バイオアベイラビリティの個体差を考慮した 母集団薬物動態解析の有用性評価 (3)

小山真澄, 平池 巧, 松浦佳輔, 宇佐美陽平, 橋本征也*
富山大学大学院医学薬学研究部医薬品安全性学研究室

Evaluation of Usefulness of Population Pharmacokinetic Analysis Considering Interindividual Variability of Bioavailability (3)

Masumi Koyama, Takumi Hiraike, Keisuke Matsuura, Youhei Usami and Yukiya Hashimoto*
Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

〔 Received August 24, 2018 〕
〔 Accepted October 14, 2018 〕

We previously reported a positive correlation between the oral clearance (CL/F) and the apparent volume of distribution (V/F) of drugs with variable bioavailability (F). The aim of the present study using a computer simulation method was to further evaluate the usefulness of the population pharmacokinetic analysis model assuming the covariance of CL/F and V/F ($\omega_{CL/F, V/F}$). We assumed variable bioavailability (F) not only in intestinal absorption, but also in hepatic first-pass extraction and transdermal absorption. The log likelihood difference (LLD) between the covariance and conventional (non-covariance) model analysis was very similar to the LLD between the true and conventional model analysis. The individual relative F (F_{rel}) values estimated with the covariance model analysis was also similar to the F_{rel} values estimated with the true model analysis. Therefore, we should use the covariance model and/or the true model positively for population pharmacokinetic analysis for drugs with variable F.

Key words — covariance model, nonlinear mixed effects model (NONMEM), bioavailability, population pharmacokinetics

緒 言

我々はビソプロロールなどの薬物では、消化管吸収の個体差に伴うバイオアベイラビリティ (F) の変動が、薬物動態に大きな影響を与えることを報告してきた。^{1,2)} すなわち、**Fig 1** は F の個体差が経口クリアランス (CL/F) と見かけの分布容積 (V/F) に与える影響を評価した結果を引用したものであるが、²⁾ F に個体差を導入すると CL/F と V/F には正の相関が認められ、両者には共分散 ($\omega_{CL/F, V/F}$) が生じるようになる。従って、F に個体差が想定される薬物の母集団動態解析に際しては、 $\omega_{CL/F, V/F}$ を導入した covariance model を用いて、CL/F と V/F の相関性を考慮することが妥当

であると考えられる。^{1,2)} しかし、現段階では covariance model の有用性については、限られた知見しかないのが現状である。^{2,3)} そこで本研究では、コンピュータシミュレーションの手法を用いて CL/F と V/F の共分散 ($\omega_{CL/F, V/F}$) を仮定した covariance model による母集団薬物動態解析の有用性の評価を更に推し進めた。

これまでの我々の研究では、ビソプロロールをモデル薬物として選択し、消化管吸収の不完全性を仮定して薬物速度論モデルを構築してきた。¹⁻³⁾ すなわち、薬物の消化管からの急速な吸収を仮定した 1-コンパートメントモデルを専ら用いてきた。¹⁻⁴⁾ 一方、本研究の目的の第一は、より多様な F の変動機構について考察を加え、複数の薬物速

*〒930-0194 富山市杉谷2630

Fig 1 Effect of interindividual variability of bioavailability (F) on oral clearance (CL/F) and apparent volume of distribution (V/F) of a hypothetical drug²⁾

度論モデルを用いて covariance model の有用性を評価することである。まず、ミゾリビンのように消化管からの吸収速度がビソプロロールほど速くはないことを想定し、^{4,5)} 不完全な1次吸収過程を導入した1-コンパートメントモデルを用いて検討を行った。次に、具体的な薬物名は挙げないが、脂溶性が高く消化管における吸収特性は速く、ほぼ完全であるものの、肝臓における代謝が著しいために初回通過代謝を受ける薬物を想定した。さらに本研究では、薬物が経口投与されるのではなく、経皮吸収製剤を用いて全身循環を介して作用することを期待する薬物も想定して検討を加えた。

