

## 病態変動に伴う薬物の血漿中濃度変動パターンを 推定する簡易ソフトの開発

石井 宏<sup>1</sup>, 藤堂浩明<sup>1</sup>, 長谷川哲也<sup>2</sup>, 杉林堅次<sup>\*1</sup>, 緒方宏泰<sup>3</sup>

城西大学薬学部臨床薬物動態学講座<sup>1</sup>

城西国際大学薬学部<sup>2</sup>, 明治薬科大学薬学部<sup>3</sup>

### Development of Easy-to-Use Software for Inferring Qualitative Changes in Plasma Concentration-time Profiles due to Changes in Clinical Conditions

Hiroshi Ishii<sup>1</sup>, Hiroaki Todo<sup>1</sup>, Tetuya Hasegawa<sup>2</sup>,

Kenji Sugibayashi<sup>\*1</sup> and Hiroyasu Ogata<sup>3</sup>

Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Josai University<sup>1</sup>

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University<sup>2</sup>

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meiji Pharmaceutical University<sup>3</sup>

[ Received October 7, 2005 ]  
[ Accepted March 15, 2006 ]

We developed easy-to-use software based on Microsoft Excel in order to predict qualitative changes in drug concentration in plasma-time profiles due to changes in patients' clinical conditions and obtain information for determining optimal dosage regimens.

We selected 443 therapeutic agents that are widely used in patients and examined 7 pharmacokinetic parameters in healthy volunteers for each of the drugs selected: bioavailability ( $F$ ), percentage of drug dose excreted unchanged into the urine ( $A_e$ ), fraction of drug not bound to serum protein ( $f_p$ ), total clearance ( $CL_{tot}$ ), volume of distribution ( $V_d$ ), biological half life ( $t_{1/2}$ ) and time of occurrence of highest plasma drug concentration following administration ( $t_{max}$ ). The drugs were then categorized according to elimination route (renal excretion or hepatic metabolism), high or low percentage extraction by the kidneys/liver, extent of protein binding (protein-binding sensitive or not) and large or small volume of distribution, and the drugs were tabulated by the software using these pharmacokinetic parameters.

Next, typical time courses of the plasma concentration of each category of drugs and their unbound fractions were created by the software for 4 types of administration: bolus intravenous injection, constant intravenous infusion, and single and repeated oral administration. The software was also used to infer typical time courses for plasma concentrations due to 4 assumed changes in clinical conditions (1. increase in  $f_p$ , 2. decrease in intrinsic renal or hepatic clearance,  $CL_{int,s}$ , 3. decrease in renal or hepatic blood flow,  $Q_s$ , 4. increase in  $f_p$  with a decrease in  $Q_s$ ) based on the general name of brand name for the drugs that were input.

The software we developed indicated that the elimination pharmacokinetics of about 80% of the selected drugs depended on renal excretion or hepatic metabolism and it was effective in creating plasma concentration-time profiles due to changes in clinical conditions. It should therefore be a useful tool for pharmacists in hospitals and community pharmacies.

**Key words** — pharmacokinetic parameter, change in plasma concentration, change in clinical condition, easy-to-use software, clinical pharmacokinetics

### 緒 言

近年、薬剤師は臨床への更なる介入を重要視される中

で、有効性と安全性の面から薬物療法に大きく貢献することが要求されている。すでに、薬物治療の最適化への重要なアプローチの一つである血中薬物濃度モニタリング(TDM)が、患者の血漿中薬物濃度を用いて最適な投

\* 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0295 Japan

与設計を行う方法として確立し、重要な役割を果している。しかし、現在のTDM対象薬物は限られており、他の多くの治療剤の投与設計の最適化に、特に患者の体内レベルデータを利用した薬物動態学手法を用いることは困難である。一方、薬物動態パラメータの一部(吸収速度定数( $k_a$ ), 最高血中濃度( $C_{max}$ ), 最高血中濃度到達時間( $t_{max}$ ), 半減期( $t_{1/2}$ ), 消失速度定数( $k_{el}$ )など)が添付文書やインタビューフォームなどに表記されている<sup>1-4)</sup>が、薬物治療により簡便に用いることができる薬物動態パラメータ<sup>5-7)</sup>、すなわち、バイオアベイラビリティ( $F$ ), 未変化体尿中排泄率( $A_e$ ), 全身クリアランス( $CL_{tot}$ ), 分布容積( $V_d$ )および血漿中蛋白非結合率( $f_p$ )が表記されていないことも多い。

本研究では病態変動に伴う血漿中薬物濃度および薬効により直接的に関与する蛋白非結合形(遊離形)薬物濃度の典型的変化(増減)を予測し、最適な投与設計のための情報を得ることを目的として、病院薬剤師だけでなく市中の薬局薬剤師も簡便に使用できる臨床で繁用されている治療剤の血漿中濃度動態の変動パターン推定ソフトをマイクロソフト Excel を用いて作成した。すなわち、ソフト中ではヒトにおける薬物固有の動態パラメータ( $F$ ,  $A_e$ ,  $CL_{tot}$ ,  $V_d$ ,  $f_p$ ,  $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$ )を表として示し、さらに、病態が進行・変化した場合の薬理作用の変動や副作用の発現の可能性を推定するため、病態変化時の血漿中濃度-時間挙動の定性的変動パターン<sup>8)</sup>について示し、これらを薬物ごとに簡便にサーチできるように試みた。

## 方 法

### 1. 血漿中濃度変化推定ソフトの内容

本ソフトに収載した治療薬数は「Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>th</sup> ed.」<sup>9)</sup>より選択した321治療薬と「治療薬マニュアル」<sup>10)</sup>から選択した18治療薬の合計339治療薬である。なお、同じ治療薬でも剤形により薬物動態パラメータ値が異なるため分類が異なるものもあるので、剤形別で合計443治療剤を収載した。ここで、出典を区別するため後者の治療薬については一般名にアスタリスク(\*)を付記した。

