時間薬理学の立場からみた用量・濃度・反応関係

小川暢也・大戸茂弘*

Chronopharmacological aspects in dose-concentration-response relationship

In this review, rhythmic variations, including circadian and circannual ones, were demonstrated in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of many drugs. These suggest that the consideration of the timing of drug administration improve a rational drug therapy, increasing drug efficacy and safety. Rhythmic variation in the dose-response relationship is caused by change in the dose-concentration and/or concentration-response relationship. Therefore, to investigate chronopharmacological study from viewpoints of dose-concentration-response relationship becomes an important clue for dosage adjustment.

Controlled drug delivery systems are of great importance for the pharmacotherapy of disease. A drug delivery system (DDS) enabling a constant-rate administration is attractive from the clinical point of view, namely such a system could minimize the peak and trough variation in plasma drug concentration after dosing so as to avoid toxicity associated with drug levels exceeding the upper limit of therapeutic range and lack of effect with drug levels dropping below the lower limit of the range. However, pulsatile administration is preferred for peptides and hormone pharmacotherapy. For chronopharmacotherapy, a pattern of input at different release rates is also preferred to that at a constant rate.

Finally, we emphasized the need to consider chronopharmacology in DDS design.

Nobuya Ogawa・Shigehiro Ohdo*

*key words : chronopharmacology, circadian rhythm,
dose-concentration-response relationship,
dosage adjustment, drug delivery system*

生体現象には種々のリズムが存在し薬物の効果にも投薬時刻により差異が認められる。このような研究分野は、“時間薬理学 chronopharmacology”とよばれ、近年疾病の成因ならびに治療の研究において“時間”の要因を考慮することの有用性が実証されつつある。一方、TDM (therapeutic drug monitoring)の発展(測定技術の向上、解析法の開発)に伴い、血中濃度を考慮した投薬量調節、治療効果および副作用出現と血中濃度との関連性など、薬物の体液中濃度に焦点をあてた治療が行われ、薬物治療が合理化されつつある。このような背景からも薬効の日周リズム(cir-

cadian rhythm)の成因を薬物体液中濃度の変化の有無と関連づけて解明していくことは重要であろう。

すなわち、薬効の日周リズムは、用量-反応関係の日内変動を意味しているが、用量-濃度関係(薬物濃度の変化)と濃度-反応関係(生体の薬物に対する反応性の変化)の二つの側面にわけて検討することにより、その発現機序の一端がより明確となり、時間の要因を考慮した“時間薬物治療 (chronopharmacotherapy)”の効率の向上に貢献できるものと思われる。

他方薬物治療を支えている重要な柱である製剤学的側面の一つがDDS(drug delivery system)であり、その特色の一つとしての放出制御の工夫は時間薬物治療を臨床の場に導入する際、魅力的で

* Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine, Shigenobu-Cho, Onsen-Gun, Ehime-Ken, 791-02 Japan 愛媛大学医学部薬理学教室

かつ有用な手段と考えられる。

そこで本稿では、以下の3点に焦点をあて記載する。① これまでの時間薬理学的所見のなかから薬効の日周リズムを中心に、その発現機序を用量-濃度関係(吸収、分布、代謝、排泄)と濃度-反応関係の両側面から検討し、生理機能に認められる日周リズムとの関連性を示す。② 時間の要因を考慮した投薬設計の可能性について記載する。③ DDSの特色の一つである制御放出を中心に、時間の要因を考慮したDDS設計の可能性について記載する。

生体リズム

(1) 生体リズムに関する基礎的事項

生体機能には、地球の自転、公転と関連した昼夜の変化や季節の変化に伴った多くの周期的現象(リズム)が存在する。この現象の成因として外因性と内因性の二つの可能性が考えられる。外因性のリズムは、外部環境からの入力に対し生体が受動的に反応することにより形成される場合であり、外部からの周期的入力の影響を容易に受ける。

一方、内因性のリズムは、生体内に備わっている機構(生体内時計：視交叉上核など)により形成される場合であり、外部からの周期的入力の影響を受けにくい。しかしながら本来内因性のものでも外部環境の入力と関連した周期的現象を示している場合(同調)も少なくない。一般に動物では、明暗、温度、湿度などの周期的変動が、さらにヒトの場合には食事、社会的要因、心理的要因などが同調因子として作用するので特定の同調因子を指摘すること、さらにリズムを明確に内因性あるいは外因性と区別しがたい場合も多い。そこで本稿では生体機能のリズムを幅広く取り扱うことにする。

生体リズムの表現には、物理学で扱う波動理論の用語(周期、振幅、位相角など)が主に使われている。リズム解析法の主なものを表1にまとめた¹⁾。解析法としては、生体現象を時間の因子に対して表現したクロノグラムや、これをさらに最小二乗法を用いて余弦曲線に近似させたコサイナー法により上記パラメータが算出される。それらのなかで周期のながさにより生体リズムは表2のように分類される²⁾。周期のながさとして日、週、月、

表1 リズム解析法¹⁾

(1) クロノグラム
(2) プレクソグラム
(3) ペリオドグラム
(4) コレログラム
自己相関関数
相互相関関数
(5) パワースペクトル
最大エントロピー法
高速フーリエ変換法
ドゥ・プリンス法
(6) コサイナー法

表2 リズムの周期のながさによる分類²⁾

名 称	周期(τ)
ウルトラディアン	$\tau < 20$ 時間
サーカディアン	$20 \text{ 時間} \leq \tau \leq 28 \text{ 時間}$
ディアン	$23.8 \text{ 時間} \leq \tau \leq 24.2 \text{ 時間}$
インフラディアン	$\tau > 28 \text{ 時間}$
サーカセプタン	$\tau = 7 \pm 3 \text{ 日}$
サーカディセプタン	$\tau = 14 \pm 3 \text{ 日}$
サーカバイジンタン	$\tau = 21 \pm 3 \text{ 日}$
サーカトリジンタン	$\tau = 30 \pm 5 \text{ 日}$
サーカニユアル	$\tau = 1 \text{ 年} \pm 2 \text{ ヶ月}$

