薬物生体内挙動と薬物反応の速度論的解析

小 泉 保

富山医科薬科大学薬学部, 〒930-0194 富山市杉谷 2630

Kinetic Analysis of Drug Disposition and Biological Response

Tamotsu KOIZUMI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical
University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

(Received January 5, 2000)

This review deals with pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of drugs. For the analysis of antipyretics, it was assumed that: (1) The rat body is divided into two compartments, core and skin. (2) Metabolic heat (M) is generated in the core compartment. (3) Heat loss by vaporization (V) is mainly originated from a respiratory effect and occurs in the core compartment. (4) At the skin compartment, heat is gained from the core compartment by conduction (K) and is transferred to the ambient air by radiation and convection. (5) Central nervous system commands efferent signals for M , K and V to change their values according to changes in afferent signals from core and skin temperatures. (6) The effect of antipyretics is shown as afferent signals to the controller. For loop diuretics, it was assumed that: (1) The diuretic rate can be correlated with the urinary excretion rate of diuretics. (2) If there is no intervention in a body fluid regulation system, the relationship between the diuretic rate and the corresponding urinary excretion rate can be described by a Hill equation. (3) Intensity of the body fluid regulation is also described by the Hill equation, in which the intensity is correlated with the cumulative amount of drugs excreted in the urine. For neuromuscular blockade, assumptions were: (1) There exists an acetylcholine (ACh) compartment at a motor nerve terminal. (2) ACh in the compartment is eliminated by a first-order rate process. (3) All of the ACh in the compartment is released by one electrical stimulus. (4) The compartment is replenished by two kinds of ACh mobilization. One is a slow mobilization with a constant rate and the other is a momentary mobilization which takes place just after the release of ACh. (5) The released ACh is metabolized immediately after binding to receptors and causing a twitch response. For centrally acting drugs, the quantitative electroencephalographic (EEG) method was used as a surrogate measure of a pharmacological response. Signals from two electrodes fitted on the skull of rats were continuously measured, recorded and subjected to off-line analysis. Total amplitude from aperiodic analysis was taken as an EEG parameter.

Key words—pharmacokinetics; pharmacodynamics; antipyretics; loop diuretics; neuromuscular blockade; electroencephalography

はじめに

1937年に発表された、Teorelの2つの論文¹⁾から始まったとされる、ファーマコキネティクス研究は、1950年代に入って急成長を遂げた。臨床の現場では、薬物投与計画に合理的根拠を与え、²⁾投与された薬物の生体利用能を適切に評価するための原理を提示した。³⁾また、血中薬物濃度動態解析の分野では、単純な1-コンパートメント・モデル⁴⁾から、2-コンパートメント・モデル、⁵⁾生理学モデル⁶⁾へと発展し、さらには、特定のモデルを想定しないで解析する、モーメント解析法⁷⁾が導入されるに至った。

これに対して、「薬物療法が目指すところは、(一定の血中濃度を維持するというのではなくて)望

ましい治療効果を達成することにあるから、薬物濃度と薬理効果の間の相関に関する情報が不可欠である。」⁸⁾という観点から、薬理反応の時間推移を薬物濃度動態に関連づけて解釈する研究が種々行われ、薬物が1次速度過程で消失するとき薬理反応は0次速度過程で減衰すること、⁹⁾薬物血中濃度動態を解析して得られた複数のコンパートメントの中から薬理反応を担うコンパートメントを特定すること、¹⁰⁾さらには、薬物血中濃度がピークを過ぎて日時が経過した後漸く薬理反応が最大値に達する現象を説明すること、¹¹⁾などについての研究が次々と報告されてきた。

著者らも、種々の薬物における、血中濃度動態と薬理反応時間推移の関連について解析を試みてきた

ので、以下にその成果について概説する。なお、経時的、連続的に測定可能であった薬理反応は、必ずしも、病者に益をもたらす「薬理効果」とは限らなかったもので、あえて「薬物反応」と呼称する。