本研究の目的の第二は、covariance model による母集団解析の精度を、真の解析モデル (true model) によるそれと比較・評価することである。すなわち、同一被験者に対し静脈内と経口 (経皮) 投与試験が行われない限り、F の平均値とその個体差を精密に推定することは不可能である。しかし、コンピュータシミュレーションの手法を用いれば、F の平均値が既知であると仮定し、true model を用いて経口 (経皮) 投与時の血中濃度データのみから F の個体間変動を推定することが可能になる。我々はこれまで、covariance model は true model 近似の解析モデルであると考えてきたが、^{2,3)} 本研究によって covariance model がどの程度 true model に近似しているかを明らかにしたい。

方 法

1. 薬物血中濃度データ作成 (シミュレーション) と母集団動態解析

仮想被験者は、30名の健常者を想定した。すなわち、体重 (WT) は40~80 (kg) の間に均一に分布し、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) は5~6 (L/hr) の間に均一に分布すると仮定した。また、薬物動態は1-コンパートメントモデルに従うものと仮定し、以下の3種類のFの変動機構を想定した。

(1) 小腸1次吸収過程

小腸の1次吸収過程に個体間変動があることを想定し、以下に示すような平均パラメータを用いて、シミュレーションを行った。すなわち、平均吸収速度定数 (K_a) を0.8 (hr^{-1}) と仮定し、全身クリアランス (CL) は CL_{cr} に等しいと仮定した。平均分布容積 (V) は体重の0.4倍であり、F は60~100%の間に均一に分布すると仮定した。投与量は単回投与で150 mg とした。 K_a , CL, V の個体間変動 (ω) は、変動係数 (CV 値) として15%を仮定し、血中濃度の個体内変動 (σ) は7%と想定した。なお、一様乱数および正規乱数は Microsoft Excel® 2013 を用いて発生させた。

Conventional (non-covariance) model を基準として、true model と covariance model 解析の性能を評価した。すなわち、conventional model 解析

では、 K_a , CL/F , V/F の平均値とそれぞれの分散 ($\omega^2_{K_a}$, $\omega^2_{CL/F}$, $\omega^2_{V/F}$) に加え、 σ^2 を算出した。True model 解析では、 F の平均値を真値に固定し、 K_a , CL , V の平均値とそれぞれの分散 (ω^2_F , $\omega^2_{K_a}$, ω^2_{CL} , ω^2_V) および σ^2 を算出した。Covariance model 解析では、 K_a , CL/F , V/F の平均値とそれぞれの分散 ($\omega^2_{K_a}$, $\omega^2_{CL/F}$, $\omega^2_{V/F}$) に加え、 $\omega_{CL/F, V/F}$ と σ^2 を算出した。

母集団解析とそれに引き続くベジアン個別解析は、NONMEM ソフトウェア (double precision NONMEM Version VI Level 2.0, PREDPP Version V Level 2.0, NM-TRAN Version IV Level 2.0, Beal SL and Sheiner LB, San Francisco, CA, USA) を用いて行い、⁶⁾ このシミュレーションに対しては NONMEM-PREDPP のサブルーチン ADVAN2 と TRANS2 を使用した。⁶⁾

(2) 肝初回通過代謝

肝臓における初回通過代謝を受ける薬物を想定し検討を行った。すなわち、薬物の肝抽出率が 90% であると仮定し、 CL は WT の 1.35 倍であるとし、 V は WT の 7 倍であるとした。 F は 5~15% の間に均一に分布すると想定した。投与量は単回投与で 120 mg とした。 CL , V の ω は、 CV 値として 15% を仮定し、 σ は 7% と想定した。

このシミュレーションの母集団解析には、NONMEM-PREDPP のサブルーチン ADVAN1 と TRANS2 を使用した。⁶⁾ 上記の方法に準じて、conventional model, true model, covariance model を用いて母集団解析を行い、 K_a と $\omega^2_{K_a}$ 以外のパラメーターを算出した。

(3) 経皮 0 次吸収

経皮吸収製剤を想定し検討を行った。すなわち平均 CL は WT の 0.3 倍、 V は WT の 2 倍と仮定し、 F は 10~50% の間に均一に分布すると考えた。投与は単回投与のみで、24 時間貼付することによって 0 次で吸収されると仮定し、投与量は 120 mg とした。 CL , V の ω は、 CV 値として 15% を仮定し、 σ は 7% と想定した。