また、ソフト中には各治療薬の $F$ (%),  $A_e$ (%),  $f_p$ (%),  $CL_{tot}$ (mL/min/kg 体重),  $V_d$ (L/kg 体重), 半減期( $t_{1/2}$ )(h), および最高血漿中濃度到達時間( $t_{max}$ )(h)の7つの薬物動態パラメータ値を記載した。なお、「Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>th</sup> ed.」に収載してある治療薬の中に $CL_{tot}$ と $V_d$ に関して、欧米男性の平均的な体重70kg, 体表面積1.73cm<sup>2</sup>, クレアチニンクリアランス( $C_{cr}$ )100mL/min以上の形状パラメータを用いて算出した値<sup>9)</sup>がある。したがって、平均的な日本人男性の値とするために、年齢25歳, 体重

60kg, 身長170cmと仮定して体表面積(Dubois式),  $IBW$ (ideal body weight),  $C_{cr}$ (Cockcroft-Gault式)を以下の(1)~(3)式<sup>11)</sup>より算出し、体表面積1.69m<sup>2</sup>, 血清クレアチニン1.0mg/dL, クレアチニンクリアランス109.25 mL/minの形状パラメータを用いて $CL_{tot}$ と $V_d$ を再計算した。よって、再計算した治療薬のパラメータに関しては†を付記した。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 0.007184 \dots\dots\dots (1)$$

$$IBW(\text{kg}) = 50 + \text{身長(cm)} \times 0.92 - 138 \dots\dots\dots (2)$$

$$C_{cr}(\text{mL/min}) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times IBW}{72 \times \text{クレアチニン値}(S_{cr})} \dots\dots\dots (3)$$

### 2. 薬物動態学パラメータを用いた薬物分類法

臨床上に起こりえる現象を取り扱う場合、全体の30%以内の寄与であればその存在を無視できる範囲にあるとした<sup>6)</sup>。このようなルールにもとづいて Fig. 1 に示した方法により選択した443治療剤を消失型-抽出率-蛋白非結合率-分布容積のパターンで分類し、治療剤の体内動態(消失動態)を把握しやすく工夫した。なお、治療剤の分類方法は緒方<sup>6)</sup>によった。

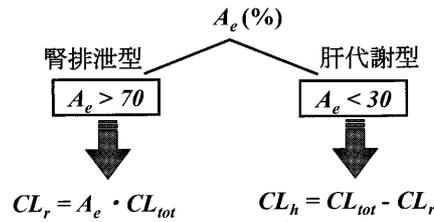
Fig. 1 a より $A_e$ 値を用いることで、薬物の消失が主に肝代謝型( $A_e < 30\%$ )もしくは腎排泄型( $A_e > 70\%$ )であるかが判断できる。また、これらの典型例では $CL_{tot}$ を肝血漿クリアランス( $CL_h$ )もしくは腎血漿クリアランス( $CL_r$ )として考えることができる(なお、一般には、血漿が測定体液であるため、血漿という用語は省略される)<sup>12)</sup>。さらに、 $CL_{tot}$ から組織抽出率( $E_s$ ; 肝抽出率 $[E_h]$ または腎抽出率 $[E_r]$ )を算出することにより、高抽出型薬物または血流(または血漿流量)速度依存性薬物( $E_s > 70\%$ )あるいは低抽出型薬物または消失能依存性薬物( $E_s < 30\%$ )として扱うことができる<sup>6,12)</sup>(Fig. 1 b)。ここで、 $E_s$ を求めるときは血液クリアランスを使用する必要があるが、対応する肝または腎クリアランスと濃度の積は血液中と血漿中濃度のいずれを測定した場合においても薬物量の消失速度は等しいため、(4)式が成立する<sup>12)</sup>。

$$\text{血漿クリアランス} \times \text{血漿中濃度} = \text{血液クリアランス} \times \text{血液中濃度} \dots\dots\dots (4)$$

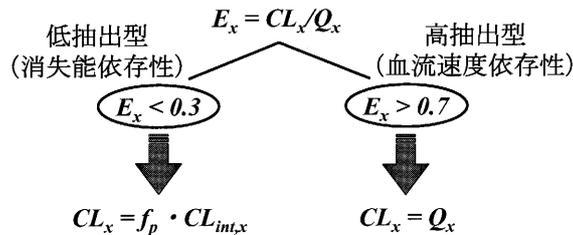
なお、本研究では、血漿中濃度と血漿クリアランスを用いたので、臓器 $x$ の血漿流量( $Q_x$ ; 例えば肝血漿流量 $Q_h$ または腎血漿流量 $Q_r$ )を用いて抽出率を算出した。

Fig. 1 c に示したように、消失能依存性薬物では、 $f_p$ 値を用いて蛋白結合感受性薬物( $f_p < 20\%$ )であるかもしくは非感受性薬物( $f_p > 20\%$ )であるか確認をすることも

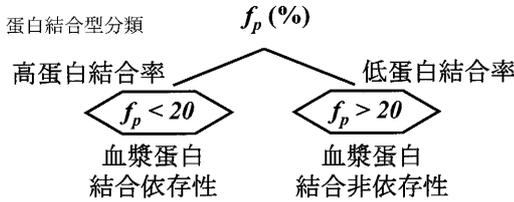
a 消失型分類



b 抽出型分類



c 蛋白結合型分類



d 分布容積分類

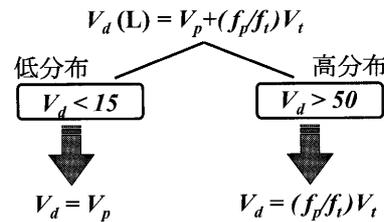


Fig. 1. 消失型(a), 抽出率(b), 蛋白結合率(c)および分布容積(d)による治療剤の分類法

必要である<sup>6)</sup>。蛋白結合感受性薬物である場合、蛋白結合阻害薬物を併用することで血漿中遊離形薬物濃度の有意な上昇が生じる可能性がある。このような現象から薬効もしくは副作用の発現増強につながるおそれがあるので注意が必要である。

なお、 $V_d$  から、血液と細胞外液のみに分布する薬物(低分布薬物、 $V_d < 15L$ )であるか、または細胞内液へ分布する薬物(高分布薬物、 $V_d > 50L$ )であるかが判断できる<sup>6,12)</sup>(Fig. 1 d)。

3. 病態変化時の重要な因子

病態変動に伴う血漿中薬物濃度-時間挙動の変動を推定するためには、各投与方法に関与する動態パラメータの寄与について十分に理解しておくことが重要であると考えられる。すなわち、単回静脈注射や単回経口投与で

