

9. PK-PD/Pharmacokinetics-Pharmacodynamics

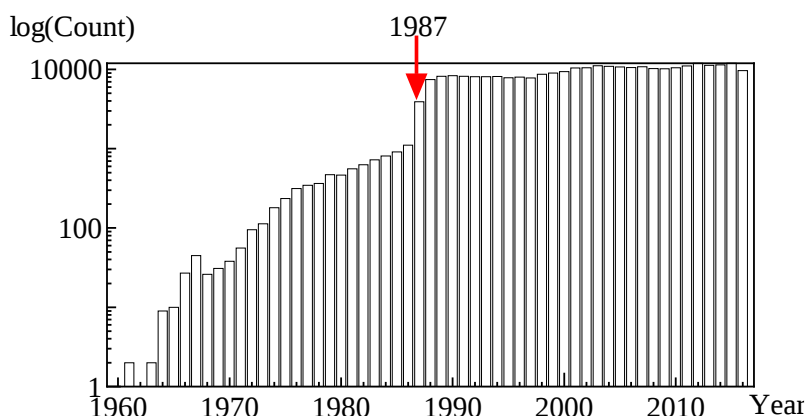
(1) 背景

PK-PD は PK/PD と表記されることも多く、どちらかというところ、”PK/PD”の用例の方が多い。PK は薬物動態/Pharmacokinetics、PD は Pharmacodynamics で、最近では薬力学の用語が定着しているが、薬理反応あるいは薬効薬理と捉える、すなわち Pharmacology の意味とする方が適切な場合も多い。

PK-PD (PK/PD)は PK と PD を関連付けた解析を意味していて、「投与量⇒薬理反応」、「薬物濃度⇒薬理反応」という「量（濃度）－反応強度」の理解の枠組みに「投与⇒薬物動態（時間推移）」を介在させることによって、「投与⇒薬物動態⇒薬理反応⇒臨床応答」という薬物療法としての理解を深め、実践を裏付ける方法論のことである。

PubMed で”pk pd”（すなわち”pharmacokinetics and pharmacology”を含む論文）を検索すると、そのヒット数の年次推移は図 9-1 のようであった（Sep. 26, 2017 時点）。

図 9-1 PubMed における”pk pd (PK-PD, PK/PD)”の年次別ヒット数



1960 年代から 1980 年年代前半までゆっくりとした増加が見られ、1986 年でやっと 1000 件/年を超えたところであったが、1987 年に 4000 件弱に急上昇すると、増加のペースを速め、2001 年以降、10000 件/年超で推移している。このように、1987 年前後に PK を PD とともに議論することへの関心が高まったことが分かる。

ちなみに、1987 年の 3921 報には、pk pd に加えて、antibiotics を含むものが 662 報、cancer が 433 報、toxicity が 361 報、model が 325 報、efficacy が 198 報、hypertension が 90 報、anticoagulant が 77 報、diabetes が 40 報、cholesterol が 37 報となっている。一方、2001 年の 10467 報（対 1987 年比 2.7 倍）には、antibiotics を含むもの 943 報（1.4 倍）、cancer が 1615 報（3.7 倍）、toxicity が 1205 報（3.3 倍）、model が 1546 報（4.8 倍）、efficacy が 834 報（4.2 倍）、hypertension が 157 報（1.7 倍）、anticoagulant が 261 報（3.4 倍）、diabetes が 218 報（5.5 倍）、cholesterol が 196 報（5.3 倍）となっており、感染症やがん領域以外への拡大と安全性や有効性に関するモデル解析が広く行われるよう

になったことを推測させる。また、2015 年の 11986 報（対 1987 年比 3.1 倍）では、antibiotics を含むもの 1152 報（1.7 倍）、cancer が 2813 報（6.5 倍）、toxicity が 1618 報（4.5 倍）、model が 2614 報（8.0 倍）、efficacy が 1938 報（9.8 倍）、hypertension が 170 報（1.9 倍）、anticoagulant が 378 報（4.2 倍）、diabetes が 426 報（10.7 倍）、cholesterol が 184 報（5.0 倍）となっており、毒性とともに有効性との関係を、癌、糖尿病領域での研究が多くなって来ている。

