

腎移植におけるシクロスポリンの  $AUC_{0-4}$  推定法の評価

青山隆彦,<sup>a</sup> 松本宜明,<sup>\*,a</sup> 清水万紀子,<sup>a</sup> 福岡正道,<sup>a</sup>  
木村利美,<sup>b</sup> 国分秀也,<sup>b</sup> 吉田一成,<sup>c</sup> 矢後和夫<sup>b</sup>

Evaluation of  $AUC_{0-4}$  Predictive Methods for Cyclosporine in Kidney Transplant Patients

Takahiko AOYAMA,<sup>a</sup> Yoshiaki MATSUMOTO,<sup>\*,a</sup> Makiko SHIMIZU,<sup>a</sup> Masamichi FUKUOKA,<sup>a</sup>  
Toshimi KIMURA,<sup>b</sup> Hideya KOKUBUN,<sup>b</sup> Kazunari YOSHIDA,<sup>c</sup> and Kazuo YAGO<sup>b</sup>  
Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Showa Pharmaceutical University,<sup>a</sup> 3-3165  
Higashitamagawagakuen, Machida 194-8543, Japan, Department of Pharmacy, Kitasato  
University Hospital,<sup>b</sup> 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228-8555, Japan, and Department  
of Urology, Kitasato University,<sup>c</sup> 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228-8555, Japan

(Received October 5, 2004; Accepted February 7, 2005)

Cyclosporine (CyA) is the most commonly used immunosuppressive agent in patients who undergo kidney transplantation. Dosage adjustment of CyA is usually based on trough levels. Recently, trough levels have been replacing the area under the concentration-time curve during the first 4 h after CyA administration ( $AUC_{0-4}$ ). The aim of this study was to compare the predictive values obtained using three different methods of  $AUC_{0-4}$  monitoring.  $AUC_{0-4}$  was calculated from 0 to 4 h in early and stable renal transplant patients using the trapezoidal rule. The predicted  $AUC_{0-4}$  was calculated using three different methods: the multiple regression equation reported by Uchida *et al.*; Bayesian estimation for modified population pharmacokinetic parameters reported by Yoshida *et al.*; and modified population pharmacokinetic parameters reported by Cremers *et al.* The predicted  $AUC_{0-4}$  was assessed on the basis of predictive bias, precision, and correlation coefficient. The predicted  $AUC_{0-4}$  values obtained using three methods through measurement of three blood samples showed small differences in predictive bias, precision, and correlation coefficient. In the prediction of  $AUC_{0-4}$  measurement of one blood sample from stable renal transplant patients, the performance of the regression equation reported by Uchida depended on sampling time. On the other hand, the performance of Bayesian estimation with modified pharmacokinetic parameters reported by Yoshida through measurement of one blood sample, which is not dependent on sampling time, showed a small difference in the correlation coefficient. The prediction of  $AUC_{0-4}$  using a regression equation required accurate sampling time. In this study, the prediction of  $AUC_{0-4}$  using Bayesian estimation did not require accurate sampling time in the  $AUC_{0-4}$  monitoring of CyA. Thus Bayesian estimation is assumed to be clinically useful in the dosage adjustment of CyA.

**Key words**—cyclosporine; area under the concentration-time curve; Bayesian estimation; regression analysis

## 緒 言

シクロスポリン (CyA) はタクロリムス、プレドニゾロンとともに、腎移植における免疫抑制剤として繁用されている薬剤である。従来、CyAの投与量決定の指標には投与直前の薬物血中濃度を用いていたが、近年、腎移植において投与後0–4時間のAUC ( $AUC_{0-4}$ ) を適切な値にコントロールするこ

とで急性拒絶反応やCyAによる腎障害の発現を減少させると報告され、<sup>1)</sup> トラフ値に替わる投与量決定の指標として  $AUC_{0-4}$  が利用されている。<sup>2,3)</sup>  $AUC_{0-4}$  の算出を内服後0–4時間の5ポイントによる台形法を用いて行う場合、5ポイントの採血は患者にとって精神的、肉体的に多大な負担であり、経済的な面からもより少ない採血ポイントによる  $AUC_{0-4}$  の推定法が必要と考えられる。打田らは1–3ポイントの採血より  $AUC_{0-4}$  を推定する方法として、腎移植患者において、CyAマイクロエマルジョン製剤服用時の  $AUC_{0-4}$  推定式 ( $AUC_{0-4}U$ ) を報告しているが、採血ポイントが1ポイントの場

