

論文

3-コンパートメントを基本とした生理学的薬物動態解析モデルを用いたフルボキサミンの経口投与後の肝内血中濃度の予測

伊賀 勝 美

同志社女子大学
薬学部・医療薬学科
特別任用教授Prediction of hepatic blood drug levels
after orally administered fluvoxamine using a
Three-compartment physiologically-based pharmacokinetic model

Katsumi Iga

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts,
Special appointment Professor

要 旨

フルボキサミン（薬物間相互作用 DDI を惹起する強力な薬剤）の経口投与後の血中濃度（ C_b ）および肝内血中濃度（ C_{hb} ）の予測を行うために、3-コンパートメントを基本とした生理学的薬物動態解析モデル（3-Comp PBPK）および肝抽出機構として tube モデルを仮定した方法を構築し、数値微分法に依存しないで C_b および C_{hb} の計算を可能にする数式を導くことができた。

CL_{tot} 、 F および V_{dss} に実際の値を代入する条件で、フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの単回定速静注および経口投与後の C_b の時間推移を計算した結果、 C_b の時間推移は実際の推移にほぼ一致する結果が得られた。さらにそのシミュレーション結果に基づき C_{hb} の時間推移を予測することができた。またフルボキサミンにより惹起される DDI の予測に有用と思われる反復投与（50mg BID）におけるフルボキサミンの平均肝内血中濃度（mean C_{hb} ）を推定してみると100nM となり、最高血中濃度（maximal C_b ）に対する最高肝内血中濃度（maximal C_{hb} ）の比は2.3となった。

フルボキサミンおよびタクリンは経口投与時のバイオアベイラビリティが比較的大きい値を示すものの、全身クリアランスは肝血流にほぼ等しい、あるいはそれを上回る値を示すことが指摘される。その機構については、それらの薬物が静脈内投与される投与量の大半が直接肝臓内に分布することを仮定することにより、説明することができた。DDI を予測する上で重要となる DDI 惹起薬物の肝内血中濃度の予測方法については、本方法は正確さ、およびだれもが容易に使える方法として最も優れたものといえる。

はじめに

フルボキサミンは CYP1A2 あるいは CYP2C19 の強力な阻害剤で、各種の CYP1A2 あるいは CYP2C19 基質薬物と併用するとそれらの薬物の血中濃度 (C_b) を大きく上昇させることが知られている (1-4)。しかしフルボキサミンにより引き起こされる相互作用 (DDI) の大きさを予測することは容易ではない。たとえばフルボキサミンは CYP1A2 の基質であるラメルテオンとの併用投与でラメルテオンの血中濃度の AUC を約 130 倍に上昇させることが報告されている (3)。この DDI の大きさについては、過去に (5)、static モデル [簡易予測モデル: AUC 上昇倍率 ($AUCR$) = $1 + \text{遊離阻害剤濃度 } (I_u) / \text{見かけの阻害定数 } (K_i)$] を用いて、複数の CYP 分子種が関与する代謝阻害、さらに I_u 値を門脈血中遊離濃度 (C_{portal}) の最高値 [false negative 理論に基づく (6)] と等しいと仮定することにより、予測が試みられた。その結果、相互作用の大きさを説明するための I_u 値 (約 20 μM) は、最高血中総薬物濃度 ($C_{b, \text{max}}$) の数百倍になるとする、大変非現実的な数値となることが示された。なおこの DDI には、阻害剤の代謝活性の他に、ラメルテオンの肝抽出率が極端に大きいことも関与していると推察される。

その他にフルボキサミンとメフェニトイン (CYP2C19 の基質) の併用 (フルボキサミンは反復 62.5mg QD 投与後、メフェニトインはフルボキサミン投与の 16 時間後に投与) により、メフェニトインの AUC が約 7 倍に上昇することが報告されている (4)。さらに、この DDI については CYP2C19 に対する in-vitro $K_{i, u}$ と in-vivo $K_{i, u}$ が測定され、その K_i 値には 40 倍の開き (in vitro > in vivo) があることが報告されている。メフェニトインの投与がフルボキサミンの 16 時間後であることを考えると、前述の C_{portal} コンセプトは門脈血中薬物濃度の最高値は経口投与の直後に現れるために、DDI の予測に適っていないと思われる。

いずれにしてもこれらの報告からは、DDI の予測には肝内血中薬物濃度 (C_{hb}) の正確な予測が必須の条件となることが指摘できる。

この static モデルの限界を克服した DDI の予測方法については、今までに、いくつかの生理学的薬物動態解析モデル (PBPK) を仮定した dynamic 解析法が提案されている。例えば、PBPK モデルとしては full PBPK 法 (7)、semi-PBPK 法 (8, 9)、3-コンパートメントを用いた (10) ものが挙げられる。現在において、当局からは DDI 試験に関するガイダンスが出され (11)、これらの dy-

namic 解析法が推薦されるに至っている。しかし、これらの dynamic 解析法には、まだまだ多くの課題が残されている。たとえば DDI を予測した研究報告のほとんどは相互作用を受ける側の薬物の血中濃度の上昇に焦点を当てているために、阻害剤の肝内血中濃度 (C_{hb}) については詳しくは示されていない。DDI 予測用の特殊な PC ソフトが用いられているために、だれもがその相互作用の予測内容を容易には追跡できない。それらの方法のほとんどは、薬物の肝抽出機構として well-stirred モデルを仮定している。しかし肝消失の速い薬物においては C_{hb} を過小評価する危険が指摘される。またこれらの方法においては比較的多数のパラメータが使われているが、それらのパラメータが互いにどのような関係にあるかを無視して多用すると、基本的な PK パラメータ (全身クリアランス: CL_{tot} ; 分布容積: V_{dss}) に矛盾が生じる恐れがある。したがって DDI 予測には、これらの問題を解決することが先決となる。

フルボキサミンには DDI を予想以上に増大させる PK 特性があることが指摘される (12, 13)。その分布容積 (V_{dss} , 約 25L/kg) は他に例を見ないほどに大きいことが指摘される。また経口投与後のバイオアベイラビリティ (F , 約 0.5) は必ずしも小さくはないにもかかわらず、肝抽出機構 ($CL_{h, b} = Q_h \times E_h$) から乖離して、全身クリアランスは肝血流 (Q_h , 21mL/min/kg) にほぼ等しいことが指摘される。したがってこれらの問題を解決することがフルボキサミンの肝内血中濃度の予測には必須のことといえる。

3-Comp PBPK を仮定した方法は、他の PBPK モデルを仮定する方法に比べ、モデルで使われる速度式 (微分方程式) を 3 次方程式の解の公式を使って数学的に解くことが可能であるため (14)、より有用と思われる。また tube モデルは肝抽出機構を説明するものとしては、他のいずれのモデルに比べてもより正確なものといえる (15)。

したがって本報告においては、以下に示す事柄を目標に掲げ研究を行った。すなわち (i) 3-Comp PBPK モデルを仮定することにより、 C_b および C_{hb} の時間推移を、特殊ソフト使わずに、数学的に計算することのできる式を誘導すること。(ii) フルボキサミンの経口投与後の C_b および C_{hb} の時間推移を予測すること。さらには (iii) フルボキサミンの肝抽出機構を肝への選択的移行と関連付けて解析すること。

方法と材料

3-Comp PBPK モデル

図1に示すような3-Comp PBPK モデルを構築した。Comp 1は体循環における中枢となる薬物貯槽に相当し、その中には肝内血液薬物貯槽や肝組織を除外した主要臓器の血液および組織の薬物貯槽が含まれている。Comp 2は肝における薬物貯槽に相当し、その中には肝内血液薬物貯槽、肝細胞内遊離形薬物貯槽、肝細胞内結合形薬物貯槽が含まれる。Comp 3は抹消の薬物貯槽 (deep tissue drug pool) に相当する。 C_i ($i = 1, 2$ および 3) は血中濃度を基本にした Comp i における濃度を示し、 V_i は分布容積を示している。さらに C_1 は血中濃度 (C_b) に相当し、肝に流入する血液 (門脈血 + 肝動脈血) 中の薬物濃度 ($C_{b, in}$) は C_b に等しい。しかし $C_{b, in}$ は薬物の肝への分布特性に依存し、肝内に流入した直後の肝内血中薬物濃度 ($C_{2, in}$) とは幾分異なると考える (図1C)。 C_2 は肝内の血液中の薬物濃度には濃度勾配が存在するために、その平均