年を単位とするものが主であるが、そのなかで特に日周リズムに関する所見が数多く蓄積されており、本稿では一日を周期としたリズムを中心に取り扱うことにする。

(2) 生体機能のリズム

種々の生体機能に、日周リズムが認められている(図1)^{3,4)}。健常時には一定の位相、振幅を維持し心身機能を保っているが、病体時には生体リズムの位相、振幅が不安定となる。そのため病気の診断および検査データの判読に際し、生体機能や検査値の一日のなかでの時間経過と変動を考慮することが重要である。

(3) 疾患と生体リズム

病気の症状も日周リズムを中心とした種々の周期性変動を示すことが数多く報告されている^{5,6)}。たとえば、高血圧症患者では1日のなかで血圧が最高に達する夕刻頃に高血圧症状を示す。歯痛などの痛みは夜間から早朝に発症する。喘息発作による呼吸困難の増加および最大気流量の低下は深夜に起こる。消化性潰瘍における胃酸の分

図1 健康人における生体機能の日周リズム^{3,4)}

●: 頂点位相と95%信頼区間を示す。白色部分は昼間の活動期を、陰影部分は夜間の休息期を示す。

泌増加は夜間に起こる。うつ病患者は午前中にうつ症状が強く夕刻に改善することが少なくない。月経周期に一致して女性の情緒不安定が起こったり、精神症状が変化する。また消化性潰瘍の発現頻度には季節変動が認められ春と秋に増加する。季節性うつ病、季節による入院率や自殺率の変動

が知られている。その他生体リズムの障害と関連した疾患も数多く存在する。このように病気の症状には、日、週、月、年など種々の周期を持った変化が認められている。そのため疾患の周期性を考慮した“時間治療(chronotherapy)”が必要である。時間治療として化学的、物理的、心理的治療などがあげられるが、以下の項目では時間薬物治療に焦点をあてて記載する。

薬物活性に認められる日周リズム

一般に薬物の効果および毒性は、作用部位の薬物濃度と作用部位の薬物に対する感受性により決定される。薬物の効果および毒性に認められる日周リズムの成因もまたこの両側面から検討することが望ましい。以下に抗痙攣薬であるバルプロ酸(VPA)について例示する。

VPA 経口投与後30分目における痙攣閾値には、明期に最高値および暗期に最低値を示す日周リズムが認められた。血中および脳内VPA濃度にも同様の日周リズムが認められた。一方生体の感受性を示す脳内VPA濃度と痙攣閾値の関係には、明期と暗期いずれの投与時にも有意な正の相関が認められたが、両投薬時刻間で有意差は認められなかった。結論的に、VPA 経口投与後の抗痙攣作用(用量-反応関係)の日周リズムは、体液中VPA濃度(用量-濃度関係)の変動に基因するものと考えられる。またVPA腹腔内投与時には上記のいずれにも差異は認められなかった^{7,8)}。

VPA 腹腔内投与後24時間の急性毒性(死亡率)には、明期の後半に最高値、を暗期の中間に最低値を示す日周リズムが認められた。血中および脳内VPA濃度には投与時刻による有意な差は認められなかった。結論的に、VPA腹腔内投与時の急性毒性(用量-反応関係)の日周リズムは、体液中VPA濃度(用量-濃度関係)に投与時刻による有意な差を認めなかったことから、薬物に対する生体の反応性(濃度-反応関係)の日周リズムの関与が考えられる。またVPA経口投与時には上記のいずれにも有意な差が認められた^{7,8)}。

以上の結果を表3にまとめた。VPA 経口投与後の抗痙攣効果のコントロールには用量-濃度関係に焦点をあて、またVPA急性毒性のコントロールには濃度-反応関係に焦点をあて投与量調

表 3 VPA の用量-濃度-反応関係の日周リズム

	抗痙攣作用		急性毒性	
	経口投与	腹腔内投与	経口投与	腹腔内投与
用量-反応関係	+	-	+	+
用量-濃度関係	+	-	+	-
濃度-反応関係	-	(-)	(+)	(+)

+: リズムの存在, -: リズムの欠損, (): リズムの存在あるいは欠損の可能性を示す。

節を行うことが必要である。これらの結果の臨床的意義は不明である。しかしながら薬効の日周リズムすなわち用量-反応関係の日内変動を、用量-濃度関係と濃度-反応関係の二つの側面にわけて検討することにより、その発現機序の一端がより明確となり、時間薬物治療の効率の向上に貢献できるものと思われる。実際の時間薬物治療においてつぎの点を考慮することが望ましい。すなわち、① 薬物非投与時の症状リズムは存在するか否か、② リズム形状に関する健常人との差異は存在するか否か、③ 薬物治療に際しリズム保持の必要性はあるか否か、④ 用量-濃度-反応関係のいずれにリズムが存在するか、などを明確にすることが重要である。以下に薬物活性日周リズムを用量-反応関係、用量-濃度関係、濃度-反応関係の立場から記載する。

(1) 用量-反応関係の日周リズム

前項の(2), (3)で示したように種々の生体機能や疾患症状にリズムが認められており、当然それらに作用する薬物反応にもリズムが認められることが考えられる。表4は、時間薬物治療の導入によって治療効果の改善が期待される疾患と薬物の例を

整理したものである^{5,6)}。具体例を二つあげる。

表5は卵巣癌患者を対象に、治療効果および延命効果を指標に時間薬物治療の有用性を検討したものである。9カ月間28日当り60 mg/m²のドキソルビシンおよびシスプラチンが投与された。U法は各薬物の投薬時刻を考慮しない方法、A法は06:00時にドキソルビシンと18:00時にシスプラチンを投与する方法、B法は06:00時にシスプラチンと18:00時にドキソルビシンを投与する方法、A/B法は一カ月ごとにA法およびB法を交互に使用する方法である。その結果、投薬時刻を考慮した時間薬物治療により治癒率および延命効果の有意な改善が認められた。また副作用軽減の点でもA法がB法よりすぐれていた⁹⁾。

図2は8名の喘息患者を対象にアルモフィリン(テオフィリン)の薬効(最大気流量)および薬物動態におよぼす投薬時刻の影響を検討したものである。08:00時投与と比較して20:00時投与した際、夜間における気流量の低下が軽減できる。これは、08:00時投与の夜間における血中濃度の下降や薬物非投与時の夜間における気流量の低下、喘息発作による呼吸困難頻度の上昇、およびアド

