

モンテカルロ・シミュレーションを用いた処方設計について

—モンテカルロ・シミュレーションを用いたバレニクリン酒石酸塩の腎機能
および体重に応じた投与量の検討—

林 雅彦, 八重 徹司, 三輪 高市, 大井 一弥

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

研究報告

モンテカルロ・シミュレーションを用いた処方設計について

— モンテカルロ・シミュレーションを用いたバレニクリン酒石酸塩の腎機能
および体重に応じた投与量の検討 —

林 雅彦, 八重 徹司, 三輪 高市, 大井 一弥

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： バレニクリン, 腎クリアランス, 体重, モンテカルロ・シミュレーション,
薬物血中濃度-時間曲線下面積, 有効性・安全性

要 旨

モンテカルロ・シミュレーションとは、ある確率分野の無作為抽出標本を入力変数とし、この入力変数を用いて特定の数式モデルから導き出される出力変数の分布を推定する手法である。この手法により、特定集団の特徴を有する疑似症例をコンピュータ上に何例でも発生させることができる。このため、薬物動態学と薬力学の理論を組み合わせ、コンピュータ上で仮定の臨床試験を行うことができる。

本報では、我々が日本腎臓病薬物療学会誌で報告したバレニクリン酒石酸塩（バレニクリン）に関するモンテカルロ・シミュレーションの解析結果について紹介する。

禁煙補助薬であるバレニクリンは、常用量では投与量と血中濃度が比例する腎排泄型薬物である。血中濃度の上昇に伴い、効果が高まる一方で、副作用（嘔気・嘔吐）の発現率も高まることが報告されている。このため、重度の腎機能障害者の耐用量は、健常成人の半分とされている。また、体重低下に伴い副作用の発現率が増加したことも報告されている。以上の背景より、低体重かつ生理的な腎機能低下のある高齢者では、バレニクリンの血中濃度が高くなり、副作用の発現率が高くなることが予想される。そこで、モンテカルロ・シミュレーションを用いて低体重喫煙者における腎機能障害の影響を検証した結果、有効性を確保しながら、副作用を回避するためには、中等度腎機能障害時から健常成人の半分量に減量する必要があることが分かった。

1. はじめに

モンテカルロ・シミュレーションとは、ある確率分野の無作為抽出標本をインプット変数とし、このインプット変数を用いて特定の数式モデルから導き出されるアウトプット変数の分布を推定する手法であり、ビジネス分野のリスク分析などに活用されている。医薬適正使用の面では、Kutiらによる抗菌薬の投与設計において、その有用性が報告されている¹⁾。

一般的には、医薬品の有用性は臨床試験で確認されている。しかしながら、市販後にその薬物が使用される状況をすべて網羅できているわけではない。臨床的に注意すべき患者集団を挙げると、合併症を有する病態、肝機能障害、腎機能障害、年齢、性別、栄養状態、薬剤感受性、薬物相互作用、飲酒や喫煙の影響など、様々な患者集団に注意を払うことになる。市販後臨床試験では、このような患者集団を対象に試験が組まれることはあるが、すべての組み合わせの臨床試験を実施することは極めて困難である。さらには、市販後臨床試験において用法・用量の限界点を探るなどの研究デザインは、倫理的な面からも実施すべきでないことは明白である。一方、モンテカルロ・シミュレーションを活用すれば、例えば、特定集団の特徴を有する疑似症例をコンピュータ上に10,000例発生させることができる。このため、薬物動態学/薬力学(Pharmacokinetics-Pharmacodynamics: PK-PD)理論と組み合わせることで、仮定の臨床試験から近似解を容易に得ることが可能となる。

モンテカルロ・シミュレーションを行うためには、対象とする患者集団の平均的な薬物速度論的パラメータと個体間変動、薬効や副作用の指標となるマーカー、そしてPK-PDパラメータの情報が必要となる。本報では、我々が日本腎臓病薬物療法学会誌で報告した²⁾バレニクリン酒石酸塩(バレニクリン)に関するモンテカルロ・シミュレーションについて紹介する。

