

临床上重篤な副作用がある医薬品の投与量の適正化を目的とした

ファーマコキネティックスの応用

履 歴 書

論 文 目 録

論文内容要旨

森 川 則 文

様式6

論文目録

報告 番号	乙薬第 8 号	氏名	森川 則文
学位論文題目	临床上重篤な副作用がある医薬品の投与量の適正化を目的とした ファーマコキネティックスの応用		
学位論文			
公刊論文	1. Pharmacokinetics of Methotrexate and 7-Hydroxy-Methotrexate in Patients with High-dose Methotrexate N. Morikawa, T. Tsukamoto, M. Nakano, T. Yoshida, S. Oka, K. Okada, R. Ueno and H. Terada 平成3年, Yakuzaigaku, 51巻, 115~122 ページに発表済み		
	2. A Pharmacokinetic Study of Theophylline Following Single Oral Dosing of Sustained-Release Preparations (Theo-Dur) N. Morikawa, M. Takeyama, K. Higuchi, T. Tsukamoto, M. Nakano and H. Terada 平成3年, Jpn. J. Hosp. Pharm., 17巻, 312 ~ 321ページに発表済み		
	3. A Pharmacokinetic Analysis of Theophylline after Single Oral Dosing of Sustained-Release Preparation (Theo-Dur) in Fast and after a Meal N. Morikawa, M. Takeyama, K. Higuchi, T. Tsukamoto, M. Nakano and H. Terada 平成4年, Yakuzaigaku, 52巻, 112~119 ページに発表済み		

4. メソトレキセートの大量療法時におけるメソトレキセートの血中濃度および尿中濃度の変動

森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 吉田竹志, 岡 史郎, 岡田孝三, 上野良三, 寺田 弘

平成2年, 薬剂学, 50巻, 42 ~ 52 ページに発表済み

5. 単回および持続投与時のthiamylal の体内動態

森川則文, 樋口和子, 塚本豊久, 武山正治, 中野 節, 戸崎洋子, 上藤哲郎, 小栗顯二, 寺田 弘

平成2年, 薬剂学, 50巻, 246 ~ 255ページに発表済み

公刊参考論文

1. The Cyanine Dye TriS-C₄(5) as a Cationic Uncoupler of Oxidative Phosphorylation : Interaction with Mitochondria Detected by Derivative Spectrophotometry

H. Terada, H. Nagamune, N. Morikawa and T. Ichikawa
Cell Struct. Func., 8, 161-170(1983).

2. Uncoupling of Oxidative Phosphorylation by Divalent Cationic Cyanine Dye Participation of Phosphate Transporter

H. Terada, H. Nagamune, N. Morikawa and M. Ikuno
Biochim. Biophys. Acta, 807, 168-176(1985).

3. An *Escherichia coli* Mutant Exhibiting Temperature-Sensitive ATP Synthesis

M. Ito, M. Nakamura, H. Nagamune, N. Morikawa and H. Terada
Biochem. Biophys. Res. Commun. 138, 72-77(1986).

4. Gastrin Releasing Peptide-Like Immunoreactive Substance in Rat Mammary Glands During Pregnancy
M. Takeyama, K. Kondo, A. Otaka, S. Asakura, N. Morikawa, S. Itami, S. Takayasu and N. Fujii
Biochem. Biophys. Res. Commun. 180, 455-461(1991).
5. Enzyme Immunoassay of Angiotensin II in Human Plasma
F. Yasunaga, A. Kawano, N. Morikawa and M. Takeyama
Chem. Pharm. Bull. 40, 792-794(1992).
6. 注射剤からの塩酸プロレノルフィン坐剤の調製と性質
森川則文, 樋口和子, 武山正治, 塚本豊久, 中野 節, 喜里山隆之, 寺田 弘
薬剂学, 47, 115-123(1987).
7. β -Carotene の長期服用時の薬物動態
森川則文, 樋口和子, 塚本豊久, 武山正治, 高岩 堯, 寺田 弘, 中野 節
臨床薬理, 20, 625-631(1989).
8. 高速液体クロマトグラフィと電気化学検出器によるデノパミンの血中濃度簡便測定法の開発とその臨床的応用
森川則文, 樋口和子, 塚本豊久, 中野 節, 寺田 弘
薬学雑誌, 109, 858-864(1989).
9. 香川医科大学附属病院における体液中薬物濃度測定オーダエントリースystem
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一
医療情報学, 10, 285-293(1990).
10. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) 負荷試験による血中プロラクチン濃度の速度論的解析
吉田泰子, 川崎幸子, 森川則文, 田邊正忠, 佐藤 功, 塚本豊久, 中野 節
核医学, 28, 585-590(1991).

11. 外来処方における薬剤投与日数の適正化—病院管理の再構築に果たす役割—
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 石川 澄
病院管理, 28, 199-207(1991).
12. 健常成人におけるクロナゼパム坐剤の薬物動態学的検討
木本裕郎, 児玉庸夫, 都甲雄平, 奥野芳昭, 森川則文, 武山正治
薬剤学, 51, 153-157(1991).
13. 自動薬袋印字システムの構築に関する研究
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一
医療情報学, 11, 111-118(1991).
14. 調剤管理システムの構築に関する研究
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一
医療情報学, 11, 183-196(1991).
15. 使用医薬品の実態調査に基づく処方オーダー診療科別常用医薬品マスタの開発
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一
医療情報学, 11, 197-204(1991).
16. 処方オーダーエントリーシステムに関する研究—特に入力について—
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一
医療情報学, 11, 243-253(1991).
17. 処方オーダーエントリーシステムに関する研究—用法マトリックスの開発—
樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一
医療情報学, 11, 255-262(1991).
18. 治療抵抗性進行肺癌患者に対する大量Etoposide+Cisplatin(CDDP)療法の有用性
藤田次郎, 森川則文, 山地康文, 久保昭仁, 瀧川圭一, 山岸善文, 藤田俊和,
塩谷泰一, 高原二郎, 入野昭三
癌と化学療法, 19, 849-854(1992).

19. 小児科病棟における医薬品の使用実態調査と医師の意識調査に基づいた薬剤師による服薬指導の検討
若山香都美, 河野亜由美, 森 一生, 朝倉俊治, 森川則文, 武山正治, 小川照之
病院薬学, 18, 213-220(1992).

20. 抗てんかん薬急性中毒の血液透析・活性炭血液灌流療法時の薬物動態学的検討
森川則文, 森 一生, 藤井 薫, 武山正治
臨床薬理, 23, 469-474(1992).

その他

1. 診療科別使用医薬品の実態調査

樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節
医薬ジャーナル, 24, 2266-2272(1988).

2. テオフィリン新徐放製剤の製剤評価

西岡 豊, 京谷庄二郎, 森 康巳, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 寺岡和彦,
水口和生, 高杉益充, 矢内原 洋, 奥平明子, 福田 保
診療と新薬, 26, 1279-1284(1989).

3. 入院患者に対する血中濃度解析と臨床応用の試み

中野 節, 森川則文
Pharmacy Today, 3, 2-7(1990).

様式7

論文内容要旨

報告番号	乙薬第 8 号	氏名	森川 則文
学位論文題目	臨床に重篤な副作用がある医薬品の投与量の適正化を目的としたファーマコキネティクスの応用		
<p>内容要旨</p> <p>薬物療法では、患者個々の病状に適應した最適の治療を行うことが理想的であり、薬学の実戦の場である病院においても、pharmacokinetics (薬物速度論) およびclinical pharmacokinetics(臨床薬物速度論) の考え方が定着してきた。しかし、臨床からの強い要望と高い期待に反して、実際の患者に対する実践は遅れている。そこで、clinical pharmacokineticsの臨床における実践と発展を目標に、特に高い危険性があるにもかかわらず、臨床に必要とために行われている幾つかの治療法に対し、患者およびボランティアを用い、薬物の体内動態と投与設計の適正化への検討を行い、以下のような知見が得られた。</p> <p>1)体内動態解析プログラム(OMULTI-D)の開発 臨床の複雑な薬物療法に対応可能で、計算精度が高く再現性のある薬動学的パラメータ値を、短時間に算出することができる非線型最小二乗法プログラム(OMULTI-D)を構築した。</p> <p>2)テオフィリン徐放製剤の体内動態 気管支喘息の治療剤であるテオフィリンを用い、経口の徐放製剤の空腹時と食後の体内動態の違いを、徐放製剤からの放出過程を考慮に入れたモデルにて検討し、徐放製剤からの薬物の放出過程が血中濃度推移に大きな影響を与えることと、薬物の放出過程を考慮に入れたモデルで解析する必要性を示した。さらに、消化管内での錠剤からの薬物の放出動態、消化管内での存在動態をシミュレーションし、従来測定不可能な消</p>			

化管内での薬物動態を把握することが可能になった。また、テオフィリン徐放製剤を食後服用した場合、空腹時より最高血中濃度が上昇する原因は、食事により消化管からの吸収にラグタイムが生じ、その間に蓄積されたテオフィリンが、その後、薬物の吸収の開始とともに急速に体内に吸収されるために起きることを明らかとした。

3) メソトレキセート大量療法時のメソトレキセートの体内動態

抗悪性腫瘍剤のメソトレキセートの体内動態を、血中濃度推移と尿中排泄推移から比較検討した。メソトレキセートの血中濃度と尿中排泄動態には高い相関性があることが明らかとなり、血中濃度と尿中排泄速度の同時解析を行うことで、精度の高い薬動学的パラメータが得られることを明らかとした。さらに、主代謝物であり、腎毒性の原因の一つと言われている7-ヒドロキシメソトレキセートを患者の尿から単離し、親化合物と代謝物の体内動態の違いを検討し、代謝物の方が親化合物よりも組織移行性が高いことを明らかとした。また、親化合物と代謝物の血中濃度比から代謝物の生成状況が把握でき、この血中濃度比がメソトレキセート大量療法時の投与設計の指標になることを明らかとした。

4) バルビタール大量療法時のサイアミラルの体内動態

バルビタール系麻酔剤のうち、超短時間型のサイアミラルの投与方法と投与量による体内動態の違いを検討した。バルビタール大量療法時のサイアミラルの体内動態は、長時間型の薬剤として考える必要があることを明らかとし、その薬動学的パラメータを得た。また、蓄積相を考慮したモデルを構築し、投与終了後に生じる血中濃度の再上昇現象を考察した結果、サイアミラルの蓄積相からの再放出の可能性を示した。さらに、血中サイアミラル濃度と脳波上での静止期間との間に相関性のないことが確認された。この結果、血中濃度モニタリングによるバルビタール療法時のサイアミラルの投与設計の可能性を示した。

特に副作用の発現が示唆される治療を行う際に、薬物の体内動態とその効果的利用法について検討することは、より良い薬物療法を行う上で大いに貢献し、患者の利益に結びつくと考えられる。そして、本研究の結果は、様々な医薬品の有効利用の可能性を通じて医療の進歩に貢献すると考えられる。

臨床上重篤な副作用がある医薬品の投与量の適正化を
目的としたファーマコキネティックスの応用

1992年

森川則文

②

临床上重篤な副作用がある医薬品の投与量の適正化を

目的としたファーマコキネティックスの応用

1992年

森川 則文

目次

序論	1
本論	
第1章 体内動態解析プログラム (OMULTI-D) の開発	4
1. 1. プログラムの改良	4
1. 2. OMULTI-Dの稼働	6
1. 3. 各アルゴリズムの比較	13
1. 4. まとめ	15
第2章 テオフィリン徐放製剤の体内動態	22
2. 1. テオフィリン徐放製剤の溶出試験	23
2. 2. テオフィリン徐放製剤の空腹時服用後の 血中テオフィリン濃度推移のモデル解析	26
2. 3. テオフィリン徐放製剤の食後服用後の 血中テオフィリン濃度推移のモデル解析	31
2. 4. まとめ	37
第3章 メソトレキセートの大量療法時の体内動態	39
3. 1. メソトレキセートの血中濃度測定と血中濃度解析	40
3. 2. メソトレキセートの尿中濃度測定と尿中排泄速度解析	46
3. 3. 血中濃度と尿中排泄速度の相関	48
3. 4. 血中濃度と尿中排泄速度の同時解析の有用性	49
3. 5. 尿からの7-ヒドロキシ-メソトレキセートの分離, 精製	53
3. 6. メソトレキセートと7-ヒドロキシ-メソトレキセートの 血中濃度解析	53
3. 7. 7-ヒドロキシ-メソトレキセート/メソトレキセート (7-OH-MTX/MTX) の血中濃度比の推移	58
3. 8. まとめ	59

第4章 単回および持続投与時のサイアミラルの体内動態	61
4.1. 血中サイアミラル濃度測定と血中濃度解析	62
4.1.1. サイアミラル単回静脈内投与試験における 血中濃度推移	62
4.1.2. サイアミラル持続投与時における 血中濃度推移	62
4.2. ラットのサイアミラル単回静脈内投与試験における 胆汁中排泄	67
4.3. 蓄積モデルによるサイアミラル持続投与時における 血中濃度解析	68
4.4. 血中サイアミラル濃度と脳波の関係	71
4.5. まとめ	73
第5章 医療現場でのclinical pharmacokinetics の活用と 臨床薬剤師の役割	75
総括	78
謝辞	81
実験の部	82
引用文献	88

序 論

Pharmacokinetics (薬物速度論) の考え方が広く定着し、多くの薬物に関する研究が続けられてきた。pharmacokineticsが追求しているものは、薬物あるいは化学物質の生体内各組織での濃度およびその時間的推移を知ることであり、薬物療法上のみならず、物質と生体の相互作用を取り扱う全ての学問にとって必要なものである。そのため、学問自身の有用性だけでなく、その広い応用価値が認められ、医療現場において clinical pharmacokinetics (臨床薬物速度論) として発展してきた。clinical pharmacokinetics とは、治療に最適の、いかえると、薬物の効果が発揮され、安全性が確保されるように投与計画を定め、病状および生理状態の変化に対応してこれを管理する技術である。¹⁾

現在、医薬品の開発、薬物療法の進歩とともに医薬品の使用量も増加し、その適正な使用は薬学的見地からだけでなく医学の見地からも重要な課題となってきた。しかし、現在の医学教育は治療学より診断学に重きを置く傾向にあり、患者個々に最適の治療法を模索する手段に欠けている。特に薬物療法では、画一化された治療法を遵守する傾向にあり、患者個々の状態に適合した最適の投与方法や投与量を選択して治療を行うには至っていない。その結果、有効な医薬品が存在または投与されているにもかかわらず、その恩恵に与られない患者も少なくはない。また、薬物にはその優れた薬理効果とともに無視できない副作用もある。しかし医療現場では、重篤な副作用を持ちながらも治療上有用であるために用いられる医薬品も多く、この様な医薬品を用いて薬物療法を行う際には、患者個々の生理状態に合わせた投与設計を行うだけではなく、より厳密な治療管理が要求される。すなわち、薬物療法を受ける全ての患者に対し、患者個々の薬物血中濃度測定、薬物速度論的解析および予測などのclinical pharmacokinetics の技術に基づいた治療管理を行うことによる、最適な治療が必要である。

現在、マイクロコンピュータと簡便な非線型最小二乗法プログラム (MULTI²⁾、PEDA³⁾) の普及に伴い、薬物の体内濃度測定値と、clinical pharmacokinetics の考え方を利用して、患者個々の薬物の投与設計を行うことが可能になった。しかし、医療現場からの強い要望と高い期待に反して、実際の患者に対する適切な対応

は十分に行われてはいない。その理由として、治療方法の複雑さが上げられる。例えば、入院患者における薬物療法は、主に急速静注や点滴静注などの輸液療法で行われ、患者の病状に応じ薬物投与量を随時変更する必要がある。さらに、薬物の体内動態も、患者の年齢、性別、体重などの個体差だけでなく、患者の病状により変動することも考慮に入れる必要がある。また、経口剤においては、drug delivery systemの発展とともに患者のコンプライアンス改善、有効血中濃度の長時間維持を目的として、薬物の製剤からの放出過程に特徴を持たせた種々の徐放製剤が開発され、従来の薬物の製剤からの放出過程を考慮しない簡単な体内動態モデルでは対応できなくなっている。以上のような理由のため、従来の既成の非線型最小二乗法プログラムでは、複雑多岐におよぶ治療方法に対応できず、計算速度、精度ともに満足の行く結果が得られない。その結果、貴重な臨床患者のデータが有効に利用されず、十分な治療効果が得られない患者や重篤な副作用が発現した患者も存在する。現在、病院薬剤師はこの種々の薬物療法に対し適切な対応を迫られており、医薬品を適正に投与するための方法論を確立する必要がある。

本研究では、患者の病状に応じて種々の医薬品を適正に投与する方法論の確立を目標にし、特に高い危険性があるにもかかわらず投与せざるをえない医薬品を対象にして、厳密な治療管理、医薬品の投与管理が必要な薬物療法を行う場合の医薬品の体内動態と薬物投与量の最適化に関する研究を行った。

まず第1章において、実際の薬物療法においても、使用可能で、正確かつ簡便な非線型最小二乗法プログラムの構築を行った。第2章以降に、本プログラムを利用し、臨床において特に厳密な治療管理が必要とされる治療のうち、徐放製剤による喘息治療（第2章）、メソトレキセート大量療法（第3章）およびサイアミラール持続投与（第4章）を取り上げ、その臨床応用を検討した。

第2章では、気管支喘息の治療剤として繁用されているが、治療域が狭く、最大有効血中濃度を越えると悪心、嘔吐等の副作用を発現するテオフィリンの徐放製剤服用時の体内動態を検討した。徐放製剤からのテオフィリンの溶出挙動に着目し、製剤からの薬物の放出と血中濃度の関係から、消化管内での薬物動態と血中濃度の関係、徐放製剤を食後服用すると空腹時服用より血中濃度が上昇する原因を、徐放

製剤からの薬物の放出過程を考慮にいたしたモデルにて明らかにした。

第3章では、急性白血病や骨肉腫等の強化療法に用いられ、治療それ自体に致死危険性の伴うメソトレキセートの大量療法時の体内動態を検討した。メソトレキセートを血中濃度推移と尿中排泄推移の両面から比較検討し、メソトレキセートの尿中排泄動態が、血中濃度の予測に利用可能かについて検討した。さらに、メソトレキセートとメソトレキセートの主代謝産物の7-ヒドロキシメソトレキセートの体内動態を比較し、薬物の体内残存と副作用発現の指標をメソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの薬動学的パラメータと血中濃度比から明らかにした。

第4章では、心停止後や頭部外傷に伴う局所および全脳低酸素性脳障害の治療（サイアミラール持続投与）に用いる、超短時間型バルビタール系麻酔剤のサイアミラールの体内動態を検討した。サイアミラールの麻酔前単回投与時と持続投与時の血中濃度推移を比較し、投与方法と体内動態の違い、持続投与時のサイアミラールの投与設計の可能性、体内蓄積や脳波との相関を明らかにした。

第5章では、本研究にて得られた結果と現在医療現場で行っている種々の薬物療法へのclinical pharmacokineticsの応用を含めて、今後の臨床薬剤師の役割について考察した。

第1章 体内動態解析プログラム (OMULTI-D) の開発

薬物療法を行う場合には、患者個々の薬物の薬動学的パラメータ値と生理条件に基づき薬物の投与量を決定することが理想的である。またマイクロコンピュータの普及と非線形最小二乗法プログラムMULTI¹⁾ およびMULTI-2²⁾の開発により、個々の患者の薬動学的パラメータ値を推定することが医療現場でも可能となった。特に、抗てんかん剤^{3, 4)}やテオフィリン^{5, 6)}の経口剤の投与設計には広く利用され、優れた臨床効果を得ている。しかし、急性期の患者や入院患者の薬物療法は、注射剤を用いた輸液療法が主体で、しばしば患者の病状に応じた薬物の投与量や点滴速度の変更を余儀なくされる。このような患者にこそ、薬物血中濃度測定値に基づいた薬動学的パラメータ値を迅速に決定し、効率的な治療計画を建てる必要がある。そこで、医療現場で利用でき、複雑な薬物療法に対応可能で、正確かつ迅速に計算結果の得られるプログラムの開発が望まれていた。

本章においては、非線形最小二乗法プログラムMULTIを幾つかの方法にて改良し、短時間に正確な薬動学的パラメータが得られる新しいプログラムの開発を行った。このプログラムをOMULTI-Dと名付け、本プログラムの有用性を検討するために、2-コンパートメントモデルの急速静注および点滴静注の方程式を導入し、第4章で述べるサイアミラールの持続投与時の血中濃度測定結果を利用し、計算速度と精度について検討した。

1. 1. プログラムの改良

Fig. 1.1 にOMULTI-Dの非線型最小二乗法アルゴリズムの構成を示し、章末のAppendixにプログラムリストを示す。OMULTI-Dには、非線型最小二乗法アルゴリズムとしてMULTI同様Gauss-Newton法、Damping Gauss-Newton法、Fletcherの修正Marquardt法(以下修正Marquardt法と略す)およびSimplex法の4つの最小二乗法アルゴリズムを備えた。MULTIにおいては、行列の展開法にGauss Elimination法、MULTI-2においては修正Cholesky法を備えており、OMULTI-Dにおいても、行列

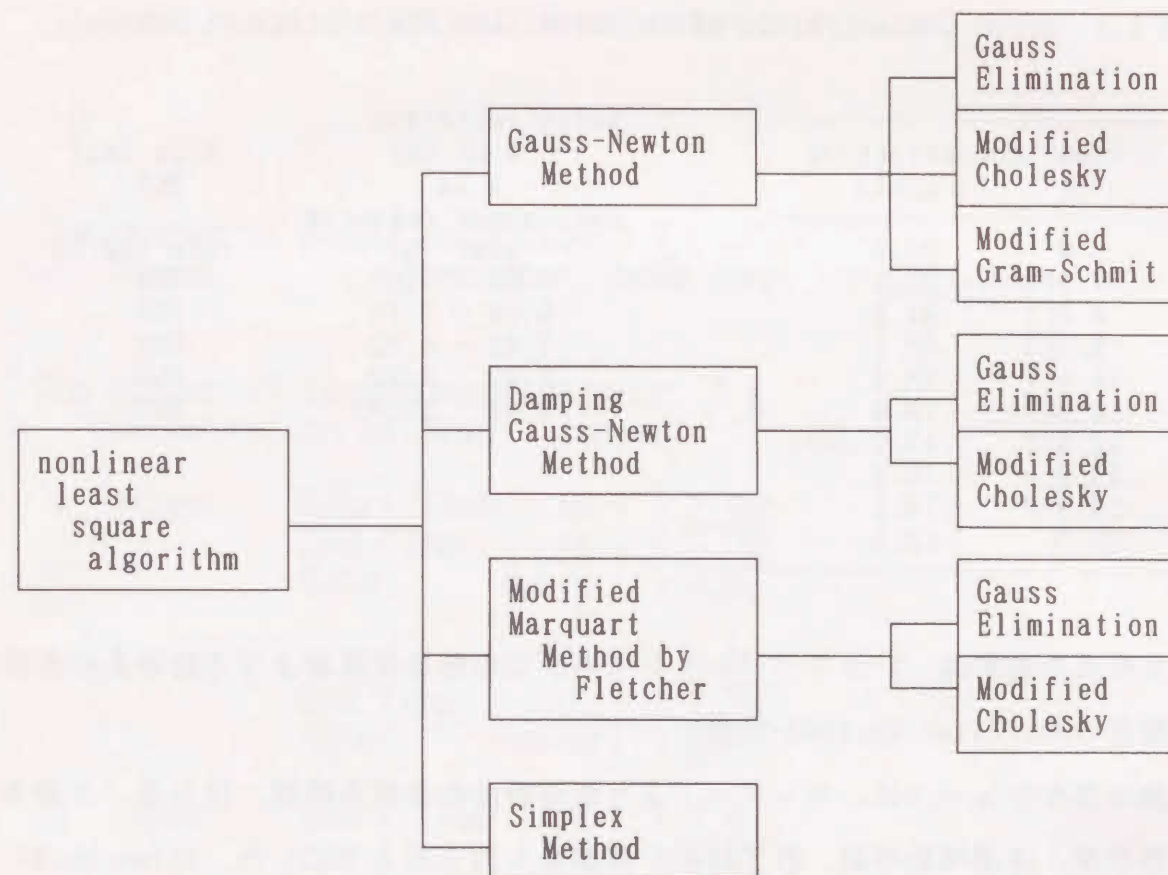


Fig. 1.1 Structures of Algorithms in OMULTI-D.

の展開に、Gauss Elimination法、修正Cholesky法および修正Gram-Schmit法の3つの展開方法^{7, 8)}を備えた。修正Cholesky法、修正Gram-Schmit法は、MULTIのGauss Elimination法の計算速度を速くしたものである。Gauss-Newton法には、3つの展開方法の選択が可能で、他の2法Damping Gauss-Newton法と修正Marquardt法には、Gauss Elimination法と修正Cholesky法の何れかの選択が可能とした。

さらに、MULTIを基に、以下のような変更を行った。(Appendix参照)

- 1) 計算精度を単精度より倍精度に変更した。(line No. 1)
- 2) Jacobian行列の刻みの幅を0.1-2.44141x10⁻⁴に設定した。この最小値は16ビットマイクロコンピュータでの限界値を計算し得られた値である。(line No. 350)
- 3) 血中濃度データはプログラムに入力し(line No. 400-409)、フロッピーディスクに保存可能とした。

Table 1.1 Serum Concentration of Thiamylal and Administration Schedule

time (h)	concentration (μ g/ml)	bolus injection time (h)	dose (mg)
5.0	20.3	8.24	300
7.917	27.5		
8.917	34.8		
9.917	32.1		
10.917	23.2		
11.917	18.0		
12.917	17.2		
15.0	15.2		
16.917	14.2		
20.0	12.0		

continuous infusion time (h)	rate (mg/h)
0:00 - 5:00	400
5:00 - 7:70	600
7:92 - 8:92	500
8:92 - 9:92	450
9:92 - 10:92	350

4)方程式の設定は、2-コンパートメントモデルの急速静注および点滴静注の方程式を設定した。(line No.1000-1028)

5)投与スケジュールは、キーボードより急速静注の各投与時間、投与量、点滴中の薬物濃度、点滴開始時刻、終了時刻、速度を入力するようにした。(line No.3-16)

1. 2. OMULTI-Dの稼働

Fig.1.2 に本プログラムの稼働状況を順に示す。図中のアンダーラインは、キーボードからの入力、アンダーラインなしは、CRT ディスプレイ (cathode ray tube display) からの反応を表す。

OMULTI-Dの使用手順を以下に示す。

血中濃度データは予め、プログラム内に時間と血中濃度の実測値を入力する。必要ならばプログラムを稼働し、データ名を付けフロッピーディスクに保存する。

①プログラムを稼働する。

②投与スケジュールの入力：投与スケジュールは、急速静注、点滴静注の順に入力する。まず、急速静注回数を入力し、各投与時間と投与量を入力する。次に点滴速度変更回数と点滴用の薬液中の薬物濃度を入力し、各点滴開始時刻、終了時刻と点滴速度を入力する。

③最小二乗法アルゴリズムの選択：例として、修正Marquardt 法と修正Cholesky

Fig. 1.2 Example Run of OMULTI-D.

run

The Number of Bolus Injection ? 1
 1 times Time (hr), Dose (mg) ? 8.24,300

The Number of Continuous Infusion ? 5
 Concentration of Drug (mg/ml) ? 1.00

1 times Start Time (hr) ? 0.00
 End Time (hr) ? 5.00
 Rate (ml/hr) ? 400

2 times Start Time (hr) ? 5.00
 End Time (hr) ? 7.70
 Rate (ml/hr) ? 600

3 times Start Time (hr) ? 7.92
 End Time (hr) ? 8.92
 Rate (ml/hr) ? 500

4 times Start Time (hr) ? 8.92
 End Time (hr) ? 9.92
 Rate (ml/hr) ? 450

5 times Start Time (hr) ? 9.92
 End Time (hr) ? 10.92
 Rate (ml/hr) ? 350

CP and T are dependent and independent variables, respectively.

- (0) Gauss-Newton Method
- (1) Damping Gauss-Newton Method
- (2) Modified Marquardt Method
- (3) Simplex Method

Which algorithm do you select? 2

- (0) Gauss Elimination Method
- (1) Modified Cholesky Method

Which algorithm do you select? 1

Do you have data in disk(y/n)? y

your file name? PatientA

Number of lines = 1

Number of parameters? 4

Number of points(1)= 10

t 1 (1)= 5 cp 1 (1)= 20.3

t 1 (2)= 7.917 cp 1 (2)= 27.5

t 1 (3)= 8.917 cp 1 (3)= 34.8

t 1 (4)= 9.917 cp 1 (4)= 32.1

t 1 (5)= 10.917 cp 1 (5)= 23.2

t 1 (6)= 11.917 cp 1 (6)= 18

t 1 (7)= 12.917 cp 1 (7)= 17.2

t 1 (8)= 15 cp 1 (8)= 15.2

t 1 (9)= 16.917 cp 1 (9)= 14.2

t 1 (10)= 20 cp 1 (10)= 12

Will you save the data in disk(y/n)? n

DT for Jacobian (0.1-2.44141E-4)=? 2.441E-4

Weight of data (0,1,2 etc.)? 0

Initial p(1)=? .21

Initial p(2)=? .11

Initial p(3)=? 1.3

Initial p(4)=? .02

Initial ss= 41.10033396967511

Iteration= 1

factor= 2

P(1)= .210943616440054

P(2)= .1094063149788417

P(3)= 1.305548074841499

P(4)= .0203213782038074

ss= 37.00362932782432

Iteration= 2

factor= 1

P(1)= .2117389484564774

P(2)= .1090470003103837

P(3)= 1.310156150907278

P(4)= .02047890884161461

ss= 35.61158417199764

Iteration= 12

factor= .0009765625

P(1)= .2132747581935837

P(2)= .1095402206259314

P(3)= 1.324183951871237

P(4)= .01955865255196841

ss= 35.1200151673529

factor= 2.124993441178902D-03

Iteration= 13

factor= 4.249986882357805D-03

P(1)= .2132181096248678

P(2)= .1095675712634693

P(3)= 1.324600152974017

P(4)= .01956948879844276

ss= 35.12001453343936

(0)Gauss-Newton Method

(1)Damping Gauss-Newton Method

(2)Modified Marquardt Method

(3)Simplex Method

Which algorithm do you select ?

Fig. 1.3 Example of Analyzed Results.

