ラマトロバンの健常者および気管支喘息, 通年性鼻アレルギー患者 におけるポピュレーションファーマコキネティクス

谷河 賞彦, 奥村 一仁, 河野 浩一, 松木 孝道,
湯川 榮二*, 樋口 駿*

Population Pharmacokinetics of Ramatroban in Healthy Volunteers and Patients with Bronchial Asthma/Perennial Allergic Rhinitis

Takahiko TANIGAWA, Kazuhito OKUMURA, Koichi KAWANO, Takamichi MATSUKI,
Eiji YUKAWA, Shun HIGUCHI

*Clinical Pharmacology, Bayer Yakuhin, Ltd.,
Division of Pharmaceutical Science, Kyushu University*

Summary: The population pharmacokinetics (population PK) of ramatroban, a new thromboxane A₂ receptor antagonist, was studied in 280 subjects, including healthy volunteers and patients with bronchial asthma and perennial allergic rhinitis. In the single-dose studies, the healthy subjects were given ramatroban tablets in doses of 25 mg to 150 mg, and in the multiple dose studies of 50 mg to 100 mg twice a day for nine days. In the clinical studies in patients, the subjects were given ramatroban tablets in doses of 50 mg to 100 mg twice a day for several weeks, and the pharmacokinetic screening was conducted. Two or three samples per patient were drawn at randomized sampling time in steady state. A total of 1,922 ramatroban plasma concentrations were obtained. The influence of concurrent drug administration, age, meals and some clinical laboratory values (GOT, GPT, total bilirubin, BUN and serum creatinine) on the pharmacokinetic parameters of ramatroban were examined by using a nonlinear mixed effect model (NONMEM), a computer program designed for population PK analysis, and on one-compartment open model with three parameters: total body clearance (CL), apparent volume of distribution (Vd/F) and absorption rate constant (Ka).

The final estimated model equations were as follows,

$$CL(L/hr) = 0.694 \times BW \times T-Bil^{-0.220} \times 0.789^{Age} \times 0.613^{Theo}$$

$$Vd/F(L) = 3.42 \times BW$$

$$Ka(1/hr) = 1.22$$

(BW: body weight, T-Bil: total bilirubin, Age: Age=1 if age ≥ 65 years; Age=0 if age < 65 years, Theo: Theo=1 if theophylline was co-administered; Theo=0 if theophylline was not co-administered)

The estimates of inter-individual variabilities were 37.1% in CL, 55.4% in Vd/F and 147.6% in Ka as a coefficient of variation. The residual variability was 63.4%.

Population PK is concluded to be useful for providing the current pharmacokinetic information in the premarketing stage. Population PK approach may improve the dosage guideline of ramatroban by co-analyzing with the postmarketing data in future.

Key words: Population pharmacokinetics, NONMEM, Ramatroban, BAY u 3405, Thromboxane A₂ receptor antagonist, Asthma, Rhinitis

はじめに

トロンボキサン A₂(TXA₂) は, 1975年 Hamberg らによって血小板中に見いだされた eicosanoid の一種で¹⁾, きわめて不安定でかつ強力な生理活性物質である。

TXA₂ は血小板凝集作用, 血管・気管支平滑筋収縮作用等を有することが知られており²⁻⁴⁾, 血栓症, 脳梗塞, 心筋梗塞, 狭心症などの循環器系疾患や気管支喘息などのアレルギー疾患に深く関与しているといわれている²⁾。

ラマトロバン (BAY u 3405) はドイツ・バイエル社に

バイエル薬品株式会社 中央研究所 臨床研究 臨床薬理 〒619-02 京都府相楽郡木津町州見台 6-5-1-3

* 九州大学大学院薬学研究科 薬物動態 〒812 福岡市東区馬出 3-1-1

Fig. 1 Structure of ramatroban

において開発された新規の非プロスタノイド系選択的 TXA₂ 受容体拮抗薬である (Fig. 1)⁵⁾. 本薬は *in vitro* においてヒト血小板凝集を強力に阻害し⁶⁾, また強力な気道平滑筋収縮抑制作用も示した⁷⁾. さらに *in vivo* においても能動感作ホルモットの抗原誘発による気道収縮反応などを抑制することが認められ, また抗原感作モデルにおける鼻粘膜血管透過性亢進作用を抑制した. これらのことから, 本薬は気管支喘息ならびに鼻アレルギーに対する治療薬としてその臨床応用が期待されている.

