抗コリン剤バミカミドのポピュレーション
ファーマコダイナミックス—健康人における
平均尿流率と薬物血中濃度の定量的関係—

寺川 雅人*¹ 伊與田 奈美*¹ 谷川原 祐介*²

(受付: 1994年2月9日)

Population Pharmacodynamics of Vamicamide, a New Anticholinergic Drug, Analyzed by Nonlinear Mixed Effect Modeling: Relationship between the Average Urine Flow Rate and Serum Concentration in Healthy Volunteers

Masato TERAOKAWA*¹ Nami IYOTA*¹
and Yusuke TANIGAWARA*²

*¹ Clinical Pharmacology, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
1-6, 2-Chome, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

*² Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kobe University

The population pharmacodynamics of vamicamide, a new anticholinergic drug, were analyzed by nonlinear mixed effect modeling (NONMEM) in 16 healthy male subjects. The subjects were given orally 18, 36 or 48 mg of vamicamide in a single- or multiple-dose regimen. Serum concentrations of vamicamide were measured frequently; the average urine flow rates (AFRs), estimated simply by dividing the urine volume by the time during voiding, were measured on each occasion of urination. Serum concentrations corresponding to the time of urination were predicted by curve-fitting the individual data (a total of 293 serum data) to a one-compartment model with first-order absorption. The serum concentration-AFR data (381 data pairs) thus obtained were used for NONMEM analysis. The Emax model with baseline controls was used for serum concentration-AFR response data. The voided volume significantly affected not only the baseline AFR but also maximum response (Emax). However, the concentration which causes half of Emax (EC₅₀) was independent of voided volume and was estimated to be 167 ng/ml. At the serum concentration of 140 ng/ml, which is the maximum serum concentration at therapeutic standard dosage regimen, the percent reduction of AFR from the baseline value was estimated to be 32 and 38% when the voided volume is assumed to be 100 and 400 ml, respectively. Despite the wide range of variability in AFR, the NONMEM analysis provided clinically significant concentration-response curves. This population approach appears recommendable for further clinical applications.

Key words: anticholinergic drug, average urine flow rate, NONMEM,
population pharmacodynamics, vamicamide

*¹ 藤沢薬品工業株式会社臨床薬理室 〒532 大阪市淀川区加島 2-1-6

*² 神戸大学医学部附属病院薬剤部

緒 論

一般に、頻尿、尿失禁治療剤の臨床における膀胱機能の評価、診断としてシストメトリーあるいはウロフロメトリーなどの方法¹⁾が用いられている。シストメトリーは膀胱内へのカテーテル挿入による侵襲を伴い、患者に苦痛を与えることから、その測定回数はおのずと制限される。また、ウロフロメトリーは非侵襲ではあるが、この方法も患者に精神的な負担などを与えるものである。いずれも臨床での評価、診断には欠かせない方法ではあるが、患者にあまり負担をかけない方法が望まれている。

バミカミド (FK176) は抗コリン作用を有する頻尿、尿失禁治療剤であり、臨床では神経因性膀胱などを対象疾患に、1回 18 mg、1日2回の経口投与を標準用量、用法²⁾として開発が進められている。バミカミドは健常人を対象とした第1相試験において排尿に要する時間を遅延させることが認められ、その程度を定量的にとらえるためバミカミド 18, 36, 48 mg を健常人に単回あるいは反復投与した際に、薬物体内動態などの検討に加えて尿流への影響についても検討されている^{3,4)}。これらの試験では、本剤の尿流への影響を示す薬理作用の指標として、簡易法による平均尿流率 (average urine flow rate: AFR) が測定されている。この簡易法による AFR は排尿ごとにその時の排尿量とそれに要した時間を記録し、排尿量をその時間で除することで求めることができ、ストップウォッチと容器があれば簡易に測れる⁵⁾。かつ、排尿ごとに測定できることから多くのデータを容易に採ることができる利点がある。一方、AFR は排尿量の影響を受け、排尿の際の尿量が少なければ AFR の値は小さく、尿量が多ければ AFR の値は大きくなり、AFR を薬理作用のパラメータとして定量的に評価する際の困難さが欠点としてあげられる。しかし、簡易法により測定した多数の AFR 値でもって本剤の血中濃度と薬理作用の関係を定量的に明らかにできることがわかれば、今後、類似の薬理作用を有する薬剤への応用ができ、健常人さらには患者における薬剤の予

備の評価が可能と思われる。また、臨床においてもシストメトリー、ウロフロメトリーなどの測定機器による制約を受けずに、より広範な患者集団に基づいた情報を得ることができるとと思われる。