1. 濃度-反応関数と作用部位コンパートメント

作用部位薬物濃度と薬物反応とは、式 (1) で示す Hill 式によって両者を関係づけられることが知られている。¹²⁾ Hill 式は、正規分布の分布関数を積分して得られる誤差関数にほぼ重なり合う形をしているので、作用部位薬物濃度あるいは受容体占有率と生物反応強度との間に、確率分布によって関連づけられる過程が関与していることも考えられる。¹³⁾

$$E = \frac{E_{\max} C^{\gamma}}{C_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}} \quad (1)$$

ここで、 E は生物反応強度、 $E_{\max}$ は最大反応強度、 C は濃度、 C_{50} は最大反応の 50% を与える濃度、 γ は定数である。また、 $E/E_{\max}$ が 0.2—0.8 の範囲では、Hill 式は式 (2) で近似することができる。

$$E = m \log C + e \quad (2)$$

ここで、 m, e は定数である。

Wagner¹⁴⁾ によれば、作用部位コンパートメントは血中濃度データのファーマコキネティクス解析に基づいて確定されたコンパートメントの中のどれかに存在するはずであった。一方、Sheiner ら¹⁵⁾ は、作用部位コンパートメントの分布容積は微小であるかもしれないので、ファーマコキネティクス解析によっても、1つのコンパートメントとして確定されるとは限らないと考え、血液コンパートメントに 1 次速度過程で結合した仮想的コンパートメントを作用部位コンパートメントと定義し、このコンパートメント中薬物濃度と Hill 式から、生物反応強度を推定する方法を提案した。作用部位が血液コンパートメント以外に存在する場合、横軸に薬物血中濃度、縦軸に薬物反応強度をとり、経時的にプロットすると反時計回りのループが描かれる。¹⁶⁾

2. 体温調節系モデルと体温降下作用の測定

エネルギー代謝によって体中心部で産生された熱は、血流や伝導によって体表面に運ばれ、輻射や蒸散によって環境外気に放出されるが、この流れを制御することによって、体温の恒常性が保たれている。著者らは、Crosbie ら¹⁷⁾ のシミュレーションモデルに基づいて、ラットにおける体温調節系モデルを設計したが、その模式図を Fig. 1 に示す。

このモデルでは、動物体を 2 分割し、体心部分を表す体心コンパートメントと、皮膚層を表す皮膚コンパートメントとする。これらのコンパートメント内は熱力学的特性は均一で、単一の温度をもつと仮定する。図の太い矢印は熱の流れを表し、細い矢印は体温調節中枢による制御のルートを表している。まず、体心コンパートメント内では、種々の代謝反応により熱が産生され、循環血流及び体表面への熱伝導によって熱が流出する。一方、皮膚コンパート

Fig. 1. Diagrammatic Representation of Heat Flow, Thermo-Regulation System and Drug Action

メントでは、体心コンパートメントから血流や熱伝導によって熱が流入し、外気との熱交換によって熱が流出していく。この伝熱及び熱交換による熱の流れは、相隣接するコンパートメントの温度差に比例する。また、ラットにおいて、蒸散による熱流出は、発汗よりも呼吸による寄与が大きいので、主として体心コンパートメント内で起こると考えられる。以上を数式的に表せば、式 (3), (4) を得る。

$$c \times W_c \frac{dT_c}{dt} = M - V - K \times (T_c - T_s) \quad (3)$$

$$c \times W_s \frac{dT_s}{dt} = K \times (T_c - T_s) - L \times (T_s - T_a) \quad (4)$$

ここで、 c は比熱、 W_c, W_s は体心及び皮膚コンパートメントの質量、 T_c, T_s はそれぞれのコンパートメントの温度、 T_a は外気温、 M は代謝による産熱速度、 V は蒸散による熱放出速度、 K は体心コンパートメントから皮膚コンパートメントへの熱伝導係数、 L は皮膚コンパートメントから外気への熱交換係数である。この式 (3), (4) は、単位時間当たり体心及び皮膚コンパートメントに蓄積される熱量を表している。

