

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
一般論文
18(4) 349 - 360 (1992)]

ヒトにおける薬物脳脊髄液中移行性の評価と予測^{†1}

濱田 潤, 澤田康文, 中村幸一, 山田安彦, 伊賀立二
東京大学医学部附属病院薬剤部^{‡2}

Prediction and Evaluation of Penetration of Drugs into Cerebrospinal Fluid in Human^{†1}

JUN HAMADA, YASUFUMI SAWADA, KOUICHI NAKAMURA,
YASUHIKO YAMADA, and TATSUJI IGA

Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital,
Faculty of Medicine, University of Tokyo^{‡2}

(Received September 18, 1991)
(Accepted July 10, 1992)

The distribution of highly lipophilic drugs into cerebrospinal fluid (CSF) is thought to be predictable from both assumptions of simple diffusion process and pH partition theory. We tried to predict CSF/plasma concentration ratio (C_{CSF}/C_P) from the fraction of unbound drug in plasma (f_p), pK_a , and pH of blood and CSF and to compare the predicted C_{CSF}/C_P values with the observed C_{CSF}/C_P values collected from literatures. In the case of highly-lipophilic drugs, we found that the penetration into CSF could be predicted from various parameters as above. Since the penetration of more hydrophilic drugs into CSF could not be estimated from those parameters, we tried to predict C_{CSF}/C_P values by using influx (PS1) rate constant from blood to brain and active efflux (kac) rate constant from brain to blood. The PS1 value was calculated from octanol/buffer partition coefficient (PC) and the diffusion constant across water (D_m) based on Sawada's report (Y. Sawada *et al.*, *Am. J. Physiol.*, **258**, H1585 (1990)). The kac value was calculated on pharmacokinetic model considering the active efflux mechanism from brain to blood. A significant correlation ($r=0.96$) between kac and PC of each drug was observed. The predicted C_{CSF}/C_P values based on this model were comparable with the observed values. These findings suggested that the C_{CSF}/C_P value of lipophilic or hydrophilic drugs was predictable from various biochemical, physicochemical and physiological parameters.

Keywords—cerebrospinal fluid; prediction; penetration; plasma protein binding; lipophilicity

緒 言

^{†1} 本要旨は、日本薬学会第111年会（東京，1991）にて発表。

^{‡2} 東京都文京区本郷7-3-1; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

向精神薬など脳に作用部位を有する薬物による治療効果、脳における腫瘍や感染症などの治療薬の治療効果、および種々の薬物の中枢神経系副作用発現の可能性を予測するためには、薬物の脳内

移行を定量的に予測することが有用である。従来この種の研究として、動物を利用した詳細な検討は行われている¹⁾。しかし、ヒトにおいてこのような研究を行うことは一般には困難であり、ごく限られた報告があるのみである。そこで、本研究においては、ヒトにおける薬物の脳脊髄液移行に関するデータを種々の報告から収集し評価した後、そのデータをもとに薬物の物理化学的な性質からヒトにおける薬物の脳脊髄液移行の予測について検討した。

方 法

以下のような仮定のもとで、ヒトにおける薬物の脳脊髄液移行性を定量的に評価した。薬物の血液から脳への移行の多くは、単純拡散過程から予測可能である^{2,3)}。すなわち、定常状態における薬物の脳内濃度は血漿蛋白に結合していない薬物濃度によって決定される。更にこの関係にあてはまらない薬物については、脳脊髄液からの能動的排出なども寄与すると考えられ、物性による予測が可能である⁴⁾。

1. データの収集と基準

薬物速度論パラメータとして、ヒトで報告されている薬物の脳脊髄液と血漿中の濃度比 (C_{CSF}/C_P)、および血漿中非結合型分率 (fp) を、物理化学的パラメータとして、生理的 pH におけるオクタノール／緩衝液分配係数 (PC)、および pKa に

関するデータを、生理的パラメータとして、脳血流量 (F)、脳脊髄液の bulk flow (Q) およびその容積 (V_{CSF}) を Table 1 に示した文献から収集した。

薬物の脳脊髄液への移行性は、定常状態における C_{CSF}/C_P 値を指標とし、原則として脳脊髄液と血漿中濃度の間で偽定常状態が確認できたデータを利用した。また、髄膜炎などの中枢神経系感染症、脳腫瘍、腎疾患、肝疾患など血液脳関門の透過性に影響のあることが報告されている疾患例は除いた。

予 測 方 法

作業仮説に基づき fp から C_{CSF}/C_P 値を予測した。弱酸性、弱塩基性薬物の予測値としては、式 (1)、(2) のように pH 分配理論を適用して補正した値を用いた。血漿の pH (pH. p) は 7.4、脳脊髄液の pH (pH. CSF) は 7.3 とした。

塩基性薬物：

$$C_{CSF}/C_P = \frac{1 + 10^{pK_a - pH, CSF}}{1 + 10^{pK_a - pH, p}} \times fp \quad \cdots (1)$$

