小児てんかん患者における Valproic Acid の Pharmacokinetics—Bayesian 理論を用いた 血中濃度データ解析—

堀 了 平^{*1} 奥 村 勝 彦^{*1} 斉 藤 一 文 字^{*1}
安 原 真 人^{*1} 越 川 富 雄^{*1} 橋 田 亨^{*1}
奥 野 武 彦^{*2} 中 川 照 真^{*3} 山 岡 清^{*3}

(受付: 1984 年 8 月 8 日)

Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid in Children with
Seizures—Plasma Concentration Data Analysis by the Bayesian
Method—

Ryohei HORI^{*1} Katsuhiko OKUMURA^{*1} Ichimonji SAITO^{*1}
Masato YASUHARA^{*1} Tomio KOSHIKAWA^{*1} Touru HASHIDA^{*1}
Takehiko OKUNO^{*2} Terumichi NAKAGAWA^{*3} and Kiyoshi YAMAOKA^{*3}

^{*1} Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of
Medicine, Kyoto University

^{*2} Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyoto Uni-
versity

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

A great deal of attention has been given to the problem of estimating the pharmacokinetic parameters of individual patients in order to optimize dosage choices. In the present study, the individual pharmacokinetic parameters of valproic acid were estimated using only 2 data points for each patients by a newly developed program, MULTI 2 (BAYES). This is a nonlinear multiple regression program based on the Bayesian method and written in BASIC for the microcomputer. From the information

^{*1} 京都大学医学部附属病院薬剤部
〒606 京都市左京区聖護院川原町 54

^{*2} 京都大学医学部小児科

^{*3} 京都大学薬学部

on the distribution of population pharmacokinetic parameters and plasma drug concentration measurements, MULTI 2 (BAYES) calculates the most likely set of parameters for the individual. The accuracy and precision of estimates were evaluated based on the difference between estimated and measured drug concentration. Selection of the population parameter set was found to affect the individual pharmacokinetic parameters estimated by MULTI 2 (BAYES). Using the population parameter set obtained from the data of patients in Kyoto University Hospital by NONMEM gave the most accurate estimates of individual patients by MULTI 2 (BAYES). Thus, use of a population parameter appropriate to the individual in question is necessary to obtain a good estimate of the individual parameter. This study provides significant evidence for the validity and usefulness of the Bayesian method in estimating individual pharmacokinetic parameters from routine clinical data.

Key words : Bayesian method, nonlinear regression, population pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, valproic acid

緒 言

近年、薬物動態に関する研究の進歩にともない、薬物療法の適正化をめざした薬物血中濃度モニタリングが医療の場に普及定着しようとしている。しかしながら、患者の血中濃度測定値を pharmacokinetics の手法を用いて臨床上有効に活用するためには、なお多くの問題が残されている。クリアランス、分布容積などの患者個有の薬物動態に関するパラメータを求めようとする場合、従来の方法では薬物投与後経時的に多数回の採血を行う必要がある。一方、現実には各個人について十分なサンプルを得ることは甚だ困難であり、1 ないし 2 点という少ない血中濃度データから薬物療法的に有用なパラメータを求める方法の開発が臨床に強く望まれている。

このような問題に対し、Sheiner らは Bayesian 理論を用いた患者の薬物動態に関するパラメータの推定法を報告している¹⁾²⁾³⁾。本法の最大の利点は、あらかじめ患者母集団のパラメータの平均値と分散を求めておけば、対象となる個人については 1 点の薬物血中濃度データからでもその患者個有のパラメータを推定しうることである。

最近我々は、すでに報告した非線形最小二乗法プログラム MULTI⁴⁾に新たに Bayes 推定機能を組み込んだマイクロコンピュータ用プログラム、MULTI 2 (BAYES) を BASIC 言語により開発した⁵⁾。本研究では、valproic acid を服用中の小児てんかん患者から得た薬物血中濃度データに対して本プログラムを適用し、血中濃度データ解析における本法の有用性および解析結果に影響を与える因子につき、臨床データに基づく検討を加えた。

