

28T-pm11S

人工膝関節置換術施行患者における抗凝固薬フォンダパリヌクスの母集団薬物動態解析

○高島 勇基¹, 花田 和彦¹, 岩 圭亮¹, 松尾 拓磨¹, 高橋 晴美¹, 柴田 壮一², 松原 肇², 厚田 幸一郎³, 月村 泰規⁴ (¹明治薬大, ²北里研究所病院・薬, ³北里大病院・薬, ⁴北里研究所病院・人工関節センター)

【目的】 整形外科手術後の静脈血栓塞栓症の予防のために抗凝固薬の投与が行われている。実臨床では低投与量で投与しているにもかかわらず、出血等の有害事象が問題となっている。そこで本研究では日本人患者に対し承認されている抗凝固薬の個々の患者に対する適切な投与方法を確立することを目的に、フォンダパリヌクス(FPX)の体内動態の個体差を発現する要因の解明を試みた。

【方法】 人工膝関節置換術(TKA)施行予定患者のうち、本試験の参加について文書による同意が得られた患者を対象とした。TKA術後24時間にFPXを1.5mg/day皮下投与した。採血は投与前および投与後1、2、4、8、12、24、72時間に行い、血漿中FPX濃度はテストチームヘパリンS®を用いて測定した。さらに投与前後のアンチトロンビンIII濃度を測定して、FPX濃度を補正した。母集団薬物動態の解析には、プログラムNONMEM(ver.7.2.0)を用いた。薬物動態モデルは1次吸収過程を含む2-コンパートメントモデルを採用した。個体間変動は指数誤差モデル、個体内変動は混合誤差モデルで解析した。変動要因として、年齢、性別、体重、肝・腎機能検査値、総タンパク、フィブリノーゲン、D-dimerなどを用いた。

【結果・考察】 解析に用いた患者数は30例、総血漿中FPX濃度は236ポイントであった。Baseモデルの全身クリアランス(CLtot)と中枢コンパートメントの分布容積(V1)の母集団平均はそれぞれ0.31(L/h)と4.9(L)、個体間変動は40%と30%であった。変動要因の解析では、CLtotにeGFR、V1に体重が有意な要因として検出された。FPXは腎排泄型の薬物であり、分子量が大きいため分布は細胞外に限定されることから、今回検出された要因は妥当であると考えられる。