酸性薬物：

$$C_{CSF}/C_P = \frac{1 + 10^{pH, CSF - pK_a}}{1 + 10^{pH, p - pK_a}} \times fp \quad \cdots (2)$$

fp から予測できない薬物については、脳脊髄液への移行を①血液脳関門を介しての取り込み (インフラックス) と、②脳脊髄液から血液側への輸

Table 1. 各種パラメータの算出に用いた文献

パラメータ	文 献
脳脊髄液／血漿中濃度比 (C_{CSF}/C_P)	13—51
血漿中非結合型分率 (fp)	脳脊髄液中濃度を測定している文献で、同時に fp も測定していればそのデータを利用し、測定されていない場合は主として文献52を利用した
生理的 pH におけるオクタノール／緩衝液分配係数 (PC)	52—60
pKa	主として52
脳血流量 (F)	9
脳脊髄液の bulk flow (Q)	10—12
脳脊髄液の容積 (V_{CSF})	10—12

送(エフラックス)に分けて,それぞれの血液脳関門透過速度パラメータを算出した。

①インフラックス

血液脳関門を介しての取り込みを評価するために, PS1 (毛細管透過性 (cm/min) と表面積 (cm²/g 脳) の積) を算出した。この値は薬物の脂溶性と関連することがすでに多くの報告で示されている^{3,5,6}。我々は Sawada らの報告を利用して, 式(3)と(4)から PS1 を算出した⁷。Dm (cm²/sec) は拡散定数で, 薬物の分子量から大まかに算出可能である。

$$\log(\text{PS1}) = 5.2 + 1.0 \log(\text{PC} \times \text{Dm}) \dots\dots (3)$$

$$\text{Dm} = 10^{-4} \times \text{MW}^{-1/2} \dots\dots (4)$$

②エフラックス

Fig.1 のような脳脊髄液からの能動的輸送を考慮したコンパートメントモデルを構築し, 式(5)を用いて脳から血液への能動的輸送に対する速度定数 kac (min⁻¹) を予測した。

$$\text{kac} = \{\text{K1} - \text{R}(\text{K1}/\alpha)\} / \text{R} - \text{kbf} \dots\dots (5)$$

R は実測 C_{CSF}/C_P に相当し, α は式(1), あるいは式(2)における C_{CSF}/C_P に相当する。また本研究では血漿中濃度(C_P)と全血中濃度(C_B)の十分なデータがないので, C_B は C_P と等しいと仮定した。

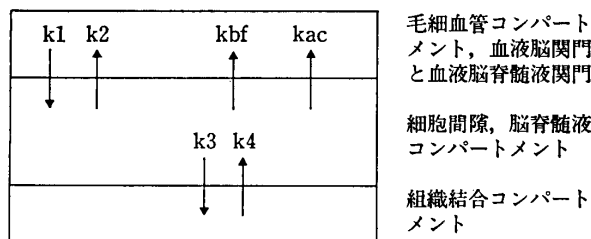


Fig. 1. 脳脊髄液からの能動的輸送を考慮したモデル

K1 (ml/min/g 脳): インフラックス輸送クリアランス

k2 (min⁻¹): エフラックス速度定数

k3, k4 (min⁻¹): サブコンパートメントにおける結合, 解離速度定数

kac (min⁻¹): 脳から血液への能動的輸送に対する速度定数

kbf (min⁻¹): CSF の消失速度定数 (Q/V_{CSF})

Q (ml/min): CSF の bulk flow

V_{CSF} (ml): CSF の容積

K1 (ml/min/g 脳) はインフラックスに関する一方向の輸送クリアランスで, 式(6)から算出した⁸。F は脳血流量で 0.5 ml/min/g 脳とした⁹。

$$\text{K1} = \text{F} \cdot \{1 - \exp(-\text{fp} \cdot \text{PS1}/\text{F})\} \dots\dots (6)$$

kbf (min⁻¹) は CSF の bulk flow による消失速度定数で, 式(7)から算出した。

$$\text{kbf} = \text{Q}/\text{V}_{\text{CSF}} \dots\dots (7)$$

Q (ml/min) は CSF の bulk flow, V_{CSF} (ml) は CSF の容積で, Q=0.35 で V_{CSF}=120, あるいは Q=0.5 で V_{CSF}=65 の2種類の値を利用した。前者は現在一般的に用いられている値であり^{10,11}, 後者は Fig.1 のような delivery model の最初の提唱者である Dedrick らが用いた値である¹²。

結果・考察

Table 2 には本研究で用いたすべての薬物の C_{CSF}/C_P と pKa のリストを示した。

1. 偽定常状態が確認できた例

Fig. 2 に fp から予測した C_{CSF}/C_P 値と文献に報告されている C_{CSF}/C_P 実測値の関係を示した。

●で示した群については, 各薬物の平均予測誤差は 0—54% であった。○で示した薬物では, 予測値の方が実測値よりも 8—19 倍大きかった。

Table 3 に各薬物の fp と脂溶性を示した。I が fp からの予測が可能であった薬物で, II が予測できなかった薬物である。I から一般的に脂溶性の高い薬物については, 脳脊髄液への移行は単純拡散で説明でき, fp から予測可能と考えられる。問題は予測値と実測値との間に大きな差が認められた II の薬物で, 脂溶性からみると中程度の脂溶性を持つものから, 脂溶性の非常に低いものまでであった。これらの薬物の脳脊髄液への移行は, 血漿と脳脊髄液間で偽定常状態に達しているにもかかわらず fp から予測できないので, 単純拡散のみでは説明できないと考えられる。そこで, これらの薬物については, ①インフラックスと②エフラックスに分けて, それぞれの速度論パラメータを算出した。