本邦ではすでに健常成人男子志願者を対象にした第 I 相臨床試験⁸⁻¹⁰⁾, 気管支喘息患者と通年性鼻アレルギー患者を対象とした第 II 相および III 相臨床試験¹¹⁻¹⁹⁾ が行われ, その良好な忍容性と有効性が確認されている. また本薬の薬物動態は線形性を示し, 消失半減期は約 2 時間であり, 本薬は主として胆汁から排泄される. 第 I 相臨床試験では被験者ごとにモデルによらない方法でファーマコキネティックス (PK) パラメータを算出し, その平均値および標準偏差が報告されている. 他方, 集団における PK 解析法の一つとして, 被験者集団全体 (母集団) をモデルを用いて同時に解析し, 集団の PK パラメータを推定する方法 (母集団薬物動態解析: Population PK 解析) があり, それを行う解析プログラムとして UCSF の Beal らによって開発された NONMEM がある²⁰⁾. 今回は第 I 相臨床試験, 生物学的同等性試験および患者を対象にした臨床試験において得られた全データについて, NONMEM を用いて Population PK 解析を行い母集団パラメータ, 個体間変動, 個体内変動およびそれらに対する影響因子を検討したので報告する.

方 法

1. データ

健常者を対象とした試験 (標準的な薬物動態試験) において, ラマトロバンを経口投与し得られた血漿中濃度の値, および気管支喘息患者と通年性鼻アレルギー患者を対象にした臨床試験において薬物動態スクリーニングを実施 (薬物動態スクリーニング試験) し, 定常状態において得られた血漿中濃度の値を Population PK デー

Table I Sources of subjects data

Study	Number of subjects	Number of plasma concentrations
Phase I study		
Single dose study (25 mg)	6	56
Single dose study (50 mg)	6	65
Single dose study (100 mg)	6	70
Single dose study (150 mg)	6	75
Food effect study (50 mg)	6	130
Multiple dose study (75 mg)	6	96
Multiple dose study (100 mg)	6	95
Elderly study (75 mg)	6	95
Bioequivalency study		
50 mg	20	406
75 mg	20	439
Pharmacokinetic screening study		
Asthma	104	204
Rhinitis	88	191

Table II Description of the population participating in this population PK study

Total number of sampling points (points)	1922
Total number of subjects (person)	280
Male	186
Female	94
Healthy volunteer	88
Adthma	104
Rhinitis	88
Age (year)	39.2±19.4 ¹⁾ [17-87] ²⁾
Body weinght (kg)	58.1±9.3 [35-98]
GOT (IU/I)	16±10 [6-232]
GPT (IU/I)	14±21 [2-568]
Total bilirubin (mg/dl)	0.7±0.3 [0.1-2.1]
BUN (mg/dl)	13.9±3.1 [5.5-26]
Serum creatining (mg/dl)	0.9±0.2 [0.4-1.5]
Fasting condition (poits)	1232
Non-fasting condition (points)	676
Concomitant drugs (points)	
Theophylline	172
Carbocisteine	39
Salbutamol Sulfate	72

1) Mean±SD 2) min.-max.

タとして用いた. 試験に用いた錠剤は生物学的同等性を確認した 25 mg, 50 mg および 75 mg 錠の 3 種である. なお, すべての試験は平成元年10月2日付薬発第874号の定める「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を遵守し, 各施設の治験審査委員会 (IRB)

において審議・承認された治験実施計画書に従って実施された。治験の実施に先立ち、各被験者に対し本薬の非臨床試験成績および先行する臨床試験成績、本治験の目的、内容、予期される副作用、注意事項等について説明し、十分な理解を得た後に自由意志による同意を得た。

ラマトロバンの血漿中濃度は、血漿 1 ml を用い、有機溶媒による抽出操作後、UV 検出器付き逆相系高速クロマトグラフ法により測定した⁸⁾。本法の精度および再現性はともに良好であった。

Table I には各試験での被験者数と測定点数を示した。また、**Table II** に、今回の Population PK 解析に用いたデータの被験者数、血漿中濃度測定点数、性別、

疾患、年齢、体重、臨床検査値 [Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), Glutamic pyruvic transaminase (GPT), 血清総ビリルビン (T-Bil), 尿素窒素 (BUN), 血清クレアチニン (SCr)], 投与時における食事の状態および併用薬についてまとめた。

今回の Population PK 解析に用いたラマトロバン血漿中濃度の全データのうち、健常者を対象とした試験から得られたデータを **Fig. 2A** に、患者を対象とした薬物動態スクリーニングにより得られたデータを **Fig. 2B** にそれぞれ示した。なお健常者を対象にした試験においては、それぞれの治験実施計画書で規定された採血時刻に従い一人あたり10点以上の採血を行った。患者

Fig. 2 Time after administration versus ramatroban concentration in plasma
A is for phase I and bioequivalency studies, B is for pharmacokinetic screening study