以上のことから、今回、前述の健常人において得られたバミカミドの血清中濃度と AFR の関係、すなわちファーマコダイナミックス (PD) のポピュレーション解析をプログラム NONMEM⁶⁾を用いて試みたので、その結果を報告する。また、AFR が測定された排尿時点に対応する血清中濃度はファーマコキネティクス (PK) の解析により得られた推定値を用いたので、PK 解析の結果についてもあわせて報告する。

方 法

1. データ

解析対象としたバミカミドの血清中濃度データ (PK データ) および AFR データ (PD データ) は健常成人男子志願者にバミカミドを経口投与した3試験^{3,4)} (試験 I, II, III) から得た。Tab. 1 に各試験から得られたデータの概要を示したが、試験の概略は以下のとおりである。

試験 I³⁾ は被験者 6 例にバミカミド 18 mg を 2-way crossover 法により空腹時および食後に投与したもので、投与前および投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間の血清中未変化体濃度が測定されている。試験 II⁴⁾ では被験者 5 例がバミカミド 48 mg を空腹時に投与され、投与前および投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間の血清中未変化体濃度が測定されている。試験 III⁴⁾ では被験者 5 例がバミカミド 36 mg を朝と夜の12時間間隔で合計11回、6日間にわたり食後に反復投与され、第1, 3, 6日の朝投与前および投与後 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12時間、第2日の朝および夜投与前、第4日の朝投与前および第7日の朝 (最終投与後24時間) に血清中未変化体濃度が測定されている。以上の試験から得られた血清検体のうちバミカミドが定量できた 293 検体のデータを PK データとした。

PD データとしては、各試験において被験者が排尿するたびに測定した排尿量 (UV) および排尿

Tab. 1 Description of Data

	Study I	Study II	Study III	Total
Dosage	18 mg	48 mg	36 mg bid	
Number of subjects	6	5	5	16
Age (years) ^a	24.0±0.9	36.8±6.1	38.4±8.7	32.5±8.8 (23~46)
Weight (kg) ^a	65.2±8.4	65.6±10.0	60.0±6.9	63.7±8.3 (49.5~78.0)
Height (cm) ^a	172.9±8.4	171.0±6.3	168.9±5.3	171.1±6.7 (160.6~183.3)
Number of serum samples	118	40	135	293
Number of AFRs	106(38) ^b	45(4)	230(5)	381(47)
Serum concentration ^a (ng/ml)	61.2±37.1	156.8±83.9	156.9±85.5	118.4±84.0 (3.3~385.4)
AFR (ml/sec) ^a	12.3±3.51	8.56±3.43	6.27±2.99	8.23±4.15 (1.0~19.1)
Voided volume (ml) ^a	233.3±86.3	217.0±84.4	207.9±87.4	216.0±87.3 (50~487)

^a Values shown are mean±SD with ranges given in parentheses.

^b Figures in parentheses are number of baseline levels.

に要した時間から、以下の式(1)で算出された AFR 値を用いた。なお、排尿に要した時間はストップウォッチを用いて被験者自身が測定したものである。

$$\text{AFR} = \frac{\text{UV}}{\text{排尿開始後終了までの時間}} \quad (1)$$

排尿は原則として任意に行わせ、その時刻を記録させたが、試験によっては尿中未変化体濃度測定のため時刻を定めて強制排尿させた場合もあった。しかし、この AFR は任意排尿時の値と比べ、とくに違いが認められなかったため解析に加えることとした。ただし、排尿量が極端に少ない場合は AFR 測定の際の誤差が大きく、その信頼性が低いと考えられているため、排尿量が 50 ml 未満のデータは解析対象から除外した⁷⁾。また、排尿量が 400 ml ないし 500 ml を越えると膀胱機能が生理的な状態を逸脱すると推測されることから⁷⁻⁹⁾、排尿量が 500 ml を越えたデータも解析対象から除外した。このようにして得られたデータについて、後述の基本モデルを用いて外れ値の検討を行った。モデルからのずれの程度は重みつき残差⁶⁾を指標とした。重みつき残差は実測値と予測値の差を基準化した値でありその標準偏差は 1

に相当するが、3 点を除くすべてのデータにおいてこの絶対値が 3 未満であったのに対し、3 点については 5 以上ととくに大きかったため外れ値として除外した。これらの検討から、測定されたすべての AFR 値 416 点のうち最終的に 381 点の AFR 値を解析対象の PD データとした。

