

## ファーマコキネティクス (pharmacokinetics)

大西明弘\* 石崎高志\*\*

ファーマコキネティクス (pharmacokinetics) とは、生体内に投与された薬物の質的量的変化の過程を研究する学問である。平たく言えば、薬物の分布・代謝・排泄の過程を薬物（あるいは代謝産物）の血中濃度、組織内濃度および尿中排泄量の時間的変化を把握しようという学問なのである。本稿では主に、血中濃度の時間的推移をコンパートメント理論<sup>1)2)3)4)</sup> (compartment theory) にそって薬物動態解析 (pharmacokinetic analysis) を行い、その動態値を利用して実地治療上の薬物投与方法 (量・間隔・投与部位) に役立てるための基礎理論 (pharmacokinetic principle) について記載する。さて薬物の血中濃度を測定することがなぜ実地治療上に役立つかという疑問がある。これは治療上投与された薬物の効果判定が客観的に血中濃度という面から可能になることがあるからに他ならない。かつては投与薬物量と薬物効果という関係でのみ把握していたのが一歩押し進められて血中濃度を測定して、薬物効果を推定するという考え方に変わって来たからである。この基盤には以下の考え方が存在する。投与された薬物の薬理作用は、作用部位に存在すると想定される受容体と結合する薬物の量に左右されるので、血中濃度の大小が薬理効果の大小を左右すると考えられる。この意味で血中濃度の時間的推移を追求することは、薬物の効果の変化を推定する上で重要な意義をもっていると考えられる。

### 1. 薬物の分布

胃腸管から吸収、あるいは静脈内投与された薬物は、ただちに血流にのり生体の各組織に分布してゆく。心臓から押し出された血液は、約15秒で体を一周するから短期間に血液中に均等に分布する。次に血液に溶けた薬物は血管壁を通過して各組織へと分布してゆく。この体内分布の程度を示す概念が、分布容量  $V_d$  である。 $V_d$  とは、投与された薬物が血中濃度と同じ濃度で均一に体内に分布していると仮定した場合の容量であり、血中濃度を中心として組み立てられた薬物動態解析上の1つの仮定の容量である。実際は、各組織それぞれの組織内濃度は異ってはいる。

一般に血液から組織への移行性が強い脂溶性薬物は  $V_d$  が大きい。例えばノルトリプチリン、ジゴキシンなどはそれぞれ約  $15 \text{ l/kg}$  および  $7 \text{ l/kg}$  と大きく、ジゴキシンは筋組織の隅々まで分布するため  $V_d$  が大きい。また一般に薬物が血管壁を通過し組織に到達するためには、アルブミン等の血漿タンパクと結合していない非結合型薬物のみが通過するので、タンパク結合率の高い薬物は、当然の如く  $V_d$  は小さい。例えばワーファリンは血漿タンパクに99%結合しているので、 $V_d$  は  $0.13 \text{ l/kg}$  と非常に小さくなる。

### 2. 薬物の代謝・排泄

薬物は体内に分布すると同時に、体内からの排泄も始まっている。代謝も1つの体内からの薬物の排泄の段階である。多くの脂溶性薬物は、腎の糸球体より排泄されても、遠位尿管で再吸収されて、長期間体内に蓄積されることになる。その

\*東京慈恵会医科大学第3病院内科

\*\*国立病院医療センター臨床研究部 (部長)

ため生体で、肝がそうした薬物を、より水溶性の高い代謝産物に変えて腎よりの排泄を促すのである。投与された薬物から見ると、排泄（主に腎）および代謝（主に肝）は、薬物消失の決め手を握るそれぞれの組織の機能である。このため薬物の消失という大きな概念を、薬物動態の中で位置づけるためにはどうしてもクリアランス (Cl) という概念が必要となってくる。クリアランスとは、図1に示されるように、“ある組織に流入してくる濃度  $C_A$  の薬物の溶液を、単位時間当たり処理できる容積”と定義される。この場合の処理とは、排泄および代謝であり、主として腎と肝で行われる。そのため薬物の全身クリアランス ( $Cl_{tot}$ ) は、循環血中で加水分解等を受ける少数の薬物を