** BY Modified Marquardt METHOD (Modified Cholesky)
Weight=1/CP^(0)

Iteration = 14
Calculation Time =00:04:05
aic= 43.5877
Initial P 1 = 0.210000
Initial P 2 = 0.110000
Initial P 3 = 1.300000
Initial P 4 = 0.020000
Initial ss = 41.1003

dt= .0002441
factor= 2.124993441178902D-03
final p 1 = 0.213222 s.d.= 0.112942
final p 2 = 0.109573 s.d.= 0.094650
final p 3 = 1.324590 s.d.= 0.852539
final p 4 = 0.019572 s.d.= 0.041519
final ss= 35.1200

Line No. 1	Time	OBS	CALC
5	7.917	20.3	19.3309
5	8.917	27.5	25.6017
5	9.917	34.8	34.5796
5	10.917	32.1	30.9950
5	11.917	23.2	28.1509
5	12.917	18	18.4169
5	15	17.2	15.6038
5	16.917	15.2	14.1610
5	20	14.2	13.5883
5		12	12.7884

Correlation Coefficient : R = .968573

**** Administration Method ****

Bolus Injection	Time (hr)	Dose (mg)
1	8.24	300

Continuous Infusion	Time (hr)	Rate (mg/hr)
1	0 -- 5	400
2	5 -- 7.7	600
3	7.92 -- 8.92	500
4	8.92 -- 9.92	450
5	9.92 -- 10.92	350

*** Pharmacokinetic Parameters ***

Vd (l) = 21.3222
k21 (1/h) = 0.109573
k12 (1/h) = 0.997990
k10 (1/h) = 0.236599
Alpha (1/h) = 1.324590
Beta (1/h) = 0.019572
T1/2a (h) = 0.5232
T1/2B (h) = 35.4079

法を選択した。

④血中濃度データの呼び出し：第4章の患者Eの血中濃度測定結果を用い、患者の投与方法と血清中濃度の実測値は、Table 1.1⁹⁾に示した。

⑤計算に必要な初期条件の入力：血中濃度解析用の方程式は1種類で、薬動学的パラメータ数は、4個 ($V_1/100$, k_{21} , α , β) を入力する。(ただし、 V_1 は central compartment の分布容積、 k_{21} は、central compartment から peripheral compartment への移行速度定数、 α は、 α 相でのみかけの消失速度定数、 β は、 β 相でのみかけの消失速度定数を表す)すると、血中濃度測定結果が画面に表示される。次に計算の刻み幅の最小値を規定するDPには、 2.44141×10^{-4} を、データの重みを表すIWには、0を入力する。

⑥各薬動学的パラメータの初期値の入力：各薬動学的パラメータの初期値を入力すると、計算が開始される。

⑦結果の出力：計算が終了すると、プリンターに計算結果が打ち出される。

計算終了後は、アルゴリズムの選択待ちとなり、再計算が可能となる。

Fig.1.3 に計算結果の打ち出し例を示す。計算結果打ち出しには、選択したアルゴリズム名、重み、計算回数、計算時間、AIC (Akaike's information criterion)¹⁰⁾、初期値、初期値によるSS (残差平方和)、規定した最小刻み幅値、計算上での最小刻み幅値、各薬動学的パラメータの収束値、収束値によるSS、血中濃度の実測値と計算値、投与スケジュール、薬動学的パラメータ値の順に打ち出される。モデル解析においては、いかなる基準でもってモデルを選択するかが問題となる。もちろん実測値と計算値がよく合うかどうかは重要な判定基準となるし、残差平方和が小さいことも重要である。しかしながらモデルのパラメータの数を増やせば、計算値と実測値はよく合うようになるが、データの持つ誤差がそのまま推定パラメータに反映してしまうことになり、むやみにパラメータ数を増やす訳にはゆかない。このモデル選択の判定基準として赤池により情報量基準 (AIC)が定義されている。

¹⁰⁾ すなわちAIC とは、以下の式で定義される。

$$A I C = n \cdot \ln(SS) + 2m$$

ここでnは測定データ数、mはモデルのパラメータ数である。ある測定値に対して候補となるモデルがいくつかある場合には、AIC の最も小さなモデルが最適とさ

Table 1.2 Pharmacokinetic Parameters Following Continuous Administration of Thiamylal.

Dose	(g)	5.2
time	(h)	10.5
V_1	(ℓ /kg)	0.324
k_{21}	(h^{-1})	0.110
α	(h^{-1})	1.32
β	(h^{-1})	0.0196
k_{12}	(h^{-1})	0.996
k_{10}	(h^{-1})	0.236
$T_{1/2\alpha}$	(h)	0.524
$T_{1/2\beta}$	(h)	35.4

V_1 : distribution volume of central compartment, k_{12} , k_{21} : first-order distribution rate constants, k_{10} : first-order elimination rate constant, $\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$, $\alpha\beta = k_{21}k_{10}$, $T_{1/2\alpha}$: half-life of α phase of 2-compartment model, $T_{1/2\beta}$: half-life of β phase of 2-compartment model.

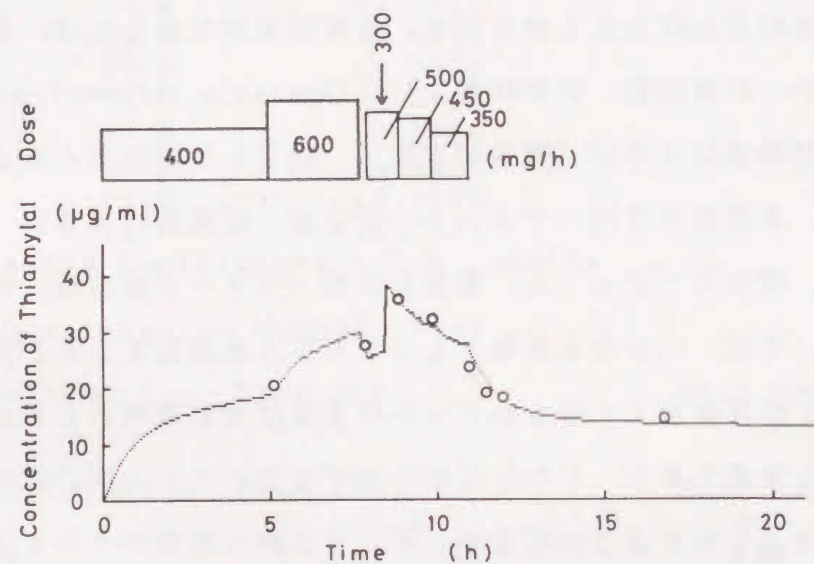


Fig. 1.4 Simulation of Thiamylal Concentration in Serum Following Continuous Administration of Thiamylal.

Data points were shown as open circle and solid lines represent the results of simulation according to 2-compartment model.

Table 1.3 Comparison of AIC and Calculation Time of Analysis for Each Algorithm.

Condition			A	B	C
Gauss-Newton Method	Gauss Elimination	AIC time	————	————	————
	Modified Cholesky	AIC time	43.6 13' 35"	43.9 5° 53' 47"	————
	Modified Gram-Schmit	AIC time	45.2 10"	88.1 10"	91.7 10"
Damping Gauss-Newton Method	Gauss Elimination	AIC time	43.6 2' 56"	60.2 2' 15"	69.2 2' 00"
	Modified Cholesky	AIC time	43.6 13' 36"	43.9 5° 54' 06"	————
Modified Marquart Method by Fletcher	Gauss Elimination	AIC time	————	————	————
	Modified Cholesky	AIC time	43.6 4' 46"	43.6 7' 30"	43.6 12' 15"
Simplex Method		AIC time	43.6 1' 56"	43.7 2' 34"	43.7 2' 45"

れる (Minimum AIC Estimation, MAICE). ただし重みは変更してはならない.

さらに, Table 1.1 で示した患者の血中濃度の実測値と解析値をFig. 1.4 に, 得られた薬動学的パラメータをTable 1.2 に示す. 血中濃度の実測値と解析値は良く適合しており, 薬動学的パラメータ値も妥当な値を算出した.

1. 3. 各アルゴリズムの比較

臨床で行われる複雑な治療方法に対する本プログラムの対応性を, 各アルゴリズムにおける計算速度と収束値の精度にて比較検討した. 対象は, Table 1.1 で示した患者の投与スケジュールと血中濃度測定結果を用いた.

患者の血中濃度推移を本プログラムの各計算方法を用いて解析した場合の収束時のAIC と収束時間をTable 1.3 に示す. 薬動学的パラメータを $P(i)$ と表すと, パラメータ $P(1)$ は $V_1/100$, $P(2)$ は k_{21} , $P(3)$ は α , $P(4)$ は β を表す. 本プログラム

での計算結果より、最終収束値は、 $P(1)=0.213$, $P(2)=0.110$, $P(3)=1.32$, $P(4)=0.020$ となった。

設定条件Aは、初期値を $P(1)=0.21$, $P(2)=0.11$, $P(3)=1.3$, $P(4)=0.02$, 設定条件Bは、 $P(1)=0.5$, $P(2)=0.2$, $P(3)=2$, $P(4)=0.1$, 設定条件Cは、 $P(1)=1$, $P(2)=0.5$, $P(3)=4$, $P(4)=0.2$, と設定した。条件A, B, Cの順に、最終収束値より離れた値とし、収束条件をより悪いものとした。ただし、計算時に必要な刻み幅DPは、 2.44141×10^{-4} を、重みIWは、0を用いた。

Table 1.3 に示すように、最も収束条件の悪い条件Cでは、患者の薬動学的パラメータ値を推定できるアルゴリズムは3法だけであった。そのうち、Damping Gauss-Newton法のGauss Elimination法を用いた場合には、収束値が得られたが、最終収束値には到らなかった。修正Marquardt法の修正Cholesky法を用いた場合には、収束値が得られ、比較的短時間(15分以下)で最終収束値に至った。Simplex法を用いた場合には、短時間(3分以下)で収束値が得られ、ほぼ最終収束値に近い値が得られた。また、他のアルゴリズムでは、12時間以上計算しても収束値が得られなかったり、計算を行わずに収束値を出力した(Gauss-Newton法と修正Gram-Schmit法を用いた場合)。(ただし、マイクロコンピュータは、日本電気PC 9801M2 (CPU: μ PD8086-2)を用い、オペレーションシステムは、MS-DOS® Ver. 2.1, プログラムは、BASICにて作成し、basic compailer®にて変換した後で稼働した)

収束値の得られた各アルゴリズムでの特徴は、修正Marquardt法の修正Cholesky法を用いた場合には、入力する初期値が最終収束値から離れるほど、計算時間が長くなる傾向にある。Damping Gauss-Newton法のGauss Elimination法とSimplex法を用いた場合は、修正Marquardt法より計算時間は早い。最終収束値から大きく離れた初期値を入力すると正確な収束値が得られない場合がある。そのため、繰り返し計算を行い、最も妥当と判断される最終収束値を、計算者が判断する必要がある。

結論として、もし真の収束値の予想が不可能な場合には、Simplex法により、或る程度の収束値を求め、得られた収束値を修正Marquardt法の修正Cholesky法の初期値として用いて計算を行うと、薬動学的パラメータ値を短時間で推定することができる。

1. 4. まとめ

現在、マイクロコンピュータ用に幾つかの優れた血中濃度解析プログラムが開発されている。しかし、その使いやすさ、計算精度、計算速度等の点で満足のゆくものではなく、その結果、臨床現場での血中濃度解析や投与設計の導入を遅れさせる原因となっており、臨床対応可能な血中濃度解析プログラムの開発が望まれていた。

血中濃度解析プログラムMULTIは優れたプログラムであり、このプログラムを幾つかの方法にて修正することで臨床対応可能なプログラムが開発できる。本章では、MULTIを改良し、倍精度で計算を行うことで計算精度を向上させ、修正Cholesky法や修正Gram-Schmit法を用いることで計算速度を速くし、さらにMS-DOS®上で稼働することで、プログラム自体の稼働速度を速くしたOMULTI-Dを開発し、その有用性を検討した。その結果、MULTIより短時間で、精度良く、再現性のある薬動学的パラメータ値を得られることが明らかとなった。さらに、血中濃度データをフロッピーディスクに保存でき、体内動態を表す方程式を随時プログラム内に登録することで、使い便利の良い、あらゆる治療に対応可能なプログラムとなった。

以下の章では、本プログラムを用いて、臨床現場での血中濃度解析や投与設計を行った。

Appendix.

```

1 DEFDBL A,C,P-S,V,X
2 DEFINT I-K:REM ----- ADMINISTRATION METHODS -----
3 PRINT :PRINT :INPUT "The Number of Bolus Injection ";DN:DIM BT(DN),D(DN)
4 IF DN=0 GOTO 8
5 FOR IA=1 TO DN
6 PRINT IA;" times          Time (hr), Dose (mg) ";:INPUT BT(IA),D(IA)
7 NEXT IA
8 PRINT :PRINT :INPUT "The Number of Continuous Infusion ";DM:DIM CT(DM),ET(DM),KO(DM)
9 IF DM=0 GOTO 17
10 INPUT "      Concentration of Drug (mg/ml) ";CD
11 FOR IB=1 TO DM
12 PRINT :PRINT IB;" times          Start Time (hr) ";:INPUT CT(IB)
13 INPUT "      End Time (hr) ";ET(IB)
14 INPUT "      Rate (ml/hr) ";R
15 KO(IB)=R*CD
16 NEXT IB
17 PRINT CHR$(6)
18 DIM NES(2),MES(3),N(5),T(40),CP(40),ST(40)
19 DIM CS(40,8),P(8),X(8,8),SS(0),Q(8),PI(8),Q2(40,8),V(40),R2(8,8),SR(0),S1(1),A(40,41)
20 ST(34)=2.732
25 DIM LS(8,8),C(8)
30 NES(0)="Gauss Elimination":NES(1)="Modified Cholesky":NES(2)="Modified Gram-Schmidt"
40 PRINT "CP and T are dependent and independent variables, respectively. "
50 MES(0)="Gauss-Newton":MES(1)="Damping Gauss-Newton":DA=0
60 MES(2)="Modified Marquardt":MES(3)="Simplex"
70 PRINT:FOR I=0 TO 3:PRINT("";I;"");MES(I);" Method":NEXT
80 PRINT:INPUT"Which algorithm do you select";AL
90 GOSUB 9030
100 PRINT:INPUT"Do you have data in disk(y/n)";Y$:PRINT
110 IF Y$="n" OR Y$="N" THEN GOTO 230
120 INPUT"your file name";A$:PRINT:OPEN A$ FOR INPUT AS #2
130 INPUT #2,N$,LN:PRINT:PRINT N$
140 PRINT"Number of lines =";LN:N=0
150 INPUT"Number of parameters";M:PRINT
160 FOR I=1 TO LN:INPUT #2,N(I):PRINT"Number of points("";I;"")="";N(I):N=N+N(I):NEXT
180 N(0)=0:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):FOR I=1 TO N(J)
190 INPUT #2,T(BS+I),CP(BS+I)
200 PRINT"t";J;"("";I;"")="";T(BS+I);"cp";J;"("";I;"")="";CP(BS+I):NEXT I,J
210 CLOSE #2
220 GOTO 330
230 INPUT"subject name";N$:PRINT
240 INPUT"Number of lines";LN:PRINT
250 INPUT"Number of parameters";M:PRINT
260 N=0:FOR I=1 TO LN:PRINT"Number of points("";I;"")="";:INPUT N(I):N=N+N(I):NEXT:PRINT
290 GOSUB 1610 :GOTO 340
300 IF DA>>0 THEN 340 ELSE N(0)=0:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):PRINT
310 FOR I=1 TO N(J):PRINT"TIME";J;"("";I;"")="";:INPUT T(BS+I):PRINT"OBS";J;"("";I;"")";:INPUT CP(BS+I):PRINT
320 NEXT I,J
330 REM
340 GOSUB 1500:IF AL=3 THEN GOTO 3010
345 REM ----- GAUSS-NEWTON & MARQUARDT METHODS -----
350 PRINT:PC=2.44141E-04:CF=4:INPUT"DT for Jacobian (0.1-2.44141E-4)="";DT:PRINT:IF DT=0 THEN DT=2.44141E-04
360 PRINT:INPUT"Weight of data 0,1,2 etc.)";WI:PRINT:FOR I=1 TO M
370 PRINT"Initial p("";I;"")="";:INPUT A(I,0)

```

```

380 IF A(I,0)=0 THEN A(I,0)=P(I)
390 P(I)=A(I,0):Q(I)=A(I,0):NEXT:TIME$="00:00:00":GOSUB 4000:S1=SS:S4=S1
399 REM ----- DATA -----
400 DATA 5,7.917,8.917,9.917,10.917,11.917,12.917,15,16.917,20
401 DATA 20.3,27.5,34.8,32.1,23.2,18,17.2,15.2,14.2,12
410 PRINT"Initial ss="";SS:K=0
415 REM ----- LOOP START -----
420 JJ=-1:K=K+1:IF(AL=0 OR AL=1) AND A2=0 THEN GOSUB 7000:GOSUB 7040:GOSUB 6000
430 IF (AL=0 OR AL=1) AND A2=1 THEN GOSUB 7000:GOSUB 7040:GOSUB 6340
440 IF (AL=0 OR AL=1) AND A2=2 THEN GOSUB 7080:GOSUB 6190
450 IF AL=2 AND A2=0 THEN GOSUB 7000:GOSUB 7040:GOSUB 6000
460 IF AL=2 AND A2=1 THEN GOSUB 7000:GOSUB 7040:GOSUB 6340
470 FOR I=1 TO M:P1(I)=P(I):NEXT
480 JJ=JJ+1:IF JJ>25 THEN FOR I=1 TO M:P(I)=P1(I):NEXT:GOTO 660
490 FOR I=1 TO M:P(I)=A(I,0)+A(I,M+1):IF P(I)<0 THEN P(I)=-P(I)
500 NEXT:GOSUB 4000
510 DS=SS-S1:IF AL<>2 OR SS=0 THEN 580
515 REM ----- FLETCHER MODIFICATION -----
520 PW=0:FOR I=1 TO M:PW=PW-X(I,0)*A(I,M+1)-CF*A(I,M+1)*A(I,M+1):NEXT
530 IF SS>S1 AND AB=0 THEN C2=CF
540 IF DS/PW>.75 THEN CF=CF/2
550 IF DS/PW<.25 THEN GOSUB 8000:IF CF>1000 AND C3=1 THEN PRINT"CF>1000":FOR I=1 TO M:P(I)=A(I,0):NEXT:SS=S1:K=K-1:GOTO 660
560 IF CF>1000 THEN CF=0:C3=1:FOR I=1 TO M:P(I)=A(I,0):NEXT:SS=S1:K=K-1:GOTO 420
570 IF SS>S1 THEN FOR I=1 TO M:P(I)=A(I,0):NEXT:SS=S1:K=K-1:PRINT"factor="";CF:AB=1:GOTO 420 ELSE AB=0
580 IF DS<=0 AND -DS<=PC*(1+SS) THEN GOSUB 9000:IF TR=1 THEN 660
585 REM ----- DAMPING -----
590 IF AL=1 AND SS>S1 THEN FOR I=1 TO M:A(I,M+1)=.5*A(I,M+1):NEXT:GOTO 480
600 FOR I=1 TO M:A(I,0)=P(I):NEXT:S1=SS:PRINT:PRINT"Iteration="";K
610 IF AL=1 THEN PRINT"damp="";JJ
620 IF AL=2 THEN PRINT"factor="";CF
630 FOR I=1 TO M:PRINT"P("";I;"")="";P(I):NEXT:PRINT"ss="";SS
640 GOTO 420
650 DATA 0
660 IF AL=2 AND AB=1 THEN CF=C2:C3=0
700 REM ----- OUTPUT -----
730 LPRINT:LPRINT"*";N$;"* BY ";MES(AL);" METHOD ("";NES(A2);"")"
735 IF AL<>3 THEN LPRINT"Weight=1/CP^("";WI;"")":LPRINT"Iteration =";K
740 IF AL<>3 AND N>M AND A2=2 THEN GOSUB 7530 ELSE IF AL<>3 AND N>M THEN GOSUB 7500
745 LPRINT"Calculation Time =";TIME$:IF SS=0 THEN LPRINT"AIC=-Infinite":GOTO 755
750 LPRINT USING"aic=####.####";N*LOG(SS)+2*M
755 FOR I=1 TO M:LPRINT"Initial P";I;:LPRINT USING"#####";Q(I):NEXT
760 LPRINT USING"Initial ss =####.####";S4:LPRINT
765 IF AL=3 THEN LPRINT"alpha="";A;" beta="";B;" gamma="";C:LPRINT
770 IF AL<>3 THEN LPRINT"dt="";DT
775 IF AL=2 THEN LPRINT"factor="";CF
780 FOR I=1 TO M:LPRINT"final p";I;"="";:LPRINT USING "#####";P(I);
785 IF AL<>3 AND X(I,0)>0 AND N>M THEN LPRINT USING " s.d.=#####";SQR(X(I,0)*SS/(N-M));
790 LPRINT:NEXT:LPRINT USING"final ss=####.####";SS:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1)
795 LPRINT:LPRINT" Line No.";J:X1=0:Y1=0
800 LPRINT"Time";TAB(14);"OBS";TAB(27);"CALC"
805 FOR I=1 TO N(J):T=T(BS+I):ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080
810 IF T>=T1 THEN T1=T
815 IF CP(BS+I)>=C1 THEN C1=CP(BS+I)
820 LPRINT T;TAB(13);CP(BS+I);TAB(25);:LPRINT USING "#####";CP
825 X1=X1+CP(BS+I):Y1=Y1+CP:NEXT
830 X1=X1/N(J):Y1=Y1/N(J):G4=0:G3=0:Z3=0:FOR I=1 TO N(J)

```

```

835 T=T(BS+1):ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080
840 G4=G4+(CP-Y1)*(CP-Y1):G3=G3+(CP(BS+1)-X1)*(CP(BS+1)-X1)
845 Z3=Z3+(CP(BS+1)-X1)*(CP-Y1):NEXT
850 LPRINT" Correlation Coefficient : R =";Z3/SQR(G3*G4):NEXT
853 GOSUB 10000
855 FOR I=0 TO 3:PRINT("";I;"");ME$(I);" Method":NEXT:PRINT:PRINT
860 INPUT"Which aligorithm do you select ";AL:PRINT:PRINT:PRINT
865 IF AL=0 OR AL=1 THEN FOR I=0 TO 2:PRINT("";I;"");NE$(I);" Method":NEXT:PRINT
:PRINT
870 IF AL=2 THEN FOR I=0 TO 1:PRINT("";I;"");NE$(I);" Method":NEXT:PRINT:PRINT
875 IF AL>3 THEN INPUT"Which aligorithm do you select ";A2:PRINT
880 IF AL=3 GOTO 3010
885 GOTO 350:REM ----- RE-CALCULATION -----
999 REM ----- DEFINED EQUATIONS BY USER -----
1000 CCE=0:CCH=0:CCJ=0:CP=0
1001 IF DN=0 GOTO 1011
1002 FOR IC=1 TO DN
1003 IF T<BT(IC) GOTO 1005
1004 NEXT IC
1005 EN=IC-1
1006 FOR ID=1 TO EN
1007 CCE=D(ID)/P(1)/100/(P(4)-P(3))*((P(2)-P(3))*EXP(-P(3)*(T-BT(ID)))-(P(2)-P(4)
))*EXP(-P(4)*(T-BT(ID)))
1009 CP=CP+CCE
1010 NEXT ID
1011 IF DM=0 THEN RETURN
1012 IF T<CT(1) THEN RETURN
1013 FOR IE=1 TO DM
1014 IF T<CT(IE) GOTO 1016
1015 NEXT IE
1016 EM=IE-1
1017 FOR IH=1 TO EM
1018 IF (T>CT(IH)) AND (T<ET(IH)) GOTO 1020
1019 GOTO 1024
1020 CCJ=KO(IH)/P(1)/100/(P(3)-P(4))*((P(2)-P(3))/P(3))*(EXP(-P(3)*(T-CT(IH)))-1)
-(P(2)-P(4))/P(4)*(EXP(-P(4)*(T-CT(IH)))-1)
1022 CP=CP+CCJ
1023 RETURN
1024 CCH=KO(IH)/P(1)/100/(P(3)-P(4))*((P(2)-P(3))/P(3))*(EXP(-P(3)*(T-CT(IH)))-EX
P(-P(3)*(T-ET(IH)))-(P(2)-P(4))/P(4)*(EXP(-P(4)*(T-CT(IH)))-EXP(-P(4)*(T-ET(IH)
))))
1026 CP=CP+CCH
1027 NEXT IH
1028 RETURN
1030 CP=P(1)/P(2):RETURN
1060 CP=P(1)/P(2):RETURN
1070 CP=P(1)/P(2):RETURN
1080 CP=P(1)/P(2):RETURN
1090 REM -----
1499 REM ----- DATA OUTPUT INTO FILES -----
1500 INPUT"Will you save the data in disk(y/n)";FL$
1510 IF FL$="n" OR FL$="N" THEN GOTO 1600
1520 INPUT"New file name";Z$
1530 OPEN Z$ FOR OUTPUT AS #2
1540 PRINT #2,N$
1550 PRINT #2,LN
1560 FOR I=1 TO LN:PRINT #2,N(I):NEXT
1570 BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):FOR I=1 TO N(J)
1580 PRINT #2,T(BS+I);CP(BS+I):NEXT I,J
1590 CLOSE #1
1600 RETURN

```

```

1610 RESTORE:N(0)=0:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):FOR I=1 TO N(J):READ T(BS+I
):NEXT:FOR I=1 TO N(J):READ CP(BS+I):NEXT I,J
1620 INPUT" INPUT DATA OK ? (1) YES OR (2) NO ";I:PRINT:IF I=2 THEN PRINT "D
efine Data !":END
1630 IF I<>1 THEN GOTO 1620
1640 RETURN
1999 REM ----- JACOBIAN -----
2000 FOR JS=1 TO M:PT=P(JS):P(JS)=PT+DT:ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080
2010 DD=CP:P(JS)=PT-DT:ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080
2020 CS(BS+I,JS)=(DD-CP)/(2*DT)
2030 P(JS)=PT:NEXT:RETURN
3000 REM ----- SIMPLEX METHOD -----
3010 A=1:B=.5:C=2:S1(1)=1E+10:PC=.00001
3020 PRINT:FOR I=1 TO M:PRINT"initial p(";I;"");:INPUT A(I,1):Q(I)=A(I,1):NEXT
3030 FOR J=2 TO M+1:FOR I=1 TO M:A(I,J)=2*RND(1)*A(I,1)+.01*(RND(1)-.5):NEXT I,J
3040 FOR K=1 TO M+1:FOR I=1 TO M:P(I)=A(I,K):NEXT:GOSUB 4000:A(0,K)=SS:NEXT
3050 S4=A(0,1)
3060 PRINT:FOR I=1 TO M+1:PRINT"ss";I;"=";A(0,I):NEXT:GOTO 5000
3070 SR(0)=0:S1(0)=1E+10:FOR J=1 TO M+1:IF SR(0)<A(0,J) THEN JH=J:SR(0)=A(0,J)
3080 IF S1(0)>A(0,J) THEN JL=J:S1(0)=A(0,J)
3090 NEXT:SR(0)=0:FOR J=1 TO M+1:IF J<>JH AND SR(0)<A(0,J) THEN JS=J:SR(0)=A(0,J
)
3100 NEXT:FOR I=1 TO M:X(0,I)=0:FOR J=1 TO M+1:IF J<>JH THEN X(0,I)=X(0,I)+A(I,J
)
3110 NEXT:X(0,I)=X(0,I)/M:NEXT:FOR I=1 TO M:A(I,0)=(1+A)*X(0,I)-A*A(I,JH)
3120 P(I)=A(I,0):NEXT:GOSUB 4000:SR(0)=SS:IF SR(0)<A(0,JS) THEN 3190
3130 IF SR(0)<A(0,JH) THEN FOR I=1 TO M:A(I,JH)=A(I,0):NEXT:A(0,JH)=SR(0)
3140 FOR I=1 TO M:A(I,0)=B*A(I,JH)+(1-B)*X(0,I)
3150 P(I)=A(I,0):NEXT:GOSUB 4000:SR(0)=SS
3160 IF SR(0)<A(0,JH) THEN FOR I=1 TO M:A(I,JH)=A(I,0):NEXT:A(0,JH)=SR(0):GOTO 3
060
3170 FOR K=1 TO M+1:FOR I=1 TO M:A(I,K)=(A(I,K)+A(I,JL))/2:P(I)=A(I,K):NEXT
3180 GOSUB 4000:A(0,K)=SS:NEXT:GOTO 3060
3190 IF SR(0)<A(0,JL) GOTO 3210
3200 FOR I=1 TO M:A(I,JH)=A(I,0):NEXT:A(0,JH)=SR(0):GOTO 3060
3210 FOR I=1 TO M:X(1,I)=C*A(I,0)+(1-C)*X(0,I):P(I)=X(1,I):NEXT:GOSUB 4000:S1(0)
=SS
3220 IF S1(0)<SR(0) THEN FOR I=1 TO M:A(I,JH)=X(1,I):NEXT:A(0,JH)=S1(0):GOTO 306
0
3230 GOTO 3200
3999 REM ----- CALCULATION OF SS -----
4000 SS=0:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):FOR I=1 TO N(J):T=T(BS+I)
4010 ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080:SS=SS+(CP(BS+I)-CP)^2/ST(BS+I)^WI
4020 NEXT I,J:RETURN
4999 REM ----- CHECK OF CONVERGENCE -----
5000 SR(0)=0:FOR I=1 TO M+1:SR(0)=SR(0)+A(0,I):NEXT
5010 IF ABS(SR(0)-S1(1))>PC*S1(1) THEN S1(1)=SR(0):GOTO 3070
5020 FOR I=1 TO M:P(I)=A(I,JL):NEXT:SS=A(0,JL):GOTO 660
5999 REM ----- GAUSS ELIMINATION WITH PIVOT -----
6000 IF N%=1 THEN A(1,2)=A(1,2)/A(1,1):RETURN
6010 RM=ABS(A(1,1)):FOR IS=1 TO N%:FOR JS=1 TO N%
6020 IF RM<ABS(A(JS,IS)) THEN RM=ABS(A(JS,IS))
6030 NEXT JS,IS:FOR KS=1 TO N%-1:W=0:FOR IS=KS TO N%
6040 IF ABS(A(IS,KS))<W THEN 6060
6050 W=ABS(A(IS,KS)):JS=IS
6060 NEXT:IF JS=KS THEN 6090
6070 FOR IS=KS TO N%+1:W=A(KS,IS):A(KS,IS)=A(JS,IS):A(JS,IS)=W:NEXT
6080 IF A(KS,KS)>0 AND A(KS,KS)<6E-39 THEN A(KS,KS)=1
6090 P=1/A(KS,KS)
6100 FOR JS=KS+1 TO N%+1:A(KS,JS)=A(KS,JS)*P:W=-A(KS,JS)