の濃度 (C_{hb}) とする (図1C)。 V_2 は C_{hb} を基本にした分布容積であり、 C_b を基本にした分布容積とは異なる (式A17)。またその値は、肝の実際の容積 (V_h , 0.02L/kg) に肝組織-血液間での薬物の分配係数 (K_{ph}) を掛け合わせた値に等しいとする。 Q_h および Q_p は肝血流速および総抹消組織血流速を示す。また薬物は肝で代謝消失し、その他の消失は起こらないとする。すなわち CL_{tot} は肝クリアランス CL_h に等しいとする。また肝細胞内遊離形薬物貯槽は薬物が酵素によって代謝を受ける際の薬物の供給源として働くと考え (図1D)。肝細胞内遊離形薬物貯槽における薬物濃度 (C_{hcu}) は通常では肝内血液中遊離形薬物濃度 ($u_b \times C_{hb}$; fu_b , 血中におけるタンパク非結合分率) に等しいと考えられるが、肝細胞内への能動輸送が起こる場合には、それよりは高くなると考える。 α はその濃度比を表し、 C_{hcu} は $\alpha \times fu_b \times C_{hb}$ ($\alpha \geq 1$) に等しいと表される。したがって一般的に用いられる肝固有クリアランスはその効果を考慮し、真の固有クリアランス (CL_{int}) の α 倍として定義される ($CL_{int}' = \alpha \times CL_{int}$) (図1A)。

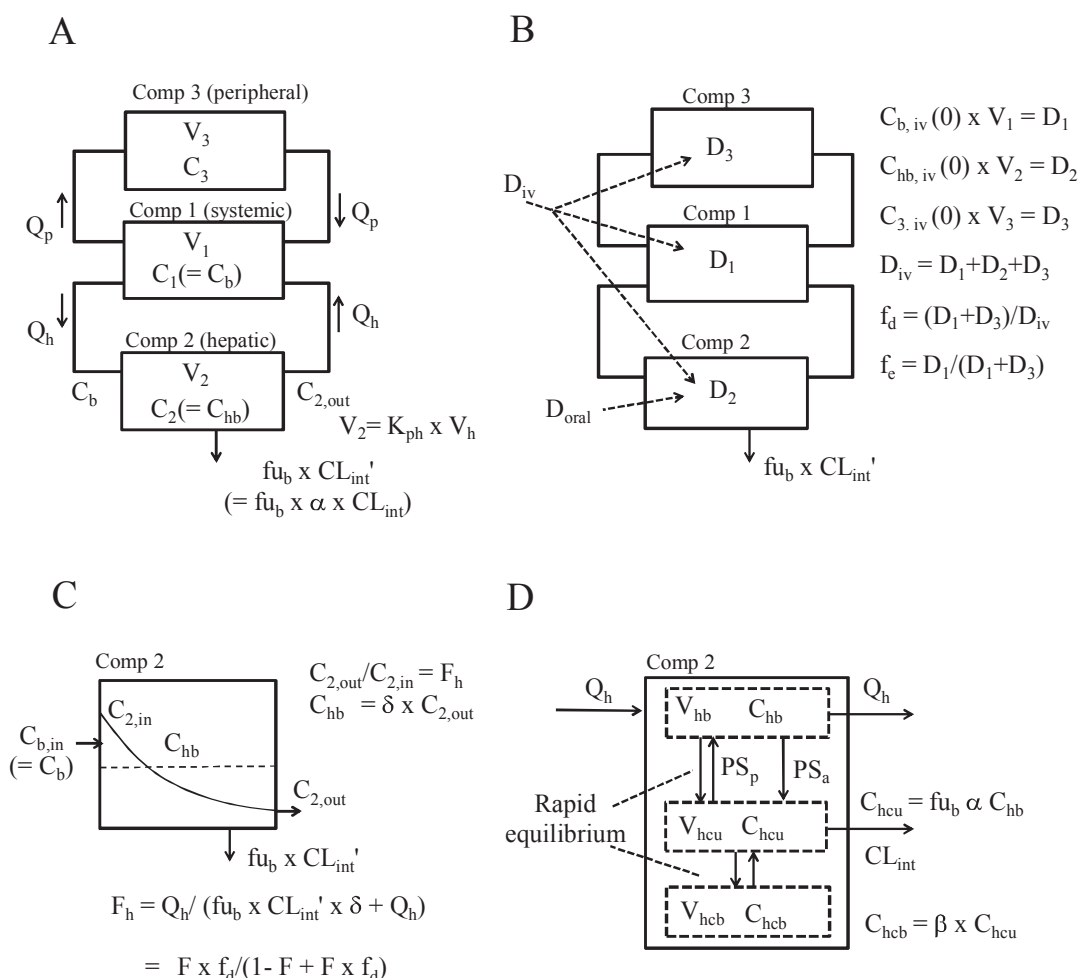


図1 肝消失型薬物の血中および肝内血中薬物濃度の予測のための3-Comp PBPK モデル。

(i) 仮定 1

シミュレーションに柔軟性も持たせ、またフルボキサミンの異常に大きい全身クリアランスを説明するために、静脈内投与においては、投与量 ($D_{iv}=D$) は 3 分割され (D_1 、 D_2 および D_3)、実質的には、それぞれが対応する 3 つのコンパートメントに直接投与されたのと同じと仮定する (図 1 B)。その仮定下では次のような物質収支式が成り立つ。

$$\begin{aligned} C_{b,iv}(0) \cdot V_1 + C_{hb,iv}(0) \cdot V_2 + C_{3,iv}(0) \cdot V_3 \\ = D_1 + D_2 + D_3 = D_{iv} \end{aligned}$$

(ii) 仮定 2

従来の well-stirred モデル (15) においては、 C_{hb} は肝出口における血中濃度 ($C_{2,out}$) あるいは肝静脈内濃度に等しいと仮定されるが、実際においては、肝内血中濃度には入口から出口にかけての濃度勾配が存在し (図 1 C)、その関係は F_h および δ を用いて、式 1 および 2 のように示される。

$$C_{2,out} = C_{2,in} \times F_h \quad (1)$$

$$C_{hb} = C_{2,out} \times \delta \quad (\delta > 1) \quad (2)$$

またこの濃度勾配については tube モデルにより最も正確に表すことができ、そのときの薬物が血流に乗って、肝内を通過する際に肝抽出を免れた割合、肝アベイラビリティ (F_h) を考えると、 F_h は下記の 2 つの式で表すことができる。なお式 3 は tube モデルを考え導かれた式で、式 4 は well-stirred モデルに適用される比例配分の原理、すなわち肝内で代謝により消失する薬物量と肝外に流出する薬物の比例配分の原理を考え導かれた式である。

$$F_h = \text{Exp}\left(-\frac{f_{ub} \cdot CL_{int'}}{Q_h}\right) \quad (3)$$

$$F_h = \frac{Q_h \cdot C_{2,out}}{f_{ub} \cdot CL_{int'} \cdot C_{hb} + Q_h \cdot C_{2,out}} = \frac{Q_h}{\delta \cdot f_{ub} \cdot CL_{int'} + Q_h} \quad (4)$$

そこでさらにこの 2 式から $f_{ub} \times CL_{int'}/Q_h$ を消去すると、式 5 となり δ の値は F_h によって規定される関係が導かれる。

$$\delta = \left(1 - \frac{1}{F_h}\right) \cdot \left(\frac{1}{\text{Ln} F_h}\right) \quad (5)$$