(2) PK-PD (PK/PD)解析と E-R 解析

”PK/PD”という語の使用としては、Unadkat ら（[Unadkat, Bartha, Sheiner, 1986]）が 1986 年に PK と PD の同時モデル解析に関する論文で使用しており、前述のように 1987 年前後の PK 及び PD に関する論文の急増時期と一致していることから、この頃から、”PK/PD”が用いられ始めたと思われる。Unadkat らや Colburn の論文（[Colburn, 1988]）のタイトルにあるように、PK と PD の同時モデル解析という意味が当初の使われ方であった。つまり、PK モデルにより図 9-2A のような血中濃度の時間推移と図 9-2B のような濃度と PD の関係（PK-PD、この例では Emax モデル^{注2}）を解析して、図 9-2C のような PD の時間推移を導くという解析手法である。このような PK/PD 解析を行うことで、PD データを採取した条件以外の条件（投与量、投与法、集団、など）における PD の時間推移を予測することが可能になる（[Sheiner Steimer, 2000]）。[注 2：Emax モデルなどの PD モデルは別の項で解説する予定]

図 9-2A PK：血中濃度の時間推移

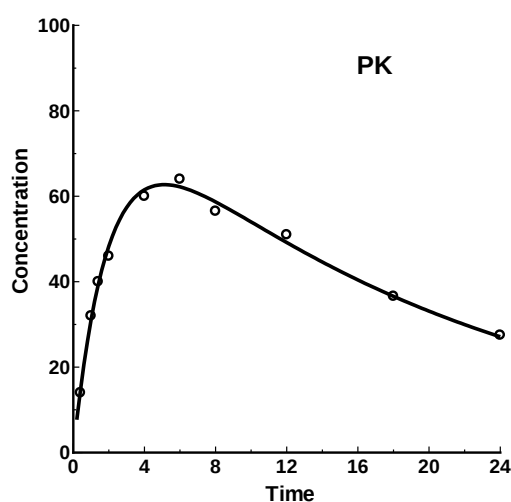
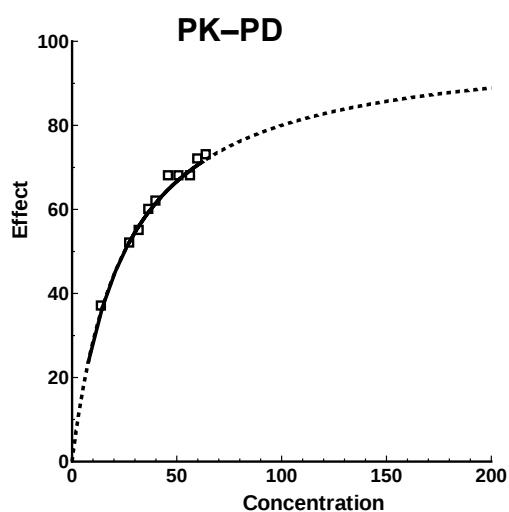
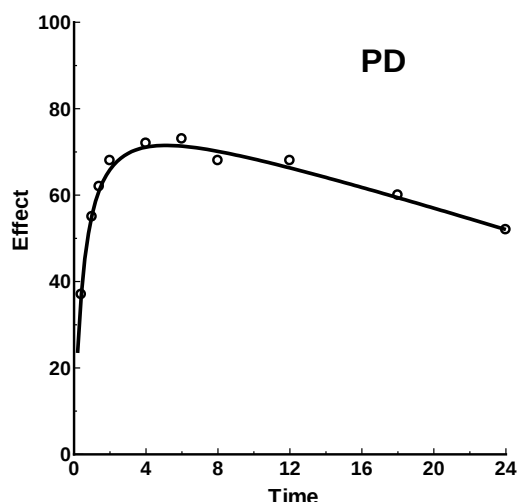