対象および方法

1. 対象

京都大学医学部附属病院小児科に入院加療中の Lennox 症候群を主体とする患者 20 名（男子 13 名，女子 7 名）を対象とした。平均年齢は 4.6 歳（0.6～14.0 歳），平均体重は 15.4 kg（8.3～25.0 kg）であった。患者はいずれも valproic acid 単独もしくは他の抗てんかん剤との併用療法施行中であり、併用薬剤は phenobarbital, phenytoin, carbamazepine および ethosuximide であった。

2. 方法

Valproic acid の製剤としては sodium valproate の錠剤, シロップ剤 (Depakene®, 協和醗酵) および細粒剤 (Hyserenin®, カネボウ薬品) を用いた. 各患者に対する投与量, 剤形, 併用薬物を Tab. 1 に示す. 薬物投与前, および経口投与後 2, 4 hr にそれぞれ約 1 ml ヘパリン採血し, 速やかに血漿を遠心分離後定量に供した. 母集団パラメータの推定に使用した患者については投与後 8 hr においても採血を行った. 血漿中薬物濃度の測定は酵素免疫法 (EMIT®, Syva) により行い, 定量値の変動係数は 10% 以下であった.

3. 解析方法

薬物血中濃度変化を表すモデルとして one compartment open model⁶⁾を仮定すると, valproic acid X_0 mg 投与後 t hr における血中濃度 C_p は(1)式

$$C_p = C_{0e}^{-K_{et}} + \frac{X_0 K_a}{V_d (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_{et}} - e^{-K_{at}}) \quad (1)$$

で表される. ここで C_0 は $t=0$ における薬物血中濃度, K_a , K_e , V_d はそれぞれ吸収速度定数, 消失速度定数, 分布容積を表し, V_d は患者体重で補正した値 (l/kg) を用いた. 経口投与後の valproic acid の吸収は完全であり初回通過効果は認められないことから, valproic acid の bioavailability は 100% と仮定した⁷⁾.

通常の重みつき非線形最小二乗法では(2)式に示すような残差平方和 (SS) を最小にするパラメータの組み合わせを算出することになる.

$$SS = \sum_{i=1}^n \frac{(CP_{oi} - CP_{ci})^2}{\sigma_i^2} \quad (2)$$

ここで n はデータ数, CP_{oi} , CP_{ci} , σ_i^2 はそれぞれ i 番目のデータに関する実測値, 計算値, 誤差分散を表す. この方法では, 最小二乗法の解を得るために未知パラメータ数以上のデータ数が必要となる. 一方, Bayesian 法における SS は(3)式のように定義される³⁾.

$$SS = \sum_{i=1}^n \frac{(CP_{oi} - CP_{ci})^2}{\sigma_i^2}$$

$$+ \sum_{i=1}^m \frac{(\bar{P}_i - P_i)^2}{\sigma_{P_i}^2} \quad (3)$$

ここで m はパラメータ数, P_i は求めるパラメータ, $\bar{P}_i$, $\sigma_{P_i}^2$ はそれぞれ患者母集団のパラメータの平均値と分散を表す. (3)式を用いる場合には, たとえ血中濃度の実測値は 1 点であっても最小二乗法による解析が可能となる.

式(2), (3)において σ_i^2 は各測定値の誤差分散を表すが, この値を客観的に評価することは必ずしも容易ではない. Sheiner らは各測定値に対して等しい誤差分散を用い, 十分な情報がない場合には, 経験的に測定誤差を有効治療濃度の 10% に見積もるとしている³⁾. 今, 各測定値と誤差分散の間に(4)式のような関係が成り立つと仮定すると⁸⁾,

$$\sigma_i^2 = \frac{1 - FF}{FF} \cdot CP_{oi}^{iw} \quad (4)$$

$$(iw=0, 1, \text{ or } 2; 0 < FF < 1)$$

(3)式は次のように変形される.

$$SS = \frac{FF}{1 - FF} \cdot \sum_{i=1}^n \frac{(CP_{oi} - CP_{ci})^2}{CP_{oi}^{iw}} + \sum_{i=1}^m \frac{(\bar{P}_i - P_i)^2}{\sigma_{P_i}^2}$$