(iii) 仮定 3

F_h および CL_{tot} は、静脈内投与および経口投与におけるクリアランス式を導くことにより (Appendix 1)、経口投与におけるバイオアベイラビリティ (F)、静脈内投与の投与量に対する $D_1 + D_3$ の割合である f_d [$= (D_1 + D_3)/D_{iv}$] の関数として、式 6 および 7 のように表すことができる。

$$F_h = \frac{F \cdot f_d}{1 - F + F \cdot f_d} \quad (6)$$

$$CL_{tot} = \frac{D_{iv}}{AUC(C_b)_{iv}} = \frac{Q_h \cdot (1 - F)}{f_d} \quad (7)$$

(iv) 仮定 4

Comp 2 については、肝細胞内薬物貯槽内の遊離薬物および結合薬物濃度は、それぞれ C_{hcu} および C_{hcb} として区別し表すことができる (図 1 D)。一般的には肝内の血中に存在する薬物は遊離形のみが肝細胞内の遊離形薬物貯槽へと運ばれる。その際の輸送機構としては、単純拡散による輸送と能動輸送が考えられ、単純拡散における輸送クリアランスは PS_p あるいは P_{diff} で示され、また能動輸送における輸送クリアランスは PS_a あるいは CL_{active} で示される。なお PS は細胞膜の総表面積と膜透過係数の積で表される。分布は比較的短時間で平衡に達すると考えられるので、 C_{hcu}/C_{hb} 比および C_{hcb}/C_{hcu} 比は、常に一定とみなされ、それぞれ $f_{ub} \times \alpha$ および β に近似できる (9)。

静脈内および経口投与後の C_b および C_{hb} の予測式

(i) 静脈内投与

静脈内急速投与に関しては以下の速度式が成り立つ。

$$\begin{aligned} V_1 \cdot \frac{dC_b}{dt} &= -Q_h \cdot C_b + Q_h \cdot C_{2,out} + Q_p \cdot C_3 - Q_p \cdot C_b \\ &= -(Q_h + Q_p) \cdot C_b + \left(\frac{Q_h}{\delta}\right) \cdot C_{hb} + Q_p \cdot C_3 \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} V_2 \cdot \frac{dC_{hb}}{dt} &= Q_h \cdot C_b - Q_h \cdot C_{2,out} - f_{ub} \cdot CL_{int'} \cdot C_{hb} \\ &= Q_h \cdot C_b - \left(\frac{Q_h}{\delta} + f_{ub} \cdot CL_{int'}\right) \cdot C_{hb} \\ &= Q_h \cdot C_b - K_{he} \cdot V_2 \cdot C_{hb} \end{aligned} \quad (9)$$

$$V_3 \cdot \frac{dC_3}{dt} = -Q_p \cdot C_3 + Q_p \cdot C_b \quad (10)$$

ただし

$$C_b(0) \cdot V_1 = D_1$$

$$C_{hb}(0) \cdot V_2 = D_2$$

$$C_3(0) \cdot V_3 = D_3$$

および

$$K_{he} = \frac{1}{V_2} \cdot \left[\left(\frac{Q_h}{\delta} \right) + f_{ub} \cdot CL_{int'} \right] = \left(\frac{1}{F_h} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \quad (11)$$

式8、9および10を Laplace 変換し、さらに式を整理した後に逆変換することにより、 C_b および C_{hb} について解いてみると、以下に示す式となる (Appendix 2) :

$$C_b = A_1(1) \cdot \text{Exp}(-K_1 \cdot t) + A_2(1) \cdot \text{Exp}(-K_2 \cdot t) + A_3(1) \cdot \text{Exp}(-K_3 \cdot t) \quad (12)$$

および

$$C_{hb} = A_1(2) \cdot \text{Exp}(-K_1 \cdot t) + A_2(2) \cdot \text{Exp}(-K_2 \cdot t) + A_3(2) \cdot \text{Exp}(-K_3 \cdot t) + A_4(2) \cdot \text{Exp}(-K_{he} \cdot t) \quad (13)$$

なお

$$A_1(1) = \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot \frac{[(K_1 - H_1) \cdot (K_1 - H_2) - H_3]}{(K_1 - K_2) \cdot (K_1 - K_3)} \quad (14)$$

$$A_2(1) = \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot \frac{[(K_2 - H_1) \cdot (K_2 - H_2) - H_3]}{(K_2 - K_1) \cdot (K_2 - K_3)} \quad (15)$$

$$A_3(1) = \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot \frac{[(K_3 - H_1) \cdot (K_3 - H_2) - H_3]}{(K_3 - K_1) \cdot (K_3 - K_2)} \quad (16)$$

$$A_1(2) = \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \frac{A_1(1)}{(K_{he} - K_1)}$$

$$A_2(2) = \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \frac{A_2(1)}{(K_{he} - K_2)}$$

$$A_3(2) = \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \frac{A_3(1)}{(K_{he} - K_3)}$$

$$A_4(2) = \left(\frac{D_2}{V_2} \right) - (A_1(2) + A_2(2) + A_3(2))$$

ただし

$$H_1 = K_{he} + \left(\frac{D_2}{D_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) = \left(\frac{1}{F_h} + \frac{D_2}{D_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \quad (17)$$

$$H_2 = \left(1 + \frac{D_3}{D_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \quad (18)$$

$$H_3 = \left(\frac{D_2}{D_1} \right) \cdot \left(\frac{D_3}{D_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \quad (19)$$

なお

K_1 、 K_2 および K_3 は以下に示す X に関する 3 次方程式の解である。

$$X^3 + b \cdot X^2 + c \cdot X + d = 0 \quad (20)$$

ただし

$$b = K_{he} + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) + \left(\frac{Q_h + Q_p}{V_1} \right) \quad (21)$$

$$= \left(\frac{1}{F_h} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) + \left(\frac{Q_h + Q_p}{V_1} \right)$$

$$c = K_{he} \cdot \left[\left(\frac{Q_h + Q_p}{V_1} \right) + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right] + \left(\frac{Q_h}{V_1} \right) \cdot \left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \right] \\ = \left(\frac{1}{F_h} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_1} + \frac{Q_p}{V_3} \right) + \left(\frac{Q_h}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \quad (22)$$

$$+ \left(\frac{1}{F} - 1 \right) \cdot \left(\frac{1}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{f_d} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{V_1} \right)$$

$$d = \left(\frac{Q_h}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \cdot \left[K_{he} - \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \right] \quad (23)$$

$$= \left(\frac{1}{F} - 1 \right) \cdot \left(\frac{1}{f_d} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right)$$

また静脈内投与における C_b および C_{hb} の AUC は以下のように表すことができる。

$$AUC(C_b)_{iv} = \frac{f_d \times D_{iv}}{CL_{tot}} \quad (24)$$

$$AUC(C_{hb})_{iv} = F \times \delta \times AUC(C_b)_{iv} \quad (25)$$

(ii) 定速静注

$t < \tau$ (infusion 時間) においては

$$C_b = A_1(3) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_1 \cdot t)] + A_2(3) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_2 \cdot t)] + A_3(3) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_3 \cdot t)] \quad (26)$$

および

$$C_{hb} = A_1(4) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_1 \cdot t)] + A_2(4) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_2 \cdot t)] + A_3(4) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_3 \cdot t)] + A_4(4) \cdot [1 - \text{Exp}(-K_{he} \cdot t)] \quad (27)$$

ただし

$$A_1(3) = \frac{A_1(1)}{K_1 \cdot \tau}$$

$$A_2(3) = \frac{A_2(1)}{K_2 \cdot \tau}$$

$$A_3(3) = \frac{A_3(1)}{K_3 \cdot \tau}$$

$$A_1(4) = \frac{A_1(2)}{K_1 \cdot \tau}$$

$$A_2(4) = \frac{A_2(2)}{K_2 \cdot \tau}$$

$$A_3(4) = \frac{A_3(2)}{K_3 \cdot \tau}$$

$$A_4(4) = \frac{A_4(2)}{K_{he} \cdot \tau}$$

$t > \tau$ においては

$$C_b = A_1(5) \cdot \exp(-K_1 \cdot t) + A_2(5) \cdot \exp(-K_2 \cdot t) + A_3(5) \cdot \exp(-K_3 \cdot t) \quad (28)$$

$$C_{hb} = A_1(6) \cdot \exp(-K_1 \cdot t) + A_2(6) \cdot \exp(-K_2 \cdot t) + A_3(6) \cdot \exp(-K_3 \cdot t) + A_4(6) \cdot \exp(-K_{he} \cdot t) \quad (29)$$