除いて、肝クリアランス ( $Cl_H$ ) と腎クリアランス ( $Cl_R$ ) の和にほぼ等しいと考えてよい。よって、

$$Cl_{tot} \cong Cl_H + Cl_R \quad \dots\dots (1)$$

と書けるであろう。

この全身クリアランスを薬物血中濃度時間曲線より求める方法は一般に次の方法による。

単位時間当りの薬物除去率、つまり薬物消失速度  $\frac{dE}{dt}$  は、クリアランスと薬物血漿中濃度の積に等しい。つまり、

$$\frac{dE}{dt} = Cl_{tot} \cdot C \quad \dots\dots (2)$$

これを積分すると

$$\int_0^{\infty} \frac{dE}{dt} = Cl_{tot} \int_0^{\infty} C \cdot dt \quad \dots\dots (3)$$

薬物消失速度の積分は除去された薬物量の総和であり、静注した場合の薬物投与量  $D_{iv}$  に等しく、血中濃度の積分は薬物血中濃度時間曲線と時間軸に囲まれた面積 AUC (area under concentration-time curve) に等しい。よって(3)式は

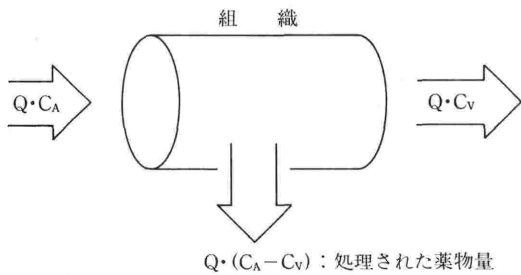
$$D_{iv} = Cl_{tot} \cdot AUC \quad \dots\dots (4)$$

$$Cl_{tot} = D_{iv} / AUC \quad \dots\dots (5)$$

となり、クリアランスが求められる。

### 3. コンパートメント理論

人体を客観的に評価するとき臓器レベルや細胞レベルで考えることは、薬物動態を把握する上で複雑かつ困難なだけで実際上不便である。そこで考え出されたのがコンパートメント理論である。