①インフラックス

Table 4 に PS1 を算出した結果を示した。こ

Table 2. 薬物の C_{CSF}/C_p , pKa, 酸・塩基の別 (nature)

薬 物	C_{CSF}/C_p	pKa	nature	文 献
β 遮断剤				
acebutolol	0.11	9.7	base	15,52
atenolol	0.104	9.5	base	13,14,52
	0.107			
	0.12			
	0.235			
metoprolol	1.106	9.7	base	14,52
	1.14			
oxprenolol	0.104	9.5	base	14,52
pindolol	0.291	8.8	base	13,52
propranolol	0.08	9.4	base	14,52
	0.107			
ヒスタミン H_2 拮抗剤				
cimetidine	0.03	6.8	base	18,19,52
	0.07			
famotidine	0.05	7.1	base	16,60
	0.06			
	0.12			
ranitidine	0.08	2.3	acid	20,52
roxatidine	0.076	9.3	base	17,60
鎮痛剤				
indomethacin	0.004	4.5	acid	23,52
ketoprofen	0.014	3.9	acid	21,52
oxyphenbutazone	0.007	4.7	acid	22,52
pentazocin	0.3	8.8	base	25,52
morphine	0.89	9.85/7.87	ampholyte	24,52
精神神経系用剤				
chlordiazepoxide	0.043	4.3	base	26,52
diazepam	0.016	3.3	base	28,29,52
	0.02			
desmethyldiazepam	0.03	11.65/3.35	ampholyte	28,52
flunitrazepam	0.16	1.8	base	30,52
lorazepam	0.16	11.5/1.3	ampholyte	34,52
temazepam	0.052	1.3	base	27,52
desipramine	0.121	10.2	base	31,52
	0.255			
desmethylchlorimipramine	0.037	—	—	33
imipramine	0.095	9.5	base	31,52
nortriptyline	0.09	9.7	base	32,52
抗てんかん剤				
carbamazepin	0.25	—	amide	38,41,52
	0.31			

Table 2 つづき

薬 物	C _{CSF} /C _P	pKa	nature	文 献
phenobarbital	0.46	7.2	acid	40, 52
phenytoin	0.12	8.3	acid	37, 40, 52
	0.109			
primidone	0.8	—	acid	35, 39, 52
	0.94			
valproic acid	0.08	5	acid	35, 36, 52
	0.089			
その他				
verapamil	0.068	8.8	base	44, 50
methotrexate	0.023	4.8	acid	42, 43, 52
	0.029			
抗生剤・抗菌剤				
ampicillin	0.032	2.5	acid	45, 52
aztreonam	0.027	2.7	acid	48, 52
nafticillin	0.014	2.7	acid	45, 52
penicillin G	0.005	3.0	acid	45, 52
	0.008			
	0.02			
cefoxitin	0.026	3.5	acid	45, 60
ceftriaxone	0.008	1.72	acid	47, 52
cefuroxime	0.2	2.5	acid	47, 52
cephacetrile	0.13	2.0	acid	45, 52
cephaloridine	0.014	3.4	acid	46, 52
cephalotin	0.018	2.5	acid	46, 52
cephazolin	0.012	2.1	acid	45, 52
moxalactam	0.002	2.5	acid	46, 52
	0.005			
chloramphenicol	0.5	5.5	alcohol	45, 52
chlortetracycline	0.03	3.3/7.4/9.3	ampholyte	45, 52
oxytetracycline	0.035	3.3/7.3/9.1	ampholyte	45, 52
tetracycline	0.086	3.3/7.7/9.5	ampholyte	45, 52
gentamycin	0.136	8.6	base	45, 52
kanamycin	0.163	7.2	base	45, 52
streptomycin	0.048	—	base	45
lincomycin	0.029	7.5	base	45, 52
ciprofloxacin	0.104	—	—	50
pefloxacin	0.333	—	—	51

Table 3. 各薬物の血漿中非結合型分率と脂溶性

I. fpから予測可能な薬物

薬 物	fp	log PC	文 献
chlordiazepoxide	0.04	2.5	50,51,55
desmethyldiazepam	0.03	1.73	27,54
diazepam	0.015	2.7	26,50,51,54,55
flunitrazepam	0.121	2	27,55
lorazepam	0.12	2.38	32,51,55
temazepam	0.054	1.8	25,54
phenobarbital	0.5	1.15	50,51
phenytoin	0.1	2.47	35,50,51
valproic acid	0.1	2.57	34,50,57
carbamazepine	0.25	1.76	50,57
metoprolol	0.92	-0.1	50,52,53
oxprenolol	0.08	0.3	50,52,53
pindolol	0.312	-0.2	12,52,53
propranolol	0.1	1.2	12,50,52,53
desipramine	0.2	1.39	50,51
imipramine	0.11	2.52	50,51
nortriptyline	0.07	1.71	50,51
pentazocin	0.35	2.04	50,51
indometacin	0.003	3.98	21,56
ketoprofen	0.01	—	19
oxyphenbutazone	0.005	3.28	50,51
morphine	0.8	1.03	49,51
primidone	0.8	—	50
desmethylchlorimipramine	0.037	—	31
verapamil	0.058	—	42