体温調節系においては、種々の外乱要因から系を守るために feed back システムを有することが知られている。ここでは、式 (5) で示した平均体温 Tb と set point Tb_0 との差が、 M, V, K を制御すると仮定し、薬物作用の項も含めて、式 (7), (8), (9) に示した。

$$Tb = \frac{W_c \times T_c + W_s \times T_s}{W_c + W_s} \quad (5)$$

$$\Delta Tb = Tb - Tb_0 \quad (6)$$

$$M = (1.0 - \alpha_{MD} \times [D]) \times M_0 - \alpha_M \times \Delta Tb \quad (7)$$

$$V = V_0 + \alpha_V \times \Delta Tb \quad (8)$$

$$K = K_0 + \alpha_K \times \Delta Tb + \alpha_{KD} \times [D] + \gamma_K \frac{dTb}{dt} \quad (9)$$

ここで添字 0 はそれぞれ M, V, K の定常状態の値を表し、 L 及び T_a は変化しないものと仮定した。 $\alpha_M, \alpha_V, \alpha_K$ は、それぞれ、 M, V, K の比例制御係数、 γ_K は K の速度制御係数、 $[D]$ は薬物作用項、

Fig. 2. Experimental Arrangements for Antipyretic Effect

α_{MD} , α_{KD} は、それぞれ、薬物作用にかかわる係数である。Vに[D]の項がないのは、実験結果から、薬物によるVの変化がほとんど認められなかったためである。また、速度制御項である $\gamma_K(dT_b/dt)$ は、急激な体温変化から生体を守るための防御機構である。

体温降下作用の測定には、白色雄性ラット(Wistar系、8—10週齢)を使用し、実験開始前20時間絶食(水は自由摂取)して用いた。薬物投与2—3時間前より、ラットを1匹ずつ半固定式のアクリル製ケージに入れ、コントロールの直腸体温を測定した。次に薬物を投与し、直腸体温の変化を測定すると共に、皮膚温、外気温を記録した。また、体温調節系の生理的因子を究明するために、代謝産熱量及び蒸散熱損失量の変化を測定した。体温の測定には、サーミスタ型自記温度計を用い、産熱、蒸散熱量は間接カロリメトリによって求めた。すなわち、体内で発生した熱量は、呼気中に排泄された二酸化炭素量から換算することができ、また蒸散熱損失量は呼気中の水分の排泄量を含む体全体からの水の排出量を測定して求めることができる。実験方法の模式図をFig. 2に示した。なお、すべての実験は、気温 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温室で行い、できる限り光、音等の外的刺激を遮断した。

3. 解熱鎮痛薬と体温

平熱ラットを使用して行った実験で、サリチルアミド、4-アミノアンチピリン、アセトアミノフェンの直腸温度降下は、主として産熱の抑制によるものであり、蒸散はほとんど関与しないこと、また直腸温度に比べ皮膚温度の変化は著明でないことが明らかとなった。^{18, 19)} これら薬物の血中未変化体の挙動は逐次一次速度過程の1-コンパートメントモデルで表されることを明らかにしたが、Fig. 3に示すように、直腸温度降下作用は、血中薬物動態に比べ、ピーク到達時間、作用持続時間とも1—2時間の遅れが認められたので、血中薬物コンパートメントの後にX-コンパートメントを仮定し、X-コンパートメント中薬物濃度を薬物作用項として解析を試みた。アセトアミノフェンについて得られた計算値はFig.

Fig. 3. Comparison of Calculated Values with Observed Data after Oral Dose of Acetaminophen 100 mg/kg in Febrile Rats

3の図中に曲線として示したが、最小二乗法によって求めた計算値は測定値にほぼ一致した。X-コンパートメントはSheinerらの作用部位コンパートメント¹⁵⁾に相当すると考えられる。

酵母を投与して作成した発熱ラットを使用して上記薬物の解熱作用を検討した結果、²⁰⁾ その作用は同じく産熱の抑制であったが、平熱ラットの場合に比して、顕著な作用の増大を認めた。また発熱ラットを用いて、サリチルアミドと4-アミノアンチピリンの併用投与についても検討したが、両薬物の生体内動態は互いに併用の影響を認めなかったのに対し、解熱作用には投与量比によって著しい相乗作用のあることが見出された。