は、1次消失速度式(治療用量では消失挙動に飽和が見つかるサリチル酸やフェニトインなどは例外として除く)から血漿中薬物濃度-時間曲線の傾きの決定因子が  $k_{el}$ (線形2-コンパートメントモデルに従う薬物では消失相の速度定数  $\beta$ )である(ただし、経口投与時の吸収速度が消失速度より遅い場合、すなわち flip-flop 現象が起こる場合を除く)ので、 $CL_{tot}$ の増減による  $k_{el}$ (または  $\beta$ ; 式中には記さないが同様に処理できる)の変動は次に示した(5)式を用いて把握できる。

$$k_{el} = \frac{CL_{tot}}{V_d} = \frac{CL_h}{V_d} \text{ or } \frac{CL_r}{V_d} \dots\dots\dots (5)$$

$V_d$  を一定とすると、Fig. 1 b の分類より  $E_x < 30\%$  の消失能依存性薬物の  $k_{el}$  は  $f_p$  と臓器  $x$  の固有クリアランス  $CL_{int,x}$  に依存する。ここで、 $CL_x = f_p \cdot CL_{int,x}$  となる。 $Q_x$  の影響は受けなが  $f_p$  と  $CL_{int,x}$  が減少するような疾患を

伴う場合は  $k_{el}$  の著しい低下が観察され、血漿中薬物濃度の消失遅延がみられることがある。ただし、高分布薬物であった場合、(5)式の分母が  $f_p \cdot V_i / f_i$  となり、 $f_p$  は  $k_{el}$  の関数とならないので注意が必要である。(後述(10)式参照)

一方、 $E_x > 70\%$  である血流速度依存性薬物の  $k_{el}$  は  $Q_x$  に依存する。ここで、 $CL_x \doteq Q_x$  となる。 $f_p$  と臓器  $x$  の固有クリアランス  $CL_{int,x}$  は変化しないが臓器血漿流量の減少するような疾患を伴う場合は、 $k_{el}$  の著しい減少により血漿中薬物濃度の消失遅延がみられる。この場合も、高分布薬物で注意が必要である。この場合、 $f_p$  が上昇すると  $k_{el}$  が低下することになる。

さらに、 $E_h > 70\%$  の血流速度依存性の肝代謝型薬物を経口投与した場合、肝初回通過効果を受ける割合が高く、

肝初回通過による薬物消失速度 = 肝組織による薬物消失速度 ..... (6)

であることから、血流速度依存性薬物であったとしても消失能依存性薬物の式を用いて表すことができる。

血漿中遊離形薬物濃度の消失速度定数 ( $k_{el,f}$ ) は次式 (7) に示したように (5) 式の  $k_{el}$  と同じになる。

$$k_{el,f} = \frac{CL_{tot,f}}{V_{d,f}} = \frac{CL_{tot} \cdot f_p}{V_d \cdot f_p} = \frac{CL_{tot}}{V_d} \quad \dots\dots\dots (7)$$

ここで、 $CL_{tot,f}$  は遊離形薬物の総クリアランスを表す。

また、単回静脈注射における初期濃度  $C_0$  および  $C_{0,f}$  は、一次消失速度式の  $y$  切片を決定する重要な因子である。 $C_0$  および  $C_{0,f}$  を求める式を (8), (9) に示す。

$$C_0 = \frac{D}{V_d} \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$C_{0,f} = \frac{D}{V_{d,f}} = \frac{D}{\frac{V_d}{f_p}} = \frac{D \cdot f_p}{V_d} \quad \dots\dots\dots (9)$$

ここで、 $D$  は投与量、 $V_{d,f}$  は遊離形薬物分布容積を表す。これら (8) と (9) 式を用いて、 $y$  切片から分布容積の変動により血漿中初期薬物濃度の増減予測が可能である。また、ここで示した  $V_d$  と  $V_{d,f}$  は次の (10), (11) 式で示される。

$$V_d = V_p + \frac{f_p}{f_i} V_i \quad \dots\dots\dots (10)$$

$$V_{d,f} = \frac{V_d}{f_p} = \frac{V_p}{f_p} + \frac{V_i}{f_i} \quad \dots\dots\dots (11)$$

ここで、 $f_i$  は細胞内液中蛋白非結合率、 $V_p$  は血漿と細胞外液中の分布容積、 $V_i$  は細胞内液中の分布容積を表す。(10), (11) 式の成立については成書<sup>6)</sup>を参照されたい。

単回経口投与における  $F$  は次に示した (12) と (13) 式で表すことができる。 $Q_h$  が増加することにより肝初回通過効果を回避する薬物の割合が増加するため、 $F$  が増加する。

$$F = F_a \cdot F_g \cdot F_h \quad \dots\dots\dots (12)$$

$$F_h = 1 - E_h = \frac{Q_h}{Q_h + f_p \cdot CL_{int,h}} \quad \dots\dots\dots (13)$$

ここで、 $F_a$  は消化管回避率(吸収率)、 $F_g$  は消化管における初回通過効果回避率、 $F_h$  は肝初回通過効果回避率を表す<sup>6)</sup>。

持続静脈注入時では、(14)式から定常状態時の平均血漿中薬物濃度 ( $C_{pss}$ ) が薬物治療の最適化に重要である。 $C_{pss}$  は  $CL_{tot}$  に依存する。さらに Fig. 1 より、消失型や抽出率の判断そしてその変動因子は  $Q_x$  や  $CL_{int,x}$  と  $f_p$  であることがわかる。また、(15)式から、同様に血漿中遊離形薬物濃度 ( $C_{pss,f}$ ) においても、変動因子は  $Q_x$  や  $CL_{int,x}$  と  $f_p$  であることがわかる。

$$C_{pss} = \frac{K}{CL_{tot}} = \frac{K}{CL_h} \text{ or } \frac{K}{CL_r} \quad \dots\dots\dots (14)$$

$$C_{pss,f} = \frac{K}{CL_{tot,f}} = \frac{f_p \cdot K}{CL_{tot}} = \frac{f_p \cdot K}{CL_h} \text{ or } \frac{f_p \cdot K}{CL_r} \quad \dots\dots\dots (15)$$