このシミュレーションの母集団解析には、上記と同様に NONMEM-PREDPP のサブルーチン ADVAN1 と TRANS2 を使用した。⁶⁾

2. 母集団動態解析の性能評価

(1) log likelihood difference (LLD)

本研究では、conventional (non-covariance) model を基準として、true model と covariance model によるデータ適合性の改善度を LLD を用いて評価した。^{2,3,6)} すなわち、NONMEM が算出した目的関数値 ($-2 \log \text{likelihood}$) を用いて、true model と covariance model の LLD を算出した。^{2,3,6)} Conventional model に比べパラメータ数が 1 つ増加する true model と covariance model の LLD が 3.84 ($P < 0.05$) もしくは 6.64 ($P < 0.01$) より大きい時、そのモデルは統計的に有意であると判定した。また、パラメータ数が同じである true model と covariance model の優位性を、LLD を比較することによって評価した。

(2) 相対的なバイオアベイラビリティ (F_{rel})

本研究においては、LLD に加えて F_{rel} を評価指標として用いた。^{2,3)} 仮想薬物は静脈投与試験を想定していないため、絶対的 F を推定することは不可能である。しかし、covariance model による母集団解析後のベジアン解析で算出した、各被験者の CL/F (CL/F_{Bayes}) や V/F (V/F_{Bayes}) から平均値を 1 とした相対的な F を推定することは可能である。すなわち、covariance model において F_{rel} は母集団平均の CL/F_{mean} (または V/F_{mean}) を各個人の CL/F_{Bayes} (または V/F_{Bayes}) で除することによって得られると仮定し、次のような式を用いて算出した。

$$F_{\text{rel}} = \frac{CL/F_{\text{mean}}}{CL/F_{\text{Bayes}}} \quad (1)$$

$$F_{\text{rel}} = \frac{V/F_{\text{mean}}}{V/F_{\text{Bayes}}} \quad (2)$$

本研究においては、式(1)および式(2)から求めた F_{rel} の平均値を用いた。

True model では母集団解析後のベジアン解析によって各個人の F の絶対値が得られるが、covariance model と比較するため F_{rel} に換算した。すなわち、true model においてはベジアン解析によって求められた各被験者の F (F_{Bayes}) を平均値 (F_{mean}) によって除することにより得られると仮定し、以下の式を用いて算出した。

$$F_{\text{rel}} = \frac{F_{\text{Bayes}}}{F_{\text{mean}}} \quad (3)$$

また, F_{rel} の推定精度を定量化するために % error を次のようにして計算した.^{2,3)}

$$\% \text{ error} = (\text{推定値} - \text{真値}) \div \text{真値} \times 100 \quad (4)$$

この % error の平均値は偏りの度合を表し, 0 に近いほど F_{rel} の推定値が正確であることを示す. また, % error の標準偏差は F_{rel} の推定精度を表し, 値が小さいほど精度が高いことを示す.

結 果

1. 小腸 1 次吸収過程

小腸で不完全に 1 次吸収される薬物を想定しシミュレーションを行った. 単回投与における血中濃度推移を Fig 2A に示す. 採血は薬物投与から 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間後の 8 点で行う臨床試験を想定した. 血中濃度の個体内変動 (σ) は

CV 値で 7% としたため, 各被験者の血中薬物濃度推移には不自然な上下動が認められる場合もあった (Fig 2A). この模擬臨床試験のデータを conventional model, true model, covariance model で解析し, true model と covariance model の解析精度を比較した (Fig 3). Figure 3A には true model の解析結果を示しているが, conventional model 解析との LLD 値は 29.949 であり, 統計的に有意 ($P < 0.01$) であった. また, その時に推定した各被験者の F_{rel} は真値 ($F_{rel\text{-true}}$) との間に無難な対応が認められ, % error の値は 0.60 ± 11.30 であった.