$Q \cdot (C_A - C_V)$  : 処理された薬物量

Q : 組織に流れる血流量

$C_A$  : 動脈側の濃度

$C_V$  : 静脈側の濃度

$$\text{除去率 } E = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

$$\text{クリアランス } Cl = Q \cdot E = \frac{Q \cdot (C_A - C_V)}{C_A}$$

図1 薬物クリアランスの概念

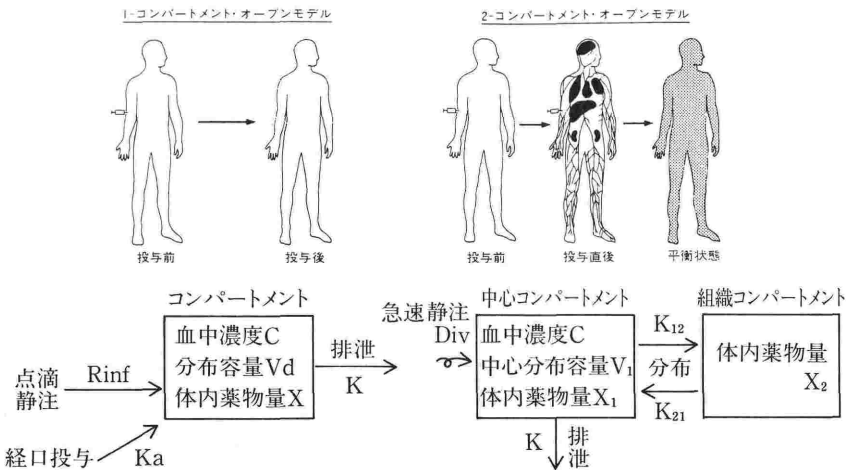


図2 コンパートメント・オープンモデル<sup>2)</sup>

それは図2に示したように人体を単純にある容量を持つ箱と考え、その箱から外側へ出現する情報、例えば薬理効果などと血中濃度を通じて、箱の中すなわちコンパートメント(構成体)内の薬物の時間的な推移を解析する方法である。図2に示す生体を1個のコンパートメントとする解析法を1-コンパートメント・オープンモデルと呼ぶが、人体を一つのコンパートメントとすることに疑問を持つのは当然である。実際に薬物は一度体内の循環系に入ると一部は組織へ移行した後平衡状態を形成し、また同時に排泄が始まると考えられるので、大まかに循環系を一つのコンパートメント(central compartment)とする。このさい組織は別のコンパートメント(peripheral compartment)と考え、その間には一定の平衡関係を持った2-コンパートメント・オープンモデルを想定することができる。しかしこのようなやや複雑なモデルを患者治療に用いるためには短時間に多くの採血が必要であり、限られた研究に主として応用されている。実際に患者では頻回な採血は無理な場合が多い。実地臨床の場で患者は慢性薬物療法を受けており、生体内の薬物は定常状態であることから、全てのコンパートメントは平衡状態でしかも安定していると考えてよい。したがって先の1-コンパートメント・オープンモデルを中心に、特別な場合において2-コンパートメント・オープンモデルを用いれば臨床的には十分と考えられる。

a) 1-コンパートメント・オープンモデル

i) 急速静注後の薬物減退に注目する動態理論

図2の左のように1つの箱で象徴されるコンパートメント内の体内薬物量  $X_1$  の単位時間当たりの変化は、排泄速度  $K$  により規定されるという過程から

$$\frac{dX_1}{dt} = -KX_1 \quad \dots\dots (6)$$

と書くことができる。

投与された直後 ( $t=0$ ) での、体内薬物量は投与量と等しい。  $X_1(0)=D$  という関係を用いて、ラプラス変換により(6)式を解くと

$$X_1 = D \cdot e^{-Kt} \quad \dots\dots (7)$$

となる。実際には体内の薬物量  $X_1$  が測定されるのではなく、血中濃度  $C$  が測定される。先程述べた  $Vd$  を使用して、コンパートメント内では瞬時に濃度平衡が成立しているという仮定から、体内

薬物量  $X_1$  と血中濃度  $C$  との関係は

$$X_1 = Vd \cdot C \quad \dots\dots (8)$$

(7)と(8)式より

$$C = \frac{D}{Vd} \cdot e^{-Kt} \quad \dots\dots (9)$$

という式が成立する。

(9)式は、縦軸を自然対数とする血中濃度時間曲線では図3のように直線となる。実際上ではこの(9)式を利用して、経時的に実測した血中濃度 ( $C$  と  $t$  が組になっているデータ) を当てはめ、最小二乗法により  $Vd$  と  $K$  が求められる。

(9)式が成立するとき、 $C_0$  ( $t=0$  のときの血中濃度) が  $\frac{1}{2}$  になるのに必要な時間はどの時点でも一定であり、その時間を薬物排泄半減期 ( $t_{1/2}$ ) と呼ぶ。つまり

$$C_0 = \frac{D}{Vd} \quad (t=0 \text{ のとき}) \quad \dots\dots (10)$$

$$\frac{1}{2} \cdot C_0 = \frac{D}{Vd} \cdot e^{-Kt_{1/2}} \quad (t=t_{1/2} \text{ のとき}) \quad \dots\dots (11)$$

となり(10)と(11)より  $(\frac{1}{2} \cdot C_0 = C_0 \cdot e^{-K \cdot t_{1/2}})$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0.693}{K} \quad \dots\dots (12)$$