ここで、 $K$  は注入速度を表す。

一方、繰り返し経口投与後の平均血漿中薬物濃度 ( $C_{pssave}$ ) も (16) 式から明らかなように  $CL_{tot}$  に依存している。

$$C_{pssave} = \frac{D/\tau}{CL_{po}} = \frac{F \cdot D/\tau}{CL_{tot}} = \frac{F_a \cdot F_g \cdot D/\tau}{f_p \cdot CL_{int,h}} \text{ or } \frac{F \cdot D/\tau}{CL_r} \quad \dots\dots\dots (16)$$

ここで、 $\tau$  は投与時間間隔を  $CL_{po}$  は経口クリアランス<sup>6)</sup>を表す。(16)式から明らかなように  $CL_{po}$  は肝代謝型薬物のとき  $CL_{int,h}$  と  $f_p$  に依存し、腎排泄型薬物ではそれらに加えて  $Q_r$  も変動因子として関与する。さらに、以下に示す (17) 式に示したように、定常状態時の血漿中平均遊離形薬物濃度 ( $C_{pssave,f}$ ) は肝代謝型薬物では  $CL_{int,h}$  に依存しており、一方、腎排泄型薬物において消失能依存性薬物では  $CL_{int,r}$  に依存的であり、血流速度依存性薬物では  $Q_r$  のほかに  $f_p$  も関与する。

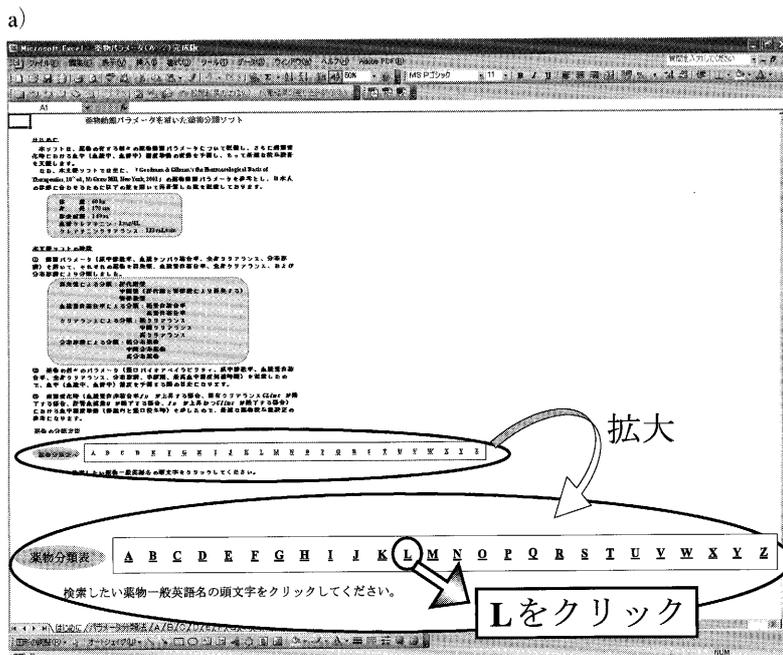
$$C_{pssave,f} = \frac{f_p \cdot D/\tau}{CL_{po}} = \frac{f_p \cdot F \cdot D/\tau}{CL_{tot}} = \frac{F_a \cdot F_g \cdot D/\tau}{CL_{int,h}} \text{ or } \frac{f_p \cdot F \cdot D/\tau}{CL_r} \quad \dots\dots\dots (17)$$

ここで示した (16) と (17) 式を考慮し、各治療剤の繰り返し経口投与後の血漿中薬物濃度 - 時間曲線およびその定性的変化をソフト中で描くようにした。

なお、このソフトウェアの公開は、平成18年5月頃を予定している。

## 結 果

Fig. 2 a, b, c は今回作成したソフト内容を示す。Excel ソフト中では、各薬物についてそれぞれの動態パラメー



初期画面へ戻る

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

L: 経口バイオアベイラビリティ,  $A_e$ : 尿中排泄率,  $f_p$ : 血漿蛋白非結合率,  $CL_{cr}$ : 全身クリアランス,  $V_d$ : 分布容積,  $t_{1/2}$ : 半減期,  $t_{max}$ : 最高血中濃度到達時間

L	英語名	一般名	主な商品名	F (%)	$A_e$ (%)	$f_p$ (%)	$CL_{cr}$ (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	$V_d$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{max}$ (h)
	LAMIVUDINE	ラミブジン	エピバル	85	67	68	4.95	1.3	12.0	1
	LAMOTRIGINE	ラモトリジン	日本キヤバ	97.6	10	44	0.495	1.035	35.2	2.3
	LANSOPRAZOLE	ランソプラゾール	クノロソ	81	1	3	6.23	0.35	1.69	1.3
	LETROZOLE	レトロゾール	レヌメット	99.9	1.9	40	0.58	1.87	1.1	1
	LEVETIRACETAM	レベチラセタム	日本キヤバ	100	66	90	0.96	0.6	1.1	0.75
	LEVODOPA Y	レボドパ	メキソドパ	86	1	—	9	0.9	—	1.4
	LEVODOPA E	レボドパ	メキソドパ	86	1	—	9	0.9	—	1.4
	LEVIFLOXACIN	レボフロキサシン	クシロ	99	74	69	2.52	1.36	—	1.6
	LIDOCAINE	リドカイン	キシロカイン	35	2	30	9.2	1.1	—	—
	LISINAPRIL	リシナプリル	—	—	—	—	4.2	2.4	—	—
	LITHIUM	リチウム	—	—	—	—	0.34	0.66	—	1.75
	LORATADINE	ロラタジン	—	—	—	—	3	142	190	—
	LORAZEPAM	ロラゼパム	ワイレックス	98	1	9	1.1	1.2	11	1.2
	LORNOXICAM	ロルノキシカム	ロルカム	100	—	0.7	0.84	0.17	—	0.5

LIDOCAINE をクリック

(図は次頁に続く)

タを示したので、ソフト使用者自身が治療剤を分類することができる。しかし、簡便化のため、ソフト使用者が薬物名をクリックすると薬物分類が自動的に行われるようにした。

動態パラメータにより体内動態の特徴を分類したそれぞれの治療剤群で、単回急速静脈注射と持続静脈注入もしくは単回経口投与や繰り返し経口投与の4ケースについて、健常成人の動態パラメータを用いて血漿中薬物濃