表 4 時間薬物治療の望まれる疾患例^{5,6)}

〈疾患例〉	〈適用薬剤例〉	〈望まれる DDS 例〉 (実用例)	〈疾患, 適用薬物の時間薬理学的特性〉
喘息	テオフィリン	経口 コントロールドリリース (錠剤) (徐放錠)	・夜間に呼吸機能の低下 ・夜間アドレナリン低下 朝服薬時吸収上昇 吸収相の差消失, 濃度一定だが夜間に呼吸機能低下
アレルギー性疾患	抗ヒスタミン薬 テルフェナジン クレマスチン	経口 コントロールドリリース (錠剤) (錠剤) (錠剤)	・夜間にヒスタミン皮内反応最大 ・夜間アドレナリン低下 朝服薬時吸収上昇, 効果に差はない 朝服薬時効果持続時間延長 夕刻服薬時効果最大
消化性潰瘍	H ₂ -ブロッカー	経口 コントロールドリリース (錠剤)	・夜間胃酸分泌上昇, 春秋胃酸分泌上昇 ・防御因子のリズム未報告 夕刻服薬時胃酸分泌抑制持続時間延長
リウマチ等痛みを伴う疾患	ピロキシカム ケトプロフェン インドメタシン アスピリン	経口, 経皮 コントロールドリリース (徐放錠) (徐放錠) (錠剤) (錠剤)	・夜間, 早朝に痛みこわばり増強 ・昼間コルチゾール上昇 朝昼服薬時長時間安定した作用 副作用出現頻度差はない 朝服薬時吸収上昇, 副作用出現頻度増大, 効果に差はない 朝服薬時吸収上昇, 副作用出現頻度増大 朝服薬時吸収上昇, 副作用出現頻度増大
緑内障	チモロール ピロカルピン 両者	局所 コントロールドリリース (点眼剤) (点眼剤) (オキサート) (プロドラッグ)	・午後から夜間に眼圧上昇 夜間眼圧上昇 夜間眼圧上昇 エステラーゼの日周リズム
循環器疾患		経口, 経皮 コントロールドリリース	
狭心症	硝酸化合物	(ディスク) (パッチ)	・ST 挙上夜間上昇
高血圧	プロプラノロール ニトレジピン フロセミド	(錠剤) (錠剤) (静注)	・午後血圧上昇, アドレナリン上昇 朝服薬時吸収上昇, β 遮断効果増強 朝服薬時吸収上昇, 降圧効果増強 夕刻投与時利尿効果増大
精神疾患	バルプロ酸 アミトリプチリン リチウム ハロペリドール ジアゼパム	透過促進による ターゲティング (錠剤) (徐放性製剤) (錠剤) (錠剤) (錠剤) (錠剤)	・季節変動等症状が周期的に変化 ・リズムの崩れを伴う 朝服薬時吸収上昇, 朝夜の摂食量の差に依存 吸収相の差消失 朝服薬時吸収上昇 朝服薬時鎮静作用, 末梢性抗コリン作用増強 夜間腎クリアランス減少 朝服薬時吸収上昇 朝服薬時眠気, ふらつき, 身体のけだるさ増強 朝服薬時吸収上昇, 鎮静作用の増強 夕刻服薬時分布増大

表 4 つづき

〈疾患例〉	〈適用薬剤例〉	〈望まれる DDS 例〉 (実用例)	〈疾患、適用薬物の時間薬理学的特性〉
腫瘍	5-FU	ターゲティング (静注)	・ cell cycle と関連した細胞の感受性のリズム 定速注入に比し波状注入により投与量を増加でき効果が 増強、副作用が軽減
	シスプラチン	(静注)	朝投与時尿中排泄量増加 夕刻投与時腎毒性低下
ホルモン、ペプチド投与を必要とする疾患			
糖尿病	インスリン	センサー付き コントロールドリリース (皮下注)	・ 午前血糖値の上昇 午前インスリン感受性低下、半減期短縮、定速投与に 比し間欠投与有効
ページェット病	カルシトニン	(皮下注) (鼻腔粘膜)	24 時投与時最大効果 24 時投与時薬物濃度最大
アレルギー性喘息	副腎皮質 ステロイド	(錠剤)	最大気流量、夜間呼吸困難、 夜間最大気流量低下等において、午前―午後投与が午 後―夜間投与に比し有用 握力、体温等のリズム障害は両者とも認められていな い

表 5 卵巣癌患者を対象とした時間薬物治療⁹⁾

投薬方法	患者数	治療効果 (%) (臨床所見)	治療効果 (%) (臨床所見+病理所見)	延命効果 (月数のメディアン)	60ヶ月目の 生存率 (%)
U	15	13	40	17	0
A	17	85	100	42	50
B	20	82	100	32	11
A/B	11	91	100	82	78

レナリン量の低下と密接に関連する¹⁰⁾。

実際の時間薬物治療においてつぎの点を考慮することが望ましい。① 用量-反応関係にリズムが存在する場合には、薬物非投与時の症状リズム、用量-濃度関係、濃度-反応関係のいずれが関与しているかを明確にする。② 用量-反応関係にリズムが存在しない場合でも、上記三者の相互作用によりリズムが消失している場合があるので注意を要する。

(2) 用量-濃度関係の日周リズム

薬の効果や毒性の発現には、作用部位の薬物に対する感受性のみならず作用部位の薬物動態が関与することが考えられる。そこで本項では、薬物動態の日周リズムを生理機能の日周リズムと関連づけて吸収、分布、代謝、排泄の諸因子について

説明する。

① 薬物吸収の日周リズム

経口投与時には、消化管からの薬物の吸収に投与時刻による差異が認められることが報告されているが、一般に薬物の消化管からの吸収は、消化管内の食物の存在により影響を受けることが知られている。すなわち、食物の存在により、胃内通過時間(gastric emptying time)がながくなり小腸への移行が遅くなる。

