

臨床薬物速度論（４）第一相反復投与試験での薬物動態解析

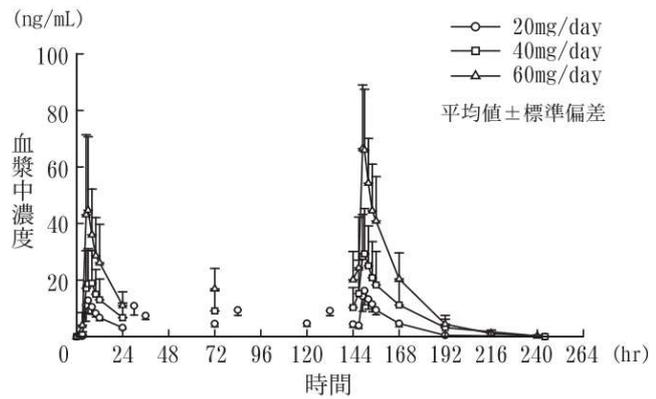
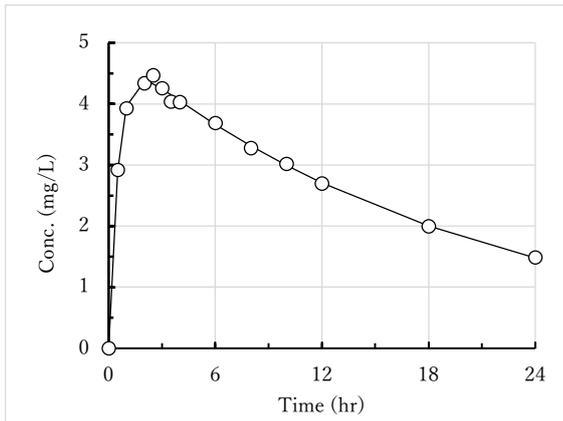
添付文書では単回投与試験結果に続き反復投与試験結果が記載される。反復投与試験ではいくつかの投与量で7日間や14日間など繰り返し投与を行い、期間中の安全性の確認に加えて薬物動態に変化がないかを調べる。単回投与試験の結果から、コンパートメントモデルを用いたモデルあてはめを行い吸収速度定数、消失速度定数、消失半減期といった速度論パラメータを算出し、パラメータ値をもとに血中濃度のシミュレーションを行い適切な投与量や投与間隔を決定する。近年は薬物速度論解析のためのソフトウェアが充実しているが、簡単なモデルであればEXCELのソルバー機能を用いても解析可能である。

図はB、C列の時間-血中濃度のデータをソルバーで解析したものである。C列に経口1コンパートメントモデルの式を定義し各時刻における計算値（予測値、PRED）を求め、E列には実測値との差、F列にはその差の二乗（残差平方）を計算し、さらにF18セルでその和（残差平方和）を求める。最小二乗法理論より、残差平方和が最小となるパラメータ（D19~D21に定義）の値をソルバー機能で求める。

	A	B	C	D	E	F
1						
2						
3		Time(hr)	Mean	PRED	RES	RES^2
4		0	0	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B4)-EXP(-D\$19*B4))	=C4-D4	=(C4-D4)^2
5		0.5	2.92	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B5)-EXP(-D\$19*B5))	=C5-D5	=(C5-D5)^2
6		1	3.93	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B6)-EXP(-D\$19*B6))	=C6-D6	=(C6-D6)^2
7		2	4.34	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B7)-EXP(-D\$19*B7))	=C7-D7	=(C7-D7)^2
8		2.5	4.47	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B8)-EXP(-D\$19*B8))	=C8-D8	=(C8-D8)^2
9		3	4.26	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B9)-EXP(-D\$19*B9))	=C9-D9	=(C9-D9)^2
10		3.5	4.04	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B10)-EXP(-D\$19*B10))	=C10-D10	=(C10-D10)^2
11		4	4.03	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B11)-EXP(-D\$19*B11))	=C11-D11	=(C11-D11)^2
12		6	3.69	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B12)-EXP(-D\$19*B12))	=C12-D12	=(C12-D12)^2
13		8	3.28	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B13)-EXP(-D\$19*B13))	=C13-D13	=(C13-D13)^2
14		10	3.02	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B14)-EXP(-D\$19*B14))	=C14-D14	=(C14-D14)^2
15		12	2.7	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B15)-EXP(-D\$19*B15))	=C15-D15	=(C15-D15)^2
16		18	2	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B16)-EXP(-D\$19*B16))	=C16-D16	=(C16-D16)^2
17		24	1.49	=D\$22*D\$19/D\$21/(D\$19-D\$20)*(EXP(-D\$20*B17)-EXP(-D\$19*B17))	=C17-D17	=(C17-D17)^2
18					SS	=SUM(F4:F17)
19			Ka	1.88521499592965		
20			Ke	0.0504010842669619		
21			Vd	10.3615759111606		
22			Dose	50		

