

<総説>

心房細動治療に用いられる医薬品の臨床薬物動態に
影響を与える因子の解析

Factors influencing the Clinical Pharmacokinetics of Drugs used
in the Treatment of Atrial Fibrillation

緒方 宏泰
Hiroyasu Ogata

明治薬科大学名誉教授
〒157-0062 東京都世田谷区南烏山3-11-30-301

Summary

The pharmacokinetic parameters of 26 drugs used in the treatment of atrial fibrillation in healthy adult subjects, such as the bioavailability, volume of distribution and clearance, were collected via secondary source materials and published reports in order to clarify the factors influencing these pharmacokinetic parameters. The factors influencing the pharmacokinetics could be successfully analyzed for 18 drugs for which data on the blood:plasma ratio could be collected. Out of the 8 drugs for which the information on the blood:plasma ratio could not be collected, the analysis could be successfully completed only for two drugs. The blood:plasma ratio was reconfirmed to be essential for clarifying the factors influencing the pharmacokinetic parameters. Among all the drugs, 16 (more than a half of the drugs) were shown to have binding-sensitive characteristics (more than 80% bound to plasma protein), showing that the rates of change of the plasma free drug concentrations do not necessarily run in parallel with the observed plasma total drug concentrations in patients with various disease states.

Keywords : clinical pharmacokinetic parameter, drugs used in the treatment
of atrial fibrillation, blood:plasma ratio, binding-sensitive, 臨床薬物動態パラメータ、
心房細動治療薬、血液中薬物濃度/血漿中薬物濃度比、たん白結合依存性

(Received; August 28, 2013, accepted; September 27, 2013)

(Corresponding author: hi-ogata@wa2.so-net.ne.jp)

心房細動治療に用いられる主な 26 医薬品の健康成人を対象とした臨床薬物動態パラメータ(バイオアベイラビリティ、分布容積、クリアランス)値を研究論文や二次資料から収集し、薬物動態の基本パラメータの決定因子の特定を試みた。B/P 値が収集できた 26 薬物中 18 薬物については、薬物動態の基本パラメータの決定因子の特定を行うことができた。B/P 値が収集できなかった 8 薬物の内、薬物動態の基本パラメータの決定因子の特定ができたのは、わずか 2 薬物のみであった。薬物動態の基本パラメータの決定因子の特定を行うためには、B/P 値が必要であることが再確認できた。種々の疾患時における血中総濃度の変化がそのまま遊離形濃度の変化として捉えることができない薬物である binding sensitive な特徴(80%以上の結合率を示す)を示す薬物が 26 薬物中 16 薬物と過半数を超えていた。

目的

全身適用を目的とする医薬品の場合、薬物の血中濃度に依存して作用、副作用の強度や発現頻度が変化する。効果、副作用の発現は薬物が特異的に効果、作用の発現に関係する構造体に結合することにより連鎖的な生体内反応を引き起こすことによっているが、結合するのは、一般には、その構造体近傍に遊離形で存在する薬物であり、結合形薬物ではない。しかも、血中遊離形薬物濃度の変化と血中総薬物濃度の変化は必ずしも平行ではない。そのため、効果、副作用の発現を引き起こす構造体近傍の遊離形薬物濃度と関連性を有する血中遊離形薬物濃度の変化を推定することが重要である^{1,2)}。

新規の有効成分を対象に医薬品が開発される際には、健康成人を対象とした有効成分の単回静脈内投与や、用法に従った経路からの単回および反復投与試験が行われ、測定値をもとに、最高濃度(Cmax)、最高濃度を示す時間(tmax)、血中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)、及び半減期(t_{1/2})などの、血中薬物濃度の時間推移を表現するパラメータ値を中心に、臨床薬物動態情報が収集されている。その殆どの場合、薬物濃度は血漿(血清)中総薬物濃度が測定さ

れている。更に、対象となる疾患を有する患者、高齢者、肝機能障害患者(Clild-Pugh2-3 クラス)、腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス値をもとに軽度から重度の2-3グループ)を対象として用法に従った経路からの投与による試験も行われ、検討された被験者群において、それぞれの臓器の機能が正常な被験者群と比べた際の血中薬物濃度の変化の有無を中心に記述され、これらの情報に基づき、病態時の用法・用量の調節の考え方が提案されている。この場合に、効果、作用の強度に直接関連している血中遊離形薬物濃度が測定され、病態時の用法・用量の調節の考え方が提案されていることはまれである。

以上のように、臨床薬物動態情報は、検討対象となっている被験者群における血中薬物総濃度の記述にとどまっているため、検討対象ではなかった被験者群への外挿を行うことを難しくしていると考えられる。また、血中遊離形薬物濃度の変化を推定させる情報は極めて少なく、血中薬物総濃度に基づいた判断が遊離形濃度の変化を捉えきれていない例も散見される。

これらの不十分さを補う方法は、該当医薬品の健康成人を対象とした薬物動態試験から薬物動態の基本パラメータ値を取得、その情報から各パラメータを決定している因子の特定を行うことを基礎に、患者を対象とした薬物動態試験による総薬物濃度の変化の現象から、血中遊離形薬物濃度の変化の方向を推定することである。しかし、その推定を可能にするためには、後述するように、対象薬物は静脈内投与がされていなければならない。また、血漿(血清)中薬物濃度から算出された基本パラメータ値を全血液中濃度から推定される基本パラメータ値に変換しなければならない。また、患者の状態における薬物の血漿中遊離形分率の変化を基礎情報として知っておくことが重要である。³⁾

本研究において、心房細動治療に用いられる医薬品を対象に、薬物動態の基本パラメータの決定因子を特定することを試み、その結果を示す。更に、その取り組みの中で明らかになった我が国における臨床薬物動態情報の現状と課題について述べる。

研究方法

心房細動治療に用いられる主な 26 医薬品⁴⁾について健康成人を対象として算出された薬物動態パラメータ値を収集し、それぞれの薬物の薬物動態の基本パラメータの決定因子を明らかにすることを試みた。

用いた資料は、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Edition, Mac Graw Hil, 2011, Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic Data(以下、GG と略す)、緒方宏泰編著、臨床薬物動態学・付表(http://pub.maruzen.co.jp/book_magazine/rinsho_yakubutsu/fuhyo/)丸善(以下、CPK と略す)、該当する医薬品のインタビューフォーム(以下、IF と略す)、厚生労働省審議結果報告書(以下、NHLW と略す)(http://www.info.pmda.go.jp/info/syouinin_index.html)であり、更に必要に応じて、Medline(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=ijpmjpublib>)による検索によって該当する論文を得た。尚、GG、CPK には、掲載されている情報の引用先が記載されている。

医薬品の一部にはラセミ体として用いられているものがあるが、今回の検討はすべて、ラセミ体として測定されている結果を用いた。

健康成人に薬物を静脈内投与することにより得られている分布容積 V_d 、全身クリアランス CL_{tot} 、未変化体尿中排泄率 $Ae(\%)$ を基本的な情報とし、更に、血漿(血清)中遊離形率 f_u を加えた。

V_d の値は、血中薬物総濃度の対数値の時間推移が 1 相性を示すか、2 相以上の推移を示すかによって、表現とその内容が異なる。基本的には治療が行われる状態における血中薬物総濃度の動きに主に関与する分布容積を採用した。

経口投与時のデータのみが公表されている場合は相当する値は、それぞれ、 V_d/F 、 CL_{tot}/F 、 $Ae(\%) \cdot F$ となり、使用目的には該当しない。 F はバイオアベイラビリティの量(程度)を表す。 F 値を用いて V_d 、 CL_{tot} 、 $Ae(\%)$ を算出する方法もあるが、静脈内投与によって得られた値を第 1 選択とした。