一方, Fig 3B に covariance model での解析結果を示す. Conventional model 解析との LLD 値は covariance model では 29.949 であり, true model の LLD 値と同じ値であった. Covariance model による F_{rel} の推定も true model と大差はなく, $F_{rel\text{-true}}$ との間に無難な対応が認められ, % error の値は

Fig 2 Plasma concentrations of 3 hypothetical drugs (A-C)

A: Intestinal 1-st order absorption, B: Hepatic first-pass extraction, C: transdermal zero-th order absorption.

Fig 3 Relative bioavailability (F_{rel}) estimated with true model analysis (A) and covariance model analysis (B) for a hypothetical drug with 1-st order intestinal absorption

The regression line is $y = x$. LLD: log likelihood difference.

3.47 ± 9.90 であった。このシミュレーションでは F が 60% から 100% まで変動すると仮定しているため、 $F_{rel-true}$ の上限と下限はそれぞれ 1.25 (100/80) と 0.75 (60/80) であるが、covariance model による F_{rel} の推定値は約 0.71~1.40 に分布すると算出され、大きな乖離はなかった。

2. 肝初回通過代謝

肝臓で初回通過代謝される薬物を想定しシミュレーションを行った。単回投与における血中濃度推移を **Fig 2B** に示す。薬物投与から 3, 6, 12 時間後または 3, 8, 12 時間後の 3 点で採血を行うと想定した。 F が 5% から 15% と個人間で 3 倍変動すると仮定したため、各患者間の血中濃度には **Fig 2B** に見られるように大きなばらつきが観察された。この試験のシミュレーションを上記と同様に 3 種のモデルで解析した。 **Figure 4A** には true model の

Fig 4 Relative bioavailability (F_{rel}) estimated with true model analysis (A) and covariance model analysis (B) for a hypothetical drug with extensive hepatic first-pass extraction

The regression line is $y = x$. LLD: log likelihood difference.

解析結果を、 **Fig 4B** には covariance model の解析結果を示す。 True model の LLD 値は 26.793 であり、 covariance model の LLD 値も同じく 26.793 であった。このシミュレーションでは、 F が 5% から 15% まで変動すると仮定したので、 $F_{rel-true}$ の上限と下限はそれぞれ 1.5 (15/10) と 0.5 (5/10) であるが、 true model および covariance model による F_{rel} の推定値の分布にあまり大きな乖離は認められなかった (**Fig 4**)。

3. 経皮0次吸収

経皮吸収製剤を想定しシミュレーションを行った。単回投与における血中濃度推移を **Fig 2C** に示す。薬剤は 24 時間貼付するものとし、薬剤貼付後から 3, 6, 12, 24 時間後、薬剤除去後 5, 12 時間後の計 6 点の採血を行う試験を想定した。 F が 10% から 50% まで変動すると仮定したため、患者間の血中濃度推移には大きなばらつきが観察

Fig 5 Relative bioavailability (F_{rel}) estimated with true model analysis (A) and covariance model analysis (B) for a hypothetical drug with transdermal zeroth order absorption

The regression line is $y = x$. LLD: log likelihood difference.

された。この試験のシミュレーションを上記と同様に3種のモデルで解析した。**Figure 5A**には true model の解析結果を、**Fig 5B**には covariance model の解析結果を示す。True model の LLD 値は 35.391 であり、covariance model の LLD 値も同じく 35.391 であった。このシミュレーションでは、 F が 10% から 50% まで変動すると仮定したので、 $F_{rel-true}$ の上限と下限はそれぞれ 1.67 (50/30) と 0.33 (10/30) であるが、true model および covariance model による F_{rel} の推定値の分布にほとんど乖離は認められなかったことから、 F_{rel} は薬物の F の変動域 (範囲) を考察する上で有用であると考えられた (**Fig 5**)。

考 察

本研究では、不完全な消化管からの1次吸収、急速な消化管吸収後の肝初回通過代謝、経皮0次

吸収を受ける薬物を想定した (**Fig 1, 2**)。シミュレーションした血中濃度を、conventional (non-covariance) model, true model, covariance model を用いて母集団解析を行った (**Fig 3-5**)。Conventional model の最小目的関数値 ($-2 \log \text{likelihood}$) を基準として、true model と covariance model の LLD 値を算出したところ、不完全な消化管からの1次吸収、急速な消化管吸収後の肝初回通過代謝、経皮0次吸収を受ける薬物のいずれにおいても true model と covariance model の LLD 値は等しくなった (**Fig 3-5**)。このことより covariance model は、true model と同等であると見做して良いと考えられた。

