

## 踊るポンポコリン

### 1) デュラグルチドとアトルバスタチンとの併用について

持続性 GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドの採用検討会での話。そのインタビューフォームのアトルバスタチンとの相互作用の項目で次のような内容の記載を見つけました。

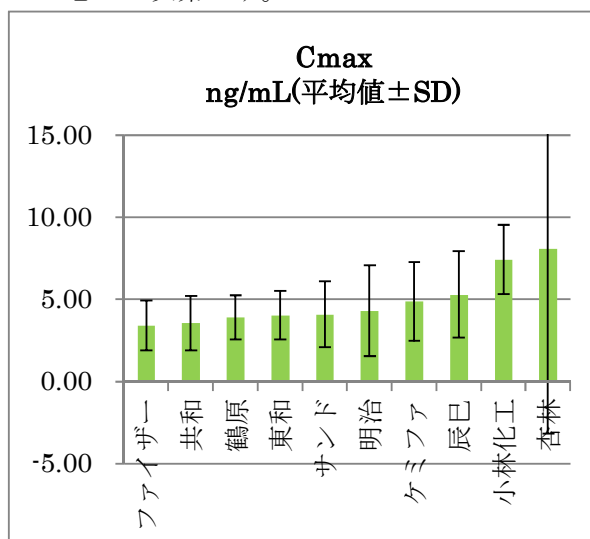
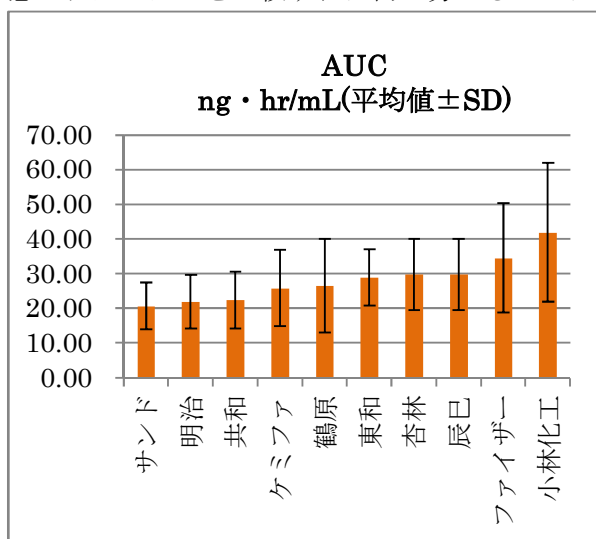
『デュラグルチドによる胃内容物排出遅延作用が併用薬に及ぼす影響を調べたところ、アトルバスタチンと併用した際にアトルバスタチンの体内動態パラメーターが低下するという変化が見られた。デュラグルチドを併用した時と併用しない時の比の 90%信頼区間(平均値[90%信頼区間])、AUC では 0.79[0.75、0.82]、Cmax では 0.3[0.25、0.36]であった』

つまり各信頼区間(CI)の**上限値でも 1 未満**となり双方とも有意な減少が認められました。しかし**アトルバスタチンは薬物動態の変動が 30%を超える**ことが知られているという点、またアトルバスタチンの主要なパラメーターが AUC である点を踏まえると、AUC の 90%CI の下限でも 30%未満(25%)になっているため臨床的にはデュラグルチドとアトルバスタチンの併用には問題は無いと結論づけていました。そして添付文書の相互作用の項目にもアトルバスタチンとの記載はありません。

いくら主要なパラメーターが AUC であると言っても Cmax が 90%CI の上限ですら 64%も減っているのに本当に問題はないのかと疑問にも感じたわけです。

### 2) アトルバスタチンの薬物動態パラメーターの変動具合について

アトルバスタチンの薬物動態の変動が本当に 30%を超える事が多いかどうかを身近な資料で分からないかと思い調べたのが次の図です。この身近な資料というのはジェネリック薬の同等性試験から得たデータになります。ジェネリック薬は先発薬と同等性を証明するために必ず先発薬(つまりリピトール)との体内動態を比較していますから、別の機会、別の被験者で測定された各社のリピトールの薬物動態パラメーターを比較すれば何か分かるのではないかと思った次第です。



