21S2-01

血中濃度モニタリングが必要な薬物の涙液中動態に関する速度論的解析：非侵襲採取可能な涙液中薬物濃度測定の意義

○佐藤眞治¹⁾、北河修治¹⁾、中島正晴²⁾、大和進¹⁾、嶋田健次¹⁾、宮崎浩¹⁾¹⁾ 新潟薬科大学 ²⁾ 新潟農総研・食研セ

PHARMACOKINETIC STUDIES OF THEOPHYLLINE AND VALPROIC ACID IN PLASMA, CEREBROSPINAL FLUID AND TEAR: ASSESMENT OF TEAR CONCENTRATIONS ON TDM

Shinji SATO¹⁾, Shuji KITAGAWA¹⁾, Masaharu NAKAJIMA²⁾, Susumu YAMATO¹⁾, Kenji SHIMADA¹⁾ and Hiroshi MIYAZAKI¹⁾¹⁾Niigata College of Pharmacy, Niigata 950-2081, ²⁾Food Research Institute of Niigata Prefecture, Niigata 959-1381

【目的】薬物を生体に投与した後に発現する薬効（副作用）は、その薬物の作用部位での非結合形濃度と密接な関連があり、その濃度を測定することは、TDMが必要な薬物において特に重要である。

前年会で、患者及び健常人の涙液中バルプロ酸（VPA）濃度 $[C]_T$ を超高感度で測定し、血漿中非結合形濃度 $[Cf]_p$ と極めて良い相関性が存在することを明らかにし、非侵襲的に採取可能な涙液中濃度がVPAのTDMを行う上で非常に有用であることを示した¹⁾。そこで、実験動物としてモルモットを用い、テオフィリン（TP）及びVPA投与後の $[Cf+b]_p$ 、 $[Cf]_p$ 、 $[C]_T$ 及び副作用発現の作用部位と考えられる脳脊髄液（CSF）中濃度 $[C]_{CSF}$ を経時的に測定し、涙液中及びCSF中への移行性を中心に速度論的解析を行った。さらに、得られた速度論的パラメータを用い、患者の $[C]_T$ から $[C]_{CSF}$ への予測性を検討した。

【方法】Harley 系雄性モルモット（4週令）を用い、TPの場合10, 50, 100 mg/kg, VPAの場合10, 20 mg/kgを静脈内に投与し、経時的に各生体試料を採取した。涙液はSchirmer用紙を用い、脳脊髄液は大脳槽、血液は腹部大動脈より採取し、血漿は限外濾過した。TP及びVPA服用患者の同意を得た上で涙液、血液を採取した。各試料の薬物濃度は、TPの場合GC/EI-SIM法で、VPAの場合GC/EC/NCI/MS法で測定した。

【結果・考察】TPの体内動態：静脈内投与後の $[Cb+f]_p$ の消失に飽和過程が認められたため、Michaelis-Menten形の消失過程を含んだ2-コンパートメントモデルで解析を行った（Fig. 1, Eq. 1, 2）。血漿中の非結合形分率 $([Cf]_p/[Cf+b]_p)$ は、投与量の増加に伴い上昇し（10, 50, 100 mg/kg：0.35±0.07, 0.50±0.08, 0.64±0.06）、TPの血漿蛋白結合の非線形性が観察された。そこで、Langmuir形の式を用いて解析を行った結果、静脈内投与後の $[Cf]_p$ の経時変化が定

$$d[Cf+b]_p/dt = K_{21} [C_2] - (K_{12} + V_{max}/(K_m + [Cf+b]_p)) [Cf+b]_p \quad \dots (1)$$

$$d[C_2]/dt = K_{12} [Cf+b]_p - K_{21} [C_2] \quad \dots (2)$$

$$[Cf]_p = (([Cf+b]_p - P_{max} - K_d) + \sqrt{([Cf+b]_p - P_{max} - K_d)^2 + 4K_d[Cf+b]_p})/2 \quad \dots (3)$$

$$d[C]_{CSF}/dt = K_{INCSF} [Cf]_p - K_{OUTCSF} [C]_{CSF} \quad \dots (4)$$

$$d[C]_T/dt = K_{INTEAR} [Cf]_p - K_{OUTTEAR} [C]_T \quad \dots (5)$$

$$\text{at steady state}$$

$$[Cf+b]_p = P_{max} [Cf]_p / (K_d + [Cf]_p) + [Cf]_p \quad \dots (6)$$

$$[C]_{CSF} = K_{INCSF} / K_{OUTCSF} [Cf]_p \quad \dots (7)$$

$$[C]_T = K_{INTEAR} / K_{OUTTEAR} [Cf]_p \quad \dots (8)$$

Fig. 1. Schematic Representation of PK Model for TP

量的に説明できることが判明した（Eq. 3）。 $[C]_T$ 及び $[C]_{CSF}$ の動態は、 $[Cf]_p$ の動態と極めて類似しており、 $[C]_{CSF}/[Cf]_p$ 、 $[C]_T/[Cf]_p$ の値を算出した結果、それぞれ 1.0 ± 0.26 , 1.57 ± 0.46 であり、 $[C]_T/[Cf]_p$ の値が $[C]_{CSF}/[Cf]_p$ の値より大きいことが判明した。そこで、Matinらの式 $([C]_T/[Cf]_p = (1 + 10^{pH_t - pK_a}) / (1 + 10^{pH_p - pK_a}))$ を用いて $[C]_T/[Cf]_p$ の値を算出した結果、 $[C]_T/[Cf]_p = 1.22$ ($pH_t = 8.2$, $pH_p = 7.4$, $pK_a = 8.77$) であり、TPの血漿中から涙液中への移行が、pH分配仮説に基づいていることが推察された。そこで、血漿コンパー