```

```

6110 IF A(N%,N%)>0 AND A(N%,N%)<6E-39 THEN A(N%,N%)=1
6120 IF W=0 THEN 6150
6130 FOR IS=KS+1 TO N%:A(IS,JS)=A(IS,JS)+A(IS,KS)*W:NEXT
6140 IF A(N%,N%)>0 AND A(N%,N%)<6E-39 THEN A(N%,N%)=1
6150 NEXT:NEXT:A(N%,N%+1)=A(N%,N%+1)/A(N%,N%):FOR IS=2 TO N%
6160 LS=N%-IS+1:W=-A(LS,N%+1):FOR JS=LS+1 TO N%
6170 W=W+A(LS,JS)*A(JS,N%+1):NEXT:A(LS,N%+1)=-W:NEXT:RETURN
6180 REM ----- MODIFIED GRAM-SCHMIDT METHOD -----
6190 S=0:FOR I=1 TO N:S=S+CS(I,1)*CS(I,1):NEXT:TQ=SQR(S)
6200 R2(1,1)=TQ:FOR I=1 TO N:Q2(I,1)=CS(I,1)/TQ:NEXT
6210 FOR K1=2 TO M:KM=K1-1:FOR I=1 TO N:V(I)=CS(I,K1):NEXT
6220 FOR J=1 TO KM:S=0:FOR I=1 TO N:S=S+V(I)*Q2(I,J):NEXT
6230 R2(J,K1)=S:FOR I=1 TO N:V(I)=V(I)-S*Q2(I,J):NEXT I,J:S=0
6240 FOR I=1 TO N:S=S+V(I)*V(I):NEXT:TQ=SQR(S)
6250 FOR I=1 TO N:Q2(I,K1)=V(I)/TQ:NEXT:R2(K1,K1)=TQ
6260 NEXT K1
6270 FOR I=1 TO M:S=0:FOR J=1 TO N
6280 S=S+Q2(J,I)*CS(J,0):NEXT J:C(I)=S:NEXT
6290 A(M,M+1)=C(M)/R2(M,M)
6300 FOR K1=2 TO M:I=M-K1+1:IP=I+1:S=C(I)
6310 FOR J=IP TO M:S=S-R2(I,J)*A(J,M+1):NEXT
6320 A(I,M+1)=S/R2(I,I):NEXT K1:RETURN
6330 REM ----- MODIFIED CHOLESKY METHOD -----
6340 IF N%=1 THEN A(1,2)=A(1,2)/A(1,1):RETURN
6350 FOR JS=1 TO N%:LS(1,JS)=A(1,JS):NEXT JS
6360 FOR IS=2 TO N%:FOR JS=IS TO N%:DS=0:FOR KS=1 TO IS-1
6365 IF 0<LS(KS,KS) AND LS(KS,KS)<6E-39 THEN LS(KS,KS)=1
6370 DS=DS+LS(KS,IS)*LS(KS,JS)/LS(KS,KS)
6380 NEXT KS:LS(IS,JS)=A(IS,JS)-DS:NEXT JS,IS
6390 LS(1,N%+1)=A(1,N%+1):FOR IS=2 TO N%:DS=0
6400 FOR KS=1 TO IS-1:DS=DS+LS(KS,IS)*LS(KS,N%+1)/LS(KS,KS):NEXT
6410 LS(IS,N%+1)=A(IS,N%+1)-DS:NEXT
6415 IF 0<LS(N%,N%) AND LS(N%,N%)<6E-39 THEN LS(N%,N%)=1
6420 A(N%,N%+1)=LS(N%,N%+1)/LS(N%,N%)
6430 FOR IS=N%-1 TO 1 STEP -1:DS=0:FOR KS=IS+1 TO N%
6440 DS=DS+LS(IS,KS)*A(KS,N%+1):NEXT
6445 IF 0<LS(IS,IS) AND LS(IS,IS)<6E-39 THEN LS(IS,IS)=1
6450 A(IS,N%+1)=(LS(IS,N%+1)-DS)/LS(IS,IS):NEXT:RETURN
6999 REM ----- NORMAL EQUATION -----
7000 N(0)=0:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):FOR I=1 TO N(J):T=T(BS+I)
7010 ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080:CS(BS+I,0)=CP(BS+I)-CP:GOSUB 2000
7020 NEXT I,J:FOR I=1 TO M:FOR J=1 TO M:A(I,J)=0:FOR L=1 TO N
7030 A(I,J)=A(I,J)+CS(L,I)*CS(L,J)/CP(L)^WI:NEXT:A(J,I)=A(I,J):NEXT J,I:RETURN
7040 FOR I=1 TO M:A(I,M+1)=0:FOR J=1 TO N
7050 A(I,M+1)=A(I,M+1)+CS(J,I)*CS(J,0)/CP(J)^WI:NEXT J,I:N%=M
7060 FOR I=1 TO M:A(I,L)=A(I,I)+CF*(1+A(I,I)):X(I,0)=A(I,M+1):NEXT:RETURN
7070 REM ----- f(x) -----
7080 N(0)=0:BS=0:FOR J=1 TO LN:BS=BS+N(J-1):FOR I=1 TO N(J):T=T(BS+I)
7090 ON J GOSUB 1000,1030,1060,1070,1080:GOSUB 2000
7100 NEXT I,J:RETURN
7499 REM ----- VARIANCE -----
7500 GOSUB 7000:FOR I=1 TO M:FOR J=1 TO M:X(I,J)=A(I,J):NEXT J,I
7510 FOR K=1 TO M:FOR I=1 TO M:FOR J=1 TO M:A(I,J)=X(I,J):NEXT J,I:FOR I=1 TO M
7520 A(I,M+1)=0:NEXT:A(K,M+1)=1:GOSUB 6000:X(K,0)=A(K,M+1):NEXT:RETURN
7530 GOSUB 7080:GOSUB 6190
7540 X(M,M)=1/R2(M,M):IF M=1 THEN 7610
7550 X(M-1,M-1)=1/R2(M-1,M-1):X(M-1,M)=-X(M-1,M-1)*R2(M-1,M)*X(M,M)
7560 FOR I=2 TO M-1:X(M-I,M-I)=1/R2(M-I,M-I)
7570 FOR J=1 TO I:X(M-I,M-I+J)=0
7580 FOR K=M-I+1 TO M-I+J:X(M-I,M-I+J)=X(M-I,M-I+J)+R2(M-I,K)*X(K,M-I+J):NEXT

```

```

7590 X(M-I,M-I+J)=-X(M-I,M-I)*X(M-I,M-I+J):NEXT J,I
7600 FOR I=1 TO M:FOR J=I TO M:X(J,I)=X(I,J):NEXT J,I
7610 FOR I=1 TO M:X(I,0)=0:FOR J=1 TO M:X(I,0)=X(I,0)+X(I,J)*X(J,I):NEXT J,I:RET
URN
7999 REM ----- CF FACTOR -----
8000 IF -DS/PW<=8 THEN C1=2-DS/PW ELSE C1=10
8010 IF 2>C1 THEN C1=2
8020 CF=CF*C1:IF CF<>0 THEN RETURN
8030 IF K=1 THEN CF=4 ELSE CF=.001
8040 RETURN
8999 REM ----- CHECK OF CONVERGENCE 2 -----
9000 AP=0:P9=0:FOR I=1 TO M:AP=AP+ABS(P1(I)-P(I)):P9=P9+ABS(P1(I)):NEXT
9010 IF AP<=P9*5.96046E-05 THEN TR=1 ELSE TR=0
9020 RETURN
9030 IF AL=3 THEN RETURN
9040 PRINT:PRINT:PRINT:IF AL=0 OR AL=1 THEN FOR I=0 TO 2:PRINT "(";I;")";NE$(I);
" Method":NEXT:PRINT:PRINT
9050 IF AL=2 THEN FOR I=0 TO 1:PRINT("(";I;")";NE$(I);" Method":NEXT:PRINT:PRINT
9060 INPUT"Which aligorithm do you select";A2
9070 RETURN
10000 REM ----- PRINT OUT -----
10010 LPRINT :LPRINT " **** Administration Method ****"
10020 REM
10030 IF DN=0 GOTO 10100
10040 LPRINT :LPRINT "Bolus Injection Time (hr) Dose (mg)"
"
10050 FOR II=1 TO DN
10060 LPRINT TAB(8);II;TAB(22);BT(II);TAB(46);D(II)
10070 NEXT II
10090 '
10100 IF DM=0 GOTO 10200
10110 LPRINT :LPRINT "Continuous Infusion Time (hr) Rate (mg/
hr)"
10120 FOR JJ=1 TO DM
10130 LPRINT TAB(8);JJ;TAB(22);CT(JJ)" -- ";ET(JJ);TAB(46);KO(JJ)
10140 NEXT JJ
10190 LPRINT :LPRINT " *** Pharmacokinetic Parameters *** "
10200 LPRINT :LPRINT USING "Vd (l) = ####.####";P(1)*100
10210 LPRINT USING "k21 (1/h) = ####.####";P(2)
10213 LPRINT USING "k12 (1/h) = ####.####";P(3)+P(4)-P(2)-P(3)*P(4)/P(2)
10215 LPRINT USING "k10 (1/h) = ####.####";P(3)*P(4)/P(2)
10220 LPRINT USING "Alpha (1/h) = ####.####";P(3)
10230 LPRINT USING "Beta (1/h) = ####.####";P(4)
10235 LPRINT USING "T1/2a (h) = ####.####";.693/P(3)
10238 LPRINT USING "T1/2B (h) = ####.####";.693/P(4)
10240 RETURN
11000 REM *****
11010 REM * MULTI-LINES FITTINGS (1990) *
11020 REM *
11030 REM * (OMULTI-D) *
11035 REM *
11040 REM * 2-COMPARTMENT OPEN MODEL *
11050 REM * (BOLUS INJECTIONS & CONTINUOUS INFUSIONS) *
11060 REM *****

```

テオフィリン(Chart 2.1)は、強力な気管支拡張作用を有し、気管支喘息の治療剤として広く用いられている。しかし、その有効血中濃度域は10~20 μ g/mlと狭く、その濃度を越えると、悪心、嘔吐、不整脈などの重篤な中毒症状を発現する。そのため、臨床使用において、血中テオフィリン濃度を10~20 μ g/mlに維持することが重要となっている。¹⁻³⁾そこで、テオフィリンの内服薬による気管支喘息の治療においては、有効血中薬物濃度の長時間維持と、患者のコンプライアンス改善を目的として、テオフィリンの徐放製剤が繁用されている。

消化管からの薬物の吸収量は、放出された薬物の量に比例する。即溶性製剤の場合、経口投与後すぐさま溶解するため、製剤からの溶出過程を考慮に入れる必要はないが⁴⁾、徐放性製剤の場合、薬物が製剤から徐々に放出されるため、薬物の吸収過程に徐放製剤からの放出過程の影響を加味する必要がある。特にテオフィリン徐放製剤では、テオフィリンの製剤からの放出過程に特徴を持たせた製剤が多く、最高血中濃度やその到達時間が、製剤特性に大きく依存している。さらに、食事の摂取により中毒症状を呈したとの報告^{5, 6)}もあり、食事の影響等を含めた経口投与後の血中濃度推移の解析の必要性が示唆されている。しかし、従来の報告では、テオフィリンの吸収過程にのみ着目し、テオフィリンの吸収過程をみかけ上0次吸収や1次吸収に近似させてテオフィリンの体内動態を解析しており⁷⁻¹⁰⁾、テオフィリン徐放製剤からのテオフィリンの放出過程とその吸収過程の両方を考慮に入れた報告はなく、食事による中毒症状発現の詳細は不明である。

本章では、テオフィリン徐放製剤として繁用されている市販のテオドール®錠を用いテオフィリンの体内動態を、錠剤からの放出過程を考慮に入れて検討した。

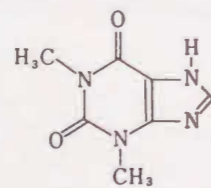


Chart 2.1 Structure of Theophylline.

2. 1. テオフィリン徐放製剤の溶出試験

テオドールからのテオフィリンの放出形態を明らかにする目的で、in vitroでのテオフィリンの溶出試験を行った。溶出液は、日局第1液を用いた。Fig.2.1にテオフィリンの相対累積溶出量-時間曲線、Fig.2.2にテオフィリンの溶出速度-時間曲線を示す。

テオドールからのテオフィリンの溶出速度は緩やかで、50%が溶出するのに6.0 \pm 1.0時間を要した。Fig.2.2よりテオドールからの溶出は、3段階であることが示された。すなわち、最初に、時間経過と共に直線的に溶出速度が低下する速い1次速度論的溶出、2番目に、時間経過にかかわらず、ほぼ一定速度で維持される0次速度論的溶出、最後に、時間経過と共に直線的に溶出速度が低下するが、最初の溶出よりは遅い1次速度論的溶出とみなすことができた。さらに、Fig.2.1とFig.2.2を比較すると、テオフィリンの溶出量は、最初の1次速度論的溶出段階で、約40%、2番目の0次速度論的溶出段階で、残りの約40%が溶出することが分かった。最後に現れる1次速度論的溶出段階は、他の2段階よりも溶出速度が遅く、テオドールの錠剤に含まれるテオフィリンの残存量も少なく、溶出過程の発現までに長時間を経過していることから、テオドールからのテオフィリンの溶出は、最初の2段階のみで推定できるとみなされた。

テオドール錠は、テオフィリンを含む徐放性コーティングを施した徐放性顆粒(テオフィリン含量の約70%を含む)とテオフィリンを含む粉末(テオフィリン含量の約30%を含む)を直接混合打錠した構造をしており、その両者からテオフィリンが溶出すると考えられている。そこで、テオドールをみかけ上、即溶性部分(P)と徐放性部分(S)に分けた。ただし、錠剤中のテオフィリン含量を D_0 (mg)とし、みかけの即溶性部分の割合を A_0 とすると、即溶性部分と徐放性部分のテオフィリン含量はそれぞれ D_0A_0 、 $D_0(1-A_0)$ (mg)となる。さらに、即溶性部分からのテオフィリンの溶出は1次速度論的溶出とみなし、溶出速度定数を k_1 (h^{-1})とした。

$$\frac{dP(t)}{dt} = -k_1 P(t) \quad \text{--- Eq. 1}$$

また、徐放性部分からのテオフィリンの溶出は、0次速度論的溶出とみなし、溶

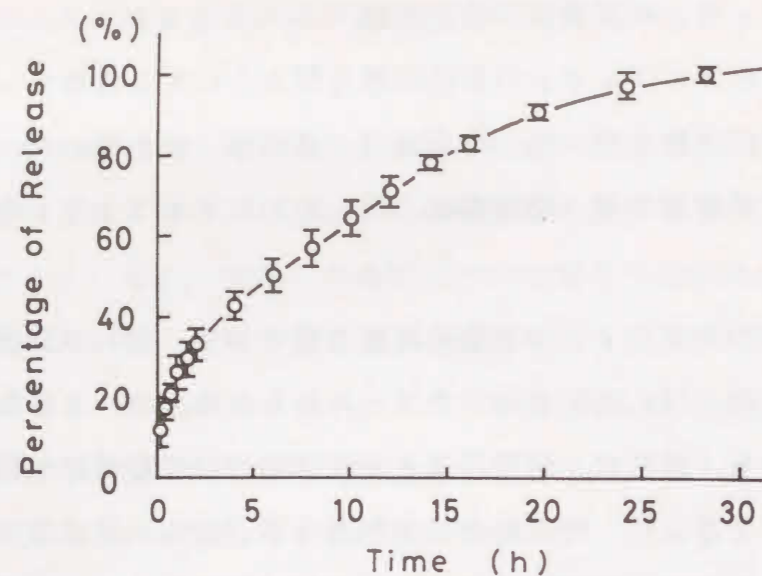


Fig. 2.1 Release of Theophylline with Time Curves in Dissolution Test.

Each point and vertical bar indicate the mean and standard deviation of 10 determinations, respectively.

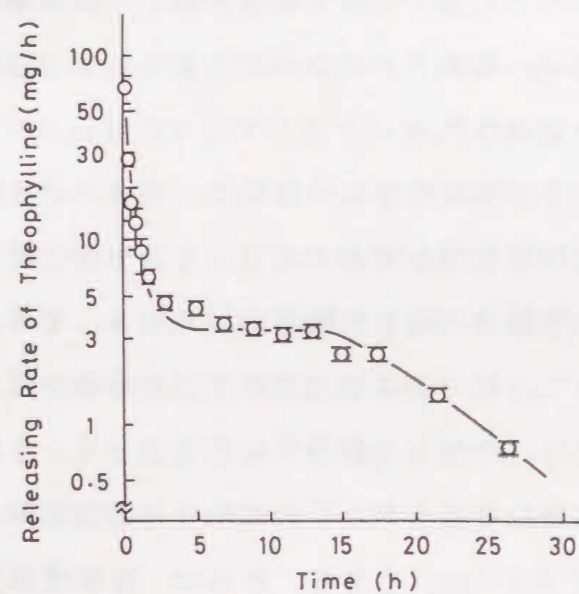


Fig. 2.2 Releasing Rate of Theophylline on Time in Dissolution Test.

Each point and vertical bar indicate the mean and standard deviation of 10 determinations, respectively.

Table 2.1 Calculated Parameter Values of Theophylline Obtained with Dissolution Test.

Sample	A_0 (-)	k_b (h^{-1})	k_1 (mg/h)	r (-)	AIC (-)
a	0.23	0.19	4.0	0.999	23.2
b	0.26	0.12	3.9	0.999	33.0
c	0.25	0.21	4.2	0.999	26.7
d	0.36	0.19	3.3	0.999	39.9
e	0.27	0.39	3.8	0.999	28.6
f	0.26	0.20	3.9	0.999	35.1
g	0.21	0.24	3.5	0.998	39.2
h	0.38	0.23	4.0	0.997	51.0
i	0.23	0.26	4.0	0.999	23.6
j	0.26	0.30	3.9	1.000	16.9
mean	0.27	0.24	3.9	0.999	32.2
S. D.	0.05	0.06	0.3	0.001	9.6
C. V.	19.4	25.6	6.7	0.07	29.9

A_0 : apparent ratio of powders to tablet, k_b : apparent first-order releasing rate constant from spheres, k_1 : apparent zero-order releasing rate constant from spheres, r : correlation coefficient, AIC: Akaike's Information Criterion, C.V.: coefficient of variation. Each value of mean, S.D. and C.V. were determined in 10 determinations.

出速度定数を k_1 (mg/h), 徐放性部分からの溶出の終了時間を t_1 (h) とする.

$$\frac{dS(t)}{dt} = -k_1 \quad (0 \leq t < t_1) \quad \left(t_1 = \frac{D_0(1-A_0)}{k_1} \right) \quad \text{--- q. 2}$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = 0 \quad (t_1 \leq t) \quad \text{--- q. 3}$$

Eq. 1-3を積分し, テオフィリンのテオドールからの溶出率(DR(%))を示す.

$$DR = (D_0 \cdot A_0(1 - e^{-k_b t}) + k_1 \cdot t) / D_0 \times 100 \quad (0 \leq t < t_1) \quad \text{--- q. 4}$$

$$DR = (D_0 \cdot A_0(1 - e^{-k_b t_1}) + k_1 \cdot t_1) / D_0 \times 100 \quad (t_1 \leq t) \quad \text{--- q. 5}$$

このモデルに基づき解析を行い, テオドール溶出試験における薬動学的パラメータ値を求め, Table 2.1 に示す. その結果, k_b は $0.24 \pm 0.06 h^{-1}$, k_1 は, 3.9

±0.3 mg/h, テオドールのみかけの即溶性部分の比率は(A₀)0.27±0.05となった。実測値と解析値はよく適合し、テオフィリンの溶出率は、想定したモデルに従うと考えられた。

2. 2. テオフィリン徐放製剤の空腹時服用後の血中テオフィリン濃度推移のモデル解析

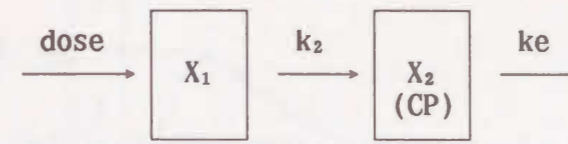
空腹時にテオドールを服用させたときの血中テオフィリン濃度測定を行った。対象は、7名の男性成人ボランティアとした。テオドール錠(200mg)を服用したときの血中テオフィリン濃度変化は、最初急速に上昇し、その後緩やかな上昇となり、最後に消失した。(Fig.2.4 参照)各ボランティア間の個人差は大きく、最高血中テオフィリン濃度は、3.45±0.75 μg/ml, 最高血中濃度到達時間は、8.60±2.74時間と変動幅が大きかった。

各ボランティアの血中テオフィリン濃度推移を解析するために、従来から報告されているモデル¹¹⁾と徐放製剤からの放出過程を考慮に入れたモデル想定し、比較検討した。各モデルに対応した血中テオフィリン濃度を表すモデル図と方程式をFig.2.3に示す。

モデルIは、テオフィリンのテオドールからの溶出過程とテオフィリンの吸収過程を分離して考えず、みかけ上0次速度論的と仮定し、みかけの0次吸収速度定数をk₂(mg/h)とした。モデルIIも、テオフィリンのテオドールからの溶出過程とテオフィリンの吸収過程を分離して考えず、みかけ上1次速度論的と仮定し、みかけの1次吸収速度定数をka(h⁻¹)とした。モデルI, IIともに既に報告され、テオドール服用時のテオフィリンの血中濃度解析に用いられているモデルである。

モデルIIIは、テオドールからのテオフィリンの溶出過程とテオフィリンの吸収過程を分離し、かつ溶出試験の結果を考慮に入れた。すなわち、テオフィリンの吸収過程は、通常の1次速度論的吸収で、テオドールをみかけ上、即溶性部分と徐放性部分に分け、テオフィリンの溶出は、即溶性部分からは1次速度論的、徐放性部分からは0次速度論的と仮定し、Eq.4とEq.5に従うと仮定した。みかけの即溶性部分に含まれるテオフィリン含量をD₀A₁(mg), 1次および0次の放出速度定数をそれぞれkc(h⁻¹), k₃(mg/h)とした。

Model I



$$\frac{dX_1(t)}{dt} = -k_2 \quad (0 \leq t < t_2) (t_2 = \frac{D_0}{k_3}) \quad \text{Eq. 6}$$

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = 0 \quad (t_2 \leq t) \quad \text{Eq. 7}$$

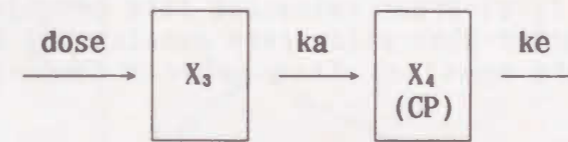
$$\frac{dX_2(t)}{dt} = k_2 - keX_2 \quad (0 \leq t < t_2) \quad \text{Eq. 8}$$

$$\frac{dX_2(t)}{dt} = -keX_2 \quad (t_2 \leq t) \quad \text{Eq. 9}$$

$$CP = \frac{F \cdot k_2}{Vdke} (1 - e^{-k_2 t}) \quad (0 \leq t < t_2) \quad \text{Eq. 10}$$

$$CP = \frac{F \cdot k_2}{Vdke} (e^{-k_2(t-t_2)} - e^{-k_2 t}) \quad (t_2 \leq t) \quad \text{Eq. 11}$$

Model II

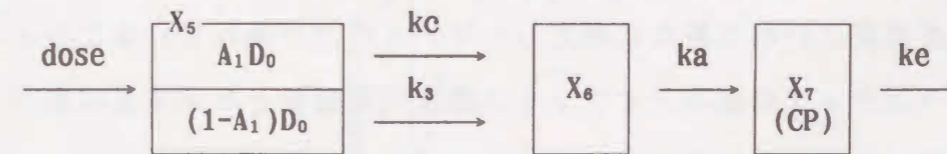


$$\frac{dX_3(t)}{dt} = -kaX_3 \quad \text{Eq. 12}$$

$$\frac{dX_4(t)}{dt} = kaX_3 - keX_4 \quad \text{Eq. 13}$$

$$CP = \frac{F \cdot D_0 \cdot ka}{Vd(ka-ke)} (e^{-k_2 t} - e^{-ka t}) \quad \text{Eq. 14}$$

Model III



$$\frac{dX_5(t)}{dt} = -kcX_5A_1 - k_3 \quad (0 \leq t < t_3) (t_3 = \frac{D_0(1-A_1)}{k_3}) \quad \text{Eq. 15}$$

$$\frac{dX_5(t)}{dt} = -kcX_5A_1 \quad (t_3 \leq t) \quad \text{Eq. 16}$$

$$\frac{dX_6(t)}{dt} = kcX_5A_1 + k_3 - kaX_6 \quad (0 \leq t < t_3) \quad \text{Eq. 17}$$

$$\frac{dX_6(t)}{dt} = kcX_5A_1 - kaX_6 \quad (t_3 \leq t) \quad \text{Eq. 18}$$

$$\frac{dX_7(t)}{dt} = kaX_6 - keX_7 \quad \text{Eq. 19}$$

$$CP = \frac{F \cdot A_1 \cdot D_0 \cdot ka \cdot kc}{Vd(ka-kc)(ke-ka)(kc-ke)} ((ke-kc)e^{-ka \cdot t} + (ka-ke)e^{-k \cdot t} + (kc-ka)e^{-k \cdot t}) + \frac{F \cdot k_3}{Vdke(ka-ke)} (ke(1-e^{-ka \cdot t}) - ka(1-e^{-k \cdot t})) \quad (0 \leq t < t_3) \quad \text{Eq. 20}$$

$$CP = \frac{F \cdot A_1 \cdot D_0 \cdot ka \cdot kc}{Vd(ka-kc)(ke-ka)(kc-ke)} ((ke-kc)e^{-ka \cdot t} + (ka-ke)e^{-k \cdot t} + (kc-ka)e^{-k \cdot t}) + \frac{F \cdot k_3}{Vdke(ka-ke)} (ke(e^{-ka \cdot (t-t_3)} - e^{-k \cdot t}) - ka(e^{-k \cdot (t-t_3)} - e^{-k \cdot t})) \quad (t_3 \leq t) \quad \text{Eq. 21}$$

Fig. 2.3 Pharmacokinetic Models of Theophylline after Single Oral Dosing of Theo-dur Tablet in Fast.

X_1, X_3, X_6 : the amount of theophylline released in the alimentary canal(mg), X_2, X_4, X_7 : the amount of theophylline absorbed in the central compartment(mg), X_5 : the amount of theophylline contained in the tablet(mg), Vd : apparent volume of distribution (ℓ), F : fraction of orally absorbed dose(-), D_0 : dose of oral administration (mg), A_1 : apparent ratio of powders(-), t : time after administration of Theo-dur(h), t_2, t_3 : apparent final time of zero-order release(h), ka : apparent absorption rate constant(h^{-1}), ke : apparent elimination rate constant(h^{-1}), kc : apparent first-order releasing rate constant from powders (h^{-1}), k_2 : apparent zero-order absorption rate constant(mg/h), k_3 : apparent zero-order releasing rate constant from spheres (mg/h).

各ボランティアの血中テオフィリン濃度測定結果を、モデル I, II, III に基づき解析し、得られた AIC (Akaike's Information Criterion) を Table 2.2 に示す。モデル I, II, III の AIC の平均値は、それぞれ -5.1 ± 18.6 , -3.7 ± 11.3 , -32.8 ± 11.5 で、モデル III の AIC の平均値が最も小さく、3つのモデルの中で最も良く適合していた。すなわち、すでに報告されている単純なモデルより、テオフィリンの製剤からの溶出を考慮に入れて新たに想定したモデルの方が優れていることを示す。そこで、各ボランティアの血中テオフィリン濃度の実測値とモデル III に基づき得られた解析値を Fig. 2.4 に図示する。

血中濃度の実測値と解析値はよく適合した。さらに、モデル III に基づき解析し、得られた各薬動学的パラメータ値を Table 2.3 に示す。その結果、みかけの分布容積 (Vd/F) は、 $0.66 \pm 0.07 \ell / kg$ と変動係数も小さく、個体差は小さいとみなさ

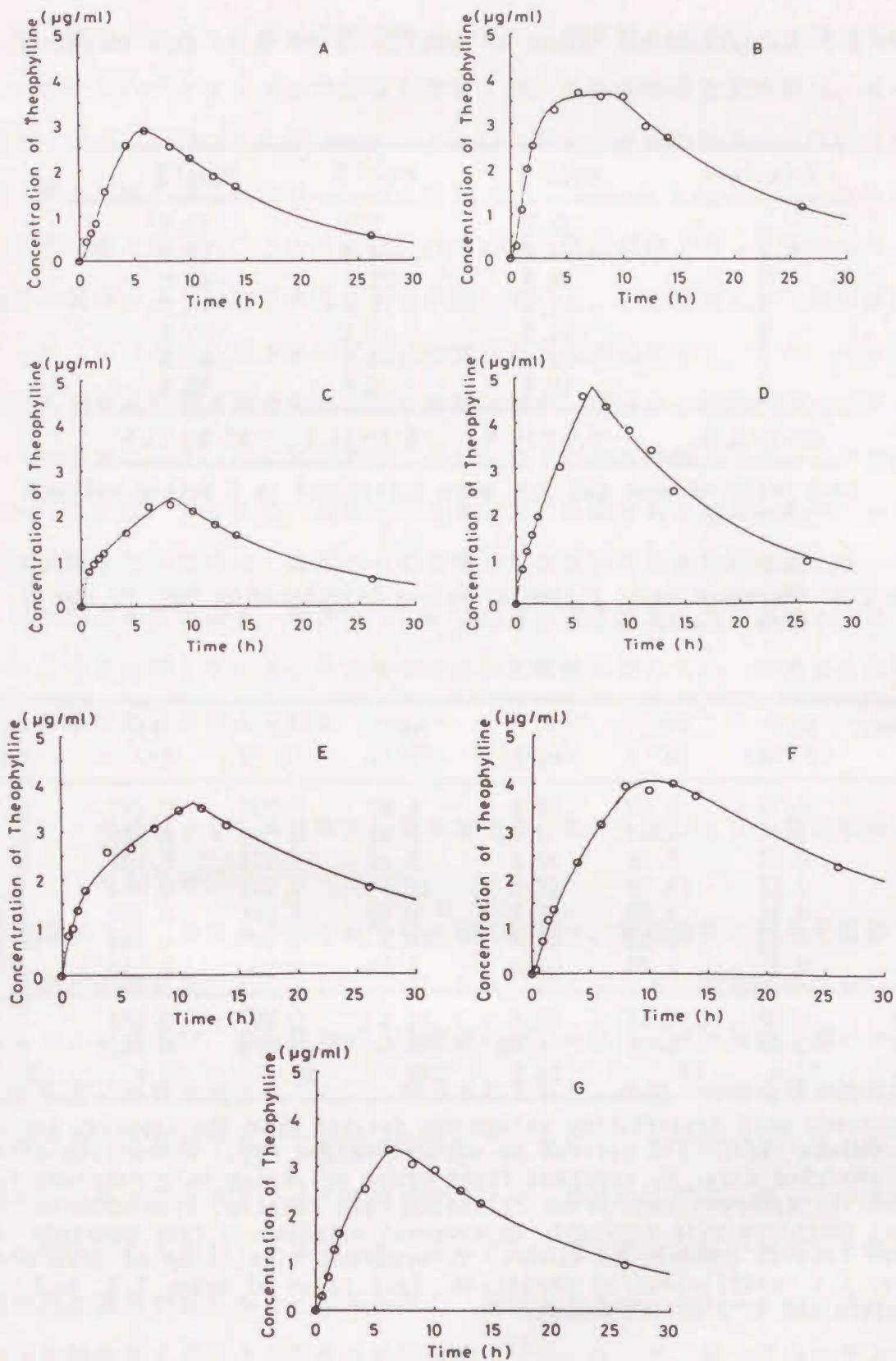


Fig. 2.4 Change in Plasma Theophylline Concentration with time after Single Oral Dosing of Two Theo-dur Tablets under Fasting Condition, with Volunteers A - G.

Panels A - G represent the results with volunteers A - G, respectively. Data points were shown as open circle and solid lines represent the results of simulation according to Eqs. 20 and 21.

Table 2.2 Calculated AIC Values of Model I, II and III in Each Volunteer.

Volunteer	Model I	Model II	Model III
A	-27.7	3.0	-43.3
B	17.8	-8.9	-26.5
C	-5.3	-21.1	-48.2
D	-11.3	15.8	-15.3
E	-11.3	-3.5	-25.1
F	22.1	-4.3	-31.9
G	-19.8	-6.8	-38.9
mean±S.D.	-5.1±18.6	-3.7±11.3	-32.8±11.5

Each value of mean and S.D. were determined in 7 determinations.

Table 2.3 Pharmacokinetic Parameter Values Calculated by Eqs. 20 and 21 with Volunteers A - G.

Volunteer	Vu/F (l/kg)	kc (h ⁻¹)	k _s (mg/h)	ka (h ⁻¹)	ke (h ⁻¹)	A ₁ (-)	t _s (h)
A	0.73	0.33	19.9	1.50	0.092	0.498	5.06
B	0.67	1.06	9.42	1.34	0.071	0.585	8.80
C	0.65	5.48	19.8	5.40	0.078	0.191	8.15
D	0.63	13.73	27.6	14.1	0.081	0.054	3.33
E	0.54	4.00	15.8	0.40	0.041	0.400	7.60
F	0.62	0.93	12.7	70.2	0.045	0.288	11.2
G	0.76	1.74	24.8	1.18	0.064	0.279	5.82
mean	0.66	3.89	18.6	13.4	0.067	0.328	7.14
S.D.	0.07	4.70	6.45	25.5	0.019	0.182	2.62
C.V.	10.6	121	34.7	190	28.1	55.4	36.7

Vu/F:apparent unit distribution volume was derived from the apparent distribution volume (Vd/F, (l)) divided by subject weight (kg), F: fraction of the orally absorbed dose, kc:apparent first-order releasing rate constant from powderes, k_s:apparent zero-order releasing rate constant from spheres, ka: apparent absorption rate constant, ke:apparent elimination rate constant, A₁: apparent rate of powderes to tablet, t_s:apparent final time of zero-order release, C.V.:coefficient of variation. Each value of mean, S.D. and C.V. were determined in 7 determinations.