#### ① 平均値

各社とも 1 回 10mg を服用した時のデータになります。昇順に並べると一見きれいなグラフですが

各社間の**最大平均値／最小平均値**の比はAUCで**2.0倍**、Cmaxで**2.4倍**の差となっています。同じリピトールでありながら、こうも飛んだり跳ねたりする値が出るものかと感心してしまいます。まさに踊るポンポコリン状態です。これくらいの違いは被験者の違い、体液採取回数、時間などの諸条件の違いによるものとして現実を受け止めるしかないでしょう・・・。

さて得られた各社の平均値のさらに平均値を求めてみます。その平均値は真実の平均値(母平均値)にかなり近づくとされています(**中心極限定理**; 今回の例では同じ標本数では無い点や十分に大きな標本数という点で中心極限定理の条件と合致しませんが、とりあえず真実に近い平均値と考えてみます)。その全体の平均値(AUC:28.2、Cmax4.9)から30%を超えるかどうかでアトルバスタチンの薬物動態の変動が大きいかどうかを見てみます。すると10社中AUCでは1社(+47.8%)のみ、Cmaxでは3社(+64.7%、+51.5%、-30.4%)で、さほど変動が大きいとは言い切れない結果が出てきました。AUCだけを見ると3社が-20%台となり、デュラグルチドとの併用で90%CIの下限の-25%の低下も製品間の誤差範囲内としてみて概ね妥当なのだろうと思えました。

## ②標準偏差(SD)

一方データのバラツキ具合の指標となる標準偏差は平均値に占める割合からみるとデータの**バラツキ具合が大きくなる傾向**があるように見えます。Cmaxの杏林では下限が0をかなり下回っています(-3.16)。マイナスの血中濃度は存在しませんから、これはどのように考えれば良いのでしょうか。

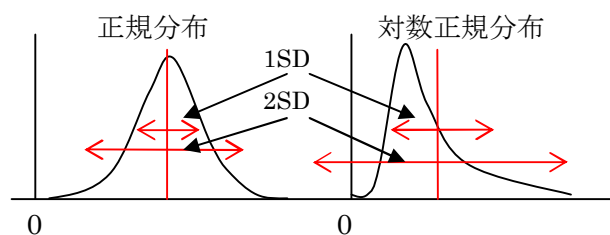
### 3) 標準偏差のバラツキの大きさについて

各社のリピトールの標準偏差をみるとかなりのバラバラ感を禁じえません。たとえば鶴原のAUCは $26.6 \pm 13.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ (13.1~40.1)の間に約68%の人が入っているという意味になります。さらに2標準偏差にした時は $26.6 \pm 27.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ (-0.4~53.6)のマイナスの血中濃度も含めた間に約95.5%の人が入っているという意味になります。杏林のCmaxは $8.09 \pm 11.25 \text{ ng/mL}$ (-3.16~19.34)の間に68%の人が、2標準偏差の下限値では-14.4 ng/mLまで下がり計算上ですが少なくとも**約14%の人がマイナスの血中濃度という有り得ない状態**になります(-2SDと-1SDの間にいる人は確実にマイナス血中濃度になっていて、その全体に対する比率は(95.5% - 68%) ÷ 2で約14%)。

このような不具合が生じる原因はAUCやCmaxが正規分布をしていると考えているからになります(下図左)。添付文書の値からでは分かりませんが、血中濃度の低い人の割合が格段に多く、血中濃度のかなり高い人が少数いるような集団を分布図にすると**左寄りにピークがあり右側に長く裾をひく**ような形(下図右)になります。これではどうでしょうか。