ただし

$$A_1(5) = [\exp(K_1 \cdot \tau) - 1] \cdot A_1(3)$$

$$A_2(5) = [\exp(K_2 \cdot \tau) - 1] \cdot A_2(3)$$

$$A_3(5) = [\exp(K_3 \cdot \tau) - 1] \cdot A_3(3)$$

$$A_1(6) = [\exp(K_1 \cdot \tau) - 1] \cdot A_1(4)$$

$$A_2(6) = [\exp(K_2 \cdot \tau) - 1] \cdot A_2(4)$$

$$A_3(6) = [\exp(K_3 \cdot \tau) - 1] \cdot A_3(4)$$

$$A_4(6) = [\exp(K_{he} \cdot \tau) - 1] \cdot A_4(4)$$

(iii) 経口投与

門脈内急速投与後の C_b および C_{hb} は以下の式を用いて表すことができる。

$$C_b = A_1(7) \cdot \exp(-K_1 \cdot t) + A_2(7) \cdot \exp(-K_2 \cdot t) + A_3(7) \cdot \exp(-K_3 \cdot t) \quad (30)$$

$$C_{hb} = A_1(8) \cdot \exp(-K_1 \cdot t) + A_2(8) \cdot \exp(-K_2 \cdot t) + A_3(8) \cdot \exp(-K_3 \cdot t) \quad (31)$$

ただし

$$A_1(7) = \left(\frac{D}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \frac{\left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - K_1 \right]}{(K_1 - K_2) \cdot (K_1 - K_3)}$$

$$A_2(7) = \left(\frac{D}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \frac{\left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - K_2 \right]}{(K_2 - K_1) \cdot (K_2 - K_3)}$$

$$A_3(7) = \left(\frac{D}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \frac{\left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - K_3 \right]}{(K_3 - K_1) \cdot (K_3 - K_2)}$$

$$A_1(8) = \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \frac{A_1(7)}{(K_{he} - K_1)}$$

$$A_2(8) = \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \frac{A_2(7)}{(K_{he} - K_2)}$$

$$A_3(8) = \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \frac{A_3(7)}{(K_{he} - K_3)}$$

したがって経口投与時の一次吸収速度定数 (K_a) を仮定したときの、経口投与後の C_b および C_{hb} は以下の式で表すことができる。

$$C_b = A_1(9) \cdot \exp(-K_1 \cdot t) + A_2(9) \cdot \exp(-K_2 \cdot t) + A_3(9) \cdot \exp(-K_3 \cdot t) + A_4(9) \cdot \exp(-K_a \cdot t) \quad (32)$$

および

$$C_{hb} = A_1(10) \cdot \exp(-K_1 \cdot t) + A_2(10) \cdot \exp(-K_2 \cdot t) + A_3(10) \cdot \exp(-K_3 \cdot t) + A_4(10) \cdot \exp(-K_a \cdot t) \quad (33)$$

ただし

$$A_1(9) = \left(\frac{K_a}{K_a - K_1} \right) \cdot A_1(7)$$

$$A_2(9) = \left(\frac{K_a}{K_a - K_2} \right) \cdot A_2(7)$$

$$A_3(9) = \left(\frac{K_a}{K_a - K_3} \right) \cdot A_3(7)$$

$$A_4(9) = -(A_1(9) + A_2(9) + A_3(9))$$

$$A_1(10) = \left(\frac{K_a}{K_a - K_1} \right) \cdot A_1(8)$$

$$A_2(10) = \left(\frac{K_a}{K_a - K_2} \right) \cdot A_2(8)$$

$$A_3(10) = \left(\frac{K_a}{K_a - K_3} \right) \cdot A_3(8)$$

$$A_4(10) = -(A_1(10) + A_2(10) + A_3(10))$$

また経口投与における C_b および C_{hb} の AUC については以下のように示される。

$$AUC(C_b)_{oral} = F \times AUC(C_b)_{iv} \quad (34)$$

$$AUC(C_{hb})_{oral} = \delta \times AUC(C_b)_{oral} \quad (35)$$

C_b および C_{hb} を計算する際に用いる input および output パラメータ

定速静注および経口投与後の C_b および C_{hb} の計算には f_d 、 F_h 、 δ 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 V_1 、 V_2 、 V_3 および K_{he} の値を知る必要がある。これらの値については、output パラメータとして、静脈内投与および経口投与で得られる基本的 PK パラメータ [CL_{tot} 、 F 、 V_{dss} および $C_{b,iv}(0)$] (input パラメータ) を使って、さらに Q_h ($= 90L/hr$)、ただし Q_p および f_e [$= D_1/(D_1+D_3)$] については任意に設定し、以下に示す手順により求めることができる。

まず f_d は式 6 より、次に F_h は式 7 に f_d を代入することにより求めることができる。さらに δ は式 5 に F_h を代入することにより求めることができる。 $fu_b \times CL_{int}'$ については式 4 に示す関係より求めることができる。また V_1 は $V_1 = D_1/C_{b,iv}(0) = f_d \times f_e \times D_{iv}/C_{b,iv}(0)$ の関係より求める

ことができ、 V_2 and V_3 については以下の式を使って求めることができる（なお式 36 については Appendix 3 を参照）。

$$V_2 = \frac{(u + v) \cdot V_{dss} - v \cdot V_1}{1 + v \cdot F \cdot \delta} \quad (36)$$

ただし

$$u = \frac{(1 - f_d)}{\delta \cdot f_d \cdot F}$$

$$v = \frac{[1 - F \cdot (1 - f_d)] \cdot (1 - f_e)}{\delta \cdot f_d \cdot F} \cdot \left(\frac{Q_h}{Q} \right)$$

$$V_3 = V_{dss} - (V_1 + V_2 \cdot F_h \cdot \delta) \quad (37)$$

$f_e = 1$ の場合には、 V_2 は以下に示す式で示される。

$$V_2 = \frac{(1 - f_d) \cdot V_{dss}}{\delta \cdot f_d \cdot F} \quad (38)$$

また K_{he} は式 11 に V_2 および F_h の値を代入することにより求めることができる。

3 次方程式の数値計算法

式 17 (式 A8) (3 次方程式) の解については Microsoft

表 A 1 Excel (Microsoft Office 2007) の IMAGINARY 関数を用いた 3 次方程式の解の計算例

Cubic equation	aX ³ +bX ² +cX+d=0 solution	
Input	a (A19)=	1
	b (A20)=	0.966
	c (A21)=	0.162
	d (A22)=	0.007
Calculation	IMDIV(A20,A19)=	0.96612922594154
	IMDIV(A21,A19)=	0.161736391100306
	IMDIV(A22,A19)=	0.00673718056157436
	IMDIV(IMSUB(IMPRODUCT(3,A24),IMPOWER(A23,2)),9)=	-0.0497996119908312
	IMDIV(IMSUM(IMSUB(IMPRODUCT(2,IMPOWER(A23,3)),IMPRODUCT(IMPRODUCT(9,A23),A24)),IMPRODUCT(27,A25)),27)=	0.0214503926914666
	IMSQRT(IMSUM(IMPOWER(A27,2),IMPRODUCT(4,IMPOWER(A26,3))))=	1.58689540271971E-17+0.00582177585730815i
	IMPRODUCT(0.5,IMSUB(A28,A27))=	-0.0107251963457333+0.00291088792865408i
	POWER(IMREAL(A29)^2+IMAGINARY(A29)^2,1/6)=	0.223
	ATAN2(IMREAL(A29),IMAGINARY(A29))/3=	0.959
	COMPLEX(A30^COS(A31),A30^SIN(A31))=	0.128194632608266+0.18266293592643i
	IMPRODUCT(-1,IMDIV(A26,A32))=	0.128194632608266-0.182662935926429i
	COMPLEX(-0.5,0.5^SQRT(3))=	-0.5+0.866025403784439i
	COMPLEX(-0.5,0.5^SQRT(3))=	-0.5-0.866025403784439i
	IMSUB(IMSUM(IMPRODUCT(A32,A35),IMPRODUCT(A33,A34)),IMDIV(A23,3))=	-0.133856222237839
	IMSUB(IMSUM(IMPRODUCT(A32,A34),IMPRODUCT(A33,A35)),IMDIV(A23,3))=	-0.766619193606388-4.9960036108132E-16i
	IMSUB(IMSUM(A32,A33),IMDIV(A23,3))=	-0.065653810097315+9.99200722162641E-16i
Output	x1=	-0.134
	x2=	-0.767
	x3=	-0.066