4. クロルプロマジンと体温

解熱鎮痛薬の解析に用いた実験系、薬力学モデルを用い、クロルプロマジンを投与したラットを15—28°Cの環境温度の中において、体温に対する作用を

Fig. 4. Time Course of Tail Temperature and Linear Velocity of Tail Blood Flow after i.v. Dose of Chlorpromazine Hydrochloride in Rats at Ambient Temperature of 23°C

(a) 0 mg/kg, (b) 0.5 mg/kg, (c) 2.0 mg/kg, (d) 4.0 mg/kg.

Fig. 5. Comparison of Calculated Values with Observed Data after i.v. Dose of Chlorpromazine Hydrochloride (4.0 mg/kg) at Various Ambient Temperature

(a) 15°C, (b) 23°C, (c) 28°C.

解析した。^{21, 22)} クロルプロマジン投与では、解熱鎮痛薬との違いとして、Fig. 4 に示すように尾部皮膚温の顕著な上昇が認められ、それは尾部血流速度の増加に対応するものであった。²¹⁾ 尾部血流速度 F が

増加することによって、体心部で産生された熱が体表面部に運ばれ、尾部表面より外気に放出されやすくなり、Fig. 5 に示すように、体温に対する環境温度の影響が大きく現れることが明らかとなった。²³⁾

Fig. 6. Time Course of Diuretic-Response/Urinary-Excretion-Rate of Furosemide Correlation

5. ループ利尿薬と尿量

フロセミドについて、家兎²⁴⁾ 及びヒト^{25, 26)} の尿量及び尿中電解質排泄速度を測定した。薬力学研究において、経時的に測定した血中薬物濃度と薬物反応とをそれぞれ横軸、縦軸にプロットするとき、反時計回りのループを描くことは普通に認められることで、薬物作用部位が血液コンパートメントとは別のコンパートメントに属しているためであると解釈されている。¹⁶⁾ しかしながら、フロセミドについて、薬物反応として単位時間当たりの尿量を用い、血中薬物濃度に比例する値としての薬物未変化体尿中排泄速度に対して同様のプロットを行うとき、時計回りのループが認められた。²⁷⁾ これは、ループ利尿薬の作用が作用部位薬物濃度だけでは決まらず、生体恒常系の作用に大きく影響を受けることを示している。このことはまた、Fig. 6 に示すように、フロセミド投与後の各時間において、作用部位薬物濃度に相当するフロセミド尿中排泄速度の対数を横軸に、薬物反応である尿流量を縦軸にプロットしたグラフの傾き (式 (2) の m に相当) が時間の経過と共に小さくなったことから明らかである。

そこで、以下の仮定に基づいて (Fig. 7 を参照)、モデルを定義し測定データの解析を試みた。

- (1) ループ利尿薬の作用部位が存在する腎での薬物濃度は、薬物尿中排泄速度に比例すると考えられるので、利尿効果は薬物尿中排泄速度によって関係づけることができる。
- (2) 体液調節系の影響がなければ、利尿効果と薬物尿中排泄速度との関係は Hill 式で表される。
- (3) 体液調節系によるネガティブ・フィードバックの大きさは、薬物の累積尿中排泄量に基づいて、Hill 式で表される。

Fig. 7. Diagrammatic Representation of Furosemide Disposition, Diuretic Response and Body Fluid Regulation

A: absorption site, C: central compartment, P: peripheral compartment, U: urinary excretion, NR: non-renal elimination, E: drug effect compartment, BRS: body fluid regulation system.