となり薬物半減期  $t_{1/2}$  が求められる(図3参照)。

ii) 点滴持続静注の薬物動態

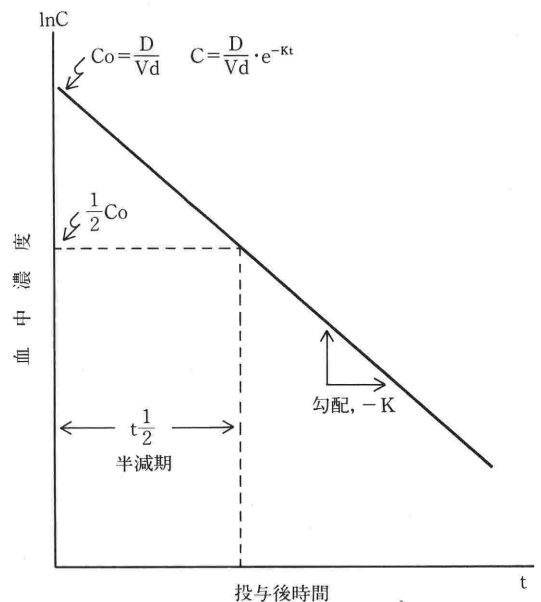


図3 1-コンパートメントモデルにおける薬物血中濃度の時間的推移と動態パラメーター

一定速度で薬物が静注される場合、急速静注のように、投与される薬物量  $D$  が  $t=0$  では体内薬物量  $X_1(0)$  となり、その後は排泄速度  $K$  のみに規定されるという関係は成り立たず、体内薬物量  $X_1$  は、点滴静注速度  $R_{inf}$  と排泄速度の両方に規定される。そのため体内薬物量  $X_1$  の単位時間当たりの変化は

$$\frac{dX_1}{dt} = R_{inf} - KX_1 \quad \dots\dots (13)$$

となる。 $t=0$  では点滴による薬物投与量はゼロ、即ち  $X_1(0)=0$  となり、この関係をラプラス変換を用いて解くと

$$X_1 = \frac{R_{inf}}{K}(1 - e^{-Kt}) \quad \dots\dots (14)$$

と書くことができる。

(8)式の  $X_1 = Vd \cdot C$  と上式より

$$C = \frac{R_{inf}}{Vd \cdot K}(1 - e^{-Kt}) \quad \dots\dots (15)$$

という式が成立する。

図4のように、十分長時間点滴静注を続けると、血中濃度はプラトーに達して変化しなくなる ( $C_{SS}$ )。このような状態を定常状態 (steady-state) に達していると呼ぶ。例えば、もっとわかり易い例として風呂に一定の貯水をもたらす速度で水をそそぐと同時に排水口を開けておくと、しだいに水量は増えるが、しばらくするとある一定の深さで止まってしまう。いくら長時間続けてもその深

さ(貯水量)は変化しない状態を得ることが出来る。同様のことが生体内でも起こる。即ち、単時間当たりの点滴静注量と肝および腎からの薬物排泄量が等しくなり、血中濃度が一定 ( $C_{SS}$ ) となるのである。(15)式はそのため  $t=\infty$  と置くと

$$C_{SS} = \frac{R_{inf}}{Vd \cdot K} \quad \dots\dots (16)$$

となる ( $e^{-Kt} \rightarrow 0$ )。

また定常状態では単位時間当たりの薬物排泄量、即ち除去量  $\frac{dE}{dt}$  が点滴静注量  $R_{inf}$  と等しいという仮定より、(2)と(16)式より

$$Cl_{tot} = Vd \cdot K \quad \dots\dots (17)$$

となる。

定常状態後、点滴を中止すると、図3の如く直線的に血中濃度は下降する。このときの血中濃度は

$$C = \frac{R_{inf}}{Vd \cdot K} \cdot e^{-Kt'} \quad \dots\dots (18)$$

( $t'$  は点滴中止後の時間)

である。

**b) 2-コンパートメント・オープンモデル (図2の右)**

2-コンパートメント・オープンモデルの場合、2つの体内薬物量  $X_1$  と  $X_2$  が分布速度 ( $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ) と排泄速度  $K$  により図2の左のように規定されてくる。そのため単位時間当たりの  $X_1$  と  $X_2$  の変化は

$$\frac{dX_1}{dt} = K_{21}X_2 - (K + K_{21})X_1 \quad \dots\dots (19)$$

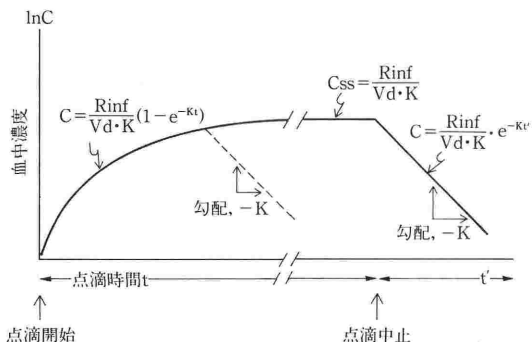
$$\frac{dX_2}{dt} = K_{12}X_1 - K_{21}X_2 \quad \dots\dots (20)$$