ここで $SS' = (1 - FF) \cdot SS$ とすると(5)式が得られ,

$$SS' = FF \cdot \sum_{i=1}^n \frac{(CP_{oi} - CP_{ci})^2}{CP_{oi}^{iw}} + (1 - FF) \cdot \sum_{i=1}^m \frac{(\bar{P}_i - P_i)^2}{\sigma_{P_i}^2} \quad (5)$$

MULTI2 (BAYES) では(5)式の SS' を採用している. FF は血中濃度測定値の全般的な重み係数であり, FF が大きくなるほど測定値の重みは増加し, (5)式の第 2 項の寄与率は小さくなる. 今回の検討に際しては iw は 1, FF は 0.5 の値を用いた. この条件では valproic acid の血中濃度が $100 \mu g/ml$ の場合, (4)式から 10% の誤差を仮定したことになる. プログラムの実行に際しては, 患者体重, 投与量, 薬物投与前の血中濃度をそれぞれ定数として入力し, 計算にはパーソナルコン

ピュータ N5200 モデル 05 (NEC) を使用した。

患者母集団におけるパラメータの平均値と分散は文献値⁹⁾¹⁰⁾, もしくは Sheiner, Beal らにより開発された大型計算機用プログラム NONMEM (Version 1, Level 3)¹¹⁾¹²⁾ を用い, 投与後 8 hr まで採血した患者 5 名 (ID 16~20) の血中濃度データから算出した値を使用した。NONMEM の実行には京都大学大型計算機センター, FACOM M-382 システムを利用した。

4. 検討項目

A. 非線形最小二乗法解法およびパラメータの初期値選択による影響: MULTI2 (BAYES) では非線形最小二乗法解法として, Gauss-Newton 法, Damping Gauss-Newton 法, 修正 Marquardt 法および Simplex 法の 4 種が選択できる。そこで同一のデータ (ID 20, $t=4$ hr, $CP_0=34 \mu\text{g/ml}$) に対し, 未知パラメータの初期値を患者母集団の平均値 (Hall らの報告)¹⁰⁾ の $\pm 50\%$ の範囲で 11 段階にわたり変化させて, 4 種の解法によりそれぞれあてはめ計算を行い, 各パラメータ (K_a , K_e , V_d) を求めた。得られた患者固有のパラメータを(1)式に代入して求めた 2 hr および 8 hr の薬物血中濃度の推定値と実測値との差の平方和から, 計算結果の妥当性を評価した。

B. 患者母集団パラメータ値による影響: ID 20 の患者における 4 hr 後の血中濃度をデータとして用い, 母集団パラメータの平均値を文献値¹⁰⁾ の $\pm 50\%$ の範囲で 11 段階にわたり変化させて MULTI2 (BAYES) の計算結果に及ぼす影響を検討した。

C. Bayesian 法による薬物血中濃度の予測精度と母集団パラメータの選択による影響: 15 名の患者 (ID 1~15) の投与後 4 hr における薬物血中濃度測定値を用いて MULTI2 (BAYES) による解析を行い, 求めた患者個々のパラメータから投与後 2 hr における推定濃度を算出した。患者母集団のパラメータとして, 1) Benet と Sheiner がまとめた薬物動態に関するデータ集に記載の値 ($\bar{V}_d=0.13 \pm 0.04 \text{ l/kg}$, $\bar{K}_e=0.045 \pm 0.007 \text{ hr}^{-1}$, mean $\pm$ S.D.)⁹⁾, 2) Hall らの報告し

た小児てんかん患者に valproic acid を連続投与して求めた値 ($\bar{V}_d=0.231 \pm 0.067 \text{ l/kg}$, $\bar{K}_e=0.108 \pm 0.044 \text{ hr}^{-1}$)¹⁰⁾, 3) 本院に入院加療中の患者 5 名を対象として NONMEM を用いて求めたパラメータ ($\bar{V}_d=0.298 \pm 0.151 \text{ l/kg}$, $\bar{K}_a=2.46 \pm 6.26 \text{ hr}^{-1}$, $\bar{K}_e=0.0831 \pm 0.0524 \text{ hr}^{-1}$), 以上の 3 種類を用いた。一方, あてはめ計算を施行しない条件, すなわち母集団パラメータの平均値を(1)式に直接代入し, 患者体重, 投与量および C_0 の情報のみを与えた場合についても 2 hr 後の薬物濃度を算出した。MULTI2 (BAYES) 適用の有無による推定誤差 (推定値-実測値) の変化を, Bayesian 法による血中濃度の予測精度の指標とした。さらに 3 種類の母集団パラメータによる推定誤差の比較から, 母集団パラメータの選択が Bayesian 法の予測精度に及ぼす影響につき検討した。