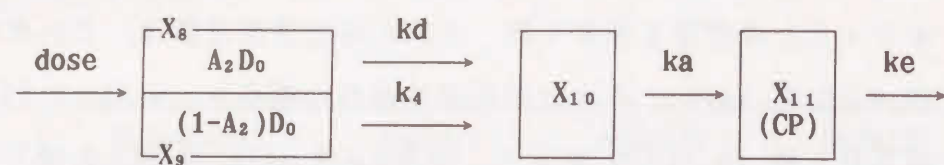
れたが、他のパラメータ値は変動係数も大きく、個体差は大きいと判断された。テオドールからのテオフィリンの溶出を表す1次、0次の溶出速度定数は、それぞれ $3.89 \pm 4.70 \text{ h}^{-1}$, $18.6 \pm 6.45 \text{ mg/h}$, みかけの即溶性部分の割合も、 0.33 ± 0.18 となり、溶出試験で得られた値 ($0.24 \pm 0.06 \text{ h}^{-1}$, $3.9 \pm 0.3 \text{ mg/h}$, 0.27 ± 0.05) よりも大きな値となった。このことは、in vitroの溶出試験で行った条件より、in vivoでの条件がより過酷であることを示唆している。この結果より、溶出試験でテオフィリンが100%溶出するのに約15時間を要するのに比して、ボランティア試験における最高血中濃度到達時間が約6時間と短い理由は、消化管内でのテオドールからのテオフィリンの溶出時間が、溶出試験での溶出時間より短いことに起因すると考えられた。すなわち、従来の日本薬局方に記載された溶出試験法で徐放製剤の溶出試験を行うならば、錠剤からの薬物の溶出特性を知るのには適しているが、得られた溶出速度定数を、直接in vivoでの溶出速度定数に当てはめることは困難であることを示唆している。徐放製剤の溶出試験法に関しては、今後さらに検討を要する課題であると考えられる。

2. 3. テオフィリン徐放製剤の食後服用後の血中テオフィリン濃度推移のモデル解析

徐放製剤では、最高血中濃度値やその到達時間が、製剤特性に大きく依存しており、食事の影響を受けるとされている。また、テオドールの溶出試験において、テオフィリンの溶出が、溶出液のpH、界面活性剤の有無、溶出試験器で用いたパドルの回転数等に影響を受けること¹²⁾が示されており、崩壊・溶出過程が消化管運動の影響を受ける製剤であることが示唆される。さらに、他のテオフィリン徐放製剤を服用した場合で、食事により血中テオフィリン濃度が急激に上昇し、中毒症状を呈した報告^{4, 5)}もあり、テオドールにおいても、吸収速度定数や最高血中濃度への到達時間の遅れが生じることが報告され、食事がテオドールからのテオフィリンの溶出に影響を与えることが示唆されている¹³⁻²¹⁾。そこで、同一ボランティアを用いて、食事の影響を検討した。

空腹時服用試験を行った4名のボランティア(A, C, F, G)を用い、同じ食事を摂取後、同量のテオドールを服用した後に血中テオフィリン濃度測定を行った。

Model IV



$$\frac{dX_8(t)}{dt} = -kdX_8(t) \quad \text{Eq. 22}$$

$$\frac{dX_9(t)}{dt} = -k_4 \quad (0 \leq t < t_5) \quad (t_5 = \frac{D_0(1-A_2)}{k_4}) \quad \text{Eq. 23}$$

$$\frac{dX_9(t)}{dt} = 0 \quad (t_5 \leq t) \quad \text{Eq. 24}$$

$$\frac{dX_{10}(t)}{dt} = kdX_8(t) + k_4 \quad (0 \leq t < t_4) \quad \text{Eq. 25}$$

$$\frac{dX_{10}(t)}{dt} = kdX_8(t) + k_4 - kaX_{10}(t) \quad (t_4 \leq t < t_5) \quad \text{Eq. 26}$$

$$\frac{dX_{10}(t)}{dt} = kdX_8(t) - kaX_{10}(t) \quad (t_5 \leq t) \quad \text{Eq. 27}$$

$$\frac{dX_{11}(t)}{dt} = -keX_{11}(t) \quad (0 \leq t < t_4) \quad \text{Eq. 28}$$

$$\frac{dX_{11}(t)}{dt} = kaX_{10}(t) - keX_{11}(t) \quad (t_4 \leq t < t_5) \quad \text{Eq. 29}$$

$$\frac{dX_{11}(t)}{dt} = kaX_{10}(t) - keX_{11}(t) \quad (t_5 \leq t) \quad \text{Eq. 30}$$

$$X_8 = A_2D_0e^{-k_d t} \quad \text{Eq. 31}$$

$$X_9 = (1-A_2)D_0 - k_4 t \quad (0 \leq t < t_5) \quad \text{Eq. 32}$$

$$X_9 = 0 \quad (t_5 \leq t) \quad \text{Eq. 33}$$

$$X_{10} = k_4 t + A_2D_0(1 - e^{-k_d t}) \quad (0 \leq t < t_4) \quad \text{Eq. 34}$$

$$X_{10} = \frac{k_4}{ka} (1 - e^{-ka(t-t_4)}) + k_4 t_4 e^{-ka(t-t_4)} \quad (t_4 \leq t < t_5) \\ + A_2D_0 \left\{ \frac{kd}{ka-kd} (e^{-k_d t} - e^{-k_d t_4} e^{-ka(t-t_4)}) + (1 - e^{-k_d t_4}) e^{-ka(t-t_4)} \right\} \quad \text{Eq. 35}$$

$$X_{10} = \frac{k_4}{ka} (e^{-ka(t-t_5)} - e^{-ka(t-t_4)}) + k_4 t_4 e^{-ka(t-t_4)} \quad (t_5 \leq t) \\ + A_2D_0 \left\{ \frac{kd}{ka-kd} (e^{-k_d t} - e^{-k_d t_4} e^{-ka(t-t_4)}) + (1 - e^{-k_d t_4}) e^{-ka(t-t_4)} \right\} \quad \text{Eq. 36}$$

$$CP = 0 \quad (0 \leq t < t_4) \quad \text{Eq. 37}$$

$$CP = \frac{F \cdot ka}{Vd} \left[\frac{k_4}{ka} \left(\frac{1 - e^{-ka(t-t_4)}}{ke} - \frac{e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)}}{ke - ka} \right) \right. \\ + \frac{k_4 t_4 (e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)})}{ke - ka} \\ + \frac{A_2 D_0}{ke - ka} \left\{ e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)} - e^{-k_d t_4} (e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)}) \right\} \\ + \frac{A_2 D_0 kd}{ka - kd} \left\{ \frac{e^{-k_d t_4} (e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)})}{ke - ka} \right. \\ \left. + \frac{e^{-k_d t} - e^{-k_d t_4} e^{-ka(t-t_4)}}{ke - kd} \right\} \left. \right] \quad (t_4 \leq t < t_5) \quad \text{Eq. 38}$$

$$CP = \frac{F \cdot ka}{Vd} \left[\frac{k_4}{ka} \left(\frac{e^{-ka(t-t_5)} - e^{-ka(t-t_4)}}{ke} \right) \right. \\ + \frac{e^{-ka(t-t_5)} - e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ka(t-t_5)} + e^{-ka(t-t_4)}}{ke - ka} \\ + \frac{k_4 t_4 (e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)})}{ke - ka} \\ + \frac{A_2 D_0}{ke - ka} \left\{ e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)} - e^{-k_d t_4} (e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)}) \right\} \\ + \frac{A_2 D_0 kd}{ka - kd} \left\{ \frac{e^{-k_d t_4} (e^{-ka(t-t_4)} - e^{-ke(t-t_4)})}{ke - ka} \right. \\ \left. + \frac{e^{-k_d t} - e^{-k_d t_4} e^{-ka(t-t_4)}}{ke - kd} \right\} \left. \right] \quad (t_5 \leq t) \quad \text{Eq. 39}$$

Fig. 2.5 Pharmacokinetic Model of Theophylline after Single Oral Dosing of Theo-dur Tablet in Fast and after a Meal.

X₈: amount of theophylline in powders (mg), X₉: amount of theophylline in spheres (mg), X₁₀: amount of theophylline released in the alimentary canal (mg), X₁₁: amount of absorbed in the central compartment (mg), V_d: apparent volume of distribution (ℓ), F: fraction of the orally absorbed dose (-), D₀: dose of oral administration (mg), A₂: apparent ratio of powders to tablet (-), CP: plasma theophylline concentration after oral administration (μg/ml), t: time after administration of Theo-dur (h), t₄: lag time of absorption from alimentary canal (h), t₅: apparent final time of zero-order release (h), k_a: apparent absorption rate constant (h⁻¹), k_e: apparent elimination rate constant (h⁻¹), k_d: apparent first-order releasing rate constant from powders (h⁻¹), k₄: apparent zero-order releasing rate constant from spheres (mg/h).

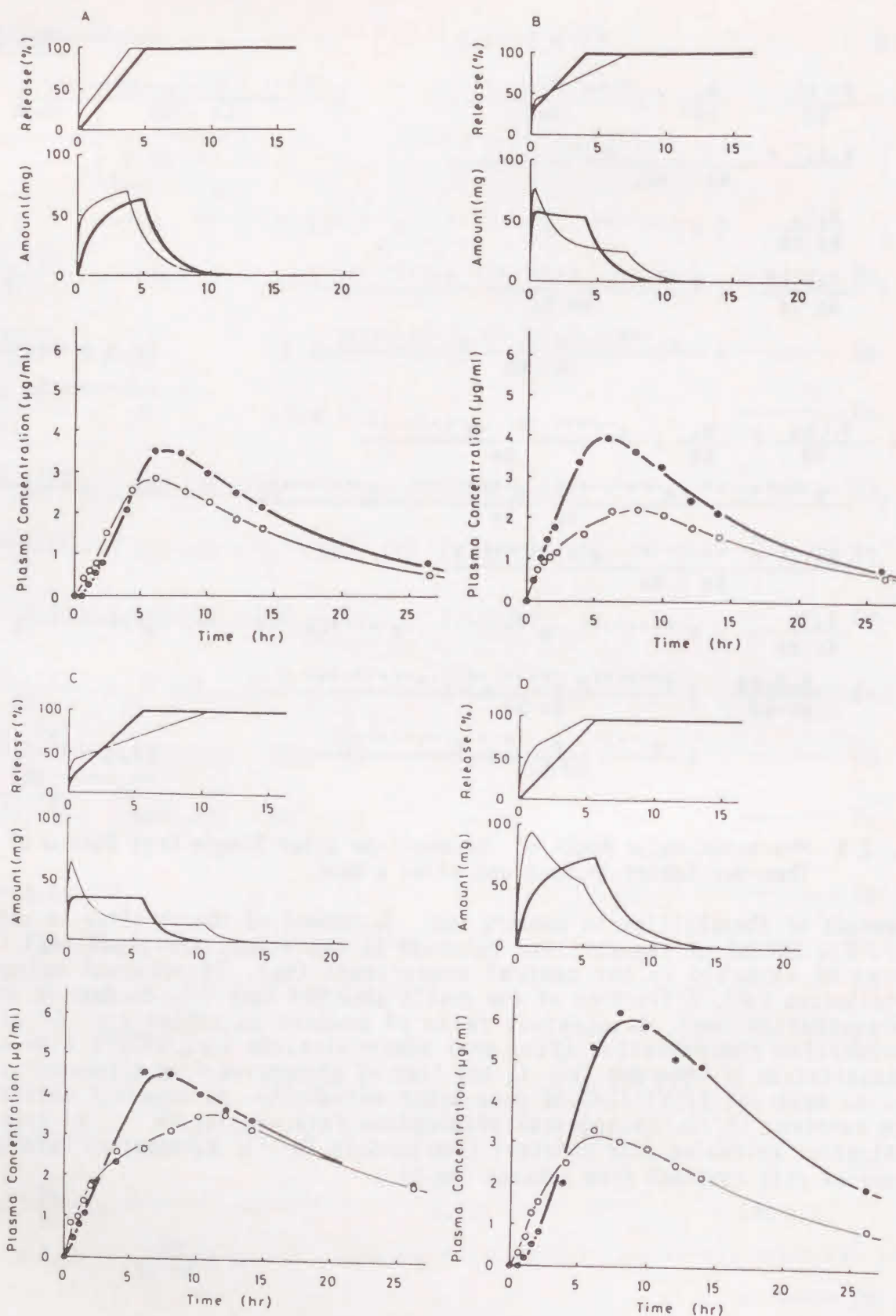


Fig. 2.6 Pharmacokinetic Simulations of Theophylline Following Single Oral Dosing of Theo-dur in Fast and after taking a Meal.

Panels A, B, C and D represent the results with volunteers A, C, F and G, respectively. Upper panel: Releasing profiles of theophylline from Theo-dur tablets in alimentary canal. Middle panel: Change of theophylline amount in alimentary canal. Lower panel: Change of plasma concentration of theophylline. —, —○—: in fast, —, —●—: after a meal.

Table 2.4 Values of Pharmacokinetic Parameters of Theophylline Following Single Oral Dosing of Theo-dur in Fast and after a Meal.

in fast

Volunteer weight (kg)	A 65	C 90	F 66	G 60	mean ± S. D.	C. V.
Vd/F (ℓ)	48.7	57.6	40.1	41.6		
Vd/F/kg (ℓ/kg)	0.749	0.640	0.608	0.693	0.673 ± 0.062	9.2
kd (h ⁻¹)	10.5	11.3	11.5	2.60	8.97 ± 4.26	47.6
k ₄ (mg/h)	43.1	16.0	12.0	17.6	22.2 ± 14.2	63.9
ka (h ⁻¹)	0.594	0.670	0.841	0.430	0.634 ± 0.171	26.9
ke (h ⁻¹)	0.0881	0.0784	0.0473	0.0737	0.0719 ± 0.0175	24.3
A ₂ (-)	0.197	0.427	0.384	0.573	0.395 ± 0.155	39.2
t ₄ (h)	0	0	0	0	0	
t ₅ (h)	3.73	7.18	10.3	4.86	6.51 ± 2.90	44.5
AUC (µg h/ml)	46.1	43.8	107.0	67.2	66.0 ± 29.3	44.3

after a meal

Volunteer	A	C	F	G	mean ± S. D.	C. V.
Vd/F (ℓ)	39.2	34.7	34.9	21.9		
Vd/F/kg (ℓ/kg)	0.603	0.386	0.529	0.365	0.471 ± 0.114	24.3
kd (h ⁻¹)	5.00	10.5	9.96	3.21	7.18 ± 3.63	50.6
k ₄ (mg/h)	40.6	35.3	30.0	34.6	35.1 ± 4.37	12.5
ka (h ⁻¹)	0.606	0.670	0.840	0.429	0.636 ± 0.170	26.7
ke (h ⁻¹)	0.0897	0.0905	0.0511	0.0741	0.0763 ± 0.0184	24.1
A ₂ (-)	0	0.277	0.159	0	0.109 ± 0.135	123.7
t ₄ (h)	0.500	0.0002	0.0001	1.14	0.410 ± 0.541	131.8
t ₅ (h)	4.92	4.10	5.62	5.79	5.11 ± 0.767	15.0
AUC (µg h/ml)	58.7	64.9	114.2	120.8	89.6 ± 32.3	36.1

Vd: apparent volume of distribution, F: fraction of the orally absorbed dose, Do: dose of oral administration, Ao: apparent ratio of powders to tablet, CP: plasma theophylline concentration after oral administration, t: time after administration of dose, t₄: lag time of absorption from alimentary canal, t₅: apparent final time of zero-order release, ka: apparent absorption rate constant, ke: apparent elimination rate constant, kd: apparent first-order releasing rate constant from powders, k₄: apparent zero-order releasing rate constant from spheres, C. V.: coefficient of variation. Each value of mean, S. D. and C. V. were determined in 4 determinations.

4名全てのボランティアにおいて、食後服用の場合の最高血中テオフィリン濃度は空腹時に比べ高かった。(Fig. 2.6参照)

血中濃度測定結果を基に解析を行った。ただし、食後服用の場合血中テオフィリン濃度の上昇にラグタイムが生じたため、モデルⅢ(テオドールからのテオフィリンの溶出は、放出試験で得られたテオフィリンの放出過程に従うと仮定したモデル)を基にラグタイムを加味したモデルを想定することにした。ただし、テオドールの溶出試験の結果より、テオフィリンの溶出にはラグタイムがないことより、消化管内における溶出のラグタイムは無視できると考えた。そこで消化管からの吸収にラグタイムがあると仮定した。本モデルをモデルⅣとし、モデル図および方程式をFig. 2.5に示す。また、各ボランティアの空腹時服用と食後服用の血中テオフィリン濃度の実測値と解析値をFig. 2.6に図示する。さらに、解析結果より得られた各薬動学的パラメータ値をTable 2.4に示す。

解析結果より、食事を取ることで、みかけの分布容積(V_d/F)が、0.673から0.471 l/kg、みかけの即溶性部分の割合(A_2)が、0.395から0.109、0次放出の終了する時間(t_0)が、6.51から5.11 hに減少する。また逆に、徐放性部分からの0次の放出速度定数(k_0)は、22.2から35.1 mg/h、AUCは、66.0から89.6 $\mu\text{g h/ml}$ にそれぞれ増加した。薬動学的パラメータ値からも、テオフィリン徐放製剤の徐放性部分からの溶出速度の増加が認められた。すなわち、食事により徐放性被膜が壊れやすくなったために、テオフィリンの溶出が早くなったと推察された。さらに、テオドールの空腹時服用で算定されたみかけの分布容積値が食後服用で低下し、従来報告されているテオフィリンの分布容積($V_d=0.45$)²²⁾に近似したことは、食事によりテオフィリンの経口による吸収率(F)が改善されたためと考えられる。また、ボランティアAとGにおいては、空腹時では全員に認められなかった消化管からのテオフィリンの吸収開始時間に、それぞれ0.50、1.14 hのラグタイムが算出された。これは、消化管からの吸収速度には変化がないことより、この吸収の開始のラグタイムは、胃内容物排泄遅延によると考えられる。以上の結果、食事によりテオフィリンの放出速度は増加するが、吸収の開始にラグタイムが現れるため、結果的に放出されたテオフィリンが消化管内に蓄積することになる。蓄積されたテオフィリンが、胃から排泄され十二指腸などでの吸収の開始とともに体内に取り込まれ

るため、空腹時と比べ急激な血中濃度の上昇をもたらす、その差の大きい患者においては、食後服用では血中濃度が高くなり、中毒症状を呈する可能性があると推察される。特に、ボランティアGは、食後服用時の場合、最高血中濃度が空腹時の2倍になり、もし投与量が多ければ中毒症状の可能性があるボランティアであることが示された。

解析値に基づき消化管内でのテオドールからのテオフィリンの放出形態(Fig. 2.6, upper panels)と放出されたテオフィリンの消化管内での動態(Fig. 2.6, middle panels)をシミュレーションした。この結果、消化管内でもテオドールからのテオフィリンの放出形態は、放出試験で得られた様式に準じるが、食事により徐放性部分からのテオフィリンの放出速度が増加することがシミュレーションされた。さらに、消化管内でのテオフィリンの動態は、最初は空腹時の方に大量のテオフィリンが存在するが、テオフィリンの消化管からの吸収により時間の経過とともに急速に低下し、その後、食後服用の方が消化管内には大量のテオフィリンが存在するようになることが示された。すなわち、空腹時の場合、徐放性部分からのテオフィリンの溶出速度が、消化管からの吸収速度より相対的に遅いため、時間の経過とともに消化管内のテオフィリンの存在量が低下し、徐放性部分からのテオフィリンの溶出が継続しているにもかかわらず、血中濃度の低下が起こると推察された。さらに、食後服用の場合は、食事により徐放性部分からのテオフィリンの放出が促進されるため、消化管内では空腹時より高いテオフィリン濃度が維持されることになり、結果的に最高血中濃度の上昇、最高血中濃度到達時間の遅延が起こることが明らかとなった。

2. 4. まとめ

最近、製剤技術が進歩し、コンプライアンス改善、血中濃度維持を目的として、多くの徐放製剤が市販されている。しかし、その反面このような製剤を服用した場合、今までの単純な体内動態モデルでは十分に説明のつかない血中濃度推移を示す例が現れ、的確な血中濃度予測が不可能となってきた。その理由として、製剤からの薬剤の溶出形態に特徴を持たせた製剤が増え、この溶出形態の差が血中濃度推移を左右する可能性がでてきたからである。そのため、特にテオフィリンのように、

有効血中濃度域が狭く、厳密な投与管理を必要とする薬物の場合、製剤の溶出形態を確実に把握し、その血中濃度推移を予測する必要がある。

本章では、現在繁用されているテオフィリン徐放製剤のテオドールを取り上げ、製剤からのテオフィリンの溶出過程が血中濃度推移に与える影響を検討した。その結果、製剤からの溶出過程を考慮に入れたモデルが血中濃度推移を的確に説明できることと、溶出試験での結果が、in vivo での溶出形態を反映していることを示した。また、テオフィリンの徐放製剤からの溶出挙動を加味したモデルに基づき血中濃度解析を行うことで、消化管内での錠剤からの薬物の放出様式、消化管内での動態がシミュレーションできた。さらに、徐放製剤を食後服用した場合に、空腹時に服用した場合より、血中薬物濃度が高まる現象は、食事により薬物の製剤からの放出速度を増加させ、かつ消化管からの薬物の吸収にラグタイムが生じたため、その間に放出された薬物が消化管内に蓄積し、その後高濃度に蓄積された薬物が急速に体内に吸収されるために生じる現象であることが明らかとなった。

以上の結果より、今後テオドールのように製剂的に工夫された徐放製剤を服用したときの体内動態および血中濃度変化を予測する場合には、その製剤特性を考慮に入れて検討する必要性が示された。また、血中濃度推移の図示だけでなく、消化管内での薬物の動態を、血中濃度推移と平行して検討することは、投与された薬物の体内動態を検討する場合だけではなく、新しい製剤を開発する場合の製剤設計に用いることができる。すなわち、徐放製剤の溶出速度が自由に制御できるならば、それに伴う血中濃度推移も予測可能となり、結果的に的確な製剤の開発に利用できると推察される。

第3章 メソトレキセートの大量療法時の体内動態

Dihydrofolate reductase (DHFR)の拮抗剤であるメソトレキセート (Chart 3.1) は、1940年代に開発された抗悪性腫瘍剤¹⁾、わが国でも古くから白血病や繊毛性疾患の治療に用いられてきた。近年、メソトレキセートの体内動態の研究やロイコボリンによる救療法の開発により、致死量を超えた大量投与が可能となり、悪性リンパ腫^{2, 3, 4)}、肺癌⁵⁾、乳癌⁶⁾、および従来メソトレキセートが全く無効であった骨肉腫⁷⁻¹¹⁾ に対しても顕著な効果を示すことが報告されるようになった。

ロイコボリン救療・メソトレキセート大量療法 (>50mg/kg: 以下HD-MTX療法と略す) には高い治療効果とともに致死的危険性が伴うので、安全な治療を行うためには、十分な尿量の確保、尿pHのチェックとともに、血中濃度の測定など厳密な臨床管理が必要である。特に血中濃度と重篤な副作用の発現には密接な関係があり、治療中の血中濃度モニタリングは必須とされ、点滴終了時より24, 48, 72時間後のメソトレキセートの未変化体の血中濃度が測定され、その値に基づき、ロイコボリンの追加投与などのすみやかな処置が必要となる。

ところで、医療現場において血中濃度測定のために採血を頻繁に行うことは、患者に大きな負担を強いることとなる。しかし、測定点が少ないと、正確な血中濃度解析や、患者自身の体内動態を知ることができない。その結果、適切な治療計画、投与量決定を行うために、患者に大きな負担を強いる結果となる。そこで、血液以

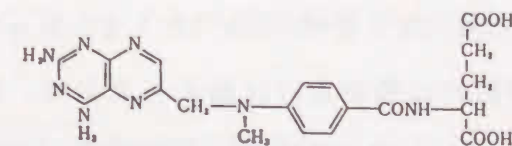


Chart 3.1 Structure of Methotrexate.

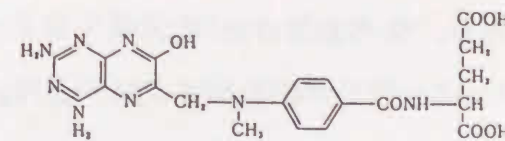


Chart 3.2 Structure of 7-Hydroxy-Methotrexate.

外の試料による，体内動態把握のための適切な対応方法が望まれていた。

また，メソトレキセートのaldehyde oxidaseにより酸化を受けた代謝産物である7-ヒドロキシメソトレキセート (Chart 3.2)は，DHFRへの拮抗効果はほとんどないが，細胞毒性はメソトレキセートの1/10であることが報告された¹²⁾。また，7-ヒドロキシメソトレキセートの生成は，メソトレキセートでの2回目の治療の方が初回より高くなるとの報告もある¹³⁾。これに対し，ロイコボリンは，メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの細胞内取り込みを阻害するので，メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの毒性に対し効果があり，正常細胞の救援に必要であるとされている^{14, 15)}。しかし，7-ヒドロキシメソトレキセートの体内動態については不明な点が多く，詳細な検討が必要である。

本章では，患者に負担をかけず，かつ定期的に測定が可能な尿に着目し，メソトレキセートの血中濃度と尿中排泄動態を詳細に比較検討することにより，メソトレキセートの尿中排泄動態から血中濃度を予測する可能性について検討した。さらに，メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度測定を行い，両者の体内動態の違いを検討した。

3. 1. メソトレキセートの血中濃度測定と血中濃度解析

各4回のHD-MTX療法を行った2名の患者(A, B) (Table 3.1 参照)の血中メソトレキセート濃度測定を行った。患者A, Bの血中濃度変化をFig. 3.1のA, Bにそれぞれ示す。メソトレキセートの血中濃度範囲は，患者Aでは 2.0×10^{-4} M~ 3.6×10^{-8} M，患者Bでは 6.5×10^{-4} M~ 2.5×10^{-8} Mであった。メソトレキセートの血中濃度変化は，指数関数的に増加または減少しており，濃度の片対数値は時間に対して直線的に減少した。そこで，測定値を対数変換し薬動学的パラメータ値を推定した。

Huffmanらは，1 mg/kgのメソトレキセートを急速に静注したときの血中からの消失は α , β , γ の3相性であり，体内動態が3-コンパートメントモデルで近似できることを報告した¹⁶⁾。また，Stollerらは，50~200 mg/kgのメソトレキセートを6時間の点滴静注したときの血中からの消失は， α , β の2相性であり，2-コンパートメントモデルで近似できると報告した¹⁷⁾。しかし，両者とも2-コンパー

Table 3.1 Sampling Times for determination of Serum Concentration and Sampling Terms of Urinary Excretion with Patients A and B

a : Sampling Times for determination of Serum Concentration

No	dose (g)	Time (h)																	n	
		1	3	6	9	12	18	22	24	30	42	48	72	84	96	120	150	168		192
A	1 15.0	●	●	●	●	●			●	●	●	●	●			●				10
	2 15.0	●	●	●	●	●			●	●	●	●	●		●	●				11
	3 15.0	●	●	●	●	●			●	●	●	●	●		●					10
	4 15.0	●	●	●	●	●			●		●	●	●		●	●				10
B	1 9.0	●	●	●	●	●			●	●		●	●		●	●		●		12
	2 4.0	●	●	●	●	●			●	●		●	●	●						9
	3 4.5	●	●	●	●	●			●		●	●	●		●	●			●	8
	4 4.5	●	●	●	●	●	●		●		●	●	●		●				●	8

A : patient A, B : patient B, n : sampling times

b : Sampling Terms of Urinary Excretion

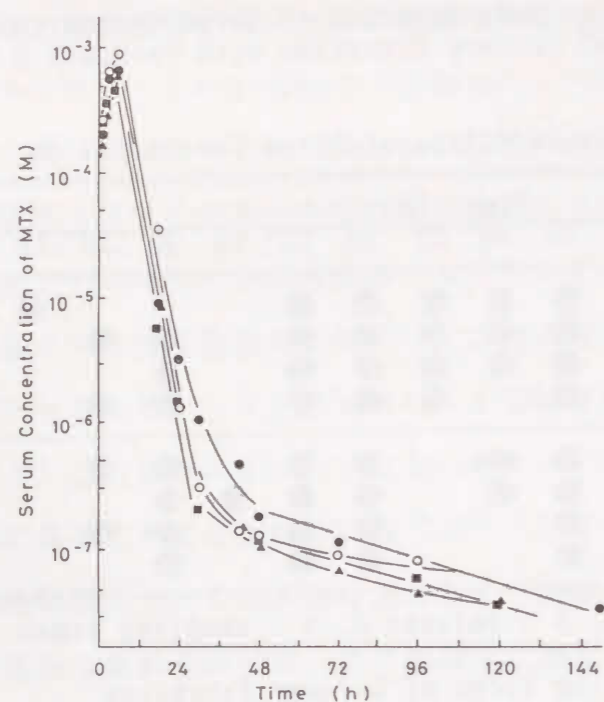
	No	Sampling Term (h)	n
A	1	—	0
	2	0 ~ 84	14
	3	—	0
	4	0 ~ 98	30
B	1	0 ~ 150	22
	2	0 ~ 78	13
	3	0 ~ 96	15
	4	0 ~ 78	12

A : patient A, B : patient B, n : sampling times.

