

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

平成27年11月9日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団  
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 薬学研究科

職 名・学 年 准教授

氏 名 矢 野 育 子

助成の種類	平成27年度 ・ 研究者交流支援 ・ 国際研究集会発表助成／一般		
研究集会名	第14回国際TDM会議 (14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology)		
発表題目	薬物治療モニタリングデータを用いた小児及び成人てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態モデリング (Population pharmacokinetic modeling of levetiracetam in pediatric and adult epileptic patients using therapeutic drug monitoring data)		
開催場所	オランダ・ロッテルダム・Congress venue De Doelen		
渡航期間	平成27年10月11日 ～ 平成 27年10月17日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )		
会計報告	交付を受けた助成金額	350,000 円	
	使用した助成金額	350,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	旅費:	299,634 円
		学会参加費:	90,342 円
		上記に充当	
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 助成金を頂くことができ助かりました。大変感謝しております。		

## 成果の概要

京都大学大学院薬学研究科  
准教授 矢野育子

今回、報告者は本助成を受けて、平成 27 年 10 月 11 日～15 日にかけてオランダ・ロッテルダムで開催された第 14 回国際 TDM 会議（14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology）に参加し、口頭発表を行うとともに、薬物治療モニタリング及びファーマコメト릭スに関する最新の知見を得た。以下に、本会議参加の概要について紹介する。

### 【本研究集会の概要】

国際 TDM 会議は、国際 TDM 学会（International Association of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, IATDMCT）が隔年開催する会議で、全世界から個別化治療を目指した薬物治療モニタリングと臨床毒性学に関わる研究者が集い、今年の参加者は 800 名を越えていた。今年の会議テーマは、開催地オランダらしく「ALL TIME HIGH BELOW SEA LEVEL」で、6 つの教育講演と 35 のシンポジウム、50 の口頭及びポスターセッション、25 のラウンドテーブルで、最新の知見が高いレベルで議論された。また、Pre Congress と Post Congress が企画されており、報告者は Post Congress 「Pharmacometrics Symposium: translating PK/PD into meaningful recommendations for the clinician」に参加し、個別化治療のための新しい手法である生理学的薬物動態モデル、薬物投与設計システム、paper spray LC-MS/MS 等に関する知見を得ることができた。さらに、本会議における国内外の研究者との情報交換は、今後の研究展開や薬物治療・医薬品開発へのファーマコメト릭スの応用を考える上で大いに参考にすることができるものであった。次回の会議は 2017 年 9 月 24～27 日に、京都国際会議場で開催されることが決定している。そのため、例年より多めの日本からの参加があり、日本の研究レベルが高いことを紹介するとともに、京都への参加勧誘に貢献していたことが印象的であった。

### 【発表・討論の概要】

報告者は「薬物治療モニタリングデータを用いた小児及び成人てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態モデリング」の演題で、抗てんかん薬に関する口頭セッションで発表した。

レベチラセタムは、第二世代に分類される新規抗てんかん薬の一つで、部分てんかんに対して単剤あるいは他の薬剤との併用投与で汎用されている。腎排泄型の薬物であるため、腎機能に応じた投与量調節が添付文書においても記載されている。一方、

従来の抗てんかん薬で必須とされる薬物血中濃度モニタリングは、血中濃度と薬理作用との関係が明確ではないことから一般には行われておらず、実臨床における薬物動態について不明の点が多い。そこで本研究では、日常診療で得られた小児及び成人てんかん患者における血中濃度データを用いて、レベチラセタムの母集団薬物動態解析を行った。

2012年4月～2013年3月の間に京都大学医学部附属病院でレベチラセタム血中濃度測定が行われた外来及び入院てんかん患者225名を対象とした。患者年齢は1～89歳、推定糸球体濾過速度(eGFR)は14.8～190 mL/min/1.73m<sup>2</sup>で、約半数の患者で単剤投与が行われていた。対象患者から得られた583点の血中濃度データを用いて、非線形混合効果モデルプログラムNONMEMを用いた薬物動態解析を行った。その結果、レベチラセタム血中濃度は1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルで近似することができ、経口クリアランスは体重とeGFRのべき乗に比例し、また投与量の増加に伴い経口クリアランスは有意に減少するという非線形性を示すことが明らかとなった。さらに、得られた母集団薬物動態パラメータを用いたシミュレーションによって、腎機能や投与量がレベチラセタム薬物動態に与える影響を評価した結果、本パラメータが日本人の小児及び成人てんかん患者のレベチラセタムの個別化投与設計上、有用な情報となることが示唆された。

本研究で得られた薬物動態モデルは、従来のノモグラムに比べて、より実臨床にあった優れたものである、良い発表であった等の評価を会場から頂いた。これら意見を反映させながら論文にまとめたいと考えている。

最後になりましたが、今回の発表に際しまして多大なご支援を頂きました京都大学教育振興財団に深く感謝いたします。貴財団の今後益々のご発展を祈念いたします。