ポピュレーションファーマコキネティクスの動物実験への応用

酒 井 孝 範

TAKANORI SAKAI

平成5年に「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」が示されて以来、国内の製薬メーカーにおいてポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) への関心は高まりつつある。PPKでは個体間変動、個体内変動、パラメータ値に及ぼす変動要因などが同時に解析でき、また1個体の採血時点が2~3点とまばらでも解析を実施できる。PPKのコンピュータプログラムとしてはNONMEMが世界でもっとも普及しており、それをを用いた解析例は数多く報告されている。しかしそのほとんどはヒトにおけるもので、動物実験結果の解析に応用した例は少ない。

Troconiz ら¹⁾は、非ステロイド系抗炎症薬であるtenoxicamのラットにおける体内動態の解析にNONMEMを用いた。実験的に作成した尿毒症ラットおよび3水準の重篤度の腎摘出ラットにtenoxicamを静脈内投与し、血漿中tenoxicam濃度、血漿中非結合型分率(fu)ならびに血漿中アルブミン濃度を測定した。疾患モデル動物の血漿中アルブミン濃度はいずれもコントロール群に比べ低く、尿毒症≡腎摘出(軽度)>腎摘出(中度)>腎摘出(重度)の順でfuはアルブミン濃度に逆相関していた。最終的に、分布容積(V)およびクリアランス(CL)にfuが変動要因として関与するというモデルを採用した。すなわち、Vはfuに依存して直線的に上昇($V = \theta_1 + \theta_2 \cdot fu$)し、CLはfuが0.05未満ではfuに比例($CL = \theta_3 \cdot fu$)し、0.05以上では別の傾きでfuに依存して直線的に上昇する($CL = \theta_4 + \theta_5 \cdot fu$)というモデルである。Vとfuが直線的な関係であったのに対し、CLとfuがそうでなかった理由として、血漿中非結合型薬物濃度の上昇に伴い肝固有クリアランスが飽和するためであると推察した。

Lindberg-Freij ら²⁾は、ラットにおけるシクロスポリンA (CyA)の投与量依存的な吸収についてNONMEMを用いて検討した。ラットにCyAを静脈内あるいは経口投与した後の血液中濃度を測定し、すべてのデータを同時に解析した。吸収過程に、速度の異なる0次吸収が階段状に連続しているとするモデルを設定した。その0次吸収速度の時間的推移は1指数関数的というよりはむしろ2指数関数的であると見受けられ、

これは飽和のある初回通過効果に起因すると推察した。このような解析方法は、吸収が0次あるいは1次の速度過程から外れるような場合に有用と考えられた。

PPKはまばらな採血時点のデータの解析のみに向いていると思われがちであるが、動物実験や健常人での試験のように1個体から多くのデータが得られるような場合でもその力を発揮できる。今後PPK解析の応用がさらに多くなされることが期待される。

文 献

- 1) Troconiz, I. F., *et al.*: Tenoxicam pharmacokinetics in rats: A population model, *J. Pharm. Sci.*, **84**: 1482-1487 (1995).
- 2) Lindberg-Freij, A., *et al.*: Dose dependent absorption and linear disposition of cyclosporin A in rat, *Biopharm. Drug Dispos.*, **15**: 75-84 (1994).

(鐘紡(株)薬品開発第一研究所代謝研究部)