II. fpから予測不可能な薬物

薬 物	fp	log PC	文 献
cimetidine	0.8	0.17	50,58
famotidine	0.8	-0.82	58
ranitidine	0.8	-0.48	58
roxatidine	0.91	0.45	58
methotrexate	0.5	-3.62	40,51
acebutolol	0.85	-0.2	50,52,53
atenolol	0.97	-1.8	50,52,53

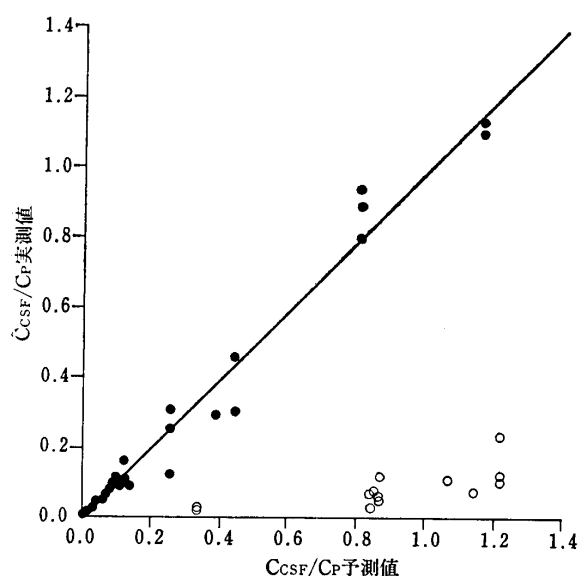


Fig. 2. fp から予測した C_{csf}/C_p 値と実測値の関係

●: fp から予測可能な薬物
○: fp から予測不可能な薬物

れらの中で、特にメトトレキサートの PS1 は非常に小さく、これが脳脊髄液移行性の低い原因と考えられる。

②エフラックス

一方、ヒスタミン H_2 拮抗剤については、脳への取り込み速度は十分速いと考えられるので、脳脊髄液からの能動的輸送の関与が大きいと考えられる。そこで実際に、脳脊髄液からの能動的輸送を考慮したモデルを用いて、脳から血液への能動的輸送に対する速度定数 kac を算出した結果を Table 5 に示した。 kac の算出においては、脳脊髄液の容積や bulk flow による差はほとんどなかった。

この結果からヒスタミン H_2 拮抗剤について

は、能動的輸送の関与が大きいことが強く示唆された。実際これらの薬物では、動物実験で能動的くみ出し機構の存在が報告されている⁶¹⁾。また、 β 遮断剤（特にアセブトロール）にも能動的輸送の関与が大きいことが示唆された。 β 遮断剤については報告されていないので今後脈絡叢を用いた *in vitro* 実験で検討する必要があると考える。

Fig. 3 に各薬物の kac とその脂溶性 PC との関係を示した。

これらの間には極めて良い相関関係 ($r=0.96$) があり、薬物の脂溶性から kac を予測できる可能性が示唆された。実際に Suzuki らはラットの単離脈絡叢を用いて、脈絡叢に存在する能動輸送系に対するペニシリン系抗生剤の親和性と脂溶性の間に良い相関関係 ($r=0.92$) のあることを報告している⁴⁾。

以上より、ヒトにおける薬物の脳脊髄液移行性は、Fig. 4 に示したフローチャートに従って予測可能と考えられる。

第1法は、fpから予測可能な場合で、主として脂溶性の高い薬物の場合が該当すると考えられる。第2法は、血液脳関門を介しての取り込みと、脳から血液側へのエフラックスに分けて検討することが必要な場合である。これは、脂溶性の低い薬物の場合、および脂溶性の高い薬物でも脈絡叢を用いた *in vitro* 実験などで能動的くみ出し機構の存在が示唆された薬物の場合が該当すると考えられる。この場合、この各々の過程の速度論パラメータが薬物の脂溶性から推定できることから、薬物の脳脊髄液移行性を予測可能となる。

そこで、Fig. 5 に fp から脳脊髄液移行性を予

Table 4. 血液脳関門の取り込みを示すパラメータ (PS1) の算出結果

薬物	PC×Dm	logPS1	PS1	fp×PS1
cimetidine	9.31E-06	0.169	1.476	1.181
famotidine	8.23E-07	-0.884	0.131	0.105
ranitidine	1.76E-06	-0.552	0.280	0.224
roxatidine	1.43E-05	0.357	2.277	2.072
methotrexate	1.12E-09	-3.749	0.0002	0.00008
acebutolol	3.77E-06	-0.223	0.598	0.508
atenolol	9.27E-08	-1.833	0.015	0.014