<sup>a</sup>昭和薬科大学薬物動態学, <sup>b</sup>北里大学病院薬剤部, <sup>c</sup>北里大学泌尿器科学

\*現, 日本大学薬学部

e-mail: matsuy@pha.nihon-u.ac.jp

合、临床上、用量設定を行うには正確性が十分ではなく、少なくとも2ポイントの採血が投与設計には必要と報告している。<sup>4)</sup> Bayesian法は少ない採血ポイントから患者背景を考慮し、薬物動態パラメータを推定する方法として知られている。AUC<sub>0-4</sub>推定において血中濃度のみからの重回帰推定を行うAUC<sub>0-4</sub>Uの式に比べ、患者背景を考慮するBayesian法によるAUC<sub>0-4</sub>推定が優れていることが考えられるが、それぞれの推定法を比較した報告はない。CyAの薬物動態モデルは吸収遅延を考慮したモデル<sup>5,6)</sup>や、術後経過時間を考慮したモデル<sup>7)</sup>が報告されているが、これらのモデルは非常に複雑であり、臨床における使用は困難と考えられる。一方、コンパートメントモデルにおけるBayesian法による薬物動態パラメータの推定は、バンコマイシン、アルベカシンなどの薬剤において既に臨床で用いられているためCyAについても臨床応用可能と考えられる。本研究では、報告された2つの経口2-コンパートメントモデルの母集団パラメータ<sup>8,9)</sup>を基にBayesian法により推定したAUC<sub>0-4</sub>及びAUC<sub>0-4</sub>Uと実測AUC<sub>0-4</sub>との比較を目的として、相関、推定値の偏り、推定値と実測値との誤差を算出し検討した。

### 対象及び方法

#### 1. 対象 腎移植後5週以内を早期、1年以上

を安定期として、北里大学病院並びに多施設共同試験のプロトコールによって腎移植が行われた患者、21例（移植後早期3例9回測定、安定期18例35回測定）を対象とした。早期、安定期腎移植患者の血中濃度時間曲線をFig. 1に、患者背景をTable 1に示す。本研究の対象患者中、安定期18例は、Yoshidaらの報告<sup>8)</sup>における対象患者に含まれる。

2. 服用法 安定期18症例についてはCyAマイクロエマルジョン製剤を1日2回、朝夕食後に投与した。早期3症例についてはCyAマイクロエマルジョン製剤を1日2回、朝夕食前に投与した。投与量は、内服直前の血中濃度(C<sub>0</sub>)又はAUCを参考に、臨床症状に合わせ適宜増減した。採血は朝投与後に行った。

3. 実測AUC<sub>0-4</sub>(Full AUC<sub>0-4</sub>)の算出方法 C<sub>0</sub>, 内服後1(C<sub>1</sub>), 2(C<sub>2</sub>), 3(C<sub>3</sub>), 4(C<sub>4</sub>)時間の5ポイントの血中濃度を用いて台形法により算出した。

4. Sparse Sample AUC<sub>0-4</sub>の算出方法 AUC<sub>0-4</sub>Uの算出: Table 2に示す血中濃度の組み合わせによって13通り算出した。AUC<sub>0-4</sub>Yの算出: Yoshidaらの母集団パラメータ<sup>8)</sup>(Table 3)に準じ、さらにラグタイム0.7 hr, ラグタイムの個体間変動をCV=120%とした。このパラメータを用いてBayesian法により患者毎、血中濃度の組み合わせ毎の薬物動態パラメータを算出した。算出した薬物動態パラ

