られず、 $T_{\max}$ が延長するに従い、相関が低下する傾向を示した。また各群の

TABLE I. Comparison of Area-under-the-Curve (AUC) of Cyclosporine (CYA) Corrected by Dose in the Absorption Phase Groups

Absorption phase	Number of samples (% of all samples)	CYA dose (mg/kg/d)	AUC /dose (mg/kg)
(A) ^{a)}	26/43 (60.4)	5.5 ± 2.9	1456.0 ± 671.2
(B) ^{b)}	6/43 (14.0)	6.3 ± 1.7	1212.5 ± 489.8
(C) ^{c)}	11/43 (25.6)	4.8 ± 1.7	1273.8 ± 789.8

a) Group (A): $0(h) \leq T_{\max} < 3(h)$. b) Group (B): $3(h) \leq T_{\max} < 6(h)$. c) Group (C): $6(h) \leq T_{\max} \leq 12(h)$. Each value represents the mean with S.D.

Fig. 1. Comparison of the Ratio of Morning Trough Levels to Dose (mg/kg) with Those of the Night Values

Each column represents the mean with S.D. Absorption phase group: (All); Data of all, (A), $0\text{ h} \leq T_{\max} < 3\text{ h}$; (B), $3\text{ h} \leq T_{\max} < 6\text{ h}$; (C), $6\text{ h} \leq T_{\max} \leq 12\text{ h}$.

a) Significantly different from the night values, $p < 0.01$. b) $p < 0.05$. N.S.; not significant.

■, morning; ▨, night.

Fig. 2. Difference in the Ratio of $C_{\max}$ to Dose (mg/kg) between the Patient Group Divided with the Absorption Phase

Each column represents the mean with S.D. Absorption phase groups are the same as those in Fig. 1.

a) Significantly different, $p < 0.05$. N.S.; not significant.

Fig. 3. Scatter-grams of Trough Levels (0h) and Area-under-the-Curve (AUC) after Oral Administration of Cyclosporine

Absorption phase group: (All), $y = 12.7x + 1390.1$, $r = 0.669$, $p < 0.001$ ($n = 43$); (A), $y = 16.3x + 1146.6$, $r = 0.842$, $p < 0.001$ ($n = 26$); (B), $r = 0.663$, not significant ($n = 6$); (C), $r = 0.197$, not significant ($n = 11$).

Fig. 4. Scatter-grams of Trough Levels (12h) and Area-under-the-Curve (AUC) after Oral Administration of Cyclosporine

Absorption phase group: (All), $y=10.3x+2108.8$, $r=0.509$, $p<0.001$ ($n=43$); (A), $y=24.3x+1093.8$, $r=0.907$, $p<0.001$ ($n=26$); (B), $r=0.511$, not significant ($n=6$); (C), $r=0.327$, not significant ($n=11$).

Fig. 5. Scatter-grams of Peak Levels ($C_{\max}$) and Area-under-the-Curve (AUC) after Oral Administration of Cyclosporine

Absorption phase group: (All), $y=2.9x+1315.4$, $r=0.817$, $p<0.001$ ($n=43$); (A), $y=3.0x+1047.4$, $r=0.804$, $p<0.001$ ($n=26$); (B), $y=4.2x+916.9$, $r=0.894$, $p<0.05$ ($n=6$); (C), $y=6.2x+365.9$, $r=0.894$, $p<0.001$ ($n=11$).

12 h 値 (夜の trough level) と AUC は, (A) 群において相関係数 $r=0.907$ ($p<0.001$) と最も良好な相関関係を示したが, (B) 群 ($r=0.511$) 及び (C) 群 ($r=0.327$) は 0 h の場合と同様に T_{max} が延長するに従い相関が低下する傾向を示し, 有意な相関は得られなかった (Fig. 4). これらの結果から CYA 経口投与後の吸収過程が速やかであるほど trough level は AUC (吸収量) を良好に反映することが示唆された.

一方, C_{max} と AUC はいずれの群においても有意な相関 (A) 群 ($r=0.804$, $p<0.001$), (B) 群 ($r=0.894$, $p<0.05$) 及び (C) 群 ($r=0.894$, $p<0.001$) を示した (Fig. 5). これらのことより, C_{max} は trough level とは異なり, T_{max} の違いに左右されることなく CYA 経口投与後の AUC を良く反映することが示唆された.