Table 5. 脳から血液への能動的輸送に対するパラメータ (kac) の算出結果

薬 物	kac	kac
	$V_{CSF}=120\text{ml}$ $Q=0.35\text{ml/min}$	$V_{CSF}=65\text{ml}$ $Q=0.5\text{ml/min}$
cimetidine	14.6	14.6
cimetidine	6.0	6.0
famotidine	1.8	1.8
famotidine	1.5	1.5
famotidine	0.7	0.7
ranitidine	2.0	2.0
roxatidine	6.0	6.0
acebutolol	2.6	2.6
atenolol	0.1	0.1
atenolol	0.1	0.1
atenolol	0.1	0.1
atenolol	0.04	0.04

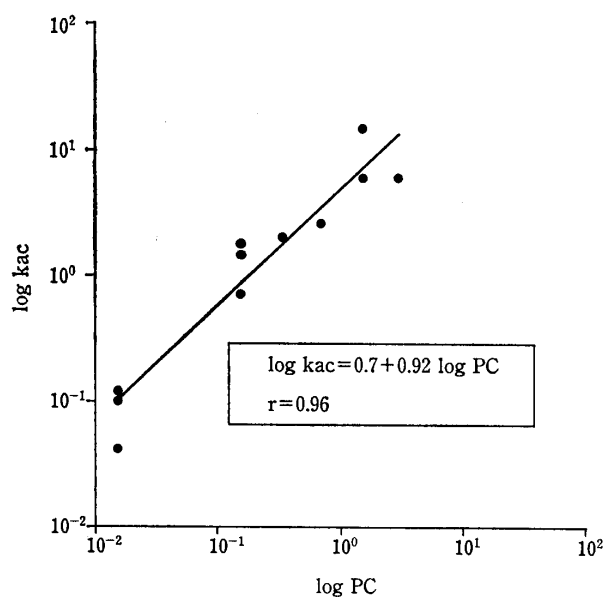


Fig. 3. 脳から血液への能動的輸送に対するパラメータ (kac) と脂溶性との関係

測できなかった薬物について、フローチャートに従って、その脂溶性から PS1, さらに K1, kac を求めて、脳脊髄液移行性を予測した結果を示した。

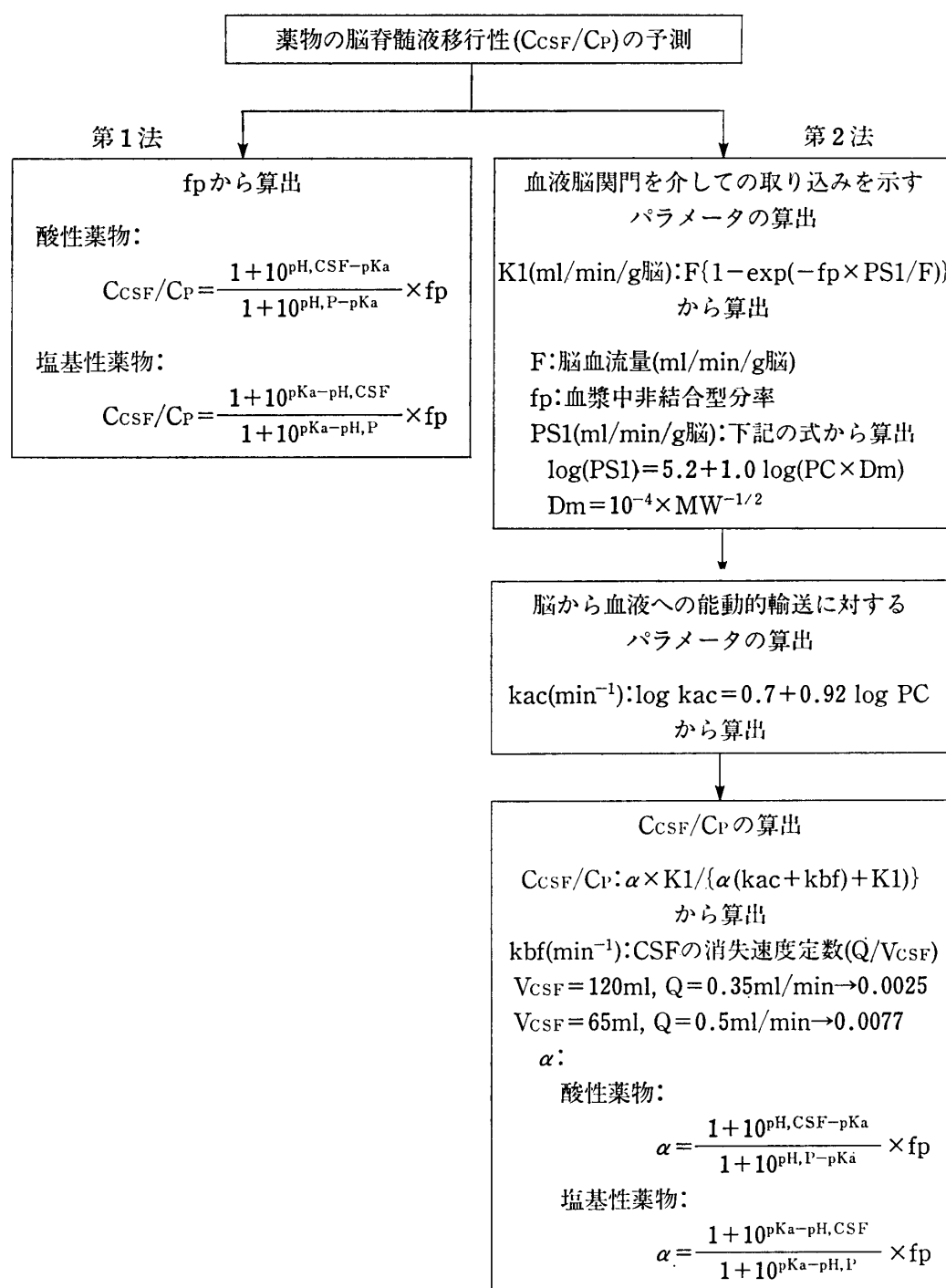
これらの薬物群の予測誤差は28%以内であった。ここで、三角で示した薬物は、血液脳関門透過速度が非常に遅いメトトレキサートである。このような薬物の場合は、脳脊髄液の生理的パラメ