多くの薬物は、胃よりも小腸からよく吸収され、結果的に胃内の食物の存在により薬物の吸収が遅延することになる。たとえば、ヒトの場合には朝と夜の摂食量の差が、またマウスやラットのような夜行性の動物では摂食時間帯が主として夜間にあることから、明期と暗期の摂食量の差が薬物の

図2 テオフィリンの薬効および薬物動態に及ぼす投薬時刻の影響¹⁰⁾

実線は 08:00 時服薬後、点線は 20:00 時服薬後の値を示す。

吸収に影響を及ぼすことが知られている。その他胃液の分泌、胃内の pH、そして消化酵素の活性の日周および年周リズムなどに関連づけて、薬物の吸収に及ぼす投薬時刻の影響を詳細に検討することが重要である^{11,12)}。経口投与以外でカルシトニンの鼻腔粘膜からの吸収や点眼剤(チモロール)の眼組織への吸収に日周リズムの認められることが知られている^{13,14)}。

② 薬物分布の日周リズム

薬物の分布に関する日周リズムの報告は数少ない。理論的には、薬物は血清蛋白(アルブミンやグロブリン)と結合しているので、血中遊離脂肪酸などの薬物蛋白結合率に影響を及ぼす生体内物質の日内変動により遊離型の薬物が変動し、その結果薬物の組織への移行性が変化することが考えられ

る。

③ 薬物代謝の日周リズム

肝ミクロゾームにおける薬物代謝酵素の活性に日周リズムが存在することが知られており、そのため薬物の代謝にも投薬時刻による差異が多くの薬物で報告されている。

④ 薬物排泄の日周リズム

薬物の排泄経路には尿中と胆汁中の排泄があり、後者に関する時間薬理学的研究は進んでいないが、薬物の尿中排泄は尿の pH と薬物の pKa に起因することが知られている。尿の pH には日周リズムが存在することから薬物の尿中排泄にも日周リズムの存在することが報告されている。すなわち、薬物の尿中排泄の日周リズムは、薬物の pKa と関連した尿の pH の変化に応じて起こるものと思われる。

以上、薬物動態の日周リズム(吸収、分布、代謝、排泄の諸因子)とおおのの諸因子と関連のある生理機能の日周リズムについて述べてきたが、実際にどのような薬物で薬物動態のいずれの諸因子に日周リズムが報告されているかを例示する(表 6)¹⁵⁾。ここに紹介した薬物は、いずれも用量-濃度関係に差が認められるものであり、おおの該当するコンパートメントモデルやモーメント解析に基づいて投薬設計を行うことは、容易であろう。投薬時刻を考慮した投薬設計の試みも認められるが^{16,17)}、投薬時刻に依存した薬物濃度変動の臨床的意義に関しては、今後さらに詳細な検討が必要であると思われる。

(3) 濃度-反応関係の日周リズム

薬の効果や毒性に日周リズムが認められる場合、薬物動態のみならず薬物に対する生体の感受性の日周リズムが関与することが考えられる。直接的には、作用部位の薬物濃度と薬物作用の関係におけるリズムの有無を検討することにより、間接的には薬物非投与時および薬物動態の両者のリズムの存在の有無を確認することにより薬物に対する感受性リズムの存在を確認することが可能である。一般に用量-反応関係、あるいは用量-濃度関係の検討と比較して濃度-反応関係の日周リズムの存在の有無を検討することは、かなりむずかしい点も含まれる。

神経伝達物質、レセプターの結合部位数および

表 6 薬物動態に日周リズムの認められるもの(文献¹⁸⁾より改変)

薬物名/投与量/投与経路/単投・連投	投与時刻	対 象	指 標	リズムの存在 (投与時刻ごとの比較)
消炎鎮痛剤	1. sodium salicylate 1 g, 経口, 単投	7 am, 11 am 7 pm, 11 pm 3 男, 3 女	尿中排泄	最大 11 pm, 最小 7 am
	2. aspirin 1500 mg, 経口, 単投	6 am, 10 am 6 pm, 10 pm 6 名健康男子 (20~21 歳)	C _{max} AUC	最大 6 am, 最小 11 pm 最大 6 am, 最小 11 pm
	3. indomethacin 100 mg, 経口, 単投	7 am, 11 am 3 pm, 7 pm 9 名健康成人 7 男, 2 女	C _{max} 消失速度 AUC	最大 8 am 最大 7 am no change
	4. paracetamol 1 g, 経口, 単投	就寝前 8:30 am 4 名健康男子	尿中排泄	8:30 am > 就寝前
	5. paracetamol 975 mg/70 kg, 経口, 単投	6 am 2 pm 8 名健康成人	t _{1/2}	6 am > 2 pm
	6. phenacetin 1.5 mg/70 kg, 経口, 単投	6 am 2 pm 10 名健康男子	t _{1/2}	6 am > 2 pm
テオフィリン・プロプラノロール	7. theophylline 4 mg/kg, 経口, 8 日間連投	1 am, 7 am 1 pm, 7 pm 13 名健康成人 9 男, 4 女	AUC T _{max} C _{max} Kel	最大 7 pm 最大 7 pm 最大 7 am 最大 1 am
	8. theophylline(徐放性製剤) 18.8 mg/24 hr, 経口, 連投	8 am 8 pm 13 名喘息小児患者 (6~13 歳)	薬物濃度	8 am > 8 pm
	9. theophylline 4.4 mg/kg, 経口, 単投	1 am, 7 am 1 pm, 7 pm 1 名健康男子	T _{max} C _{max}	最大 7 pm, 最小 1 am 最大 7 am, 最小 7 pm
	10. propranolol 80 mg, 経口, 単投	2 am, 8 am 2 pm, 8 pm 8 名健康男子	C _{max} AUC	最小 2 pm 最小 2 pm
中枢神経作用薬	11. clorazepate dipotassium 50 mg, 経口, 単投	7 am 7 pm 5 名健康成人	N-desmethyl diazepam T _{max} t _{1/2}	7 pm > 7 am 7 pm > 7 am
	12. hexobarbital 500 mg, 経口, 単投	2 am, 10 am 6 pm 6 名健康成人 4 男, 2 女	T _{max} C _{max} Kel	6 pm > 2 am 2 am > 6 pm 2 am > 6 pm
	13. lithium carbonate 0.75~1 g, 経口, 連投	投薬スケジュール 朝 昼 夜 A 法 0 1/2 3/4 B 法 1/2 1/2 1/2 C 法 3/4 0 0 5 名躁うつ病患者	腎毒性 尿中 Li 排泄の変動	BorC > A BorC > A
	14. Phenytoin 5~18 mg/kg, 経口, 連投	昼, 夜 4 名小児 2 男, 2 女 (6~11 歳)	代謝物(HPPH)の 尿中排泄	昼 > 夜
	15. nortriptyline 100 mg/dose, 経口, 単投	9 am 9 pm 10 名健康男子	nortriptyline の濃度 代謝物(1-OHP)の濃度 T _{max} C _{max} T _{max} Ka	9 am > 9 pm 9 am > 9 pm 9 pm > 9 am 8:30 am > 8:30 pm 8:30 pm > 8:30 am 8:30 am > 8:30 pm
	16. sodium valproate 800 mg, 経口, 単投 400 mg, 経口, 連投	8:30 am 8:30 pm 8 名健康男子		
抗生剤・その他の薬	17. erythromycin 250 mg × 4, 経口, 連投 3 日間 6 時間ごとに投与	2 am, 8 am 2 pm, 8 pm 24 名健康男子	C _{max} T _{max} AUC	最大 11:30 am 最小 8 pm 最大 0 pm
	18. ampicillin 500 mg, 経口, 単投	6 時点/24 時間 6 名健康男子	投与後 1 時間目の血中濃度	最大 11 am
	19. sulfasymazine 1.5~3.0 g, 経口, 連投	7 am, 7 pm 14 名成人患者 (種々の疾患)	t _{1/2}	7 pm > 7 am
	20. cisplatin 60 mg/m ² , 静注, 単投	6 am 6 pm 11 名癌患者	尿中排泄 AUC 腎毒性	6 am > 6 pm 6 am > 6 pm 6 am > 6 pm
	21. d-xylose 10 g, 経口, 単投	6 時点/24 時間 11 名健康成人	C _{max} AUC 尿中排泄	最大 11 am 最大 11:30 am 最大 0 pm
	22. ferrous sulphate 100 mg, 経口, 単投	7 am, 10 am 7 pm, 10 pm 8 名健康成人 4 男, 4 女	sideraemia	7 pm > 7 am
	23. potassium chloride 37 mEq	0 pm 0 am 5 名健康男子	血中濃度	0 am > 0 pm