そのような分布で単純な算術平均を求め、単純に標準偏差を求めてしまうと平均値も標準偏差も大きくなり、-2SDを求めるとマイナス濃度になってしまう場合があります。このように血中濃度の低い人がぎっしりと詰まっている分布を**対数正規分布**と呼んでいます。

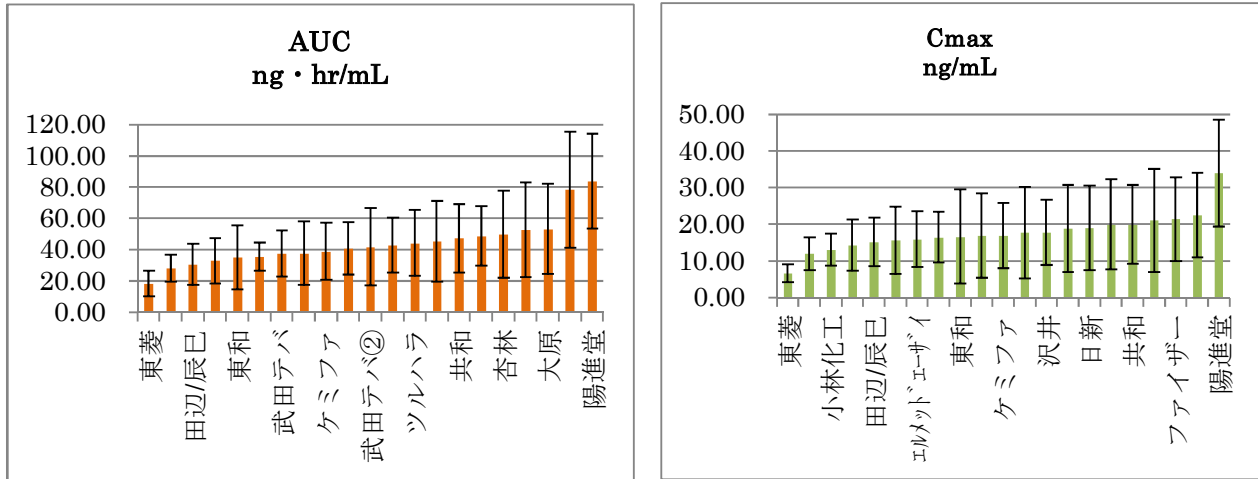
恐らくですがリピトールのAUCとCmaxは対数正規分布として取り扱った方が良い分布をしていると考えられます。一般に血中濃度パラメーターは対数正規分布をしていると考えた方が多い場合が多くあり、平均値を単純な算術平均値ではなく対数正規分布を意識した**幾何平均値**と標準偏差を**変動係数(%)**で表記する薬品説明書も多くあります。



## 4) プラバスタチン(メバロチン®)の場合では？

リピトールのAUCの場合、全体の平均値の30%内にほぼ収まった感じでしたが、最小と最大の比は2倍もの差がありました。さてリピトール(脂溶性)よりも**水溶性の高いメバロチン**ではどうなっているのでしょうか？20社を超える会社からジェネリック薬が販売されていますが、標準薬(つまりメバロ

チン錠)1回10mgを服用した後のAUCとCmaxの平均値±標準偏差は下記の通りです。



※スペースの都合で全部の社名は掲載されませんでした(エクセルからの転写)。

### ①平均値

AUCとCmaxの最小値と最大値の比はそれぞれ**4.5倍**、**5.1倍**も違ってきており**リピートルよりもさらに踊るポンポコリン状態**です。しかし全体の平均値(AUC: 44.0、Cmax: 17.7)からの変動が30%以上の会社はAUCで21社中5社、Cmaxで3社と意外に少なく、多くの会社の測定値は全体の平均値付近に収束した形になっており、突拍子もない値を出した会社ごく少数という形です。それにしても最大値/最小値比が4~5倍にもなる場合があるというのは被験者の違い、時間などの違いの中でどのような要因が強く関わってくるのでしょうか。ちなみにメバロチンの生みの親の第一三共のデータはAUC: 42.8、Cmax: 16.5で全体平均に近い値になっています。