結 果

1. 非線形最小二乗法を用いた Bayes 推定プログラム (MULTI2 (BAYES)) の評価

本報において解析の対象とした患者, 投与条件, valproic acid の血中濃度測定値を Tab. 1 に示す。全症例の検討に先立ち, ID 20 の患者データを対象として, MULTI2 (BAYES) の基本的性能の評価を行った (検討項目 A)。Tab. 2 に示すように, 未知パラメータの初期値を母集団パラメータの平均値の $\pm 50\%$ の範囲で変化させても解析結果に著しい影響は認められなかった。また, MULTI2 (BAYES) が備えている 4 種類の解法のいずれを用いても, 今回の条件ではほぼ同一のパラメータが得られた。本結果に基づき描いた血中濃度経時変化のシミュレーションカーブを Fig. 1 に示すが, データとして用いた 4 hr 値のみならず, 2 hr, 8 hr の実測値とも良好な対応が認められた。従って, 本法を用いることにより, 少ない血中濃度データからでも薬物血中濃度変化の予測が十分可能なものと推察された。なお, これらの検討過程を通していずれの解法を用いた場合においても, 発散等の異常終了例は認められなかった。

Tab. 1 Characteristics of Patients Supplying Valproic Acid Data

ID #. / Sex	Age (years)	B.W. (kg)	Dose (mg) / dosage form	Concurrent anticonvulsants	Plasma concentration ($\mu\text{g} / \text{ml}$) at			
					t=0	t=2	t=4	t=8 hr
1 / M	3.6	22.2	400 / T	PHT	45.0	78.0	75.0	N.D.
2 / M	3.6	12.0	120 / S		65.0	88.0	85.0	N.D.
3 / M	5.1	15.0	200 / T	PHT	34.0	54.0	56.0	N.D.
4 / F	14.0	25.0	300 / P	PB, PHT, CBZ	48.0	74.0	69.0	N.D.
5 / F	0.6	8.3	150 / P		49.7	81.5	65.3	N.D.
6 / M	7.0	22.0	100 / S	PHT, CBZ	22.0	52.8	45.3	N.D.
7 / F	0.7	10.0	200 / P	PB, PHT, CBZ	7.5	17.3	16.5	N.D.
8 / F	5.0	6.0	180 / S		43.4	65.2	60.1	N.D.
9 / M	2.3	10.0	150 / S		45.0	103.0	70.0	N.D.
10 / M	7.7	25.0	270 / S	PHT	50.0	92.0	67.0	N.D.
11 / F	5.3	10.7	100 / S		97.0	110.0	106.0	N.D.
12 / F	3.9	13.3	200 / P	PHT	40.0	88.0	70.0	N.D.
13 / M	4.0	16.0	300 / S	ETX	40.0	70.0	50.0	N.D.
14 / M	4.8	20.1	133 / S	PHT, CBZ	26.0	48.0	43.0	N.D.
15 / M	1.1	9.2	150 / S		80.9	96.2	85.8	N.D.
16 / M	3.7	12.0	240 / S	PB	46.0	80.0	65.0	55.0
17 / M	3.6	22.2	400 / T	PHT	56.0	78.0	73.0	65.0
18 / F	7.0	13.3	200 / T	PB, CBZ	22.0	53.0	55.0	49.0
19 / M	4.0	16.0	300 / S	PHT, PB, ETX	6.0	60.0	45.0	26.0
20 / M	4.8	20.1	133 / S	PHT, PB, CBZ	15.0	37.0	34.0	18.0

Abbreviations: T = tablet; S = syrup; P = powder; PHT = phenytoin; PB = phenobarbital; CBZ = carbamazepine ;
ETX = ethosuximide; N.D. = not determined

