

8. 薬物動態パラメータ (PK パラメータ)/Pharmacokinetic parameters (PK parameters)

「薬物動態パラメータ/Pharmacokinetic parameters (PK パラメータ/PK parameters)」という用語を解説するには、その意味する範囲を理解するため、薬物動態解析の歴史的発展に触れなければならないので、冒頭に紹介した Wagner の総説 ([Wagner, 1981]) から引用しながら、薬物動態の解析手法について、簡単に説明する。

(1) 薬物動態解析手法の発達

薬物動態学の黎明期 (1900 年代初期)、エーテルによる麻酔作用のように、薬物の作用の持続と薬物の消失の速さに関心が持たれ、消失速度や平均通過時間といった特性に注目した。「2. 1 次消失/first order elimination: 血漿中濃度推移/plasma concentration profile はなぜ片対数グラフでプロットするのか? (薬物動態モデルの先駆け)」の項で説明したように、生体を一つの箱と考え、血中薬物濃度を基準として、その理論的な容積 (V) と消失速度定数 (λ) を用いて薬物の経時的推移を記述する、1-コンパートメントモデルの考え方から始まった。Hamilton ら ([Hamilton, Moore, Kinsman, Spurling, 1931]) は色素の血管内輸送に関して、以下の式を導入した。V は生体系の容積、 $\bar{t}$ は平均通過時間、Q は血流速度で、C は時間 t における血中色素濃度である。これらの式は、後に Yamaoka ら ([Yamaoka, Nakagawa, Uno, 1978]) によりモーメント解析/moment analysis として再登場してくるのである。

$$V = \bar{t}Q \quad [\text{式30}]$$

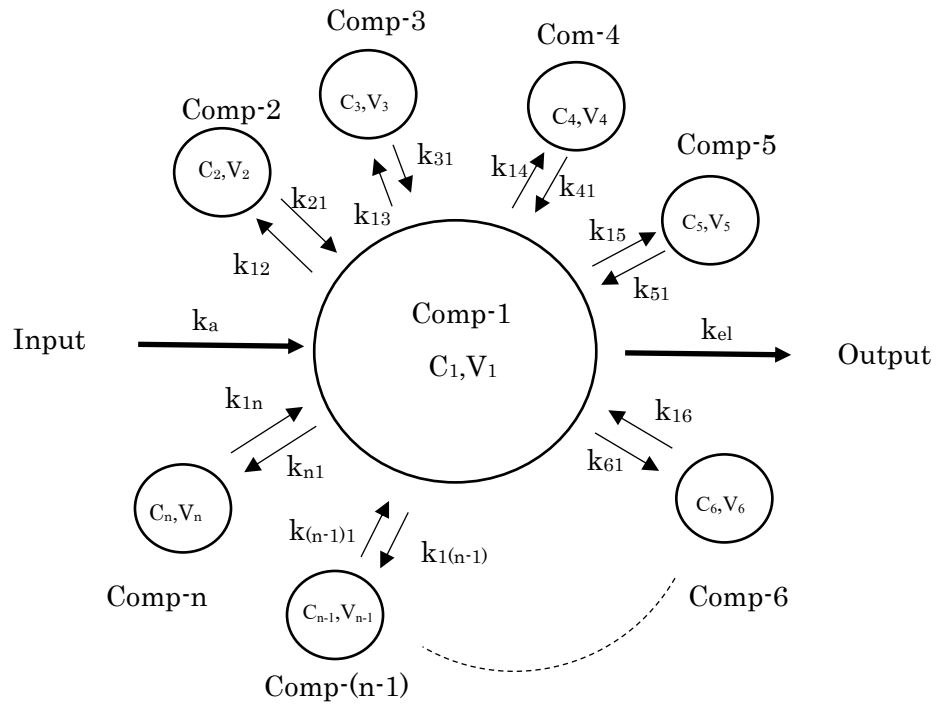
$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} tCdt}{\int_0^{\infty} Cdt} \quad [\text{式31}]$$

この頃、Widmark ([Widmark E., 1932]) はアルコールの 0 次消失を報告している。このように、「コンパートメントモデル」を意識せずに、消失過程の記述と理解に 1-コンパートメントモデルが用いられた。