ータ, すなわち kbf の値も予測に重要なパラメータとなってきた。この場合は, Δ で示した値, すなわち CSF 容積が 120ml, bulk flow が 0.35 を用いた場合の方がより良い予測結果が得られた。

2. 偽定常状態の確認ができていない例

上記の薬物以外に、抗生剤・抗菌剤も髄膜炎など中枢神経系感染症の治療剤として、脳への移行性の評価が重要である。そのため、これらの薬物では脳脊髄液中移行性に関して多くの報告例がある。しかし、それらは髄膜に炎症のある状態が多く、炎症のない患者での文献例は少ない。そこで、炎症のないことが確認できた22品目についても、偽定常状態の確認はできなかったがデータとして用いた。

Fig. 6 に fp から予測した C_{CSF}/C_P 値と実測値の関係を示した。薬物濃度測定時の偽定常状態を確認していないので、確定的なことはいえないが、予測が可能であったのは、脂溶性の高い抗生剤であるクロラムフェニコールのみであった。他の β ラクタム系抗生剤, アミノグリコシド系抗生剤, テトラサイクリン系抗生剤, キノロン系抗菌剤の脳脊髄液中濃度は予測値よりもかなり低かった。これらの薬物に関しては、脂溶性が極めて低

Fig. 4. 薬物の脳脊髄液移行性 (C_{CSF}/C_P) の予測

いために血液脳関門の透過が遅いことが一つの原因と考えられるが、測定時点で偽定常状態に達していないためか、あるいは脳からの能動的なくみ出しによる可能性もある。このような薬物群においては、さらに詳細な脳内移行の時間変化を追ったデータが必要であり、これは **positron emission tomography (PET)** を用いることによっ

て、非侵襲的にヒトにおいても脳内濃度の測定データを経時的に得ることが可能になると考える。

3. 結 論

ヒトにおける薬物の脳脊髄液移行に関するデータを種々な報告から評価し、薬物の物理化学的な性質からヒトにおける薬物の脳脊髄液移行について検討した。その結果、脂溶性の高い薬物の場

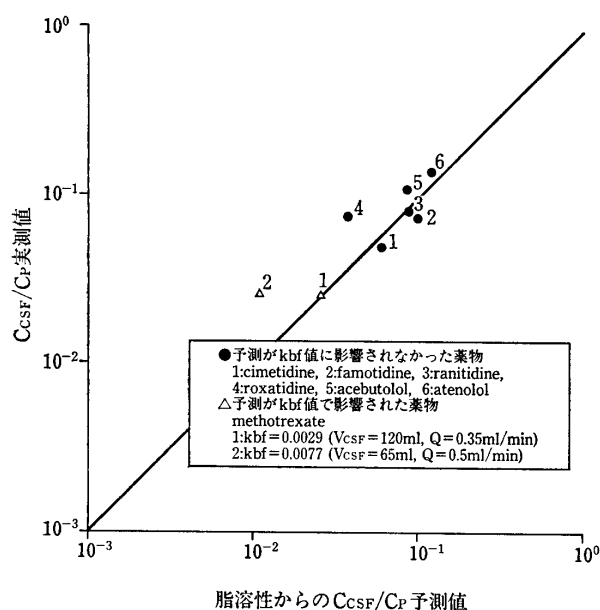


Fig. 5. 脂溶性から予測した C_{CSF}/C_P と実測値の関係

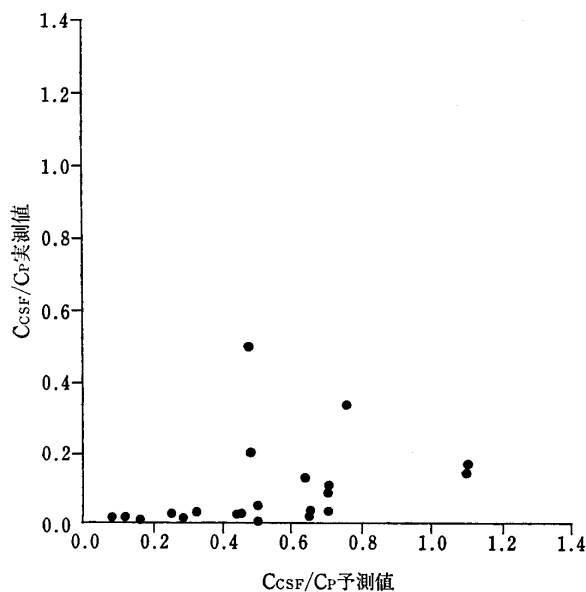


Fig. 6. fp から予測した C_{CSF}/C_P 値と実測値の関係 (抗生剤・抗菌剤)