図 9-2B PK-PD：血中濃度と PD の関係



9-2C PD : PD の時間推移



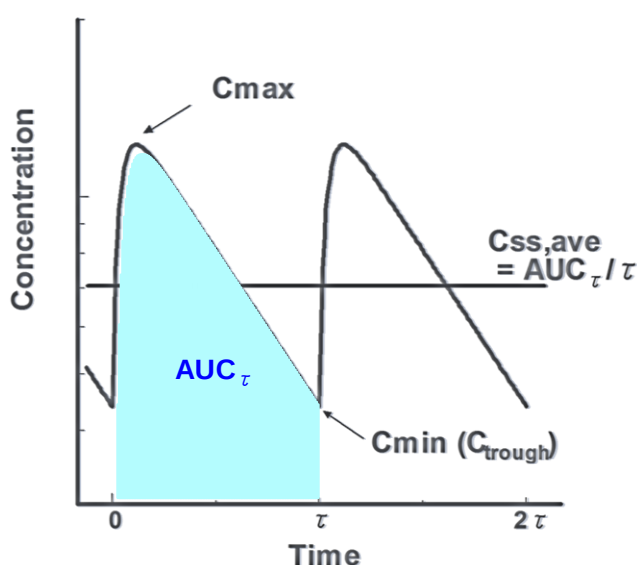
Population PK/PD (PPK/PD)という使い方では1995年に、やはりSheinerのグループからKarlssonら ([Karlsson, Beal, Sheiner, 1995]) が残差誤差モデルを検討し、残差誤差の由来によって受けるバイアスの観点から、PKモデルの解析の後にPK/PDモデルを解析する2段階の解析手法の有用性を報告している。PPK/PD解析によって、図9-2A～Cのような解析を個々の被験者から連続的・経時的にデータを収集することなく、患者集団のデータを用いて解析することができる。Dartoisら ([Dartois, ほか, 2007]) は2002-2004年の論文からPopulation PK/PD解析に関する論文324報を調査し、それらの掲載誌や治療領域をまとめている (Figure 2)。治療領域については、前述の2001年の論文数と一致して、oncology (24.1%)、microbiology (18.8%)の順に多数を占めていた。なお、“PK-PD”というハイフンでつないだ記述は、1996年頃からみられる ([Renard, Sanders, Laurentie, Delmas, 1996])。

“PK/PD parameter (index)”という用法は、おそらく1990年代後半、抗生剤／抗菌薬領域で使われ始めたと思われる ([Craig, 1998])。抗菌薬領域では、作用（殺菌）と濃度の関係が基礎研究により明確にされていることから、血中濃度（PK）と臨床効果（PD）の関係は抗菌薬療法の早期から研究されてきた。例えば、Dollら ([Doll Dimock, 1946]) は種々の薬物によるペニシリンの経口吸収を遅らせる作用を報告しているが、ある種の徐放作用を検討したもので、作用の持続を期待したものと考えられる。Eagleら ([Eagle, Fleischman, Levy, 1953]) は感染動物モデルでペニシリンの持続投与と間歇投与の除菌作用を比較している論文で、ペニシリンの抗菌作用が有効濃度の持続時間に依存することを研究の背景に記述している。^{注3} 抗菌剤の臨床効果は除菌であり、その結果から期待される感染症の治癒（重篤な感染症では生存）である。PDの指標として、除菌や生死のような1個体1回の事象が用いられ、感染部位の生菌数のような経時的に観察できるPD指標は

感染動物モデルに限られる。そのため、前述のような PK と PD の時間経過に沿った検討（図 9-2A～C）とは異なり、PK の指標として時間経過を要約・代表した曝露指標 (AUC_{24h} 、 C_{max} 、 C_{trough} 、 C_{ave} 、等) がしばしば用いられる（図 9-3）。

[注 3 : Eagle らは、ペニシリンの濃度と抗菌作用の関係を研究する中で、一定の範囲以上の高濃度域において、殺菌速度が低下し、寒天平板上の阻止円が 2 重になる現象を報告している（[Eagle Musselman, 1948]）。この現象は Eagle effect/phenomenon と呼ばれ、抗菌作用の逆転現象一般を指す用語として用いられている。]

図 9-3 PK の曝露指標



このような、曝露指標は抗菌薬領域に限らず、臨床効果を PD 指標とする際にはよく用いられ、そのような PK/PD 解析は曝露－応答/Exposure-Response (E-R) 解析と呼ばれる（[CDER CBER, 2003]、[今井, ほか, 2005]）。

一方、PD の指標としては、臨床評価項目/clinical endpoint（あるいは臨床成績/clinical outcome）が用いられるが、例えば、アルツハイマー病における認知テストのような臨床評価項目と嗅内野容積/Entorhinal cortex volume（MRI による測定）のようなより数量的なバイオマーカー/biomarker に分類される（[Lesko Atkinson, 2001], [Peck, Rubin, Sheiner, 2003]）。バイオマーカーや臨床エンドポイントを用いた PK/PD 解析は、別項目として、モデル解析/model analysis で取り上げる予定である。