度もしくは血漿中遊離形薬物濃度-時間挙動を求め、そのおおよその挙動をソフト中に図示した。具体例として、肝代謝型薬物であるテオフィリンの単回および繰り返し経口投与、さらに経口投与しない肝代謝型薬物であるリドカインと腎排泄型薬物である塩酸バンコマイシンの単回および持続静脈注入時の病態変化を考慮した血漿中薬物濃度推移図の結果を Fig. 3 a, b, c 中の青色実線として示す。また、健常成人の単回投与もしくは単独投与

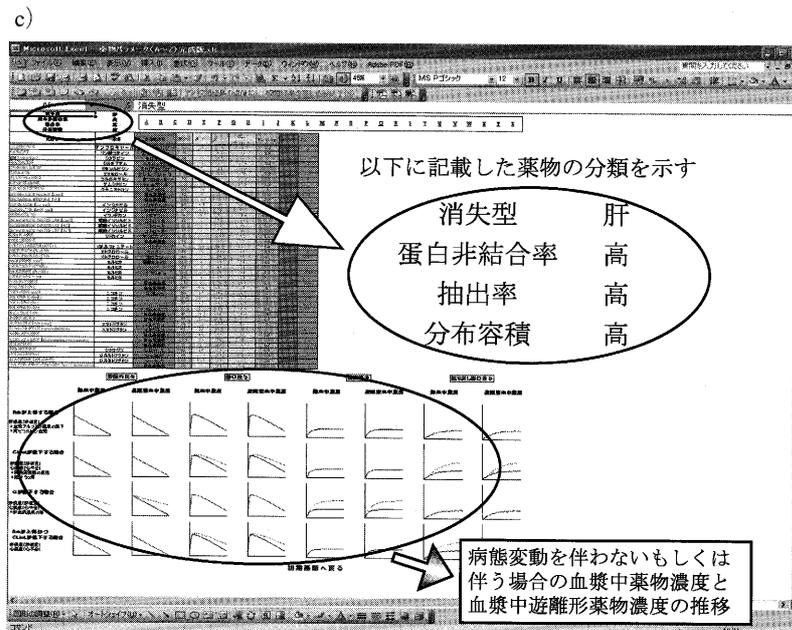


Fig. 2. 薬物動態パラメータを用いた薬物分類 Excel ソフト

から求まる一般的な薬物動態情報は、病態変動因子を考慮して個々の患者に合わせた薬物動態情報に変換して把握する必要がある。したがって、病態変動を伴う4ケース(1.  $f_p$  が上昇する場合, 2.  $CL_{int,x}$  が低下する場合, 3.  $Q_i$  が低下する場合, 4.  $f_p$  が上昇かつ  $CL_{int,x}$  が低下する場合)の血漿中薬物濃度-時間挙動の変化についても考慮した(Fig. 3 a, b, c 中に破線で示す)。今回は、肝疾患や心疾患そして腎疾患を伴う病態変動を想定した。まず、肝硬変などの肝疾患により胆汁うっ滞、高ビリルビン血症などが引き起こされ<sup>13-16)</sup>、さらに二次的にアルブミン合成の低下による低アルブミン血症が発現し、 $f_p$  が上昇する。さらに、肝実質細胞の変性による代謝能依存性薬物の  $CL_{tot}$  の減少や肝血漿流量の低下による血流速度依存性薬物の  $CL_{tot}$  の減少が引き起こされる。また、心不全のような心疾患では心拍出量の減少などが認められる<sup>17)</sup>。心拍出量の減少は消化管血漿流量、肝血漿流量、腎血漿流量など薬物消失臓器への血流速度や灌流圧の低下などが起こり、その代償機構を賦活させ、細動脈収縮やナトリウムと水の貯留をもたらす<sup>18,19)</sup>。心不全に伴う肝血漿流量の低下は低アルブミン血症をもたらす、また腎血漿流量の低下は糸球体ろ過速度の低下や腎機能の低下をもたらす<sup>20)</sup>。さらに、腎不全などの腎疾患により腎機能全般の機能低下が認められ、アルブミンの尿中への漏出による低アルブミン血症がみられる<sup>21)</sup>。また、腎機能の低下は薬物の水溶性代謝物の蓄積をもたらす<sup>22,23)</sup>。代謝物が薬効を有している場合はこの点の考慮も必要である。その他にも妊娠、甲状腺機能異常や糖尿病または肥満などさまざまな患者で起こりえる生理学的

因子の変動を把握して血漿中薬物濃度-時間挙動を予測することが重要である<sup>24,25)</sup>。このような病態変動に伴う血漿中薬物濃度-時間挙動および血漿中遊離形薬物濃度-時間挙動の変動を Fig. 3 a, b, c のグラフ上に付随して記述するようにした。

## 考 察

### 1. 薬物分類の重要性

消失型-抽出率-蛋白非結合率-分布容積の4パターンより行った薬物分類の結果を Fig. 4 に示す。選択した443治療剤のうち、肝代謝型薬物は318剤(71.8%)、腎排泄型薬物は37剤(8.4%)であった。すなわち、肝代謝か腎排泄のどちらかが大きく変動しても、血漿中濃度の変動が相対的に小さく、薬物治療しやすい、いわゆる中間型は88剤(19.9%)であり、選択した治療剤の約8割が代謝もしくは排泄動態(の一方に依存して体内動態の変動を考慮できることが明らかとなった。)に依存し、その体内動態が変動していることが明らかとなった。この結果は、一般に用いられる大部分の薬物が肝または腎クリアランスなどを用いることである程度の血漿中薬物濃度挙動の予測が可能であることを示唆している。さらに、肝代謝型薬物のうち、血流速度依存性薬物は128剤(40.3%)、代謝能依存性薬物は110剤(34.6%)であった。また、 $f_p$  を考慮すると血流速度依存性薬物の59剤(46.1%)と代謝能依存性薬物の67剤(60.9%)は protein binding sensitive(血漿中蛋白非結合率の変動によって体内動態が影響を受ける)な薬物であることがあわせて明