3. 同一患者における T_{max} の再現性

患者によって測定日が異なる複数の AUC をモニタリングしていることから, それぞれの各群への属性, すなわち T_{max} の再現性について検討を加えた. その結果を Table II に示したが, 同一患者においても半数が T_{max} の値が前後に移動し, 再現性が不良であった. 特に, 患者 VII 及び XI は (A) 群から (C) 群へと大きな変動を示し, CYA の経口投与後における吸収過程は個体内においても大きな挙動のあることが示唆された.

考 察

CYA 経口投与後の吸収過程がその後の臨床経過と密接な関連があることは Phillips ら¹¹⁾ によって報告されており, 今回著者らは吸収の過程を T_{max} の違いによって 3 群に分類し, CYA 血中濃度モニタリング値との関連性を種々検討した. 個々の患者より得られた朝と夜の trough level を比較検討した結果, 先に著者ら^{1,10)} が報告したように, (A) 群及び (B) 群において, 朝の trough level が夜に比べて有意に高いことが認められ, 特に (A) 群ではその差が大きいことが示された. 多田ら⁶⁾ は生体部分肝移植患者において著者らと同様に, 朝の trough level が夜に比較し高い値を示す傾向を報告している. さらに多田ら⁶⁾ は夜の trough level が朝に比較して変動が少ないとしているが, 今回の検討結果からは朝と夜の trough level の変動に有意な差は認められなかった. この違いに関しては, CYA の主要代謝臓器である肝臓を移植した場合と腎臓移植の場合との違いとしても注目されるが, 現段階では症例数が少ないため詳細な考察は行っていない.

一方, trough level (0, 12 h) と AUC との関係は, 吸収過程が最も速やかである (A) 群が他群と比較して良好な相関性を示し, 特に 12 h 値と AUC の相関性は $r=0.907$ ($p<0.001$) と最も良好な関係を示した (Fig. 3, 4). しかし, 0 h 値及び 12 h 値ともに (B) 群から (C) 群へと吸収過程が遅延するに従い, AUC との相関性は低下し, 有意な相関は得られなかった. これらのことより, 経口投与後の吸収過程が速やか (T_{max} が 3 時間未満) である場合には trough level のみで

TABLE II. Reproducibility of the Absorption Phase in Cyclosporine Blood Profiles of Patients

Patient No.	Number of absorption phases		
	(A) ^{a)}	(B) ^{b)}	(C) ^{c)}
I	1	1	0
II	0	1	1
III	2	1	0
IV	2	0	0
V	2	0	0
VI	2	0	0
VII	3	0	2
VIII	0	1	2
IX	2	0	0
X	0	0	2
XI	1	0	1
XII	2	0	0

a) Group (A): $0(h) \leq T_{max} < 3(h)$. b) Group (B): $3(h) \leq T_{max} < 6(h)$. c) Group (C): $6(h) \leq T_{max} \leq 12(h)$.

十分モニタリングが可能であることが認められた。しかし、 $T_{\max}$ が3時間以降、特に6時間以降になる患者の場合には AUC と trough level 間に有意な相関が認められないこと、及び trough level の分散が大きくなることから trough level モニタリングのみでは薬効評価を誤る可能性が強く示唆された。

次に、 $C_{\max}$ と AUC との相関性は trough level の場合とは異なり、3群ともに有意な相関性 ($r=0.804-0.894$) を示した (Fig. 5)。しかし CYA 経口投与における $T_{\max}$ の再現性は移植後の経過日数には関係なく、患者によって不規則であり、^{12,13)} 今回の結果もそれと良く一致したものであった。(Table II)。特に、患者 VII は (A) 群から (C) 群へと極端な変化を示し、trough level 値のみでの投与量設定を行う上で、非常に困難を極めた。⁸⁾ これらのことから、CYA 経口投与後に $T_{\max}$ を推測し採血することは事実上不可能と思われる。高原¹⁴⁾ は CYA による毒性と血中薬物濃度との関連性を検討し、 $C_{\max}$ の大きさと毒性発現が対応することを指摘している。しかし、今回の検討結果では $T_{\max}$ が遅くなるにつれて $C_{\max}$ も大きく変動することが認められたため (Fig. 2)、 $C_{\max}$ は AUC を良好に反映するものの、 $C_{\max}$ が直接薬理効果や毒性発現に反映するか否かについては検討の余地がある。

