

## 1. 魚類における薬物体内動態解析法\*1

小久江 栄 一\*2

東京農工大学農学部

1. 薬物速度論は、ベッドサイドで患者の体内での薬物の動きを管理するために開発された理論である。体をその人の解剖学的・生理学的状態に合わせていくつかのコンパートメントに分けてモデル化し、それぞれのコンパートメントでの薬の出入りを微分方程式で表し、その積分形を使って個体の血中薬物濃度を管理する。これにより体内各部の薬物濃度を数学的に推定することが目的である。例えば、有効血中濃度と副作用発現濃度が接近している薬物を集中治療室の重度患者に点滴投薬する場合の投与速度を決める場合などには、この理論が最も威力を発揮する。

またこの理論を使えば、血漿という非破壊で採取できるサンプルを測定することによりその個体での薬物吸収量、体内量および消失量の変化を推定できる。このため医薬以外にもいろいろな学問領域で利用されている。例えば薬剤開発時の剤形設計、薬剤のバイオアベイラビリティ測定、投与計画の立案、薬効評価の裏付け、水産・畜産領域では体内残留量の推定、毒性学ではトキシコキネティックスなどである。また生理学、生態学でもこの理論を適用する研究が多くなっている。

2. しかしコンパートメント解析は元々が個体管理のための理論であるから、水産・畜産領域のように集団管理の場で薬を使用する分野では必ずしも適切でない、あるいは不要な部分もある。

例えばコンパートメント解析では一個体からの連続採血サンプルを要求するが、これはその個体だけの情報を得たいためである。しかし魚や鶏の体内での薬の動きを、個体レベルで詳細に追求しなければならないことは稀であろう。多くの場合、薬物の吸収量、体内量および消失量の大まかな経時変化が推定できれば十分なのではないか。別な言い方をすれば、消失速度定数 (kel) と分布容 (Vd) と薬物血漿濃度時間曲線下の面積 (AUC) が算出できればほとんどの場合目的を達する。しかも魚からの連続採血はかなり難しい技術であろうと思う。

具体的には  $A_t$  を  $t$  時までに体内に吸収された薬物

量、 $A_{bt}$  を  $t$  時の体内薬物量、 $A_{et}$  を  $t$  時までには消失を受けた薬物量とした時の恒等式

$$A_t \equiv A_{bt} + A_{et} \text{ は、}$$

$$\text{体内薬物量に関しては、} A_{bt} = C_t \cdot V_d,$$

消失量に関しては、 $dA_e/dt = kel \cdot A_{bt} = kel \cdot V_d \cdot C_t$  を積分して、

$$A_{et} = kel \cdot V_d \int (0-t) C_t dt = kel \cdot V_d \cdot AUC(0-t) \text{ を代入することにより、}$$

$$A_t \equiv C_t \cdot V_d + kel \cdot V_d \cdot AUC(0-t)$$

$$A_\infty \equiv kel \cdot V_d \cdot AUC(0-\infty)$$

と、血漿中薬物濃度で表すことが出来る。経時的な血漿濃度から AUC を算出できれば、生体内利用率や薬物体内残留量の推定は可能であるし、投与計画や投与剤形の設計も可能となる。

3. 著者は本シンポジウムに参加の機会を頂いたので、魚を使った体内動態試験の論文をいくつか読んだ。その中には採血点毎に魚を複数殺して採血し (不連続採血サンプル)、平均測定値についてコンパートメント解析をしている論文があった。この場合は平均値だけを解析するから結果の数値に分散がなく、必然統計処理が出来ない。多くの論文では一個体での連続採血をしていたが、問題は採血法である。魚をタオルでくるみ氷の上に乗せて不動化したところで採血している論文があった。体温を下げれば代謝・排泄が遅くなるから、そうした採血サンプルの測定値がどの程度現場での薬物動態を反映しているか疑問である。またそんなに多量に採血して生理的な状態が保てるのであろうかと心配になる論文もあった。

4. ラットやマウスのような小型実験動物を使って行うトキシコキネティックスでは、連続採血が出来ないので分散が算出できず困った時代があった。この問題を解決してくれたのが Baile<sup>1)</sup> の論文である。彼は不連続採血サンプルでも AUC については分散が算出できることを論証し、関係する研究者から大いに喜ばれた。AUC は重要動態パラメーターである。

\*1 Pharmacokinetic Analysis in Fish.

\*2 Eiichi Kokue (Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, Saiwai-cho, Fuchu, Tokyo 183-8509, Japan).

魚の体内動態の研究も、不連続サンプルの場合は AUC を中心にした解析を行えば統計解析もでき、都合がよいのではないか。

Baile の論文の骨子は以下のようなものである。

$m$  個の採血点があり、1 時点に  $n$  尾の魚を殺して採血する場合、 $q$  時の血漿濃度平均値、AUC はそれぞれ下の式で、

$$\bar{y}_{j,q} = \frac{1}{n_{jq}} \left[ \sum_{r=1}^{n_{jq}} y_{jqr} \right], \quad AUC_j = \sum_{q=1}^m c_q \bar{y}_{j,q}$$

AUC の分散は下式で表される。

$$s^2(AUC_j) = \sum_{q=1}^m C_q^2 \left[ \frac{s_{jq}^2}{n_{jq}} \right]$$

5. ノンコンパートメント法 (MRT 解析法) では AUC が重要パラメーターとなる。著者は畜産動物の体内動態解析に、好んでこの解析法を使う。

投与された薬物分子が体から消失される機会は無作為で、長く留まる分子もあれば早く出ていく分子もある。その平均滞留時間 (MRT) を、AUMC と AUC から算出する解析である。ここで  $AUC = \int (0-t) C_t dt$ ,  $AUMC$

$= \int (0-t) t \cdot C_t dt$ ,  $AUMC/AUC = MRT$  である。

この解析法では厳密な個体管理のための動態パラメーターは得られないが、大まかな集団管理のためのパラメーターは得られる。また不連続情報でも AUC の分散が得られるところが心強い。

コンパートメント解析法とノンコンパートメント解析法で得たパラメーターの相互関係は以下のようなものである。

$$MRT = 1/kel = 1.44 \cdot t(1/2)$$

$$dose/AUC = \text{総体クリアランス}$$

$$dose(iv) \cdot AUMC / (AUC)^2 = V_{ss}$$

6. 以上魚の薬物体内動態解析法について、AUC を主体にしたノンコンパートメント解析法が適しているのではないかと私見を述べた。もとより連続採血が可能ならばいずれの解析法も適応でき、両者を結果に表記することは意味があると考ええる。

## 文 献

- 1) A. J. Bailer: Testing for the equality of area under the curves when using destructive measurement techniques. *J. Pharmacokinetics Biopharmaceutics*, **16**, 303-309 (1988).