Tab. 2 Effect of Initial Parameter Value on Pharmacokinetic Analysis of Valproic Acid Data by MULTI 2 (BAYES)^{a)}

Test parameter	Range of initial parameter value (mean)	Residual sum of squares (mean $\pm$ S.D.) ^{b)} by			
		Gauss-Newton	Damping Gauss-Newton	Modified Marquardt	Simplex method
V _d (L / Kg)	0.115 - 0.345 (0.23)	15.576 $\pm$ 0.006	15.576 $\pm$ 0.006	15.574 $\pm$ 0.007	15.576 $\pm$ 0.006
K _a (1/hr)	1.25 - 3.75 (2.5)	15.571 $\pm$ 0.005	15.572 $\pm$ 0.005	15.556 $\pm$ 0.039	15.571 $\pm$ 0.005
K _e (1/hr)	0.055 - 0.165 (0.11)	15.570 $\pm$ 0.007	15.570 $\pm$ 0.007	15.569 $\pm$ 0.007	15.570 $\pm$ 0.007

a) Pharmacokinetic analysis was performed using plasma concentration data from a patient (ID 20) by each four kinds of algorithms. Valproic acid concentrations at 0 and 4 hr after administration were used for the calculation and the population parameters were obtained from the paper of Hall et al.¹⁰⁾ At the start of calculation, initial value of a test parameter (V_d, K_a or K_e) was varied within a range of $\pm$ 50% of mean population parameter and the initial values of the other two parameters were set at the values of each mean population parameters.

b) Estimation accuracy based on the obtained pharmacokinetic parameters was examined by residual sum of squares at 2 and 8 hr ($SS = (C_{Po} - C_{Pe})^2_{t=2 \text{ hr}} + (C_{Po} - C_{Pe})^2_{t=8 \text{ hr}}$).

2. Bayesian 法による血中濃度の予測と患者母集団パラメータ値の影響

Bayesian 法では患者母集団のパラメータの平均値と分散を計算過程で使用する。そこで、

ID20 の患者データを用い、解析結果に対する母集団パラメータ値の影響につき検討した (検討項目 B)。Fig. 2 に示すように、V_d, K_a, K_e のいずれのパラメータについても、母集団パラメータの

Fig. 1 Plasma concentration of valproic acid after oral administration in a patient (ID 20).

The conditions of a patient and dose are shown in Tab. 1. Closed circle represents the data used for the pharmacokinetic analysis by MULTI 2 (BAYES). The calculation was performed using the population parameters obtained from the paper of Hall et al.¹⁰⁾ and the curve was drawn using the estimated parameters ($V_d = 0.210 \text{ L/kg}$, $K_a = 1.35 \text{ hr}^{-1}$, $K_e = 0.101 \text{ hr}^{-1}$). Estimation accuracy was examined by the difference between estimated and measured (Open circle) concentrations at 2 and 8 hr.

Fig. 2 Effect of population parameters on pharmacokinetic analysis of valproic acid data by MULTI 2 (BAYES).

The calculation was performed using the same data as shown in Fig. 1. The population parameters (V_d , K_a , K_e) were obtained from the paper of Hall et al.¹⁰⁾ One of the three population parameters was varied with a range of $\pm 50\%$ of mean population value and the other two population parameters were set at the mean value. The changed value of population parameter is plotted on the abscissa and calculated final estimate of corresponding parameter is plotted on the ordinate.

Fig. 3 Estimation error for valproic acid plasma concentration by MULTI 2 (BAYES) with three kinds of population parameter sets.

The three panels show results for different population parameters obtained from Benet and Sheiner,⁹⁾ Hall et al.,¹⁰⁾ and data of Kyoto University Hospital, respectively. (A) Each set of population parameters were directly substituted for individual parameter in the equation (1) and the error (estimated minus measured concentrations at 2 hr) was calculated for 15 patients (ID 1-15). (B) Using each set of population parameters, individual pharmacokinetic parameters of 15 patients were calculated by MULTI 2 (BAYES) from each plasma concentration data at 0 and 4 hr, then the estimation error (estimated minus measured concentrations at 2 hr) was calculated. Horizontal bar represents the average bias in the estimate.