を対象にした試験においては各治験実施計画書では特に採血時刻を指定せず、臨床検査用採血時に同時に採血するいわゆるランダムサンプリングにより一人あたり数点の採血を行った。

2. Population PK 解析

Population PK 解析には、UCSF の Beal らによって開発された NONMEM プログラム (double precision NONMEM version IV, NM-TRAN version II) を用いた。なおこのプログラムは DEC VAX 4000 model 600A (Open VMS/VAX version 6.1, DEC Fortran version 6.2) にて運用した。

PK モデルの各パラメータに対する影響因子の効果の判定は尤度比検定により行った。NONMEM 解析では、あるパラメータを特定の値に固定した時としなかった時の目的関数 OBJ の差 ($-2 \log \text{likelihood difference}$; LLD) は χ^2 分布に近似的に従い、自由度は固定したパラメータ数に等しい。本論文では1つのパラメータについて $LLD > 10.828$ の場合に、そのパラメータの影響を統計的に有意 ($p < 0.001$) と判定した。ただし影響因子を探索する過程においては、 $0.001 \leq p < 0.05$ つまり $3.841 < LLD \leq 10.828$ の時も有意と判定し、ほかの因子とともに組み込まれた Full model による仮説検定に最終判定を持ち越した。Full model による仮説検定は良好なモデルの組み合わせが得られた後、特定の要因に対する固定効果パラメータの値を固定し行った。すなわちパラメータの1つを帰無仮説値に固定した時としない時の LLD が、10.828 より大きい場合にそのパラメータを統計的に有意と判定した。

1) PK モデル

第 I 相臨床試験の結果および Fig. 2 のグラフより、血漿中濃度推移は一次吸収のある線形のノーコンパートメントモデルに従うと想定した。ラマトロバンの単回投与後の血漿中濃度 (C_{ij}) は以下の式(1)によって表される。

$$C_{ij} = \frac{K_a \cdot D_j}{V_d/F_j \cdot (K_a - CL_j/V_d)} \times \left[\exp\left(-\frac{CL_j}{V_d} \cdot t_{ij}\right) - \exp(-K_a \cdot t_{ij}) \right] \quad (1)$$

ここで、 C_{ij} は被験者 j の i 番目の時間 t_{ij} における血漿中濃度の推定値である。 D_j は被験者 j の投与量、 CL_j は全身クリアランス、 K_a は一次吸収速度定数である。 V_d/F_j は見かけの分布容積、 F_j は経口投与時のバイオアベイラビリティである。なお反復投与における C_{ij} の記述は(1)式の重ね合わせを行った。

2) 誤差モデル

個体間変動については、式(1)の PK パラメータ (CL , V_d/F , K_a) に以下の相対誤差モデルを仮定した。

$$P_j = \bar{P}(1 + \eta_j) \quad (2)$$

ここで P_j は被験者 j のパラメータ値、 $\bar{P}$ は母集団の平均パラメータ値、 η_j は平均が 0 で分散が ω^2 の正規分布に従うものとする。

血漿中濃度の残差変動を示す誤差モデルとして(3)式の相対誤差モデルを仮定した。

$$C_{ij} = \tilde{C}_{ij}(1 + \varepsilon_{ij}) \quad (3)$$

ここで C_{ij} は被験者 j の i 番目の時間 t_{ij} の時のラマトロバンの実測値を、 $\tilde{C}_{ij}$ は推定値を示す。 ε_{ij} は平均が 0 で分散が σ^2 の正規分布に従い、測定誤差や個体内変動、また想定したコンパートメントモデルからのずれによる誤差を表す。

結 果

得られた血漿中濃度をもとに Population PK 解析を行った (Table III)。まず単純なモデル式(4)

$$\begin{aligned} CL &= \theta_1 \\ V_d/F &= \theta_2 \\ Ka &= \theta_3 \end{aligned} \quad (4)$$

で解析した結果と、 CL と V_d/F について体重 (BW) を考慮したモデル式(5)を比較した。

$$\begin{aligned} CL &= \theta_1 \times BW \\ V_d/F &= \theta_2 \times BW \\ Ka &= \theta_3 \end{aligned} \quad (5)$$

(5)式により OBJ は243.358減少したため、このモデル式(5)を basic model とし各要因の影響を判定するための対照モデルとした。各種変動要因の組み込みは、連続変数については変数のべき乗を basic model 式へ加え、離散変数については固定効果パラメータのべき乗を乗じた。