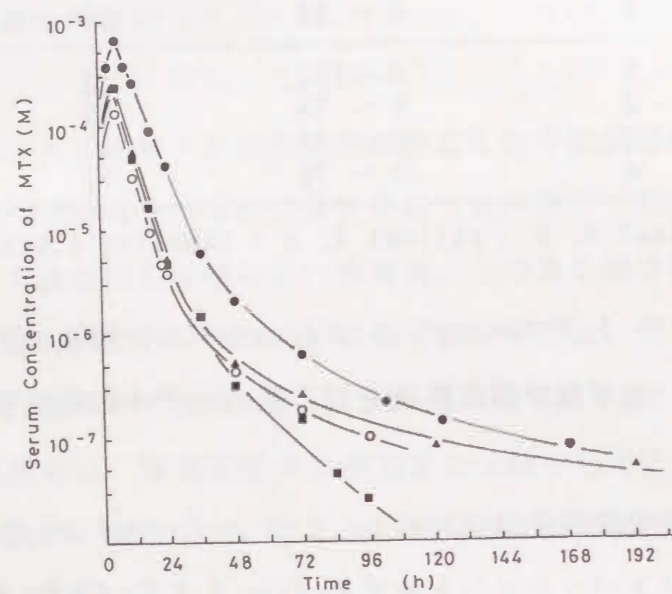
トメントモデル，3-コンパートメントモデルいずれのモデルが最適であるかは，検討されていない。そこで，まず血中濃度解析を行う際のモデルの最適性について検討した。

得られた各治療時の血中濃度測定結果に対し，2-コンパートメントモデル (Fig. 3.2, Eq. 1とEq. 2) 及び3-コンパートメントモデル (Fig. 3.2, Eq. 5とEq. 6) を用いて解析を行った。得られた各パラメータ値をTable 3.2に示す。

メソトレキセートの血中濃度推移は，2-コンパートメントモデル，3-コンパートメントモデルいずれのモデルでも解析可能であった。2-コンパートメントモデルで解析を行った結果，みかけの分布容積は，患者Aでは 25.6 ± 3.4 ℓ (0.569 ± 0.076 ℓ /kg : mean \pm S. D., n=4)，患者Bでは 29.1 ± 11.4 ℓ (0.520 ± 0.204 ℓ /kg : mean



A

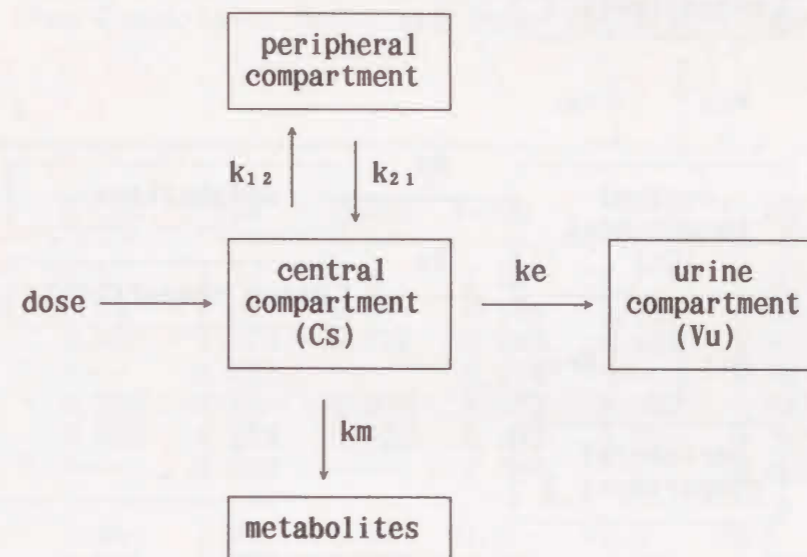


B

Fig. 3.1 Time Course of Serum Concentration of Methotrexate after 6-Hour-Period of Infusion.

A : patient A
 ●:1st treatment, ■:2nd treatment, ▲:3rd treatment, ○:4th treatment.
 B : patient B
 ●:1st treatment, ■:2nd treatment, ▲:3rd treatment, ○:4th treatment.

Fig. 3.2 Diagram of Pharmacokinetic Models of Methotrexate.



$$0 \leq t < t_0$$

$$\log(C_s) = \log \left[\frac{\text{dose}}{V_c} \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - 1)}{\alpha(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(\exp(-\beta \cdot t) - 1)}{\beta(\beta - \alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 1}$$

$$t_0 \leq t$$

$$\log(C_s) = \log \left[\frac{\text{dose}}{V_c} \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\alpha(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(\exp(-\beta \cdot t) - \exp(-\beta(t-t_0)))}{\beta(\beta - \alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 2}$$

$$0 \leq t < t_0$$

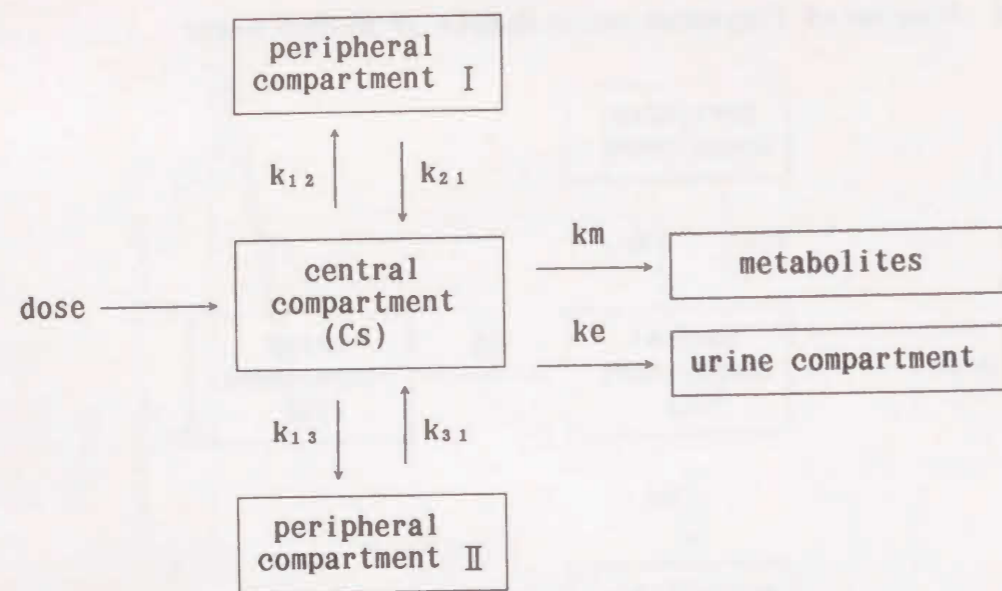
$$\log(V_u) = \log \left[\text{dose} \cdot k_e \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - 1)}{\alpha(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(\exp(-\beta \cdot t) - 1)}{\beta(\beta - \alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 3}$$

$$t_0 \leq t$$

$$\log(V_u) = \log \left[\text{dose} \cdot k_e \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\alpha(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(\exp(-\beta \cdot t) - \exp(-\beta(t-t_0)))}{\beta(\beta - \alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 4}$$

2-Compartment Model.

C_s : serum concentration at time t , V_u : elimination volume in urine, k_{12} , k_{21} : first-order transfer rate constants, k_e : first-order elimination rate constant, k_m : metabolism rate constant, V_c : volume of central compartment, t_0 : end time of continuous infusion, $\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_e + k_m$, $\alpha\beta = k_{21}(k_e + k_m)$.



$0 \leq t < t_0$

$$\log(C_s) = \log \left[\frac{\text{dose}}{V_c} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(k_{31}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t)-1)}{\alpha(\alpha-\beta)(\gamma-\alpha)} + \frac{(k_{21}-\beta)(k_{31}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t)-1)}{\beta(\alpha-\beta)(\beta-\gamma)} + \frac{(k_{21}-\gamma)(k_{31}-\gamma)(\exp(-\gamma \cdot t)-1)}{\gamma(\beta-\gamma)(\gamma-\alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 5}$$

$t_0 \leq t$

$$\log(C_s) = \log \left[\frac{\text{dose}}{V_c} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(k_{31}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t)-\exp(-\alpha(t-t_0)))}{\alpha(\alpha-\beta)(\gamma-\alpha)} + \frac{(k_{21}-\beta)(k_{31}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t)-\exp(-\beta(t-t_0)))}{\beta(\alpha-\beta)(\beta-\gamma)} + \frac{(k_{21}-\gamma)(k_{31}-\gamma)(\exp(-\gamma \cdot t)-\exp(-\gamma(t-t_0)))}{\gamma(\beta-\gamma)(\gamma-\alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 6}$$

3-Compartment Model.

Cs:serum concentration at time t, $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$:first-order transfer rate constants, ke:first-order elimination rate constant, km:metabolism rate constant, V_c :volume of central compartment, t_0 :end time of continuous infusion, $\alpha + \beta + \gamma = k_{12} + k_{21} + k_{13} + k_{31} + ke + km$, $\alpha\beta + \beta\gamma + \gamma\alpha = k_{12}k_{31} + k_{21}k_{31} + k_{21}ke + k_{31}ke + k_{21}k_{13} + k_{21}km + k_{31}km$, $\alpha\beta\gamma = k_{21}k_{31}(ke+km)$.

±S.D., n=4) となった。また, α 相の半減期は患者A, Bそれぞれ 2.10 ± 0.19 h, 3.51 ± 0.70 h (mean±S.D., n=4), β 相の半減期は患者A, Bそれぞれ 34.4 ± 3.0 h, 29.1 ± 15.3 h (mean±S.D., n=4) となった。 α 相の半減期はStoller らの報告

Table 3.2 Values of Pharmacokinetic Parameters of MTX Determined from Serum Concentrations after 6-Hour-Period of Infusion with Two Compartment Model and Three Compartment Model

Patient A		1		2		3		4	
No. model	2-COM	3-COM	2-COM	3-COM	2-COM	3-COM	2-COM	3-COM	
Vc (l)	24.2	4.74	26.8	2.51	21.7	4.07	29.7	14.4	
(l/kg)	0.54	0.11	0.60	0.056	0.48	0.090	0.66	0.32	
k_{21} (h^{-1})	0.022	1.774	0.020	2.043	0.021	1.956	0.019	2.091	
k_{31} (h^{-1})	—	0.019	—	0.019	—	0.020	—	0.018	
α (h^{-1})	0.296	3.94	0.368	8.272	0.333	4.988	0.333	1.935	
β (h^{-1})	0.022	0.259	0.020	0.436	0.021	0.272	0.018	0.340	
γ (h^{-1})	—	0.019	—	0.019	—	0.020	—	0.018	
AIC	2.40	7.86	-1.96	31.7	16.6	25.1	-7.58	-1.65	
r	0.998	0.998	0.999	0.980	0.994	0.990	0.999	0.999	

Patient B

Patient B		1		2		3		4	
No. model	2-COM	3-COM	2-COM	3-COM	2-COM	3-COM	2-COM	3-COM	
Vc (l)	21.2	2.89	22.5	1.85	26.9	2.55	45.9	4.33	
(l/kg)	0.33	0.044	0.35	0.028	0.41	0.039	0.71	0.067	
k_{21} (h^{-1})	0.019	3.734	0.064	3.133	0.015	2.165	0.032	3.130	
k_{31} (h^{-1})	—	0.019	—	0.060	—	0.015	—	0.031	
α (h^{-1})	0.153	5.591	0.233	7.102	0.209	6.053	0.215	6.385	
β (h^{-1})	0.019	0.148	0.061	0.211	0.015	0.171	0.031	0.200	
γ (h^{-1})	—	0.019	—	0.060	—	0.014	—	0.030	
AIC	-8.67	-3.81	-0.65	2.68	2.20	5.59	-15.08	-14.7	
r	0.999	0.999	0.998	0.998	0.997	0.997	0.999	0.999	

AIC : Akaike's Information Criterion, r : correlation coefficient
2-COM : 2-compartment model, 3-COM : 3-compartment model.

¹³⁾ とほぼ一致したが, β 相の半減期はやや長くなった。これは, 投与量の差及び患者の個体差と考えられた。

3-コンパートメントモデルで解析を行った結果, みかけの分布容積は, 患者Aでは 6.43 ± 0.54 l (0.143 ± 0.120 l/kg : mean±S.D., n=4), 患者Bでは 2.91 ± 1.04 l (0.045 ± 0.016 l/kg : mean±S.D., n=4) となり, 血液量に近い値を示した。また, α 相の半減期は患者A, Bそれぞれ 0.190 ± 0.119 h, 0.111 ± 0.011 h (mean±S.D., n=4), β 相の半減期は患者A, Bそれぞれ 2.25 ± 0.50 h, 3.87 ± 0.63 h

(mean±S.D., n=4), γ 相の半減期は患者A, Bそれぞれ 36.6 ± 1.6 h, 30.2 ± 16.4 h (mean±S.D., n=4) となった.

各パラメータ値を比較すると, 3-コンパートメントモデルにおける β 相と γ 相は, 2-コンパートメントモデルにおける α 相と β 相とそれぞれほぼ一致しており, 2-コンパートメントモデルは, 3-コンパートメントモデルの α 相が, メソトレキセートの点滴静注時に包含され, 省略されたモデルとみなすことができ, 基本的に同一モデルであると考えられた. また, 赤池の情報量規準 (Akaike's Information Criterion: AIC)¹⁸⁾では, 解析を行った8例全てにおいて2-コンパートメントモデルの方が3-コンパートメントモデルより良好な値を示し, AICの平均値は2-コンパートメントモデルでは -1.59 ± 9.48 (mean±S.D., n=8), 3-コンパートメントモデルでは 7.45 ± 16.9 (mean±S.D., n=8) となり, 2-コンパートメントモデルの方がより適していることが示された. 医療現場では, 患者の苦痛を考慮すると10点以上の採血点は望むことができない. そのため, 今回行った血中濃度採血点 (9.75 ± 1.49 , mean±S.D., n=8) よりも少ない測定点で解析する機会が多いことを加味すると, HD-MTX療法の血中濃度解析に用いるモデルは, 2-コンパートメントモデルを用いることが実用的にはより妥当であると結論づけられた.

3. 2. メソトレキセートの尿中濃度測定と尿中排泄速度解析

医療現場では, 血中濃度測定のために頻りに採血を行うことは, 不可能である. そのため, 2-コンパートメントモデルの α 相の測定点が β 相の測定点に比較して少なかったり, 測定点が β 相のみに集中することが多く, 測定点数が十分あっても, 解析が行えない場合がしばしばある. そこで, HD-MTX療法時の患者の体内動態を解析する際, 患者からの採血回数を最小限にし, かつ β 相のみの採血点でも正確な解析を行ううことの可能性について検討した.

まず, 患者の苦痛なしに, 定期的に測定点の確保できる尿に着目して, メソトレキセートの排泄動態について検討した. 2名の患者の蓄積尿より, 尿中メソトレキセート濃度測定を行い, 単位時間あたりに尿中に排泄されたメソトレキセート量 (以下, 尿中排泄速度と略す) を算出した. 患者Bの1回目の治療時の尿中排泄速度変化をFig. 3.3に示す.

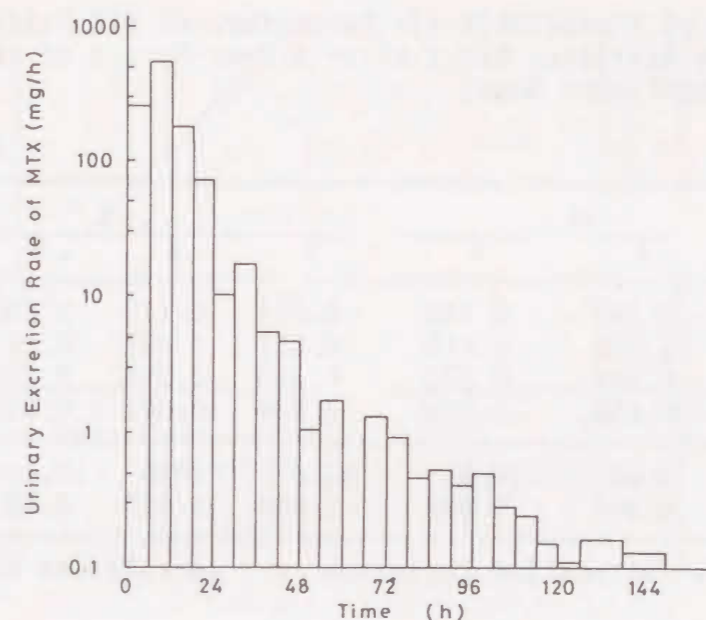


Fig. 3.3 Change in Urinary Excretion Rate of Methotrexate after 6-Hour-Perid of Infusion at the First Treatment of Patient B.

メソトレキセートの尿中排泄速度変化は, 血中濃度変化と同様に2相性を示した. メソトレキセートの尿中排泄速度の範囲は, 患者Aでは $1200 \sim 0.1 \mu\text{g/h}$ ($2.6 \times 10^{-3} \text{ M/h} \sim 2.2 \times 10^{-7} \text{ M/h}$), 患者Bでは $294 \sim 0.1 \mu\text{g/h}$ ($6.5 \times 10^{-4} \text{ M/h} \sim 2.2 \times 10^{-7} \text{ M/h}$)であった. そこで, 各蓄尿から得られた尿中排泄速度値をその蓄尿期間の中間点の時間の値と仮定し, 血中濃度解析と同様に, 測定値を対数変換し, 体内動態モデルを, 2-コンパートメントモデル (Fig. 3.2, Eq. 3とEq. 4)に基づき解析した. 得られた各薬動学的パラメータ値をTable 3.3に示す.

メソトレキセート尿中排泄速度の実測値と解析値は良く適合した. α 相の半減期は患者A, Bそれぞれ 2.28 h (mean, n=2), 3.32 ± 0.76 h (mean±S.D., n=4)で, β 相の半減期はそれぞれ 25.8 h (mean, n=2), 15.1 ± 6.1 h (mean±S.D., n=4)であった. また, 各回の測定値と計算値は, 高い相関性 ($r=0.993 \pm 0.004$, mean±S.D., n=6)を示した. このことより尿中排泄速度変化も2-コンパートメントモデルに従うと考えられた. また, 尿中排泄速度解析より得られた薬動学的パラメータ値は, 血中濃度解析より得られた値と近い値を示した. そこで, メソトレキセート

Table 3.3 Values of Pharmacokinetic Parameters of MTX Determined from Urinary Excretion Rates after 6-Hour-Period of Infusion with Two Compartment Model

patient No.	A		B			
	2	4	1	2	3	4
ke (h ⁻¹)	0.263	0.186	0.104	0.113	0.201	0.105
k ₂₁ (h ⁻¹)	0.053	0.018	0.031	0.077	0.044	0.068
α (h ⁻¹)	0.348	0.270	0.158	0.218	0.266	0.225
β (h ⁻¹)	0.053	0.018	0.030	0.071	0.042	0.063
AIC	4.83	76.8	31.1	-1.85	15.1	2.43
r	0.998	0.986	0.990	0.997	0.991	0.995

AIC : Akaike's Information Criterion, r : correlation coefficient

の血中濃度変化と尿中排泄変化の関係について検討した。

3. 3. 血中濃度と尿中排泄速度の相関

メソトレキセートを投与し、一定時間後の血中濃度値とその時間に対応する尿中排泄速度値を比較した。結果をFig. 3.4 に示す。それぞれの測定値の幅が1000倍以上あるため、解析の場合と同様に対数変換して比較した。

患者Aでは、血中濃度 (X) と尿中排泄速度 (Y) の間には $Y = 1.02X + 2.00$ (n=16)となる正の相関が認められ、相関係数は $r = 0.990$ であった。患者Bでも $Y = 0.945 X + 1.26$ (n=29) となる正の相関が認められ、相関係数は $r = 0.973$ であった。また、両者を含めた場合でも $Y = 0.958 X + 1.51$ (n=45) となる正の相関が認められ、相関係数は $r = 0.974$ であった。メソトレキセートの尿中濃度を経時的に測定して尿中濃度の変化を検討した報告は極めて少ない^{19, 20)}が、我々の結果は、鷹見ら¹⁹⁾の報告と同様に血中濃度と尿中排泄速度の間に高い相関性を見出した。また、患者Bにおいては投与量に関係なく両者の間に高い相関性が見い出された。メソトレキセートは、弱酸性溶液ではその溶解度が著しく低下し、その尿排泄量は、尿量や尿pH等に影響され、血中濃度との相関性が低いと考えられている。しかし、HD-MTX療法時では、尿量の確保および尿pHのアルカリ化など厳密な臨床管理が行われるため高い相関性が得られた。

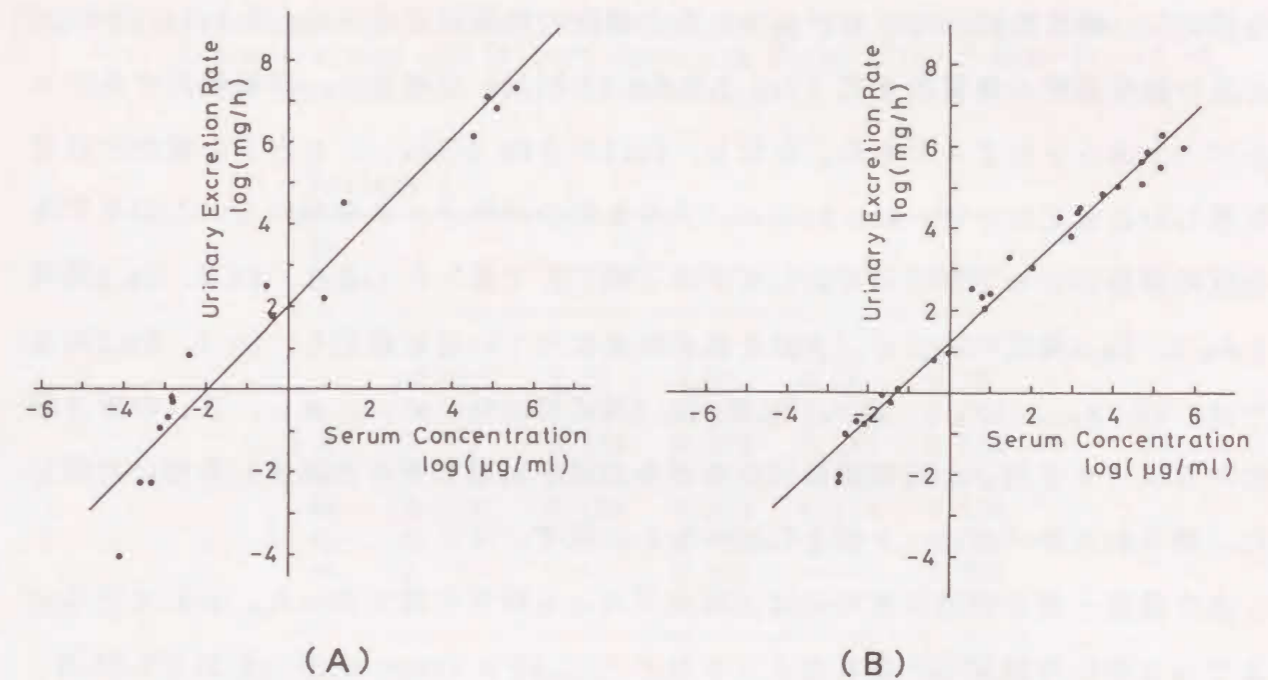


Fig. 3.4 Correlation between the Urinary Excretion Rate and Serum Concentration of Methotrexate.

A : patient A, B : patient B.

3. 4. 血中濃度と尿中排泄速度の同時解析の有用性

過去にHD-MTX (メソトレキセートの投与量 : 1回 100~300 mg/kg) およびメソトレキセート中量 (メソトレキセートの投与量 : 1回 30~100 mg/kg) 療法時の血中濃度測定を30例行ってきた。その各治療期間の採血検体数は、平均 6.5 ± 2.8 (mean \pm S.D., n=30) 検体であった。しかし、その測定点は2-コンパートメントモデルのβ相部分に偏る傾向にあった。2-コンパートメントモデルに基づきメソトレキセートの体内動態を検討する場合、薬動学的パラメータは4個となるが、このような測定点数では信頼できる薬動学的パラメータ値を得ることができない。また、血中濃度測定を行った30例の内、23例は同時に尿中メソトレキセート濃度測定も行った。その各治療期間の採尿検体数は、平均 13.6 ± 7.2 (mean \pm S.D., n=23) 検体と採血検体数のほぼ2倍であった。尿中排泄速度解析の項で示したように、尿中排泄速度解析で得られた薬動学的パラメータ値は血中濃度解析で得られた値とほぼ同じであり、血中濃度と尿中排泄速度の間には、高い相関性が見られた。

そこで、HD-MTX療法において、血中濃度と尿中濃度測定結果を用いた連立モデル

を想定し、解析を行った。モデルは、血中濃度の物質収支式 (Fig. 3.2:Eq.1とEq.2) と尿中排泄速度の物質収支式 (Fig. 3.2:Eq.3とEq.4) を連立し、同時解析する2-コンパートメントモデルである。ただし、Eq.1からEq.4の k_{21} 、 α と β の値がそれぞれ等しいと仮定し、 V_d 、 k_e 、 k_{21} 、 α 、 β の5個のパラメータを用いる、このモデルを同時解析(5)モデル(以下S(5)モデルと略す)で表した。また、Eq.1、Eq.2両式とEq.3、Eq.4両式の k_{21} 、 α 、 β はそれぞれ異なっていると仮定し、Eq.1、Eq.2両式では V_d 、 k_{21s} 、 α_s 、 β_s 、Eq.3、Eq.4両式では k_e 、 k_{21u} 、 α_u 、 β_u の計8個のパラメータを用いた同時解析(8)モデル(以下S(8)モデルと略す)を用い比較した。得られた各パラメータ値をTable 3.4に示す。

血中濃度・尿中排泄速度変化は、両モデルとも解析可能であった。S(5)モデルにおける α 相の半減期は、患者A、Bそれぞれ2.33 h (mean, n=2), 3.45 ± 0.66 h (mean \pm S.D., n=4), β 相の半減期は、それぞれ32.1 h (mean, n=2), 18.4 ± 6.5 h (mean \pm S.D., n=4)となった。また、S(8)モデルの α 相の半減期は、患者Aでは(血液)2.01 h, (尿)2.39 h (mean, n=2), 患者Bでは(血液)3.52 \pm 0.71 h, (尿)3.36 \pm 0.76 h (mean \pm S.D., n=4), β 相の半減期は、患者Aでは(血液)37.5 h, (尿)25.8 h (mean, n=2), 患者Bでは(血液)29.1 \pm 15.3 h, 15.2 \pm 5.9 h (mean \pm S.D., n=4)となった。

両モデルの薬動学的パラメータ値はほぼ同等な値を示した。また、AICと相関係数も両モデルともほぼ同等な値を示し、血中濃度・尿中排泄速度同時解析を行うに当たり、両モデルに差は認められなかった。しかし、S(5)モデルでは、血中濃度測定値が少ない場合でも、尿中排泄速度値より各パラメータ値を推定できることより、S(8)モデルより有用であると考えられた。

また、同時解析における各測定点の実測値と計算値との相関性も高く、S(5)モデルにおける相関係数は、患者Aでは0.994 (血液: mean, n=2), 0.991 (尿: mean, n=2), 患者Bでは 0.998 ± 0.002 (血液: mean \pm S.D., n=4), 0.991 ± 0.003

(尿: mean \pm S.D., n=4)と高い値を示し、同時解析の有用性が示唆された。

しかし血中濃度と尿中排泄速度それぞれの単独解析の場合と比較すると、単独解析の方が同時解析より各相関係数、AIC値において良い値を示した。その理由は、各測定点数が単独解析に十分であったことと、血中濃度解析で得られた β (h^{-1})の

Table 3.4 Values of Pharmacokinetic Parameters of MTX Determined from Serum Concentrations and Urinary Excretion Rates after 6-Hour-Period of Infusion with S(5) and S(8) Models

Patient A				
No. model	2		4	
	S(5)	S(8)	S(5)	S(8)
V_c (ℓ)	31.3	28.1	34.1	32.6
(ℓ/kg)	0.70	0.62	0.76	0.72
k_{21s} (h^{-1})	0.020	0.020	0.025	0.019
α_s (h^{-1})	0.338	0.363	0.267	0.329
β_s (h^{-1})	0.019	0.019	0.025	0.018
k_e (h^{-1})	0.198	0.259	0.174	0.160
k_{21u} (h^{-1})	—	0.053	—	0.018
α_u (h^{-1})	—	0.347	—	0.250
β_u (h^{-1})	—	0.053	—	0.018
AIC	44.5	20.4	102.8	101.8
r (serum)	0.998	0.999	0.991	0.999
r (urine)	0.991	0.997	0.990	0.987

Patient B

No. model	1		2		3		4	
	S(5)	S(8)	S(5)	S(8)	S(5)	S(8)	S(5)	S(8)
V_c (ℓ)	22.1	21.6	26.1	22.5	21.4	27.0	45.5	45.9
(ℓ/kg)	0.34	0.33	0.40	0.35	0.33	0.42	0.70	0.71
k_{21s} (h^{-1})	0.027	0.019	0.067	0.064	0.038	0.015	0.042	0.032
α_s (h^{-1})	0.157	0.152	0.216	0.233	0.240	0.208	0.210	0.215
β_s (h^{-1})	0.026	0.019	0.063	0.061	0.037	0.015	0.040	0.031
k_e (h^{-1})	0.112	0.104	0.116	0.114	0.159	0.201	0.096	0.105
k_{21u} (h^{-1})	—	0.031	—	0.071	—	0.044	—	0.068
α_u (h^{-1})	—	0.157	—	0.207	—	0.266	—	0.225
β_u (h^{-1})	—	0.030	—	0.067	—	0.042	—	0.063
AIC	52.3	54.6	9.85	8.42	26.6	33.0	13.4	8.43
r (serum)	0.998	0.999	0.997	0.998	0.990	0.997	0.998	0.999
r (urine)	0.990	0.990	0.997	0.998	0.999	0.991	0.993	0.995

k_{21s} , α_s , β_s : pharmacokinetic parameters of MTX determined from serum concentrations, k_{21u} , α_u , β_u : pharmacokinetic parameters of MTX determined from urinary excretion rates. AIC: Akaike's Information Criterion
r: correlation coefficient

値が、尿中排泄速度解析で得られた値より小さい値を示すためと考えられた。すなわち、Fig. 3.4でも示されるように、低濃度域（メソトレキセート血中濃度が 10^{-7} M以下：Fig. 3.5の-3以下）では、血中濃度値は尿中排泄速度値と比較して高い値を示した。これは、各測定法の違いにより生じた結果と考えられた。

現在、体液中メソトレキセート濃度測定法には、fluorometry法²¹⁾、competitive protein binding法^{22, 23)}、enzyme inhibition法²⁴⁾、radioimmunoassay法²⁵⁾、radioassay²⁶⁾、enzyme immunoassay法²⁷⁾及びHPLC法²⁸⁻³⁶⁾等が報告されているが、HPLC法以外の測定法では、メソトレキセートと代謝産物の7-ヒドロキシメソトレキセート等を分離測定できないため、低濃度域では、両者を測定し、結果的に高い値を示すと言われている。また、HPLC法は、メソトレキセートと代謝産物を分離定量でき、有用な手段とされているが、EIA法に比較して測定時間がかかることと特殊な測定方法³⁷⁻⁴⁴⁾以外では、一般に検出感度が低く、 1×10^{-7} Mが検出限界とされており、医療現場での迅速・高感度測定にはEIAが有用とされている。

そこで、血中メソトレキセート濃度測定には、EIA法（FP I A法）を用い、尿中メソトレキセート濃度測定には、血中濃度に比較して尿中濃度が高濃度（ 2.2×10^{-7} M以上）であることよりHPLC法を用いて測定した。そのため、低濃度域での血中メソトレキセート濃度値は、代謝産物を含んだ値となり、血中濃度は、尿中排泄速度に比較して高い値を示し、血中濃度解析で得られた β の値が尿中排泄速度解析で得られた β の値に比較して小さい値を示すこととなった。以上の理由より、単独モデルでの解析が同時解析よりも良好な相関係数やAIC値を与えたものと考えられる。

現時点における測定法の限界のため、異なる測定法にて血中・尿中濃度を測定しなければならないが、今後HPLCによる簡便・迅速かつ高感度測定法の確立、または、メソトレキセートだけを選択的に測定できるEIA法が確立されるならば、より血中濃度と尿中排泄速度の相関性が高くなり、同時解析の有用性がでてくると考えられる。また、現在通常の血中濃度解析では測定点が少ないため解析不能な場合や、解析結果に信頼性が乏しい場合にも血中濃度・尿中排泄速度の同時解析を行うことにより血中濃度変化を予測することが可能である。すなわち、S(5)モデルに

よる血中濃度と尿中排泄速度の同時解析法は、患者の薬動学的パラメータ値を推定する方法として適した方法と結論づけられる。さらに、より多くの患者の薬動学的パラメータ値を蓄積することで、患者の状態別、投与量別の投与設計に利用できると思われる。

