ら徐放錠としての一応の特性は表れていると思われる。

また0から24 hrまでのAUCを比較してみるとTab. 3に見られるように、従来の100 mg カプセル1日3回投与と150 mg 錠2回投与の値が25.9 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)と26.8 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)でほぼ同様な値を示している。従って100 mg カプセル剤がdisopyramide、150 mg徐放錠は塩基がついたdisopyramide phosphateと両者は若干異なっているが、生体内に入った場合は活性部分が同じであるため、1日総投与量が同じ場合には1日当たりほぼ同等の薬物量が体内に存在することになる。200 mg 錠2回投与はやや低めの値29.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ を示しているが、AUCと投与量の関係を示したFig. 4を参考にすると、投与量の増加に比較しAUCの伸びはあまり顕著でなかった。その原因は不明である。

次に半減期からカプセルおよび各徐放錠を比較すると、通常のカプセル剤の8.5 hrに対し徐放錠群の約10 hrといくらかの延長が見られる。カプセル剤の半減期は、通常4~8 hrといわれており^{8)~12)}、これらの値と比較しても徐放錠群にその特性が見られた。徐放錠群の中では各錠剤間に差は見られず、製剤特性が全般にわたって同等に表れていることがわかる。

半減期の中には薬物の消失効果ばかりでなく分布効果も含まれているので、その効果を臨床的に見ようとする場合、その薬物の血中濃度維持時間の検討が有効と考えられる。

本剤の最低有効血中濃度については諸家の報告が見られるが¹³⁾¹⁴⁾、それらの測定法は蛍光法¹⁵⁾、ガスクロマトグラフィー法¹⁶⁾¹⁷⁾、高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)等で、いずれもdisopyramide本体およびその代謝物のtotalとして測定されている(但し、HPLCについては最近分離測定が可能となっている)。今回、我々は被験者の安全性を第一に考慮したため、多量の検体を短時間で処理することが要求された。そこで、血中濃度測定結果を速やかに知ることが出来るEMIT法を利用した。しかしこの方法による結

果は代謝物を除くdisopyramide本体のみを測定した値であり、total量の約1割を占める代謝物は除外されている。Tab. 3のように最低有効血中濃度を設定した場合、従来の100 mgカプセルと150 mg錠とでは1日投与量が同じであるのに、1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 維持時間では16.8 hrと18.8 hrで2 hrの差を生じている。また、これは1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 維持時間にするとより顕著であり、100 mgカプセルの6 hrに比べ150 mg錠の10.4 hrと約4 hr(1.7倍)の延長を認め、徐放剤の特性はここに顕著に認められている。一方、1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 維持時間では100 mgカプセルの1.5 hrに対し150 mg徐放錠は0 hrで、最高血中濃度の点から見ると従来の100 mgカプセルが優れているようである。

200 mgの1週間連続投与の結果を見てみると、投与開始から4~5回目(3日目)以降にsteady stateになり、この状態では1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 維持時間は24 hr全てを満たしており、また1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では約20 hr程度の維持が可能となっている。つまり、連続投与することにより薬剤の効果はより明確になりその有用性を高めるものと思われる。

先に示したように、連続投与によるsteady stateに至るまでの期間は服用から3日間程度であることがわかる。一般的にはsteady state到達期間は半減期の5~10倍を要するとされており、徐放錠の半減期約10 hrからみて今回の結果は妥当なものと思われる。Steady stateにおける最高血中濃度および最低血中濃度は各々約2.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。1週間連続投与による自覚症状および理学所見的な副作用は見られず、また臨床検査値にも著変は見られないことから安全性の確認はできたものと思われる。

尿中排泄については代謝物の排泄をも確認するためHPLC法により実施した。測定は3回連続投与のみで実施しており採尿時間が短かったため十分なことは言えないが、排泄量が徐々に増加していく傾向を示しており、36 hrまでに約30%程度が排泄されていることがわかる。一般に尿中排泄はdisopyramide経口投与の場合70%程度と知られているが、これは0から ∞ とした時のもので

ある。今回の数値 30% は 0 から 36 hr の排泄をみたものであり単純な比較は難しい。しかし steady state ではこれに近い排泄量を示すと予想され、この差が体内に貯留し飽和状態を作ると思われる。

理論曲線から予想される分布容積は約 100 l 程度であり、disopyramide は体内の隅々までいきわたる可能性を有している。1 週間連続投与時の血中濃度推移から、飽和状態をつくり steady state に至るのに約 3 日程かかることがわかる。

1 日投与量が同量の 100 mg カプセルと 150 mg 徐放錠とでは、0～24 hr の尿排泄が 33.5% と 28.9% で体内貯留は徐放錠が優れている。