以上の PK データおよび解析対象とした PD データのすべてを Fig. 1 に示した。

2. PK 解析

バミカミドの体内動態は線形であり⁴⁾、かつ one-compartment model で表すことができるため¹⁰⁾、以下に示した 1 次の吸収を有する one-compartment model 式(2)を用いて解析を行った。解析には非線形最小二乗法のプログラム NONLIN¹¹⁾を用い、被験者ごとに PK データをモデル式にあてはめ、PK パラメータを得た。なお、試験Ⅲで得られた反復投与の PK データについては、さらに重ね合わせの方法¹²⁾を応用して解析を行った。

$$C = \frac{K_a \cdot D}{V_d / F \cdot (K_a - K_e)} (e^{-K_e(t-t_0)} - e^{-K_a(t-t_0)}) \quad (2)$$

ここで、C (単位: ng/ml) は投与後の時間 t

Fig. 1 Individual serum vamicamide concentrations versus time or average urine flow rate (AFR) versus time data after single dose of 18 mg (●, ○) or 48 mg (■, □) vamicamide (A), or during multiple doses of 36 mg bid (B)

Fig. 2 Data plot of average urine flow rate (AFR) and estimated serum vamicamide concentration used for NONMEM analysis

(hr)における血清中濃度, D ($\mu\text{g/kg}$) は投与量, K_a (hr^{-1}) は1次吸収速度定数, K_e (hr^{-1}) は1次消失速度定数, V_d/F (L/kg) は見掛けの分布容積, t_0 (hr) は吸収のラグタイムである。

なお, 計算は以下のPD解析も含め, FACOM M-780 大型計算機で行った。

3. PD 解析

AFR と血清中濃度の関係については拡張最小二乗法のプログラム NONMEM (version IV, level 1.1) とプリプロセッサ NMTRAN (version II, level 1.1)⁶⁾を用いて1次近似法 (first-order method) によりポピュレーション PD 解析を行った。排尿と採血は別の時点で行われるため, AFR が得られた時点の血清中濃度は PK 解析で得た各被験者の PK パラメータを用いて推定し, 血清中濃度と AFR を一組とした 381 組のデータを作成した (Fig. 2)。なお, バミカミドを投与した直後より血清中濃度がピークに達する時間までの間には排尿はほとんど行われなかったため, hysteresis¹³⁾の有無についての検討は行えなかった。しかし, バミカミドを単回投与した後の血清中濃度と AFR のプロット (Fig. 1) から, 本剤の血清中濃度と AFR の低下にずれがなく, 直接的な関係があることが示唆された。かつ, その関係は Fig. 2 に示したように見掛け上 Emax model¹³⁾ タイプであったことから, 今回このモデルを用い, ポピュレーション PD 解析を試みた。その際, 排尿量の影響等に関するパラメータ (後述) の有意性は, 尤度比検定により判定した。すなわち, 目的関数の値 OBJ は最大対数尤度の -2 倍に相当し, あるパラメータを特定の値に固定したときとしないときの OBJ の差 ($-2 \log$ likelihood difference, 以下 $-2 \cdot \text{l.l.d.}$) は近似的に χ^2 分布に従い, またその際の自由度は固定したパラメータ数に等しいことから, 1つのパラメータについて $-2 \cdot \text{l.l.d.}$ が 3.841 以上であった場合にそのパラメータを統計的に有意 ($p < 0.05$) とした⁶⁾。また, AFR 推定値に対する実測値のプロット, 種々の変数に対する残差, 重みつき残差のプロット, 残差変動の大きさ⁶⁾, さらに, ベイ

ジアン法による各被験者のパラメータ推定値に対する種々の変数のプロット¹⁴⁾およびベジアン法による AFR 推定値と実測値のプロットも参考にした。なお、ベジアン法による各被験者のパラメータの推定は NONMEM のオプション POS-THOC を用い行った⁶⁾。

1) AFR と血清中濃度の関係

AFR と血清中濃度の関係はベースライン値を含む Emax model 式(3)で近似した。

$$\widehat{AFR}_{ij} = AFR_{0ij} - \frac{E_{\max j} \cdot C_{ij}}{EC_{50j} + C_{ij}} \quad (3)$$

ここで、 $\widehat{AFR}_{ij}$ (ml/sec) は被験者 j の i 番目の AFR の推定値、 C_{ij} は AFR_{ij} 測定時点に対応する血清中バミカミド濃度である。また、 AFR_{0ij} は被験者 j においてバミカミドの効果を除いたベースラインの AFR 値、 $E_{\max j}$ (ml/sec) は AFR の最大低下量、 EC_{50j} (ng/ml) は $E_{\max j}/2$ をもたらす血清中濃度である。