バレニクリンは脳内 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性アセチルコリン受容体の部分作動/遮断³⁾という相反するユニークな薬理作用を有している。これは、バレニクリンが脳内 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性アセチルコリン受容体に結合することで、タバ

コに由来するニコチンの作用を遮断し喫煙による満足感を抑制する。これと同時に、部分作動により少量のドーパミンを放出させ、あたかも喫煙しているかのように作用し、その結果として禁煙にともなう離脱症状やタバコに対する切望感も軽減する³⁾。これらの効果に基づき、本剤は、米国医療研究品質局(Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ)の定める禁煙ガイドラインにおけるニコチン依存症治療の第1選択薬の1つとされている。

バレニクリンは、1日あたり0.1~3.0 mgの投与量の範囲内では投与量と血中濃度が比例する関係にあり⁴⁾、また、用量を増やすことで効果が高まることが報告されている⁵⁾。本邦におけるバレニクリンの用法・用量としては、通常、成人にはバレニクリンとして第1~3日目は1回0.5 mgを1日1回食後に経口投与、第4~7日目は1回0.5 mgを1日2回朝夕食後に経口投与、第8日目以降は1回1.0 mgを1日2回朝夕食後に経口投与と定められている。

バレニクリンを1回1.0 mg、1日2回投与した際の主な副作用として、嘔気・嘔吐24.4%、頭痛10.3%、便秘7.7%、上腹部痛7.7%等がある。このなかで嘔気・嘔吐は、投与量との関連性が認められており⁴⁻⁶⁾、このため、健常成人の喫煙者における耐用量は1日2.0 mgとされている^{4,6)}。

バレニクリンは薬物代謝酵素による代謝をほとんど受けずに未変化体として尿中に排泄される。未変化体の尿中への排泄率は80%である⁷⁾。この様に、バレニクリンは主に腎臓から排泄される薬物である。添付文書上、重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス(C_{Cr})推定値:30 mL/min未満)の1日最大投与量は2.0 mgではなく1.0 mgへ半減されている。

喫煙者にバレニクリン1回0.5 mgを1日2回投与した場合、体内に取り込まれた薬の量を示す指標は、標準的な体重の喫煙者に比べて低体重(55 kg以下)の喫煙者において約1.3倍となり、副作用(嘔気・嘔吐)の発現率も増加したことが報告されている⁸⁾。また、体重55 kg以下の場合、常用量の半分量が望ましいとの報告もある⁹⁾。

以上の背景より、低体重でなおかつ生理的な腎機能低下のある高齢者では、特にバレニクリンの血中濃度が高

くなり、嘔気・嘔吐の発現率が高くなることが予想される。しかしながら、本邦におけるバレニクリンの添付文書では、腎機能正常患者と重度の腎機能障害（CLcr 30 mL/min 未満）患者の2つの用法・用量設定のみであり、体重と中等度の腎機能障害を考慮した用法・用量の設定がなされていないのが現状である。

バレニクリンは体重を組込んだ母集団パラメータが報告⁸⁾されている。さらに、Giusti-Hayton法を用いた理論上の血中濃度の時間経過を表した曲線（薬物血中濃度－時間曲線）と、横軸（時間軸）によって囲まれた部分の面積（薬物血中濃度－時間曲線下面積）上昇比と実測値とが比較的一致する腎排泄型の薬剤である¹⁰⁾。そこで、母集団パラメータから患者の薬物動態を推測する際に発生する確率分布を用いて乱数を発生させ、血中濃度や治療効果を予測するモンテカルロ・シミュレーション法^{1,11)}を用い、低体重かつ中等度の腎機能障害患者における処方設計について検討することとした。

2. 方 法

解析には、Faesselら⁸⁾が報告した喫煙者におけるバレニクリンの薬物動態パラメータ（1-コンパートメントモデル）を用いた（式1）。バレニクリン経口投与時の見かけの全身クリアランス（CL/F）母集団平均値は10.4 L/h（95%の信頼区間9.2－11.5）、体重に基づくCL/Fの補正パラメータである θ の母集団平均値は0.717（95%の信頼区間0.29－1.06）とした。モンテカルロ・シミュレーションは、バレニクリンのCL/F（L/h）と θ の確率分布に対数正規分布を仮定し、10,000例分の薬物血中濃度－時間曲線下面積（ng・h/mL）分布を予測した（式2）。