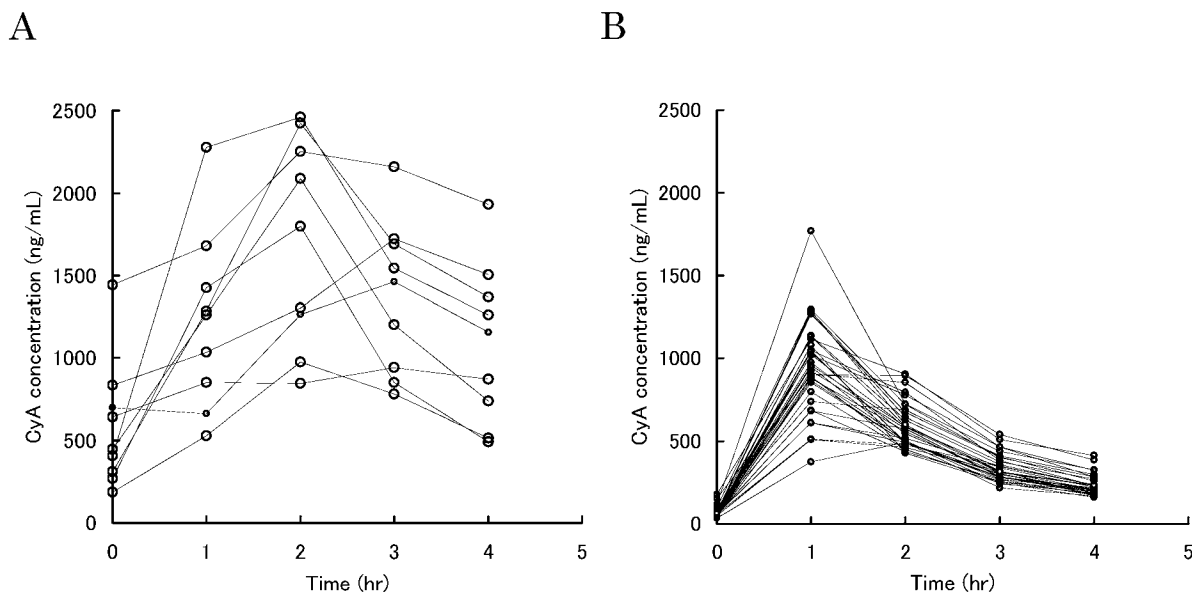


Fig. 1. CyA Concentration-Time Curves in Early (A) and Stable (B) Renal Transplant Patients

Table 1. Patient Characteristics

	Early kidney transplant patients	Stable kidney transplant patients
Age	48.0±13.0	31.9±7.1
Weight (kg)	58.0±5.9	56.5±8.2
Dose (mg)	247.8±76.6	90.7±22.4
Dose (mg/kg)	4.3±1.4	1.6±0.3
Mean±S.D.		

Table 2.  $AUC_{0-4}$  Equations Obtained by Combinations of CyA Concentrations at Different Time-Points<sup>4)</sup>

Variables	Equations
C0, C1, C2	$AUC_{0-4}=3.0\times C0+0.84\times C1+1.6\times C2+27.8$
C0, C1, C3	$AUC_{0-4}=1.12\times C0+1.27\times C1+2.06\times C3+142.3$
C1, C2, C3	$AUC_{0-4}=1.04\times C1+1.01\times C2+1.42\times C3-16.4$
C1, C3	$AUC_{0-4}=1.31\times C1+2.31\times C3+127.9$
C1, C2	$AUC_{0-4}=0.84\times C1+2.18\times C2-17.5$
C2, C3	$AUC_{0-4}=1.82\times C2+0.94\times C3+422.4$
C0, C1	$AUC_{0-4}=7.52\times C0+1.21\times C1+492.2$
C0, C2	$AUC_{0-4}=3.03\times C0+1.96\times C2+405.8$
C0, C3	$AUC_{0-4}=3.20\times C0+1.94\times C3+966.4$
C0	$AUC_{0-4}=9.153\times C0+1261.1$
C1	$AUC_{0-4}=1.933\times C1+1139.5$
C2	$AUC_{0-4}=2.539\times C2+361.4$
C3	$AUC_{0-4}=2.693\times C3+999.5$

C0, C1, C2, C3, CyA concentration in whole blood at 0, 1, 2 and 3 hr, respectively, following oral administration.