以上から、この徐放錠は pharmacokinetics の検討からも十分に徐放効果を有しており、長期連用にも耐える安全性を有し、使い易い薬剤と結論される。

結 語

徐放性製剤である disopyramide phosphate の日本人健常人における Phase I Study を disopyramide カプセルを対照薬として実施し、本剤の安全性ならびに pharmacokinetics 的検討を行った。

試験方法は cross-over 法にて DP の 150 mg 錠, 200 mg 錠, 250 mg 錠および disopyramide 100 mg カプセルの 3 回連続投与を実施し、その後被験者を代えて 200 mg 錠 1 週間連続投与試験を実施した。

1) 自覚症状には全く異常は認められず、血圧・脈拍・体温・心電図にも薬剤に係ると思われる臨床上有意味な変化はみられなかった。

2) 血液学的検査、生化学検査、尿検査では一部で正常域内でのわずかな変動を認めた。

3) 最高血中濃度は 100 mg カプセル 1 Cap. 投与後 2 hr、徐放錠では 4～6 hr、徐放錠連続投与時では 4 hr に認められた。

4) 徐放錠 3 回連続投与による尿中排泄はカプセル剤より遅く、steady state にいたるまでは体内貯溜のため、その程度は低下していた。

5) 200 mg 錠 1 週間連続投与により steady state に至るのに約 3 日を要した。

以上の結果から DP (150, 200, 250 mg 錠) の日本人健常人での血中濃度推移および安全性が確認され、Phase II Study test への移行に支障がないものと判定した。なお、至適投与量については 1 日 300～400 mg とと思われるが、その結論は Phase II Study test の結果に委ねる。

文 献

- 1) Pape, B. E. : Enzyme immunoassay of disopyramide in serum. Clin. Chem., 27 : 2038-2040 (1981).
- 2) Singh, B. N. and Hanswirth, O. : Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. Am. Heart J., 87 : 367-382 (1974).
- 3) Vaughan Williams, E. M. : In Sandie, E., Flensted-Jensen, E. C., and Olesen, K. H. (Eds.). Classification of antiarrhythmic drug. Symposium on cardiac arrhythmias. Sweden, Astra, A. B., p. 499 (1970).
- 4) 館田邦彦, 小原剛, 柴田淳一ほか : Rythmodan の長期使用の経験. 薬理と治療, 9 : 169-176 (1981).
- 5) 木村栄一, 真島三郎, 田中恒男 : Disopyramide その抗不整脈効果の多施設二重盲検試験による判定. 心臓, 10 : 570-576 (1978).
- 6) 木村栄一, 春見建一, 安井昭二ほか : 発作性頻拍および一過性心房細動に対する Disopyramide の予防効果. 臨床と研究, 58 : 237-246 (1981).
- 7) 日本ルセル(株)資料 : 抗不整脈剤 Disopyramide phosphate (125 mg 錠) のホルター心電図による臨床効果の検討.
- 8) Karim, A. : The pharmacokinetics of norpace. Angiology, 26 : Suppl. 1 : 85-98 (1970).
- 9) Hinderling, P. H. and Garrett, E. R. : Pharmacokinetics of the antiarrhythmic disopyramide in healthy humans. J. Pharmacokin. Biopharm., 4 : 199-230 (1976).
- 10) Dubetz, D. K., Brawn, N. N., Hooser, W. D. et al. : Disopyramide pharmacokinetics and bioavailability. Br. J. Clin. Pharmacol., 6 : 279-281 (1978).
- 11) Bryson, S. M., Whiting, B., Lawrence, J. R. : Disopyramide serum and pharmacologic effect kinetics applied to the assessment of bioavailability. Br. J. Clin. Pharmacol., 6, 409-419

- (1978).
- 12) 楠岡英雄, 井上通敏, 堀正三ほか : Disopyramide の経口および静脈内投与における Pharmacokinetics. 臨床薬理, 11 : 49-57 (1980).
 - 13) Mizgala, H. F. and Huvelle, P. R. : Acute termination of cardiac arrhythmias with intravenous disopyramide. J. Int. Med. Res., 1 : 82-85 (1976).
 - 14) Niarchos, A.P. : Disopyramide : Serum level and arrhythmia conversion. Am. Heart J. 92 : 57-64 (1976).
 - 15) Gupta, R. N., Eng, F. and Lewis, D. : Fluorescence photometric determination of disopyramide and mono-N-dealkylated disopyramide in plasma after separation by thin-layer chromatography. Anal. Chem., 51 : 455-458 (1979).
 - 16) E. N. and Reid, P. R. : Simplified method for the measurement of disopyramide in plasma. J. Chronato., 178 : 571-574 (1979).
 - 17) Aito, M. L. : Simultaneous determination of disopyramide and its mono-N-dealkylated metabolite in plasma by gas-liquid chromatography. J. Chnomato., 164 : 515-520 (1979).