なお、詳細な結果は示していないが、不完全な消化管からの1次吸収を受ける薬物を8時間毎に繰り返し投与した際の母集団解析結果でも、true model と covariance model の LLD 値は等しくなった。さらに、急速な消化管吸収後に肝初回通過代謝を受ける薬物を12時間毎に繰り返し投与した際の母集団解析結果でも、true model と covariance model の LLD 値は等しくなったことを付け加えておきたい。

本研究では、true model および covariance model による母集団解析を行った後に、ベジアン個別解析で、平均値を1とした相対的なバイオアベイラビリティ (F_{rel}) を算出した。 F の個体差が大きくなるに従って、 F_{rel} の個体差も大きくなることから、 F_{rel} の算出は F の変動性を類推するうえで有用な可能性がある (**Fig 3-5**)。Covariance model による F_{rel} の % error の平均値は、僅かに (3.5% 程度) 正方向に偏っているかもしれないが、その標準偏差は true model とほぼ同程度であった (**Fig 3-5**)。

本シミュレーション研究では、true model を使用する際に、 F の平均値が既知であると仮定して母集団解析を行い covariance model と比較・評価した。しかし、現実には経口 (経皮) 製剤の F の平均値が正確にわかっている場合は有り得ない。従って、true model を用いて母集団解析を行う際には、 F の平均値を任意の値 (または近似値) に固定し、解析を進めることになるであろう。⁷⁾ しかし、我々が知る限り、 F の個体差まで考慮した true model による臨床データ解析は皆無であり、⁷⁾

本研究以外の速度論モデルや臨床試験デザインに対する true model の性能は不明である。従って、true model を用いて臨床データ解析を行うに際しては、covariance model を併用するなど慎重を期すべきであろう。

以上本研究では、経口（経皮）投与後の血中濃度データに対する、covariance model 解析の性能評価を追加した。今後、より多様な薬物について covariance model（または true model）が臨床応用され、F の個体差に関する情報が整備されることが期待される。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Ishida K, Horie A, Nishimura M, Taguchi M, Fujii N, Nozawa T, Inoue H, Hashimoto Y, Variability of bioavailability and intestinal absorption characteristics of bisoprolol, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, **28**, 491-496.
- 2) 松葉映美, 服部龍太郎, 大久保翔悟, 深尾美紀, 橋本征也, バイオアベイラビリティの個体差を考慮した母集団薬物動態解析の有用性評価, *医療薬学*, 2016, **42**, 408-415.
- 3) 松葉映美, 宇佐美陽平, 服部龍太郎, 深尾美紀, 橋本征也, バイオアベイラビリティの個体差を考慮した母集団薬物動態解析の有用性評価 (2), *医療薬学*, 2016, **42**, 809-816.
- 4) Fukao M, Ishida K, Sakamoto T, Taguchi M, Matsukura H, Miyawaki T, Hashimoto Y, Effect of genetic polymorphisms of SLC28A1, ABCG2 and ABCC4 on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, **26**, 538-543.
- 5) Ishida K, Motoyama O, Shishido S, Tsuzuki K, Hashimoto Y, Population pharmacokinetics of mizoribine in pediatric recipients of renal transplantation, *Clin Exp Nephrol*, 2012, **16**, 799-804.
- 6) Beal SL, Boeckmann AJ, Sheiner LB, "NONMEM Users Guides: NONMEM Project Group" University of California, San Francisco, 1992.
- 7) 堀 了平, 宮崎勝己, 水柿道直, 緒方弘泰, 後藤光良, 市村藤雄, 安原真人, 谷川原祐介, 橋本征也, 小上淑子, 三牧孝至, 田中一彦, 奥村勝彦, 五味田裕, 樋口 駿. 日本人における薬物動態母集団パラメータの推定 (1): ジゴキシンの TDM 研究, 1994, **11**, 7-17.