腎クリアランス CLR 値は測定されている場合はその値を用いた。 CLR が測定されていないが、 $CL_{tot} \cdot Ae(\%)$ で計算できる場合はその計算値をあてた。腎外クリアランス CL_eR は CL_{tot} と CLR の差の値 ($CL_{tot} - CLR$) をあて、原則、その値を肝クリアランス CL_H であると想定した。

全血液中薬物濃度/血漿(血清)中薬物濃度比 (B/P) の値が報告されている場合には、血漿(血清)中薬物濃度を用いて算出されている薬物動態パラメータ値を全血液中薬物総濃度に基づく薬物動態パラメータ値 ($CL_x(b)$ 、 $V_d(b)$) に変換でき、血中総薬物濃度および血中遊離形薬物濃度の変化を規定している要因を正確に評価することが可能となる。次式によって変換した。

$$CL_x(b) = CL_x(p)/(B/P)$$

$$V_d(b) = V_d(p)/(B/P)$$

$CL_x(p)$ 、 $V_d(p)$ は血漿(血清)中総薬物濃度を用いて算出されている薬物動態パラメータ値を示す。

また、血球中薬物総濃度/血漿中薬物総濃度比 (B_c/P) の値の場合には、次式を用いて B/P 比値への変換を行った。尚、本論文では簡略的にヘマトクリット (H_t) 値を 0.5 とした。

$$B/P = H_t \cdot \{(B_c/P) - 1\} + 1$$

B/P の報告値がない場合には以下のような推定も加えた。 H_t 値を 0.5 と仮定すると、薬物が血球に分布していない場合に B/P は 0.5 となり、薬物が血球に分布すればするほど B/P の値は大きくなる。そのため、 $CLR(p)/(B/P)/1200 < 0.3$ の条件から、 $CLR(p)$ 値が 180 mL/min より小さい場合、また、 $CL_H(p)/(B/P)/1600 < 0.3$ の条件から、 $CL_H(p)$ 値が 240 mL/min より小さい場合は、それぞれ、消失能依存性とした。また、 $V_d(p)/(B/P) < 20 \text{ L}$ の条件から、 $V_d(p)$ が 10 L 以下の場合には V_p とした。

肝消失型の薬物が経口投与され、 $F > 0.7$ である場合、 $F = Fa \cdot F_g \cdot F_h$ であり、しかも、 $Fa \cdot F_g \leq 1$ であることから、 $F_h > 0.7$ となる。そのため、 $EH < 0.3$ と推定することができ、肝クリアランスは消失能依存性の特徴を示すと推定できる。 Fa 、 F_g 、 F_h はそれぞれ、経口投与後の吸収率、小腸上皮細胞での消失回避率、肝臓における消失回避率を示す。

結果

Table 1に心房細動治療に用いられる主な 26 医薬品の健康成人を対象とした臨床薬物動態パラメータ値を示した。26 薬物全ての薬物動態パラメータ値を収集することができた。

Table 2 には収集できた 18 薬物の B/P 値を示した。

nifekalant、pilsicainide の B/P 値の情報は小川竜一博士(明治薬科大学)から提供を受けた。4 薬物(dabigatran, digoxin, disopyramide, procainamide)は薬物の Bc/P 値から算出した。

Table 1 Pharmacokinetic parameters

Drug	Pharmacokinetic Parameters					Reference
	F	Vd(L)	CLtot(mL/min)	Ae(%)	fuB(%)	
amiodarone	46	3960	114	0	0.02	GG, CPK
amlodipine	74	960	354	10	7	GG, CPK
aprindine		147[100mg]	287[100mg]	1	5	IF
bepidil	59	480	319	0	1.3	IF
bisoprolol	91	192	222	63	65	CPK
carvedilol	25	90	522	2	5	GG, CPK
cibenzoline		434	742	65	50	IF
dabigatran a)	6	69: Vdss	155	77	65	3)
digoxin	70	551	110	60	75	GG, CPK
diltiazem	38	198	708	4	22	GG, CPK
disopyramide	83	35	72	55	concentration dependent	CPK
flecainide	70	294	336	43	39	GG, CPK
furosemide	71	7.8	99.6	71	1.40	GG, CPK
heparin	—	3.4	33	0	small	GG, CPK
nadolol	34	114	174	73	80	CPK
nifekalant	—	7.8	850	31	10	IF
pilsicainide		78: Vdss	226	90	65	IF
pirmenol		87	164	31	20	IF, 4)
procainamide	83	114	572	67	84	GG, CPK
propafenon	27.5	216	1020	1	10	CPK
propranolol	26	276	960	0.5	13	GG, CPK
quinidine	80	162	282	18	13	GG, CPK
rivaroxaban		50: Vdss	187	45	5	NHLW
sotalol	95	120	156	75	100	GG, CPK
verapamil	22	300	900	3	10	GG, CPK
warfarin	93	8.4	2.7	2	1	GG, CPK

Reference: GG: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Edition, Appendix II

CPK: 臨床薬物動態学・付表

IF: 医薬品のインタビューフォーム

NHLW: 厚生労働省審議結果報告書

a) active metabolite

Table 2 Blood to plasma ratio

Drug	B/P	Reference
amiodarone	0.73	CPK
amlodipine	1.48	10)
aprindine		
bepidil	0.67	7)
bisoprolol		
carvedilol	0.7	CPK
cibenzoline		
dabigatran	0.55 a)	5)
digoxin	1 a)	8)
diltiazem	1	CPK
disopyramide	2.05 a)	9)
flecainide		
furosemide		
heparin		
nadolol		
nifekalant	0.6	from Dr. Ogawa b)
pilsicainide	0.65	from Dr. Ogawa b)
pirmenol	0.67	6)
procainamide	1.8 a)	11)
propafenon	0.7	CPK
propranolol	0.89	GG, CPK
quinidine	0.92	
rivaroxaban	0.71	NHLW
sotalol		
verapamil	0.79	CPK
warfarin	0.55	CPK

a) calculated using blood cell/plasma concentration ratio value

b) R.Ogawa, Assistant Professor, Pharmacotherapy, Meiji Pharmaceutical University

Appendix 1 に示した考え方に基づいて、各薬物の血中薬物総濃度および血中薬物遊離形濃度の変化を規定する因子の推定を行ったが、その考察の流れをAppendix 2に示した。その結果をTable 3に示した。