と書くことができる。

この2つの関係を  $t=0$  で  $X_1(0)=0$ ,  $X_2(0)=0$  という初期条件より、ラプラス変換で用いて解くと

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad \dots\dots (21)$$

なる関係が与えられる。 $A$ ,  $B$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  は種々の条件(薬物の種類、投与量、投与対象)で決定される定数であるが、実際上では血中濃度  $C$  を経時的に測定したデータが得られている場合、図5の如く求めることが可能となる。前述したように採血回数などの制約により臨床上では実際に、この2-コンパートメント・オープンモデルによって薬物投与量を決定することは少なく、 $\alpha$  相(分布相)を無視して  $\beta$  相(排泄相)を1-コンパートメント



$t'$  : 点滴中止後時間  
 $R_{inf}$  : 点滴速度  
 $C_{SS}$  : 定常状態の血中濃度

図4 1-コンパートメントモデルにおける点滴静注後の血中濃度と動態パラメーター  
 この図では点滴時間を小文字の  $t$  で示してあるが一般的時間単位と区別するため  $T$  を用いて示すことも多い。

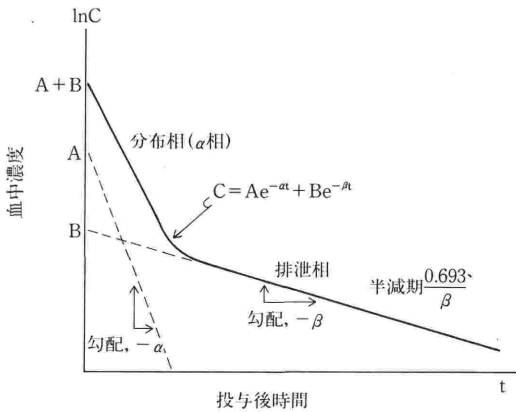


図5 2-コンパートメントモデルにおける急速静注後の血中濃度と動態パラメーター

モデルの如く捉えて考えている。しかし、明らかに中毒域が知られており、治療域が狭い薬物を急速静注する場合には、静注時の血中濃度の立ち上りおよび  $\alpha$  相が中毒域に入ることを考慮して、負荷量では、中心分布容量  $V_1$  を使用する必要がある。例えば、リドカインのように  $1\sim 5\ \mu\text{g/ml}$  の有効血中濃度で  $6\ \mu\text{g/ml}$  以上になると中枢神経症状が発現するような薬では、 $60\ \text{kg}$  の人に負荷量を与える場合、中心分布容量  $V_1=0.5\ \text{l/kg}$  を使用し (式(10)の考えで  $D=V_1 \times C$  を適用)、求める血中濃度  $3\ \mu\text{g/ml}$  を得るには、

$$D = 3\ \mu\text{g/ml} \times 0.5\ \text{l/kg} \times 60\ \text{kg} = 90\ \text{mg}$$

約  $90\ \text{mg}$  の負荷量でよいことになる。その後維持量投与として、恒常状態より求められた平均的クリアランス  $= 9.2\ \text{ml/min/kg}$  を利用して(16)、(17)式より求められる

$$R_{\text{inf}} = C_{\text{SS}} \cdot V_d \cdot K = C_{\text{SS}} \cdot Cl_{\text{tot}} \quad \dots\dots (22)$$

を利用して

$$R_{\text{inf}} = 3\ \mu\text{g/ml} \times 9.2\ \text{ml/min/kg} \times 60\ \text{kg} \\ \approx 1.7\ \text{mg/min}$$

$1.7\ \text{mg/min}$  維持点滴をすればよいことになる。

iii) 経口投与 (p. o.) の薬物動態モデル

静注によって投与された薬物は、血中へ100%到達すると考えられるが、経口投与された薬物が全身の循環血中に至るまでには種々の修飾をうけ、血中へは様々な割合 ( $< 100\%$ ) となり到達する。この修飾とは、1) 上部消化管での薬物の吸収率 2) 腸管内代謝 3) 肝内一次通過効果 (first-pass effect) である。もっとも大きい修飾因子が3) の肝内通過で、前述したように脂溶性の