まず高齢者 (65歳以上) と非高齢者 (65歳未満) の違いが CL に影響を及ぼすか否かを、モデル式(6)を作成し検討した。

$$CL = \theta_1 \times BW \times \theta_4^{\text{Age}} \quad (6)$$

ここで Age は65歳以上のときは1を、それ以外のときは0をとる離散変数とした。その結果 LLD は51.443となり、高齢者と非高齢者の違いが CL に影響を及ぼすとしたモデル式がより適切であると考えられた。

次に各臨床検査値についてモデル式(7)を作成し CL への影響を検討した。

$$CL = \theta_1 \times BW + CD_4^q \quad (7)$$

ここで CD は各臨床検査値、すなわち GOT, GPT, T-Bil, BUN, SCr の値である。GOT, GPT, BUN, SCr の場合は有意差はなく CL への影響はないと判定したが、T-Bil では LLD として7.949が得られ、T-Bil が CL に影響を及ぼすとしたモデル式がより適切であると考えられた。

同様に併用薬についてはモデル式(8)を作成し検討を

Table III Summary of the NONMEM analysis

No.	Model equation	estimated θ_4	LLD	Df	p value
1	CL= θ_1 Vd= θ_2 Ka= θ_3	—	—		
2	CL= $\theta_1 \times BW$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	—	243.358	1	<0.001
3	CL= $\theta_1 \times BW \times \theta_4^{Age}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	0.658	51.443	1	<0.001
4	CL= $\theta_1 \times BW + GOT^{\theta_4}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	-0.744	0.311	1	NS
5	CL= $\theta_1 \times BW + GPT^{\theta_4}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	-0.882	0.830	1	NS
6	CL= $\theta_1 \times BW + T-Bil^{\theta_4}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	-1.25	7.949	1	<0.05
7	CL= $\theta_1 \times BW + BUN^{\theta_4}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	-0.824	-0.233	1	NS
8	CL= $\theta_1 \times BW + SCr^{\theta_4}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	1.07	-2.638	1	NS
9	CL= $\theta_1 \times BW \times \theta_4^{Theo}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	0.579	95.751	1	<0.001
10	CL= $\theta_1 \times BW \times \theta_4^{Car}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	0.483	48.631	1	<0.001
11	CL= $\theta_1 \times BW \times \theta_4^{Sal}$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= θ_3	0.794	6.024	1	<0.05
12	CL= $\theta_1 \times BW$ Vd= $\theta_2 \times BW$ Ka= $\theta_3 \times \theta_4^{Food}$	0.637	21.252	1	<0.001

BW; body weight, T-Bil; total bilirubin, BUN; blood urea nitrogen, SCr; Serum creatinine Age=1 when age $\geq$ 65, otherwise, Age=0
Theo=1 when theophylline was co-administered, otherwise, Theo=0

Car=1 when carbocisteine was co-administered, otherwise, Car=0

Sal=1 when salbutamol sulfate was co-administered, otherwise, Sal=0

Food=0 when non-fasting condition (within 1 hour after/before meal), otherwise Food=1

行った.

$$CL = \theta_1 \times BW \times \theta_4^{CC} \quad (8)$$

ここでCCは各併用薬（テオフィリン，硫酸サルブタモール，カルボシステイン）がラマトロバンと併用されている場合には1を，非併用の場合には0をとる離散変数とした．3薬剤ともLLD>3.841となり，各薬剤の併用はCLに影響を及ぼすとしたモデル式がより適切であると考えられた．

さらに服用時における食事の影響を考慮したモデル式(9)を作成し，Kaへの影響を検討した．

$$Ka = \theta_3 \times \theta_4^{Food} \quad (9)$$

ここでFoodはラマトロバン服用前後1時間に食事をした場合（non-fasting condition）は0を，それ以外（fasting condition）は1とした．その結果，LLDが21.252となり，食事のKaへの影響を考慮したモデルがより適切であると考えられた．

Vd/Fについても同様の検討を加えたが，Vd/Fに影響を及ぼす変動要因は見いだせなかった．以上より目的関数の有意な低下（LLD>3.841）を認めた，CLへの年齢（高齢者），T-Bil値，テオフィリン，カルボシス

Table IV Hypothesis testing for possible factors

Condition	LLD	p value
Full model II	—	—
$\theta_4=1$	17.771	$p<0.001$
$\theta_5=1$	24.487	$p<0.001$
$\theta_6=1$	2.750	NS
$\theta_7=1$	0.252	NS
$\theta_9=0, \theta_8=1$	95.454	$p<0.001$
$\theta_{10}=1$	7.685	NS
$\theta_1=0$	0.120	NS