- (4) 利尿効果が持続する時間は、薬物投与量に関係なく一定である。

最後の仮定は、ヒトに種々の投与量でフロセミドを投与した後、経時的に尿量を測定して得られた実験結果に基づいている。このモデルを数式で記述して式 (10) が得られる。

$$E(t) = \frac{A \times X'_u(t)^s}{Q^s + X'_u(t)^s} - \frac{A \times X'_u(T)^s}{\left[\frac{X_u(T)}{X_u(t)} Q \right]^s + X'_u(T)^s} \quad (10)$$

非線形最小二乗法を用いて、このモデルを測定値にあてはめた結果を Fig. 8 に示した。図中、実線は式 (10) に基づく計算値、点線は式 (10) の第 2 項を含まない、単純な Hill 式による計算値を示している。

また、ピレタニドについては、体液調節系の影響をできるだけ排除する目的で、排出した尿量に等しい量の乳酸加リンゲル液を静脈内注入して、体液量を一定に保った条件下で利尿効果の検討を試みた。²⁸⁻³¹⁾

6. 末梢性筋弛緩薬と筋収縮

競合型末梢性筋弛緩薬は臨床で汎用されるが、治療域が狭いことから適用時の薬効モニタリングが必要とされる。筋弛緩効果の判定は一般に運動神経に電気刺激を行い、生じる筋収縮力の大きさを測定して行われるが、用いる刺激頻度によって薬物効果は変化することが知られている。³²⁻³⁴⁾ この薬物効果の刺激頻度依存性を定量的に解明するため、ラットの坐骨神経に4連続 (train-of-four: TOF) 刺激を加え、

Fig. 8. Time Course of Diuretic Response to Furosemide after Oral Dose of 40 mg to a Man

Solid curve represents least square fitting of Eq. (7) to observed data. Dotted line shows the fitting of Hill equation.

それによって生じる前脛骨筋の収縮力を経時的に測定した。Fig. 9 に示すように、薬物投与前では、刺激頻度にかかわらず4つの連続する収縮力 (T1, T2, T3, T4) はほぼ同じ大きさであるが、d-ツボクラリン (d-TC) 投与後、収縮力は速やかに減少し、いずれの投与量や刺激頻度においても fade が観測され、4つの収縮力はほぼ $T1 > T2 = T3 = T4$ の関係にあった。³²⁾ 同一刺激頻度のもとで最大効果は投与量依存性であったが (Fig. 10), 同一投与量では収縮力は刺激頻度依存性を呈し、刺激頻度の増大と共に fade は顕著になった (Fig. 11)。

d-TC 投与後の血漿中濃度推移は、投与量 0.15 mg/kg 以下の範囲で、線形の 2-コンパートメントモデルに従うことが分かっている。³⁵⁾ そこで、神経刺激によって放出される ACh 量の相違は、ACh の動員量の違いに起因し、薬物の影響は受けないと仮定し、以下に示すモデルを定義した (Fig. 12)。

- (1) 神経終末に ACh の store (ACh コンパートメント) が存在し、1回の神経刺激により、ACh コンパートメント中の ACh はすべて放出される。
- (2) ACh コンパートメント内の ACh は、2種類の動員によって補給される。1つは、刺激による ACh 放出が起きた直後に瞬時に生じる動員 (fast mobilization) で、もう1つは、常時一定速度で進行している動員 (slow mobilization) である。
- (3) ACh コンパートメント内の ACh の消失は 1 次速度過程で常時進行してる。
- (4) 放出された ACh は筋収縮を起こした後、速やかに分解され作用部位には蓄積しない。

このモデルは数式を用いて次のように記述することができる。まず、ACh コンパートメント内の

Fig. 9. TOF Twitch Height Responses before and after Administration of 0.075 mg/kg d-TC
Frequencies of TOF stimulation: (A) 0.67 Hz, (B) 1.33 Hz, (C) 2.0 Hz.

Fig. 10. Twitch Height Depression Induced by d-TC under 2.0 Hz TOF Stimulation

Dose: (A) 0.05 mg/kg, (B) 0.075 mg/kg, (C) 0.10 mg/kg. ○: T1 ratio, ●: T4 ratio.