多くの薬物は肝の代謝酵素により、より水溶性の形に変えられてしまう。静注投与の場合、一旦全身へ循環した血液の一部が肝動脈に入りこの代謝を受けるが、経口投与の場合、消化管より吸収された薬物はすべて門脈血流に入り肝へ運ばれ、この代謝処理仮定を受ける。このため first-pass effect の大きい薬物は、ほとんどが最初の肝内通過で代謝処理されてしまう。ニトログリセリンなどは、もっともよい典型例で  $4\sim 6\ \text{g}$  経口投与をし始めて、大循環血中に出現するので、舌下あるいは静注投与法に頼らねばならなくなる。これら3つの修飾因子による影響は、経口投与では大きいため、薬物動態上バイオアベイラビリティ (F) と称し、静注 ( $F=1$ ) に比べて投与量のどれだけが実際に循環血中に入るかを調べ、経口投与量と血中濃度との関係を決定している。例えば(10)式は

$$C_0 = \frac{F \cdot D}{V_d} \quad (\text{静注時 } F=1) \quad \dots\dots (22)$$

となる。Fの求め方は、静注と経口での薬物血中濃度時間曲線をそれぞれ求め、投与法にかかわらず一旦大循環血中に入れば薬物のクリアランスは一定であると仮定して、(5)式より  $D_{\text{iv}}/AUC_{\text{iv}} = F \cdot D_{\text{p.o.}}/AUC_{\text{p.o.}}$  となり

$$F = \frac{AUC_{\text{p.o.}}}{AUC_{\text{iv}}} \times \frac{D_{\text{iv}}}{D_{\text{p.o.}}} \quad \dots\dots (23)$$

と求めることができる。

経口投与後の薬物効果と血中濃度の関係を考える場合にもやはり生体を一つのコンパートメントと見なすことより、薬物動態モデルを用いて治療設計を行うことが理論的に可能である。薬物を単独1回経口投与した後の血中濃度推移は、図6の如くなる。図6の如く経口投与後最高濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) に達した後は、一相性に近い状態で血中濃度は下降する。 $C_{\text{max}}$  になるまでの時間 ( $t_{\text{max}}$ ) は吸収速度  $K_a$  に大きく影響される。実際上では、 $K_a$  を求めるためには、 $t_{\text{max}}$  までに頻回な採血が必要となり、なかなか難しく、 $K_a$  がそれほど薬物投与上重要な動態値でないことも加わって、事実多くの薬物の  $K_a$  のデータはよく知られていない。一方排泄半減期  $t_{1/2}$  および排泄速度係数  $K$  は、 $t_{\text{max}}$  後の一相性と思われる部分での、いくつかの血中濃度と時間のデータで求められる。また経口投与後の薬物の  $V_d$  およびクリアランス (Cl)

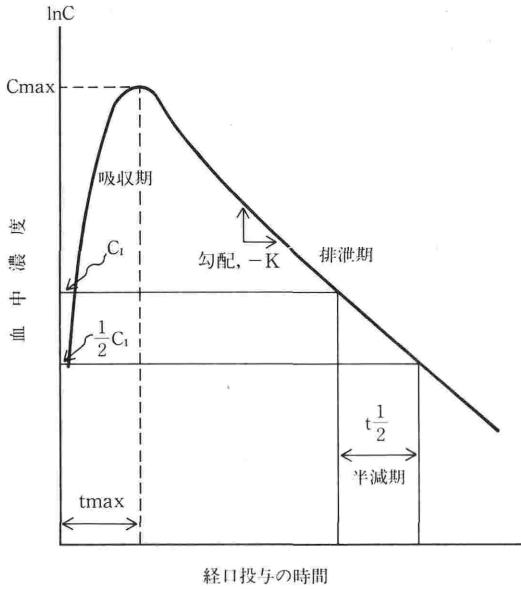


図6 1-コンパートメントモデルにおける薬物経口投与後の血中濃度推移とその動態パラメーター

はみかけ上のもので、静注後の値とは意味が異なる。これは経口投与は前述した種々の修飾をうけるため、経口投与だけではF値は求まらない。みかけ上のVd, Clは、 $\frac{Vd}{F}$ あるいは $\frac{Cl}{F}$ にすぎないのである。(この場合  $K_a > K$  を前提とする。)

iv) 慢性薬物投与と“steady-state”