3. 5. 尿からの7-ヒドロキシメソトレキセートの分離、精製

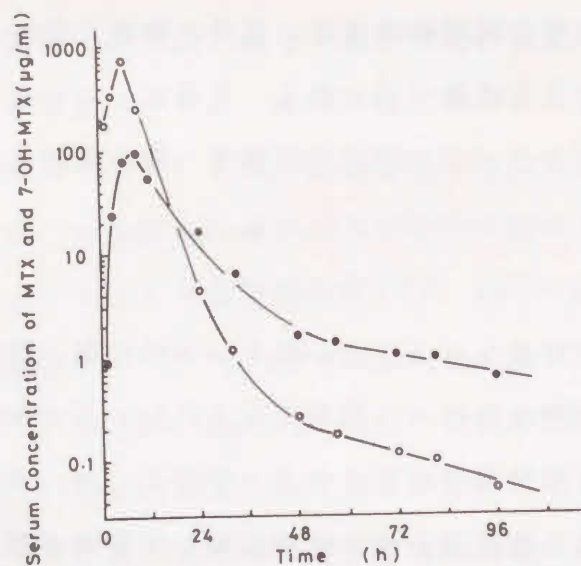
Jacobsら¹⁶⁾は、HD-MTX療法を行った患者の尿中に7-ヒドロキシメソトレキセートの存在を発見し、それが腎毒性を有することを報告した。それ以来、7-ヒドロキシメソトレキセートの生物活性と体内動態に関して興味を持たれるようになった。また、ロイコボリンの投与量と投与時期はHD-MTX療法を行うに当たり重要な要因となり、その投与量と投与時期を決定するためにもメソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度モニタリングは必須事項と考えられる。しかし、その後の研究には発展が見られなかった。そこで、7-ヒドロキシメソトレキセートの体内動態の検討を行うことにした。

7-ヒドロキシメソトレキセートの定量を行うためには、標準試料が必要であるが、7-ヒドロキシメソトレキセートは市販されていない。そこでまず、HPLCを用い、患者Aの1回目の治療時の蓄尿からHPLCとゲル濾過にて、分取クロマトグラフィを繰り返すことにより7-ヒドロキシメソトレキセートを分離、精製した。得られた7-ヒドロキシメソトレキセートは、クロマトグラム上で単独ピークとして検出され、紫外吸収スペクトルにおいて文献値^{45, 46)}と一致した。次に、この7-ヒドロキシメソトレキセートとメソトレキセートを用いて患者A、Bの体内動態の違いを検討した。

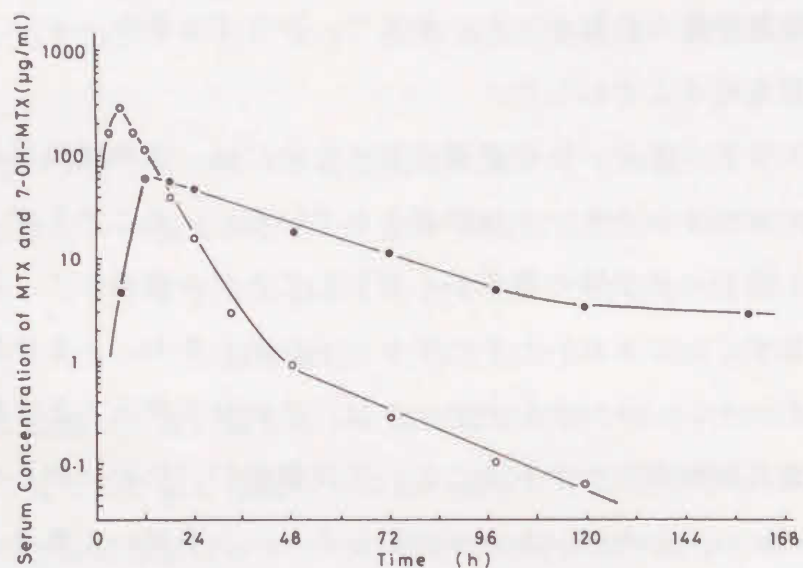
3. 6. メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度解析

Fig. 3.5にHD-MTX療法を行った2名の患者A、Bの1回目の治療時のメソトレキセートおよび7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度測定推移を示す。ただし、メソトレキセートの投与量は、それぞれ15 g (A)と9 g (B)であった。

メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度推移は両患者共に似ており、点滴終了後、血中濃度は24-36時間の時点で屈曲点を持つ2相性の減



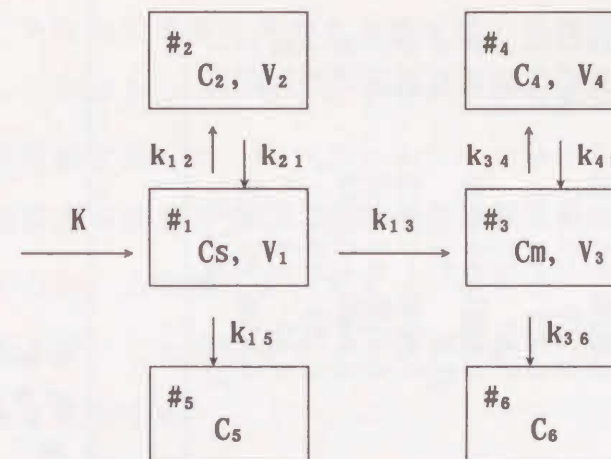
(A)



(B)

Fig. 3.5 Time Courses of Serum Concentration of Methotrexate and 7-Hydroxy-Methotrexate after 6-Hour-Period of Infusion with High Dose Therapy for Patients A and B.

A: patient A at first treatment, B: patient B at first treatment, ○ : MTX, ● : 7-OH-MTX.



$$0 \leq t < t_0$$

$$\log(C_s) = \log \left[\frac{K}{V_1} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - 1)}{\alpha(\alpha-\beta)} + \frac{(k_{21}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t) - 1)}{\beta(\beta-\alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 7}$$

$$t_0 \leq t$$

$$\log(C_s) = \log \left[\frac{K}{V_1} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\alpha(\alpha-\beta)} + \frac{(k_{21}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t) - \exp(-\beta(t-t_0)))}{\beta(\beta-\alpha)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 8}$$

$$0 \leq t < t_0$$

$$\log(C_m) = \log \left[\frac{K \cdot k_{13}}{V_3} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(k_{43}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - 1)}{\alpha(\alpha-\beta)(\gamma-\alpha)(\delta-\alpha)} + \frac{(k_{21}-\beta)(k_{43}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t) - 1)}{\beta(\beta-\alpha)(\gamma-\beta)(\delta-\beta)} + \frac{(k_{21}-\gamma)(k_{43}-\gamma)(\exp(-\gamma \cdot t) - 1)}{\gamma(\gamma-\alpha)(\beta-\gamma)(\delta-\gamma)} + \frac{(k_{21}-\delta)(k_{43}-\delta)(\exp(-\delta \cdot t) - 1)}{\delta(\delta-\alpha)(\beta-\delta)(\gamma-\delta)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 9}$$

$$t_0 \leq t$$

$$\log(C_m) = \log \left[\frac{K \cdot k_{13}}{V_3} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(k_{43}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\alpha(\alpha-\beta)(\gamma-\alpha)(\delta-\alpha)} + \frac{(k_{21}-\beta)(k_{43}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\beta(\beta-\alpha)(\gamma-\beta)(\delta-\beta)} + \frac{(k_{21}-\gamma)(k_{43}-\gamma)(\exp(-\gamma \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\gamma(\gamma-\alpha)(\beta-\gamma)(\delta-\gamma)} + \frac{(k_{21}-\delta)(k_{43}-\delta)(\exp(-\delta \cdot t) - \exp(-\alpha(t-t_0)))}{\delta(\delta-\alpha)(\beta-\delta)(\gamma-\delta)} \right\} \right] \quad \text{Eq. 10}$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{15} + k_{21} \quad \alpha \cdot \beta = k_{21}(k_{13} + k_{15})$$

$$\gamma + \delta = k_{34} + k_{43} + k_{36} \quad \gamma \cdot \delta = k_{36} \cdot k_{43}$$

Fig. 3.6 Compartmental Model for Pharmacokinetics of Methotrexate and 7-Hydroxy-Methotrexate in the Serum.

K:rate of continuous infusion, #1 and #3:central compartments and sampling sites, #2 and #4:peripheral compartments, Cs and C2:MTX concentrations in the serum and peripheral compartment, Cm and C4:7-OH-MTX concentrations in the serum and peripheral compartment, V1 and V2:distribution volumes of MTX in the serum and peripheral compartment, V3 and V4:distribution volumes of 7-OH-MTX in the serum and peripheral compartment, k12, k21, k34 and k43:first-order distribution rate constants, k13:first-order rate constant associated with the conversion of MTX to 7-OH-MTX, k15:first-order elimination rate constant of MTX, k36:first-order elimination rate constant of 7-OH-MTX, t0:end time of continuous infusion.

Table 3.5 Values of Pharmacokinetic Parameters of Methotrexate and 7-Hydroxy-Methotrexate Determined from Their Serum Concentrations after 6-Hour-Period of Infusion with High Dose Therapy.

parameter	A (1)	A (2)	B (1)	B (2)	B (3)	B (4)	mean \pm S. D.	C.V.
Dose(g)	15.0	15.0	9.00	4.00	4.50	4.50		
V_1 (l)	13.7	14.4	19.8	24.6	27.0	45.4		
k_{13}/V_3 (kg/l · h)	0.280	0.294	0.305	0.378	0.415	0.698	0.395 \pm 0.158	39.9
k_{12} (h^{-1})	0.00291	0.00145	0.000962	0.00178	0.00232	0.00169	0.00390 \pm 0.00261	67.0
k_{21} (h^{-1})	0.00126	0.00123	0.00297	0.00578	0.00432	0.00783	0.0288 \pm 0.0113	39.2
$k_{13}+k_{15}$ (h^{-1})	0.0237	0.0262	0.0266	0.0489	0.0152	0.0321	0.216 \pm 0.033	15.1
α (h^{-1})	0.254	0.254	0.169	0.210	0.204	0.206	0.221 \pm 0.031	14.1
$T_{1/2\alpha}$ (h)	2.73	2.71	4.02	3.19	3.32	3.22	3.20 \pm 0.48	15.0
β (h^{-1})	0.0236	0.0260	0.0260	0.0473	0.0149	0.0307	0.0281 \pm 0.0108	38.3
$T_{1/2\beta}$ (h)	29.4	26.6	26.6	14.7	46.5	22.6	27.7 \pm 10.6	38.0
k_{34} (h^{-1})	0.0211	0.0345	0.0270	0.0733	0.0955	0.0764	0.0546 \pm 0.0310	56.6
k_{43} (h^{-1})	0.0344	0.0237	0.00101	0.0203	0.0181	0.0215	0.0198 \pm 0.0108	54.7
k_{36} (h^{-1})	0.143	0.111	0.0000936	0.0378	0.0550	0.0664	0.0689 \pm 0.0514	74.6
γ (h^{-1})	0.170	0.152	0.0281	0.125	0.163	0.155	0.153 \pm 0.017*	11.1
$T_{1/2\gamma}$ (h)	4.08	4.58	24.6	5.53	4.27	4.47	4.58 \pm 0.56*	12.3
δ (h^{-1})	0.0291	0.0173	0.0000003	0.00612	0.00612	0.00919	0.0136 \pm 0.0098*	72.3
$T_{1/2\delta}$ (h)	23.8	40.1	—	113	113	75.4	73.2 \pm 41.0*	56.1
r (MTX)	0.998	0.999	0.996	0.997	0.997	0.999		
r (7-OH-MTX)	0.976	0.991	0.901	0.992	0.999	0.996		

$V_1, V_3, k_{13}, k_{12}, k_{21}, k_{15}, \alpha, \beta, k_{34}, k_{43}, k_{36}, \gamma, \delta$: reference to Fig. 3.6.
 $T_{1/2\alpha}, T_{1/2\beta}, T_{1/2\gamma}, T_{1/2\delta}$: reference to results. r : correlation coefficient, * $n=5$.

少を示した。メソトレキセートの血中濃度は、点滴終了時に最高血中濃度値を示した。また、7-ヒドロキシメソトレキセートの生成は速やかであり、点滴開始1時間後には検出可能であった。7-ヒドロキシメソトレキセートは、点滴終了後2-4時間後に最高血中濃度を示し、血中濃度は24-96時間の時点で屈曲点をもつ2相性の減少を示した。この項においてメソトレキセートの最初の消失相を α 相、2番目の消失相を β 相、7-ヒドロキシメソトレキセートの最初の消失相を γ 相、2番目の消失相を δ 相とする。

次に、7-ヒドロキシメソトレキセートを含む、2-コンパートメントモデルに基づくメソトレキセートの体内動態モデルを想定し、モデル図および方程式をFig. 3.6に示す。想定したモデルでは、メソトレキセートから7-ヒドロキシメソトレキセートへの代謝は1次速度論に従い(速度定数: k_{13})、7-ヒドロキシメソトレキセートの体内動態は2-コンパートメントモデルに従うと仮定した。このモデルに基づきメソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度の同時解析を行い、血中濃度の実測値と解析により得られた解析値をFig. 3.5に図示する。メソトレキセート及び7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度の実測値と解析値は良く適合した。さらに、患者Aで2回(1回目, 2回目)、患者Bで全4回の血中濃度解析を行い、全治療時において同様の結果を得た。患者A, Bの各治療時の各薬動学的パラメータ値をTable 3.5に示す。

メソトレキセートの α 相、 β 相の消失半減期は、それぞれ 3.20 ± 0.48 hと 27.7 ± 10.6 hで既に報告された値^{16, 47-50)}に一致した。7-ヒドロキシメソトレキセートの γ 相、 δ 相の消失半減期は、それぞれ 4.47 ± 0.56 hと 73.2 ± 41.0 hとメソトレキセートで示された α 相、 β 相の消失半減期より大きな値を示した。この結果は、メソトレキセートよりも7-ヒドロキシメソトレキセートの消失が遅いことを示す。また、メソトレキセートのセントラルコンパートメントからペリフェラルコンパートメントへの移行速度定数($k_{12}=0.0039$)は、セントラルコンパートメントからの消失速度定数($k_{13}+k_{15}=0.216$)の約1/50であった。7-ヒドロキシメソトレキセートにおいては、セントラルコンパートメントからペリフェラルコンパートメントへの移行速度定数($k_{34}=0.0546$)は、セントラルコンパートメントからの消失速度定数($k_{36}=0.0689$)とほぼ同じであった。すなわち、7-ヒドロキシメソトレキセートは

メソトレキセートよりも組織に分布しやすいことを示し、7-ヒドロキシメソトレキセートの血中からの消失がメソトレキセートよりも低いことを示唆する。

3. 7. 7-ヒドロキシメソトレキセート/メソトレキセート

の血中濃度比 (7-OH-MTX/MTX) の推移

7-ヒドロキシメソトレキセートの毒性は、メソトレキセートの1/10とみなされることより、7-OH-MTX/MTXが10倍を超えたときに、その毒性を考慮に入れる必要がある。そこで、7-OH-MTX/MTXとメソトレキセートの血中濃度との関係を検討した。

2名の患者の7-OH-MTX/MTXの時間的推移をFig. 3.7に示す。7-OH-MTX/MTXは同一患者においては、治療回数に関わらずほぼ同じ推移をした。また、メソトレキセート投与後40時間以内の場合で、メソトレキセートの血中濃度が高いとき (メソトレキセート血中濃度 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上) には、7-OH-MTX/MTXは10倍以下で、メソトレキセートの血中濃度が低いとき (メソトレキセート血中濃度 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下) には、7-OH-MTX/MTXは10倍以上になった (Fig. 3.7)。すなわち、7-ヒドロキシメソトレキセートの濃度も、その毒性域より低い範囲にあると結論でき、*in vitro*で示された7-ヒドロキシメソトレキセートの副作用は、HD-MTX療法において排泄遅延が起こらない限りは、メソトレキセートの毒性と同等かそれ以下と考えられた。

また、同一患者において7-OH-MTX/MTXが、メソトレキセートの投与量、過去の治療回数にかかわらず、ほぼ同様な推移を示した。すなわち、メソトレキセートから7-ヒドロキシメソトレキセートの代謝速度定数は治療の回数にかかわらずほぼ一定とみなすことができ、この代謝速度定数の高い患者においては7-ヒドロキシメソトレキセートの体内からの排泄が遅延すると予想される。メソトレキセートのHD-MTX療法は、通常1週間に1回、連続週で行うが、メソトレキセートの血中濃度が規定値 (10^{-7}M) 以下に減少しても、7-ヒドロキシメソトレキセートの排泄が遅延すると予想される患者では、連続治療を行うのではなく、その休止期間を延長するなどの治療計画の変更を行うことで副作用発現の防止に役立つ。この結果、メソトレキセートや7-ヒドロキシメソトレキセートの排泄遅延により副作用を

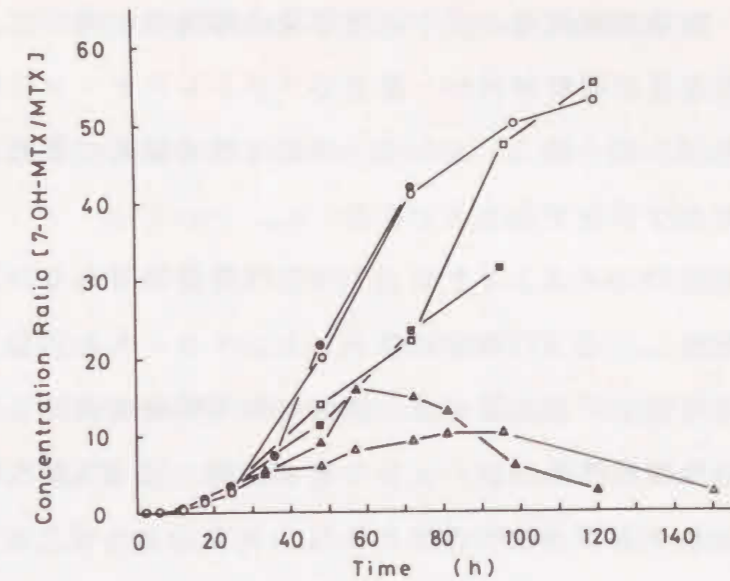


Fig. 3.7 Time Courses of Concentration Ratio of 7-Hydroxy-Methotrexate to Methotrexate in the Serum for 2 Patients.

△ : first treatment for patient A, ▲ : second treatment for patient A,
○ : first treatment for patient B, ● : second treatment for patient B,
□ : third treatment for patient B, ■ : fourth treatment for patient B,

現し、治療を中止せざるをえなくなり、結果的に癌細胞の再発、転移を余儀なくされる患者でも、患者の薬物の体内動態が予測される確な薬物療法を行うことが可能になり、治療効果が上昇すると考えられる。このように、7-OH-MTX/MTXは、メソトレキセート大量療法時の副作用発現を予測する指標となりうることが明らかとなった。

3. 8. まとめ

現在、メソトレキセートのHD-MTX療法時には、安全な治療を行うために、十分な尿量の確保、尿pHのチェックとともに、治療と平行して血中濃度測定を行い、ロイコボリンの投与量の加減を行っている。しかし、治療そのものの致命的危険性が改善されたわけではなく、やはり厳密な臨床管理が必要である。

本章においては、メソトレキセートのHD-MTX療法時の血中濃度および尿中排泄動

態を詳細に検討し、血中濃度推移と尿中排泄推移の相関性が高いことを明らかとし、血中濃度と尿中排泄速度の同時解析が、患者のメソトレキセートの体内動態を検討する場合、患者の負担を極力減らし、かつ、正確な患者個人の薬動学的パラメータ値を求めるのに有用な手段であることを示した。

また、患者蓄尿を用い、メソトレキセートの主代謝産物である7-ヒドロキシメソトレキセートを単離し、HD-MTX療法時のメソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの同時解析モデルに基づき、詳細な体内動態を検討した。その結果、7-OH-MTX/MTXの時間的推移のシミュレーションが、HD-MTX療法時の副作用発現を予測する指標となりうることを明らかとした。

第4章 単回および持続投与時のサイアミラルの体内動態

現在バルビタール系の薬剤は、広く治療に用いられ、特に超短時間型のチオペンタールやサイアミラル(Chart 4.1)は、全身麻酔剤として繁用されている。しかしサイアミラルは、チオペンタールに比してその体内動態に関する報告が少なく、ヒトでの血漿半減期のデータは得られていない¹⁾。また、心臓停止後や頭部外傷時の、局所及び全脳低酸素性脳障害に対する脳(細胞)保護を目的としてサイアミラルやチオペンタールを大量に投与する、一般にバルビタール大量療法と呼ばれる治療法が、全脳低酸素性脳障害に対する有効性に疑問を持たれながらも普及してきた。

バルビタール大量療法では、一般的に超短時間型のバルビタール系麻酔剤が用いられ、持続点滴で48ないし72時間もの持続投与が行われ、その累積投与量は数gにも達し、バルビタール中毒や副作用発現の可能性が高い。香川医科大学医学部附属病院の集中治療部では、心臓停止等による脳虚血症患者に対しサイアミラルを用いたバルビタール大量療法を行っているが、持続投与時のサイアミラルの体内動態については不明な点が多く、その詳細な体内動態を検討することは重要なことである。また医療現場では、バルビタール大量療法の薬物投与量の指標として、脳波上のburst-suppression patternの出現と電氣的静止期間(suppression time)によるモニター(10秒未満)を用い投与量の増減を行っており、サイアミラルの血中濃度と脳波との関係を検討することも重要である。

本章では、サイアミラルの単回投与時と持続投与時の体内動態の違いと持続投与時のサイアミラルの血中濃度と脳波との関係について検討した。

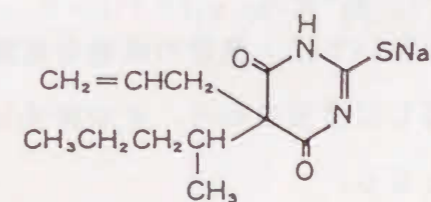


Chart 4.1 Structure of Thiamylal.

Table 4.1 Background of Patients.

1. Bolus Injection			
Patient	Sex	Age (y)	Body Weight (kg)
A	M	55	55
B	M	56	56
C	F	28	64
D	F	31	49

4. 1. 血中サイアミラル濃度測定と血中濃度解析

4. 1. 1 サイアミラル単回静脈内投与試験における血中濃度推移

手術目的でサイアミラル単回静脈内投与による麻酔を行った4名の患者(A, B, C, D, Table 4.1参照)に対し経時的に採血を行い、血中サイアミラル濃度を測定した。その結果をFig. 4.1に示す。

血中濃度推移は2相性に減少し、測定結果をもとに2-コンパートメントモデル(Fig. 4.2, Eq. 1)に基づき血中濃度解析を行った。その結果をTable 4.2に示す。サイアミラル単回静脈内投与時の血中濃度の実測値と解析値は良く適合した。薬動学的パラメータ値は、 V_1 が $0.24 \pm 0.13 \text{ l/kg}$ 、 k_{12} 、 k_{21} と k_{10} は、それぞれ、 $12.2 \pm 14.9 \text{ h}^{-1}$ 、 $3.70 \pm 1.74 \text{ h}^{-1}$ 、 $3.09 \pm 2.93 \text{ h}^{-1}$ となり、体内からの消失より、組織移行性の高いことが示された。すなわち、 $T_{1/2\alpha}$ と $T_{1/2\beta}$ が、それぞれ、 $0.065 \pm 0.038 \text{ h}$ 、 $1.19 \pm 0.42 \text{ h}$ と短く、超短時間型の麻酔薬として分類されるのは、サイアミラルの組織移行性が高いためと考えられた。

4. 1. 2. サイアミラル持続投与時における血中濃度推移

サイアミラル持続投与によるバルビタール大量療法を行った4名の患者(E, F, G, H, Table 4.3)に対し経時的に採血を行い、血中サイアミラル濃度を測定した。サイアミラル持続投与時においては、患者の状態を観察しながら投与量を決定するため、その投与方法もしばしば変更される。その結果Table 4.3に示されたような複雑な投与スケジュールとなる。

血中濃度の実測値を基に2-コンパートメントモデル(Fig. 4.2, Eqs. 1, 2, 3)に基

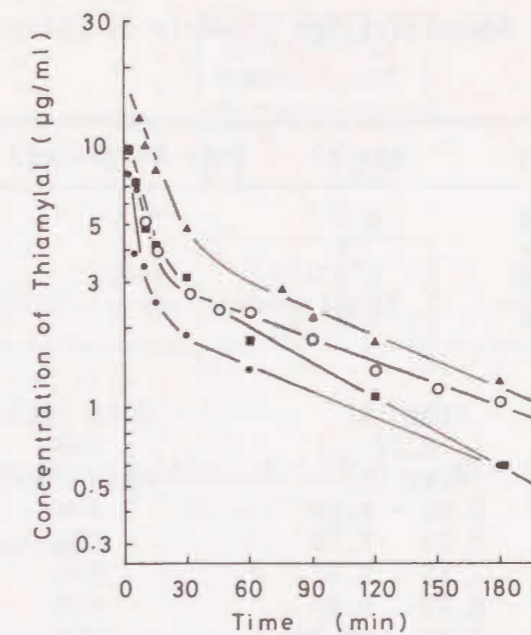


Fig. 4.1 Serum Concentration - Time Courses of Thiamylal in Humans Following Bolus Injection.

○ : patient A, ● : patient B, ■ : patient C, ▲ : patient D.

Table 4.2 Pharmacokinetic Parameters of Humans with Bolus Injection.

patient	A	B	C	D	mean ± S.D.
Dose (mg/kg)	2.73	3.57	4.69	5.00	4.00 ± 1.04
V_1 (l/kg)	0.13	0.29	0.14	0.40	0.24 ± 0.13
k_{21} (h^{-1})	2.04	2.62	5.92	4.21	3.70 ± 1.74
α (h^{-1})	6.58	8.75	47.1	11.2	18.4 ± 19.2
β (h^{-1})	0.54	0.40	0.94	0.68	0.64 ± 0.23
k_{12} (h^{-1})	3.31	5.19	34.6	5.86	12.2 ± 14.9
k_{10} (h^{-1})	1.73	1.34	7.48	1.81	3.09 ± 2.93
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.105	0.079	0.015	0.062	0.065 ± 0.038
$T_{1/2\beta}$ (h)	1.27	1.72	0.74	1.02	1.19 ± 0.42

$V_1, k_{21}, \alpha, \beta$: reference to Fig. 4.2. $T_{1/2\alpha}$: half-life of α phase of 2-compartment model, $T_{1/2\beta}$: half-life of β phase of 2-compartment model, S.D.: standard deviation.

Table 4.3 Background and Administration Schedule of Patients.

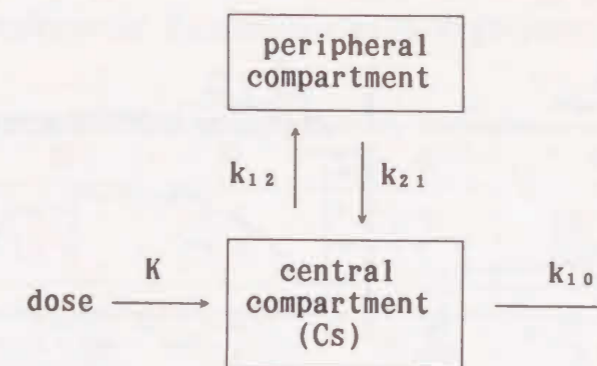
	Sex	Age(y)	Body Weight(kg)
Patient E	M	63	55
Patient F	F	1	12
Patient G	M	61	60
Patient H	M	60	70

Patient E		
bolus injection	time (h)	dose (mg)
1	8.24	300
continuous infusion	time (h)	rate (mg/h)
1	0.00 - 5.00	400
2	5.00 - 7.70	600
3	7.92 - 8.92	500
4	8.92 - 9.92	450
5	9.92 - 10.92	350

Patient F		
continuous infusion	time (h)	rate (mg/h)
1	0.00 - 1.75	26.25
2	1.75 - 4.33	52.50
3	4.33 - 4.83	78.75
4	4.83 - 8.25	93.75
5	8.25 - 15.25	125.0
6	15.25 - 18.00	100.0
7	18.00 - 21.33	125.0
8	21.33 - 33.50	100.0
9	33.50 - 55.75	75.0
10	55.75 - 72.50	50.0

Patient G		
bolus injection	time (h)	dose (mg)
1	0.00	500
continuous infusion	time (h)	rate (mg/h)
1	0.00 - 7.42	350

Patient H		
bolus injection	time (h)	dose (mg)
1	0.00	100
2	0.08	250
3	1.83	50
4	2.00	50
5	2.08	100
6	2.33	100
7	4.17	50
continuous infusion	time (h)	rate (mg/h)
1	0.00 - 2.00	250
2	2.00 - 2.33	300
3	2.33 - 18.83	350
4	18.83 - 30.33	400
5	30.33 - 32.83	350
6	32.83 - 55.58	250



1. bolus injection

$$C_s = \frac{\text{dose}}{V_1} \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha) \exp(-\alpha \cdot t)}{\beta - \alpha} + \frac{(k_{21} - \alpha) \exp(-\alpha \cdot t)}{\alpha - \beta} \right\} \quad \text{--- Eq. 1}$$

2. continuous infusion

$t < t_0$

$$C_s = \frac{K}{V_1} \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - 1)}{\alpha(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(\exp(-\beta \cdot t) - 1)}{\beta(\beta - \alpha)} \right\} \quad \text{--- Eq. 2}$$

$t_0 \leq t$

$$C_s = \frac{K}{V_1} \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha)(\exp(-\alpha \cdot t) - \exp(-\alpha \cdot (t - t_0)))}{\alpha(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(\exp(-\beta \cdot t) - \exp(-\beta \cdot (t - t_0)))}{\beta(\beta - \alpha)} \right\} \quad \text{--- Eq. 3}$$

Fig. 4.2 Diagram of Pharmacokinetic Models of Thiamylal. : 2-Compartment Open Model with Bolus Injection and Continuous Administration.

C_s : serum concentration at time t , k_{12}, k_{21} : first-order distribution rate constants, k_{10} : first-order elimination rate constant, V_1 : distribution volume of central compartment, t_0 : end time of continuous infusion, dose: dose of injection, K : rate of continuous infusion, $\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$, $\alpha\beta = k_{21}k_{10}$.