Diazepam 静注時の薬理作用に及ぼす投与時刻の影響

長井啓介* 渡部博和* 中野重行*

(受付: 1984年2月27日)

Time-of-day Effect of Intravenous Diazepam on Pharmacologic Actions in Man

Keisuke NAGAI* Hirokazu WATANABE* and Shigeyuki NAKANO*

Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

Our group previously reported the time-of-day effect of oral administration on diazepam kinetics and its sedative action in healthy men. In these studies, it has been suggested that the absorption rate of diazepam from the gastrointestinal tract is faster in morning dosing than in evening dosing. The present study was performed to elucidate the mechanism of time-of-day effect on diazepam kinetics and dynamics, administering 5 mg diazepam (Cercine[®] injectable solution) intravenously under the same experimental conditions as the oral dose study described above. Eight healthy volunteers participated in the study. The subjects received a 5-mg dose of diazepam intravenously at 9:30 a. m. and after a 2-wk interval, at 9:30 p. m., in a randomly assigned cross-over study. Meals were standardized in order to fit the subjects' usual meal amount. Plasma diazepam concentrations were determined by gas chromatography (ECD). Changes in subjective feelings such as "mentally slow," "feeble," "clumsy", and "lethargic" were more marked in the morning trial at 0.5 hr after injection. More marked sedative effects were demonstrated in the morning trial by using the digit symbol substitution test and the continuous number addition test. Mean ($\pm$ SD) total diazepam concentrations in plasma in the morning trial vs in the evening trial were: 218 ($\pm$ 15) vs 192 ($\pm$ 12) ng/ml at 0.5 hr after drug administration ($0.05 < P < 0.1$); 164 ($\pm$ 39) vs 132 ($\pm$ 16) ng/ml at 1 hr after injection ($P < 0.05$). The results suggest that there exists

* 愛媛大学医学部薬理学教室
〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川

time-of-day effect of intravenous injection with diazepam injectable solution on sedative actions and kinetics, which may be clinically important in some situations. In addition, the time-dependent kinetics of diazepam after oral dosing cannot be explained only by the absorption rate from the gastrointestinal tract, since intravenous administration of diazepam did not eliminate the difference in total plasma diazepam concentrations between morning and evening dosing at 0.5 hr and 1 hr after injection.

Key words : diazepam injectable solution, chronopharmacology, time-of-day effect, circadian rhythm, visual analogue self-rating scale

緒 言

近年、種々の薬物に対する生体の反応性に投与時刻によって差異が認められるという所見が、主として動物実験で報告され注目されている。この分野は、時間薬理学(chronopharmacology)と称され、実験動物のみならず、ヒトにおいても認められる現象であることが明らかにされている¹⁾。Reinberg²⁾は、時間薬理学の研究においては、薬物に対する生体側の感受性のリズム(chronesthesy)、薬物動態のリズム(chronopharmacokinetics)、ならびに薬物の効果のリズム(chronergy)のそれぞれの面から検討する必要性のあることを指摘している。時間薬理学の考え方を更に発展させ、薬物の投与量のみならず投与時刻をも、各個人の生体リズムに合わせて最も適した形で選択することにより、合理的な薬物療法を志向することが本研究の目的である。

これまでの研究において、diazepam 経口投与时には、朝内服時は晩内服時に比較して鎮静作用がより強く出現し、内服後初期(0.5~1 hr)において血漿中総 diazepam 濃度が有意に高い所見を認めた³⁾。この結果から、薬物動態と薬理作用の出現様式が投与時刻により異なる所見が生ずる原因の1つに、消化管からの吸収速度が関与することが考えられた³⁾。

そこで本研究では、消化管からの吸収の要因を除外するために、臨床で普通使用されている diazepam 注射液の静脈内投与を行った場合にも、朝と晩という投与時刻間で、薬理作用の出現様式

に差異が存在するか否かを検討した。

対象および方法

1. 対象

健康な愛媛大学医学部男子学生 volunteers 8 名を対象とした。年齢は 25 ± 1 歳 (Mean $\pm$ SD), 体重は 65 ± 6 kg で、身体的ならびに心理的に特記すべき所見を認めず、向精神薬内服の既往がないことを条件とした。被験者には研究の趣旨と手続きについて十分な説明を行い、試験参加に関する同意を文書により得た。

2. 測定項目

(1) 自覚症状

16 項目の自覚症状からなる Norris⁴⁾ の 100 mm visual analogue self-rating scale を当教室で訳し使用した。自覚症状の動きは、薬物投与前からの変化量で測定した。

(2) 数字記号置き換え試験 (Digit symbol substitution test)

ランダムに並べられた数字の下に、あらかじめ対応の決められた図形を置き換えて記入するという作業を、集中して 2 min 間試行させた。薬物投与前から投与後にかけての正答数の変化量を測定し、鎮静作用の指標とした。