式1

$$CL/F = 10.4 \times \left(\frac{\text{体重 (kg)}}{70} \right)^\theta$$

θ ：体重に基づくCL/Fの補正パラメータ

式2

$$AUC_{PO} (\text{ng} \cdot \text{h/mL}) = \frac{\text{バレニクリン1日投与量 (mg)}}{CL/F (\text{L/h})} \times 1000$$

AUC_{PO} ：腎機能正常患者にバレニクリン経口投与した

際の薬物血中濃度－時間曲線下面積

バレニクリンの腎排泄は主として糸球体濾過によるものであるため、腎機能低下患者にバレニクリンを経口投与した際の予測薬物血中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{PO RF}$ ）の計算には山田ら¹⁰⁾の報告を用いた（式3）。

式3

$$AUC_{PO RF} (\text{ng} \cdot \text{h/mL}) = AUC_{PO} \times \frac{1}{1 - fe \left(1 - \frac{CLcr RF}{CLcr Normal} \right)}$$

$AUC_{PO RF}$ ：腎機能低下患者にバレニクリン経口投与した際の薬物血中濃度－時間曲線下面積

ここで、CLcr RFとCLcr Normalはそれぞれ腎機能障害患者と腎機能正常患者のCLcrを表し、CLcr Normalは100 mL/minとした。また、薬物の尿中未変化体排泄率をfeと表し、0.8とした⁷⁾。

今回のシミュレーションでは、バレニクリンは1回1.0 mg、0.75 mg および0.5 mgのそれぞれ1日2回経口投与とした。Faesselら⁸⁾の論文より低体重として55 kgを仮定した。体重55 kgにおける腎機能（CLcr：100、60 および40 mL/min）およびバレニクリン1日投与量（2.0 mg、1.5 mg および1.0 mg）別に薬物血中濃度－時間曲線下面積の分布を予測し、有効薬物血中濃度－時間曲線下面積を200 ng・h/mL以上⁶⁾、副作用（嘔気・嘔吐）の発現を考慮しなければならない目安を300 ng・h/mL以上^{4~6)}とし、200、300 ng・h/mLを超える確率を、モンテカルロ・シミュレーションを用いてそれぞれ算出した。

モンテカルロ・シミュレーションはCrystal Ball[®] 7.2 Professional Edition 日本語版（構造計画研究所）を用いた。

3. 結 果

体重55 kgにおける腎機能およびバレニクリン1日投与量別の薬物血中濃度－時間曲線下面積が200、300 ng・h/mLを超えるシミュレーション確率の結果を表1に示した。

Table 1 Prediction of the Area Under the plasma concentration-time Curve (AUC) of varenicline in accordance with the kidney function and body weight using Monte Carlo simulation (body weight 55 kg)

body weight 55 kg		
CLcr (mL/min)	AUC > 200 ng · h/mL (%)	AUC > 300 ng · h/mL (%)
Varenicline: 2.0 mg/day		
100	89.7	3.7
60	99.9	84.2
40	100	100
Varenicline: 1.5 mg/day		
100	10.8	0.6
60	99.8	8.6
40	99.9	78.4
Varenicline: 1.0 mg/day		
100	0.0	0.0
60	1.2	0.4
40	78.4	2.9

バレニクリンを 2.0 mg/日投与した場合、CLcr 100 mL/min では薬物血中濃度-時間曲線下面積が 200 ng · h/mL を超える確率は 89.7%、そして 300 ng · h/mL を超える確率は 3.7% であった。

CLcr 60 mL/min では、300 ng · h/mL を超える確率は 84.2% となった。これに対し、バレニクリンの投与量を 1.5 mg/日に減量した場合には、300 ng · h/mL を超える確率は 8.6% となった。