B/P 値を用いない状況で薬物動態パラメータの決定因子の推定を行い、B/P 値を用いた推定と比較検討を行った(Table 4)。

Table 3 Factors influencing pharmacokinetic parameters

Drug	elimination route b)	binding c)	Vd	Vdf	CLR	CLRF	CLH	CLHF	CLpo	CLpof	kel
amiodarone	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	— f)	—	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLintH/VT
amlodipine	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLintH/VT
aprindine	H	S	id d)	id	—	—	id	id	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	id
bepiridil	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLintH/VT
bisoprolol	H·R(37.63)	IS	id	id	fuB·CLintR*	CLintR	fuB·CLintH*	CLintH	fuB·CLintH*/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa
carvedilol	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	CLH	CLHF	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLH/(fuB·VT)
cibenzoline	H·R(35.65)	IS	id	id	id	id	fuB·CLintH*	CLintH	id	id	id
dabigatran a)	R	IS	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	fuB·CLintR	CLintR	—	—	fuB·CLintR/Fa	CLintR/Fa	fuT·CLintR/VT
digoxin	H·R(40.60)	IS	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	fuB·CLintR	CLintR	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH*/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa	fuT·(CLintR + CLintH)/VT
diltiazem	H	IS	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	CLH	CLHF	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLH/(fuB·VT)
disopyramide	H·R(45.55)	concentration dependent	Vp	Vp/fuB	fuB·CLintR	CLintR	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH*/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa	fuB·(CLintR + CLintH)/Vp
flecainide	H·R(57.43)	IS	id	id	fuB·CLintR*	CLintR	fuB·CLintH*	CLintH	fuB·CLintH*/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa
furosemide	R	S	Vp* e)	Vp/fuB	fuB·CLintR*	CLintR	—	—	fuB·CLintR/Fa	CLintR/Fa	fuB·CLintR/Vp
heparin	H	S	Vp*	Vp/fuB	—	—	fuB·CLintH*	CLintH	—	—	fuB·CLintR/Vp
nadolol	R	IS	id	id	fuB·CLintR*	CLintR	—	—	fuB·CLintR/Fa	CLintR/Fa	id
nifekalant	H	S	Vp	Vp/fuB	—	—	CLH	CLHF	—	—	CLtot/Vp
pilsicainide	R	IS	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	fuB·CLintR	CLintR	—	—	fuB·CLintR/Fa	CLintR/Fa	fuT·CLintR/VT
pirmenol	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLintH/VT
procainamide	H·R(33.67)	IS	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	fuB·CLintR	CLintR	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH*/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa	fuT·(CLintR + CLintH)/VT
propafenon	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	QH	QH/fuB	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·QH/(fuB·VT)
propranolol	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	QH	QH/fuB	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·QH/(fuB·VT)
quinidine	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·CLintH/VT
rivaroxaban	H·R(55.45)	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	fuB·CLintR	CLintR	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH*/Fa	(CLintR + CLintH)/Fa	fuT·(CLintR + CLintH)/VT
sotalol	R	IS	id	id	fuB·CLintR*	CLintR	—	—	fuB·CLintR/Fa	CLintR/Fa	id
verapamil	H	S	(fuB/fuT)/VT	VT/fuT	—	—	QH	QH/fuB	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuT·QH/(fuB·VT)
warfarin	H	S	Vp	Vp/fuB	—	—	fuB·CLintH	CLintH	fuB·CLintH/Fa	CLintH/Fa	fuB·CLintH/Vp

a) active metabolite
b) H: mainly via hepatic elimination R: mainly via renal elimination H·R: eliminated via hepatic and renal routes(ratio)
c) S: binding sensitive IS: binding insensitive
d) id : indeterminate
e) *: speculated from B/P ratio>0.5
f) —: not applicable

Table 4 Speculation of influencing factors for CLx and Vd with or without B/P ratio value

drug	without B/P		with B/P		without B/P	with B/P	B/P ratio
	CLH	CLR	CLH	CLR			
amiodarone	fuB·CLintH* b)	— d)	fuB·CLintH	—	id e)	(fuB/fuT)·VT	0.73
amlodipine	fuB·CLintH** c)	—	fuB·CLintH	—	id	(fuB/fuT)·VT	1.48
aprindine	fuB·CLintH*	—	—	—	id	—	—
bepiridil	id	—	fuB·CLintH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.67
bisoprolol	fuB·CLintH*	fuB·CLintR*	—	—	id	—	—
carvedilol	id	—	CLH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.7
cibenzoline	fuB·CLintH*	id	—	—	id	—	—
dabigatran a)	—	fuB·CLintR*	—	fuB·CLintR	id	(fuB/fuT)·VT	0.55
digoxin	fuB·CLintH*	fuB·CLintR*	fuB·CLintH	fuB·CLintR	id	(fuB/fuT)VT	1
diltiazem	id	—	CLH	—	id	(fuB/fuT)·VT	1
disopyramide	fuB·CLintH*	fuB·CLintR*	fuB·CLintH	fuB·CLintR	id	Vp	2.05
flecainide	fuB·CLintH*	fuB·CLintR*	—	—	id	—	—
furosemide	—	fuB·CLintR*	—	—	Vp *	—	—
heparin	fuB·CLintH*	—	—	—	Vp *	—	—
nadolol	—	fuB·CLintR*	—	—	id	—	—
nifekalant	id	id	CLH	—	Vp *	Vp	0.6
pilsicainide	—	fuB·CLintR*	—	fuB·CLintR	id	(fuB/fuT)·VT	0.65
pirmenol	fuB·CLintH*	—	fuB·CLintH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.67
procainamide	fuB·CLintH*	id	fuB·CLintH	fuB·CLintR	id	(fuB/fuT)·VT	1.8
propafenon	id	—	QH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.7
propranolol	id	—	QH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.89
quinidine	fuB·CLintH*	—	fuB·CLintH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.92
rivaroxaban	fuB·CLintH*	fuB·CLintR*	fuB·CLintH	fuB·CLintR	id	(fuB/fuT)·VT	0.71
sotalol	—	fuB·CLintR*	—	—	id	—	—
verapamil	id	—	QH	—	id	(fuB/fuT)·VT	0.79
warfarin	fuB·CLintH*	—	fuB·CLintH	—	Vp *	Vp	0.55

a) active metabolite
b) * speculated from B/P ratio>0.5
c) ** speculated from CLtot = CLH, F>0.7
d) — not applicable
e) id indeterminate
Blank columns: not speculated because B/P ratio value is not available

考察

基本的パラメータ値は、GGから14薬物、GGデータも含めてリストされているCPKから18薬物が得られた。それ以外の薬物で、IFから5薬物、NHLWから1薬物、文献から2薬物を得た(Table 1)。企業から提供されているIFには、健康成人を対象に静脈内投与を行うことによって得られる薬物動態情報の記載が少なかった。但し、NHLWの資料には比較的、記載率が高かった。全般には、健康成人を対象に静脈内投与を行うことによって得られる薬物動態情報は国外での情報に依存せざるを得ない状況であった。

B/P値は、GGから1薬物、GGデータも含めてリストされているCPKから7薬物、文献から5薬物、二次資料から2薬物、NHLWから1薬物、実験結果(私信)から2薬物と、総計18薬物で得られ(Table 2)、B/P値を用いることにより、薬物動態パラメータの決定因子を特定できた。B/P値の収集先が多岐にわたっていることから分かるように、収集には困難さが伴うのが現状であった。新規承認医薬品については、NHLWの中に記載されている割合が高い。しかし、NHLWで記載されている場合もIFには記載がなかった。

B/P値を用いず、薬物動態の基本パラメータの決定因子を特定できたのは、クリアランスで17薬物(全体の65%)、分布容積で4薬物(15%)であった。CLx、Vdともに決定因子を推定できた医薬品は、わずか3薬物(12%)であった(Table 4)。B/P値を収集することができた18薬物については、当然、CLx、Vdともに決定因子を推定できた。

26薬物中16薬物(62%)がbinding sensitiveな特徴を示す薬物であった(Table 3)。これらの薬物は、血中総濃度の変化がそのまま遊離形濃度の変化として捉えることが出来ず、薬物総濃度の変化からは用法用量の変更を判断することは危険な薬物である。その割合が過半数を超えている。しかし、現実には、その殆どの場合、血中遊離形薬物濃度が測定されおらず、血中薬物総濃度の変化をもとに、用法・用量の変更の可否が検討されていた。

binding sensitiveな16薬物の内で、13薬物はB/P値を収集することができ、薬物動態の基本パラメ

ータの決定要因を特定することができた。また、B/P値を収集できなかった3薬物についても、すべて、CLxの決定因子は特定することができ、2薬物はVdの決定因子も特定することができた。これらの薬物については、病態時の血中総薬物濃度の測定値をもとに、遊離形薬物濃度の変化の有無は推定できる条件にある。