薬物動態学の確立期(1950-1960 年代前半)、Sapirstein ら ([Sapirstein, Vidt, Mandel, Hanusek, 1955]) はイヌにおけるクレアチニンの静脈内投与時の分布容積とクリアランスに関する論文を報告している。このクレアチニンに関する研究はコンパートメント間のクリアランスに触れ、数学的に定義した最初の論文である。Stephenson ([Stephenson, 1960]) は、薬物の吸収と消失の過程に対応する入力関数と出力関数をつなぐ基礎的な積分方程式を報告し、Perl ([Perl, 1960]) は減衰型の指数関数多項式 $[C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} + \dots]$ を時間的により経過している相から順に”peeling-off”して曲線を当てはめる計算法を報告し、Garrett ら ([Garrett, Thomas, Wallach, Alway, 1960]) や Taylor と Wiegand ([Taylor Wiegand, 1960]) は薬物動態解析へのアナログ計算機の応用を報告している。このようにして、一般化された形でのコンパートメントモデル解析の基礎的概念や計算手法が確立された。

薬物動態学の最初の発展期である 1960 年代中頃から 1970 年代初めになると、Metzler が NONLIN という名の非線形解析プログラムを紹介し ([Metzler, 1969])、Benet は線形マミラリーモデル (図 8-1) の一般化した解法を初めて発表した ([Benet, 1972])。

図 8-1 n-極マミラリー開放系モデル/n-pole open mammillary model



Comp-1 : Central Compartment

Comp-2 to -n: Peripheral Compartment

線形モデル/linear model :

Comp-1 から Comp-n の薬物の移動速度 [量/時間] $v_{1,n} = k_{1n} \times C_1 \times V_1$

Comp-n から Comp-1 の薬物の移動速度 [量/時間] $v_{n,1} = k_{n1} \times C_n \times V_n$

開放系モデル/open model :

系外への消失/elimination 速度 [量/時間] $v_{el} = k_{el} \times C_1 \times V_1$

コンパートメントモデル解析では、上記の速度定数 ($k_a, k_{el}, k_{12}, k_{21}, \dots, k_{1n}, k_{n1}$) や分布容積 ($V_1, V_2, \dots, V_n$) を解析するが、 $Q_{1,n} = k_{1n} \times V_1$ 及び $Q_{n,1} = k_{n1} \times V_n$ のようにコンパートメント間クリアランスを考える場合もある。定常状態では $v_{1,n} = v_{n,1}$ である。

上記のモデルを解析的に解くと、血中濃度の経時的推移は $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} + \dots$ の指数関数多項式で表されるが、コンピュータプログラムが用いられるよう

になった 1970 年代には、血中濃度推移データから(A, B, C, …)、(α , β , γ , …)を非線形最小 2 乗法で求め、速度定数などのパラメータを計算することが行われるようになった。

その後、1970 年代末から 1980 年代にかけて、コンパートメント解析とは異なる NCA(Non-compartmental Analysis)あるいは SHAM(傾き/Slope-高さ/Hight-面積/Area-モーメント/Moment)と呼ばれる解析法が安定していることなどから広く用いられるようになって、

$C(t) = \sum C_i e^{-\lambda_i t}$ の濃度推移に対して、傾き λ_i 、高さ C_i 、面積 $AUC = \sum C_i / \lambda_i$ 、モーメント

$AUMC = \sum C_i / \lambda_i^2$ などのパラメータが求められるようになった。

現在の多くの薬物の添付文書の薬物動態の項では、SHAM 解析で得られる AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, 及び終末消失相の傾き λ_z から求める $t_{1/2}$ などのパラメータが記述されることが多い。

さらに、臨床薬物動態/Clinical Pharmacokinetics の成立、TDM(Therapeutic Drug Monitoring)の実践・普及とともに、生物学的利用率/Bioavailability(F)、分布容積/Volume of distribution(V_d)、全身クリアランス/Total body clearance (CL_{tot})、未変化体尿中排泄率(A_e)及びタンパク結合遊離型分率(fu)が一般的に重要となる薬物動態パラメータと考えられるようになった ([伊賀, 2000]、[新田, 三原, 緒方, 2003])。そして、薬物動態と薬力学をあわせて PK-PD の検討が行われるようになり、AUC や $C_{\max}$ が曝露量の指標としても用いられるようになった (FDA, [Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications](#))。

クリアランス、分布容積、バイオアベイラビリティについては、すでにそれぞれの項で解説しているので、以下では SHAM 解析のパラメータを中心にまとめてみたい。

(2) AUC (Area Under the concentration-time Curve)