づき解析を行った。解析にて得られた薬動学的パラメータ値をTable 4.4 に示し、血中濃度の実測値と解析値をFig. 4.3 に図示する。

各実測値と解析値は良く適合しており、サイアミラル持続投与時のサイアミラルの体内動態も2-コンパートメントモデルに従うものとみなすことができた。薬動学的パラメータ値は、 V_1 は 0.994 ± 0.809 l/kg, k_{12} , k_{21} と k_{10} は、それぞれ 0.640 ± 0.371 h⁻¹, 0.108 ± 0.074 h⁻¹, 0.144 ± 0.085 h⁻¹となり、体内からの消失より、組織移行性の高いことが示された。また、 $T_{1/2\alpha}$ と $T_{1/2\beta}$ は、それぞれ 1.39 ± 1.51 h, 43.3 ± 24.6 hとなった。ただし、各パラメータ値の変動係数は大きかった。

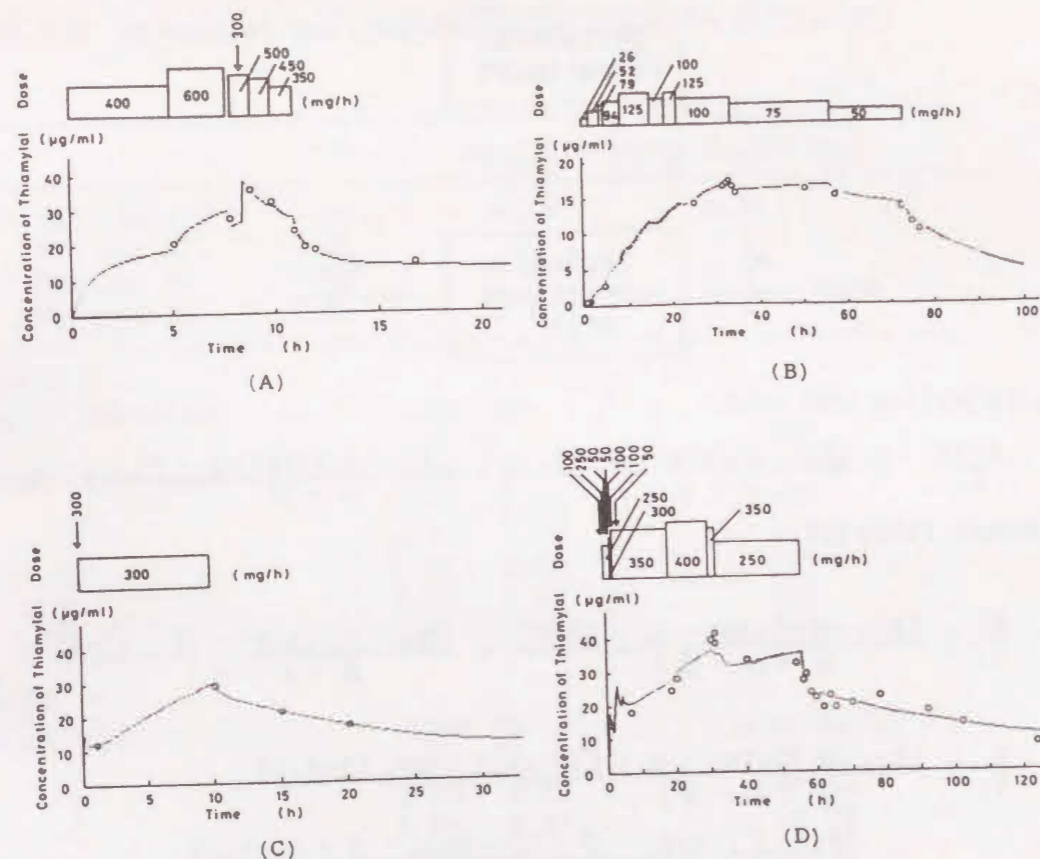


Fig. 4.3 Simulation of Thiamylal Concentration in Serum Following Continuous Administration of Thiamylal.

A : patient E, B : patient F, C : patient G, D : patient H. Data points were shown as open circle and solid lines represent the results of simulation according to 2-compartment open model.

単回静脈内投与時と、持続投与時の体内動態を比較すると、薬動学的パラメータ値において大きな差があり、持続投与時では超短時間型の薬剤として分類することができないことが示された。単回投与に比し持続投与時では、薬動学的パラメータ値において、 V_1 は0.24から0.994 l/kgと約4倍、 k_{12} 、 k_{21} と k_{10} は、12.2から0.640 h⁻¹、3.70から0.108 h⁻¹、3.09から0.144 h⁻¹にそれぞれ、約1/20、1/35、1/20に減少した。すなわち、サイアミラルの高い組織移行性のため、投与されたサイアミラルは、ペリフェラルコンパートメントに移行し、結果的に V_1 の増加につながったと推察される。その後、投与量の増加に伴い、組織内が飽和状態

Table 4.4 Pharmacokinetic Parameters with High-Dose Barbiturate Therapy.

patient		E	F	G	H	mean ± S.D.
Dose (g)		5.2	5.6	6.7	10.7	7.17 ± 3.07
time (h)		10.5	72.5	12.5	55.6	
V_1 (l/kg)		0.425	2.06	1.18	0.311	0.994 ± 0.809
k_{21} (h ⁻¹)		0.096	0.215	0.068	0.053	0.108 ± 0.074
α (h ⁻¹)		1.20	1.12	0.19	0.99	0.875 ± 0.465
β (h ⁻¹)		0.012	0.034	0.009	0.012	0.017 ± 0.012
k_{12} (h ⁻¹)		0.966	0.762	0.106	0.725	0.640 ± 0.371
k_{10} (h ⁻¹)		0.150	0.177	0.025	0.224	0.144 ± 0.085
$T_{1/2\alpha}$ (h)		0.578	0.619	3.65	0.700	1.387 ± 1.510
$T_{1/2\beta}$ (h)		55.9	20.1	79.7	57.3	43.3 ± 24.6

$V_1, k_{21}, \alpha, \beta$: reference to Fig. 4.2. $T_{1/2\alpha}$: half-life of α phase of 2-compartment model, $T_{1/2\beta}$: half-life of β phase of 2-compartment model, S.D.: standard deviation.

となり、あふれたサイアミラルが、セントラルコンパートメントに存在することとなる。しかし、サイアミラルの組織移行速度定数や消失速度定数が、単回投与時と比して減少したことは、体内からのサイアミラルの消失の遅延を意味する。その結果、生物学的半減期 ($T_{1/2\beta}$) は、1.19から43.3 hに延長した。これは、サイアミラル持続投与の場合、その体内動態にサイアミラルの体内での蓄積が大きな影響を与えていると考えられる。

4. 2. ラットのサイアミラル単回静脈内投与試験における胆汁中排泄

Fig. 4.3 に示すように、患者Hにおいてサイアミラル投与終了後に血中濃度の再上昇が認められた。これは、サイアミラル持続投与の場合しばしば観察される現象である。通常薬物投与終了後の血中濃度の上昇には、薬物の蓄積部位からの再放出や消化管に放出された薬物の再吸収が考えられる。そこで、サイアミラルの消化管からの再吸収の可能性を検討する目的で、ラットでのサイアミラルの胆汁中への放出量の測定を行った。

Fig. 4.4 に、ラットにサイアミラル単回静脈内投与を行った時の胆汁中サイアミラル濃度推移を示す。胆汁中のサイアミラル濃度推移は、血中濃度推移の場

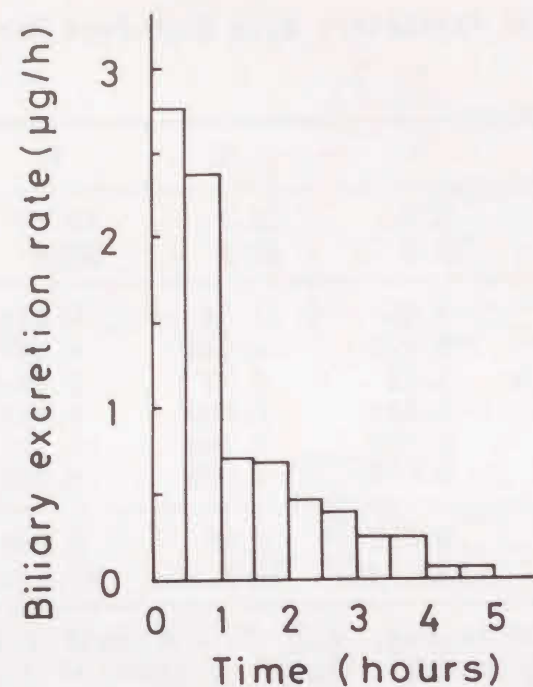


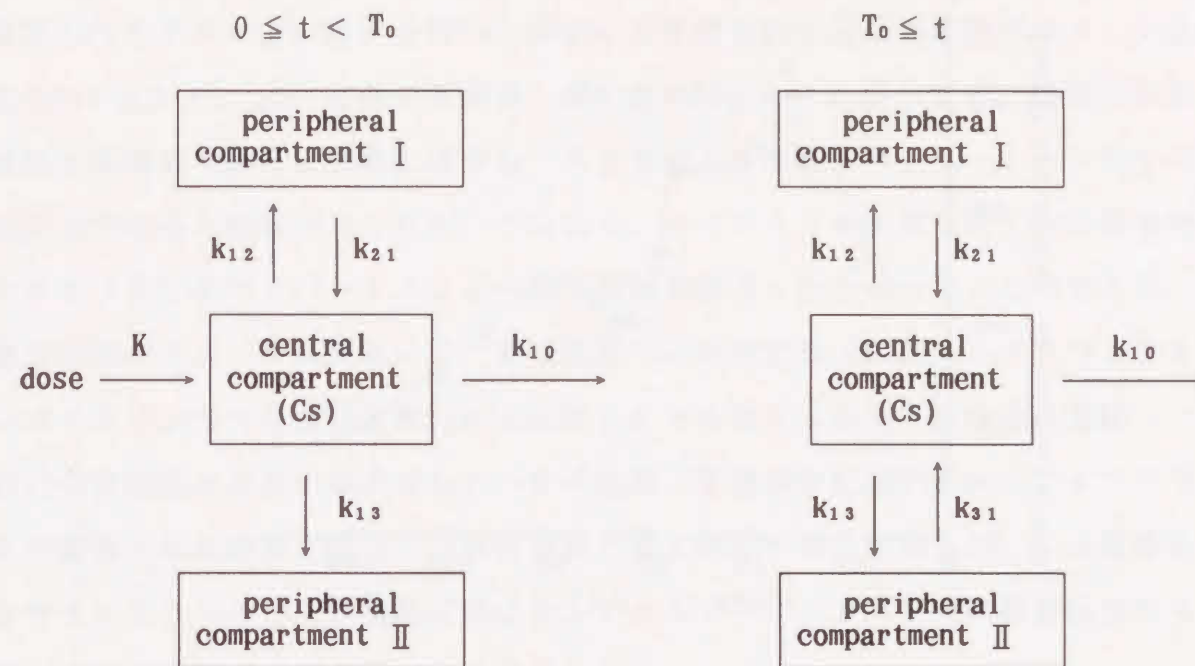
Fig. 4.4 Biliary Excretion rate of Thiamylal in Rat Following Bolus Injection.

administration dose : 5.7 mg/kg.

合と同様の变化を示した。しかし、ラットの胆汁中に排泄されたサイアミラルの0-5時間での総排泄量は、投与量の $0.22 \pm 0.13\%$ (mean \pm S. D., $n=4$) と少量であった。すなわち、消化管へ放出されたサイアミラルの再吸収により、点滴終了後に血中濃度が再上昇するとは考えられなかった。

4. 3. 蓄積モデルによるサイアミラル持続投与時における血中濃度解析

患者Hにおいてサイアミラル投与終了後に起こる血中濃度の再上昇が、消化管に放出されたサイアミラルの再吸収に起因するとは考えられなかったことより、体内の蓄積相からの再放出が予想された。そこで、Fig. 4.6 に示すようなモデルを想定した。すなわち、体内にサイアミラルの蓄積部位が存在し、サイアミラル投与中にはセントラルコンパートメントより蓄積部位へのサイアミラルの移行が存在し、サイアミラル投与終了後にこの蓄積部位よりセントラルコンパートメントへのサイアミラルの再放出がおこると仮定したラグタイムを含む3-コンパートメントモデルを想定した。



1. bolus injection

$$0 \leq t < T_0$$

$$C_s = \frac{\text{dose}}{V_2} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)\exp(-\alpha \cdot t)}{\beta-\alpha} + \frac{(k_{21}-\alpha)\exp(-\alpha \cdot t)}{\alpha-\beta} \right\} \quad \text{Eq. 4}$$

2. continuous infusion

$$t < t_0$$

$$C_s = \frac{K}{V_2} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t)-1)}{\alpha(\alpha-\beta)} + \frac{(k_{21}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t)-1)}{\beta(\beta-\alpha)} \right\} \quad \text{Eq. 5}$$

$$t_0 \leq t < T_0$$

$$C_s = \frac{K}{V_2} \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha)(\exp(-\alpha \cdot t)-\exp(-\alpha \cdot (t-t_0)))}{\alpha(\alpha-\beta)} + \frac{(k_{21}-\beta)(\exp(-\beta \cdot t)-\exp(-\beta \cdot (t-t_0)))}{\beta(\beta-\alpha)} \right\} \quad \text{Eq. 6}$$

$$T_0 \leq t$$

$$C_s = \frac{D_3 k_{31}}{V_2} \left\{ \frac{(k_{21}-k_{31})(\exp(-k_{31}(t-T_0)))}{(\gamma-k_{31})(\delta-k_{31})} + \frac{(k_{21}-\gamma)(\exp(-\gamma(t-T_0)))}{(\gamma-k_{31})(\delta-k_{31})} + \frac{(k_{21}-\gamma)(\exp(-\gamma(t-T_0)))}{(\gamma-\delta)(k_{31}-\delta)} \right\} \quad \text{Eq. 7}$$

Fig. 4.5 3-Compartment Model Included Accumulation Compartment.

C_s : serum concentration at time t , $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$: first-order distribution rate constants, k_{10} : first-order elimination rate constant, V_2 : distribution volume of central compartment, t_0 : end time of continuous infusion, T_0 : start time of release from accumulation compartment, dose: dose of injection, K : rate of continuous infusion, D_3 : dose of accumulation compartment. $\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{13} + k_{10}$, $\alpha \beta = k_{21} k_{13} + k_{21} k_{10}$, $\gamma + \delta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$, $\gamma \delta = k_{21} k_{10}$.

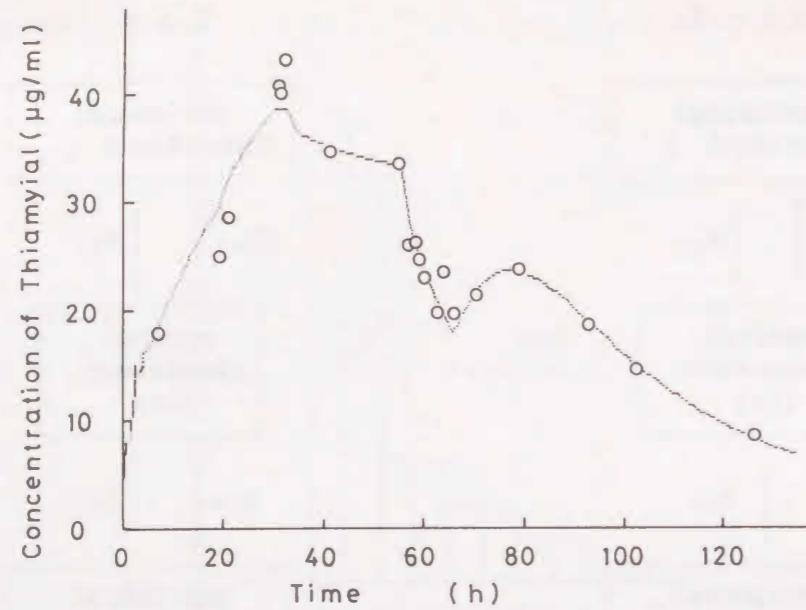


Fig. 4.6 Simulation of Thiamylal Concentration in Serum with Patient H by 3-Compartment Model Included Accumulation Compartment.

Table 4.5 Pharmacokinetic Parameters of High-Dose Barbiturate Therapy with Patient H by 3-Compartment Model Included Accumulation Compartment.

patient		H
Dose	(g)	10.7
time	(h)	55.6
V_2	(ℓ /kg)	0.678
k_{12}	(h^{-1})	0.585
k_{21}	(h^{-1})	0.270
α	(h^{-1})	0.980
β	(h^{-1})	0.0475
k_{13}	(h^{-1})	0.160
k_{31}	(h^{-1})	0.151
γ	(h^{-1})	0.154
δ	(h^{-1})	0.0225
k_{10}	(h^{-1})	0.0128
D_3	(mg)	586
T_0	(h)	65.8

$V_2, k_{12}, k_{21}, \alpha, \beta, k_{13}, k_{31}, \gamma, \delta, k_{10}, D_3, T_0$: reference to Fig. 4.5.

想定したモデルに従い解析を行い、解析により得られた薬動学的パラメータ値ををTable 4.5 に、血中濃度の実測値と解析値をFig.4.6 に図示する。患者Hの血中濃度の実測値と解析値は良く適合し、ラグタイムを含む3-コンパートメントモデルは妥当であると結論づけられた。すなわち、サイアミラール投与終了後に蓄積部位よりセントラルコンパートメントへの再放出が起こったとみなすことができた。薬動学的パラメータ値において、蓄積部位への移行定数 (k_{13})は、ペリフェラルコンパートメントへの移行定数 (k_{12})の約1/4 と小さかったが、消失速度定数 (k_{10})の約12倍と大きい値を示した。その結果、蓄積部位には586 mgのサイアミラールが蓄積される結果となり、これは総投与量の約5.5%に相当した。この蓄積されたサイアミラールが、点滴終了後にセントラルコンパートメントに再放出されるため、血中濃度の再上昇が生じたと考えられた。

この蓄積部位を考察する。サイアミラール持続投与時には、カテコールアミン類の薬物を併用するため、末梢血管が収縮し、末梢での血流量が減少していると考えられる。サイアミラール投与終了後には併用されていたカテコールアミンの投与が中止されるため、末梢での血流量が増加すると考えられる。すなわち蓄積部位とは、この血流量が減少する部位であり、この末梢に蓄積されたサイアミラールが再放出され、結果的に血中濃度の上昇になったのではないかと考えられた。

サイアミラールの体内動態は、蓄積相を持つ3-コンパートメントモデルで表されることが示されたが、医療現場においては多数の測定点を取ることは患者の負担等を考慮に入れると不可能である。また治療終了後の血中濃度測定点、すなわちサイアミラールの消失相や血中濃度の再上昇現象の現れる時間帯の測定点は不足する傾向にある。そこで、投与設計を行う上では、2-コンパートメントモデルに基づく解析が有用な手段と考えられた。

4. 4. 血中サイアミラール濃度と脳波の関係

現在医療現場では、サイアミラール持続投与時のサイアミラールの投与量の指標として、1)頭蓋内圧、2)burst-suppression pattern の出現と電氣的静止期間によるモニター(10 sec 未満)、3)血中サイアミラール濃度の $30 \mu\text{g/ml}^{21}$ 等が用いられている。しかし、1)法の頭蓋内圧測定は、脳への侵襲も小さくなく、プローブ固定

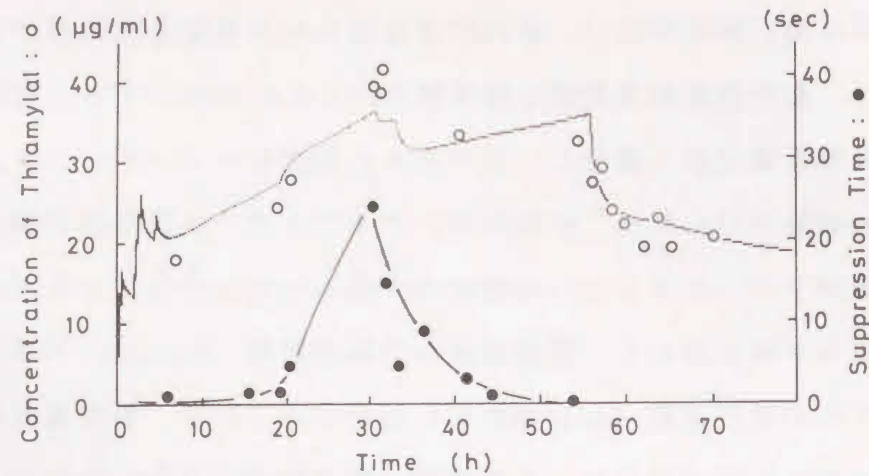


Fig. 4.7 Relationship of Thiamylal Concentration in Serum and Suppression Time in Electroencephalogram of Patient H.

..... : curve of serum concentration, — : curve of suppression time.

等の問題もある。また、3)法のサイアミラルの測定には紫外吸光度測定法³⁾、蛍光法⁴⁾、ガスクロマトグラフィー法⁵⁾、高速液体クロマトグラフィー法⁶⁾等が報告されており、薬物の投与量の指標には血中濃度を知ることが好ましいとされているが、実際にはいずれの方法でも即座に測定値を知ることが不可能である。そこで、医療現場では2)法が繁用されている。しかし、2)法には電氣的静止期間を維持するためには、サイアミラルの投与量を徐々に増加し続ける必要があり、これに起因する高い血中濃度による中毒・副作用の可能性も考えられる。さらに、脳波と血中濃度の関係や急性耐性の発現等を含め、不明な点も多い。そこで、血中濃度推移と脳波の電氣的静止期の関係を検討した。

患者Hのサイアミラル持続投与を行ったときの血中サイアミラル濃度推移と脳波の推移をFig. 4.7に示す。脳波上にburst-suppression patternが見られたのは、血中サイアミラル濃度が25 µg/mlに達した時点で、電氣的静止期間は、血中サイアミラル濃度が27.5, 33.0, 39.1 µg/mlの時点でそれぞれ8, 12, 28 secであった。血中サイアミラル濃度の上昇とともに電氣的静止期間も増大した。しかし、血中サイアミラル濃度が一定値を示すように点滴速度を調節した場合(患者Hにおけるサイアミラル持続投与の場合では、サイアミラル投与開始後30時間以降の治療を示す。Fig. 4.7参照)では、電氣的静止期間が徐々に短くなり、やが

て消失した。すなわち、血中濃度上昇期には血中濃度と電氣的静止期間の間に相関性が認められたものの、血中濃度安定期にはその相関性は見られず、血中濃度が一定値を示しているにもかかわらず電氣的静止期間は短縮し、消失した。これは、治療中に患者Hにサイアミラルに対する急性耐性⁷⁾が生じたため電氣的静止期間が消失したと推察された。また、電氣的静止時間を維持するためには血中濃度を徐々に上昇させ続ける必要があるとの報告⁸⁾とも一致する。従って、電氣的静止期間から血中濃度を直接判断することは困難であると思われるが、治療の初期においては、電氣的静止期間と血中濃度の相関が認められることより、治療の初期段階においては、電氣的静止期間も投与量を決定する指標として用いることも可能であると考えられた。治療において、どの時点まで脳波を指標として投与量を調節できるかについては、今後詳細な検討が必要である。

4. 5. まとめ

現在、バルビタールの脳保護作用には、脳代謝低下作用⁹⁾、頭蓋内圧低下作用¹⁰⁾、脳灌流圧上昇作用¹¹⁾、oxgen radical scavenger作用¹²⁾、脳組織浸透圧上昇作用¹³⁾等が考えられているが、その作用機序の詳細は不明である。本章において、サイアミラルの血中濃度モニタリングとモデル解析を行うことで、サイアミラルのように脂溶性の高い薬物では、単回投与と持続投与ではその体内動態が大きく異なり、同じ薬動学的パラメータ値で投与方法を決定できないことが明らかとなった。そのため、治療方法や投与方法の違いによる、薬動学的パラメータ値を求める必要性が示唆され、今回の結果も重要なものとなる。本章において、サイアミラル持続投与時のサイアミラルの薬動学的パラメータ値が算出されたことより、投与設計を行うに当たり、解析の初期値として利用できるようになった。特にサイアミラル持続投与の場合、投与時間が24から72時間にも及ぶため、血中濃度モニタリングと血中濃度解析は必須なものであり、投与量の変更、血中濃度予測を行う際には重要な意味を持つ。今後さらに多くの患者の薬動学的パラメータ値が蓄積されれば、患者の病態別の薬動学的パラメータ値が求められると考えられる。また、点滴終了後に生じる、血中濃度の再上昇の理由として蓄積部位からの再放出の可能性が示唆され、今後のサイアミラル持続投与時の体内動態を予測す

る上で参考となると考えられる。

今後、さらに詳細なサイアミラルの体内動態、作用機序を含めた治療効果と血中濃度の関係、他の指標 (burst-suppression pattern 等) との相関性なども研究課題として考える必要がある。

第5章 医療現場でのclinical pharmacokinetics 活用と臨床薬剤師の役割

～現在の状況～

現在、人口構造の高齢化とともに、病院医療は疾病の慢性化 (長期化)、複雑化への適切な対応が求められている。中でも薬物療法の進歩と多くの新薬が開発されるとともに、医療において使用される医薬品の種類も量も増加してきた。病院における医薬品の医療費に占める割合は、収入では、診療費用請求額の約30~40%、支出では、病院の医療関連予算額の約80%を占めるに至っている。そのため、医薬品の適切な使用は薬物的見地からはいうまでもなく、医療行政、病院経営の見地からも重要な課題となってきた。¹⁾この命題に対する薬剤師の果たす役割は重要であり、医療に果たす貢献度は今後ますます高くなると予想される。特に、薬物療法における薬剤師の果たす役割は大きく、適切な医薬品の選択から、その投与方法、投与量の決定にまで至り、薬物療法における中心的役割を担うようになると予想される。しかし、医療現場からの高い要望と期待に反して、薬剤師の対応は鈍く、実際の患者に対する適切な対応は十分に行われているとはいえない。

現在多くの施設にて、薬物の血中濃度測定に基づいた薬物療法の管理や入院患者に対する服薬指導が行われるようになった。しかし、現在行われているルーチンワークでの血中濃度測定や1-コンパートメントモデルのような簡単なモデルに基づいた血中濃度解析では、症状が比較的軽度の患者 (外来患者) の服薬指導や投与設計には対応可能だが、重症患者や複雑な治療を行う患者には対応できない。また、患者のコンプライアンス改善と有効血中濃度維持を目的として、徐放性の経口剤が数多く用いられるようになり、1-コンパートメントモデルのような簡単なモデルでは対応できない患者も多くみられる。例えば、第2章で示したテオフィリンの徐放製剤のように^{2, 3)}、薬物の放出が患者の血中濃度推移を左右するような製剤を服用した際には、簡単なモデルでは、大まかな血中濃度推移を検討するには適応できるが、得られた薬動学的パラメータから、患者個々の投与設計を行う場合には、予測値と実測値が大きく異なる危険性がある。特に、小児や高齢者のような患者においては、その病態や個人差により薬物の体内動態に大きな差が生じる。また、食事

の影響が無視できない患者も多く存在し、その生活管理を含めた投与設計の必要性が示唆される。このような現実を踏まえて病院薬剤師が病棟で臨床薬剤師として能力を発揮するためには、医療現場で活用できる能力と技術を持つ必要がある。

現在、我々を含め一部の病院薬剤師がclinical pharmacokinetics に基づいた臨床薬剤師としての能力を発揮している。例えば、てんかん患者^{4, 5)}や気管支喘息患者^{6, 7)}の薬物療法に対する血中濃度モニタリングと薬物の投与量設計への参加、経口や注射以外の投与剤形（坐剤^{8, 9)}、軟膏剤、貼り薬）の開発等である。本研究で対象とした薬物療法もその一例であり、数多くの患者の適正な治療法を確立するための有用な手段となっている。しかし、血中濃度解析を実測値の解釈にのみ使用するだけでは、単に治療を行った後の確認作業に過ぎず、解析結果を基に次の、さらには新しい治療方法に活用されなければその存在価値は半減する。本研究では血中濃度解析の手段を、治療上起こりうる現象を詳細に検討し、その原因追求および実際に測定できない部分での薬物動態の推定に使用した。この試みは、今後臨床薬剤師が医療現場で遭遇するであろう種々の現象に対応するときの手段として活用できると確信している。

～将来の展望～

今後臨床薬剤師は、ますます医療の中に参画することを余儀なくされるであろう。それは、現在の症状の安定した慢性疾患患者ばかりではなく、重症かつ緊急性を要する患者に対する対応も迫られるであろう。第3章で示したメソトレキセートの大量療法^{10, 11)}のような多剤耐性の癌に対する薬物療法のように、非常に危険性が高く、治療そのもので致死に至ったり、治療後の余命に大きな影響を与えることとなる治療法の薬物の投与量決定および治療計画に関与することとなるであろう。また、現在注目されている救急医療の現場でも迅速かつ的確な対応を迫られるであろう。第4章で示したサイアミラルの持続投与¹²⁾のような、交通事故等による頭部外傷時や心停止後に蘇生した患者に発生する全脳低酸素性脳障害の治療のように、治療に平行した血中濃度モニタリングと血中濃度解析および迅速かつ的確な投与量の決定を行うことが、臨床薬剤師の関与する分野となると考えられる。また、急性薬

物中毒時の薬物の同定、血中濃度モニタリング¹³⁾等にも参加するようになるであろう。このように、臨床薬剤師は医療の中でその能力を十分発揮する機会があり、医療現場からの強い要請もある。この際、必要となるのはclinical pharmacokineticsを活用できる道具であり、それは近年急速に発達してきたマイクロコンピュータと簡便な測定機器であろうと考える。第1章で示した、非線型最小二乗法プログラムも迅速かつ的確な薬動学的パラメータ値を推定するのに有用な道具の一つとなると考える。

本研究で得られた知見は、実際の医療現場での臨床薬剤師の対応のあり方と、医療への参画の方法を示唆するものと考えられる。医療とは、患者個々に適合した医療行為（薬物療法）を行うことで、患者に対し最適な医療を行い、患者が最大限の利益を得ることが求められている。これは結果的に、患者の精神的、肉体的、経済的負担を軽減し、医療費の抑制にもつながる。臨床薬剤師は、医療現場において、実際に行われている治療に最も必要な助言を医療関係者に与える必要があり、これにより医療に大きく貢献できる。特に、薬物療法における薬物血中濃度のモニタリングは、診療状況の把握、治療方針の決定、投与設計の指標となり、医療において重要なものとしての認識が定着してきた。これは、単に薬物の血中濃度を測定するというにとどまらず、複雑な治療行為にも的確に対応し、最も患者に適合した医療を行うための情報を提供するという行為であると考えられる。以上の理由より、今後臨床薬剤師は、医療現場においてclinical pharmacokineticsを一層発展させなければならぬと考える。

総 括

薬物療法に際しては、患者個々の病状に対応した最適の薬物投与を行うことが理想的であり、この際、患者の生理状態を把握するだけでなく、薬物の体内濃度を測定し、直接薬物の体内動態を検討する必要がある。今回、高い危険性があるにもかかわらず、治療に際して投与せざるをえない医薬品を主たる対象にして、患者およびボランティアを用い、臨床薬物速度論の考え方にに基づき、薬物の体内動態と投与設計の適正化を目標とした研究を行い、以下のような知見を得た。

1) 体内動態解析プログラム (OMULTI-D) の開発

実際の薬物療法の場合となる臨床においても対応可能で、正確かつ簡便な非線型最小二乗法プログラムの構築を行った。本プログラムは、既成のプログラムを改良し、計算精度良く、再現性のある薬動学的パラメータ値を短時間に算出することができ、医療現場におけるあらゆる治療方法に対応可能となった。

2) テオフィリン徐放製剤の体内動態

気管支喘息の治療剤であるテオフィリンを用い、経口の徐放製剤の空腹時と食後の体内動態の違いを、徐放製剤からの放出過程を考慮に入れたモデルに基づき検討した。徐放性製剤からの薬物の放出過程が血中濃度推移に大きな影響を与えることが確認でき、徐放製剤服用時の血中濃度推移の解析には薬物の放出過程を考慮に入れたモデルで解析する必要があることを明らかにした。さらに、この製剤からの薬物の放出挙動を考慮に入れたモデルを用いることで、消化管内での錠剤からの薬物の放出動態、消化管内での動態がシミュレーションでき、従来測定不可能な消化管内での薬物動態を把握することを可能にした。さらに、テオフィリン徐放製剤を食後服用した場合、空腹時より最高血中濃度が上昇し、中毒症状を呈する原因は、食事により消化管からの吸収にラグタイムが生じ、その間に蓄積されたテオフィリンが、薬物の吸収の開始とともに急速に体内に吸収されるために起こることを明らかにした。

3) メソトレキセート大量療法時の体内動態

抗悪性腫瘍剤のうち葉酸拮抗剤であるメソトレキセートの大量療法時の体内動態を血中濃度推移と尿中排泄推移で比較し、メソトレキセートの血中濃度予測および投与設計の可能性について検討した。メソトレキセートの大量療法時の血中濃度推移と尿中排泄動態には高い相関性があることを明らかにした。そのため、従来血中濃度測定点の不足等の理由で、患者個々の薬動学的パラメータが求められない場合でも、血中濃度および尿中排泄速度の同時解析の手技を用いることで、精度の良い薬動学的パラメータが得られることを明らかにした。この結果、患者個々のメソトレキセートの体内動態を詳細に把握でき、最適の治療方法の選択、投与設計、血中濃度予測が可能となった。また、メソトレキセートの主代謝産物であり、腎毒性の原因の一つと言われている7-ヒドロキシメソトレキセートを患者蓄尿から分離し、メソトレキセート大量療法を行った患者の体内動態を検討した。メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの同時解析を行うことで、親化合物と代謝産物の体内動態の違いと、代謝産物の生成動態が把握でき、患者個々の代謝能の把握が可能となった。さらに、メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度比から、患者の7-ヒドロキシメソトレキセートの動態が把握でき、次回治療時の副作用発現の事前警告および休止期間の決定に用いられ、治療計画の指標にできることを明らかにした。

