

## 抗てんかん薬の唾液中濃度と血液中濃度の TDM バルプロ酸での個体内における予測性

鈴木吉成\*<sup>1</sup> 大河内 美和\*<sup>1</sup> 橋本久邦\*<sup>1</sup>  
檜前 薫\*<sup>2</sup>

【目的】臨床で得られたバルプロ酸の血液および唾液中濃度の解析から、唾液中への移行は腸管または脳内への移行と同様に担体輸送していると推定され Biol. Pharm. Bull 17,340(1994)に報告した。今回は、TDMにおいて個体内における唾液中濃度から血液中濃度の予測性について検討した。

【方法】インフォームドコンセントを得た脳神経外科の外来患者(23人)を対象として、外来診療時毎(計3回)に血液と唾液を採取した。血液はシリコン加工した採血管にとり、遠心分離して血清を得た。唾液は直接プラスチック製の試験管に採取した。測定は蛍光偏光エンザイムイムノアッセイ法により常法に従った。測定機器はダイナボット社のTDXを使用した。ただし、唾液中濃度は生理食塩水で2倍に希釈後、2000rpm×20minで遠心分離しその上清を分取し、遊離薬物濃度測定用キットで定量した。

処方されたバルプロ酸としては、協和発酵のデバケン錠200mg(18人)、100mg(1人)、R錠200mg(2人)およびカネボウのハイセレン細粒(2人)を服用していたが、ベイジアン法によるラグタイムを含まない1コンパートメント・モデルでのあてはめは薬物動態値の母集団を統一させるため、リタード錠と細粒剤服用患者のデータを除外した。薬物動態値は文献から得た値を母集団値(分布容積:Vd/F=0.188L/kg、クリアランス:CL/F=0.014L/hr/kg、吸収速度定数:Ka

=1.000/hr、Fは経口でのバイオアベイラビリティおよび吸収率を含む)とし、目的関数における重み係数は平均値に対する標準偏差の百分率である変動係数CV%(Vd/F:70,CL/F:50,Ka:50)を用いた。

【結果】患者の年齢は10～72歳、平均±SD:39±22歳、体重は36～65kg、平均±SD:53±8.6kg、1日の投与量は200～1200mg、平均±SD:688±231mgであった。前回の報告と同様に、血液(Ct)から唾液(Cs)中へ見かけの移行率(R%=100Cs/Ct)とCsとは全データからは良好な1次式で回帰できた。この結果からバルプロ酸の血液から唾液中への移行は担体輸送によると推定された。また、個体内における相関については血液中濃度が定常状態にあれば、回帰式の傾き(最大インフラックスに比例する)は常に同じであると推定していたが、1次回帰できない場合が9例中4例(Fig. 1 Pat.1,5,7,9)存在した。これは薬物の唾液中への移行(インフラックス)が常に等しいとは限らないことを示している。したがって、担体輸送の回帰式を用いて唾液中濃度から血液中濃度を推定した場合、以下に示したベイジアン推定法より精度は劣っていた。

今回得られた血液中におけるバルプロ酸の薬物動態値の平均±SDはVd/F:0.1898±0.0154L/kg、CL/F:0.0120±0.0050L/hr/kg、Ka:1.0015±0.0336/hr、消失速度定数(Kel):0.0624±0.0219であり、これまで報告されている文献値と同等であった。ベイジアン推定時の重み係数CV%を比較的大きめに設定したが、得られた結果からVd/F,Kaに関してはそれぞれ8.1%,3.4%と変動は少なく、クリアランスに関するパラメータCL