Fig. 11. Twitch Height Depression Induced by 0.075 mg/kg d-TC under 0.67 and 1.33 Hz TOF Stimulation

(A) 0.67 Hz, ○: T1 ratio, ●: T2 ratio, (B) 1.33 Hz, ○: T1 ratio, ●: T3 ratio.

Fig. 12. Assumptions for ACh Release and Mobilization

ACh 量 (X_A) は式 (11) で表され, 刺激直後の X_A は式 (12) で与えられる.

$$\frac{dX_A}{dt} = R - K \times X_A \quad (11)$$

$$X_A = X_0 \quad (12)$$

ここで R は, slow mobilization の速度, X_0 は fast mobilization の量, K は 1 次消失速度定数である. 放出された ACh の作用部位における全濃度 A_T は, 式 (11), (12) から積分によって求められる.

$$A_T = \frac{F}{K} \{1 - \exp(-K \times t_s)\} + B \times \exp(-K \times t_s) \quad (13)$$

ここで, $F = R/V_A$, $B = X_0/V_A$, V_A は作用部位の容積, t_s は刺激時間間隔である.

終板の受容体への ACh と d-TC の結合が競合的であり, 結合が瞬時に達成されるとすると, ACh-受容体複合体の濃度 (RA) と薬物-受容体複合体の濃度 (RC) は, 質量作用則に従い, 式 (14), (15) で表される.

$$RA = R_T \frac{A}{A + K_A(1 + C/K_C)} \quad (14)$$

$$RC = R_T \frac{C}{C + K_C(1 + A/K_A)} \quad (15)$$

ここで, R_T は終板の受容体の全濃度, A と C は ACh と薬物の遊離形濃度, K_A と K_C は ACh と薬物の受容体複合体の解離定数である. 一方, 放出された ACh の濃度 (すなわち A_T) と薬物の全濃度 (C_T) は, それぞれ, $A_T = A + RA$, $C_T = C + RC$ で表されるので, 式 (16), (17) が導かれる.

$$RA = R_T \frac{A_T - RA}{A_T - RA + K_A \left(1 + \frac{C_T - RC}{K_C}\right)} \quad (16)$$

$$RC = R_T \frac{C_T - RC}{C_T - RC + K_C \left(1 + \frac{A_T - RA}{K_A}\right)} \quad (17)$$

筋収縮力 (TW) は RA に基づいて, Hill 式で定義されるものとした.

$$TW = TW_{\max} \frac{RA^S}{RA^S + RA_{50}^S} \quad (18)$$

ここで, $TW_{\max}$ は筋肉の最大収縮力, S は Hill 係数, RA_{50} は最大収縮力の 50% の収縮力を起こす複合体濃度 (RA) である.

非線形最小二乗法を用いて, このモデルを測定値に当てはめた結果が, Fig. 10 及び Fig. 11 中に曲線で示してある. 計算値は測定値によく一致し, このモデルの妥当性を表している.

7. 中枢作用性薬物と脳波

中枢作用性薬物のファーマコキネティクス・

Fig. 13. Plasma Concentration and EEG Effect-Time Profile, and Concentration-Effect Relationship for Oxazepam in a Typical Renal Dysfunction Rat

Oxazepam was given intravenously at a dose of 40 mg/kg.

ファーマコダイナミックスを解明するため、薬理反応の代理測度として脳波を用いて検討した。³⁶⁻³⁸⁾

ラットにおける、チオペンタール、オキサゼパム、フルマゼニルの単独投与及びこれら併用投与において、特徴的な脳波の振幅パターンが観測された。チオペンタールについては、合計振幅の立ち上がりから最大振幅まで、シグモイド $E_{\max}$ モデル (Hill 式) によって、血漿中濃度変化と適切に関係づけることができた。³⁶⁾ また、オキサゼパムについては、Fig. 13 に示すように、血漿中濃度-効果の関係は、対数-直線モデル (式 (2)) 又は Hill 式 (式 (1)) を用いて解析可能であった。遊離形薬物に基づいた最小有効濃度は $0.11 \mu\text{g/ml}$ と推定されたが、これはベンゾジアゼピン類の抗痙攣活性から得られた値に対応するものであった。また、オキサゼパムとフルマゼニルの併用効果からは、蛋白結合を補正して、見かけの阻害定数 K_i として 21 ng/ml が得られた。

