

臨床薬物速度論（3）第一相単回投与試験での薬物動態解析

医薬品の添付文書には必ず薬物動態に関する項目があり、臨床第一相試験で得られた単回投与、反復投与試験の結果などが記載されている。これらのうち単回投与試験データの解析過程を整理した。

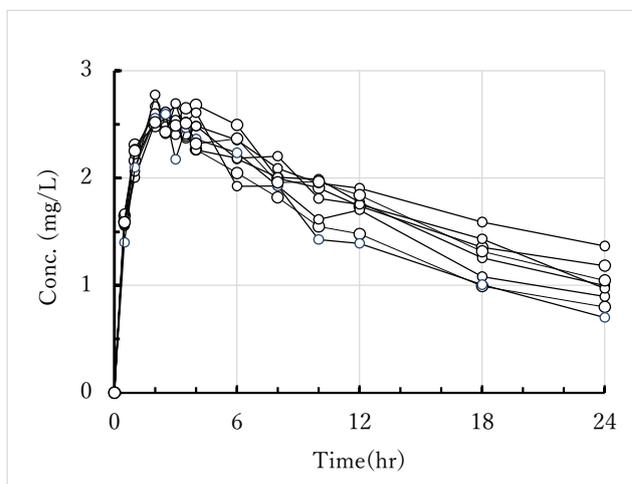
単回投与試験では、通常健康な被験者から頻回に採血を行い薬物血中濃度を測定する。このとき、非臨床試験（動物実験）の薬物動態データをもとに（補足：アニマルスケールアップと呼ばれる手法が用いられることがある）、最大血中濃度（Cmax）となる時間（Tmax）、消失半減期から予想される消失相の推移などから、採血デザイン（どの時点で採血するか）を決定する。具体的には Cmax 付近の測定点を密になるように工夫し、また最終測定点を薬物濃度定量限界との兼ね合いでできるだけ低濃度まで測定できるように工夫する。また、薬物動態の線形性を確認するために複数の投与量で試験を行う。

表に、ある投与量での架空の血中濃度データを示す。グラフを描くと図のようになる。ここでは個々のプロットを示したが、通常は平均値±

Time(hr)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.D.
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	1.26	1.39	1.26	1.22	1.13	1.29	1.27	1.34	1.27	0.08
1.0	1.77	2.12	1.66	1.88	2.01	1.94	1.79	1.97	1.89	0.15
2.0	2.36	2.47	2.23	2.09	2.33	2.23	2.38	2.11	2.28	0.13
2.5	2.13	2.41	2.38	2.16	2.36	2.54	2.29	2.21	2.31	0.14
3.0	2.44	2.41	2.30	2.17	2.32	2.50	2.22	2.13	2.31	0.13
3.5	2.42	2.53	2.33	2.41	2.23	2.24	2.40	2.31	2.36	0.10
4	2.31	2.45	2.27	2.08	2.33	2.17	2.18	2.38	2.27	0.12
6	2.06	1.99	2.16	2.11	2.13	2.04	2.14	2.08	2.09	0.06
8	1.80	1.95	1.92	1.72	1.83	1.74	1.80	1.89	1.83	0.08
10	1.69	1.66	1.69	1.49	1.64	1.60	1.77	1.76	1.66	0.09
12	1.56	1.76	1.59	1.40	1.40	1.53	1.64	1.54	1.55	0.12
18	1.10	1.23	1.24	1.05	1.01	1.17	1.22	1.06	1.14	0.09
24	0.85	0.87	0.97	0.70	0.74	0.82	0.86	0.76	0.82	0.09

標準偏差の時間的推移が示されることが多い。このような図表が投与量ごとに作成される。

次に薬物動態パラメータを求める。Cmax や台形法による AUC はコンパートメントモデルに依存しないノンコンパートメント解析 (Non-Compartmental Analysis, NCA) と称される解析で得られるパラメータである。Cmax は実測値で最大の濃度となる値を読み取るので、採血デザインを考えるとできるだけ真値に近い値が得られるように採血時点を工夫する。AUC は台形法により求め、消失相の傾きから無限時間まで外挿した AUC (AUC ∞) を計算することもある。他の投与量についても同様の計算を行うと表のような結果が得られる (他の投与量の血中濃度データやグラフはここには示していない)。Cmax となる時間 (Tmax) は 2.0~3.0 付近でありこの時間帯で細かく採血デザインを設定できていたことがわかる。



Cmax

Dose	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.D.
25	2.44	2.53	2.38	2.41	2.36	2.54	2.40	2.38	2.38	0.07
50	4.36	4.70	4.61	4.53	4.64	4.28	4.37	4.73	4.73	0.17
100	9.14	9.00	8.99	8.81	8.99	9.11	9.17	8.91	8.91	0.12

AUC

Dose	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.D.
25	73.2	78.22	76.28	68.4	70.54	72.98	75.64	72.58	73.48	3.17
50	132.32	124.12	138.26	129.66	139.24	122.66	143.5	131.96	132.72	7.32
100	294.88	270.54	281.94	259.4	293.08	307.6	283.6	267.96	282.38	15.97

Cmax、AUC については投与量との関係を下図のようにグラフ化する。ここでは個々のプロットを示したが、添付文書では平均値±標準偏差のグラフを描くことが多い。さらに投与量と Cmax、AUC との関係について線形回帰分析を適用し、比例の関係性が確認できたら薬物動態は線形であると結論付ける。今回のデータで線形回帰分析を行った結果を図に直線で示した。それぞれの回帰式は： $C_{max} = 0.186 + 0.0881 \times \text{Dose}$ （相関係数 0.999）、 $AUC = -1.35 + 2.815 \times \text{Dose}$ （相関係数 0.993）となりグラフからも比例性が確認できる。より詳しくは、切片の 95%信頼区間が 0 を挟むかを確認し切片が 0 と有意差ないことをもって原点を通る直線であると判断することもある。今回の場合切片の 95%信頼区間は AUC では -11.5~8.76 で 0 を挟んでいるので原点を通る直線といえる。一方、Cmax の 95%信頼区間は 0.067~0.306 と 0 を挟んでいないので「統計的には」原点を通らないと判断することになるが、現実的にはグラフから判断して Cmax と Dose はほぼ比例すると考えてよいと思われる。

