



## 文献紹介

〈母集団薬物動態パラメータ推定方法の評価に関する研究〉

Title: Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I.

Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data.

Authors: L B Sheiner, S L Beal.

Journal : J Pharmacokinet Biopharm. 1980;8(6): 553-571.

doi: 10.1007/BF01060053.

PMID: 7229908

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7229908/>

## 要旨

個人ごとの薬物動態パラメータは個人の薬物動態を定量化するのに対し、母集団薬物動態パラメータは母集団の平均的な動態、個体間変動、および残差変動である固体内変動と測定誤差を定量化する。個人ごとの薬物動態パラメータは、個々の（被験者の）データを薬物動態モデルにあてはめることで推定する。母集団薬物動態パラメータは、(i) あたかも個体間誤差がないかのようにし、すべての個々のデータを一括してあてはめる場合 (NPD 法)、または (ii) 個々のデータを個別にあてはめ、得られた個々のパラメータ推定値をまとめる（注：平均値などを算出する）場合 (TS 法) がある。3 番目の方法である NONMEM は、これらの中に位置しそれぞれの欠点を避ける。

治療中の 49 人の患者から得た 124 点の定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量とのデータセットを用い、それぞれの方法で解析した。その結果、得られた母集団のパラメータの推定値はかなり異なった（例えば、母集団平均  $K_m$  は、NPD 法、TS 法、NONMEM 法でそれぞれ 1.57、5.36、および 4.44  $\mu\text{g/ml}$  と推定された）。これらの違いをシミュレーションで評価した。その結果、NPD 法では変動誤差を推定できないこと、平均値の推定値が不正確であった。TS 法では平均値は良好な推定値が得られたが、個体間変動はバイアスのある不正確な推定値となった。NONMEM ではすべてのパラメータについて正確かつ精度の良い推定値が得られ信頼区間も妥当であった。（NONMEM の）この結果は理論的考察から予想できるものであり、(今回の検討は) ルーチンデータから NONMEM を使って母集団薬物動態を推定する際の支援となる。

【コメント(YY)】母集団解析は今では広く普及しソフトウェアも充実している。この論文は初めて母集団解析の手法を紹介し、NONMEM というコンピュータプログラムも提供した Sheiner と Beal の「名コンビ」の初期の論文である。この論文の後、いろいろな研究者が母集団解析に関心を持ち、臨床的には様々な薬物データに適用され、解析的には拡張最小二乗法と呼ばれる手法の是非が議論された。今でこそ、アプリがあれば解析できるという感覚になるが、解析的には利点も欠点もあるので、やはりある程度は解析理論を知っておくことも必要であると思う。



## Abstract

Individual pharmacokinetic parameters quantify the pharmacokinetics of an individual, while population pharmacokinetic parameters quantify population mean kinetics, interindividual variability (個体間誤差), and residual (残差の、残りの) intraindividual variability (固体内誤差) plus measurement error (測定誤差). Individual pharmacokinetics are estimated by fitting individual data to a pharmacokinetic model. Population pharmacokinetic parameters are estimated either by fitting all individual's data together as though there was no individual kinetic differences (the naive pooled data approach)(個体差を無視して一括して解析する方法、略して NPD 法), or by fitting each individual's data separately, and then combining the individual parameter estimates (the two-stage approach) (一人ずつのデータを解析したあと、そのパラメータ値の平均等を算出、略して TS 法). A third approach, NONMEM, takes a middle course between these, and avoids shortcomings of each of them.

A data set consisting of 124 steady-state phenytoin concentration-dosage pairs from 49 patients, obtained in the routine course of their therapy, was analyzed by each method. The resulting population parameter estimates differ considerably (population mean  $K_m$ , for example, is estimated as 1.57, 5.36, and 4.44 micrograms/ml by the naive pooled data, two-stage, and NONMEM approaches, respectively). Simulations of the data were analyzed to investigate these differences. The simulations indicate that the pooled data approach fails to estimate variabilities and produces imprecise estimates of mean kinetics. The two-stage approach produces good estimates of mean kinetics, but biased and imprecise estimates of interindividual variability. NONMEM produces accurate (正確に) and precise (精度よく) estimates of all parameters, and also reasonable confidence intervals for them. This performance is exactly what is expected from theoretical considerations and provides empirical support for the use of NONMEM when estimating population pharmacokinetics from routine type patient data.

訳者注：accuracy は「正確さ」で真値にどれだけ近いかの指標、precision は「精度」であり、同じ値のときにどれだけ再現性があるかの指標。

2023.9.13