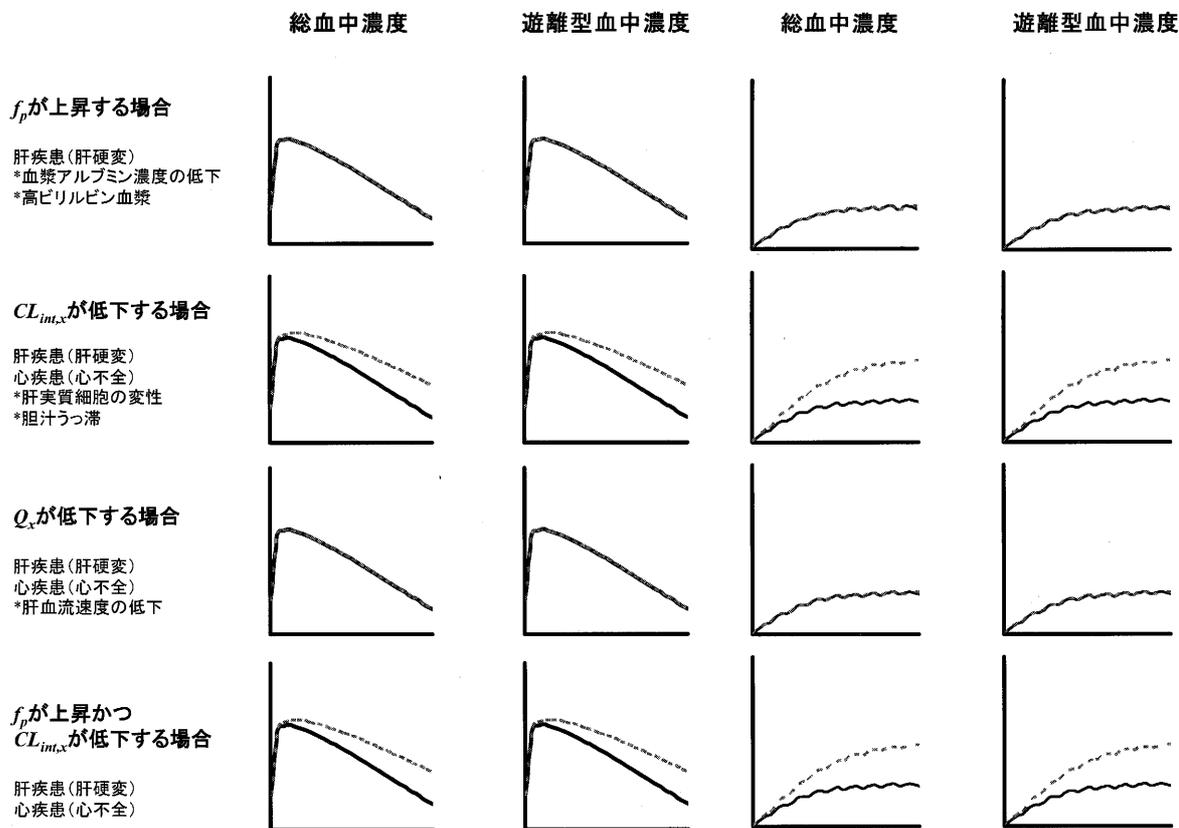
a) テオフィリンの単回および繰り返し経口投与

消失型 肝  
 蛋白非結合率 高  
 抽出率 低  
 分布容積 中

英語名	一般名	主な商品名	F (%)	A <sub>e</sub> (%)	f <sub>p</sub> (%)	CL <sub>tot</sub> (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)
THEOPHYRINE (aminophylline)	テオフィリン	テオドール	96	18	44	0.65	0.5	9	1.5
THEOPHYRINE (TEO-DUR)	テオフィリン	テオドール	96	18	44	0.65	0.5	9	11.5
THEOPHYRINE (TEO-24)	テオフィリン	テオドール	96	18	44	0.65	0.5	9	11.3

経口投与

繰り返し経口投与



(図は次頁に続く)

らかとなった。一方、腎排泄型薬物では、血流速度依存性薬物が5剤(13.5%)、代謝能依存性薬物が24剤(64.9%)であり、代謝能依存性薬物の3剤(12.5%)が protein binding sensitive な薬物であることがわかった。以上より、最適な薬物治療を行うためには薬物個々の動

態パラメータを評価することが重要であるということにより認識すべきであると思われた。しかし、服薬指導時などに、毎回、添付文書やインタビューフォームなどを調べる時間を作ることは難しい。したがって、今回作成したような体内動態予測ソフトを活用することにより、