2) AFR_0 に対する排尿量の影響

バミカミドを投与する前に得られた AFR_0 と排尿量のプロット (Fig. 3) から、 AFR_0 は排尿量の影響を受けることが示唆されたが、この点に関して Haylen ら¹⁵⁾はウロフロメトリーを用いて多数の健常男子から平均尿流率と排尿量の関係を検討し、その関係は式(4)のように年齢の因子 (AGE) を加えた式で表されることを報告した。

$$\sqrt{AFR} = 1.80 + 0.14\sqrt{UV} - 0.011 \cdot AGE \quad (4)$$

今回、我々が扱っている平均尿流率は簡易法で得たものではあるが、その関係に本質的な差はないと想定し、かつ今回の年齢幅が23~46歳と狭かったことから、年齢の因子を除いて彼らの式(4)を簡略化した式(5)でもって AFR_0 に及ぼす排尿量の影響を近似した。

$$\sqrt{AFR_{0ij}} = \theta_1 + \theta_2 \sqrt{UV_{ij}} \quad (5)$$

ここで、 UV_{ij} (ml) は排尿量、 $\widehat{AFR}_{0ij}$ は排尿量が UV_{ij} の場合の AFR_{0ij} の推定値、 θ_1, θ_2 はパラメータである。

Fig. 3 Relationship of baseline average urine flow rate (AFR_0) versus voided volume. The curve represents simulation with model of Eq. (5) using mean parameter estimates of θ_1 and θ_2 in Tab. 4.

3) $E_{\max}$, EC_{50} に対する排尿量の影響

AFR には本剤による作用に加え排尿量も影響を及ぼしている可能性も考えられることから、式(3)の $E_{\max}$, EC_{50} について排尿量の影響を検討した。 $E_{\max}$ および EC_{50} は同一被験者においても各排尿量に応じて変動すると考え、以下のモデル式(6)および(7)を仮定した。排尿量の影響の有意性は θ_5, θ_6 をいずれも自由に推定させたモデルを基本モデルとし、これに対し0に固定したモデルを比較することにより判定した。

$$\widehat{E_{\max}}_{ij} = \theta_3 + \theta_5 \cdot UV_{ij} \quad (6)$$

$$\widehat{EC}_{50ij} = \theta_4 + \theta_6 \cdot UV_{ij} \quad (7)$$

ここで $\widehat{E_{\max}}_{ij}$, $\widehat{EC}_{50ij}$ は被験者 j の i 番目の UV データから推定された $E_{\max}$, EC_{50} の推定値、 $\theta_3, \theta_4, \theta_5, \theta_6$ はパラメータである。

なお、式(6), (7)の線形モデル以外に、それぞれ $\widehat{E_{\max}}_{ij} = \theta_3 \cdot UV_{ij}^{\theta_5}$, $\widehat{EC}_{50ij} = \theta_4 \cdot UV_{ij}^{\theta_6}$ とした指数モデルについても検討を行ったが、指数モデルの OBJ は線形モデルよりも大きくなったことから、今回線形モデルを採用した。

4) 誤差モデル

誤差モデルとして、変動係数が一定の相対誤差モデルに相当する対数正規分布の誤差モデル (後述) と標準偏差が一定の絶対誤差モデルについて検討を行った。すなわち、個体間変動を考慮すべ

Tab. 2 Pharmacokinetic Parameters of Vamicamide in Healthy Male Subjects

Study	Ka (hr ⁻¹)	Ke (hr ⁻¹)	Vd/F (L/kg)	t ₀ (hr)
I	3.74±4.06 ^a	0.155±0.016	2.02±0.18	0.295±0.344
II	1.41±1.52	0.150±0.020	2.10±0.06	0.055±0.123
III	2.73±2.45	0.137±0.019	2.02±0.26	0.700±0.097
Mean	2.98±4.06	0.150±0.016	2.04±0.18	0.333±0.344

^a Values shown are means±SD.

Ka=absorption rate constant Ke=elimination rate constant

Vd/F=apparent volume of distribution t₀=absorption lag time

きパラメータとして AFR₀, Emax, EC₅₀ を選び、次いで個体間変動の誤差モデルと AFR の残差変動を表す誤差モデルそれぞれについて、対数正規分布の誤差モデルと絶対誤差モデルの比較を行った。その結果、個体間変動に絶対誤差モデル、残差変動に対数正規分布の誤差モデルを対応させた場合が一番 OBJ は小さかった。したがって、まず個体間変動を表す誤差モデルとして、以下の絶対誤差モデル式(8), (9), (10)を仮定した。

$$AFR_{0ij} = \widehat{AFR}_{0ij} + \eta_{1j} \quad (8)$$

$$Emax_{ij} = \widehat{Emax}_{ij} + \eta_{2j} \quad (9)$$

$$EC_{50ij} = \widehat{EC}_{50ij} + \eta_{3j} \quad (10)$$

ここで、 $\widehat{AFR}_{0ij}$, $\widehat{Emax}_{ij}$, $\widehat{EC}_{50ij}$ はモデル式(5), (6), (7)による被験者 j の推定値, AFR_{0ij} , $Emax_{ij}$, EC_{50ij} は被験者 j の真の値, η_{1j} , η_{2j} , η_{3j} は平均が 0, 分散がそれぞれ ω_1^2 , ω_2^2 , ω_3^2 の正規分布に従う確率変数である。