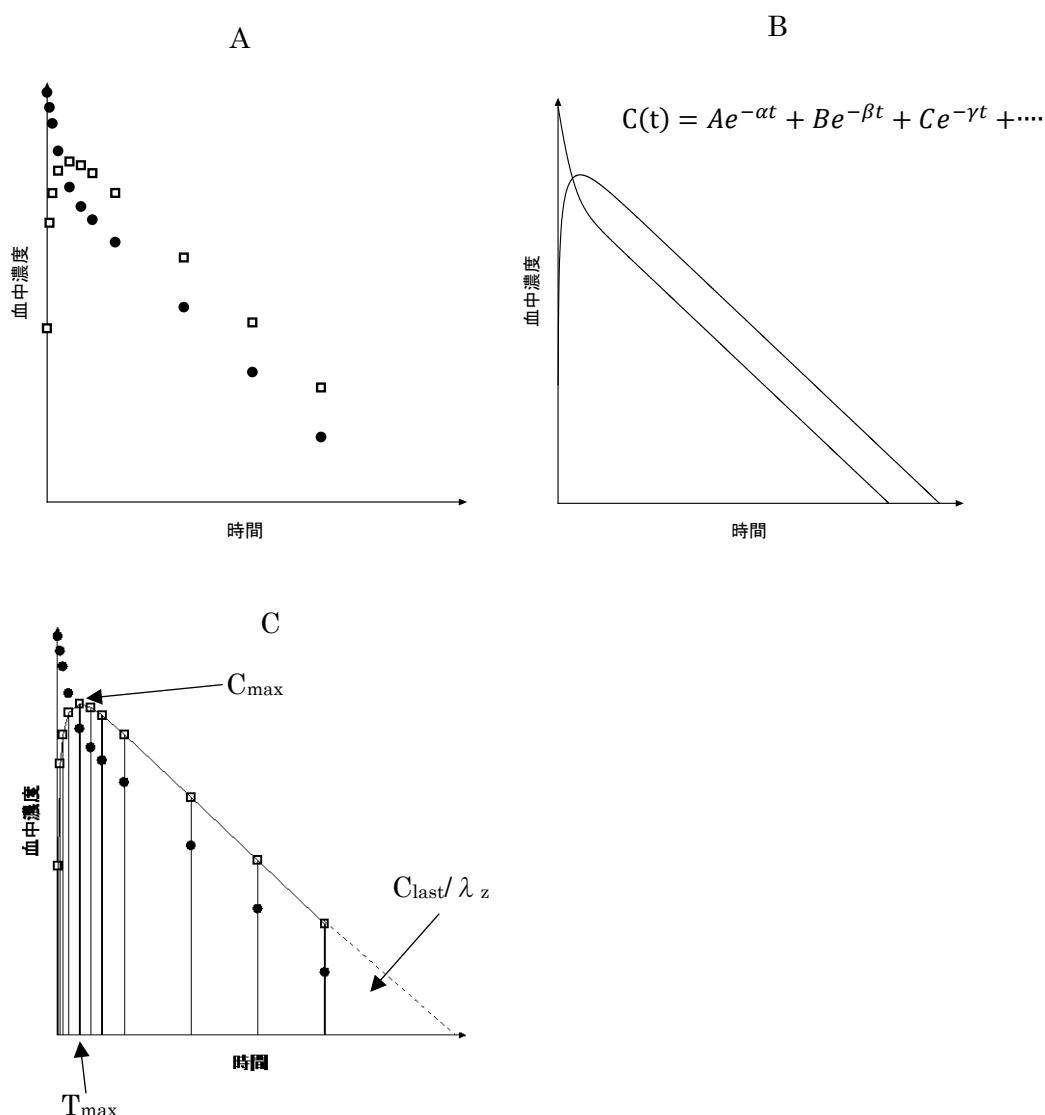
曲線下面積(AUC)は非負連続関数の定積分で昔から使われている。それが、薬物の血中濃度-時間曲線に用いられるようになった背景には、先行する速度論的解析があると思われる。例えば、Morales ら ([Morales Shock, 1944]) は筋肉が収縮刺激を受けたときに生成する血中の陰イオンの消長をモデル化し、量的な評価をする際に area under the curve を求めている。Hearon は 2 次微分方程式の速度論への応用に関する論文 ([Hearon, 1961]) で AUC を用いているが、解析している速度論モデルは一次吸収、一次消失の 1-コンパートメントモデルと同一であり、Morales らの論文 ([Morales Shock, 1944]) にも記述されている速度方程式の解である。