### ②標準偏差

「 $-2 \times$ 標準偏差」でマイナス血中濃度になるものがAUCで7社、Cmaxで12社ありました。メバロチンのパラメーターの分布もリピートルと同様に**対数正規分布**と考えた方がよさそうです。

### ③平均値の格差について

さてリピートルを上回る平均値の格差はどこから来ているのでしょうか？一つの説明としてメバロチンの**吸収率が非常に悪い**点が指摘できます。

メバロチンのインタビューフォームから絶対バイオアベイラビリティが19.1%となっています。投与された未変化体のうちわずか2割程度しか未変化体で血液中に移行しないという意味ですから、個体による変動が大きくでることが予想できます。さらに本剤は**肝抽出率が高い**ため食事摂取で肝血流量が増加した場合は肝クリアランスが変動して血中濃度が低くなることもあるとの記載があります。ただジェネリック薬の同等性試験では**空腹時に試験**が行われるので食事の影響は排除されているはずですが、肝抽出率の高さがメバロチンの変動要因の一つになっている可能性はあります。

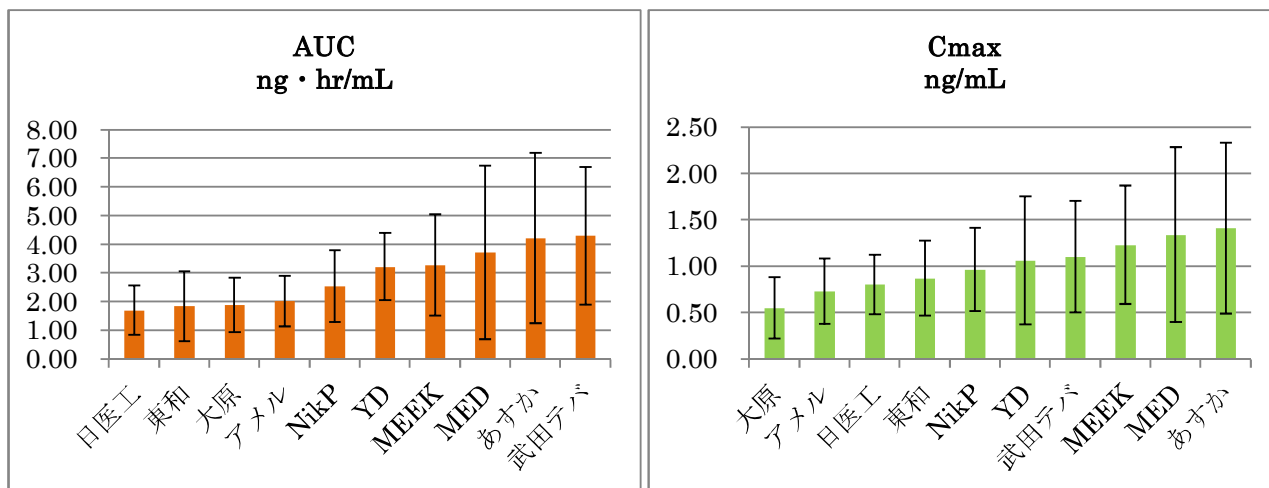
さらに血中濃度半減期は**2.5時間と短く**体から早く排泄されることが分かります。一方で見かけの分布容積が830Lと極端に大きな値を示しています。これは薬が体の特定の部位に蓄積し体内から排泄されにくさを示しているため**血中濃度半減期は長くなる**はずですが、この矛盾した結果はメバロチンの**吸収されにくさ**に由来する変動と解釈できます。体内動態パラメーターを決定しづらい薬と言えるかもしれません。