次に、AFR の残差変動を表す誤差モデルとして対数正規分布の誤差モデル式(11)を仮定した。

$$AFR_{ij} = \widehat{AFR}_{ij} \cdot e^{\varepsilon_{ij}} \quad (11)$$

ここで、 AFR_{ij} は実測された AFR 値である。また、 ε_{ij} は平均が 0, 分散が σ^2 の正規分布に従う確率変数であり、測定誤差、個体内変動あるいはモデルからのずれに起因する誤差の程度を表す。

なお、対数正規分布の誤差モデル式の計算では 1 次近似法を用いており、いずれの誤差モデル式も実質的に変動係数 (CV) が一定の相対誤差モデル式に相当することから、 σ は CV として表した。

Tab. 3 Hypothesis Testings for Evaluating the Effect of Voided Volume on Pharmacodynamic Parameters of Vamicamide

Estimates		OBJ ^b	-2 · l.l.d. ^c (p value)
θ_5^a	θ_6^a		
Full model ^d			
0.0309	-0.0936	798.584	
Reduced model ^e			
0	-0.586	839.242	40.658 (p<0.001)
0.0319	0	798.933	0.349 (p>0.05)

^a Parameters from Eqs. (6) and (7).^b Value of objective function estimated by NONMEM.^c -2 log likelihood difference compared with the full model.^d Both parameters were estimated.^e One of two parameters was constrained to be hypothesised value of zero.

結 果

1. PK 解析

PK データには 2-way crossover 法による試験(試験 I)が含まれていたため、延べ22例のデータについてモデルによるあてはめを行った。予測値と実測値から得られた相関係数および決定係数の平均値±SD(最小値~最大値)はそれぞれ0.984±0.021 (0.931~0.999), 0.996±0.007 (0.976~1.000)であり、あてはめは良好であった。得ら

Tab. 4 Final Estimates for Population Pharmacodynamic Parameters of Vamicamide in Healthy Male Subjects

Parameter	Estimate	Standard error
Mean parameters		
θ_1 ((ml/sec) ^{1/2})	1.42	0.164
θ_2 (sec ^{-1/2})	0.142	0.0102
θ_3 (ml/sec)	2.39	1.23
θ_4 (ng/ml)	167	41.5
θ_5 (sec ⁻¹)	0.0319	0.00592
Interindividual variability		
ω_1^2	2.00(1.41) ^a	0.905
ω_2^2	12.4(3.52)	5.14
ω_3^2	10500(102)	7640
Residual variability		
σ^2	0.0335(18.3)	0.00493

^a Values shown in parentheses are SD for interindividual variability and coefficient of variation (%) for residual variability.

れた PK パラメータの値を Tab. 2 に示したが、試験 I, II, III のすべてをあわせた Ka, Ke, Vd/F, t_0 の平均値はそれぞれ 2.98 hr⁻¹, 0.150 hr⁻¹, 2.04 L/kg, 0.333 hr であった。これらの値は別途報告したバミカミドのポピュレーション PK 解析により推定されたパラメータ値¹⁰⁾に近似し、矛盾のない値であった。

2. PD 解析

AFR と血清中濃度の関係を表すモデルとして、式(3)に式(5)を組み込んだモデルを選び、以下の検討を行った。また、その際行った検定結果については Tab. 3 に示した。Emax, EC₅₀ に対する排尿量の影響に関してはまず式(6), (7)の基本モデルに対し、 θ_5 , θ_6 のいずれか一方を 0 に固定したモデルと比較したが、 θ_5 を 0 とした場合は有意となり、Emax に排尿量の影響が認められた。一方、 θ_6 を 0 とした場合は有意とならず、EC₅₀ に対しては排尿量の影響は認められなかった。したがって、 θ_6 を 0 に固定し、 θ_3 , θ_4 , θ_5 を自由に推定させたモデルを最終モデルとした。

さらに、最終モデルにおける個体間変動のパラメータについて必要性を確認するため、式(8), (9), (10)の誤差項を加えた場合と加えなかった場合の

OBJ の差から $-2 \cdot \text{l.l.d.}$ を求め有意性を検定した。その結果、 $-2 \cdot \text{l.l.d.}$ は AFR₀, Emax, EC₅₀ でそれぞれ 27.814 ($p < 0.001$), 27.198 ($p < 0.001$), 11.836 ($p < 0.001$) と有意になったことから、いずれも個体間変動を考慮する必要があると判断した。