血中の薬物濃度は、時間に対して連続的に変化し、例えば図 8-1(A)のように静脈内ボーラス投与 (●) や経口投与 (□) 後の経時的推移は設定した時間に血液を採取して、離散的に薬物濃度を測定する。前述のコンパートメントモデル解析では、離散的な血中濃度データを用いて、モデルを仮定することによって、図 8-1(B)のような血中濃度の連続的な時

間推移（破線：iv、実線：po）を求めるのである。時間の関数として $C(t)$ が得られると、

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} + \frac{C}{\gamma} + \dots$$
 として、解析的に $AUC_{0-\infty}$ を求めることができる。

図 8-2 血中薬物濃度の時間推移



しかしながら、A から B の過程が 1)測定データには誤差変動がある、2)測定点の選択により、B の結果が異なる、3)モデルの妥当性が検証できない、4)計算量（非線形回帰など）が膨大である、などの種々の要因からコンパートメントモデル解析が広く定着することはなかった。「非線形回帰分析の計算量が膨大」というのは今日では想像するのが困難であるが、パソコン(PC)の登場以前（1960 年代-1970 年代）には、計算機センターなどで管理された、いわゆる大型コンピュータと呼ばれるものを利用していたのである。

SHAM 解析では、AUC を台形法/trapezoidal rule により計算し、最終測定点以降は最終点濃度 C_{last} と終末消失相の傾き (λ_z) から C_{last}/λ_z として外挿する (図 8-2 C)。 λ_z は最終測定点から数点の片対数グラフ上での直線部分を用いて、最小 2 乗法で計算する。単回投与データの場合、AUC は最終測定点までの値 (AUC_{last} あるいは AUC_{0-T}) と無限時間まで外挿した値 ($AUC_{0-\infty}$ あるいは AUC_{inf}) がよく報告される。 $AUC_{0-\infty} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$ である。反復投与であれば、1 投与間隔 (τ) の AUC_τ あるいは $AUC_{0-\tau}$ を求めるので、外挿はしない。PK-PD 解析に用いる場合、1 日の投与回数が 2 回以上のとき、 AUC_{0-24h} を求めることもある。

一般的に、単回投与と同一投与量で反復投与したとき、薬物の動態に変化が生じなければ、反復投与の定常状態 (前述) の AUC_τ は単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ と一致する。AUC の用途として、

1) $CL_{tot} = \frac{D \times F}{AUC}$ により、全身クリアランスを算出 (通常は $CL_{tot}/F = D/AUC$ を計算)

2) BE 試験の量的評価パラメータ

3) モーメント解析で $MRT = \frac{AUMC}{AUC}$ の計算

4) 反復投与定常状態の平均血中濃度 $C_{ss,ave} = \frac{AUC_\tau}{\tau}$ の計算

5) AUC_τ あるいは AUC_{24h} として、PK-PD 解析/E-R 解析の曝露指標など多くの登場場面がある。

なお、AUC は濃度時間曲線下面積と訳されるが、AUC のまま用いることが一般的で、多くの専門誌で、注釈不要で利用できる略語とされている。

(3) C_{max} と T_{max}

図 8-2 C のように、SHAM 解析では C_{max} は観察した最高濃度で T_{max} はその観察時間であるが、血中濃度は、図 8-2 B のような連続的に変化する変数であり、観察値を用いた場合、観察点 ($t, C(t)$) が (T_{max}, C_{max}) になるので観察計画に依存することになる。その欠点を考慮しても、コンパートメントモデル解析より、モーメント解析法による SHAM 解析が広く定着した背景として、仮定を必要とせず安定して解析でき、方法論 (定義) を決めることで一義的に決定される、という特徴が規制当局に受け入れ易く、70 年代後半から 80 年代にかけて整備された、生物学的同等性 (BE) 試験とマッチしたということが考えられる。

C_{max} は経口投与のような血管外投与だけでなく、静脈内点滴投与でも観察されるが、通常、 C_{max} は点滴終了時点の血中濃度である。

C_{max} と T_{max} は血中濃度推移の形を表現する上で、重要なパラメータであるが、その用途としては、 C_{max} について、1) BE 試験の評価パラメータ、2) PK-PD (E-R) 解析におけるパラメータ、3) TDM における投与設計目標値、が挙げられる。