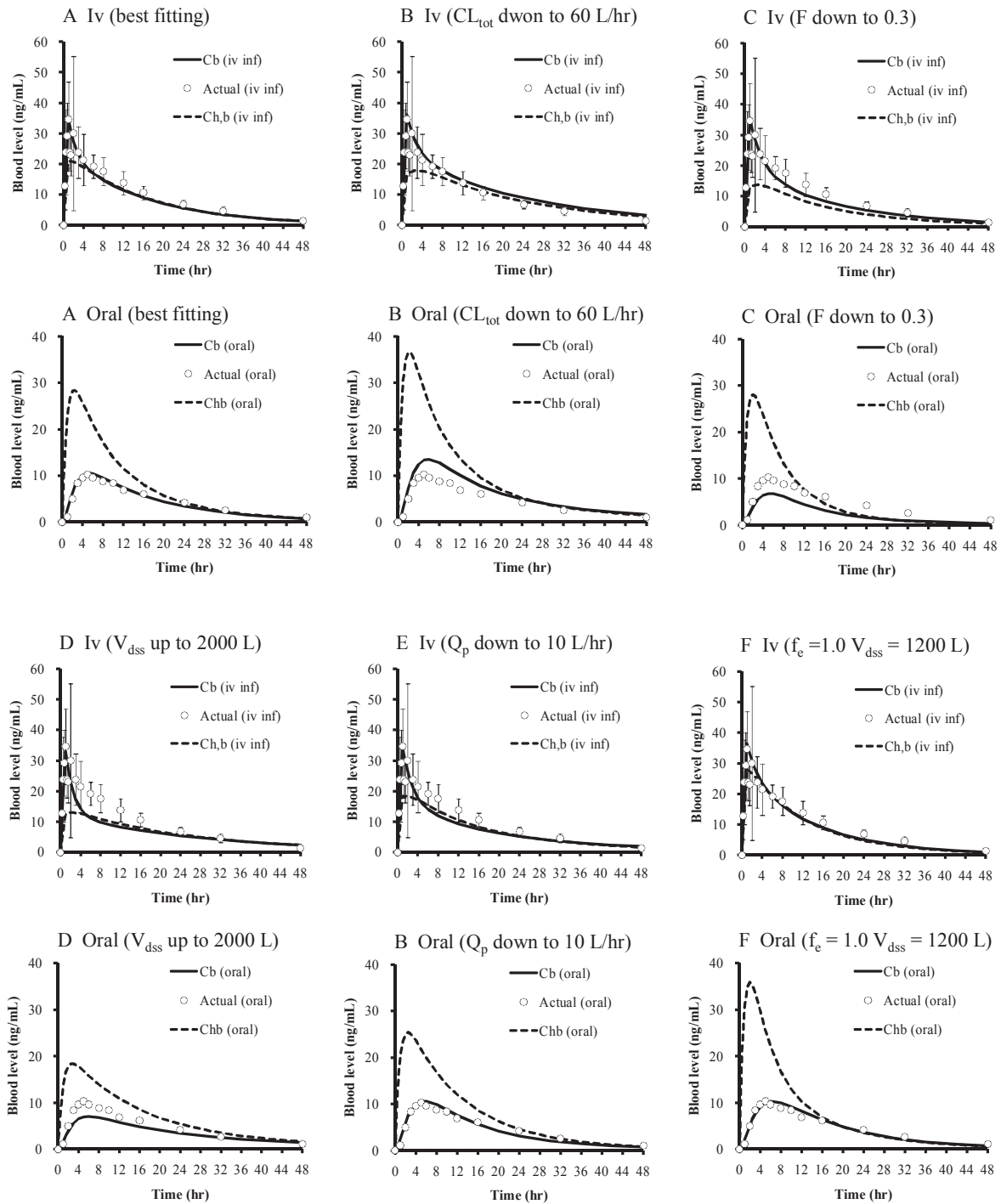


図2 定速静注および経口投与後のフルボキサミンの血中濃度 (C_b) および肝内血中濃度 (C_{hb}) の時間推移の 3-Comp PBPK モデルによるシミュレーション (SM) : 最適 SM [$CL_{tot} = 90L/hr$; $F = 0.53$; $V_{dss} = 950L$; $Q_h = 90L/hr$; $Q_p = 30L/hr$; $C_{b,iv}(0) = 40ng/mL$; $f_e = 0.4$; $K_a = 1/hr$] (パネル A) ; CL_{tot} 低下時の SM (パネル B) ; F 低下時の SM (パネル C) ; V_{dss} 増加時の SM (パネル D) ; Q_p 低下時の SM (パネル E) ; f_e および V_{dss} 変化時の SM (パネル F)。

Excel (Microsoft Office 2007) における IMAGINARY 関数を使って、数値解として算出することができる。図2に示されるシミュレーション時の計算例は参考例として示される (表S1)。

経口投後の C_b および C_{hb} の簡便予測式

経口投与後の C_b については、静脈内投与後の血中濃度曲線が指数関数の和 (式12) として示されるために通常のコンパートメントモデルを適用し、吸収速度を K_a としたときの convolution の関係から式39として導くことができる。

$$C_b = F \cdot A_1(1) \cdot \left(\frac{K_a}{K_a - K_1} \right) \cdot [\text{Exp}(-K_1 \cdot t) - \text{Exp}(-K_a \cdot t)] \\ + F \cdot A_2(1) \cdot \left(\frac{K_a}{K_a - K_2} \right) \cdot [\text{Exp}(-K_2 \cdot t) - \text{Exp}(-K_a \cdot t)] \\ + F \cdot A_3(1) \cdot \left(\frac{K_a}{K_a - K_3} \right) \cdot [\text{Exp}(-K_3 \cdot t) - \text{Exp}(-K_a \cdot t)] \quad (39)$$

こうして求められる C_b の AUC については、数学的には式34で示されるものと同じとなる。さらに経口投与後の C_{hb} についても、肝を一つのコンパートメント (容積 V_2) とした際のコンパートメント内に薬物が取り込まれる速度を K_a (一次速度) を仮定し、また肝から消失していく際の速度を K_{he} (一次速度) を仮定して導くことができ (式39)、 C_{hb} は V_2 および K_{he} の値が分かれば少ないパラメータ情報から容易に計算できる。

$$C_{hb} = (F_h \cdot \delta) \times C_b \left(\text{from Eq 39} \right) + \left(\frac{D_{\text{oral}}}{V_2} \right) \cdot \left(\frac{K_a}{K_a - K_{he}} \right) \\ \cdot [\text{Exp}(-K_{he} \cdot t) - \text{Exp}(-K_a \cdot t)] \quad (40)$$

またこうして求められる C_{hb} の AUC については、数学的には式35で示されるものと同じとなることが確認される。

K_{ph} および CL_{int}' 値の算出

血中濃度のシミュレーションの結果から、 K_{ph} および CL_{int}' を求めることができる。すなわち K_{ph} については式41を使って求めることができる。

$$K_{ph} = \frac{V_2}{V_h (0.02L/kg)} \quad (41)$$

また CL_{int}' については式3および式7を変形し得られる式42を使って求めることができる。

$$CL_{int}' = - \left(\frac{Q_h}{f_{ub}} \right) \cdot \text{Ln}(F_h) \\ = \left(\frac{Q_h}{f_{ub}} \right) \cdot \text{Ln} \left(\frac{1 - F + F \cdot f_d}{F \cdot f_d} \right) = \frac{CL_{tot}}{\delta \cdot f_{ub} \cdot F} \quad (42)$$