(3) 連続加算試験 (Continuous number addition test)

内田・クレペリンテスト⁵⁾を参考にして、3 から 9 の数字をランダムに並べ、かつ同じ数字が続かないようにして、縦 18 列、横 36 列の数字からなるテスト用紙を作製した。左右に隣り合う数字

を加算し、その下1桁を記入するという連続加算作業を、集中して3 min 間試行させた。薬物投与前から投与後にかけての正答数の変化量を測定し、鎮静作用の指標とした。

(4)血漿中総 diazepam 濃度

血漿中総 diazepam および N-desmethyldiazepam 濃度は、de Silva らの方法⁶⁾に従ってガスクロマトグラフィー (ECD) を用いて定量した。その際、内部標準物質として medazepam を用いて、ピークの高さの比から求めた検量線より、diazepam および N-desmethyldiazepam 濃度を決定した。

3. 実験手続き

実験は、すべて愛媛大学医学部薬理学教室の比較的静かな研究室で、昭和57年7月3日および4日、さらに2週間の washout 期間を置いて7月17日および18日に行った。被験者全員に簡易ベッドを用意し、diazepam 5 mg (Cercine[®] 注射液として1 ml:以下 diazepam 注射液と記す) を1 min 間かけて、一定速度で静脈内投与した。投与時刻は、朝9:30、または、夜21:30とした。投与時刻に関して cross-over design を採用し、朝投与→夜投与を行う者4名と、夜投与→朝投与を行う者4名に、ランダムに割りあてた。食事条件に関しては、被験者の平素の食事量に近いものを調製して用意し、朝投与時には、8:00 から8:15の間に、夜投与時には、18:00 から18:30の間に与えた。自覚症状チェックリスト、2 min 間の数字記号置き換え試験、および3 min 間の連続加算試験を薬物投与前、投与後0.5 hr および1 hr に行った。採血は、薬物投与前、投与後0.5 hr および1 hr に行った。

4. 統計解析

自覚症状、数字記号置き換え試験、連続加算試験に関する diazepam 注射液投与前から投与後にかけての変化量および血漿中総 diazepam 濃度の投与時刻間の比較には、paired t-test を使用した。

結 果

1. Diazepam 注射液の薬理作用に及ぼす投与

Tab. 1 Changes in Subjective Feelings at 0.5 hr after an Intravenous Administration of 5 mg Diazepam

Subjective feelings measured by 100 mm visual analogue self-rating scale	Change from pre-drug level (mm)		Statistical significance*
	Morning trial (N=8)	Evening trial (N=8)	
Mentally slow vs Quick witted (+ = more mentally slow)	27.3±8.7	15.5±11.6	p<0.01
Dreamy vs Attentive (+ = more dreamy)	21.3±14.9	8.6±5.4	p<0.05
Relaxed vs Tense (+ = more relaxed)	10.3±12.9	17.0±14.2	0.05<p<0.1
Feeble vs Strong (+ = more feeble)	27.5±10.6	20.8±10.4	0.05<p<0.1
Clumsy vs Well co-ordinated (+ = more clumsy)	30.6±9.9	23.6±9.8	p<0.05
Lethargic vs Energetic (+ = more lethargic)	26.1±8.4	10.3±18.4	p<0.05

Values represent mean±S.D.

*Statistical evaluation by paired t-test

時刻の影響

Diazepam 注射液投与前に行った自覚症状、数字記号置き換え試験、連続加算試験の成績には、いずれも差を認めなかった。

a. 自覚症状の変化

自己評価尺度 (self-rating scale) の16項目のうち6項目において、投与時刻による差異が認められた (Tab. 1)。そのうちわけは、鎮静作用を示唆する症状が2項目 (「頭の動きがにぶい」、「ぼんやりして夢見ごちだ」)、抗不安作用を示唆する症状が1項目 (「リラックスしている」)、筋弛緩作用を示唆する症状が3項目 (「力がぬけている」、「動作がぎこちない」、「体がだるい」) であった。鎮静作用を示唆すると考えられる「頭の動きがにぶい」(mentally slow)、「ぼんやりして夢見ごちだ」(dreamy) といった自覚症状の強さを投与時刻間で比較すると、朝の方が晩に比べて有意に強いことが認められた (Fig. 1)。同様の所見は、筋弛緩作用を示唆する項目である「力がぬけている」(feeble)、「動作がぎこちない」(clumsy)、「体がだるい」(lethargic) でも認められた (Fig. 2)。しかし、抗不安作用を示唆する症状である「リラックスしている」(relaxed) に関しては、晩投与時には投与後1 hr にも依然として作用が持続していた (Fig. 1)。