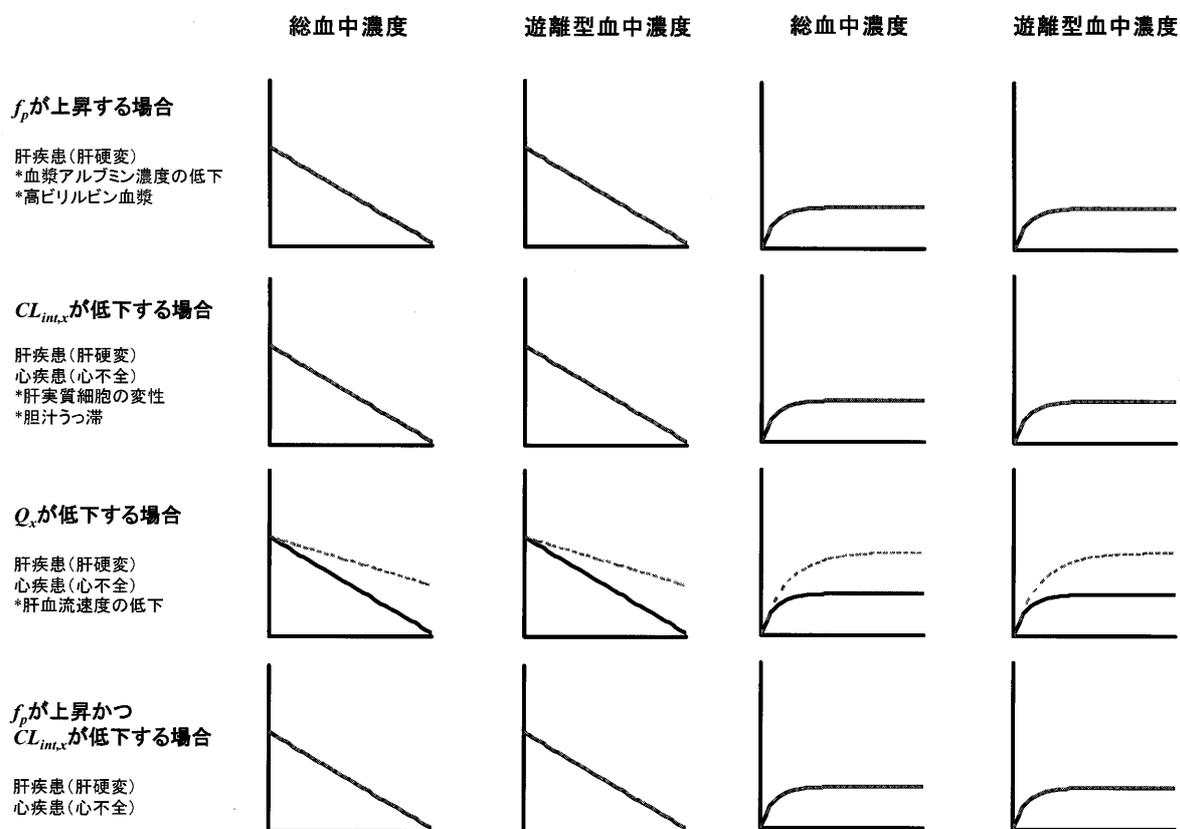
b) リドカインの単回静脈注および点滴静脈注入

消失型 肝  
 蛋白非結合率 高  
 抽出率 高  
 分布容積 高

英語名	一般名	主な商品名	F (%)	A <sub>e</sub> (%)	f <sub>p</sub> (%)	CL <sub>tot</sub> (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)
LIDOCAINE	リドカイン	キシロカイン	35	2	30	9.2	1.1	1.8	-

静脈内投与

点滴静注



(図は次頁に続く)

患者に引き起こされたと予想される薬物動態パラメータの変動を簡易かつ短時間で認識することが可能であり、さらに、患者の病態から血漿中薬物濃度-時間曲線の定性的変化を予測することでこれらが投与設計を行う際の

1つの情報となると考えられる。

2. 理想的な薬物投与設計

理想的な薬物投与設計を行うには、患者の血漿中薬物

c) 塩酸バンコマイシンの単回静脈注および点滴静脈注入

消失型 腎  
 蛋白非結合率 高  
 抽出率 低  
 分布容積 中

英語名	一般名	主な商品名	F (%)	A <sub>e</sub> (%)	f <sub>p</sub> (%)	CL <sub>int</sub> (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)
VANCOMYCIN	塩酸バンコマイシン	塩酸バンコマイシン	-	79	30	1.7†	0.39	5.6	-

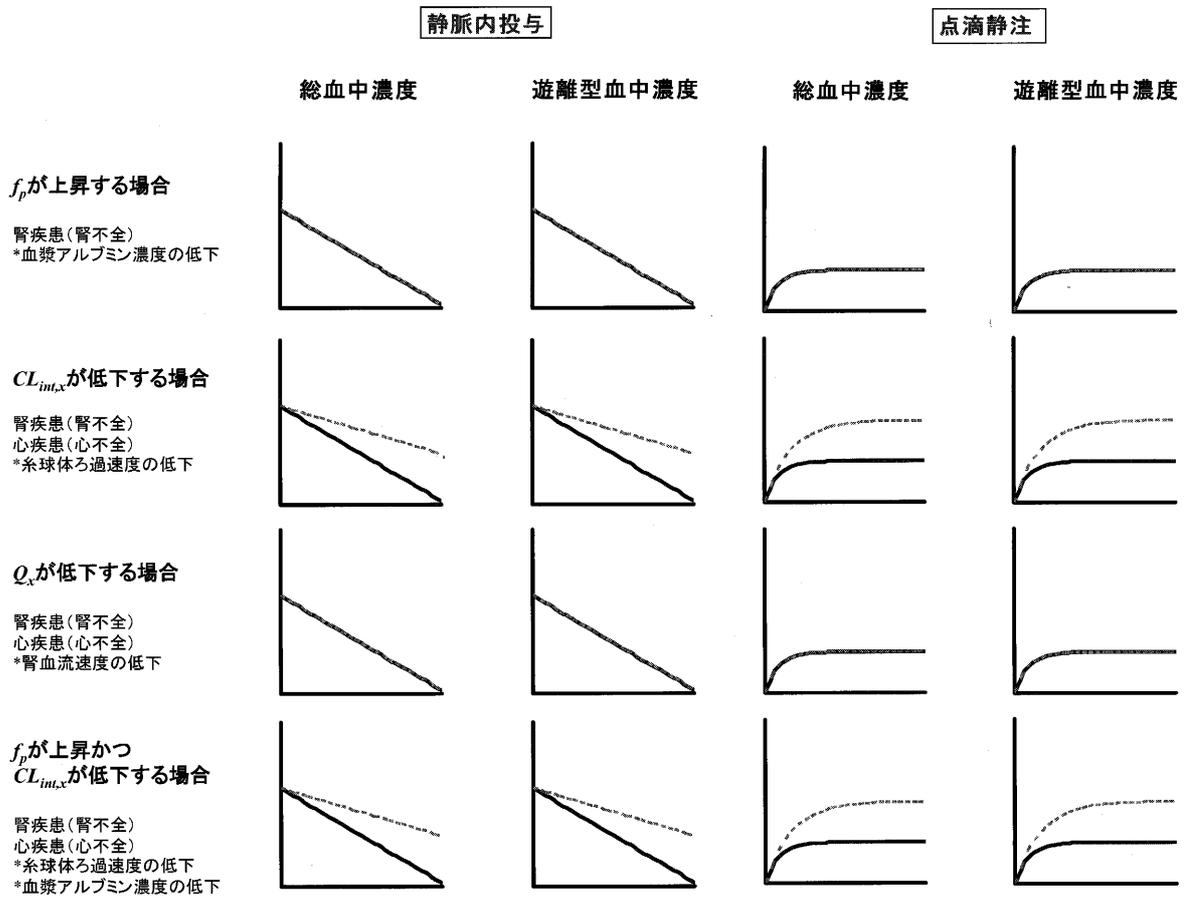


Fig. 3. テオフィリンの単回および繰り返し経口投与(a)とリドカイン, 塩酸バンコマイシンの単回静脈注および点滴静脈注入(b, c)の病態変化を考慮した血漿中薬物濃度推移図および健常人におけるパラメータ(実線は正常の挙動を表し, 点線は病態を伴う場合の挙動を表す.)