α 値の算出

仮定4に基づくと、 V_2 は以下のように示される。

$$V_2 = V_h \cdot K_{ph} \\ = V_{hb} + f_{ub} \cdot \alpha \cdot V_{hcu} + f_{ub} \cdot \alpha \cdot \beta \cdot V_{hcb} \quad (43)$$

なお V_{hb} 、 V_{hcu} および V_{hcb} はそれぞれ肝内血中薬物貯槽、肝細胞内遊離形薬物貯槽および肝細胞内結合形薬物貯槽に対して割りつけられた分布容積を示す。 K_{ph} が十分に大きい薬物においては V_2 は近似的には $f_{ub} \times \alpha \times \beta \times V_{hcb}$ に等しく、 α および $K_{p, \min}$ は以下の式で近似できる。

$$\alpha = \left(\frac{V_h}{V_{hcb}} \right) \cdot \left(\frac{K_{ph}}{f_{ub} \cdot \beta} \right) = \left(\frac{K_{ph}}{K_{p, \min}} \right) \quad (44)$$

$$K_{p, \min} = \left(\frac{V_{hcb}}{V_h} \right) \cdot \beta \cdot f_{ub} \quad (45)$$

ただし $K_{p, \min}$ は肝臓への能動的取り込みがあるとして、それが飽和した際の K_{ph} ($\alpha = 1$) に相当する。

また同時に α については $CL_{int}'/\text{in vitro } CL_{int}$ 比から、以下の式を用いて見積もることができる。

$$\alpha = \frac{CL_{int}'}{CL_{int}} = \frac{CL_{int}'}{\text{in - vitro } CL_{int}} \quad (46)$$

シミュレーションに用いた薬物の血中濃度のデータの入手先

血中濃度のシミュレーション用に、フルボキサミンの他に、3種類の塩基性薬物、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンを選んだ (いずれもフルボキサミン同様に pK_a が9以上を示す)。それらの血中濃度の時間推移は文献に示される図より読み取り数値化を行った。すなわちフルボキサミンについてはマレイン酸塩として定速静注 (50mg/subject; $\tau = 0.5\text{hr}$) (free 体としては36.5mg) および経口投与 (50mg/subject) 後の血中濃度推移をインタビューフォームに掲載されている血中濃度のグラフから読み取った (12)。プロプラノロールについては塩酸塩として定速静注 (8mg/subject; $\tau = 0.133\text{hr}$) (free 体としては7.02mg) および経口投与 (80mg/subject) 後の血中濃度

推移を文献に掲載されている血中濃度のグラフから読み取った (16)。イミプラミンについては塩酸塩として定速静注 (12.5mg/subject; $\tau = 0.5\text{hr}$) および経口投与 (50mg/subject) (free 体としては44.3mg) 後の血中濃度推移を文献に掲載されている血中濃度のグラフから読み取った (17)。タクリンについては塩酸塩として定速静注 (25mg/subject; $\tau = 0.5\text{hr}$) および経口投与 (50mg/subject) (free 体としては42.3mg) 後の血中濃度推移を文献に掲載されている血中濃度のグラフから読み取った (18)。さらにプロプラノロール以外の薬物については読み取られた血中濃度の値を投与量50mgに換算し、またプロプラノロールについては投与量8mgに換算し、シミュ

レーションに用いた。シミュレーションに際しては、それぞれの薬物の PK データ (CL_{tot} , F および V_{dss}) (表 2) についても、これらの文献値を参考にした。

結 果

3-Comp PBPK モデルを用いた C_b のシミュレーション

フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの血中濃度 (C_b) 推移について、定速静注および経口投与での同時シミュレーションを行った。シミュレーションには表 1 に示される input パラメータを用いた。また Q_h については90L/hr とした。 $C_{b,iv}(0)$, CL_{tot} , F お

表 1 フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの定速静注および経口投与後の血中濃度推移のシミュレーションで使った input および output パラメータ。

パラメータ	Input/Output	フルボキサミン	プロプラノロール	イミプラミン	タクリン
Dose (as free) (mg)	Input	36.5	7.02	44.3	42.3
CL_{tot} (L/hr)	Input	90 (90)	67 (67.2)	65 (64)	150 (235)
F	Input	0.53 (0.53)	0.27 (0.27)	0.30 (0.4)	0.28 (0.28)
V_{dss} (L)	Input	950 (1750)	300 (301)	900 (1386)	280 (460)
K_a (1/hr)	Input	1	2	0.6	3
C_0 (ng/mL)	Input	40	25	150	200
Q_h (L/hr)	Input	90	90	90	90
Q_p (L/hr)	Input	30	20	60	60
f_e	Input	0.5	0.7	0.7	0.7
R_b	Input	1	1	1	1
fu_b	Input	0.19	0.13	0.16	0.25
f_d	Output	0.47	0.981	0.969	0.432
F_h	Output	0.346	0.266	0.293	0.144
δ	Output	1.78	2.08	1.96	3.07
K_1 (1/hr)	Output	0.144	0.463	0.295	0.794
K_2 (1/hr)	Output	0.642	1.581	0.883	2.936
K_3 (1/hr)	Output	0.060	0.130	0.041	0.397
K_{he} (1/hr)	Output	0.157	1.405	0.382	0.729
$V_1 + V_3$ (L)	Output	447	294	872	121
V_2 (L)	Output	929	116	409	279
$K_{\text{ph}} (= V_2/V_h)$ (L)	Output	664	82.5	292	200
$CL_{\text{int}}' (= CL_{\text{tot}}/F/\delta/fu_b)$ (mL/min/kg)	Output	120	218	164	166

括弧内の数値は文献値。

表 2 フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの $K_{\text{ph}}/\text{in-vitro } K_{\text{ph, min}}$ 比および $CL_{\text{int}}'/\text{in-vitro } CL_{\text{int}}$ 比から見積もられる α 値。

パラメータ	フルボキサミン	プロプラノロール	イミプラミン	タクリン
In-vitro $K_{\text{ph, min}}^a$	169	69	150	ND
In-vitro CL_{int}' (mL/min/kg) ^b	51	122	140	44
$\alpha = K_{\text{ph}}/\text{in-vitro } K_{\text{ph, min}}$	3.93	1.20	1.95	ND
$\alpha = CL_{\text{int}}'/\text{in-vitro } CL_{\text{int}}$	2.35	1.79	1.17	3.77

^a Rat saturated hepatic cell-to-incubation medium ratio ($= K_{\text{p, min}}$) から求めた値 (Ref. 25)。

^b substrate depletion assay から求めた値 (Ref. 26)。

よび V_{dss} については主に文献値を用い、そうでない場合においても、できる限り文献値に近い値を用いた。また K_a 、 Q_p および f_e については、最適なシミュレーションを与える任意の値として設定した。まずフルボキサミンについては、 C_b (実線) は実際に報告されている値とほぼ一致する良好なシミュレーションが得られた (図2A)。またその他の薬物においても良好なシミュレーション結果が得られた (図3)。

フルボキサミンのシミュレーションにおいて、主要なパラメータを変化させた場合にどのような血中濃度曲線が得られるかについてもシミュレーションを行った。その結果、図2B～2F に示めされるように、主要なPKパラメータである CL_{tot} 、 F あるいは V_{dss} に対して実測されている値と異なる値を入力すると、 C_b の時間推移は実際から大幅にずれることが示された。しかし Q_p や f_e については、いずれも V_{dss} に関連しているものの、その値を少々変動させても C_b の時間推移には大きく影響しないことも示された。