Table V Final estimates of population PK parameters of ramatroban

	estimated values	95% confidence interval
θ_8	0.694	0.609~ 0.779
θ_9	-0.220	-0.370~-0.070
θ_4	0.789	0.564~ 1.014
θ_5	0.613	0.450~ 0.776
θ_2	3.420	3.089~ 3.751
θ_3	1.220	0.840~ 1.600
ω_{CL}	37.1(%)	
$\omega_{Vd/F}$	55.4(%)	
ω_{Ka}	147.6(%)	
ε	63.4(%)	

テイン, 硫酸サルブタモール併用の有無の効果, K_a への食事の影響の効果を組み込んだ3つの Full model 式を作成し, 最良モデルの構築を試みた。

Full model I

$$CL = \theta_1 \times BW \times \theta_4^{Age} \times \theta_5^{Theo} \times \theta_6^{Car} \times \theta_7^{Sal} + \theta_8 \times T-Bil^{\theta_9}$$

$$Vd/F = \theta_2 \times BW$$

$$K_a = \theta_3 \times \theta_{10}^{Food} \quad (10)$$

Full model II

$$CL = (\theta_1 + \theta_8 \times T-Bil^{\theta_9}) \times BW \times \theta_4^{Age} \times \theta_5^{Theo} \times \theta_6^{Car} \times \theta_7^{Sal}$$

$$Vd/F = \theta_2 \times BW$$

$$K_a = \theta_3 \times \theta_{10}^{Food} \quad (11)$$

Full model III

$$CL = (\theta_1 \times BW + \theta_8 \times T-Bil^{\theta_9}) \times \theta_4^{Age} \times \theta_5^{Theo} \times \theta_6^{Car} \times \theta_7^{Sal}$$

$$Vd/F = \theta_2 \times BW$$

$$K_a = \theta_3 \times \theta_{10}^{Food} \quad (12)$$

その結果, 目的関数値はそれぞれ 18031.421, 18010.251, 18028.606であった。最小の目的関数値を得た Full model II の(11)式を選択し各変動要因について仮説検定を行った。検定の結果を **Table IV** に示した。併用薬のうちカルボシステインと硫酸サルブタモールの因子および食事の影響の因子が棄却された。また $\theta_1=0$ とした時, LLD に有意差が認められなかったことから, 以下のモデル式(13)を最終モデルとした。

$$CL = \theta_8 \times T-Bil^{\theta_9} \times BW \times \theta_4^{Age} \times \theta_5^{Theo}$$

Fig. 3 Predicted CL for each subpopulation by Bayesian method using NONMEM (geometric mean (geometric SD))

A: Elderly and non-elderly subjects.

B: Healthy subjects, patients with bronchial asthma and perennial allergic rhinitis.

C: Groups with and without theophylline administration

Fig. 4 Total bilirubin versus simulated CL

- AGE ≥ 65
- - - AGE ≥ 65, Theophylline co-administered
- AGE < 65
- · - · - AGE < 65, Theophylline co-administered

$$Vd/F = \theta_2 \times BW$$

$$K_a = \theta_3 \quad (13)$$

最終モデルによって解析した場合の全パラメータおよび95%信頼区間と個体間変動および残差変動を **Table V** に示した. さらに推定された最終モデルを用いて, NONMEM によりベイズ推定を行い個々の CL 値を予測した. **Fig. 3A** は高齢者群と非高齢者群においてそれぞれの予測値の幾何平均 (幾何標準偏差) を算出しプロットしたグラフであり, **Fig. 3B** は健康者群, 喘息患者群, 通年性鼻アレルギー患者群におけるグラフであり, **Fig. 3C** はテオフィリン投与群と非投与群におけるグラフである.

考 察

我々は第 I 相臨床試験, 生物学的同等性試験および患者を対象とした臨床試験のデータを用い, NONMEM を用いた Population PK 解析を行うことにより市販前の新薬であるラマトロバンの母集団パラメータおよび影響因子について検討した. Population PK 解析の結果, ラマトロバンの薬物動態に及ぼす食事の影響, 硫酸サルブタモールおよびカルボシステインの併用, GOT, GPT, BUN, SCr の臨床検査値については統計的に有意な影響は認められなかった. しかし年齢 (高齢者), テオフィリンとの併用, T-Bil 値については有意な影響が認められた. すなわち最終モデルにおいて, CL は高齢者では非高齢者に比べて78.9% (95%信頼区間; 56.4%~101.4%) に低下すること, テオフィリン併用群で

61.3% (同; 45.0%~77.6%) に低下すること, T-Bil 値の-0.220 (同; -0.370~-0.070) 乗に比例することが示唆された.