メータを用いて各患者の血中濃度曲線を予測し、グラフ曲線より1時間刻みの血中濃度を読み取り台形法で算出した。Bayesian法による薬物動態パラメータの算出は、母集団薬物動態プログラムNON-MEMを用いて行った。 $AUC_{0-4}C$ の算出：Cremersらの母集団パラメータ<sup>9)</sup>(Table 4)を用いて、 $AUC_{0-4}Y$ と同様に算出した。ただし、Cremersらの母集団パラメータ値には個体内変動の記載がなかったため、 $AUC_{0-4}C$ 算出時の個体内変動は、Yoshidaらの報告と同様に16 ng/mlと設定した。Bayesian法による推定に用いる血中濃度の組み合わせは $AUC_{0-4}U$ の算出と同様の組み合わせを使用した。

5. 血中濃度測定 蛍光偏光免疫測定法(TD<sub>X</sub><sup>TM</sup>アボットジャパン株式会社)を用いた。

6. 評価項目 Full  $AUC_{0-4}$ とsparse sample  $AUC_{0-4}$ の相関係数を算出した。偏りの指標はmean prediction error (MPE)=(sparse sample

Table 3. Population Pharmacokinetic Parameters of CyA Reported by Yoshida<sup>8)</sup>

Population mean	Inter-individual variability (CV%)
CL/F (l/hr) = 13.4 + 0.272 * BW (kg)	26.9
Q (l/hr) = 24.5	26.4
Vc/F (l) = 60.8	98.9
Vp/F (l) = 447.0	266.8
Ka (/hr) = 3.59	141.4
	Intra-individual variability (ng/ml)
	16.0

Table 4. Population Pharmacokinetic Parameters of CyA Reported by Cremers<sup>9)</sup>

Population mean	Inter-individual variability (CV%)
F = 0.5	Fixed
Vc (l) = 0.491 * BW (kg)	13.5
Ke (/hr) = 0.559	4.5
K12 (/hr) = 0.567	21.5
K21 (/hr) = 0.149	14.9
Ka (/hr) = 0.741	27.3
Tlag (hr) = 0.576	48.5

$AUC_{0-4} - \text{Full } AUC_{0-4}) / \text{Full } AUC_{0-4} \times 100$ を用いた。誤差の指標はmean absolute prediction error (MAPE) = | sparse sample  $AUC_{0-4} - \text{Full } AUC_{0-4} | / \text{Full } AUC_{0-4} \times 100$ を用いた。

## 結 果

1. 腎移植後早期3症例における推定 腎移植後早期3症例において、それぞれの方法で推定したsparse sample  $AUC_{0-4}$ とFull  $AUC_{0-4}$ における相関係数、MPE, MAPEをTable 5に示す。3ポイント採血における推定は、 $AUC_{0-4}U$ ,  $AUC_{0-4}C$ は相関係数が高く、MPE, MAPEは小さい値を示した。 $AUC_{0-4}Y$ は他のsparse sample  $AUC_{0-4}$ に比べ相関が低い傾向を示した。2ポイント採血における推定の場合、C1+C3より推定した $AUC_{0-4}U$ ,  $AUC_{0-4}C$ は3ポイント採血による推定とほぼ同等の相関係数を示した。C1+C3より推定した $AUC_{0-4}Y$ はMAPEは大きい値を示したが、3ポイント採血とほぼ同等の相関係数を示した。1ポイント採血による推定はすべての推定法においてMAPEは大きい値を示した。C0を含む血中濃度の組み合わせを用

Table 5. Correlation Coefficients, Bias and Precision of  $AUC_{0-4}$  Calculated by Blood Sampling Time-Points, Compared with Full  $AUC_{0-4}$  in Early Kidney Transplant Patients