また鎮静作用、筋弛緩作用を示唆する項目は、

Fig. 1 Time-of-day effect of an intravenous administration with 5 mg diazepam on subjective feeling. A : items suggesting diazepam-induced sedative action, B : item suggesting antianxiety action of diazepam. ●—● : morning trial (administration time : 9 : 30), ○—○ : evening trial (administration time : 21 : 30). + $P < 0.10$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: significantly different between two trials (paired t-test, two-tailed)

いずれも diazepam 注射液静注後 0.5 hr に強く出現し、1 hr には投薬前のレベルにほぼ回復した。

b. 数字記号置き換え試験

Diazepam 注射液静注後には、数字記号置き換え試験の正答数の投与前から投与後にかけての変化量は、晩投与時には、投与後 0.5 hr から 1 hr にかけて次第に増加した。朝投与時には正答数の変化量は、投与後 0.5 hr に一時的に低下傾向を示したが、1 hr に増加した。投与時刻間で比較すると、投与後 1 hr の成績が朝投与時に有意に劣っていた ($P < 0.01$, Tab. 2)。

Fig. 2 Time-of-day effect of an intravenous administration with 5 mg diazepam on subjective feeling. Items suggesting diazepam-muscle relaxant action. ●—● : morning trial (administration time : 9 : 30), ○—○ : evening trial (administration time : 21 : 30). + $P < 0.10$, * $P < 0.05$: significantly different between two trials (paired t-test, two-tailed)

投与後 1 hr の成績を個人別に投与時刻間で比較して Fig. 3 に示した。数字記号置き換え試験の成績には、朝投与時と晩投与時の間に正の相関を認めた ($r = 0.615$, Fig. 3)。

c. 連続加算試験

Deazepam 注射液静注後には、連続加算試験の正答数の投与前からの変化量は、晩投与時には、0.5 hr から 1 hr にかけて次第に増加した (Fig. 4)。一方、朝投与時には、投与後 0.5 hr に正答数が一時的に減少し、1 hr には、投与前のレベルにほぼ回復した (Fig. 4)。投与後 0.5 hr および

Tab. 2 Change of Correct Reponse in Performance Tests from Pre-drug Level after an Intravenous Dose of 5 mg Diazepam

A) Digit symbol substitution test

B) Continuous number addition test

Time after administration (hr)	Morning trial (N=8)	Evening trial (N=8)	Statistical significance*
0.5	-1±6	3±6	N.S.
1.0	5±5	11±5	p<0.01

B) Continuous number addition test			
Time after administration (hr)	Morning trial (N=8)	Evening trial (N=8)	Statistical significance*
0.5	-8±16	8±9	p<0.05
1.0	0±16	13±14	p<0.05

Values represent mean±S.D.

*Statistical evaluation by paired t t-test

Fig. 3 Interindividual and intraindividual variation of digit symbol substitution test at 1 hr after an intravenous administration with 5 mg diazepam.

1 hr のいずれにおいても、朝投与時には晩投与時に比較して正答数が有意に少なかった (いずれも $P < 0.05$, Tab. 2).

2. 血漿中総 diazepam 濃度に関する投与時刻による比較

Diazepam 注射液静注後 0.5 hr の血漿中総 dia-

Fig. 4 Continuous number addition test after an intravenous administration with 5 mg diazepam. ●—● : morning trial (administration time : 9 : 30), ○---○ : evening trial (administration time : 21 : 30). * $P < 0.05$: significantly different between two trials (paired t-test, two-tailed).

Fig. 5 Mean plasma diazepam concentrations after an intravenous administration with 5 mg diazepam. Statistical evaluation by paired t-test (two-tailed).

zepam 濃度は、朝投与時には 218 ± 15 ng/ml, 晩投与時には 192 ± 12 ng/ml, 1 hr の血漿中総 diazepam 濃度は、朝投与時には 164 ± 39 ng/ml, 晩

投与時には 132 ± 16 ng/ml であり、朝投与時には晩投与時に比較して高いことが認められた (0.5 hr : $0.05 < P < 0.1$, 1 hr : $P < 0.05$, Fig. 5). なお, diazepam の主たる活性代謝産物である N-desmethyldiazepam は, 静注後 0.5 hr および 1 hr には検出されなかった (検出限界 10 ng/ml).