健康非高齢者のデータについてモデルによらない PK 解析を行ったところ, 1回75 mg 投与時の CL は 64.1(1.3) L/hr [幾何平均 (幾何標準偏差), 以下同じ] であった. また健康高齢者の結果を同様に解析した結果, 50 mg 投与時において49.3(1.9) L/hr であった. 高齢者の CL が若干低下する傾向がみられたことは, 今回の Population PK 解析の結果と符合する. またラマトロバンは主に胆汁排泄されることがすでにわかっている (未発表) が, 最終モデルに T-Bil が因子として残ったことと符合する結果であるといえる. しかしながら最終モデルを用いて母集団 CL をシミュレーションしてみると (**Fig. 4**), T-Bil 値が変化しても CL 値にはあまり変化をもたらさないことがわかる. また健康者を対象に, ラマトロバンとテオフィリンの相互作用を検討した臨床試験 (未発表) によると, 薬物治療濃度域の狭いテオフィリンの血漿中濃度に対しラマトロバンは影響を与えなかったが, 逆にテオフィリン併用時に12例中2例においてラマトロバンの血漿中濃度の上昇がみられた. そのメカニズムは現在のところ解明されていないが, ラマトロバンの主要代謝経路はグルクロン酸抱合化であること (未発表) から, 少なくとも現在もっともよく知られている薬物動態学的な相互作用の原因である P-450 代謝に起因するものではないと考えられる.

患者の CL を最終モデルに基づき NONMEM を用い

てベイズ法により予測し、健常者の予測 CL 値を比較した (Fig. 3-B). 気管支喘息患者および通年性鼻アレルギー患者の CL は、それぞれ 25.9(1.5) L/hr および 41.3(1.4) L/hr であり、健常者の CL 51.9(1.4) L/hr のそれぞれ 49.9%, 79.6% であった。気管支喘息患者の CL が特に低いのは、CL 低下要因である高齢者群とテオフィリン併用群が解析対象の気管支喘息患者群に多く含まれたためと考察される。

今回の検討では、full study design による第 I 相臨床試験、生物学的同等性試験のデータおよびランダムサンプリングによる患者を対象にした臨床試験のデータを併せて解析したが、最終モデルにおいても 63.4% と非常に大きな残差変動 (個体内分散) が観察された。この値は、従来の Population PK 解析の報告^{21,22)} にみられる残差変動に比較しても大きな値である。また、低濃度域において観測値を高めに予測する (over prediction) 傾向がみられた。未知の変動要因が十分に抽出されなかった可能性も否定できないが、今回のデータを用いた検討からは 63.4% 以下の残差変動を与えるモデルを得るに至らなかった。

医薬品の開発段階において、健常者を対象とした試験が繰り返し行われ、得られた結果を被験者ごとに PK 解析し、それらパラメータの平均値および分散を算出する従来の方法では解析が困難な場合が多々ある。たとえば肝機能や腎機能低下例における PK 解析および変動要因の推定を行うことができないといった問題点が指摘されている。そこで、よりさまざまな背景を持った第 II 相や第 III 相臨床試験の被験者より一人数点の血漿中濃度のデータを集め、NONMEM を用いた Population PK 解析を行うことにより、従来解析不可能であった因子についても推定でき、新薬発売当初から医薬品情報として医療機関に臨床薬物動態パラメータ値を提供することが可能となる。しかしながら第 I 相から第 III 相臨床試験までを含めた Population PK 解析においては、長期にわたる試験期間中の試験製剤の生物学的同等性の確認や測定法のバリデーションなど、解析対象となるデータの質をいかに保証 (quality assurance) するかが今後の課題になるであろう。

さらに、本アプローチは市販後に得られる測定データも併せて解析することも可能であることから、今後は市販後データの集積をはかることにより、より充実した医薬品情報や本薬の適正使用ガイドライン作成にも利用することが可能になるものと考えられる。

結 論

新規 TXA₂ 受容体拮抗薬であるラマトロバン (BAY u 3405) の健常者を対象にした第 I 相臨床試験、生物学的同等性試験、および定常状態に達した気管支喘息患

者、通年性鼻アレルギー患者を対象にした臨床試験から得られた総計 280 例の血漿中濃度 1922 点を用い、population pharmacokinetic analysis (Population PK 解析) を行った。すなわちラマトロバンの薬物動態モデルとして、1-コンパートメントモデルを仮定し、食事、併用薬、年齢、臨床検査値 (GOT, GPT, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン) が母集団パラメータに及ぼす影響について NONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model) を用いて解析した。最終的に得られたモデル式は次のとおりであった。

$$CL(L/hr) = 0.694 \times BW \times T-Bil^{-0.220} \times 0.789^{Age} \times 0.613^{Theo}$$

$$Vd/F(L) = 3.42 \times BW$$

$$Ka(1/hr) = 1.22$$

なお、それぞれの母集団パラメータに対する個体間変動は CV (%) 値で 37.1% (CL), 55.4% (Vd/F), 147.6% (Ka) であった。また残差変動は 63.4% であった。