腎不全ラットと正常ラットについて脳波実験を行った結果、チオペンタールについては、定常状態分布容積が正常ラットの 1.13 l/kg から腎不全ラットの 2.39 l/kg へ増加したが、これは血漿蛋白結合が $1/2$ に低下したためであった。一方、全身クリアランスに有意の変化は認められなかった。チオペンタールによって誘発された振幅の変化は腎不全ラットでも、Hill 式によって記述することができ、薬力学パラメータの $E_{\max}$ 値、Hill 係数は腎不全ラットで変化はなかった。しかしながら、遊離形濃度に基づいた C_{50} の値は、正常ラットの $2.21 \mu\text{g/ml}$ から腎不全ラットの $1.57 \mu\text{g/ml}$ まで 30% の低下が認められ、腎不全ラットにおいて、チオペンタールに対する感受性の増強が示唆された。³⁷⁾ なお、オキサゼパムについては両ラットで変化は認められなかった。³⁸⁾

これらの研究結果によって、中枢性薬物の単独投与又は併用投与による薬物反応は、脳波に特徴的に反映されることと、薬理効果の代理測度として用いた脳波法によって得られたパラメータの妥当性が確

められた。また、チオペンタールに対する脳の感受性は、オキサゼパムの場合とは別に、腎不全ラットにおいて増強することが脳波法によって実証された。

まとめ

本研究は、実験動物を用いて薬物が生体に投与された後に出現する薬物反応を全身レベルにおける生理学的因子との関連で捉え、その時間推移と薬物生体内挙動との間に定量的な関係を確立しようとしたものである。本稿で概説を省略した、血糖降下薬、^{39, 40)} アンジオテンシン変換酵素阻害薬、⁴¹⁻⁴³⁾ クロロプロマジンの血糖降下作用、^{44, 45)} さらに薬物併用効果⁴⁶⁻⁴⁸⁾ については、文献のみを掲げた。これらの研究はファーマコキネティクス、ファーマコダイナミックスの境界領域に新しい分野を拓き、合理的投与計画や最適投与剤形の設定等、臨床的にも重要な諸問題に指針を与えるものと考えられる。

謝辞 この研究は、掛見正郎博士 (大阪薬科大学)、佐藤真治博士 (新潟薬科大学)、朱 家璧博士 (中国薬科大学)、Dr. Wei Lu (合衆国)、森野 昭博士 (日本新薬株式会社)、田島武志博士、Dr. Kalpana Srivastava (ネパール)、上田道廣博士、片山和憲博士、合葉哲也博士、畑中朋美博士、さらに、富山大学及び富山医科薬科大学大学院薬学研究科の大学院生、薬学部学生、など多くの方々の協力を得て行ったものであり、ここに厚くお礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Teorell T., *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **57**, 205-225, 226-240 (1937).
- 2) Kruger-Thiemer E., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **49**, 311-313 (1960).
- 3) Wagner J. G., "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics," *Drug Intelligence*, Hamilton, 1971, pp. 297-301.