Fig. 2. Correlation between Tear and Free, Tear and CSF, Total and CSF Concentrations of Theophylline in Guinea Pigs and Patients

トメント(Free Drug)に1次で結合したCSF²⁾及び涙液コンパートメントを仮定し解析を行った結果、 $[C]_T$ 及び $[C]_{CSF}$ の経時変化が定量的に説明できることが明らかとなった(Eq. 4,5)。

TPの涙液濃度からCSF濃度への予測: Fig. 1, Eq. 6,7,8に定常状態での $[C]_p$ と $[Cf+b]_p$, $[C]_p$ と $[C]_{CSF}$, $[C]_T$ と $[C]_p$ との関係を示した。これらの式は、 $[C]_T$ から $[C]_p$, $[Cf+b]_p$, $[C]_{CSF}$ への予測が可能であることを示しており、 $[C]_T$ と $[C]_p$, $[C]_T$ と $[C]_{CSF}$, $[Cf+b]_p$ と $[C]_{CSF}$ との相関性について検討を行った(Fig. 2)。実線は、速度論的解析より得られたパラメータから算出した計算値を示しており、実測値と一致することが認められ、 $[C]_T$ から $[C]_{CSF}$ への予測が可能であることが判明した。さらに、TP服用患者の $[C]_T$ と $[C]_p$ (実測値³⁾、 $[Cf+b]_p$ と $[C]_{CSF}$ (文献値⁴⁾)の相関性について検討を行った結果、両者に非常に良好な相関関係が存在することが判明した(Fig. 2)。これらの結果は、TP服用患者においても、 $[C]_T$ から $[C]_{CSF}$ への予測が可能であることを示唆している。

VPAの体内動態とその予測: 静脈内投与後の $[Cb+f]_p$ の消失は2相性を示し、2-コンパートメントモデルで解析を行った。血漿中の非結合形分

率($[C]_p/[Cf+b]_p$)は、投与量の増加に伴い上昇し(10, 20 mg/kg: 0.17 ± 0.06 , 0.30 ± 0.06)、さらに経時的に上昇した。そこで、 $[C]_p$ の経時変化はmulti-exponential式で解析を行った。 $[C]_T$ 及び $[C]_{CSF}$ は、 $[C]_p$ と極めて類似した動態を示すことが認められたため、TPの場合と同様にEq. 4,5を用いて解析を行った。ただし、VPAのpKaは4.6であり、生体中ではそのほとんどが解離形として存在しているため、VPAの各部位への移行には、種々のトランスポーターが関与していると仮定した。その結果、VPAの $[Cf+b]_p$, $[C]_p$, $[C]_{CSF}$, $[C]_T$ の経時変化が定量的に説明できることが判明した⁵⁾。さらに $[C]_T$ と $[C]_p$, $[C]_p$ と $[C]_{CSF}$ の相関性について検討を行った結果、VPA服用患者についても $[C]_T$ から $[C]_{CSF}$ への予測が可能であることを示唆することができた。

【結論】これらの検討より、①非侵襲的に採取可能な $[C]_T$ 動態が本モデル解析で定量的に説明できること、② $[C]_T$ が $[C]_p$ のみならず $[C]_{CSF}$ をも良く反映していること、③モデル解析より得られたパラメータ値より $[C]_T$ から $[C]_p$ 及び $[C]_{CSF}$ への予測が可能であること、④それらの予測がTP、VPA服用患者でも可能であることが判明した。

【Abstract】 The purpose of this investigation is to quantitatively describe the pharmacokinetics of theophylline (TP) and valproic acid (VPA) in guinea pig plasma, cerebrospinal fluid (CSF) and tear using a basic physiological model, and to characterize the correlation between tear and CSF concentrations on guinea pigs and patients. The time courses of TP and VPA concentrations in CSF and tear were similar to those of free concentrations in plasma and could be described by a basic physiological model in which the CSF and tear compartments are independently connected with the plasma compartments (free drugs) based on the apparent diffusion clearances. The CSF concentrations of TP and VPA at the steady state of both guinea pigs and patients could be predicted by the tear concentrations of them using the resulting pharmacokinetic parameters. These results indicated that the measurement of drug concentrations in tear which can be collected non-invasively is a very useful method for therapeutic drug monitoring of TP and VPA.

【Reference】 1) 中島ら, 薬物動態, 13, S120-121 (1998). 2) Sato S *et al*, Biol. Pharm. Bull. 18, 593-599 (1995). 3) 中島ら, 第13回生体成分の分析化学シンポジウム講演要旨集 (1999). 4) Mally J *et al*, Ther. Drug. Monit. 14, 135-137 (1992). 5) 佐藤ら, 日本薬学会第119年会講演要旨集4, 177 (1999)