測定された総薬物濃度の変化をそのまま遊離形濃度の変化と判断しても乖離がないbinding insensitiveな10薬物のうち、5薬物についてはB/P値が収集でき、薬物動態の基本パラメータの決定要因を特定することができた。B/P値が収集出来なかった薬物の内で薬物動態パラメータ(CLx、Vd)の正確な特徴付けを行うことができた薬物は0であった。但し、binding insensitiveな薬物で、B/P値がなくても臓器クリアランスの特徴付けを行うことができた薬物は、bisoprolol, flecainide, nadolol, sotalolの4薬物であり、AUCあるいは繰り返し投与時の定常状態平均血中濃度により治療をモニターできる条件は有している。

binding sensitiveな薬物の場合、健康成人を対象とする薬物動態試験において、また、患者を対象とする薬物動態試験において、各被験者から採取した全サンプルの遊離形薬物濃度を必ず測定する必要はないと考えられる。基本的パラメータ値が得られ、各被験者の血漿中遊離形分率の代表値が測定されておれば対応が可能であり、患者条件での遊離形薬物濃度の変化の有無は推定ができる。測定値主義ではあらゆる状況には対応できないことから、薬物動態パラメータの決定因子の推定、遊離形濃度の変化の推定を行える条件、即ち、推定のために最低不可欠な薬物動態の基本パラメータ(F、CLtot、Vd)およびAe(%), fuB、B/Pの値は必ず収集すること、及び、それらの値を用いて推定を行うことができる能力の養成教育の2点が必要と考える。

結論

心房細動治療に用いられる26医薬品の健康成人を対象とした臨床薬物動態パラメータ値を収集し、薬物動態の基本パラメータの決定因子の特定を試みた。

B/P 値は 18 の薬物で収集でき、基本パラメータの決定因子を特定できたが、B/P 値が収集できなかった 8 薬物の内、furosemide, heparin の 2 つの薬物のみにおいて基本パラメータの決定因子の特定ができた。binding sensitive な薬物は 16 あり、検討した薬物の 62% が血中薬物総濃度の測定値で、用法・用量の可否を検討できないことが分かった。血中総濃度から遊離形濃度を推定するための考え方の普及と推定に必要な情報の測定と公開が望まれる。

なお、本論文の一部は、日本アプライド・セラピューティクス学会第 3 回科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ「症例解析&文献評価ワークショップ 2012」課題疾患：「心房細動」(2012 年 11 月 3 日)および、第 4 回日本アプライド・セラピューティクス学会学術大会(2013 年 7 月 28 日)にて発表した。

利益相反

本発表に関連して、開示すべき COI 関連にある企業等はない。

【引用文献】

- 1) Koiso K, Akazawa H, Aoyagi K, Ohba S, Miyazaki M, Ito M, Sueyoshi T, Matsushima H, Kamimura H, Watanabe T and Higuchi S : Pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in patients with renal impairment: effect of alpha 1-acid glycoprotein. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36, 1029-1038.
- 2) Hiraoka H, Yamamoto K, Okano N, MOrita T, Goto F and Horiuchi R: Changes in drug concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75, 324-330.
- 3) 緒方宏泰編著、増原慶壮、松本、木島慎一、高橋晴美著、臨床薬物動態学 薬物治療の適正化のために、第 2 版、東京、丸善、2007、pp.2-76
- 4) 2 ページで理解する標準薬物治療ファイル、日本アプライド・セラピューティクス学会編、東京、南山堂、2013、pp.16-17
- 5) Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, and Roth W : The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2008, 36, 386-399.
- 6) Sanders SW, Nappi JM, Foltz RL, Lutz, JR, and Anderson JL : Disposition of intravenous pirlmenol. *J Clinical Pharmacology*, 1983, 23, 113-122.
- 7) Benet L.Z.: Pharmacokinetics and Metabolism of Bepridil, *American J Cardiol*, 1985, 55, 8C-13C.
- 8) Abshagen U, Kewitz H, and Rietbrock N.: Distribution of digoxin, digitoxin and ouabain between plasma and erythrocytes in various species. *Naunyn-Schmiedebergs Arch,Pharmak.* 1971, 270, 105-116.
- 9) Bredesen JE, and Kierulf P.: Relationship between alpha 1-acid glycoprotein and distribution of disopyramide and mono-N-dealkyldisopyramide in whole blood, *Br J Clin Pharmacol*, 1986, 22, 281-286.
- 10) Small H, Gardner I, Jones HM, Davis J, Rowland M.: Measurement of binding of basic drugs to acidic phospholipids using surface plasmon resonance and incorporation of the data into mechanistic tissue composition equations to predict steady-state volume of distribution, *Drug Metab Dispos*, 2011, 39, 1789-1793.
- 11) Atkinson AJ Jr, Ruo TI, Piergies AA, Breiter HC, Connelly TJ, Sedek GS, Juan D, Hubler GL, Hsieh AM.: Pharmacokinetics of N-acetylprocainamide in patients profiled with a stable isotope method, *Clin*

Appendix 1

血中総薬物濃度をとらえるための基本的パラメータ

血管外の部位に薬物が投与されると想定する。基本的パラメータは、バイオアベイラビリティ (bioavailability)、分布容積 (volume of distribution)、クリアランス (clearance) である。

処方した薬物を血管外から投与する。投与した薬物量に対する全身循環血中に到達した薬物量の比をバイオアベイラビリティ (F) と呼ぶ。経口投与の場合、F を決定している因子を用いて以下のように表すことができる。

$$F = F_a \cdot F_g \cdot F_h$$

F_a は吸収の割合、F_g は小腸上皮組織での代謝などによる消失を回避する割合、F_h は肝臓による代謝や排泄による消失を回避する割合である。

体内総薬物量と血中総薬物濃度は比例関係にあり、その比例定数が分布容積 (V_d) である。薬物が均等の濃度で体液に溶解していると仮定した場合のその体液量に相当する。

血中からの薬物の消失速度は血中総薬物濃度に比例関係にあり、その比例定数をクリアランス (CL) と呼ぶ。体全体からの消失速度を規定する場合は全身クリアランス (CL_{tot}) と呼ぶ。ある特定の臓器による薬物の消失速度を規定する場合には、臓器クリアランスと呼び、個々の臓器ごとに規定する。例えば、腎臓からの未変化体での消失 (排泄) は腎クリアランス (CLR)、肝臓による代謝や胆汁排泄による消失は肝クリアランス (CL_H) によって表現する。肝臓からの薬物の消失速度や消失薬物量を測定できないため、一般には全身クリアランス値から腎クリアランス値を差し引いて得られる腎外クリアランス (CL_{eR}) 値を肝クリアランス値としている。本稿でもその考えを踏襲する。

バイオアベイラビリティ (F)、分布容積 (V_d)、クリアランス (CL) は薬物と生体の関係で、それぞれ独立して決定されるため、これら三つを基本的なパラメータと呼ぶ。

薬物が体内に入れば、血中薬物濃度の時間推移

を含め、薬物の体内での動きは分布容積 (V_d)、クリアランス (CL) によって決められる。消失のみがおこっている場合の薬物の消失速度定数 (k_{el}) は分布容積 (V_d)、全身クリアランス (CL_{tot}) によって決められる。

$$k_{el} = CL_{tot}/V_d$$

すなわち、薬物の V_d と CL_{tot} が薬物と生体との相互作用によって決められ、その結果、血中薬物濃度の時間推移が決められる。そのため、病態時、医薬品の併用投与時に V_d または CL_{tot} あるいはその両者ともが変化することによって血中薬物濃度の時間推移は変化する。

V_d の決定因子

薬物は細胞外液と細胞内液に分布して平衡関係を示している。

$$V_d = V_p + (f_uB/f_uT)VT$$

V_p は細胞外液容量 (成人; 12L)、f_{uB} は細胞外液中での薬物の遊離形分率 (通常、血漿中遊離形分率をあてる)、f_{uT} は細胞内液中遊離形分率、V_T は細胞内容量 (成人; 24L) である。