	Correlation coefficient			MPE (%)			MAPE (%)		
	$AUC_{0-4} U$	$AUC_{0-4} Y$	$AUC_{0-4} C$	$AUC_{0-4} U$	$AUC_{0-4} Y$	$AUC_{0-4} C$	$AUC_{0-4} U$	$AUC_{0-4} Y$	$AUC_{0-4} C$
C0, 1, 2	0.961	0.906	0.928	7.6	2.9	7.6	9.1	11.3	12.1
C0, 1, 3	0.951	0.886	0.917	1.2	3.6	5.2	9.0	10.7	9.7
C1, 2, 3	0.990	0.935	0.965	-4.0	5.2	1.2	4.2	6.7	4.4
C1, 3	0.985	0.923	0.990	-4.1	-8.4	-4.6	5.5	20.9	5.3
C1, 2	0.886	0.786	0.883	-8.2	-4.6	-1.5	14.1	16.4	14.6
C2, 3	0.951	0.817	0.926	-4.9	-0.3	4.0	9.2	15.5	9.3
C0, 1	0.658	0.762	0.931	24.4	0.7	-9.0	35.4	21.7	11.5
C0, 2	0.944	0.843	0.971	8.4	5.7	5.2	10.9	15.5	8.3
C0, 3	0.702	0.582	0.765	9.7	33.5	9.1	25.6	45.0	20.9
C0	0.510	0.704	0.627	31.2	16.3	10.3	49.1	27.1	30.6
C1	0.834	0.837	0.890	-30.1	-11.4	-11.0	30.1	17.1	13.7
C2	0.866	0.673	0.891	-7.7	-3.6	-2.2	15.0	22.8	13.8
C3	0.854	0.731	0.797	-5.6	7.5	-2.5	15.4	23.0	15.2

(n=3)

いた推定は、C0 を含まない組み合わせと比較すると相関係数が低下する傾向を示した。3ポイント採血による推定では、すべての推定法において、C0 を含む血中濃度の組み合わせによる推定はC0 を含まないC1+C2+C3を用いた推定と比較すると相関係数が低く、MAPEは大きい値を示した。2ポイント採血を用いた推定では、Bayesian法によって算出した $AUC_{0-4}Y$ 、 $AUC_{0-4}C$ は、C0+C3を用いて推定した場合、他の血中濃度の組み合わせに比べ相関係数は低く、MAPEは大きい値を示した。 $AUC_{0-4}U$ はC0+C1を用いて推定した場合、他の血中濃度の組み合わせに比べ相関係数が低く、MAPEは大きい値を示した。1ポイント採血による推定では、すべての推定法においてC0による推定はMAPEが大きく、誤差が大きい結果を示した。

**2. 腎移植後安定期 18 症例における推定** 腎移植後安定期 18 症例において、それぞれの方法で推定した sparse sample  $AUC_{0-4}$  と、Full  $AUC_{0-4}$  との相関係数、MPE、MAPEを Table 6 に示す。3ポイント採血による推定は、 $AUC_{0-4}U$ 、 $AUC_{0-4}Y$ の相関係数が高く、MPE、MAPEは小さい値を示した。 $AUC_{0-4}C$ は、C1+C2+C3を用いた場合のみ、他の sparse sample  $AUC_{0-4}$  と同等の結果を示した。2ポイント採血による推定では、 $AUC_{0-4}Y$ は、いずれの血中濃度の組み合わせにおいてもMPE  $\pm 10\%$  以下、MAPE 10%程度を示した。

$AUC_{0-4}C$ はC1+C2、C0+C2を用いた推定の相関係数が高かった。1ポイント採血による推定は、 $AUC_{0-4}Y$ は、採血ポイントによらずほぼ一定した相関係数を示した。Figure 2に、C1より各方法で推定した sparse sample  $AUC_{0-4}$  と Full  $AUC_{0-4}$  の関係を示す。1ポイント採血による推定では、C1を用いた場合、 $AUC_{0-4}U$ 、 $AUC_{0-4}C$ はMPEが正に偏り、MAPEは大きく、 $AUC_{0-4}$ を過大評価する結果を示した。