4) 単回および持続投与時のサイアミラールの体内動態

バルビタール系麻酔剤のうち、超短時間型のサイアミラールの投与方法と体内動態の違いを検討した。脂溶性の高いサイアミラールは、投与方法や投与量によりその体内動態が大きく異なり、超短時間型に分類されているサイアミラールも持続投与では長時間型の薬剤として考える必要があることを明らかにした。さらに、蓄積相を考慮したモデルに基づき解析を行い、投与終了後に生じる血中濃度の再上昇現象が、サイアミラールの蓄積相からの再放出に起因することが示唆された。また、血中サイアミラール濃度と脳波上での静止期間との間に相関性のないことも明らかにした。この結果、得られたバルビタール大量療法時のサイアミラールの薬動学的パラメータ値は、バルビタール大量療法時の血中濃度解析の初期値として利用でき、治療と平行した適正な投与設計を行うことが可能になった。

特に副作用の発現が強く示唆される薬物を投与する場合、薬物の体内動態を知ること、より効率的で安全性の高い薬物療法を行う上で重要である。本研究の結果は、患者の病状に応じて種々の医薬品を適正に投与するための方法論の確立するうえで有用であり、医療の進歩に貢献すると考える。

謝 辞

本研究を行なうにあたり、終始、ご指導、ご鞭撻を賜りました、徳島大学薬学部 寺田 弘教授に深く感謝の意を表します。

また、本論文を査読していただき、種々の有益なご意見とご校閲を賜りました徳島大学薬学部 際田弘志教授ならびに嶋林三郎教授に深謝致します。

本研究を行なうにあたり、ご指導と、自由な研究の場を与えて下さりました、香川医科大学医学部 中野 節教授に感謝の意を表します。

さらに、本研究を行うにあたり、ご指導、ご討論して頂きました、大分医科大学医学部 武山正治教授、香川医科大学医学部附属病院薬剤部・副部長 塚本豊久博士に深謝いたします。

本研究の遂行に当たり、的確なご指導を頂きました、香川医科大学医学部附属病院集中治療部 小栗顯二教授、戸崎洋子助教授、上藤哲郎博士、整形外科 上野良三教授、岡田孝三博士、吉田竹志博士、岡 史朗博士に深謝します。

また、研究途上種々のご便宜を図って下さいました香川医科大学医学部附属病院薬剤部諸氏に心から感謝致します。

最後に、私の研究生生活に、理解と愛情をもって接してくれた家族に感謝の意を表します。

実験の部

第1章に関する実験

1. マイクロコンピュータシステム：日本電気 PC 9801M2 (CPU: μ PD8086-2) を用いた。

2. プログラム：OMULTI-Dは、MS-DOS® (Ver. 2.1)上のN88BASIC comandのみで構築し、プログラムには約18 Kbytes を使用した。構築したプログラムは basic compiler®にて変換して稼働した。外部出力はPRINT とLPRINTコマンドにてCRT とプリンターに表示した。

3. 臨床応用：対象は、香川医大附属病院・集中治療部にてサイアミラルの持続投与を受けた患者とした。Table 1.1 に患者の投与スケジュールと血中濃度実測値を示す。患者の血中濃度測定結果は、Table 4.3 の患者Eのデータを用いた。⁹⁾ 血中サイアミラル濃度は、HPLCにて測定した。サイアミラルの血中濃度は第4章に報告した方法にて測定した。(第4章参照)

4. 体内動態モデル：2-コンパートメントモデルの急速静注および点滴静注の方程式を用いた。

第2章に関する実験

1. 試料・試薬：テオフィリン徐放製剤は、市販のテオドール®錠(三菱化成一日研)を用いた。その他の試薬は特級試薬を用いた。

2. 溶出試験：テオフィリンの溶出試験は、日本薬局方第10改正に従い行った。測定は溶出試験器(富山産業, NTR-VS30)を用い、パドル法にて回転数を100 rpmとして行った。試験液は、日本薬局方第1液を900 ml (37.0 \pm 0.5 °Cとした。試料液は、一定時間毎に1 mlずつを採取した。

3. ボランティア試験

1) 空腹時服用試験：7名の健常成人男性ボランティア(年齢25-29才, 体重50-90kg)を対象として、一晚絶食後、テオドール錠200 mg (100 mg錠, 2錠)を水200 mlと共に服用した。試験前日より終了まで、キサンチン類およびアルコール類含有の飲食類の摂取を禁じた。テオドール投与後、経時的に採血を行い、血中テオ

オフィリン濃度を測定した。

2) 食後服用試験：空腹時服用試験を行ったボランティアの内、4名の健常成人男性ボランティアを対象として、一晚絶食後、同一の朝食(炭水化物92.3 g, 蛋白質22.3 g, 脂肪10.6 g, (550 kcal))を摂取後30分後にテオドール錠200 mg (100 mg錠, 2錠)を水200 mlと共に服用した。試験前日より終了まで、キサンチン類およびアルコール類含有の飲食類の摂取を禁じた。テオドール投与後、経時的に採血を行い、血中テオフィリン濃度を測定した。

4. 血中テオフィリン濃度測定：血中テオフィリン濃度測定は、HPLCにて行った。血清100 μ lにメタノール400 μ lを加えて除タンパク後、遠心分離(900g, 10 min)を行い、この上清をHPLCの試料とした。装置は、Model ALG/GPC-204 (Waters Associates)を、カラムはNOVA PAKC-18 (100mm \times 5.0mm i.d., Waters Associates)を、移動相は、0.01 M酢酸緩衝液(pH=5.0) - メタノール(1:3)混液を用い、流速1.0 ml/min, 測定波長270 nmにて測定した。

5. 解析方法：溶出量-時間曲線および血中濃度-時間曲線に対する速度論的パラメータは、マイクロコンピュータシステム(NEC PC 9801)を用い、非線型最小二乗法プログラムMULTI²³⁾を修正したプログラムOMULTI-Dにて計算した。

モデルの最適化の判定は、赤池の情報量規準(Akaike's Information Criterion, AIC)²⁴⁾を用いた。

第3章に関する実験

1. 試料：メソトレキセートは、シグマ社から購入した。また、アセトニトリル(HPLC用規格品)は和光純薬から購入した。Sephadex G-25はファルマシア社から購入した。TDXシステム・メソトレキセート測定用キットは、ダイナボット社から購入した。その他の試薬は特級品または、HPLC用規格品を使用した。

2. 尿からの7-ヒドロキシメソトレキセートの分取と精製法：7-ヒドロキシメソトレキセートは、メソトレキセート大量療法を行った患者の尿より、以下に述べるHPLCによる繰り返し分取と、Sephadex G-25のゲル濾過によって行った。

7-ヒドロキシメソトレキセートの分取はSlordalら⁵⁰⁾の方法に従って行った。装置は、Waters社製Model 510 ポンプ, WISP 710B オートインジェクター, Model

M-490 UVディテクターを用を組み合わせ分取した。カラムは、Radial PAK® μ Bonda-PAK フェニル(100 mm x 8 mm i.d., 10 μ m, Waters 社)を用い、移動相は、0.15 M酢酸アンモニウム緩衝液(pH=4.6) : アセトニトリル=19 : 5, 流速は、5.0 ml/minで行った。7-ヒドロキシメソトレキセートの測定波長は303 nmで行った。7-ヒドロキシメソトレキセートは精製品は凍結乾燥後、保存した。

7-ヒドロキシメソトレキセートの純度は、HPLCの303nmにて単独ピークとして検出され、濃度はモル吸光係数19,500^{44, 45)}にて決定した。

3. 対象 : 香川医科大学附属病院整形外科にて、男性2名の骨肉腫患者 [A (12才, 45kg) : B (40才, 65kg)] に、各4回づつのHD-MTX療法を行った。その際の血中メソトレキセート濃度及び尿中メソトレキセート濃度を経時的に測定した。メソトレキセートの投与量は、患者Aでは全て15 g/body(333mg/kg)とし、患者Bでは1回目9 g/body(138mg/kg), 2回目4 g/body (62mg/kg), 3回目4.5 g/body (70mg/kg), 4回目4.5 g/bodyとし、全て6時間点滴静注を行った。治療中、後も重炭酸ナトリウムの点滴による投与で、尿のアルカリ化を行った。各治療時の採血時間を、Table 3.1-a に示す。

また、採尿は原則として6時間の蓄尿の一部を試料とした。患者Aでは、2回目と4回目、患者Bでは、4回全ての治療時において尿中濃度を測定した。各治療時の採尿期間及び試料回数を、Table 3.1-b に示す。

また、7-ヒドロキシメソトレキセートの分取には、患者Aの24時間までの全蓄尿を用いた。

4. 測定方法

1) 血中メソトレキセート濃度測定 : 血中メソトレキセート濃度測定は、酵素免疫抗体測定法(以下EIA法と略す)の蛍光偏光免疫法(FPIA法)を用い、TDX全自動蛍光偏光測定装置"アボット"(TDX-Analyzer, ダイナボット, 東京)にて行った。

2) 尿中メソトレキセート濃度測定 : 尿中メソトレキセート濃度測定は、HPLC法にて行った。試料は、蓄尿を0.8 μ mのメンブランフィルターにて濾過し、蒸留水にて適当に希釈後、HPLCに注入した。

3) メソトレキセートおよび7-ヒドロキシメソトレキセート濃度測定 : メソト

レキセートおよび7-ヒドロキシメソトレキセート濃度測定は、HPLC法により行った。血清試料の処理方法はChanらの方法⁵¹⁾ に準じて行った。

血清400 μ lにアセトニトリル1.0 mlを加え、ボルテックスミキサーにて激しく攪拌後、遠心器にて遠心分離(1,500 g x 5 min)した。メソトレキセートおよび7-ヒドロキシメソトレキセートが高濃度の場合は、そのままHPLCに注入した。

また、メソトレキセートおよび7-ヒドロキシメソトレキセートが低濃度の場合は、この上清1.0 mlに200 μ lのイソアミールアルコールおよび2.0 mlの酢酸エチルを添加し、ボルテックスミキサーにて激しく攪拌後、遠心器にて遠心分離(900 g x 10 min)した。この下相40 μ lをHPLCに注入した。

装置は、Waters社製Model 510 ポンプ, U6-Kインジェクター, Model M-490 UVディテクターを用いた。カラムは、Radial PAK® μ Bonda-PAK フェニル(100 mm x 8 mm i.d., 10 μ m, Waters 社)を用い、移動相は、0.15 M酢酸ナトリウム緩衝液(pH=4.6) : アセトニトリル=88 : 12, 流速は、2.0 ml/minで行った。測定波長は303 nmで行った⁵²⁾。

抽出法における検量線は、メソトレキセートでは2.0 μ g/mlまで直線関係があり、検出限界は25 ng/mlであった。また、7-ヒドロキシメソトレキセートでは2.5 μ g/mlまで直線関係があり、検出限は50 ng/mlであった。希釈法における検量線は、メソトレキセートでは10 μ g/mlまで直線関係があり、検出限界は100 ng/mlであった。

5. 薬動学的解析 : 血中濃度解析および尿中排泄速度解析は、NEC PC-9801 マイクロコンピュータシステムを用い、プログラムMULTI⁵³⁾を改良したOMULTI-Dを利用した。

血中濃度解析の体内動態モデルは、2-コンパートメントモデル(cf. Fig. 3.2: Eq. 1とEq. 2)及び3-コンパートメントモデル(cf. Fig. 3.2: Eq. 5とEq. 6)を用いて解析を行った。

尿中排泄速度解析の体内動態モデルは、2-コンパートメントモデル(cf. Fig. 3.2: Eq. 3とEq. 4)を用いて解析を行った。

さらに、血中濃度・尿中排泄速度同時解析の体内動態モデルは、2-コンパートメントモデルを用い、Fig. 3.2 のEq. 1からEq. 4を連立して解析を行った。

メソトレキセートと7-ヒドロキシメソトレキセートの血中濃度解析には、Fig. 3.6 のEq.7からとEq.10 を連立して解析を行った。

第4章に関する実験

1. 試薬：サイアミラールは、市販のサイアミラール注射剤（イソゾール®，吉富製薬）を用いた。その他実験に供した試薬は全て市販の特級試薬を用いた。

2. ラットにおける血中および胆汁中サイアミラール濃度測定

ラット：Wistar系雄性ラット（体重 250-300 g）を用いた。

サイアミラール単回静脈内投与試験における血中サイアミラール濃度測定：ペントバルビタール（ネンプタール®）の腹腔内投与（0.4 mg/kg）にて麻酔したラットの頸動脈にカテーテルを装着した。股静脈よりサイアミラールを6.2mg/kg用量投与し、投与後1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60分毎に採血を行い、血中サイアミラール濃度をHPLCにて測定した。

サイアミラール単回静脈内投与試験における胆汁中サイアミラール濃度測定：ペントバルビタール（ネンプタール®）の腹腔内投与（0.4 mg/kg）にて麻酔したラットの総胆管にポリエチレンチューブを挿入、固定し、ポールマンゲージにてラットを固定した。麻酔覚醒後、股静脈よりサイアミラールを6.2mg/kg容量投与し、一定時間ごとに胆汁を採取し、胆汁中サイアミラール濃度をHPLCにて測定した。

3. ヒトにおける血中サイアミラール濃度測定

対象とした患者の一覧をTable 4.1 に示す。

ヒトのサイアミラール単回静脈内投与試験における血中サイアミラール濃度測定は、手術目的の4名の患者(A, B, C, D)にて行った。各患者は全てサイアミラールの単回静脈内投与を行い、経時的に採血を行った。血中サイアミラール濃度はHPLCにて測定した。

ヒトのサイアミラール持続投与時における血中サイアミラール濃度測定は、サイアミラール持続投与を行った4名の患者(E, F, G, H)にて行った。各患者に対し経時的に採血を行い、血中サイアミラール濃度はHPLCにて測定した。各患者の投与スケジュールをTable 4.3 に示す。

4. 試料の処理方法

血清：血清 500 μ l に2.5 mlのメタノールを加え除タンパク後、遠心分離（12000 rpm, 3 min, KUBOTA KM-15200）し、その上清をHPLCに注入した。

胆汁：胆汁 500 μ l に1 N 塩酸 500 μ l を加え、5 mlのクロロホルムにて10分間震盪攪拌し、サイアミラールを抽出した。クロロホルム相 4 mlを蒸発乾固後、200 μ lのメタノールにて再溶解後、HPLCに注入した。

5. サイアミラール濃度測定方法：血中及び胆汁中サイアミラール濃度は、HPLCにて測定した。HPLCは、Waters社製Model 510 ポンプ、Wisp® Model 710B オートサンプラーとModel 481 UVディテクターを用いた。カラムは、Radial-Pak C-18，移動相は、10 mM クエン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）：メタノール=2:3(v/v)，流速1.0 ml/minとし、290 nmにて測定した。サイアミラールの保持時間は、7.3 minであった。0 - 50 μ g/mlの濃度範囲で直線性が得られ、検出限界は、0.5 μ g/mlであった。また、他剤（抗生物質，ステロイド類，ペントバルビタール等）の影響は受けなかった。

6. 薬動学的解析：血中濃度解析は、NEC PC-9801 マイクロコンピュータシステムを用い、プログラムMULTI¹⁴⁾を改良したOMULTI-Dを利用した。

体内動態モデルは、2-コンパートメントモデル（Fig. 4.2 Eq.1（急速静注），Eq.2とEq.3（点滴静注）参照）を用い、重ね合わせの原理に基づき解析した。

7. 脳波測定：患者Hの脳波測定は、一定時間毎に約5～30分間、Electroencephalography Type 1A71（日本電気三栄社製）を用い測定した。

引用文献

序論の引用文献

- 1) 花野 学, 藤田 浩, 粟津 荘司 (編著), "薬の体内動態-ファーマコキネティクスの実際", 講談社, 東京(1984).
- 2) a) 山岡 清, 谷川原 祐介 (共著), "マイコンによる薬物速度論入門", 南江堂, 東京, (1983).
b) 山岡 清著, "マイコンによる薬物体内動態解析法", 南江堂, 東京, (1984).
- 3) 堀 了平 (監修), "薬物血中濃度モニタリングのためのPopulation Pharmacokinetics入門", 薬業時報社, 東京, (1988).

第1章の引用文献

- 1) K.Yamaoka, Y.Tanigawara, T.Nakagawa, et al., J. Pharmacobio-Dyn., 4, 879 (1981).
- 2) 山岡 清著, "マイコンによる薬物体内動態解析法" 南江堂, 東京, 1984, pp. 123-129.
- 3) R.Hori, K.Okumura, S.Kitazawa, et al., Yakuzaigaku, 49, 148(1989).
- 4) R.Hori, K.Okumura, S.Kitazawa, et al., Yakuzaigaku, 49, 304(1989).
- 5) K.Takagi, T.Hasegawa, Y.Ogura, et al., Chem. Pharm. Bull., 34, 3894(1986).
- 6) N.Imaeda, K.Takagi, T.Hasegawa, et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 26, 588(1988).
- 7) J.A.Nelder and R.Mead, Computer L., 7, 308(1965).
- 8) a) 一松 信著, 田村一郎, 木村俊房 編"新数学講座, 13. 数値解析" 朝倉書店, 東京, 1984, pp. 1-163. b) 中川 徹, 小柳義夫 著, "最小二乗法による実験データ解析, プログラムSALS, UP応用数学選書7", 東京大学出版会, 東京, 1987, pp. 1-206.
- 9) N.Morikawa, K.Higuchi, T.Tsukamoto, et al., Yakuzaigaku, 50, 246(1990).
- 10) H.Akaike, IEEE Trans. Automat. Contr., 19, 719(1973).

第2章の引用文献

- 1) J.W.Jenne, E.Wyze, F.S.Rood, et al., Clin. Pharmacol. Ther., 13, 349 (1972).
- 2) P.A.Mitenko and R.I.Ogilvie, New Engl. J. Med., 289, 600(1973).
- 3) G.Levy and R.Koysooko, J. Pediatr., 86, 789(1975).
- 4) P.Willing, L.Lyons, W.Craing, et al., Clin. Pharmacol. Ther., 12, 475 (1975).
- 5) M.Lagas and J.H.Jonkman, Eur. J. Clin. Pharmacol., 24, 761(1983).
- 6) L.Hendeles, M.Weinberger, G.Milavetz, et al., Chest, 87, 758(1985).
- 7) M.Weinberger, L.Hndeies and L.Bighley, New Engl. J. Med., 299, 852(1978).
- 8) T.Bell and J.Bighley, Pediatrics, 62, 352(1978).
- 9) D.L.Spanbler, D.D.Kalof, F.L.Bloom et al., Ann. Allerg., 40, 6(1979).
- 10) K.Takagi, T.Hasegawa, Y.Ogura, et al., Chem. Pharm. Bull., 34, 3894 (1986).
- 11) M.Gibaldi and D.Perrier, "Pharmacokinetics, Second Edition, Revised and Expanded" ed. by J.Swarbrick, Marcel Dekker, Inc., New York, 1982, pp. 1-42.
- 12) 西岡 豊, 京谷庄二郎, 森川則文, 他, 診療と新薬, 26, 1279(1989).
- 13) N.Leeds, P.Gal, A.A.Purohit, et al., J. Clin. Pharmacol., 22, 196(1982).
- 14) S.Pederson and J.M.Peterson, Allergy, 37, 531(1982).
- 15) D.G.Tinkelman, L.Edelman, J.Decouto, et al., Ann. Allergy, 54, 280(1985).
- 16) M.A.Osman, R.B.Patel, D.S.Irwin, et al., Biopharm. Drug Dispos., 4, 63 (1983).
- 17) S.L.Spector, Chest, 90, 623(1986).

- 18) A.Karim, J. Allergy Clin. Immunol., 78, 695(1986).
- 19) N.Ohmori, N.Inotsume, M.Matsukura, et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 24, 148(1986).
- 20) A.P.Sips, P.M.Edelbroek, S.Kulstad, et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 26, 405(1984).
- 21) S.L.Spector, A.S.Rohr, G.S.Rachelefsky, et al., J. Allergy Clin. Immunol., 75, 105(1985).
- 22) L.S. Goodman, A.G. Gilman, (ed), "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 7th ed. by A.G. Gilman, MacMillan Publishing, New York, 1985, pp. 1668-1713.
- 23) K.Yamaoka, Y.Tanigawara, T.Nakagawa, et al., J. Pharmacobio-Dyn., 4, 879 (1981).
- 24) H.Akaike, IEEE Trans. Automat. Contr., 19, 716(1973).

第3章の引用文献

- 1) S.Farber, L.K.Diamond, R.D.Mercer, et al., New Engl. J. Med., 238, 787 (1948).
- 2) I.Dierassi and J.S.Kim, Cancer, 38, 1043(1976).
- 3) 藤田一之, 和野雅治, 野村幸治, 他, 癌と化学療法, 7, 2189(1980).
- 4) 三比和美, 服部理男, 癌と化学療法, 9, 1068(1982).
- 5) I.Dierassi, C.J.Rominger, J.S.Kim, et al., Cancer, 30, 22(1972).
- 6) H.Y.Yap, R.S.Benjamin, G.R.Blumenschein, et al., Cancer Treat. Rep., 63, 757(1979).
- 7) N.Jaffe, E. III Frei, W.Hugh, et al., Cancer Treat. Rep., 62, 259(1978).
- 8) N.Jaffe, E. III Frei, D.Traggis, et al., New Engl. J. Med., 291, 994 (1974).
- 9) W.H.Isacoff, F.Ellber, H.Tabbarah, et al., Cancer Treat. Rep., 62, 1295 (1978).
- 10) N.Jaffe, 古屋光太郎, 小野澤初男, 臨整外, 18, 9635(1983).
- 11) 福間久俊, 山脇慎也, 佐々木鉄人, 他, 癌と化学療法, 7, 1641(1980).
- 12) B.A.Chabner and R.C.Young, J.Cli. Invest., 52, 1804(1973).
- 13) G.Fabre and I.D.Goldman, Cancer Res., 45, 80(1985).
- 14) J.Lankelma, E.Van Der Kleijn and E.F.S.Termond, Clinical Pharmacology of Antineoplastic Drugs. H.M.Pinedo (ed.) Elsevier/North Holland biomedical Press 1978, 13.
- 15) S.A.Jacobs, R.G.Stoller, B.A.Chabner, et al., J. Clin. Invest., 57, 534 (1976).
- 16) D.H.Huffman, S.H.Wan, D.L.Azamoff, et al., Clin. Pharmacol. Ther., 14, 572(1973).
- 17) R.G.Stoller, S.A.Jacods, J.Drake, et al., Cancer Chemotherap. Rep., 6, 19(1975).
- 18) H.Akaike, IEEE Trans. Automat. Contr., 19, 719(1973).
- 19) 鷹見正宏, 金庭延慶, 古屋 誠, 他, 日口外誌, 32, 524(1986).
- 20) 佐々木邦明, 藤本孟男, 日癌治, 14, 988(1979).
- 21) S.G.Chakrafarti, I.A.Bernstein, Clin. Chem., 15, 1157(1969).
- 22) C.E.Myers, M.E.Lippman, H.M.Eliot, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 72, 3683(1975).
- 23) B.A.Kamen, P.L.Takach, R.Vaten, et al., Anal. Biochem., 70, 54(1976).
- 24) L.C.Falk, D.R.Clark, S.M.Kahlman, et al., Clin. Chem., 22, 785(1976).
- 25) W.Paxton and F.J.Rowell, Clin. Chem. Acta, 80, 563(1977).
- 26) R.J.Hayman, H.Fong and M.D.Vancer Weyden, J. Lab. Clin. Med., 93, 480 (1979).
- 27) R.G.Buice, W.E.Evans, C.A.Nicholas, et al., Clin. Chem., 26, 1902(1980).
- 28) J.A.Nelson, B.A.Harris, W.J.Decker, et al., Cancer Res., 37, 3970(1977).
- 29) J.L.Wisnicki, W.P.Tong and D.B.Ludlum, Cancer Treat. Rep., 62, 529(1978).
- 30) E.Watson, J.L.Cohen and K.K.Chan, Cancer Treat. Rep., 62, 381(1978).

- 31) J.L.Cohen, G.H.Hisayasu, A.R.Barrientos, et al., *J. Chromatogr.*, 181, 478(1980).
- 32) Y.M.Wang, S.K.Howell and J.A.Benvenuto, *J. Liquid Chromatogr.*, 3, 1071 (1980).
- 33) W.Tong, J.L.Wisnicki, J.Horton, et al., *Clin. Chim. Acta*, 107, 67(1980).
- 34) S.K.Howell, Y.M.Wang, R.Hosoya, et al., *Clin. Chem.*, 26, 734(1980).
- 35) R.C.Donehower, K.R.Hande, J.C.Drake, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26, 63(1979).
- 36) J.Lankelma and H.Poppe, *J. Chromatogr.*, 149, 587(1978).
- 37) J.Lankelma, E. von der Klein and F.Ramaekers, *Cancer Lett.*, 9, 133(1980).
- 38) C.Canfell and W.Sadee, *Cancer Treat. Rep.*, 64, 165(1980).
- 39) M.-L.Chan and W.L.Chiou, *J. Chromatogr.*, 226, 125(1981).
- 40) N.So, D.P.Chandra, I.S.Alexander, et al., *J. Chromatogr.*, 337, 81(1985).
- 41) F.Palmisano, T.R.I.Cataldi and P.G.Zambonin, *J. Chromatogr.*, 344, 249 (1985).
- 42) J.Salamoun and J.Frantisek, *J. Chromatogr.*, 378, 173(1986).
- 43) J.Salamoun, M.Smrz, F.Kiss, et al., *J. Chromatogr.*, 419, 213(1987).
- 44) D.G.Johns and T.L.Loo, *J. Pharm. Sci.*, 56, 356(1967).
- 45) C.Canfell and W.Sadee, *Cancer Treat. Rep.*, 64, 165(1980).
- 46) B.Nuernberg, M.Kohlberenner, R.Faulkner, et al., *J. Chromatogr.*, 487, 476(1989).
- 47) H.Breithaupt and E.Kuenzlen, *Cancer Treat. Rep.*, 66, 1733(1982).
- 48) G.Fabre, J.P.Cano, A.Iliadis, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2, 61 (1984).
- 49) G.Milan, A.Thyss, N.Renee, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 11, 29 (1983).
- 50) L.Slordal, P.S.Pryts, I.Petterson, et al., *Ther. Drug Monit.*, 8, 368 (1986).
- 51) M.Chan and W.L.Chiou, *J. Chromatogr.*, 226, 125(1981).
- 52) N.Morikawa, T.Tsukamoto, M.Nakano, et al., *Yakuzaigaku*, 50, 42(1990).
- 53) K.Yamaoka, Y.Tanigawara, T.Nakagawa, et al., *J. Pharmacobio-Dyn.*, 4, 879 (1981).

第4章の引用文献

- 1) L.S.Goodman and A.Gilman (ed.), "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 6th ed., Macmilan Publishing Co. Inc., New York, 1975.
- 2) H.M.Shapiro, S.R.Wyte and J.Loesser, *J. Neurosurg.*, 40, 90(1974).
- 3) S.I.Orozlan and G.D.Maengwyn-Davies, *J. Amer. Assoc.*, 49, 507(1960).
- 4) P.Scoppa, *Biochem. Appl.*, 13, 274(1966).
- 5) R.H.Smith, J.A.MacDonald, D.S.Thompson, et al., *Clin. Chem.*, 23, 1306 (1977).
- 6) H.Hosotsubo, *J. Chromatogr.*, 487, 204(1989).
- 7) B.B.Brodie, L.C.Mark, P.A.Lief, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 102, 215(1951).
- 8) 澤田祐介, 阪本敏久, 高橋道知, 他, *医学のあゆみ*, 117, 1001(1981).
- 9) E.C.Pierce, C.J.Lambertson and S.Deutsch, *J. Clin. Invest.*, 41, 1664 (1962).
- 10) H.Shapiro, *Anesthesiology*, 43, 445(1975).
- 11) L.F.Marshall and H.M.Shapiro, *Acta Nenrol. Scand.*, 56, 156(1977).
- 12) D.S.Smith, S.Rehncrona and B.K.Siesjo, *Anesthesiology*, 53, 186(1980).
- 13) N.Bondarayache and E.M.Nemoto, *Crit. Care. Med.*, 4, 131(1976).
- 14) K.Yamaoka, Y.Tanigawara, T.Nakagawa, et al., *J. Pharmacobio-Dyn.*, 4, 879 (1981).

第5章の引用文献




- 1) 樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 他, *病院管理*, 28, 199(1991).
- 2) N.Morikawa, M.Takeyama, K.Higuchi, et al., *Jpn.J.Hosp.Pharm.*, 17, 312 (1991).
- 3) N.Morikawa, M.Takeyama, K.Higuchi, et al., *Yakuzaigaku*, 52, 112(1992).
- 4) R.Hori, K.Okumura, S.Kitazawa, et al., *Yakuzaigaku*, 49, 148(1989).
- 5) R.Hori, K.Okumura, S.Kitazawa, et al., *Yakuzaigaku*, 49, 304(1989).
- 6) K.Takagi, T.Hasegawa, Y.Ogura, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 3894(1986).
- 7) N.Imaeda, K.Takagi, T.Hasegawa, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 26, 588(1988).
- 8) 森川則文, 樋口和子, 武山正治, 他, *薬剂学*, 47, 115(1987).
- 9) 木本裕郎, 森川則文, 武山正治, 他, *薬剂学*, 51, 153(1991).
- 10) 森川則文, 塚本豊久, 中野節, 他, *薬剂学*, 50, 42(1990).
- 11) N.Morikawa, T.Tsukamoto, M.Nakano, et al., *Yakuzaigaku*, 51, 115(1991).
- 12) N.Morikawa, K.Higuchi, T.Tsukamoto, et al., *Yakuzaigaku*, 50, 246(1990).
- 13) 森川則文, 森 一生, 武山正治, 他, *臨床薬理*, 23, 469(1992).



3

様式9

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 薬 第 8 号	氏 名	森 川 則 文
審査委員	主 査	寺 田 弘	
	副 査	際 田 弘 一	
	副 査	嶋 林 三 郎	

学位論文題目

臨床上重篤な副作用がある医薬品の投与量の適正化を目的としたファーマコキネティックスの応用

審査結果の要旨

薬物治療に際して、個々の患者の病態に応じた適正な医薬品の投与が為されることが望ましいが、それが十分に為されていないのは、それぞれの患者における薬物の体内動態が的確に把握されていないためである。申請者は、まず医療現場において使用可能な、薬物の体内動態解析プログラムを開発し、これを用いてモデル実験系および健常なボランティア並びに臨床の場における患者の薬物動態の速度論的研究を行った。対象とした薬物は、気管支喘息治療薬テオフィリン、抗悪性腫瘍剤メソトレキセートおよび麻酔作用のあるサイアミラールで、いずれも危険度の高い副作用があるにも拘らず病態改善の為に使用せざるを得ない医薬品ばかりである。本研究の結果、患者の血中における薬物の濃度推移を的確に予測することが可能になった。本研究は薬剤業務において医薬品の適切な投与設計を行ううえで有用であり、クリニカルファーマコキネティックスの先駆的研究として高く評価できる。したがって、本論文は博士論文に値するものと判定する。