親和性などの種々の神経機能にリズムが認められている。たとえば、ヒトの場合では血中遊離アドレナリン量、大脳皮質におけるムスカリン性アセチルコリンのレセプター数、単球および赤血球におけるインスリンのレセプター数などの日周リズム、血小板におけるイミプラミンのレセプター数の年周リズムなどが認められている。さらに小動物の場合ではドーパミン、セロトニン、オピオイド、種々のホルモンのレセプター数などに日周および年周リズムが認められている。また多くの例においては親和性ではなく結合部位の数の変動にリズムが認められている。投薬後の濃度-反応関係にもリズムが存在する可能性が高いことが考えられる⁶⁾。

前項の(2), (3)で示したように種々のホルモン分泌にリズムが認められ分泌量の増加時刻と下降時刻間で、また自律神経系と関連した血圧および眼圧のリズムも上昇時刻と下降時刻間で、投薬後の濃度-反応関係にも差異が存在することは、生理機能に認められる ceiling effect などから容易に推察される。DNA の合成、代謝のリズムおよび cell cycle を考慮するとき、薬物動態に差異が認められなくても生体の反応性に投薬時刻による差異が認められる可能性がある。

時間薬物投薬設計

前項に記載したとおり種々の薬物の用量-濃度-反応関係に日周リズムが存在し時間薬物治療の重要性が認識されている。時間薬理学的所見を臨床の治療に応用する際、用量-濃度-反応関係のおおのの関係を適切なモデルや理論式を用い検討していくことが治療の合理化に貢献するものと思われる。一般に、薬物の効果・毒性は、作用部位の薬物濃度と作用部位の薬物に対する感受性により決定される。以下に関係式の一部を紹介する。

薬物濃度 C_p は、投与量 D の関数として表現され高頻度で使用されているものにコンパートメントモデルが存在する。

<用量-濃度関係式>

$$\text{静注} \quad C_p = \frac{D}{V_d} e^{-K_{el}t}$$

$$\text{点滴静注} \quad C_p = \frac{K_0}{V_d \cdot K_{el}} (1 - e^{-K_{el}t}) \quad (A)$$

$$\text{経口投与} \quad C_p = \frac{K_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (K_a - K_{el})} \cdot (e^{-K_{el}t} - e^{-K_a t})$$

ここで各係数は、 t (投与後の時間)、 F (吸収率)、 V_d (分布容積)、 K_0 (零次吸収速度)、 K_a (1次吸収速度定数)、 K_{el} (1次消失速度定数)を示す。これは、1-コンパートメントモデルの例であるが、その他2,3-コンパートメントモデルやモーメント解析法などがよく使用されている。

薬物の反応 R は、薬物濃度 C_p の関数として表現され、代表的なものとしてつぎのような関数が存在する。

<濃度-反応関係式>

$$\begin{aligned} \text{Hill 式} \quad R &= \frac{R_m \cdot C_p^s}{1/Q + C_p^s} \\ \text{ラングミュア式} \quad R &= \frac{R_m \cdot C_p}{1/K + C_p} \quad (B) \\ \text{対数濃度-反応式} \quad R &= m \cdot \log C_p - e \\ \text{濃度-反応式} \quad R &= m \cdot C_p - e \end{aligned}$$

ここで、 R_m は最大反応強度を、 R および C_p 以外の記号は係数を示す。

リズム解析の方法を表1に示したがそのなかで幅広く使用されているコサインナー法の関係式を以下に示す。

<コサインナー法>

$$y(t_i) = M + A \cos(\omega t_i + \phi) \quad (C)$$

ここで、

t_i = 時刻: A = 振動: ϕ = 頂点位相

ω = 角振動数 ($\omega = 2\pi/\tau$, τ = 周期)