シミュレーションから計算される C_{hb}

定速静注および経口投与後のフルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの肝内血中濃度

(C_{hb}) 推移について、 C_b において最適シミュレーションが得られた条件を用いてシミュレーションを行ってみると、図2および3 (破線) に示される結果となった。

定速静注においては $AUC(C_{hb})_{iv}/AUC(C_b)_{iv} (= F \times \delta)$ について計算してみると、フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンにおいて、それぞれ0.94、0.56、0.58および0.85となり、それと呼応し各時間における C_{hb} は C_b と同等あるいはそれよりもやや低い値を取ることが示された。一方経口投与においては $AUC(C_{hb})_{oral}/AUC(C_b)_{oral} (= \delta)$ について計算してみると、フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンにおいて、それぞれ1.7、2.0、1.9 および3.0 となり、それと呼応し各時間における C_{hb} は C_b に比べ有意に高い値を取ることが示された。フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの最高 C_{hb} は、最高 C_b に比べ、それぞれ2.7、5.2、3.6および5.1倍となることが示された。またいずれの薬物の C_{hb} の時間推移についても V_2 の値が比較的大きいために、 C_{portal} の時間推移 (データは示していない) と異なり、最高値が大幅に低下し、持続性が増すことが示された。

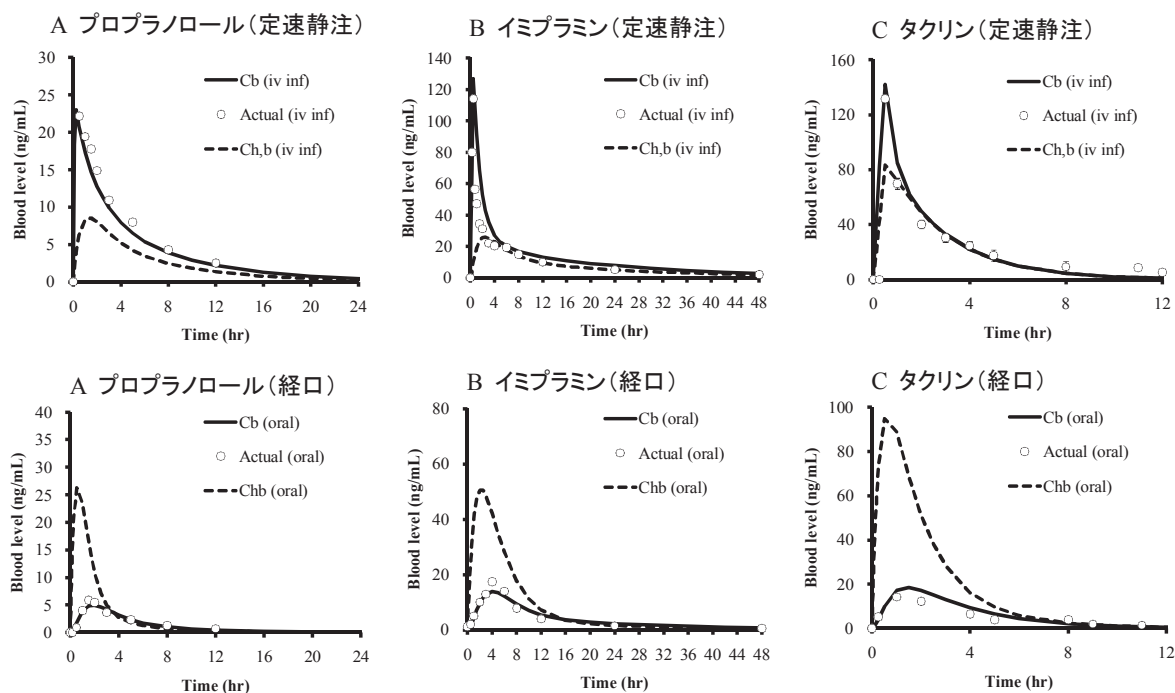


図3 定速静注および経口投与後のプロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの血中濃度 (C_b) および肝内血中濃度 (C_{hb}) 推移の3-Comp PBPKモデルによるシミュレーション：プロプラノロール (8mg) (パネルA)；イミプラミン (50mg) (パネルB)；タクリン (50mg) (パネルC)。

反復経口投与後 C_{hb} および C_b のシミュレーション

フルボキサミンの反復経口投与 (50mg QD) 後の定常状態時の C_{hb} と C_{portal} [= $C_b + (K_a \times D_{oral}/Q_h) \times \text{Exp}(-K_a t)$] と比較してみると、前者の最高値は約90nM (t_{max} , 2.5hr) となったが、 C_{portal} の最高値 (= $K_a \times D_{oral}/Q_h$) の約1/14に過ぎないことが確認された。さらにフルボキサミンにおいて、その経口反復投与の投与間隔を50mg BID および100mg QD とした場合の C_b および C_{hb} の時間推移において、それぞれの振幅 fluctuation indexes [FI = peak level-trough level/mean level] を比較してみると、図5に示すような結果となり、 C_b の最大値に対する C_{hb} の最大値比は50mg BID において約2.3、100mg QD においては約2.8となり、QD から BID に投与間隔を狭めると、 C_{hb} の振幅は約半分に、また C_b の振幅は約1/4に減少することが示された。なおいずれの投与間隔においても定常状態に達した後の C_b および C_{hb} 平均値は不変で、それぞれ約56nM および約100nM となった (なお平均 C_b に対する平均 C_{hb} は δ に等しい)。

シミュレーションから得られる output パラメータ

すでに述べたように、シミュレーションに必須となる input パラメータが決まると、その他のパラメータ (本報告では output パラメータと定義) は自動的に決まる。これらの値については、表1に示す結果となった。

フルボキサミンとタクリンの f_d 値は有意に小さい値をとり、 $CL_{tot} > Q_h \times (1-F)$ (式6) となる特性と相関した。これらの薬物においては、静脈内に投与された薬物 (D_{iv}) の約6割部分 ($1-f_d$) があたかも直接に肝臓に投与されたかのように、経口投与で見られる肝初回通過効果を受けると考え、異常に大きな CL_{tot} の説明が可能となることが示された。これらの f_d 値は F_h 、 V_2 、 K_{ph} さらには

CL_{int}' や K_{he} 値に大いに影響することも [$K_{ph} = V_2/V_h$; $CL_{int}' = (Q_h \times \text{Ln} F_h)/fu_b$; $K_{he} (= Q_h/\delta/F_h/V_2)$]、実際の数値として確認することができた。例えばフルボキサミンやタクリンの F_h 値は一般式 F と等しいとして見積もられる値の約半分程度であることが示された。またこれらの薬物の V_1+V_3 に対する V_2 の比はプロプラノロールやイミプラミンの約4倍となり、これらの薬物においては肝への振り分け効果がいかに高いかについても数値で示され、特にフルボキサミンの V_2 (約930L) は他の薬物に比較し有意に大きいことが示された。肝への分布の程度を K_{ph} で比較してみると、フルボキサミンの K_{ph} は660となり、比較的肝によく分布すると考えられるイミプラミンの K_{ph} の2.3倍となることが示された。なおイミプラミンの K_{ph} 値はラットでの in vivo 実験から得られている値 (216) (19) とほぼ一致することも確認された。

いずれの薬物 CL_{int}' 値についても120mL/min/kg (フルボキサミン) から218mL/min/kg (プロプラノロール) の範囲にあり、よく似た値を示すことが確認された。なおフルボキサミンの K_{he} については C_{hb} の平均滞留時間 (MRT) を決める要素になるが、他の薬物に比べ小さく、 C_{hb} が持続する結果と一致した。

C_{hb}/C_b , $C_{2,out}/C_b$ および $C_{2,out}/C_{2,in}$ の時間推移

各薬物の定速静注後のシミュレーションから得られる C_{hb}/C_b 比、 $C_{2,out}/C_b$ 比および $C_{2,out}/C_{2,in}$ 比の時間推移について、 $C_{2,out}/C_{2,in}$ 比 (= F_h) を比較対照にして、図示してみると、図5に示す結果となった。いずれの薬物においても時間とともに増加した後、あるいは増加後幾分低下し一定の値を取ることが示された。定常状態に達するまでの時間は薬物により異なり、フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンでそれぞれ8hr、2hr、