文 献

- 1) Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B.: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 2994-2998 (1975).
- 2) Moncada, S., Vane, J. R.: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews*, **30**: 293-331 (1979).
- 3) Moncada, S.: Biological importance of prostacyclin. *Br. J. Pharmacol.*, **76**: 3-31 (1982).
- 4) Vane, J. R.: Prostacyclin: A hormone with a therapeutic potential. *J. Endocr.*, **95**: 3-43 (1982).
- 5) Rosentreter, U., Böshagen, H., Seuter, F., Perzborn, E., Fiedler, V. B.: Synthesis and absolute configuration of the new thromboxane antagonist (3R)-3-(4-fluorophenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-9-carbazolepropanoic acid and comparison with its enantiomer. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **39**: 1519-1521 (1989).
- 6) Seuter, F., Perzborn, E., Rosentreter, U., Böshagen, H., Fiedler, V. B.: Inhibition of platelet aggregation *in vitro* and *ex vivo* by the new thromboxane antagonist (3R)-3-(4-fluorophenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-9-carbazolepropanoic acid. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **39**: 1525-1527 (1989).
- 7) McKenniff, M. G., Norman, P., Cuthbert, N. J., Gardiner, P. J.: BAY u 3405, a potent and selective thromboxane A₂ receptor antagonist on airway smooth muscle *in vitro*. *Br. J. Pharmacol.*, **104**: 585-590 (1991).
- 8) 安永幸二郎, 間瀬勘史, 東 純一: ラマトロバン (BAY u 3405) 錠の第 I 相臨床試験—健康成人男子志願者における単回経口投与試験, 食事の影響の検討および反復経口投与試験—. *臨床医薬*, **12**(12): 2523-2539 (1996).
- 9) 東 純一, 山本 勇, 青木敏郎, 松井秀夫, 丸山一伸: ラマトロバン (BAY u 3405) の第 I 相臨床試験—健康成人男子志願者における高用量試験—. *臨床医薬*, **13**(3): 511-524 (1997).