平均値の増加につれて収束値も増大するという関係が認められた。すなわち、本法の実行においては患者母集団のパラメータ値の選択により、患者固有の薬物動態に関するパラメータの推定値が大きく影響されることが明らかとなった。

そこで、15人の患者 (ID1~15) を対象に、3種類の母集団パラメータを用いて MULTI2 (BAYES) による解析から求めた血中濃度の推定値と、単に母集団パラメータから血中濃度を推定した場合の結果とを比較検討した (検討項目 C)。Fig. 3 から明かなように、いずれの母集団パラメータを用いた場合においても、Bayesian 法の適用により個々の患者の薬物血中濃度の推定誤差は著しく減少した。すなわち、血中濃度測定を行い、そのデータに基づき患者固有のパ

ラメータを決定することにより、血中濃度の予測精度が格段に向上した。さらに、使用した3種の母集団パラメータによる結果を比較すると、Benetらの値を用いた場合には有意な正方向への偏りが認められ、計算値が実測値を上まわる傾向を示した (paired t-test, $P < 0.001$)。Hallらの値を用いた場合には誤差の偏りは小さくなり、さらに本院の値を用いることにより誤差の平均はほぼ0となり、その分散も減少する傾向が認められた。従って、本法の実行に際しては対象となる患者に対応した母集団のパラメータ値を選択することが、解析結果および予測の精度を左右する重要な因子であると推察された。母集団パラメータとして本院の値を用いて求めた患者個々のパラメータ値を Tab. 3 に示した。

Tab. 3 Estimation of Individual Pharmacokinetic Parameters by MULTI 2 (BAYES)^{a)}

ID #	V d (L / kg)	K a (1/hr)	K e (1/hr)	Estimation error ($\mu\text{g} / \text{ml}$) ^{b)}
1	0.308	2.55	0.0849	10.7
2	0.237	2.15	0.0659	6.5
3	0.307	2.55	0.0848	12.3
4	0.276	2.34	0.0767	5.3
5	0.381	3.14	0.1118	- 2.5
6	0.134	1.88	0.0670	- 3.7
7	0.568	4.73	0.1680	14.1
8	0.456	3.70	0.1363	19.9
9	0.297	2.48	0.0822	- 20.9
10	0.278	2.35	0.0766	- 15.0
11	0.256	2.26	0.0641	8.0
12	0.280	2.37	0.0788	- 7.0
13	0.412	3.37	0.1223	- 1.8
14	0.235	2.11	0.0699	- 0.5
15	0.341	2.82	0.1002	10.4
mean $\pm$ S.D.	0.318 $\pm$ 0.104	2.65 $\pm$ 0.73	0.0926 $\pm$ 0.0299	2.4 $\pm$ 11.2

a) Pharmacokinetic parameters of each patients were calculated by MULTI2(BAYES) using plasma concentration data at 0 and 4 hr after drug administration. Population parameters were obtained from patients data in Kyoto University Hospital by NONMEM.

b) Estimation accuracy for each patients by their individual pharmacokinetic parameters was examined by their errors (estimated minus measured concentration at 2 hr).

考 察

Valproic acid の有効治療濃度範囲は血漿中濃度として 55~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とされており⁹⁾, 血中濃度の個体差が大であることから, valproic acid 服薬時の血中濃度モニタリングの必要性が指摘されている¹³⁾. 今回の検討対象であった 20 人の血漿中濃度測定値 (Tab. 1) を比較しても, 3 人 (ID 7, 14, 20) の患者では血漿中濃度が 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり, また ID 11 の患者では比較的少ない投与量にもかかわらず血漿中濃度は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超過しているなど, 多様な変動が認められ, valproic acid の血中濃度測定の臨床的必要性が示唆される.

薬物の有効治療濃度範囲が確立している場合, 薬物血中濃度の測定値は治療効果の評価や中毒の予防にそれ自体で十分意味のあるデータと考えられるが, 投与量や投与間隔の設定に活用するためには pharmacokinetics の手法に基づく解析が必要となる. しかしながら, 通常の解析法では多数回の薬物血中濃度測定が必要とされる. Gugler

らは成人健康男子に valproic acid を投与後 0.5 から 72 hr まで 11 点の測定値を解析に使用している¹⁴⁾. Hall らは小児てんかん患者を対象として 0.5 から 24 hr まで 12 点の採血を実施している¹⁰⁾.