薬物が主に細胞外液中に存在する場合、即ち、おおよそ体内薬物量の 70% 以上が細胞外液中に存在する場合、V_d は以下の式に簡略化できる。

$$V_d = V_p$$

薬物が主に細胞内液中に存在する場合、即ち、おおよそ体内薬物量の 70% 以上が細胞内液中に存在する場合、V_d は以下の式に簡略化できる。

$$V_d = (f_uB/f_uT)VT$$

また、薬物が細胞内液中におおよそ体内薬物量の 30% から 70% 存在する場合、V_d は特に明確な決定因子を持たず、変化しにくいと考え、決定因子による表現は行わない。

$$V_d = V_d$$

CL_x の決定因子

薬物の体内からの消失は主に腎臓からの未変化体での尿への排泄と肝臓からの代謝および未変化体の胆汁への排泄である。それぞれの臓器が示すクリアランスを臓器クリアランス (CL_x) と呼び、臓器に対し、腎クリアランス (CLR)、肝クリアランス (CL_H) と表現する。

腎クリアランスは次式から推定できる。

$$CLR = Ae/AUC$$

Ae は尿中排泄薬物量、AUC は血中薬物濃度時間曲線下面積である。

または、薬物を静脈内投与した後の測定値から、次式でも推定できる。

$$CLR = (Ae/D) \cdot CL_{tot}$$

$$CL_{tot} = D/AUC$$

肝臓によって消失された薬物の量は測定できないため、肝クリアランスの直接的な測定は一般には困難である。仮に、薬物が腎以外には肝での消失によってすべて体内から消失すると仮定すると、以下の関係が成り立つ。

$$CL_{tot} = CLR + CLH$$

それゆえ、この仮定の下に、以下の式に基づいてCLHを推定することはよく行われる。

$$CLH = CL_{tot} - CLR$$

さらに、静脈内投与された薬物量に対する尿中排泄薬物量の比(尿中排泄率)が70%以上の場合、簡略的に以下のように表現し、腎排泄型薬物と呼ぶ。

$$CL_{tot} = CLR$$

逆に、静脈内投与された薬物量に対する尿中排泄薬物量の比(尿中排泄率)が30%以下の場合、簡略的に以下のように表現し、肝代謝(消失)型薬物と呼ぶ。

$$CL_{tot} = CLH$$

臓器クリアランスを決定している因子を以下に、考える。薬物は体全体から消失を受けるのではなく、特定の臓器、例えば腎臓や肝臓で消失を受ける。また、体内に入った薬物は直接に腎臓や肝臓に届けられるのではなく、分布容積という架空の容量を持つ体液に一旦とけ込み、一方方向の体液の流れ(すなわち、全身循環血の流れ)によって臓器に運ばれていく。臓器に運ばれる過程と臓器から消失する過程の連続した過程のうち遅いほうの過程での速度が薬物の臓器からの消失速度に相当する。

$$\text{臓器に運ばれる過程の速度} = Q_x \cdot C_a$$

$$\text{臓器から消失する過程の速度} = CL_x \cdot C_a$$

両者の比をとる。

$$E_x = CL_x \cdot C_a / (Q_x \cdot C_a) = CL_x / Q_x$$

E_x を抽出比と呼ぶ。

どちらの過程の速度が遅いかは、 E_x から推定する。

臓器に運ばれる過程の速度が遅い場合: $E_x > 0.7$

$$CL_x = Q_x$$

血流律速(依存性)と呼ぶ。

臓器から消失する過程の速度が遅い場合: $E_x < 0.3$

$$CL_x = f_u B \cdot CL_{intX}$$

消失能律速(依存性)と呼ぶ。 CL_{intx} は固有クリアランスである。消失過程の速度を規定するクリアランスである。

また、 E_x が0.3から0.7の場合、 CL_x は特に明確な決定因子を持たず、おおよそ、変化しにくいと考え、決定因子による表現は行わない。

$$CL_x = CL_x$$

CL_{po}の決定因子

薬物を経口投与する場合、投与量とAUC(AUC_{po})の関係は次式で表すことができる。

$$F \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC_{po}$$

この式から

$$D = (CL_{tot}/F) \cdot AUC_{po} = CL_{po} \cdot AUC_{po}$$

CL_{po}を経口クリアランス(oral clearance)と呼ぶ。

主に腎排泄で体内から消失する薬物の場合を考える。

$ER < 0.3$ の時

$$CL_{po} = f_u B \cdot CL_{intR}/F_a$$

$ER > 0.7$ の時

$$CL_{po} = QR/F_a$$

主に肝消失で体内から消失する薬物の場合を考える。

$$CL_{po} = f_u B \cdot CL_{intH}/F_a$$

血漿中薬物濃度と全血中濃度

体内では薬物は全身循環血によって臓器や組織に運ばれる。薬物動態を検討する多くの場合、全血液中薬物濃度ではなく血漿(血清)中薬物濃度が用いられている。

$$Q_p = Q_b \cdot H_t$$

Q_p は血漿流量、 Q_b は全血液流量、 H_t はヘマトクリット値(血漿容量/全血容量)である。

$$Ex(p) = CLx/Qp$$

Ex(p)は血漿流量に対する抽出比の値である。

簡単にするため、Ht を概略値として 0.5 をとると、

肝血漿流量; 800 mL/min

腎血漿流量; 600 mL/min

薬物が血球には全く分布せず血漿(血清)中のみ存在する場合は、薬物が臓器に運ばれる速度は血漿流量で表現し、Ex を評価して良い。しかし、多くの場合、薬物は血球にも分布するため、その場合、Ex(p)は過小評価される。

薬物が血球にも分布している場合には、B/P(全血中薬物総濃度/血漿中薬物総濃度比)を用いて血漿中薬物総濃度で算出されたパラメータ値を全血中薬物総濃度に変換する。

$$CLx(b) = CLx(p)/(B/P)$$

$$Ex(b) = CLx(b)/Qx$$

$$Vd(b) = Vd(p)/(B/P)$$

血球中総薬物濃度/血漿中薬物総濃度比(Bc/P)が測定されている場合がある。その場合には、次式を用いて、B/P を推定する。

$$B/P = Ht \cdot \{(Bc/P) \cdot 1\} + 1$$

Bc/P は血球中薬物総濃度/血漿中薬物総濃度比である。

血球と血漿への分布量の比(Ambc/Amp)が測定されている場合がある。その場合には次式を用いて、B/P を推定する。

$$B/P = (Amb/Vb)/(Amp/Vp) = (1/Vb)/\{(Amp/Amb)/Vp\}$$

Amb は全血液中の薬物量であり、1 と置くと、Amp = Amp/Amb

Vp は血漿の容量、Vb は全血液の容量である。Vp = Vb \cdot (1 - Ht)

血中の遊離形薬物濃度をとらえるための基本的パラメータ

組織内で効果発現の引き金を引くのは、特定のたんぱく構造体に結合した薬物であり、結合した薬物濃度に比例して効果・作用の強度は大きくなる。その特定のたんぱく構造体に結合する薬物は組織内の遊離形薬物であり、組織内遊離形薬物濃度は静脈

血中遊離形薬物濃度と平衡になっている。そのため、循環血中遊離形薬物濃度の変化が、作用・効果の変化を引き起こす因子と考えることが出来る。そのため、体内薬物量および体内からの薬物の消失速度を血液中総薬物濃度をもとに規定するための比例定数として Vd および CLx を置いたが、改めて、体内薬物量および体内からの薬物の消失速度を血液中遊離形薬物濃度で規定するための比例定数として Vdf および CLxf を考える。これは体内薬物量の内の遊離形で存在する薬物量や体内から消失する遊離形薬物の速度を規定するものではない。あくまで、体内に存在する総薬物量および体内から消失する総薬物の消失速度が循環血中遊離形薬物濃度に比例するという前提に立って置いた比例定数である。

体内に存在する総薬物量 Ab:

循環血中総薬物濃度で説明する; $Ab = Vd \cdot Cp$

循環血中遊離形薬物濃度で説明する; $Ab = Vdf \cdot Cpf$

$$Vdf = Vd/fuB$$

体内に存在する総薬物が消失する速度:

循環血中総薬物濃度で説明する;