考 察

Diazepam 5 mg を経口投与した際には, 朝投与時には晩投与時に比較して鎮静作用が強く出現し, この時同時に最高血漿中総 diazepam 濃度 (C_{max}) が高く, C_{max} に到達するのに要する時間 (t_{max}) が短いことを, 私共はすでに報告している⁷⁾. このような吸収相における薬物動態の投与時刻における差異は, 一般に吸収速度の差異として理解されることが多い. しかし, 薬物投与後初期のこの時間帯にみられる血漿中総薬物濃度は, 吸収以外の要因も関与している可能性がある. そこで本研究では, 投与時刻による消化管からの吸収の影響を除く目的で, diazepam 注射液を直接静脈内に単回投与し, この時の生体側の反応性が, 朝と晩で異なるか否かを, 自覚症状の変化, 精神作業能率を指標にして検討した. なお, 本試験で使用した diazepam 注射液には, diazepam 以外に有機溶媒を含有しており, この溶媒 1 ml の静注により生ずる作用を無視することはできない. 従って, diazepam 錠経口投与時の資料と直接対比して論ずることには慎重でなければならない.

朝投与時には晩投与時に比較して, diazepam 注射液静注後 0.5 hr に鎮静作用を示唆する所見が有意に強く出現し, 1 hr には, ほぼ静注前のレベルに復した. 筋弛緩作用を示唆する自覚症状でも, 同様の所見を認めた. これらの所見から diazepam 注射液による薬理作用の出現のしかたは, 朝と晩という投与時刻間で異なり, 朝投与時には, より強く出現することがわかる. この時, 血漿中 diazepam 濃度にも同じ時間帯で投与時刻により差異を認め, 朝投与時に高い. このことから, diazepam 注射液の薬理作用の出現のしかたが投

与時刻により異なるという現象の生ずるメカニズムとして次のことが考えられる. すなわち, 作用点の存在する中枢神経系の diazepam 注射液に対する感受性だけでなく, 静脈内から作用部位に薬物が到達するまでの diazepam の薬物動態に, 朝と晩で差異があるという可能性である.

次に血漿中総 diazepam 濃度の投与時刻による差異について考えてみたい. 前述したごとく, diazepam の経口投与時には, 朝投与時には晩投与時に比較して, 吸収相における血漿中総 diazepam 濃度が有意に高い. また, C_{max} がより高く, t_{max} は短い. しかし, 血中除去相半減期 ($t_{1/2\beta}$) と濃度一時間曲線下面積 (AUC) には差を認めていない⁷⁾. これらの所見から diazepam の消化管からの吸収速度に投与時刻による差異の存在する可能性が示唆される. Diazepam の経口投与時における消化管からの吸収速度は, 胃の通過時間の変化により影響を受ける⁸⁾. また, 胃内にとどまっている食事量も薬物の胃の通過時間を変化させることを介して吸収に影響を与える⁹⁾. しかし, 食事と胃通過時間の影響を除く目的で, 絶食条件下で経口投与または直接十二指腸内に投与した場合にも, diazepam の薬物動態に及ぼす投与時刻による差は消失しない^{10,11)}. 従って, 経口投与時における diazepam の薬物動態に及ぼす投与時刻の影響は, 摂食量や胃通過時間の朝と晩における差のみでは説明が困難である.

さらに, 本研究では, 消化管からの吸収の要因を除くために diazepam 注射液の静脈内投与を行ったが, 薬物動態に及ぼす投与時刻による影響は, 投与後 0.5 hr ならびに 1 hr において依然として存在した. 血漿中総 diazepam 濃度に, 投与時刻による差の認められた投与後 0.5 hr, 1 hr には, diazepam の主たる活性代謝産物である N-desmethyldiazepam は, 血漿中に検出されていない. Diazepam は, 主として肝臓における代謝により除去されるが, その速度は遅く, $t_{1/2\beta}$ の長い薬物であることを考えると, diazepam 静注後の初期に認められた血漿中総 diazepam 濃度の差には, 代謝の影響よりも diazepam の生体内にお

ける分布速度の投与時刻による差異が関与している可能性が強い。

一般に薬物の血中から組織への分布は、組織への分配速度、薬物の膜透過性ならびに蛋白結合能などの要因によって規定される¹²⁾。Diazepamの血漿蛋白結合率は、97-99%と高く¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、血漿蛋白結合率のわずかな変化によっても体内分布が影響を受ける可能性がある。事実、9 hrの絶食条件下で diazepam 注射液の静脈内投与を行い、投与後 0.5 hrの血漿中 diazepam の血漿中蛋白結合率が、朝投与時に晩投与時より有意に高く、その結果同じ時点における血漿中総 diazepam 濃度に差を生ずるという所見を私共はすでに報告している¹⁷⁾。本研究は、通常の食生活に近い摂食条件下で行ったものであるが、投与後 0.5 hr および 1 hr にみられた血漿中総 diazepam 濃度の投与時刻による差には、同様のメカニズムを介する分布速度の差が関与していることが推察される。このような現象の生ずる背景には、生体機能や種々の生体成分の日周リズムによる変動が関与しているものと思われるが詳細は不明である。