合、脳脊髄液への移行は単純拡散で説明でき、薬物の fp からの予測が可能であった。一方、血漿と脳脊髄液間で偽定常状態に達しているにもかかわらず、fp からの予測が不可能な薬物の脳脊髄液への移行は、単純拡散では説明できないことが示唆された。この場合、PS1, kac を計算することにより移行性への透過速度、あるいは能動的排出の関与が評価できた。さらに kac と PC の間に

は良好な相関関係が認められたので、薬物の脂溶性から kac 及び PS1 を算出して、脳脊髄液移行性予測の可能性が示唆された。

今後、更に詳細な脳脊髄液への薬物移行の時間推移のデータの集積と速度論的な解析を加えることによって、本研究で示した予測性を高めると共に、臨床における効果と副作用を考慮した用法・用量の合理的な設定への応用が可能になると思われる。

引用文献

- 1) 澤田康文, “生物薬剤学—最近の進歩—”, 伊賀立二, 奥村勝彦編, 薬業時報社, 東京, 1990, pp. 248-261.
- 2) Y. Takasato, S.I. Rapoport and Q.R. Smith, *Am. J. Physiol.*, **277**, H484-H493 (1984).
- 3) S.I. Rapoport, K. Ohno and K.D. Pettigrew, *Brain Res.*, **172**, 354-359 (1979).
- 4) H. Suzuki, Y. Sawada, Y. Sugiyama, T. Iga and M. Hanano, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **242**, 660-665 (1987).
- 5) V.A. Levin and P. Kabra, *Cancer Chemother.*, **58**, 787-792 (1974).
- 6) A. Meulemans, P. Vicart, J. Mohler and M. Vulpillat, *Chemotherapy*, **34**, 90-95 (1988).
- 7) Y. Sawada, S. Hiraga, C.S. Patlak, K. Ito, K.D. Pettigrew and R.G. Blasberg, *Am. J. Physiol.*, **258**, H1585-H1598 (1990).
- 8) E.M. Renkin, *Am. J. Physiol.*, **197**, 1205-1210 (1959).
- 9) 伊賀立二, “医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法”, 花野 学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編, ソフトサイエンス社, 東京, 1985, p. 434.
- 10) G.A. Rosenberg, “Brain fluids and metabolism”, Oxford university press, 1990, pp. 36-57.
- 11) 金井 泉, “臨床検査法提要 第29版”, 金原出版, 1983, pp. 1109-1139.
- 12) J.M. Collins and R.J. Detrick, *Am. J. Physiol.*, **245**, R303-R310 (1983).
- 13) E.A. Taylor, J. Bartlett, J. McAinsh, J.M. Cruickshank, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 549-559 (1981).
- 14) G. Neil-Dwyer, D. Jefferson, J.D. Carroll and P. Jurner, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 549-553 (1981).