濃度を測定・解析して初めて患者の状態を知るといった後手に回った対処ではなく, あらかじめ患者の病態変化から血漿中薬物濃度変化を予測し, 病態が進行・変化した場合の薬理作用の変動や副作用の発現の可能性を推定

することが重要である.

このような理想的な薬物投与设计に際して, 今回作成した薬物動態パラメータ表および病態変動を伴う薬物動態変化予測図が参考となれば幸いである.

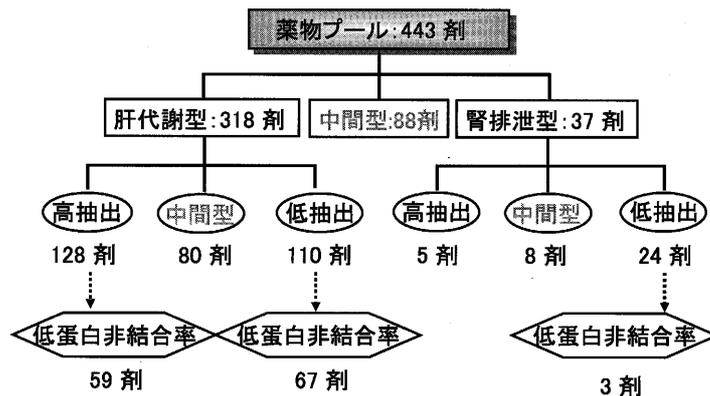


Fig. 4. 病態変化に伴う要因解析のための薬物分類図

謝辞 本研究を遂行するにあたりご助言を賜りました神戸大学医学部附属病院 栄田敏之先生に心より感謝いたします。さらに、本ソフト作成にご協力いただきました中川清世氏、代永恵氏、北村敏彦氏、安野浩崇氏 他臨床薬物動態学教室大学院生諸氏に感謝いたします。

## 引用文献

- 1) 新田邦宏, 三原潔, 越前宏俊, 力久忠昭, 緒方宏泰, インタビューフォームにおける薬物動態情報の現状と問題点, TDM 研究, **19**, 129-130 (2002).
- 2) 新田邦宏, 三原潔, 緒方宏泰, インタビューフォームにおける薬物動態情報の現状と問題点, TDM 研究, **20**, 297-304 (2003).
- 3) 胡本千穂, 前原大輔, 中村任, 喜多知子, 栄田敏之, 奥村勝彦, 医療用医薬品の添付文書等における薬物動態情報提供の在り方, TDM 研究, **20**, 207-208 (2003).
- 4) 小田中みのり, 胡本千穂, 和田敦, 守屋友加, 角本幹夫, 中村任, 栄田敏之, 奥村勝彦, 医療用医薬品の添付文書等による薬物動態情報提供の在り方(第2報), TDM 研究, **21**, 181-182 (2004).
- 5) 緒方宏泰, 薬物動態学情報を医薬品の適正使用に生かすための入門講座(7), *Hospita*, **13**, 12-19 (2003).
- 6) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宜明, “臨床薬物動態学”, 丸善, 東京, 2000, pp. 7-92.
- 7) 辻彰編, “わかりやすい生物薬剤学”, 第2版, 廣川書店, 東京, 1997, pp. 157-209.
- 8) 花野学編, “ファーマコキネティクス—演習による理解—”, 応用編, 南山堂, 1989, pp. 323-334.
- 9) J.G. Hardman, L.E. Limbird, Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>th</sup> ed., by Al. Goodman Gilman, McGraw Hill Com., Inc., New York, 2001, pp. 1924-2023.
- 10) 高久史磨, “治療薬マニュアル2004”, 医学書院, 2004.
- 11) M.E. Winter, “ウインターの臨床薬物動態学の基礎—投与設計の考え方と臨床に役立つ実践法—”, 樋口駿監訳, じほう, 東京, 1999, pp. 83-91.
- 12) M. Rowland, T.N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications, 3rd ed., Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995, pp. 19-172.
- 13) 浮田実, 診断の指針・治療の指針 末期肝硬変に対する治療, 総合臨床, **44**, 2325-2326 (1995).
- 14) 戸田剛太郎, 肝疾患診療1999肝疾患の分類 診断プロセスとして, *Medicina*, **36**, 202-204 (1999).
- 15) 大畑充, 戸田剛太郎, 肝疾患の診断, けんさ, **31**, 3-15 (2002).
- 16) A.J. McLean, D.J. Morgan, Clinical pharmacokinetics in patients with liver disease, *Clin. Pharmacokinet.*, **21**, 42-69 (1991).
- 17) 塩見進, 黒木哲夫, 各疾患における心不全の治療 各疾患における心不全の病態と治療 肝硬変, 臨床と研究, **75**, 2389-2391 (1998).
- 18) Y. Seino, S. Shimai, K. Tanaka, T. Takano, H. Hayakawa, Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in acute heart failure, *Jpn. Circ. J.*, **53**, 180-190 (1989).
- 19) 松島秀樹, 菱田明, 水・電解質と輸液 疾患・病態での治療法 急性腎不全での輸液療法, *Medicina*, **40**, 1873-1876 (2003).
- 20) 斎藤秀之, 腎機能低下患者における薬物動態変動と投与計画, 九州薬学会会報, 9-19 (2005).
- 21) 杉山斉, 槇野博史, 腎疾患 ネフローゼ症候群, 日本医師会雑誌, **134**, S 302-S 305 (2005).
- 22) 甲田豊, 萩野下丞, 腎障害患者へどう慎重投与するか 腎障害時にみられる薬物代謝の特徴, 臨床と薬物治療, **17**, 594-598 (1998).
- 23) 平田純生, 腎不全患者における薬物動態, 循環制御, **26**, 29-35 (2005).
- 24) 栄田敏之, 医薬品情報の提供に対する薬剤師からの提言, TDM 研究, **22**, 71-72 (2005).
- 25) 加藤隆一, “臨床薬物動態学—臨床薬理学, 薬物療法の基礎として—”, 第2版, 南江堂, 東京, 1999, pp. 209-250.