M = リズム平均 (Mesor メサー)

を示す。

薬物活性の日周リズムの存在を仮定しない投薬設計では、関係式A、Bを独立にあるいは式Bの C_p に式Aの C_p を代入することにより成立する用量-濃度-反応式を使用して投薬量調節が行われる。薬物活性の日周リズムの存在を仮定した場合には、関係式Cに關係式A、Bあるいは両者の各パラメータを導入し誘導される式を用いて投薬量調節を行うことが望ましい。その理論式がいくつか報告されているが、解析に多数のサンプル数が必要とされるなど実用化という面で問題点も少なくない¹⁸⁾。このような背景から現段階での検討は、関係式A、Bを用い算出された投薬時刻別パラ

図3 投薬時刻を考慮した薬物動態値による血中 VPA 濃度の予測の精度^{16,17)}
 左は朝服薬後、右は夜服薬後の VPA 濃度の予測を示す。Mは朝服薬後、Eは夜服薬後の薬物動態値を使用した予測を示す。

メータを使用したり、それらをコサイナー法で解析し、得られたパラメータのリズム特性に基づいて投薬量調節がなされるに留まっている。以下に血中薬物濃度の予測の精度におよぼす投薬時刻の影響を検討した結果を示す(図3)^{16,17)}。

8名の健常男子大学生を対象に、VPA 400 mgを1日2回、朝08:30時と夜20:30時に9日間経口投与した。8日目の朝と夜の内服直前と内服後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間目に採血を行った。また翌日9日目の朝および夜内服後1, 2時間目(最高血中濃度附近)、12時間目(最低血中濃度附近)に採血を行った。8日目のデータを用い1-コンパートメントモデルに従い求めた、朝および夜服薬後の投薬時刻別薬物動態値を使用して、9日目の朝および夜服薬後の血中 VPA 濃度を予測した。その際予測の正確度に及ぼす予測に使用した投薬時刻別薬物動態値の影響を検討した。その結果、朝服薬後の1, 2時間目の濃度の予測は、前日の朝服薬後の薬物動態値を使用した際良好であったが、夜服薬後の薬物動態値を使用した際正確度は低下し underestimation を示した。

一方、夜服薬後の1, 2時間目の濃度の予測は、

前日の夜服薬後の薬物動態値を使用した際良好であったが、朝服薬後の薬物動態値を使用した際正確度は低下し overestimation を示した。服薬後12時間目の血中濃度の予測は、両者で差異は認められなかった。以上の結果から連投時の血中 VPA 濃度の予測に際し、薬物動態の個人内変動としての投薬時刻の影響を情報として取り入れることによりその正確度が高められることが判明した。同様の所見は、少数の測定値からでも種々のパラメータを算出可能な Bayesian 理論に基づく population pharmacokinetics での検討においても認められた。

今後これまでの用量-濃度-反応関係の理論式にコサイナー法や最大エントロピー法などのリズム解析法を適用していくことが望まれる。理論式の誘導に関して検討が進められているが、実際面では解析に多数のサンプル数を必要とするなどの問題点も数多く存在する。TDMの領域の用量-濃度-反応関係の解析では少数の測定値からでも種々のパラメータを算出可能な Bayesian 理論に基づく population pharmacokinetics, population pharmacodynamics が使用されており、リズム解析法に基づく時間投薬設計でも検討されていくことが

表 7 DDS の種類と時間的要因

DDS の種類	時間的要因(投薬のタイミング)
放出制御型	0 次から非 0 次の放出制御
障壁透過改善型	障壁部位における酵素、透過性のリズム
標的指向型	標的部位における分布、クリアランスのリズム

望まれる。

DDS と時間薬物治療

DDS の分類は研究者により異なるが、DDS が機能する目的に従って、① 放出制御型、② 障壁透過改善型、③ 標的指向型のように分類される。これらの DDS 開発に際し考慮すべき時間的要因を表 7 にまとめた。3 種の DDS のうち②および③と関連した時間薬理学的所見はきわめて少数であり、現時点では薬物治療に際し DDS それ自身の貢献度が大きいと考えられる。

一方、①の放出制御型に関しては、DDS と時間薬物治療の共通領域といえる。薬物治療における共通目的として従来の 0 次の放出制御から非 0 次の放出制御の工夫が望まれている。すなわち、これまでの放出制御型 DDS 開発の主目的は、体液中薬物濃度を一定に維持するための 0 次の放出パターンを持つ放出制御の工夫であった。しかしながら現在では、一定の薬物濃度の維持が必ずしも最適の薬物治療となりえないという所見がホルモン、ペプチドを中心とした薬物で報告されている¹⁹⁾。また、前項までに記載したように薬物治療における投薬のタイミングや drug free interval の必要性に関する時間薬理学的所見が数多く蓄積されている。このような背景から時間薬理学的所見に基づいた放出制御型 DDS の開発が望まれている。そこで 3 種の DDS のうち放出制御型を中心に開発の必要性と可能性について述べる。

図 4 は、マウスに浸透圧ミニポンプを適用した際の血中 VPA 濃度の日周リズムを示したものである²⁰⁾。一定速度で VPA が放出されているにもかかわらず明期に最高値、暗期に最低値を示す有意な日周リズムが認められた。これは、VPA クリアランスと分布容積の日周リズムと密接に関連する。このように薬物動態に日周リズムが認められる場合、一定速度で薬物が投与されたとしても体

図 4 浸透圧ミニポンプによる VPA 一定速度投与時の血中 VPA 濃度の日周リズム²⁰⁾

マウス 6 匹の平均と標準誤差を示す。投与量：●— 1072.6 $\mu\text{g/hr}$, ○---○ 536.3 $\mu\text{g/hr}$

図 5 抗癌剤の波状療法の一例²¹⁾

液中薬物濃度を一定に維持することは困難である。薬効および毒性などとの関連から薬物濃度を一定に維持することが望まれるなら、クリアランスや分布容積の変化に応じて放出速度を制御することが必要である。