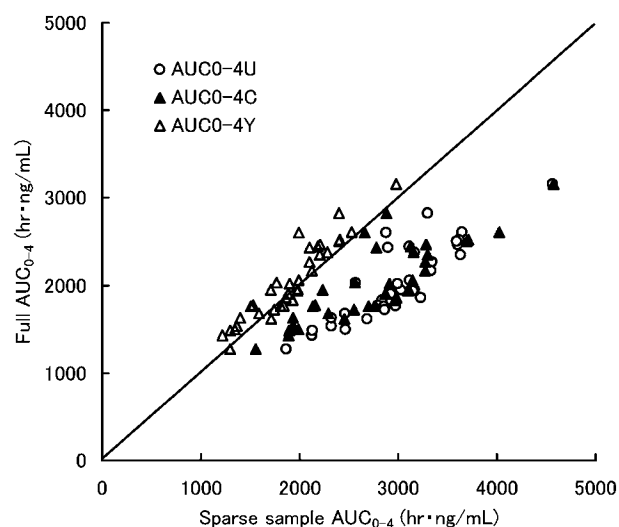
## 考 察

腎移植後早期 3 症例における推定では、3ポイント採血による推定は、 $AUC_{0-4}U$ 、 $AUC_{0-4}C$ は相関係数が高く、MAPEは10%程度と、临床上使用することができる可能性を示した。2ポイント採血においてもC1+C3による推定は3ポイント採血と同等の相関を示し、腎移植後早期において、採血数を減らすことにより患者の負担を軽減できると考えられる。同一の採血ポイント数の場合、C0を含む血中濃度の組み合わせにより推定した $AUC_{0-4}$ は、C0を含まない組み合わせにより推定した $AUC_{0-4}$ に比べ、いずれも相関係数は低く、MAPEは大きい傾向を示した。 $AUC_{0-4}$ の算出において、台形法を用いた場合、C0、C1、C2、C3、C4の5ポイントの血中濃度より4個の台形の面積を計算する。C0を用いて計算する台形は1個であるのに対し、C1、

Table 6. Correlation Coefficients, Bias and Precision of  $AUC_{0-4}$  Calculated by Blood Sampling Time-Points, Compared with Full  $AUC_{0-4}$  in Stable Kidney Transplant Patients

	Correlation coefficient			MPE (%)			MAPE (%)		
	$AUC_{0-4} U$	$AUC_{0-4} Y$	$AUC_{0-4} C$	$AUC_{0-4} U$	$AUC_{0-4} Y$	$AUC_{0-4} C$	$AUC_{0-4} U$	$AUC_{0-4} Y$	$AUC_{0-4} C$
C0, 1, 2	0.989	0.990	0.949	-3.0	2.7	8.0	3.2	6.4	10.8
C0, 1, 3	0.989	0.997	0.918	4.4	-2.4	13.9	3.2	4.0	14.1
C1, 2, 3	0.998	0.987	0.961	1.0	1.6	-0.1	1.3	2.6	8.3
C1, 3	0.982	0.992	0.918	6.1	-0.1	13.9	4.1	3.3	14.1
C1, 2	0.990	0.977	0.949	2.2	2.4	8.0	4.3	7.3	10.8
C2, 3	0.777	0.848	0.894	-9.0	1.4	-3.6	13.6	12.3	11.9
C0, 1	0.982	0.971	0.836	5.4	-7.4	37.7	5.5	6.8	32.5
C0, 2	0.788	0.915	0.922	-11.8	1.3	-10.3	13.6	10.4	11.2
C0, 3	0.795	0.972	0.780	-7.6	-6.7	-18.0	17.3	9.1	20.6
C0	0.768	0.963	0.729	-6.0	-7.8	-17.2	16.2	11.0	21.1
C1	0.878	0.922	0.836	48.3	-6.2	37.7	35.6	8.5	32.5
C2	0.764	0.908	0.922	-6.8	0.8	-10.3	11.2	10.5	11.2
C3	0.783	0.924	0.779	-3.5	-5.6	-18.0	16.7	10.7	20.6

(n=18)

Fig. 2. Relationship between  $AUC_{0-4}$  Calculated by C1 and  $AUC_{0-4}$  by Full Samples in Stable Renal Transplant Patients (n=18)

C2, C3 を用いて計算する台形はそれぞれ 2 個あることから、台形法を用いて  $AUC_{0-4}$  を計算すると、C0 に比べ C1, C2, C3 の寄与が大きいと考えられる。このことから、C1, C2, C3 の採血ポイントが増えることにより、Full  $AUC_{0-4}$  との相関が高まると考えられる。C0 を含む血中濃度の組み合わせによる sparse sample  $AUC_{0-4}$  と Full  $AUC_{0-4}$  との相関の低下は回帰式を用いた推定<sup>4)</sup>においても認められる。これらのことから、腎移植後早期における  $AUC_{0-4}$  の推定には、C0 を除く血中濃度の組み合