自覚症状、数字記号置き換え試験、連続加算試験のいずれにおいても、diazepam 注射液静注後 0.5 hr に、朝投与時に鎮静作用が強く出現し、1 hr には、静注前のレベルに復した。従って、diazepam 注射液の静注による鎮静作用は、一過性のものであり、回復は非常に速い。Benzodiazepine 系抗不安薬では、単回投与時に生体内薬物濃度の時間に伴う減少の速さに比較して、鎮静作用が急速に回復することから、この現象は benzodiazepine 系抗不安薬に対する中枢神経系の急性耐性 (acute tolerance) または単回投与耐性 (single dose tolerance) と呼ばれている¹⁸⁾¹⁹⁾。Diazepam 注射液静注後の鎮静作用が比較的速く回復するのもこのような急性耐性あるいは単回投与耐性を反映しているのかもしれない。しかし、このような所見は抗不安作用を示唆する自覚症状では認められなかった。

朝と晩という投与時刻により、diazepam 注射液の静注による作用に差が認められたのは、鎮静

作用ならびに筋弛緩作用であり、抗不安作用には差を認めなかった。Diazepam を抗不安薬として臨床で使用する場合には、鎮静作用や筋弛緩作用はいわゆる副作用としてとりあげられる症状である。考察の冒頭にも記したように、diazepam と diazepam 注射液を同一に論ずることはできないが、この所見の意義を臨床的立場から考えてみると、抗不安薬として diazepam を投与した時には出現頻度の比較的高い睡気、倦怠感、ふらつき、脱力感といった症状の出現のしかたが、投与時刻によって異なりうるのであれば、より適切な投与時刻の設定によりこれら副作用を減少させる可能性があるのかもしれない。健常人により得られたこのような成績が精神神経症状を有する患者の薬物療法の際にもそのまま認められるのか否か、あるいは認められるとしてもどのような変容を受けるかについては、時間薬理学の視点に立った臨床研究の結果を待たねばならない。

次に自覚症状の測定法に関して少し触れてみたい。ここで言う自覚症状とは、正確には被験者のその時点で感じている mood を指しており、これを計量的に表現したものである。Aitken ら²⁰⁾、Hayes ら²¹⁾は、自覚症状を測定する際に、category scale では同一の言葉を提示しても被験者の体験している自覚症状との相同性があるとは言えず、category size が、被験者間で同一であるかどうかともわからないとして analogue scale を推めている。Analogue scale の利点としては、①同一個人内の自覚症状の変化を比較するのに感度が高い、②統計処理上、ノンパラメトリック法、パラメトリック法のいずれも適用できる、③被験者にとってわかりやすい、④短い時間でチェックできる、⑤モチベーションがつけやすい、などがあげられている²⁰⁾²²⁾。薬物による自覚症状の変化の測定にも応用されており⁴⁾²³⁾²⁴⁾、私共も、本研究における自覚症状の測定に Norris の 16 項目からなる 100 mm visual analogue self-rating scale (16 linear scales)⁴⁾を使用した。上記の利点を同様に認めた。

結 語

8名の健康な学生 volunteer を対象にして diazepam 注射液 (Cercine[®] 5 mg) を静脈内投与した場合に、薬理作用の出現のしかたに、朝と晩という投与時刻による影響が認められるか否かを検討した。Diazepam 注射液による薬理作用の出現のしかたを、朝の9時半と晩の9時半の2時点で比較した。指標としては、自覚症状、数字記号置き換え試験、連続加算試験を用いた。静注後0.5 hrと1 hrに採血し、血漿中総 diazepam 濃度を測定した。投与時刻に関して、cross-over designを採用し、2回の trial の間に2週間の washout 期間を設けた。その結果は次のように要約される。

(1) Diazepam 注射液による鎮静作用は、朝投与時において有意に強く出現した。すなわち、自覚症状、数字記号置き換え試験、連続加算試験のいずれを指標とした場合でも認められた。同様の所見は、筋弛緩作用を示唆する自覚症状の変化においても認められた。しかし、抗不安作用を示唆する自覚症状の変化では、投与時刻による差異は明らかでなかった。投与時刻による差異の認められた症状は、diazepam を抗不安薬として臨床で使用する場合には、いずれも主として副作用として認められる症状であった。

(2) 血漿中総 diazepam 濃度は、静注後0.5 hr, 1 hrにおいて、朝投与時の方が、晩投与時より高い。Diazepam 注射液の静注による薬理作用の投与時刻による差異は、中枢神経系の感受性の日内変動のみならず、diazepam が作用部位に到達するまでの体内動態の要因も少なくとも一部関与している可能性がある。

(3) 投与時刻によって薬物の作用 (diazepam 注射液の場合には、主として副作用) の出現のしかたが異なるのであれば、副作用を最少限にしつつ目的とする主作用を最大限に発現させるために適切な薬物投与時刻の設定が可能になるかもしれない。このような薬物投与法は、個人の薬物動態学的特性に応じて投与法を調整するという薬物療法的