以上から誤差をも含めた最終モデルとして式(12)を得、最終モデルのパラメータの値を Tab. 4 に示した。また、最終モデルをもとに Tab. 4 に示した平均パラメータ値から得られた AFR の推定値と実測値の相関を Fig. 4-A に、ベジアン法による AFR の推定値と実測値との相関を Fig. 4-B に示した。

$$\text{AFR}_{ij} = \left[(\theta_1 + \theta_2 \sqrt{UV_{ij}})^2 + \eta_{1j} - \frac{(\theta_3 + \theta_5 \cdot UV_{ij} + \eta_{2j}) C_{ij}}{\theta_4 + \eta_{3j} + C_{ij}} \right] e^{\epsilon_{ij}} \quad (12)$$

なお、モデルとして Emax model 以外に sigmoid Emax model¹³⁾ についても同様に検討を行ったが、両モデル間の $-2 \cdot \text{l.l.d.}$ が有意ではなかったことから、今回より単純なモデルである Emax model を採用した。

Fig. 4 Plots of observed versus predicted average urine flow rate (AFR) for predictions using mean parameter estimates (**A**), and using individual parameter estimates by Bayesian method (**B**)
The diagonal line on each graph is the line of identity.

考 察

今回我々は16例の比較的少数例から得られたPDデータを用いてポピュレーション解析を行い、Fig. 4に実測値と推定値の相関性を示した。Fig. 4-AはAFRの実測値に対し、得られた平均パラメータ値を用いて推定した平均的なAFR値をプロットしたものであり、両者は比較的良好な相関を示したが、実測値のAFRがとくに5 ml/sec以下の非常に低い場合は推定値が実測値より大きくなる傾向が認められた。このずれの原因を検索するため、5 ml/sec以下のAFRが測定された被験者の年齢分布を調べたが、そのAFRデータ92点のうち81点が40歳以上の被験者のものであった。加齢に伴いAFRが低下することはすでに知られているが¹⁵⁾、今回ベジアン法で推定した AFR_0 の η_1 の値も40歳以上では負に偏る傾向が認められた。そこで、 AFR_0 に及ぼす年齢の影響についても式(4)に示した年齢の因子を式(5)に加えてさらに検討を行ったが、有意な年齢の影響は認められず、年齢はFig. 4-Aにおける実測値と推定値のずれをすべて説明できるものではないことが示唆された。ただし、今回の解析対象は16例と少な

く、かつ年齢も26～46歳と比較的幅が狭く、年齢の影響を十分検出できなかった可能性も否定はできないと思われる。このように、今回のモデルには年齢およびその他の未知の因子を加える余地が残されているが、Fig. 4-Bに示したとおり、ベジアン法によるAFRの推定値は実測値と非常に良い相関が得られたことから、今回のモデルの基本骨格は妥当であると思われる。なお、今回のモデルは男性を対象としたデータから構築したものであり、女性の場合は AFR_0 に年齢の影響はなく、かつ AFR_0 と排尿量との関係も男性とは若干異なっていることから¹⁵⁾、この点は留意する必要があると思われる。

最終モデルで得られたパラメータ値 (Tab. 4) の信頼性を検討するために、解析対象となった16例のデータから順次1例のデータを除いた15例のデータを使って、最終モデルで解析を16回繰り返した。その結果をFig. 5に示したが、 θ_1 , θ_2 , θ_4 , θ_5 および σ^2 の推定値は16例のデータによる推定値のほぼ $\pm 20\%$ 内に収まっており、比較的一定した解が得られた。一方、 θ_3 の推定値はNo. 9またはNo. 10の被験者を除くことで $+50\%$ 近くまで大きく変化し、対象とする被験者群に依存して

Fig. 5 Bias of population parameter reestimates from final estimates
NONMEM analyses were repeated 16 times for each subject population (16)
where one subject was excluded in turn to give 15-subject populations.