「今あるシステム内に一定の入力が一定の間隔でくり返し投入されていて、その出力の出方が指数関数的 (exponential または第一次速度 first-order rate) 速さに従っていれば、そのシステム内には一つの“定常状態”が生ずるであろう」という考えを“plateau principle”という。この理論は実際に臨床上行われている薬物療法そのものに適合している。何故ならば患者というヒトの生体システム内へ一定の投与間隔 ( $\tau$ ) で一定の投与量 (D) が入力として入り、血中濃度の消失は時間との関係で半対数紙にプロットした場合一つの線型を示すから“くり返し”一定の薬物投与量がヒト生体内に投入されれば、生体内には一つの定常状態が達成されるまで薬物は蓄積する」ということになり“plateau principle”がそのまま適合される。

この意味をもう少し分かりやすくするために図7を示そう。図7に示す薬物は半減期  $t_{1/2} = 1$  時間であり、その半減期に合わせて投与間隔 ( $\tau$ )

を1時間と仮に定めた場合の血中濃度の推移を模式的に示したものである。1回目の投与で  $1 \mu\text{g/ml}$  の濃度とその半減期後には  $0.5 \mu\text{g/ml}$  となった時点で2回目の投与が行われれば、同じ投与法をくり返している間に5回から6回目の投与後あたりに最高血中濃度 ( $C_{\text{max}} = 2.0 \mu\text{g/ml}$ ) となる時点が必ず生じ、その半減期後 (1時間) に最小血中濃度 ( $C_{\text{min}} = 1.0 \mu\text{g/ml}$ ) となる。その後の投与からは同じ投与設計をくり返す限りにおいては  $C_{\text{max}} = 2.0 \mu\text{g/ml}$  と  $C_{\text{min}} = 1.0 \mu\text{g/ml}$  の間を血中濃度は往復することとなり“steady-state”が生ずる。したがって“steady-state”とは体内から消失する薬物量と体内へ投与されるそれとが平衡に達したことを意味することになり、体内薬物の動きが0に近づくことを示すものである。

これは、前述した風呂に水を入れる論理に他ならず、点滴静注の場合とまったく同じである。一般に“steady-state”に至る時間は薬物の半減期の5倍を要する。実際の臨床の場合では、半減期の3倍の時間が経過すれば“steady-state”の状態の90%に至るのだから、その時点での薬物の蓄積を考えにいった効果の総合評価をしてさしつかえない。計算上では

$$C_{\text{max}} = \frac{FD}{Vd} \left( \frac{1}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \right) \quad \dots\dots (24)$$

$$C_{\text{min}} = \frac{FD}{Vd} \left( \frac{e^{-e \cdot \tau}}{1 - e^{-K \cdot \tau}} \right) \quad \dots\dots (25)$$

$$\bar{C} \text{ (平均血中濃度)} = \frac{FD}{Vd \cdot K \cdot \tau} \quad \dots\dots (26)$$

$$= \frac{FD}{Cl \cdot \tau}$$

となる。

コンパートメント理論<sup>5)</sup>にそって、ここであるケースをあげ、ラオフィリン投与設計を説明して

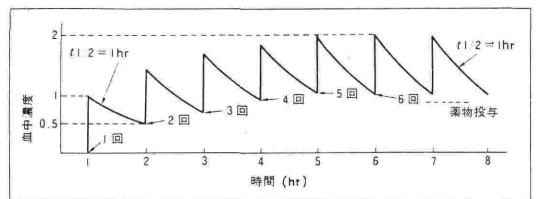


図7 半減期が1時間である薬物を1時間毎に投与した時に生ずる血中濃度の推移 (石崎原図)<sup>2)</sup>  
5~6時間後に“steady-state”に達する。