### 【まとめ】

メバロチンは**水溶性が強い**薬のため、もともと吸収が悪く変動が大きそうなことが予測され、その通りの結果になったようです。

さて、よせばよいのにジェネリック薬のある他のスタチン系の薬ものぞいてみたくなり、出てきた結果が次の通りです。

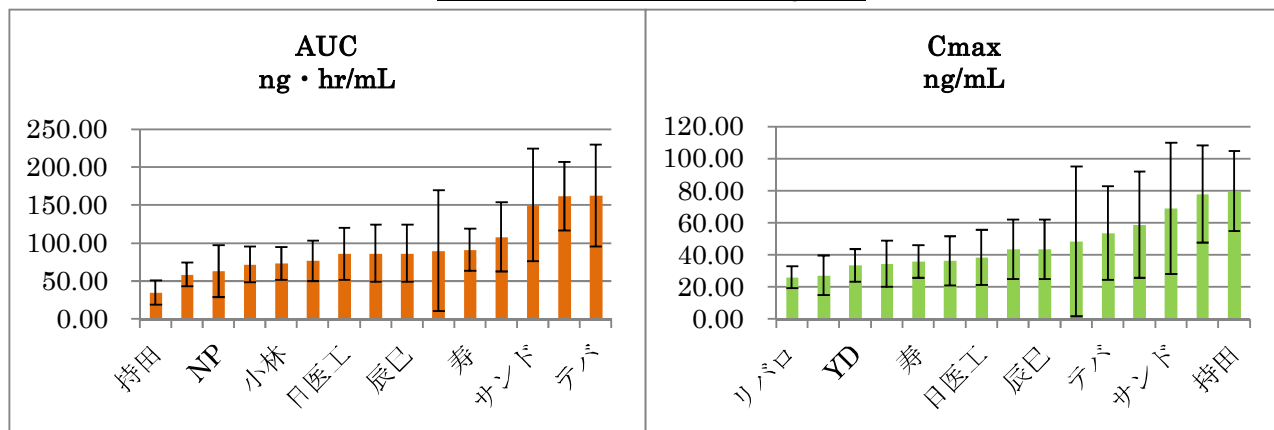
リポバス錠(脂溶性) 1回 5mg 服用



最大 AUC/最小 AUC 比= <b>2.5 倍</b>	最大 Cmax/最小 Cmax 比= <b>2.6 倍</b>
全平均値から 30%以上解離 10社中7社	全平均値から 30%以上解離 10社中3社

☛最大/最小比は同じ脂溶性のリピトールレベルなのでこのようなものなのでしょうか・・・

リパロ錠 (脂溶性) 1回 2mg 服用



最大 AUC/最小 AUC 比= <b>4.6 倍</b>	最大 Cmax/最小 Cmax 比= <b>3.1 倍</b>
全平均値から 30%以上解離 15社中6社	全平均値から 30%以上解離 15社中5社

☛脂溶性の薬なのに最大/最小比はメバロチンに匹敵する違いがあり、結構にポンポコリンでした。

**5) 結論**

あえてAUCとCmaxの最大/最小比の平均値をとり、ざっくりと比較すると

**メバロチン錠(4.8倍) > リパロ錠(3.9倍) > リポバス錠(2.6倍) > リピトール錠(2.2倍)**

となつて何とかメバロチンが最上位にきて、水溶性の高さが血中濃度の変動に影響を与えそうだという位置付けになりました。また ng レベルという低い血中濃度も変動の大きい原因と言えそうです。

いずれにしても**同じ先発薬**の血中濃度を測定しているはずなのに、その**数値に倍以上の差がでる**という事実は添付文書の薬物動態パラメーターを利用して何かを類推しようと思った時、添付文書の平均値が母平均値(真実の平均値)とどれほど乖離しているかを気にしないと安心して利用できないこととなります。大胆に言い換えると**血中濃度が治療効果や副作用に直ぐに結びつかないタイプの薬**だから許される(?)変動だとも言えそうです。

(助言：金本郁男城西大学薬学部教授)

終わり