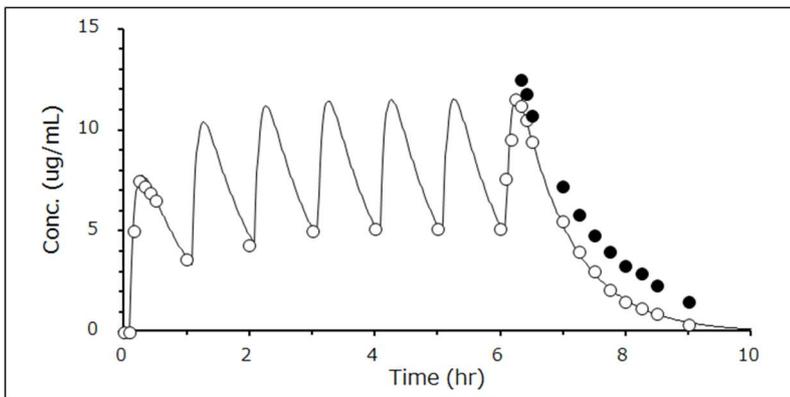
ソルバーは、EXCELで「データ」タブの「ソルバー」メニューを選ぶ。あらかじめソルバー機能をアドインしておかないとメニューに出てこない場合がある。図の操作画面下の「解決」ボタンで計算を実行し、結果として「解が見つかりました」とのメッセージがでたら完了。グラフを描くと下左図（プロットは実測値、折れ線は予測値を結んだもの）のようになり、実測値と予測値はほぼ一致していることが確認できる。





上右図はある薬剤の実際の添付文書から引用した反復投与時の血中濃度推移である。薬物動態パラメータは、1日目： $C_{max} = 13.6$ (ng/mL)、 $T_{max} = 6.2$ (hr)、 $T_{1/2} = 12.3$ (hr)、7日目： $C_{max} = 16.2$ (ng/mL)、 $T_{max} = 6.0$ (hr)、 $T_{1/2} = 12.1$ hr であり、 T_{max} や $T_{1/2}$ に差がないことから反復投与において薬物動態の変化はないと判断された。 C_{max} は反復投与による血中濃度の「蓄積」があるので1日目と7日目との値は一致しない場合がある。蓄積の程度を示す数値として次式で求まる「蓄積率 (Accumulation Ratio、ここでは R と略す)」が用いられる。ここで K_e は消失速度定数、 τ は投与間隔である。

$$R = \frac{1}{1 - e^{-K \cdot \tau}}$$



右の図は、単回投与試験のデータからモデルパラメータを求め反復投与時の血中濃度シミュレーションを行い (曲線及び白丸はモデルによる予測値)、7回目投与時の実測値 (黒丸) と比較したものである (架空データ)。反復投与期間中に薬物動態に変化がなければ予測値と実測値とは一致するが、この例のようにシミュレーションと実

測値が一致しない場合には何らかの変化があったと考えるべきである。

その他、医薬品開発段階の第一相試験で実施されるものとして、「食事の影響試験」や「腎機能低下者」「肝機能低下者」を対象とした薬物動態試験などがある。また、代表的な酵素阻害などの相互作用が予想される薬剤では「薬物相互作用試験」が行われ血中濃度の変化が評価される。これらの結果は要約した形で添付文書に示されるが、詳細は製薬企業が発信するインタビューフォームや論文などを参考に知識を深めることも大切である。また、治験だけでは明らかとならない薬物動態変動要因もあるため、市販後調査で使用実績を増やして、副作用発症頻度などの情報を蓄積、公開する必要がある。こういう副作用情報は、例えば「副作用自発報告データベース」として企業等から集積されたものを医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が Japanese Adverse Drug Event Report database、略称; JADER) として公開している。