変動しうる傾向を示した。個体間変動については No. 10 の被験者を除くことにより ω_2^2 , ω_3^2 が変化した。No. 10 の被験者の血清中濃度と AFR には相関性はほとんどみられず、バミカミドに対する反応が弱かったことから、当該被験者の感受性は他の被験者とは異質であると思われる。しかし、被験者集団における現実の個体差をより反映したパラメータを得るため、最終的な解析は当該被験者を含めて行った。

前述のとおり、AFR の実測値と推定値の間に比較的良好な相関性が認められたが、さらにバミカミドの効果を除いたベースラインの AFR 値 (AFR_0 値) のモデルについてもその妥当性を検証した。今回用いた 381 点の AFR のデータの中から、実際にバミカミド投与前に得られた AFR_0 値 47 点を抽出し、Fig. 3 に尿量との関係としてまとめた。Fig. 3 には Tab. 4 の θ_1 , θ_2 と式(5)による

AFR_0 のシミュレーション曲線もあわせて示したが、実測の AFR_0 値をよく反映した曲線が得られた。今回の AFR_0 と排尿量との関係式(5)からは Haylen ら¹⁵⁾ が報告している式(4)における年齢の要因を除いた。彼らは 16~64 歳の健康成人男子 331 例を対象にウロフロメトリーで測定した AFR 値を用いて式(4)を導いたが、前述のとおり、我々が対象とした被験者は 23~46 歳と比較的年齢幅が狭かったことから年齢の要因は除くこととした。今回の被験者の平均年齢は 32.5 歳 (Tab. 1) であったことから、彼らの式(4)の年齢の項に 32.5 歳を入れると $\sqrt{AFR} = 1.44 + 0.14\sqrt{UV}$ となった。一方、我々が推定した式は $\sqrt{AFR} = 1.42 + 0.142\sqrt{UV}$ であり、簡易法で測定した AFR を使用したにもかかわらず近似した式を得ることができた。

今回得られた最終モデルに示したように、 EC_{50}

Fig. 6 Predicted average urine flow rate (AFR) versus serum vamicamide concentration curve for voided volume of 400 ml (A) or 100 ml (B)

The area bounded by dashed lines represents $\pm 1SD$ of both interindividual and residual variability.

は排尿量の影響を受けず 167 ng/ml の一定の値であったが、 E_{max} は AFR_0 と同様に排尿量の影響を受けることが認められた。ここで、バミカミドが排尿量自体に影響を及ぼす可能性も考えられるが、 C_{ij} に対する UV_{ij} のプロットを検討した結果、両者間に相関性は認められず、排尿量はバミカミドの影響を受けないことが示唆された。したがって、 E_{max} はバミカミドの血清中濃度が一定であっても、単に排尿量の増加だけで E_{max} も大きくなり、感受性が排尿量によって見掛け上変わることが推定された。 E_{max} を排尿量が少ない場合 (100 ml) と多い場合 (400 ml) を代表に算出すると、それぞれ 5.6, 15.2 ml/sec となり、Fig. 6 にこれらの排尿量における平均的な血清中濃度-AFR 曲線を示した。バミカミドの臨床での標準用量、用法は 1 回 18 mg、1 日 2 回投与と報告されているが²⁾、我々は健康成人男子にバミカミドを標準用量、用法で反復投与した際の平均的な血清中濃度は約 140 ng/ml (最高濃度) と 35 ng/ml (最低濃度) の間を推移することを報告した¹⁰⁾。したがって、血清中濃度が 0 ng/ml から最高濃度 140 ng/ml になったときの AFR 値を算出すると、排尿量が 100 ml の場合は 8.1 ml/sec から 5.5

ml/sec へ 32%、また 400 ml の場合は 18.1 ml/sec から 11.2 ml/sec へ 38%と、AFR は約 30~40%低下することが示唆された。AFR の過度の低下は副作用である排尿困難を引き起こすと考えられるが、健康成人男子にバミカミドを単回投与した際に排尿困難の訴えがみられた投与量は 36 mg 以上であり⁴⁾、24 mg 以下の投与量では訴えは認められなかった^{3,16,17)}。36 mg を投与したときの最高血清中濃度は平均で 187 ng/ml であり⁴⁾、一方 24 mg を投与したときは 127.9 ng/ml¹⁷⁾と報告されていることから、その間に排尿困難の症状が現れる血清中濃度の閾値があるものと推察される。今回得られた EC_{50} は 167 ng/ml と、その中間の血清中濃度にあたり、またそのときの AFR の低下率を排尿量が 100 ml と 400 ml の場合について算出すると、それぞれ 35, 41%となったことから、排尿困難を訴える AFR の低下率の閾値は 40%付近にあることが示唆される。