CLcr 40 mL/min では、バレニクリンの投与量を 1.0 mg/日に減量した場合、200 ng · h/mL を超える確率は 78.4%、そして 300 ng · h/mL を超える確率は 2.9% となった。

4. 考 察

バレニクリンは、臨床上の維持量である 2.0 mg/日への増量後に意識レベルの低下、意識消失等の意識障害を起した症例や、その結果として自動車事故に至った症例があり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」として注意喚起 (http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_02.pdf) されている。維持量における重篤な副作用を可能な限り回避するための方策を検討することは、医薬品適正使用に大きく貢献できるものと考えらる。

今回のシミュレーション研究では、有効性を確保しながら、嘔気・嘔吐を回避するためには、体重 55kg の患

者では、CLcr 60 mL/min から 1.5 mg への減量を考慮することが必要となるケースがあり、40 mL/min から 1.0 mg に減量することが必要となる結果となった。日本人の成人女性の平均体重は約 50 kg と 55 kg を下回ることから、生理的に腎機能が低下している高齢の女性に投与する際は一層注意が必要である。

バレニクリン添付文書には、重度の腎機能障害患者 (CLcr が 30mL/min 未満) における投与量減量の目安のみ記載されているが、この減量基準では中等度の腎機能障害患者に対応できないケースがある。一方で、本研究はシミュレーションであることから、結果の評価についてはその限界を十分に考慮すべきであり、患者の状態を確認することなく投与量を減量すべきではない。体重 55kg 以下で腎機能が低下している症例にバレニクリンを処方する場合には、嘔気・嘔吐などの副作用の発現に注意する必要性を示唆している。

利益相反

申告すべきものなし。

文 献

- 1) Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, et al: Use of Monte Carlo simulation to design an optimized

- pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 43, 1116-1123, 2003.
- 2) 林雅彦, 八重徹司, 柴田和彦, 他: モンテカルロ・シミュレーションを用いたバレニクリン酒石酸塩の腎機能および体重に応じた投与量の検討. *日本腎臓病薬物療法学会誌* 4, 3-8, 2015.
- 3) Foulds J: The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract* 60, 571-576, 2006.
- 4) Faessel HM, Smith BJ, Gibbs MA, et al: Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 46, 991-998, 2006.
- 5) Kikkawa H, Maruyama N, Fujimoto Y, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy Japanese adult smokers. *J Clin Pharmacol* 51, 527-537, 2011.
- 6) Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, et al: Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* 46, 1439-1448, 2006.
- 7) Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al.: Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos* 34, 121-130, 2006.
- 8) Faessel H, Ravva P, Williams K: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 31, 177-189, 2009.
- 9) Faessel HM, Obach RS, Rollema H, et al: A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet* 49, 799-816, 2010.
- 10) 山田麻衣子, 大野能之, 樋坂章博, 他: 腎機能低下患者における薬物暴露量変化と腎排泄寄与率の関係の網羅的解析. *医療薬学* 39, 660-667, 2013.
- 11) Zelenitsky SA, Ariano RE, McCrae ML, et al: Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 55, 527-533, 2012.

**Prediction of the dose of varenicline tartrate in accordance
with the kidney function and body weight
using Monte Carlo simulation**

Masahiko HAYASHI, Tetushi YAE, Takaichi MIWA, Kazuya OOI

Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science

略 歴

林 雅彦 (博士 [薬学]) 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 准教授

学 歴：

昭和63年 岐阜薬科大学製造薬学科卒業
平成23年 岐阜薬科大学 博士(薬学)学位取得

職 歴：

昭和63年 市立伊勢総合病院 薬局
平成15年 市立伊勢総合病院 薬局 係長
23年 鈴鹿医療科学大学 東洋医学研究所 助教
24年 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 准教授

学会活動：

日本医薬品安全性学会評議員

主な研究分野：

- (1) 地域医療
- (2) 高齢者薬物療法の適正化
- (3) 薬物動態

その他の社会的活動：

無菌製剤処理マニュアル等検討会議委員会 (三重県薬剤師会) 委員
学術研修委員会 (三重県病院薬剤師会) 委員
感染制御部会 (三重県病院薬剤師会) 委員