の個別化に加えて、投与時刻に配慮を行うことにより、合理的な薬物投与法を一步進めうる可能性を示すものと言えよう。

謝辞：本論文の内容について御指導ならびに御校閲頂いた愛媛大学医学部薬理学教室小川暢也教授に深謝します。また、本研究の実施にあたり御協力頂いた愛媛大学医学部学生篠山英道君ならびに被験者の皆様に感謝致します。

文 献

- 1) Reinberg, A. and Halberg, F. (Eds.) : Chronopharmacology., Pergamon Press, pp. 403-426 (1978).
- 2) Reinberg, A. : Advances in human chronopharmacology. Chronobiologia., 3 : 151-166 (1976).
- 3) 渡部博和, 中野重行, 小川暢也 : Diazepam の吸収に及ぼす投与時刻の影響。臨床薬理, 10 : 605-606 (1979).
- 4) Norris, H. : The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. Neuropharmacol., 10 : 181-191 (1971).
- 5) 内田勇三郎 : 内田クレペリン精神検査手引。日本精神技術研究所 (1951).
- 6) de Silva, J.A.F., Berkersky, I., Puglisi, C. V. et al. : Determination of 1,4-benzodiazepines and-diazepine-2-ones in blood by electron-capture gas-liquid chromatography. Anal. Chem., 48 : 10-19 (1976).
- 7) Nakano, S., Watanabe, H. and Ogawa, N. : Circadian effect on diazepam kinetics in man. Clin. Pharmacol. Ther., 27 : 274 (1980).
- 8) Nakano, S. and Ogawa, N. : Influence of anticholinergic agent on absorption and sedative effects of oral diazepam. IRCS Med. Sci., 8 : 54-55 (1980).
- 9) Greenblatt, D. J., Allen, M. D., MacLaughlin, D. S. et al. : Diazepam absorption : Effect of antacids and food. Clin. Pharmacol. Ther., 24 : 600-609 (1978).
- 10) 中野重行, 渡部博和, 小川暢也ほか : Diazepam の吸収と胃通過時間—胃切除術の影響—. 臨床薬理, 11 : 371-372 (1980).
- 11) 渡部博和, 中野重行, 小川暢也 : 経口投与 Diazepam の Kinetics に及ぼす投与時刻の影響とそのメカニズムに関する検討。臨床薬理, 11 : 367-368 (1980).
- 12) Rowland, M. and Tozer, T. : Clinical pharma-

- cokinetics: concepts and applications., Lea & Febiger, pp.34-46 (1980).
- 13) 中野重行, 渡部博和, 小川暢也: 抗不安薬 (diazepam) の血漿蛋白結合とその意義—血漿中ならびに唾液濃度との関連性. 心身医学, 22: 244-248 (1982).
 - 14) Thiessen, J. J., Sellers, E. M., Denbeigh, P. et al.: Plasma protein binding of diazepam and tolbutamide in chronic alcoholics. J. Clin. Pharmac., 16: 345-351 (1976).
 - 15) Klotz, U., Antonin, K. H. and Bieck, P. R.: Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pig and rat. J. Pharmac. Exp. Ther., 199: 67-73 (1976).
 - 16) Van Der Keijn, E., Van Rossum, J. M., Muskens, E. T. J. M. et al.: Pharmacokinetics of diazepam in dogs, mice, and humans. Acta Pharmacol. Toxicol., 29 (Suppl. 3): 109-127 (1971).
 - 17) 中野重行, 渡部博和, 長井啓介ほか: Diazepam の薬物動態ならびに鎮静作用に及ぼす投与時刻の影響. 臨床薬理, 14: 99-100 (1982).
 - 18) Nakano, S.: Acute tolerance to diazepam in man after a single oral dose. IRCS Med. Sci., 8: 33-34 (1980).
 - 19) Greenblatt, D. J., Woo, E., Allen, M. D. et al.: Rapid recovery from massive diazepam overdose. JAMA., 240: 1872-1874 (1978).
 - 20) Aitken, R. C. B.: Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc. R. Soc. Med., 62: 989-993 (1969).
 - 21) Hayes, M. H. S. and Patterson, D. G.: Experimental development of the graphic rating method. Psychol. Bull., 18: 98-99 (1929).
 - 22) Freyd, M.: The graphic rating scale. J. Educ. Psychol., 14: 83-102 (1923).
 - 23) Nowlis, V. and Nowlis, H. H.: The description and analysis of mood. Ann. N. Y. Acad. Sci., 65: 343-355 (1956).
 - 24) Tyrer, P.: The role of bodily feelings in anxiety. Oxford University Press, pp.29-31 (1976).