第 19 回 日本臨床薬理学会 1998 年 11 月 20~21 日 別府

薬物動態グラフィックデータ読み取りソフト “GRTORUN”に基づく薬剤反復投与時の シミュレーションプログラムの開発

吉 川 由佳子* 服 部 恭 子* 高 田 寛 治*

目 的 : 薬剤を反復投与により治療する際の血中薬物動態シミュレーションを行う場合には、コンパートメント解析により得られるパラメータ値を用いて通常行われている。しかしモデル化解析法よりもモデルを仮定しないノンコンパートメント解析法が ICH においても推奨され、近年繁用されるようになってきている。このような背景によりノンコンパートメント解析法に基づく薬剤反復投与時のシミュレーションソフトウェアが必要となる。そこで、昨年の臨床薬理学会にて報告した血中薬物動態データ読みとりソフト “GRTORUN” に基づく薬剤反復投与時のシミュレーションソフトに、1) 非線形最小自乗法の組み込み、2) ユーザーフレンドリーな入力方式の導入の 2 点について改良を加えたので報告する。

方 法 : 1) テストステロン合成阻害剤である FK143 の 400mg を 6 人の健康被験者に 7 日間反復投与した後の血中薬物動態に関する Katashima et. al.¹⁾ の報文中の図を用いて、グラフィックデータ読みとりソフト “GRTORUN” を用いて、血漿中薬物濃度—時間に関するデータを得た後、テキスト形式にてデータファイルに保存した (“FK143.txt”)。2) 得られた血漿中薬物濃度—時間

データに関して消失相自動認識薬物動態解析用プログラム “WinHARMONY”²⁾ を用いて、初回投与後の血漿中薬物濃度—時間データについてノンコンパートメント解析を行い、消失速度定数 λ_z を求めた。3) 非線形最小自乗法を組み込んだノンコンパートメント解析法に基づく薬剤反復投与時のシミュレーションプログラムを起動し、Fig. 1 に示すウィンドウにて、投与計画に関する入力パラメータとして、投与間隔、投与回数、用量、グラフ表示に関するパラメータとして、グラフ表示 (“対数目盛” or “普通目盛”)、きざみ時間、対数サイクル、非線形最小自乗法に関するパラメータとして、初回投与後のデータポイント数、データ数、消失速度定数 λ_z を入力した後、データファイルを読み込み、薬剤反復投与時のシミュレーションを実行した。ここで、投与間隔が一定でない場合は、投与スケジュールを入力した後、反復投与時のシミュレーションを実行した。

結 果 : Fig. 2 は Katashima et. al. らの報文中の図から “GRTORUN” にて読みとった血漿中薬物濃度—時間データのうち、初回投与後のデータについて、“WinHARMONY” によるノンコンパートメント解析から得られた消失速度定数 λ_z を用いて、7 日間反復投与時のシミュレーションを行った結果である。Fig. 1 に示したウィンドウにおいて、投与間隔は “一定”、グラフ表示は “普通”、サンプルは “plasma”、投与回数は “7”、投与間隔時間は “24 hr”、用量は “400 mg”、初回投与後ポイント数は

* 京都薬科大学薬物動態学

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5

Fig. 1

Fig. 2

“7”を入力した。非線形最小自乗法のアルゴリズムには、Damping Gauss Newton 法を用いた。図中のプロットは“GRTORUN”にて読み取った血漿中薬物濃度-時間データを示している。Fig. 2 では終末部分を除いて、7日間の血漿中薬物動態全域にわたって、実測値と良好にフィットする結果が得られた。終末部分での実測値とのずれについては、今回は重み付けをしなかったためと考えられ、重み付けをオプションとして付加することでさらに実測値と予測値との乖離に関して改良し得ると考えられる。

結 論 : 1) ノンコンパートメント解析に基づいた薬剤反復投与時のシミュレーションプログラムに非線形最小自乗法を組み込むことで、反復投与後の血中濃度を予測する際の有用な手段となり得ることが示された。2) 薬物動態グラフィックデータ読みとりソフト“GRTORUN”および消失相の自動認識薬物動態解析用プログラム“WinHARMONY”を用いることで、血中薬物濃度-時間データに関して、ノンコンパートメント解析による薬剤反復投与時のシミュレーションの効率化をはかることが示され、臨床の場において大いに繁用の可能性が示唆された。

文献:

- 1) Katashima, M. Irino, T. Shimoji, F. et. al. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FK143, a nonsteroidal inhibitor of steroid 5 α -reductase, in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. Ther. 63: 354-366 (1998).
- 2) Yoshikawa, Y. Kato, K. Sone, H. Takada, K. : Development and evaluation of noncompartmental pharmacokinetic analysis program “WinHARMONY” using Visual BASIC language having a function of an automatic recognition of terminal elimination phase of plasma drug concentration vs. Time profile. Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 29: 475-487 (1998).