以上のことから、CYA 血中濃度モニタリングを行う上で経口投与後の吸収過程を考慮することは、極めて重要と思われる。特に、患者 VII 及び XI のように CYA 体内動態が不安定な患者に対し、trough level 値のみで至適投与量の設定を行うことは難しく、この症例の場合には AUC によるモニタリングが必要であると考えられる。 AUC モニタリングは少数採血で十分予測可能^{9,15,16)} なだけでなく、trough level に比較して数値の再現性^{17,18)} 及び腎機能の指標となる臨床検査値とも相応する¹⁸⁾ ため、 $T_{\max}$ の安定しない患者に対して極めて有効な薬物治療管理を導くものと考ええる。

引用文献

- 1) 結城祥充, 唯野貢司, 高橋保志, 富所謙吉, 宮崎勝巳, 丹田勝敏, 平野哲夫, 臨床薬理, **21**, 457 (1990).
- 2) 結城祥充, 唯野貢司, 高橋保志, 富所謙吉, 平野哲夫, 病院薬学, **17**, 388 (1991).
- 3) 多田昭博, 坪内慎二, 全田 浩, 石曾根新八, 北原修一郎, 幕内雅敏, 病院薬学, **18**, 132 (1992).
- 4) M. H. Pitty, 今日の移植, **5** (suppl. 1), 9 (1992).
- 5) 多田昭博, 坪内慎二, 全田 浩, 松波英寿, 池上俊彦, 橋倉泰彦, 北原修一郎, 寺田克, 石曾根新八, 川崎誠治, 幕内雅敏, 薬誌, **113**, 84 (1993).
- 6) 多田昭博, 坪内慎二, 全田 浩, 松波英寿, 池上俊彦, 橋倉泰彦, 石曾根新八, 川崎誠治, 幕内雅敏, TDM 研究, **10**, 36 (1993).
- 7) S. Ohlman, A. Lindholm, H. Hägglund, J. Säwe, B. D. Kahan, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 265 (1993).
- 8) 平野哲夫, 丹田勝敏, 結城祥充, 唯野貢司, *Trends & Topics in Transplantation*, **1**, 14 (1990).
- 9) 結城祥充, 唯野貢司, 高橋保志, 富所謙吉, 井関 健, 宮崎勝巳, 金川匡一, 平野哲夫, 臨床薬理, **23**, 657 (1992).
- 10) 結城祥充, 唯野貢司, 高橋保志, 井関 健, 宮崎勝巳, 金川匡一, 平野哲夫, 臨床薬理, **24**, 413 (1993).

- 11) T. M. Phillips, S. A. Karmi, S. C. Frantz, H. F. Henriques, *Transplant. Proc.*, **20**, 457 (1988).
- 12) 大西憲明, 岩川精吾, 奥村勝彦, 太田國隆, 北川康作, 八若博司, 吉川徳茂, 中村 肇, 宮崎治郎, 安野博彦, 松本 修, 守殿貞夫, *TDM 研究*, **9**, 25 (1992).
- 13) 大西憲明, 岩川精吾, 太田國隆, 北川康作, 八若博司, 吉川徳茂, 中村 肇, 宮崎治郎, 安野博彦, 松本 修, 守殿貞夫, 奥村勝彦, *TDM 研究*, **9**, 86 (1992).
- 14) 高原史郎, 今日の移植, **5** (suppl. 1), 59 (1992).
- 15) A. Johnston, I. Sketris, J. T. Marsden, C. G. Galustian, T. Fashola, D. Taube, J. Pepper, D. W. Holt, *Transplant. Proc.*, **22**, 1345 (1990).
- 16) J. Grevel, B. D. Kahan, *Clin. Chem.*, **37**, 1905 (1991).
- 17) 小角幸人, 高原史郎, 亀岡 博, 石橋道男, 奥山明彦, 第8回シクロスポリン血中濃度測定研究会講演要旨集, 名古屋, 1993, p. 4.
- 18) 結城祥充, 後藤仁和, 唯野貢司, 高橋保志, 井関 健 宮崎勝巳, 金川匡一, 平野哲夫, *臨床薬理*, **24**, 563 (1993).