わせが有用と考えられる。

腎移植後安定期 18 症例における推定では、C0+C1+C3 より推定した  $AUC_{0-4}C$  を除き、3 ポイント採血による推定は相関が高く、MPE は -3.0—8.0%、MAPE は 1.3—10.8% と、临床上使用可能であると考えられる。1 ポイント採血による推定では、 $AUC_{0-4}Y$  は採血ポイントによらず一定の精度を示した。C1 を用いて推定した  $AUC_{0-4}C$ ,  $AUC_{0-4}U$  は、 $AUC_{0-4}$  を過大評価する結果を示した。Figure 3 に、Yoshida ら、Cremers らに準じた母集団パラメータ<sup>8,9)</sup>を基に、体重 60 kg の患者が 1 回 100 mg、12 時間毎に服用し、定常状態に達した場合のシミュレーションによる血中濃度—時間曲線を示す。Cremers らに準じたパラメータ<sup>9)</sup>を用いた場合では  $T_{max}$  が 1.7 時間であるのに対し、Yoshida らに準じたパラメータ<sup>8)</sup>を用いた場合では  $T_{max}$  が 1.3 時間となった。Figure 4 に、Yoshida ら、Cremers らに準じたパラメータ<sup>8,9)</sup>を用いて C1 より Bayes 推定した血中濃度—時間曲線を示す。Figure 1 に示すように、本研究で対象とした安定期腎移植患者は C1 がピークとなる患者が多い。1 ポイント採血による Bayes 推定は母集団パラメータの影響を大きく受けるため、Cremers らに準じたパラメータ<sup>9)</sup>を用いて、C1 より Bayes 推定した場合、母集団パラメータの影響を受け  $T_{max}$  を 1.7 時間付近と推定し  $AUC_{0-4}$  を過大評価したと考えられる。Yoshida らに準じた

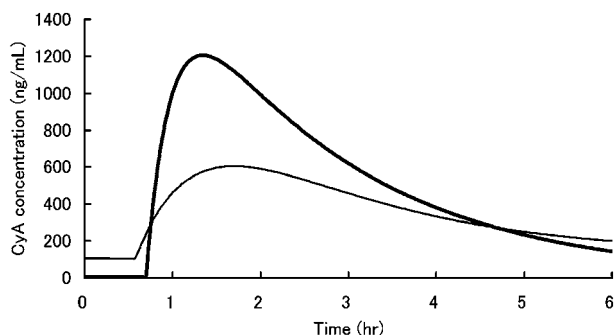


Fig. 3. Simulated CyA Concentration-Time Curves Using Modified Pharmacokinetic Parameter Reported by Yoshida (Broad Line) and Cremers (Thin Line)

Body weight: 60 kg. Dose: 100 mg twice a day.

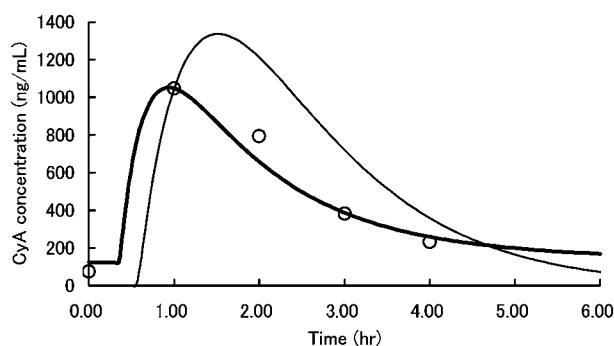


Fig. 4. Simulated CyA Concentration-Time Curves after Fitting Modified Population Parameters Reported by Yoshida (Broad Line) and Cremers (Thin Line) to C1 in a Typical Stable Patient

Open circles are observed concentrations. Body weight: 55 kg. Dose: 100 mg twice a day.

パラメータ<sup>8)</sup>を用いた Bayes 推定では  $T_{max}$  を 1.3 時間付近と推定し、実測値に近い推定が行われたと考えられる。

腎移植後早期における推定と安定期における推定を比較した場合、 $AUC_{0-4}Y$  における安定期の推定は、早期の推定に比べ相関が高い傾向を示した。一方、 $AUC_{0-4}C$  における早期の推定は、安定期の推定に比べ相関が高い傾向を示した。これは、Yoshida らに準じたパラメータは腎移植後半年以上経過した患者より算出<sup>8)</sup>され、Cremers らに準じたパラメータは腎移植後 3 ヶ月以内の患者が半数と 3 ヶ月以上の患者が半数より算出<sup>9)</sup>されているためと考えられる。CyA の体内動態は移植術後経過日数により変化することが報告されている。<sup>7,10)</sup> 本研究の対象においても早期 3 症例のピーク値は C2 又は C3 であるのに対し、安定期 18 症例のピーク値は、全

