

21J-pm02S

日本人小児患者のアトモキセチン血中濃度を予測する簡便な体内動態モデルの開発

○野津 祐貴¹, 清水 万紀子¹, 太田 実樹¹, 佐々木 達郎¹, 中野 彩音¹, 佃 宗紀²,
吉田 さやか³, 山崎 浩史¹ (¹昭和薬大, ²つくだクリニック, ³奈良県総合医療セ)

【目的】チトクロム P450 2D6 により代謝されるアトモキセチンは、酵素遺伝子多型に基づき血中濃度上昇に伴う副作用発現のおそれがある。しかし、日本人小児患者の本薬血中濃度を予測する手法は不十分である。本研究では、成年データに基づく 1-コンパートメント、簡易またはフル生理学的薬物動態 (PBPK) モデルによる本薬予測濃度と小児実測値を比較し、各モデルの有用性評価を目的とした。

【方法】アトモキセチン服薬小児患者 29 名 (6-15 歳) の基質と水酸化体血中濃度を実測した。コンパートメントモデルには既報の吸収と消失速度および分布容積を用い、幼児および学童用に後者 1/4 および 1/2 に調節した。本薬成人血中濃度時間推移を再現する酵素機能正常 (EM) および低下 (IM) 用に加え、体格を幼児、学童および青年用とした簡易 PBPK モデルを開発した。フル PBPK モデルによる出力は、市販 Simcyp パラメータを利用し、当該年齢および酵素機能別とした。

【結果および考察】コンパートメント、簡易およびフル PBPK モデルによる予測値は、それぞれ 18、17 および 22 名の実測値を 3 倍以内の精度にて再現した。コンパートメントと簡易 PBPK モデル用パラメータ値を幼児および学童用に変更すると、いずれも 6 名の実測値を再現した。簡易 PBPK モデルは代謝物を含めた総曝露量の濃度推移予測も可能であった。本コンパートメントおよび簡易 PBPK モデルは、小児の体格 (3 段階) および酵素機能 (2 段階) のパラメータ値変更により、フル PBPK モデルに匹敵する予測性を示した。以上、親化合物予測にはコンパートメントモデルを、代謝物を含む予測には簡易 PBPK モデルを採択し、主要パラメータのオプションによりフル PBPK モデルに匹敵する本薬血中濃度予測性を示した。本知見は現場での本薬体内動態予測の簡便手法であると推察された。