体内に存在する総薬物が消失する速度 = $CLx \cdot Cp$

循環血中遊離形薬物濃度で説明する;

体内に存在する総薬物が消失する速度 = $CLxf \cdot Cpf$

$$CLxf = CLx/fuB$$

Vd と Vdf の間で、あるいは CLx と CLxf の間で fuB 値の変化によって変化率が異なり、その結果、血中総薬物濃度の変化率と血中遊離形薬物濃度の変化率の程度が異なることが起こる。事実として変化する方向を見極める立場で考えれば、全ての医薬品に関し Vdf、CLxf での考察が要求されるが、临床上の適用という立場では、その変化率の差が临床上許容できる程度であれば、敢えて、Vdf、CLxf で考察することの意義は小さいと考えられる。そこで、fuB 値が 0.2 以下の場合にのみ遊離形薬物濃度の変化で考察し、fuB 値が 0.2 以上の場合には総薬物濃度の変化で考察することで留めて良いと考えている。

Appendix 2

医薬品の臨床薬物動態を決定している因子の特定

B/P 値の報告値がある薬物

アミオダロン(amiodarone)

B/P = 0.73

fuB(%) = 0.02 より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクはアルブミン

Ae(%) = 0 より、肝消失型薬物である。CLH(p) = 114 mL/min EH = 114 / 0.73/1600 = 0.1

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB・CLintH CLHf = CLintH

Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 3960/0.73 = 5400 L Vd = (fuB/fuT)・VT Vdf = VT/fuT

CLpo = fuB・CLintH/Fa CLpof = CLintH/Fa kel = fuT・CLintH/VT

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 114/0.5/1600 = 0.14 : 実際は 0.14 か、それより小さい値となるので、消失能依存であることは確かである。

Vd = 3960/0.5 = 7920L: 7920 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

アムロジピン(amlodipine)

B/P = 1.48

fuB(%) = 7 より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクはアルブミン

Ae(%) = 10 より、肝消失型薬物である。CLH(p) = 319 mL/min EH = 319 / 1.48/1600 = 0.13

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB・CLintH CLHf = CLintH

Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 960/1.48 = 649 L Vd = (fuB/fuT)VT Vdf = VT/fuT

CLpo = fuB・CLintH/Fa CLpof = CLintH/Fa kel = fuT・CLintH/VT

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 319/0.5/1600 = 0.39 : 実際は 0.39 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すか、中間型を示すと推定される。しかし、CLtot = CLH であり、F = 74% で有ることから、消失能依存性であるとする事ができる。

Vd = 960/0.5 = 1920L: 1920 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ベプリジル(bepiridil)

B/P = 0.67

fuB(%) = 1.3 より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクはアルブミン

Ae(%) = 0 より、肝消失型薬物である。CLH(p) = 319 mL/min EH = 319 / 0.67/1600 = 0.30

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB・CLintH CLHf = CLintH

Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 480/0.67 = 716 L Vd = (fuB/fuT)・VT Vdf = VT/fuT

CLpo = fuB・CLintH/Fa CLpof = CLintH/Fa kel = fuT・CLintH/VT

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 319/0.5/1600 = 0.39 : 実際、0.39 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すか、中間型を示すと推定される。CLH を決定している因子は特定できない。

Vd = 480/0.5 = 960L: 960 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

カルベジロール(carvedilol)

B/P = 0.7

fuB(%) = 5 より、binding sensitive である。

Ae(%) = 2 より、肝消失型薬物である。CLH(p) = 512 mL/min EH = 512 / 0.7/1600 = 0.46

EH 値より、中間型の薬物である。CLH = CLH CLHf = CLHf

Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 90/0.7 = 129 L Vd =

$$(fuB/fuT)VT \quad Vdf = VT/fuT$$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH}/Fa \quad CL_{pof} = CL_{intH}/Fa$$

$$kel = fuT \cdot CLH/(fuB \cdot VT)$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 512/0.5/1600 = 0.64 : 実際、0.64 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すか、中間型を示すと推定される。CLH を決定している因子は特定できない。

Vd = 90/0.5 = 180L: 180 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ダビガトラン(dabigatran)

$$B/P = 0.55$$

fuB(%) = 65 より、binding insensitive である。

Ae(%) = 77 より、腎排泄型薬物である。

$$CLR(p) = 119 \text{ mL/min} \quad ER = 119/0.55/1200 = 0.18$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = fuB · CL_{intR} CLR_f = CL_{intR}

$$Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 69/0.55 = 125 \text{ L} \quad Vd = (fuB/fuT) \cdot VT \quad Vdf = VT/fuT$$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR}/Fa \quad CL_{pof} = CL_{intR}/Fa$$

$$kel = fuT \cdot CL_{intR}/VT$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

ER = 119/0.5/1200 = 0.20 : 実際、0.20 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

Vd = 69/0.5 = 138L: 138 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ジゴキシン(digoxin)

$$B/P = 1$$

fuB(%) = 75 より、binding insensitive である。

Ae(%) = 60 より、肝消失と腎排泄の混合型薬物であ

$$\text{る。} \quad CL_{tot} = CLH + CLR$$

$$CLH(p) = 44 \text{ mL/min} \quad EH = 44/1/1600 = 0.03$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB · CL_{intH} CLH_f = CL_{intH}

$$CLR(p) = 66 \text{ mL/min} \quad ER = 66/1/1200 = 0.06$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = fuB · CL_{intR} CLR_f = CL_{intR}

$$Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 551/1 = 551 \text{ L} \quad Vd = (fuB/fuT)VT \quad Vdf = VT/fuT$$

$$CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH})/Fa \quad CL_{pof} = (CL_{intR} + CL_{intH})/Fa$$

$$kel = fuT \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/VT$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 44/0.5/1600 = 0.05 : 実際、0.05 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

ER = 66/0.5/1200 = 0.11 : 実際、0.11 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

Vd = 551/0.5 = 1102L: 1102 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ジルチアゼム(diltiazem)

$$B/P = 1$$

fuB(%) = 22 より、binding insensitive である。

$$Ae(%) = 4 \text{ より、肝消失型薬物である。} \quad CLH(p) = 680 \text{ mL/min} \quad EH = 680/1/1600 = 0.43$$

EH 値より、中間型である。CLH = CLH CLH_f = CLH_f

$$Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 198/1 = 198 \text{ L} \quad Vd = (fuB/fuT) \cdot VT \quad Vdf = VT/fuT$$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH}/Fa \quad CL_{pof} = CL_{intH}/Fa$$

$$kel = fuT \cdot CLH/(fuB \cdot VT)$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 680/0.5/1600 = 0.85 : 実際、0.85 を最大値

にあらゆる値をとる可能性がある。CLH を決定している因子は特定できない。

$V_d = 198/0.5 = 396\text{L}$: 396 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ジソピラミド(disopyramide)

$$B/P = 2.05$$

血漿タンパクとの結合には薬物濃度依存性が認められる。薬物濃度によって binding sensitive な特徴から insensitive の特徴を示す。血漿中結合タンパクは $\alpha 1$ 酸性糖タンパク

$A_e(\%) = 55$ より、肝消失と腎排泄の混合型薬物である。CLtot = CLH + CLR

$$CLH(p) = 32 \text{ mL/min} \quad EH = 32/2.05/1600 = 0.01$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB · CLintH CLHf = CLintH

$$CLR(p) = 40 \text{ mL/min} \quad ER = 40/2.05/1200 = 0.02$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = fuB · CLintR CLRf = CLintR

$$V_d(b) = 35/2.05 = 17 \quad V_d = V_p$$

$$CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH})/F_a \quad CL_{pof} = (CL_{intR} + CL_{intH})/F_a$$

$$k_{el} = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/V_p$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

$EH = 32/0.5/1600 = 0.04$: 実際、0.04 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

$ER = 40/0.5/1200 = 0.07$: 実際、0.07 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