35 回の測定において 34 回が C1 と、 $T_{max}$  が小さくなる傾向が認められた。1 ポイント採血より CyA の  $AUC_{0-4}$  を Bayesian 法による推定を用いて算出する場合、術後経過日数を考慮して母集団パラメータを選択する必要があると考えられる。また、C1 + C3 により Bayesian 法による推定を用いて算出した  $AUC_{0-4}$  は、早期、安定期ともに高い相関係数を示した。CyA マイクロエマルジョン製剤服用時の  $T_{max}$  は 1 又は 2 時間を示す患者が 93.6% と報告され、<sup>4)</sup> Yoshida ら、Cremers らに準じたパラメータを用いたシミュレーションにおいても  $T_{max}$  はそれぞれ 1.3 時間、1.7 時間であった。 $T_{max}$  の前後の採血ポイントを用いて薬物動態パラメータを Bayes 推定することにより、ピーク値をより正確に推定し、Full  $AUC_{0-4}$  との相関が高まると考えられる。

Yoshida ら、Cremers らの報告の対象患者には、腎移植患者が含まれ、母集団パラメータの変動要因である体重はそれぞれ  $56.1 \pm 11.2$  kg、 $70 \pm 15$  kg である。本研究の対象患者も腎移植患者であり、変動要因である体重は Yoshida ら、Cremers らの報告の対象患者背景と重なるため、本研究対象患者の CyA マイクロエマルジョン製剤の体内動態を推定するために Yoshida ら、Cremers らが報告した母集団パラメータを用いることは妥当と考えられる。しかし、本研究の対象患者は Yoshida らの報告における対象患者に含まれているため、 $AUC_{0-4}Y$  については推定誤差を過小評価した可能性が考えられる。

以上のことから、腎移植における CyA の  $AUC_{0-4}$  モニタリングにおいて、適切な母集団パラメータを用いた Bayesian 法による推定は、回帰式による  $AUC_{0-4}$  の推定と同等、若しくは、より正確に推定を行うことが可能と考えられる。

## REFERENCES

- 1) Mahalati K., Belitsky P., Sketris I., West K., Romauld P., *Transplantation*, **68**, 55-62 (1999).
- 2) Asanuma H., Shishido S., Mori Y., Satoh H., Nakai H., Honda M., Hasegawa A., *Nippon Syouni Jinhuzenn Gakkai Zasshi*, **22**, 9-12 (2002).
- 3) Hanahusa T., Takahara S., Yazawa H., Tanaka T., Okuyama A., *Kon-nichino Isyoku*, **14**, 764-766 (2001).

- 4) Uchida K., Tominaga Y., Haba T., Katayama A., Satoh T., Watanabe I., Inagaki H., Kimata T., Yoshida A., Takeda A., Fukuda M., Toda S., Uemura H., Gotoh Y., Morozumi K., Takagi H., *Kon-nichino Isyoku*, **14**, 187–192 (2001).
- 5) Debord J., Risco E., Harel M., Meur Y., Buchler M., Lachatre G., Chantal G., Pierre M., *Clin. Pharmacokinet.*, **40**, 375–382 (2001).
- 6) Rousseau A., Leger F., Le Meur Y., Saint-Marcoux F., Paintaud G., Buchler M., Marquet P., *Ther. Drug Monit.*, **26**, 23–30 (2004).
- 7) Grevel J., Post B. K., Kahan B. D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **53**, 651–660 (1993).
- 8) Yoshida K., Kimura T., Hamada Y., Saito T., Endo T., Baba S., Shimada S., *Transplant. Proc.*, **33**, 3146–3147 (2001).
- 9) Cremers S. C., Scholten E. M., Schoemaker R. C., Lentjes E. G. W. M., Vermeij P., Paul L. C., Hartigh J., Fijter J. W., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**, 1201–1208 (2003).
- 10) Monchaud C., Rousseau A., Leger F., David O. J., Debord J., Dantoine T., Marquet P., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 813–820 (2003).