(3) 抗菌薬領域の PK/PD

Craig ら（[Craig, 1998]）は、起炎菌の薬剤感受性（MIC）と PK を関連付けて、臨床効果を推定する指標として、いくつかの PK/PD parameter を提唱した。AUC/MIC 比、

C_{max}/MIC 比、血漿（血清）中薬物濃度が MIC を超えている時間の割合（Time above MIC : %T>MIC）、などである。薬剤の特性（殺菌作用機序、臓器・組織分布、など）によって、これらの PK/PD parameter の予測性が異なる。前述の Doll や Eagle らの研究から、ペニシリン（β-ラクタム剤）では濃度の持続、すなわち %T>MIC が重要であることが推測される。実際、レトロスペクティブな解析であるが、Craig らは複数の β-ラクタム剤の中耳炎における臨床試験成績を解析し、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* に対する MIC₉₀ 以上の時間（%T>MIC₉₀）と細菌学的効果の関係を検討し、%T>MIC₉₀ が 40～50% 以上で薬剤に関わらず、細菌学的効果がほぼ最大となることを見出した（[Craig Andes, 1996]）。

ペニシリンの血中濃度を持続させることに関して、ペニシリンの臨床応用が拡大するに従って、より効果的な使い方が研究されるようになり、probenecid によるペニシリンの排泄抑制作用（尿細管分泌阻害）が臨床応用された。こうしたアプローチは Jensen ら（[Jensen, Kvorning, Norredam, 1963]）の論文からも知られる。薬物相互作用の臨床応用として、先駆的な例である。

アミノグリコシド系抗生物質では、streptomycin が 1944 年に臨床応用され、その後、kanamycin, tobramycin, gentamicin, などの天然化合物やその誘導体である amikacin や netilmicin などが臨床応用された。これらのアミノグリコシドでは濃度依存性の殺菌作用が知られていて、殺菌作用の観点からは作用部位の濃度を高くする、すなわち短時間に高用量を投与する用法が合理的である。しかしながら、アミノグリコシドには class effects と考えられる腎毒性や聴器毒性があり、これらの毒性にも濃度依存性があるため、臨床応用の当初は分割して筋注投与が標準であった。その後、1970 年代前半には 1 日 1 回（once-daily）投与の検討が行われ（例えば [Labovitz, Levison, Kaye, 1974]）、現在では点滴静注により、 C_{max} を高く、 C_{trough} を低くする投与法が一般的である。アミノグリコシドの once-daily 投与については、Gilbert が総説している（[Gilbert, 1991]）。

このように、高濃度ほど殺菌速度が速いという濃度依存的殺菌作用と濃度が低下した後も抗菌作用が持続する PAE（postantibiotic effect, [Craig Vogelmann, 1987]）のあるアミノグリコシドでは、 C_{max}/MIC 比が臨床効果と相関するパラメータと考えられる。

また、キノロン系薬では C_{max}/MIC 比と AUC/MIC 比、マクロライド系薬では %T>MIC、vancomycin やケトライドでは AUC/MIC 比が PK/PD parameter と示唆されているが、組織内分布などの薬物動態特性や PAE や薬物耐性発現機序などの細菌学的特性の違いにより、必ずしも薬剤系統によって共通するわけではない。

(4) 曝露-応答（E-R）解析

一つの臨床試験で、あるいは複数の臨床試験を併合して、ある薬物の薬物動態特性（特に用法用量に関連する特性）とその臨床効果に関連付けて解析する手法の総称として曝露-応答/Exposure-Response（E-R）解析が用いられる。前述のように、E-R 解析では臨床応

答/clinical response を従属変数、薬物曝露を説明変数としてモデル解析するので、本質的に集団を対象とする population 解析である。

生存、死亡、治癒、QOL (quality of life) のようなベネフィット/benefit は真のエンドポイント/true endpoint と呼ばれ、その他の臨床評価項目は代理エンドポイント/surrogate endpoint やバイオマーカーと呼ばれる ([Lesko Atkinson, 2001], [Peck, Rubin, Sheiner, 2003])。こうした E-R 解析は医薬品開発において、用量選択の根拠となったり、個別化投与の指針を与えたりするが、Peck ら ([Peck, Rubin, Sheiner, 2003]) はより積極的な意味で臨床効果の裏付けとしての価値を主張している。〔注：この点については、「医薬品開発と薬物動態」、あるいは「モデル解析」として、別項目で解説する予定である。〕