直腸癌患者を対象にオキサリプラチン(1-OHP: 腎毒性を示さないプラチニウム類似体)と

表 8 外部刺激による放出制御例

<外部刺激>	<素材>	<適用薬剤例>
電場(イオントフォレシス)	薬物貯槽を含む電子供給電極 電子受容電極	インスリン(経皮) ペプチド性・非ペプチド性の種々の薬物
磁場	ポリマーおよび磁性材	インスリン(皮下) アルブミン
超音波(フォノフォレシス)	超音波ゲル ポリマー	マンニトール(経皮) イヌリン フィゾスチグミン
プラズマ照射	プラズマ分解性ポリマーおよびプラズマ架橋性ポリマー プラズマ分解揮散性ポリマーおよびポリ乳酸	テオフィリン(錠剤) インスリン
温度	温度感受性リポソーム	種々の薬物

表 9 内部刺激による放出制御例

<内部刺激>	<素材>	<適用薬剤例>
過酸化水素	酸化還元高分子およびグルコースオキシダーゼ固定分子	インスリン
グルコン酸	グルコースオキシダーゼ固定化 pH 応答性ゲル	インスリン
グルコース	レクチン(Con A)およびグルコース結合インスリン	インスリン

5-FU の併用療法において波状療法の有用性が報告されている²¹⁾。時間の要因を考慮しない静注点滴投与法と比較して、図 5 に示すようにプログラムに従い静注速度を時間に応じて制御する投与法が副作用を軽減でき、結果的に投与量の増加および効果の増強につながり有用性が期待できるとの報告がある。

I 型のインスリン依存性糖尿病患者を対象に、肝グルコース生成を指標にインスリン連続投与法と比較して、間欠投与法では約半量のインスリン投与で同等の有効性が認められている²²⁾。また間欠投与法は、レセプター機能の維持およびインスリン分泌過剰症や糖尿病性合併症の軽減の利点を有すると報告されている²³⁾。インスリン以外のホルモン治療においても間欠投与法の有用性が報告されている^{24,25)}。これは、分単位や時間単位の刺激により分泌されるホルモンの分泌機構と関連しているように思われる。さらに多くのホルモンの分泌には、生体リズムの項、(2)生体機能のリズム(p 78)で示したように日周リズムが認められている。

表 8, 9 のインスリンに代表されるようにホルモンを用いた治療において 0 次から非 0 次の放出制御機能を有した DDS の開発および投与法が検討されている。このようにホルモン治療には DDS 開発の新たな方向性と時間薬物治療の今後の展開における両者の共通目的が存在する。

時間薬物治療に着目した放出制御型 DDS の開発目的は、0 次から非 0 次の薬物放出制御の工夫である。現在実用化あるいは研究段階にある DDS のなかから非 0 次の薬物放出制御の工夫可能な素材を投与経路により、① 注入型と、② その他の型(経口、経皮、粘膜部位適用、埋め込みなど)に分類して記載する。

① 注入型

薬物放出制御は容易であるが携帯に不便である。

i. program による周期的な注入速度の制御(開環系)

ii. 生理的変化、薬物濃度の経時的変化に応じた自動注入速度の制御(閉環系)

② その他の型

開環系、閉環系いずれにせよ素材と刺激を考慮した放出制御の工夫が重要である。

i. 投薬時刻に適した剤形、経路の選択

ii. 分解性、非分解性素材の多重層あるいは多種剤形を含む複合剤の使用

iii. 外部刺激により放出制御可能な素材の使用(外部刺激: 電場、磁場、超音波、プラズマ照射、温度など)(表 8)

iv. 内部刺激により放出制御可能な素材の使用

(内部刺激：生理的変化、薬物濃度など)(表9)以上を使用した非0次の放出制御機能を有したDDSの開発が、時間薬物治療、ホルモンおよびペプチドを対象とした薬物治療で望まれている。

まとめ

本稿ではまず種々の生体機能や疾患症状に周期的変動が認められることを示した。さらに数多くの薬物活性にもリズムが認められ、時間の要因を考慮した薬物治療、すなわち時間薬物治療の必要性を指摘した。薬物活性リズムの成因を少なくとも用量-濃度関係と濃度-反応関係の両側面から検討し、いずれが関与しているかを明確にすることは投薬量調節にも多大の貢献をもたらすことが考えられる。さらに時間薬物治療を合理的なものとするには、これまでの用量-濃度-反応関係の理論式にコサイナー法などのリズム解析法を適用していくことが望まれる。理論式の誘導に関して検討が進められているが、実際面では解析に多数のサンプル数を必要とするなどの問題点も存在する。TDMの領域の用量-濃度-反応関係の解析では少数の測定値からでも種々のパラメータを算出可能なBayesian理論に基づくpopulation pharmacokinetics, population pharmacodynamicsが使用されており、リズム解析法に基づく時間投薬設計でも検討されていくことが望まれる。

一方、薬物治療を支えている重要な柱である製剤学的側面の一つにDDSが存在するが、DDSの特色の一つである放出制御の工夫は、時間薬物治療を臨床の場に導入する際あるいは時間薬理学の基礎的研究の発展に、きわめて魅力的であり有用な手段と考えられる。またペプチドやホルモンを対象とした放出制御型DDSの研究開発方向が0次から非0次の放出制御の工夫へと向かっている点は、時間薬物治療の研究方向と共通であり非0次の放出制御型DDSの開発に期待するところが大きい。

一般に実験要因のコントロールの容易さの点でヒトより動物での実験が好まれるが、薬物活性の動物からヒトへの外挿(アニマルスケールアップ)には種々の問題点が存在することは周知のとおりである。さらに薬物活性日リズムの研究においては、動物とヒトで昼行性、夜行性といった生活

リズムにも差異が認められ、実験結果の解釈に際しこの点にも十分な注意を払う必要がある。今回は、昼夜という24時間周期(サーカディアン)のリズムに関する検討が中心であったが、よりながい周期、たとえば週、月、年にわたる検討も重要であると考えられる。