尿流率の測定には、排尿の際における被験者の緊張などの心理的要因に加え、腹圧のかけかたの違い、排尿量の多少、膀胱機能の差などの生理的要因、さらに測定誤差などの物理的要因による変動を伴い、その結果、一見変動の大きいデータを得ることになると思われる。その一端は Fig. 1 に示した AFR 値の変動の大きさからもうかがえる。しかし、AFR 測定時の緊張、腹圧、膀胱機能さらに測定手技の偏りなどの被験者の個体差に基づく変動 (個体間変動) と、測定誤差などによる変動 (残差変動) とを平均パラメータと同時に推定させることにより、AFR と血清中バミカミド濃度の定量的関係をより正確に評価することが可能となった。また、この関係に対する排尿量の影響を検出することにより、臨床的に意義ある情報を得ることができた。Fig. 4-B に示した高い予測性はこれらの情報により得られたものと考えられる。今回のポピュレーション解析は簡易法で多くの AFR データが得られた結果として行いえたものであるが、この点に関しては従来から行われているシストメトリーあるいはウロフロメトリーなどの方法では経時的データを多数得るのが困難で、したがってポピュレーション解析を行うのは

無理と思われる。今回の簡易法は被験者に対する負担も軽減できる方法であり、AFR データの活用が期待されると同時に、今後、健常人あるいは患者をも含めた臨床の場で今回試みたポピュレーション解析の手法を応用し発展させうるものと考ええる。

結 論

抗コリン剤バミカミドの排尿に及ぼす影響を検討するため、血清中バミカミド濃度と平均尿流率 (AFR) の関係についてポピュレーション解析を行った。解析には、健常成人男子16例から得られた381組の血清中濃度-AFRの値を用い、AFRの変化を血清中濃度と排尿量とから説明できるモデルを構築した。AFRは被験者に対する負担の少ない簡易法で得られたもので、今後臨床でのAFRデータの活用とポピュレーション解析法の応用が可能と考えられる。

文 献

- 1) 八竹 直, 金子茂男, 宮田昌伸ほか: 排尿機能検査の現状と問題点. 日泌尿会誌, **82**: 1377-1390 (1991).
- 2) 熊澤淨一, 山下博志, 武井実根雄ほか: 神経因性膀胱および不安定膀胱に対するバミカミド (FK 176) の臨床評価—後期第二相臨床試験. 西日泌尿, **56**: 331-344 (1994).
- 3) 寺川雅人, 伊興田奈美, 景山浩充ほか: バミカミドのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響. 薬物動態 (掲載予定).
- 4) 浦江明憲, 山下博志, 入江 伸ほか: バミカミドの第I相試験(3)—単回および反復経口投与試験. 薬理と治療, **21**: 4133-4155 (1993).
- 5) 河邊香月, 柴本賢秀: 尿流測定. 臨泌, **41**: 647-651 (1987).
- 6) Beal, S.L. and Sheiner, L.B. (Eds.): NONMEM Users Guides, NONMEM Project Group, University of California at San Francisco, San Francisco (1992).
- 7) 八竹 直, 秋山隆弘, 門脇照雄ほか: 排尿機構に関する検討. 第1報 正常成人男子の尿流量測定について. 日泌尿会誌, **68**: 737-744 (1977).
- 8) 北野太路, 榎 知果夫, 中原 満ほか: 下部尿路閉塞性疾患における尿流動態の研究. I. 成人男子における正常尿流量に関する検討. 西日泌尿, **44**: 695-701 (1982).
- 9) Rollemma, H.J., Griffiths, D.J., van Duyl, W.A. et al.: Flow rate versus bladder volume, an alternative way of presenting some features of the micturition of healthy males. Urol. Int., **32**: 401-412 (1977).
- 10) 寺川雅人, 伊興田奈美: バミカミドの健常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 (掲載予定).
- 11) Metzler, C.M., Elfring, G.L. and McEwen, A. J.: A package of computer program for pharmacokinetic modeling. Biometrics, **30**: 562-563 (1974).
- 12) Elfring, G.L. and Metzler, C.M.: The efficient use of NONLIN for unbalanced multiple dose data. J. Pharmacokinet. Biopharm., **9**: 497-501 (1981).
- 13) Holford, N.H.G. and Sheiner, L.B.: Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin. Pharmacokinet., **6**: 429-453 (1981).
- 14) Maitre, P.O., Bühner, M., Thomson, D. et al.: A three-step approach combining bayesian regression and NONMEM population analysis: Application to midazolam. J. Pharmacokinet. Biopharm., **19**: 377-384 (1991).
- 15) Haylen, B.T., Ashby, D., Sutherst, J.R. et al.: Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations—The liverpool nomograms. Brit. J. Urol., **64**: 30-38 (1989).
- 16) 甲斐沼正, 藤原誠一, 寺川雅人ほか: バミカミドの第I相試験 (1)—単回および反復経口投与試験. 薬理と治療, **21**: 4071-4105 (1993).
- 17) 甲斐沼正, 景山浩充, 寺川雅人ほか: バミカミドの第I相試験 (2)—単回および反復経口投与試験. 薬理と治療, **21**: 4107-4132 (1993).