$V_d = 35/0.5 = 70\text{L}$: 70 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ニフェカレント(nifekalant)

$$B/P = 0.6$$

fuB(%) = 10 より、binding sensitive である。

Ae(%) = 31 より、ほぼ、肝消失型薬物である。

$$CLH(p) = 587 \text{ mL/min} \quad EH = 587/0.6/1600 = 0.61$$

EH 値より、中間型の薬物である。CLH = CLH

$$CLH_f = CLH_f$$

$$V_d(b) = V_d(p)/(B/P) = 7.8/0.6 = 13\text{L} \quad V_d = V_p$$

$$k_{el} = CLH/V_p$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

$EH = 587/0.5/1600 = 0.73$: 0.73 を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。CLH を決定している因子は特定できない。

$V_d = 7.8/0.5 = 15.6\text{L}$: 15.6 L が最大値となるため、 $V_d = V_p$ と推定出来る。

ピルジカイニド(pilsicanide)

$$B/P = 0.65$$

fuB(%) = 65 より、binding insensitive である。

Ae(%) = 90 より、腎排泄型薬物である。CLR(p) = 203 mL/min ER = 203/0.65/1200 = 0.26

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = fuB · CLintR CLRf = CLintR

$$V_d(b) = V_d(p)/(B/P) = 78/0.65 = 120\text{L} \quad V_d = (fuB/fuT)VT \quad V_{df} = VT/fuT$$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR}/F_a \quad CL_{pof} = CL_{intR}/F_a$$

$$k_{el} = fuT \cdot CL_{intR}/VT$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

$ER = 203/0.5/1200 = 0.34$: 実際、0.34 か、それより小さい値の可能性があるが、ほぼ、消失能依存性を示すと推定される。

$V_d = 78/0.5 = 156\text{L}$: 156 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ピルメノール(pirmenol)

$$B/P = 0.67$$

fuB(%) = 20 より、binding sensitive である。

Ae(%) = 31 より、ほぼ、肝消失型薬物である。

$$CLH(p) = 113 \text{ mL/min} \quad EH = 113 / 0.67 / 1600 = 0.11$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB・CLintH CLHf = CLintH

$$Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 87/0.67 = 130 \text{ L} \quad Vd = (fuB/fuT) \cdot VT \quad Vdf = VT/fuT$$

$$CLpo = fuB \cdot CLintH / Fa \quad CLpof = CLintH / Fa$$

$$kel = fuT \cdot CLintH / VT$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 113/0.5/1600 = 0.14 : 実際、0.14 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

Vd = 87/0.5 = 174 L: 174 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

プロカインアミド(procainamide)

$$B/P = 1.8$$

fuB(%) = 84 より、binding insensitive である。

Ae(%) = 67 より、肝消失と腎排泄の混合型薬物である。CLtot = CLH + CLR

$$CLH(p) = 189 \text{ mL/min} \quad EH = 189 / 1.8 / 1600 = 0.07$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB・CLintH CLHf = CLintH

$$CLR(p) = 383 \text{ mL/min} \quad ER = 383 / 1.8 / 1200 = 0.18$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = fuB・CLintR CLRf = CLintR

$$Vd(b) = 114 / 1.8 = 63 \quad Vd = (fuB/fuT) \cdot VT \quad Vdf = VT / fuT$$

$$CLpo = fuB \cdot (CLintH + CLintR) / Fa \quad CLpof = (CLintH + CLintR) / Fa$$

$$kel = fuT \cdot (CLintH + CLintR) / VT$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 189/0.5/1600 = 0.24 : 実際、0.24 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

ER = 383/0.5/1200 = 0.64 : 実際、0.64 か、それより小さい値の可能性があるので、中間型あるいは消失能依存性を示すと推定される。

Vd = 114/0.5 = 228 L: 228 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

プロパフェノン(propafenon)

$$B/P = 0.7$$

fuB(%) = 10 より、binding sensitive である。

Ae(%) = 1 より、肝消失型薬物である。CLtot = CLH
CLH(p) = 1020 mL/min EH = 1020 / 0.7 / 1600 = 0.91

EH 値より、血流速度依存性の薬物である。CLH = QH CLHf = QH/fuB

$$Vd(b) = 216 / 0.7 = 309 \quad Vd = (fuB/fuT) \cdot VT \quad Vdf = VT / fuT$$

$$CLpo = fuB \cdot CLintH / Fa \quad CLpof = CLintH / Fa$$

$$kel = fuT \cdot QH / (fuB \cdot VT)$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、

EH = 1020/0.5/1600 = 1.28 : 1.28 を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。CLH を決定している因子は特定できない。

Vd = 216/0.5 = 432 L: 432 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

プロプラノロール(propranolol)

$$B/P = 0.89$$

fuB(%) = 13 より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクは α 1 酸性糖タンパク

Ae(%) = 0.5 より、肝消失型薬物である。CLH(p) = 955 mL/min EH = 955 / 0.89 / 1600 = 0.67

EH 値より、ほぼ血流速度依存性の薬物である。
 $CLH = QH$ $CLH_f = QH/fuB$
 $Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 276/0.89 = 310 \text{ L}$ $Vd = (fuB/fuT)VT$ $Vdf = VT/fuT$
 $CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH}/Fa$ $CL_{pof} = CL_{intH}/Fa$
 $kel = fuT \cdot QH/(VT \cdot fuB)$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、
 $EH = 955/0.5/1600 = 1.19$:1.19 を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。CLH を決定している因子は特定できない。
 $Vd = 276/0.5 = 552 \text{ L}$: 552 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

キノジン(quinidine)

B/P = 0.92
fuB(%) = 13 より、binding sensitive である。
Ae(%) = 18 より、肝消失型薬物である。CL_{tot} = CLH
 $CLH(p) = 231 \text{ mL/min}$ $EH = 231/0.92/1600 = 0.16$
EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB · CL_{intH} CLH_f = CL_{intH}
 $Vd(b) = 162/0.92 = 176$ $Vd = (fuB/fuT) \cdot VT$
 $Vdf = VT/fuT$
 $CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH}/Fa$ $CL_{pof} = CL_{intH}/Fa$
 $kel = fuT \cdot CL_{intH}/VT$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、
 $EH = 231/0.5/1600 = 0.29$:実際、0.29 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。
 $Vd = 162/0.5 = 324 \text{ L}$: 324 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

リバーロキサバン(rivaroxaban)

B/P = 0.71
fuB(%) = 5 より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクはアルブミン
Ae(%) = 45 より、肝消失と腎排泄の混合型薬物である。CL_{tot} = CLH + CLR
 $CLH(p) = 103 \text{ mL/min}$ $EH = 103/0.71/1600 = 0.09$
EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = fuB · CL_{intH} CLH_f = CL_{intH}
 $CLR(p) = 84 \text{ mL/min}$ $ER = 84/0.71/1200 = 0.10$
ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = fuB · CL_{intR} CLR_f = CL_{intR}
 $Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 50/0.71 = 70 \text{ L}$ $Vd = (fuB/fuT) \cdot VT$ $Vdf = VT/fuT$
 $CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$ $CL_{pof} = (CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$
 $kel = fuT \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/VT$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、
 $EH = 103/0.5/1600 = 0.13$:実際、0.13 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。
 $ER = 84/0.5/1200 = 0.14$:実際、0.14 か、それより小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。
 $Vd = 50/0.5 = 100 \text{ L}$: 100 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ベラパミル(verapamil)