時間薬理学、時間薬物治療学の究極の目的は、個人の特性に応じたあるいは生活リズムに合致した治療、すなわち治療の個別化であるように思われる。DDS開発の究極の目的もここに共通点が見出せる。逆に薬効や薬物濃度も個人ごとに時間とともに刻々と変化するものであるから、治療の個別化には時間という要因を十分に配慮した投薬設計およびDDSを開発することが不可欠である。今後の研究において時間薬理学に基づく投薬設計とDDSの開発をとおして、これまで蓄積されている時間薬理学的所見の患者における合理的薬物治療への応用を志向した方法論的検討と時間薬理学的投与法の開発を試みることは、大変意義深いことと考えられる。逆に方法論としてのDDS技術が時間薬理学研究発展に多大な貢献をもたらすことは言うまでもない。

本研究の一部は、財団法人愛媛県保健医療財団および協和発酵KKの助成に依る。

文 献

- 1) 本橋 豊：Rhythmometryの方法論。臨床薬理瀬戸内カンファレンス 1988, 2: 67-74, 1988.
- 2) Halberg, F., Carandente, F., Cornelissen, G., Katinas, G. S.: Glossary of chronobiology. Chronobiologia 4(suppl. 1): 1-189, 1977.
- 3) Halberg, F., Nelson, W., Doe, R., Bartter, F. C., Reinberg, A.: Chronobiologie J. E. T., Nov-Dec.: 311-318, 1969.
- 4) 大川匡子：総論 なぜ病気にリズムが重要か。臨床時間生物学。(高橋三郎、高橋清久、本間研一・編)、朝倉書店、1990, p 143-155.
- 5) Lemmer, B.: Chronopharmacology: cellular and biochemical interactions. (ed. Lemmer, B.), Marcel Dekker Inc, New York and Basel, 1989.
- 6) 永山治男：時間薬理学と治療。生体リズムに基づく新たな治療へのアプローチ。(永山治男・編)、朝倉書店、1985.
- 7) Ohdo, S., Nakano, S., Ogawa, N.: Chronopharmacological study of sodium valproate in mice: Dose-concentration-response relationship. Japan. J. Pharmacol. 47: 11-19, 1988.

- 8) Ohdo, S., Nakano, S., Ogawa, N. : Chronotoxicity of sodium valproate and its mechanisms in mice : dose-concentration-response relationship. *Chronobiol. Int.* 6(3) : 229-235, 1989.
- 9) Hrushesky, W. J. M., Roemeling, von R., Sothorn, R. B. : Circadian chronotherapy : from animal experiments to human cancer chemotherapy, *Chronopharmacology : cellular and biochemical interactions.* (ed. Lemmer, B.), Marcel Dekker Inc, New York and Basel, 1989, p 439-473.
- 10) Reinberg, A., Pauchett, F., Ruff, F., Gervais, A., Smolensky, M. H., Levi, F., Gervais, P., Chaouat, D., Abella, M. L., Zidani, R. : Comparison of once-daily evening versus morning sustained-release theophylline dosing for nocturnal asthma. *Chronobiol. Int.* 4(3) : 409-419, 1987.
- 11) Moore, J. C. : Circadian rhythmicity in gastric emptying, acid secretion, and mucosal damage by drugs : implications for drug therapy. *Chronopharmacology : cellular and biochemical interactions.* (ed. Lemmer, B.), Marcel Dekker Inc, New York and Basel, 1989, p 631-654.
- 12) Saito, M. : Daily rhythmic changes in brush border enzymes of the small intestine and kidney in rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 286 : 212-215, 1972.
- 13) Tarquini, B., Cavallini, V., Cariddi, A., Checchi, M., Sorice, V., Cecchetti, M. : Prominent circadian absorption of intranasal salmon calcitonin(SCT) in healthy subjects. *Chronobiol. Int.* 5(2) : 149-152, 1988.
- 14) Ohdo, S., Grass, G. M., Lee, V. H. L. : Improving the ocular : systemic ratio of topical timolol by varying the dosing time. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32(10) : 2790-2798, 1991.
- 15) Reinberg, A., Smolensky, M. H. : Circadian changes of drug disposition in man. *Clin. Pharmacokin.* 7 : 401-420, 1982.
- 16) Ohdo, S., Nakano, S., Ogawa, N. : An influencing factor to predict plasma valproate concentrations : circadian stage-dependent kinetics. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 21(4) : 747-754, 1990.
- 17) Ohdo, S., Nakano, S., Ogawa, N. : Circadian stage-dependent changes in valproate kinetics and application to dosage adjustment. *Clinical Chronopharmacology.* (ed. Lemmer, B.), *Clinical Pharmacology* 6 : 108-112, 1990.
- 18) Hecquet, B. : Theoretical aspects of chronopharmacology. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 6 : 1-24, 1990.
- 19) Lee, V. H. L. : Changing needs in drug delivery in the era of peptide and protein drugs. *Peptide and protein drug delivery.* (ed. Lee, V. H. L.), Marcel Dekker Inc, New York, Basel, Hong Kong, 1991, p 1-56.
- 20) Ohdo, S., Nakano, S., Ogawa, N. : Chronopharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in mice. *Chronobiol. Int.* 8(1) : 35-43, 1991.
- 21) Caussanel, J. P., Levi, F., Misset, J. L., Descorps Declere, A., Adam, R., Bismuth, H., Reinberg, A., Mathe, G. : Chronotherapy of patients with metastatic colorectal cancer with 5-fluorouracil(5-FU) and oxaliplatin(1-OHP), automatically delivered via a programmable external pump. Preliminary results. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 5 : 403-406, 1988.
- 22) Bratusch-Marrain, P. R., Komjati, M., Waldhausl, W. K. : Efficacy of pulsatile versus continuous insulin administration on hepatic glucose production and glucose utilization in type 1 diabetic humans. *Diabetes* 35 : 922-926, 1986.
- 23) Stout, R. W. : The role of insulin in atherosclerosis in diabetics and nondiabetics. A review. *Diabetes* 30(suppl. 2) : 54-57, 1981.
- 24) Miller, B. G., Tassell, R., Stone, G. M. : Timing of anti-uterotrophic effects of a single injection of progesterone in the oestrogen-stimulated uterus : comparison of the sheep and mouse. *Aust. J. Biol. Sci.* 35(4) : 417-425, 1982.
- 25) Clark, R. G., Jansson, J. O., Isaksson, O., Robinson, I. C. A. F. : Intravenous growth hormone : growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J. Endocrinol.* 104 : 53-61, 1985.