\*1 浜松医科大学病院薬剤部  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*2 同 脳外科

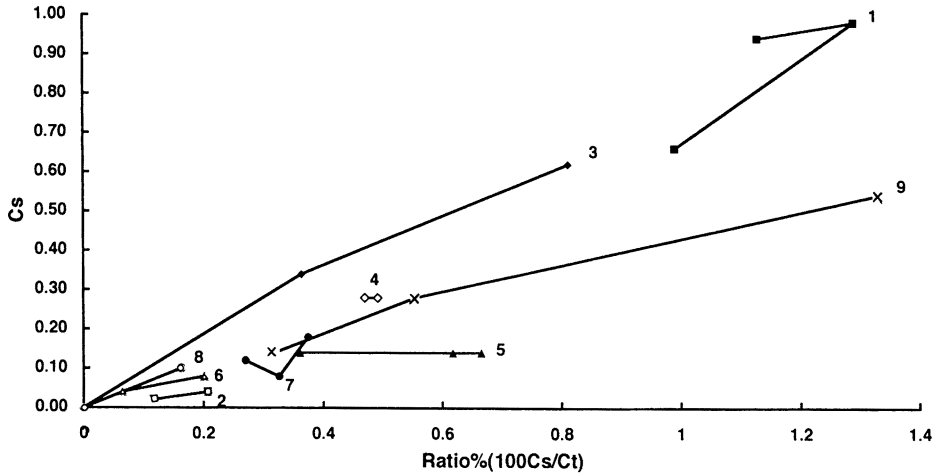


Fig. 1 Relationship between Cs and Raio in patients

$/F(=Vd/F \times Kel)$ または $Kel$ はそれぞれ42.0%,35.1%と比較的大きな変動を示した。このことから上記剤形のバルプロ酸はクリアランスに関する個体差が血液中濃度を左右していると推定できる。今回のモデルと薬物動態値の設定の信頼性を示す推定値と実測値の誤差の百分率はそれぞれMean Error [ (推定値-実測値) の総和÷例数 ] は-1.37%, Mean Absolute Error [ (推定値-実測値) の絶対値の総和÷例数 ] は8.52%, Root Mean Squared Error [ (推定値-実測値) の2乗の総和の平方根÷例数 ] は2.23%で良好な値が得られた。

【考察】同一患者における採血日の異なる日からのパラメーター推定においては時としてバラツキがみられた(1回目:  $Vd/F=0.1996L/kg$ ,  $CL/F=0.0193L/hr/kg$ ,  $Ka=1.0008/hr$ ; 2回目:  $Vd/F=0.1870L/kg$ ,  $CL/F=0.0119L/hr/kg$ ,  $Ka=1.0018/hr$ ; 3回目:  $Vd/F=0.2051L/kg$ ,  $CL/F=0.0199L/hr/kg$ ,  $Ka=0.9848/hr$ )。2回目のクリアランスが小さいため推定最高血液中濃度が高値を示した。この例では血液中濃度は定常状態にあるため、3回の測定を5日間隔で連続して得たと仮定して解析しても可能である。その結果、1、3回目の実測値が採血時間と血液中濃度ほぼ等しいため結果的に2回目がほとんど無視された薬物動態値が得られた。一方、唾液中濃度は3回とも0.14  $\mu g/ml$ であったことから、血液から

唾液中への移行に変化ないとして、同じ担体輸送している標的組織(脳)内の薬物濃度は3回とも等しく、薬効も同等であったと推定した。これまで報告してきたように担体輸送している場合は唾液中濃度と血液中濃度はpH分配則に従う薬物のような1次の相関を示さず、移行(インフラックス)の状態について解析可能である。また唾液中濃度は、薬物の1組織への排泄の結果として考えるのではなく、1つの組織内移行の結果として臨床で評価する必要があると考えられる。

第2の例は特に薬物治療に対する知識も深く、コンプライアンスが良好で発作も抑えられていた。その薬物動態値( $Vd/F=0.1821L/kg$ ,  $CL/F=0.0126L/hr/kg$ ,  $Ka=1.0060/hr$ )は母集団値と同等であった。経時的に8回採取した唾液中濃度は0.32~0.74  $\mu g/ml$ の範囲にあった。このことより定常状態においては唾液中濃度は固体特有の範囲内の値を示すことが推定された。すなわち、インフラックスに関しても同様にある範囲内で変動していると推定される。

他の抗てんかん薬であるフェニトインやフェノバルビタールはpH分配則に従うため、唾液中濃度は血液中濃度を予測する手段と考えられる。しかし、担体輸送するバルプロ酸の唾液中濃度は1つの組織内濃度として評価すべきであることが示唆された。