- 4) Swintosky J. V., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **45**, 395-401 (1956).
- 5) Riegelman S., Loo J., Rowland M., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 117-123 (1968).
- 6) Bischoff K. B., Dedrick R. L., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1346-1351 (1968).
- 7) Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharmacok. Biopharm.*, **6**, 547-558 (1978).
- 8) Levy G., "Clinical Pharmacokinetics: a Symposium," Am. Pharm. Assoc. Academy of Pharm. Sci., 1974, p. 7.
- 9) Van Rossum J. M., Van Koppen A. T. J., *Eur. J. Pharmacol.*, **2**, 405-408 (1968).
- 10) Gibaldi M., Levy G., Hayton W., *Anesthesiol.*, **36**, 212-218 (1972).
- 11) Nagashima R., O'Reilly R. A. Levy G., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **10**, 22-35 (1969).
- 12) Koizumi T. (ed.), "Pharmacokinetics (Pharmaceutical Research and Development, Vol. 19)," Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 1990, pp. 230-233.
- 13) Koizumi T., Zhu J., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **14**, 113-119 (1991).
- 14) Wagner J. G., *J. Mond. Pharm.*, **14**, 279-310 (1971).
- 15) Sheiner L. B., Stanski D. R., Vozen S., Miller R. D., Ham J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 358-371 (1979).
- 16) Awazu S., Koizumi T. (ed.), "Modern Biopharmaceutics," Nankoudou, Tokyo, 1991, pp. 323-325.
- 17) Crosbie R. J., Hardy J. D., Fessenden E., *IRE Trans. Bio-Med. Electron.*, **8**: 245-252 (1961).
- 18) Kakemi M., Masuda K., Ueda M., Koizumi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 736-745 (1975).
- 19) Kakemi M., Kobayashi T., Mamuro C., Ueda M., Koizumi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2254-2257 (1976).
- 20) Kakemi M., Kobayashi T., Mamuro C., Ueda M., Koizumi T., "Abstracts of 7th Symposium on Drug Metabolism and Action," Sapporo, 1975, pp. 19-22.
- 21) Sato S., Nakagawa I., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 490-499 (1986).
- 22) Sato S., Hatanaka T., Ohshima K., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 997-1001 (1986).
- 23) Sato S., Hatanaka T., Ohshima K., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 1002-1007 (1986).
- 24) Fukuchi S., Katayama K., Kakemi M., Ueda M., Koizumi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2217-2224 (1977).
- 25) Zhu J., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *Yakugaku Zasshi*, **106**, 221-227 (1986).
- 26) Zhu J., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *Yakugaku Zasshi*, **106**, 590-593 (1986).
- 27) Zhu J., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 377-383 (1987).
- 28) Lu W., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 356-363 (1987).
- 29) Lu W., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 95-105 (1988).
- 30) Lu W., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 314-323 (1988).
- 31) Lu W., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 794-800 (1988).
- 32) Tajima T., Kaneko K., Hatanaka T., Aiba T., Katayama K., Koizumi T., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 1083-1088 (1994).
- 33) Tajima T., Kato Y., Hatanaka T., Aiba T., Katayama K., Koizumi T., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 1089-1093 (1994).
- 34) Tajima T., Amaya J., Katayama K., Koizumi T., *J. Anesth.*, **9**, 333-337 (1995).
- 35) Morino A., Kitamura K., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacok. Biopharm.*, **11**, 47-61 (1983).
- 36) Srivastava K., Hatanaka T., Katayama K., Koizumi T., *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 1327-1333 (1998).
- 37) Srivastava K., Hatanaka T., Katayama K., Koizumi T., *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 288-294 (1999).
- 38) Srivastava K., Hatanaka T., Aiba T., Katayama K., Koizumi T., *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 627-632 (1999).
- 39) Kimura M., Suzuki J., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 149-161 (1981).
- 40) Kakemi M., Sasaki H., Endoh M., Katayama K., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **6**, 71-87 (1983).
- 41) Endoh M., Suzuki M., Kuroda T., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 711-717 (1985).
- 42) Endoh M., Suzuki M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **12**, 1-9 (1989).
- 43) Endoh M., Suzuki M., Katayama K., Kakemi

- M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **12**, 10–17 (1989).
- 44) Sato S., Mizuno S., Hatanaka T., Ohshima K., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 486–491 (1988).
- 45) Sato S., Mizuno S., Hatanaka T., Ohshima K., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 492–503 (1988).
- 46) Hatanaka T., Sato S., Endoh M., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 18–30 (1988).
- 47) Hatanaka T., Sato S., Negishi S., Katayama K., Kakemi M., Koizumi T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 47–52 (1988).
- 48) Koizumi T., Kakemi M., Katayama K., *J. Pharmacok. Biopharm.*, **21**, 593–607 (1993).