このような方法を通常の臨床治療において用いることはほぼ不可能と考えられ, より少ない測定データから必要なパラメータを得る手段の開発が望まれていた. 今回, 我々が用いた Bayesian 法はこれらの問題を解決する有効な方法と考えられる. MULTI 2 (BAYES) の実行に際して与えたデータは投与後 4hr の値のみであり, 定数として用いた投与前の血中濃度と合わせてわずか 2 点の測定値から, Tab. 3 に示すように患者個々の薬物動態に関するパラメータを推定することができ, ほぼ満足すべき血中濃度の予測が可能であった. なお Sheiner らは, 薬物投与前の血中濃度を未知パラメータとして取り扱った Bayesian 法によるモデル計算を報告している³⁾.

本院小児科入院患者の母集団パラメータの推定には, Sheiner, Beal らが開発したプログラム NONMEM を用いた. 得られた母集団パラメー

タによる血中濃度推定値の標準偏差は投与後 2 hr で推定値の $\pm 33\%$ であった。本報に示した値は現在までに得られた 5 名の患者データに基づくものであり、母集団パラメータとして一般に使用するには例数が不十分であり、今後症例を重ねてさらに検討を加える予定である。 $\bar{K}_a$ の標準偏差が極めて大きい値 ($\pm 6.26 \text{ hr}^{-1}$) を示したが、投与後初期の血中濃度測定値が不足していること、valproic acid の吸収速度が食事の影響を受け、しかも製剤により速度が異なること¹⁵⁾、および個体差等の要因に基づくものと推察される。Valproic acid の K_a 値を正確に記載した報告は認められないが、Perucca らは valproic acid の錠剤を経口投与後最高血中濃度に達する時間 ($t_{\max}$) の平均値が健康人に単独投与した場合 1.8 hr、他の抗てんかん薬を併用中の患者で 1.2 hr、平均消失半減期がそれぞれ 12.8, 9.0 hr と報告している¹⁶⁾。これらの値を(6)式にあてはめ⁹⁾、 K_a を求めると

$$t_{\max} = \frac{2.303}{K_a - K_e} \cdot \log \frac{K_a}{K_e} \dots\dots\dots (6)$$

約 $2 \sim 3 \text{ hr}^{-1}$ となり、我々の推定値 (2.46 hr^{-1}) とほぼ対応する値を示した。従って、母集団パラメータとして文献値を使用する場合 $\bar{K}_a$ については我々が算出した平均値を用い、 $\sigma^2_{K_a}$ についても文献による推定が困難であったため本院の値を使用した。

母集団パラメータを変化させたモデル計算の結果 (Fig. 2) に示されるように、Bayesian 法を用いた解析においては母集団パラメータの選択が解析結果を左右する重要な因子と考えられる。実際に 3 種類の異なる母集団パラメータを用いた結果 (Fig. 3) を比較すると、その選択により血中濃度の推定誤差がかなり変化することがわかる。Benet と Sheiner が示した valproic acid の $\bar{V}_d$, $\bar{K}_e$ は他の 2 組の値と比較して小さな値となっているが、これは健康成人男子におけるデータ⁷⁾¹⁴⁾を用いたためと推察される。Hall らは valproic acid のクリアランスと分布容積が加齢とともに低下し、小児では成人に比し大きな値となることを報告している¹⁰⁾。本院における $\bar{V}_d$ は Hall らの

報告よりもさらに大きな値を示したが、今回の検討対象患者の平均年齢が Hall らの報告 (6.6 ± 6.1 歳) よりも小さいことがその一因と推察される。さらに、てんかん患者の薬物療法においては複数の抗てんかん薬を併用する例がしばしばみられ、phenobarbital, phenytoin, carbamazepine などの併用により valproic acid の消失半減期が短くなることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。Fig. 3 に示した結果は本院小児科に入院中のでんかん患者を対象としたものであり、3 組の母集団パラメータの由来であるそれぞれの母集団を考慮すると、Benet と Sheiner の値を用いた時に最大の偏りとばらつきを示し、本院の値を用いた場合に最も良好な予測がなされているのは妥当な結果と推察される。