- 15) R. Zaman, D.B. Jack and M.J. Kendall, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 427-429 (1981).
- 16) I. Kagevi, E. Thorhallson and L. Wahlby, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 849-850 (1987).
- 17) M. Tryba and K. Kurz-muller, *Scand. J. Gastroenterol.*, **23** (suppl. 146) 153-158 (1988).
- 18) K-A. Jonsson, S-E. Eriksson, I. Kagevi, B. Norlander, G. Bodemar and A. Walan, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 815-819 (1982).
- 19) K-A. Jonsson, S-E. Eriksson, I. Kagevi, B. Norlander, G. Bodemar and A. Walan, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 781 (1984).
- 20) R.P. Walt, S.J. Labrooy, A. Avgerinos, T. Oehr, A. Riley and J.J. Misiewicz, *Scand. J. Gastroenterol.*, **16**(suppl.) 19-25 (1981).
- 21) P. Netter, F. Lapique, B. Bannwarth, J.N. Tamisier, P. Thomas and R.J. Royer, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 319-321 (1985).
- 22) A. Gaucher, P. Netter, G. Faure, J.P. Schorler and A. Gerardin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 107-112 (1983).
- 23) B. Bannwarth, P. Netter, J. Pourel, R.J. Royer and A. Gaucher, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 343-346 (1990).
- 24) G. Nordberg, L. Borg and T. Mellstrand, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 677-681 (1985).
- 25) S. Agurell, L.O. Boreus, E. Gordon, J.E. Lindgren, M. Ehrnebo and V. Lonroth, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 1-8 (1974).
- 26) D.R. Stanski, D.J. Greenblatt, A. Selwyn, R. I. Shader, K. Franke and J. Koch-Weser, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 571-578 (1976).
- 27) N.R. Badcock, G.A. Osborne, T.L.M. Nyman, L.N. Sansom, W.J. Russell, D.B. Frewin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 153-155 (1990).
- 28) C. Hallstrom and M.H. Lader, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 333-339 (1980).
- 29) J. Kanto, L. Kangas and T. Siirtola, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **36**, 328-334 (1975).
- 30) L. Aaltonen, J. Kanto and M. Salo, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **48**, 364-368 (1981).
- 31) W. Potter, H.M. Calil, T.A. Sutfin, A.P. Zavadil, W.J. Jusko and J. Rapoport, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 393-401 (1982).
- 32) C. Nordin, L. Bertilsson and B. Siwers, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **20**, 411-413 (1985).
- 33) L. Bertilsson, R. Braithwaite, G. Tybring, M. Garle and O. Borga, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 265-271 (1975).
- 34) H.R. Ochs, J. Busse, D.J. Greenblatt and M. D. Allen, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 405-406 (1980).
- 35) 木戸日出喜, 精神神経学雑誌, **84**, 661-679 (1982).
- 36) W. Loscher, H. Nau and H. Siemes, *Epilepsia*, **29**, 311-316 (1988).
- 37) M.J. Brodie, S.E. Muir, E. Agnew, G.J.A. Macphree, G. Volo, E. Teasdale and P. Macpherson, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 161-168 (1985).
- 38) R.M. Post, T.W. Uhde, J.C. Ballenger, D.C. Chatterji, R.F. Greene and W.E. Bunney, *Arch. Gen. Psychiatry*, **40**, 673-676 (1983).
- 39) D. Schmidt and H.J. Kupferberg, *Epilepsia*, **16**, 735-741 (1975).
- 40) F. Vajda, F.M. Williams, S. Davidson, M.A. Falconer and A. Breckenridge, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 597-603 (1974).
- 41) A.S. Troupin and P. Friel, *Epilepsia*, **16**, 223-227 (1975).
- 42) W.E. Evans, P.R. Hutson, C.F. Stewart, D. A. Cairnes, W.P. Bowman, G. Rivera and W. R. Crom, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**, 301-307 (1983).
- 43) G. Milano, A. Thyss, F.S. Debeauvais, G. Laureys, Y. Benoit, A. Deville, C. Dutour, A. Robert, J. Otten and C. Behar, *Eur. J. Cancer*, **26**, 492-495 (1990).
- 44) P.K. Narang, C.L. Blumhardt, A.R. Doran, D. Pickar, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 550-557 (1988).
- 45) M.L. Richard, R.A. Prince and K.A. Ken, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **15**, 341-367 (1981).
- 46) C.E. Cherubin, R.H.K. Eng, R. Norrby, J. Modai, G. Humbert and G. Overturf, *Rev. Infect. Dis.*, **11**, 526-548 (1989).
- 47) D. Thea and M. Barza, *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **3**, 553-570 (1989).
- 48) R.J. Duma, A.J. Berry, S.M. Smith, J.W. Baggett, E.A. Swabb and T.B. Platt, *Antimicrobial Agents Chemother.*, **26**, 730-733 (1984).
- 49) G. Valainis, D. Thomas and G. Pankey, *Eur. J. Clin. Microb.*, **5**, 206-207 (1988).
- 50) M. Neuman, *Clin. Pharmacokinetics*, **14**, 91-121 (1988).
- 51) R.V. Patwardhan, R.F. Johnson, A. Hoyumpa,

- J. J. Sheehan, P. V. Desmond, G. R. Wilkinson, R. A. Branch and S. Schenker, *Gastroenterology*, **81**, 1006-1011 (1981).
- 52) S. Vozeh, O. Schmidlin and W. Taeschner, "Clinical pharmacokinetics: drug data handbook 1989", Adis Press Limited, New Zealand, 1989, pp.16-39.
- 53) Hansch C.A. Leo, "Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology", 1976, John Wiley & Sons, Inc., New York
- 54) P.H. Hinderling, O. Schmidlin and J.K. Seydel, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **12**, 263-287 (1984).
- 55) J.M. Cruickshank, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 21-23 (1985).
- 56) D.J. Greenblatt, R.M. Arendt, D.R. Abernethy, H.G. Giles, E.M. Sellers and R.I. Shader, *Br. J. Anaesth.*, **55**, 985-989 (1983).
- 57) D.R. Jones, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **245**, 816-822 (1988).
- 58) B. Bannwarth, P. Metter, J. Pourel, R.J. Royer and A. Gaucher, *Biomed. & Pharmacother.*, **43**, 121-126 (1989).
- 59) F.S. Abott and A.A. Acheampong, *Neuropharmacology*, **27**, 287-294 (1988).
- 60) 該当薬物を発売しているメーカーのインタビューフォームなどの資料.
- 61) H. Suzuki, Y. Sawada, Y. Sugiyama, T. Iga and M. Hanano, *Drug Metab. Dispos.*, **16**, 328-330 (1988).