- 10) 東 純一, 山本 勇, 青木敏郎, 松井秀夫, 丸山一伸: ラマトロバン (BAY u 3405) の第 I 相臨床試験—健康高齢男子志願者における薬物動態試験—. 臨床医薬, **13**(3): 525-535 (1997).
- 11) 大橋淑宏, 大野義春, 岡本英樹, 阪本浩一, 加藤晃史, 柿木裕史, 中井義明, 長 寛正, 森口 誠, 松田泰明, 中野友明, 塩谷隼人, 松本考司, 大迫茂人, 森 淳子, 杉田雅彦, 箕輪靖弘, 今村純子, 岡本純一, 恵田敏信, 高島忠義, 宮田啓史, 岡田博文, 玄野昌実, 松川俊一, 杉浦欣一, 上川 学: 通年性鼻アレルギーに対する Ramatroban (BAY u 3405) の臨床的検討—長期投与試験—. 臨床医薬, **13**(1): 141-159 (1997).
- 12) 高坂知節, 稲村直樹, 池田勝久, 中林成一郎, 鈴木秀明, 松谷幸子, 三好京子, 大山健二, 綿谷秀弥, 沖津卓二, 鈴木直弘, 小岩哲夫, 遠藤里見, 熊谷重城, 中野 浩, 豊嶋勝, 桜井時雄, 小泉敦弘: 通年性鼻アレルギーに対するラマトロバン (BAY u 3405) の長期投与における臨床的検討. 臨床医薬, **13**(1): 161-182 (1997).
- 13) 石川 喙, 茂木五郎, 大山 勝, 川内秀之, 加藤太二, 宮國泰明, 仲谷 茂, 高橋正紘, 沖中芳彦, 関谷 透, 奥園達也, 奥園美子, 阿部慶一, 日吉正明, 増田光家, 平田哲康, 牧嶋和見, 吉田雅文, 青柳満喜, 小宮山莊太郎, 井之口昭, 竹田和夫, 横光 智, 増田玄彦, 本多一至, 江浦陽一, 平野 実, 眞田友明, 山口勝矢, 久富圭子, 三保木美子, 進 武幹, 前山忠嗣, 前原法文, 百田統洋, 成川圭太, 隅上秀伯, 吉見龍一郎, 高村博光, 弦本日芳, 中田孝重, 高崎賢治, 増山敬祐, 定永恭明, 吹上忠祐, 松岡浩明, 村上公輝, 神崎祐一, 黒野祐一, 鈴木正志, 堀 文彦, 吉村弘之, 高田順子, 島村康一郎, 森満 保, 定永正之, 笠野藤彦, 島 哲也, 松永信也, 西園浩文, 矢野博美, 坂本邦彦, 牛飼雅人: 通年性鼻アレルギーに対するラマトロバン (BAY u 3405) の長期投与試験. 臨床医薬, **13**(1): 183-204 (1997).
- 14) 伊藤幸治, 須甲松信, 滝澤 始, 庄司俊輔, 真野健次, 大田 健, 佐野靖之, 荒井康男, 松崎 剛, 工藤宏一郎, 越野 健, 宮本康文, 渡辺勝之延, 猪熊茂子, 中澤浩亮, 野本日出男, 堀内 正, 木原令夫, 灰田美知子, 柏木秀雄, 福地義之助, 松瀬 健, 木田厚瑞, 神野 悟, 野村浩一郎, 折津 愈, 秋山 修, 安藤常浩, 川上雅彦, 開原成允: ラマトロバン (BAY u 3405) の高齢者気管支喘息に対する臨床的検討. 臨床医薬, **13**(3): 641-669 (1997).
- 15) 藤村政樹, 坂東琢磨, 明 茂治, 松田 保, 西 耕一, 水口雅之, 橘 秀樹, 中積泰人, 笠原寿郎, 斎藤元泰, 佐々木茂樹, 雨宮徳直, 木部佳紀, 沼田由夏, 阿保未来, 新谷博元, 三宅 靖, 品川俊治, 小川晴彦, 日置詩子, 松本依小, 白崎浩樹, 片山伸幸, 水橋啓一, 西辻 雅, 安井正英, 野村将春, 石浦嘉久, 岡藤和博: 気管支喘息に対する トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬ラマトロバン (BAY u 3405) の長期投与における有効性および安全性の検討. 臨床医薬, **13**(3): 683-721 (1997).
- 16) 佐藤篤彦, 早川啓史, 千田金吾, 豊嶋幹生, 戸館亮人, 志知 泉, 田村亨治, 菅沼秀基, 乾 直輝, 岩田政敏, 井田雅章, 八木 健, 安田和雅, 永山雅晴, 中野 豊, 川勝純夫, 小谷 泉, 白井敏博: トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬ラマトロバン (BAY u 3405) の成人気管支喘息患者を対象とした長期投与試験における有効性および安全性の検討. 臨床医薬, **13**(3): 723-750 (1997).
- 17) 瀧島 任, 白土邦男, 田村 弦, 本間正明, 井上千恵子, 白井宗彦, 三木 祐, 小野康夫, 進藤百合子, 岡山道子, 菊地 亮, 櫻井 誠, 高杉良吉, 勝又字一郎, 林 雅人, 木村啓二, 池田秀樹, 畑岡 勲, 前田真作: 選択的 トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬ラマトロバン (BAY u 3405) の気管支喘息に対する長期投与における臨床評価. 臨床医薬, **13**(3): 751-783 (1997).
- 18) 栗原直嗣, 藤本繁夫, 平田一人, 吉川純一, 中野義隆, 松下晴彦, 小松 孝, 仲岡裕右, 根来俊一, 寺川和彦, 福岡正博, 後藤 武, 玉垣芳則, 高村竜一郎, 藤川晃成, 藤原寛, 山田政司, 太田勝康, 大城 忠, 抱富美子, 橘 克英: 成人気管支喘息に対する新規 トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬, ラマトロバン (BAY u 3405) の長期投与における臨床的検討. 臨床医薬, **13**(3): 811-833 (1997).
- 19) 江頭洋祐, 大泉耕太郎, 市川洋一郎, 力丸 徹, 矢野敬文, 古賀英之, 岳中耐夫, 福田浩一郎, 浦田誓夫, 栃木隆男: トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬ラマトロバン (BAY u 3405) の気管支喘息に対する長期投与試験. 臨床医薬, **13**(3): 835-854 (1997).
- 20) Beal, S. L. and Sheiner, L. B. (eds): *NONMEM Users Guides*. NONMEM project Group, University of California at San Francisco, San Francisco (1992).
- 21) Tanigawara, Y., Nomura, H., Kagimoto, N., Okumura, K., Hori, R.: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol. Pharm. Bull.* **18**(2): 315-320 (1995).
- 22) 寺川雅人, 伊奥田奈美: バミカミドの健康人におけるポピュレーションファーマコキネティクス. 薬物動態, **9**(6): 799-808 (1994).