従って、Bayesian 法に基づく解析に際しては、対象となる患者に対応した母集団パラメータを選択することが精度の高い予測を確立するための必須条件と考えられる。今後、人種、年齢、合併症、併用薬物など種々の条件により患者を分類し、各群のパラメータの平均値と分散を決定することによって、Bayesian 法に基づく薬物動態の解析は臨床上有用な方法として活用できるものと期待される。

結 語

Valproic acid を服用中の小児てんかん患者から得た薬物血中濃度データに対し、非線形最小二乗法により Bayes 推定を行うプログラム MULTI 2 (BAYES) を適用し薬物動態の解析を行い、以下の知見を得た。

1. MULTI 2 (BAYES) は 1 ~ 2 点の少ない血中濃度データからでも患者固有の薬物動態に関するパラメータを推定することが可能であり、臨床におけるモニタリングデータの解析に極めて有用である。

2. Bayesian 法に基づく解析においては、患者母集団のパラメータの平均値と分散が解析結果を左右する重要な因子であり、対象患者に対応した母集団パラメータを選択することが解析の精度および予測の信頼性を確立するための必須条件と

考えられる。

謝辞：本研究にあたり，大型計算機用プログラム NONMEM を提供して頂いた University of California, San Francisco, Dr. L. B. Sheiner と Dr. S. Beal に深謝します。

文 献

- 1) Sheiner, L. B., Rosenberg, B. and Melmon, K. L. : Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comp. Biomed. Res.*, **5** : 441-459 (1972).
- 2) Sheiner, L. B., Beal, S., Rosenberg, B. et al. : Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26** : 294-305 (1979).
- 3) Sheiner, L. B. and Beal, S. : Bayesian individualization of pharmacokinetics : simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J. Pharm. Sci.*, **71** : 1344-1348 (1982).
- 4) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. et al. : A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.*, **4** : 879-885 (1981).
- 5) Yamaoka, K., Nakagawa, T., Tanaka, H. et al. : A nonlinear multiple regression program, MULTI 2 (BAYES), based on the Bayesian algorithm for micro-computer. *J. Pharm. Dyn.*, submitted.
- 6) Gibaldi, M. and Perrier, D. : *Pharmacokinetics*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, (1982).
- 7) Klotz, U. and Antonin, K. H. : Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21** : 736-743 (1977).
- 8) Peck, C. C., Sheiner, L. B. and Nichols, A. I. : The problem of choosing weights in nonlinear regression analysis of pharmacokinetic data. *Drug Metab. Rev.*, **15** : 133-148 (1984).
- 9) Benet, L. Z. and Sheiner, L. B. : Design and optimization of dosage regimens ; pharmacokinetic data. In "The pharmacological basis of therapeutics" , 6th ed., ed. by Gilman, A. G., Goodman, L. S. and Gilman, A., Macmillan Pub., New York, p. 1675-1737 (1980).
- 10) Hall, K., Otten, N., Irvine-Meek, J. et al. : First-dose and steady-state pharmacokinetics of valproic acid in children with seizures. *Clin. Pharmacokin.*, **8** : 447-455 (1983).
- 11) Sheiner, L. B., Rosenberg, B. and Marathe, V. V. : Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **5** : 445-479 (1977).
- 12) Sheiner, L. B. and Beal, S. L. : Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model : routine clinical pharmacokinetic data. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8** : 553-571 (1980).
- 13) Bruni, J., Wilder, B. J., Willmore, L. J. et al. : Steady-state kinetics of valproic acid in epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24** : 324-332 (1978).
- 14) Gugler, R., Schell, A., Eichelbaum, M. et al. : Disposition of valproic acid in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **12** : 125-132 (1977).
- 15) Gugler, R. and Unruh, G. E. von. : Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin. Pharmacokin.*, **5** : 67-83 (1980).
- 16) Perucca, E., Gatti, G., Frigo, G. M. et al. : Disposition of sodium valproate in epileptic patients. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **5** : 495-499 (1977).