みよう。

ケース：45歳男性，体重 60 kg. 以前より気管支喘息の診断を受けているが，ここ1年間症状がないため薬物を服用していない。早朝より喘息発作出現のため緊急来院。テオフィリンの有効血中濃度=10~20  $\mu\text{g/ml}$  であるが，一応安全性を考え，初回投与であるので平均的に  $V_d=0.48 \text{ l/kg}$  (文献上知られている<sup>5)</sup>)位と考え，テオフィリン血中濃度目標を 10  $\mu\text{g/ml}$  とし，(10)式より  $D=C \times V_d \times 1/0.8=10 \mu\text{g/ml} \times 0.48 \text{ l/kg} \times 60 \text{ kg}$  (患者の体重)  $\times 1/0.8 \cong 360 \text{ mg}$  となる。臨床ではアミノフィリン (80%テオフィリン含有) を使用するので  $\frac{1}{0.8}$  を乗ずる。この場合瞬時に 10  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度を得るための仮定の投与量であり，一般的には安全性を考え20~40分かけて静注するため，実際の血中濃度は予期した値より低くなるが，臨床的に問題はない。

その後，臨床的には持続点滴静注を行うが，この投与設計は(16)，(17)式を用い， $R_{inf}=C$ ， $Cl=10 \mu\text{g} \times 0.04 \text{ l/hr/kg} \times 60 \text{ kg}$  (ただし， $C$ =臨床的に欲する濃度) となり，アミノフィリンでは， $24 \text{ mg/hr} \times 1/0.8=30 \text{ mg/hr}=500 \mu\text{g/min}$  となる。

さて，喘息発作が一応治まった後，慢性経口投与に切り替えるのであるが，今までの計算は平均的患者群より求められた動態値を用いているの

で，実際にはズレを生じる。そのために血中濃度のモニタリングが必要となる。初期静注後の血中濃度を2~3点測定し，各々の患者がもつ個々の動態値を算出する至適投与設計を行うことが出来る。

この患者の場合，図8の値が得られたとすると，今後の経口投与では投与間隔 ( $\tau$ ) を8時間とし，目標の平均血中濃度 ( $\bar{C}$ ) を 12  $\mu\text{g/ml}$  とするには(24)~(27)式より， $\bar{C}=12 \mu\text{g/ml}$ ， $C_{max}=15.7 \mu\text{g/ml}$  となる (各自試みてほしい。この場合  $F \cong 1$ )。さらに  $C_{min}=9.0 \mu\text{g/ml}$ ，1回維持投与量  $D \cong 229 \text{ mg} \cong 230 \text{ mg}$  となり，慢性投与には1日総量 690 mg のアミノフィリンを1日3回 (8時間毎) 分服投与すれば，図8のごとき血中濃度推移を示すことが予測できる。

参考文献

- 1) Gibaldi, M. & Perrier, D.: Pharmacokinetics; Drugs and the pharmaceutical science. Vol. 15, Marcel Dekker INC, New York and Basel, 1982.
- 2) 石崎高志：循環器疾患の薬物療法，南江堂，1987.
- 3) Melmon, K.L. & Morrelli, H.F.: Clinical Pharmacology; Basic Principles in Therapeutics. Macmillan, New York, 1980.
- 4) Rowland, M. & Tozer, T.N.: Clinical Pharmacokinetics; Concepts and Applications. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
- 5) 大西明弘，石崎高志：キサンチン系薬 (テオフィリン)。Medicina, 21:619-621, 1984.

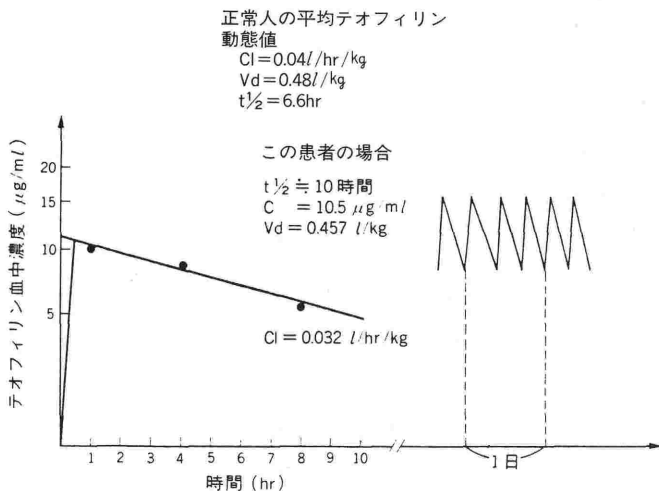


図8 テオフィリン血中濃度-時間推移<sup>5)</sup>