B/P = 0.79
fuB(%) = 10 より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクは α 1 酸性糖タンパク
Ae(%) = 3 より、肝消失型薬物である。CLH(p) = 873 mL/min $EH = 873/0.77/1600 = 0.71$
EH 値より、ほぼ血流速度依存性の薬物である。
 $CLH = QH$ $CLH = QH/fuB$
 $Vd(b) = Vd(p)/(B/P) = 300/0.77 = 390 \text{ L}$ $Vd = (fuB/fuT)VT$ $Vdf = VT/fuT$

$$CL_{po} = fu_B \cdot CL_{intH} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intH} / Fa$$

$$kel = fu_T \cdot QH / (VT \cdot fu_B)$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、
 $EH = 873 / 0.5 / 1600 = 1.09$: 1.09 を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。CLH を決定している因子は特定できない。

$Vd = 300 / 0.5 = 600$ L: 600 L を最大値にあらゆる値をとる可能性がある。Vd を決定している因子は特定できない。

ワルファリン(warfarin)

$$B/P = 0.55$$

$fu_B(\%) = 1$ より、binding sensitive である。血漿中結合タンパクはアルブミン

$$Ae(\%) = 2 \text{ より、肝消失型薬物である。} CLH(p) = 2.6 \text{ mL/min} \quad EH = 2.6 / 0.55 / 1600 = 0.003$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = $fu_B \cdot CL_{intH}$ CLHf = CL_{intH}

$$Vd(b) = Vd(p) / (B/P) = 8.4 / 0.55 = 15 \text{ L} \quad Vd = V_p$$

$$Vdf = V_p / fu_B$$

$$CL_{po} = fu_B \cdot CL_{intH} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intH} / Fa$$

$$kel = fu_B \cdot CL_{intH} / V_p$$

B/P 補正を行わない場合:

B/P > 0.5 から、B/P 値の最小値を用いると、
 $EH = 2.6 / 0.5 / 1600 = 0.003$: 0.003 より小さい値の可能性があるので、消失能依存性を示すと推定される。

$Vd = 8.4 / 0.5 = 16.8$ L: 16.8 L が最大値となるので、
 $Vd = V_p$ と推定出来る。

B/P 値の報告値がない薬物

アプリンジン(aprindine)

$fu_B(\%) = 5$ より、binding sensitive である。

$Ae(\%) = 1$ より、肝消失型薬物である。CL_{tot} = CLH
 用量依存性の非線形の全身クリアランスを示す。100 mg 投与時のパラメータで推定する。

$$CLH(p) = 284 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、}$$

$$EH < 284 / 0.5 / 1600 = 0.35$$

EH 値より、ほぼ消失能依存性の特徴を示す薬物である。CLH = $fu_B \cdot CL_{intH}$ CLHf = CL_{intH}

$$B/P > 0.5 \text{ であるので、} Vd(b) < 35 / 0.5 = 70$$

Vd(b) はあらゆる可能性を示す。Vd を決定している因子は特定できない。

$$CL_{po} = fu_B \cdot CL_{intH} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intH} / Fa$$

ビソプロロール(bisoprolol)

$fu_B(\%) = 65$ より、binding insensitive である。

$Ae(\%) = 63$ より、肝消失と腎排泄の混合型薬物である。CL_{tot} = CLH + CLR

$$CLH(p) = 82 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、}$$

$$EH < 82 / 0.5 / 1600 = 0.10$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = $fu_B \cdot CL_{intH}$ CLHf = CL_{intH}

$$CLR(p) = 140 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、}$$

$$ER < 140 / 0.5 / 1200 = 0.23$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CLR = $fu_B \cdot CL_{intR}$ CLRf = CL_{intR}

B/P > 0.5 であるので、 $Vd(b) < 192 / 0.5 = 384$ L
 Vd(b) はあらゆる可能性を示す。Vd を決定している因子は特定できない。

$$CL_{po} = fu_B \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa \quad CL_{pof} = (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

シベンゾリン(cibenzoline)

$fu_B(\%) = 50$ より、binding insensitive である。

$Ae(\%) = 65$ より、肝消失と腎排泄の混合型薬物である。CL_{tot} = CLH + CLR

$$CLH(p) = 260 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、}$$

$$EH < 260 / 0.5 / 1600 = 0.33$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CLH = $fu_B \cdot CL_{intH}$ CLHf = CL_{intH}

$$CLR(p) = 482 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、}$$

$$ER < 482 / 0.5 / 1200 = 0.8$$

ER 値より、あらゆる可能性を示す。CLR を決定している因子は特定できない。

$$B/P > 0.5 \text{ であるので、} Vd(b) < 90 / 0.5 = 180 \text{ L}$$

Vd(b) はあらゆる可能性を示す。Vd を決定している

因子は特定できない。

$$CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa \quad CL_{pof} = (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

フレカイニド(flecainide)

fuB(%) = 39 より、binding insensitive である。

Ae(%) = 43 より、肝消失と腎排泄の混合型薬物である。CL_{tot} = CL_H + CL_R

$$CLH(p) = 192 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、} \\ EH < 192 / 0.5 / 1600 = 0.24$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CL_H = fuB · CL_{intH} CL_{Hf} = CL_{intH}

$$CLR(p) = 144 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、} \\ ER < 144 / 0.5 / 1200 = 0.24$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CL_R = fuB · CL_{intR} CL_{Rf} = CL_{intR}

$$B/P > 0.5 \text{ であるので、} Vd(b) < 294 / 0.5 = 588$$

Vd(b)はあらゆる可能性を示す。Vd を決定している因子は特定できない。

$$CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa \quad CL_{pof} = (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

フロセミド(furosemide)

fuB(%) = 1.4 より、binding sensitive である。

Ae(%) = 71 より、腎排泄型薬物である。

$$CLR(p) = 71 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、} \\ ER < 71 / 0.5 / 1200 = 0.12$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CL_R = fuB · CL_{intR} CL_{Rg} = CL_{intR}

B/P > 0.5 であるので、Vd(b) < 7.8 / 0.5 = 15.6 L: 15.6 L が最大値となるので、Vd = V_p と推定出来る。

$$Vd = Vp$$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intR} / Fa$$

$$kel = fuB \cdot CL_{intR} / Vp$$

ヘパリン(heparin)

fuB(%) 小さく、binding sensitive である。

Ae(%) = 0 より、肝消失の薬物である。CL_{tot} = CL_H

$$CLH(p) = 33 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、}$$

$$EH < 33 / 0.5 / 1600 = 0.04$$

EH 値より、消失能依存性の薬物である。CL_H = fuB · CL_{intH} CL_{Hf} = CL_{intH}

B/P > 0.5 であるので、Vd(b) < 3.4 / 0.5 = 6.8 L: 6.8 L が最大値となるので、Vd = V_p と推定出来る。

$$Vd = Vp$$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intH} / Fa$$

$$kel = fuB \cdot CL_{intH} / Vp$$

ナドロール(nadolol)

fuB(%) = 80 より、binding insensitive である。

Ae(%) = 73 より、腎排泄型薬物である。

$$CLR(p) = 127 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、} \\ ER < 127 / 0.5 / 1200 = 0.21$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CL_R = fuB · CL_{intR} CL_{Rf} = CL_{intR}

$$B/P > 0.5 \text{ であるので、} Vd(b) < 114 / 0.5 = 228 \text{ L:}$$

Vd(b)はあらゆる可能性を示す。Vd を決定している因子は特定できない。

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intR} / Fa$$

ソタロール(sotalol)

fuB(%) = 100 より、血漿タンパクとは結合していない。

Ae(%) = 75 より、腎排泄型薬物である。

$$CLR(p) = 117 \text{ mL/min} \quad B/P > 0.5 \text{ であるので、} \\ ER < 117 / 0.5 / 1200 = 0.20$$

ER 値より、消失能依存性の薬物である。CL_R = fuB · CL_{intR} CL_{Rf} = CL_{intR}

$$B/P > 0.5 \text{ であるので、} Vd(b) < 120 / 0.5 = 240 \text{ L:}$$

Vd(b)はあらゆる可能性を示す。Vd を決定している因子は特定できない。

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR} / Fa \quad CL_{pof} = CL_{intR} / Fa$$