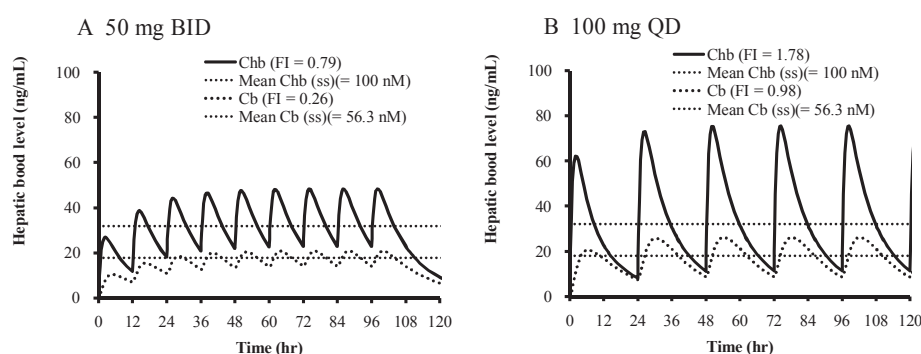


図4 フルボキサミンの経口反復投与後の肝内血中濃度 (C_{hb}) および血中濃度 (C_b) 推移のシミュレーション: 50mg BID (パネル A); 100mg QD (パネル B)。

20hr および 2hr となり、フルボキサミンとイミプラミンについては定常状態に達するには少なくとも 8 時間以上がかかることが示された。またいずれの薬物においても定常状態に達した後の C_{hb}/C_b 比は $AUC(C_{hb})_{iv}/AUC(C_b)_{iv}$ 比 ($= F \times \delta$) に近い値を示し、一方 $C_{2,out}/C_b$ 比は $AUC(C_{2,out})_{iv}/AUC(C_b)_{iv}$ 比 ($= F$) に近い値をとることが確認された。またいずれの薬物においても定常状態に達した後の $C_{2,in}/C_b$ 比は f_d に依存し、 f_d 値は 1 より小さい値をとるほど、1 からずれ大きくなることが示された。

通常のコンパートメントモデルを基本とした簡便法による C_b および C_{hb} の予測結果

経口投与後のフルボキサミンの C_b の時間推移について二種類の K_a 値 (1/hr および 0.3/hr) を仮定し、簡便法 (式39) により計算し、3-Comp PBPK 法と比較してみると図 6 A に示す結果となった。3-Comp PBPK 法における K_a 値を用いる簡便法においては C_b の最高値がやや早めに出現するものの、 K_a 値を 0.3/hr (約 1/3 に減少) とすると良好な一致が見られた。

経口投与後のフルボキサミンの C_{hb} の時間推移について

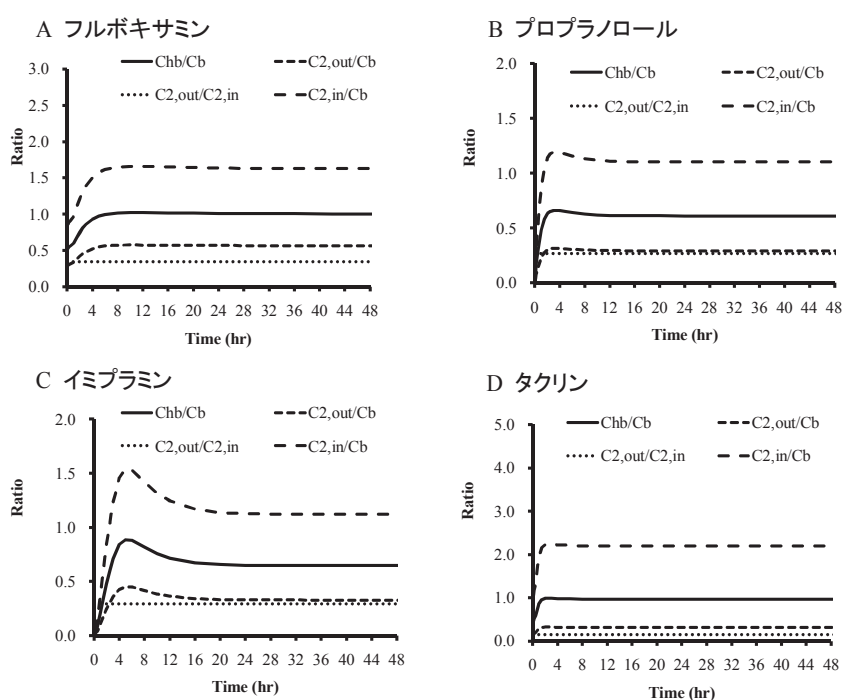


図5 シミュレーションで得られるフルボキサミン (パネルA)、プロプラノロール (パネルB)、イミプラミン (パネルC) およびタクリン (パネルD) の定速静注後の C_{hb}/C_b 比、 $C_{2,out}/C_b$ 比および $C_{2,out}/C_{2,in}$ 比の時間推移。

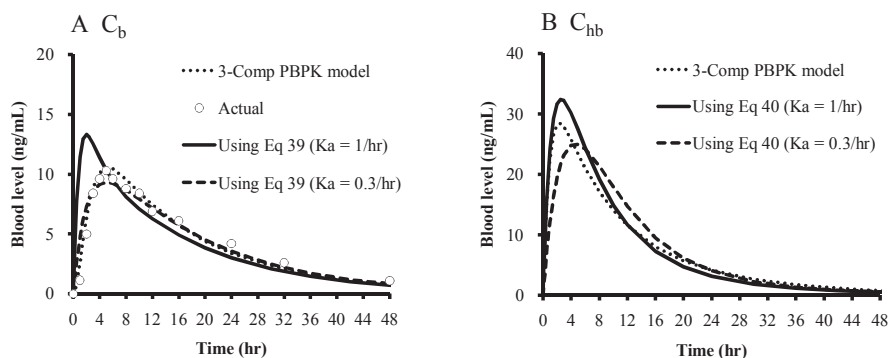


図6 簡便法によるフルボキサミン (50mg QD) の経口投与後の血中濃度 (C_b : パネルA) および肝内血中濃度 (C_{hb} : パネルB) 推移のシミュレーション。

も簡便法(式40)により計算し、3-Comp PBPK法と比較してみると図6Bに示す結果となった。 C_{hb} については C_b とは異なり、 K_a 値を1/hrとする条件で3-Comp PBPK法とよく一致した。しかし K_a 値を0.3/hrとする条件では C_{hb} の最高値の出現が幾分遅れる結果となった。

フルボキサミン以外の薬物においても同じような結果が得られることが確認された(データは示していない)。

$K_{ph}/in vitro K_{ph, min}$ および $CL_{int}'/in vitro CL_{int}$ から計算される α 値

フルボキサミン、プロプラノロールおよびイミプラミンの $in vitro K_{ph, min}$ 値については $in vitro$ ラット肝細胞取り込み実験において、取り込みの飽和が起こる条件での培養液に対する肝細胞への分配係数から求めた値が報告されている(20)。また $in vitro CL_{int}$ 値についてはいずれの薬物についてもヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験(substrate depletion assays)による結果が報告されている。したがってほとんどの薬物について $K_{ph}/in vitro K_{ph, min}$ 比および $CL_{int}'/in vitro CL_{int}$ 比から α を求めることができる(表2)。 $K_{ph}/in vitro K_{ph, min}$ 比から求めたフルボキサミンの α 値は約4で、一方 $CL_{int}'/in vitro CL_{int}$ 比から α 値は約2.3となることが示された。

考 察

PKPBに基づく予測方法

本報告の方法においては CL_{tot} を f_d 、 F 、 Q_h および V_{dss} の関数として、また V_{dss} を $V_1 [= f_e \times f_d \times D_{iv}/C_1(0)]$ 、 $V_2 (= K_{ph} \times V_h)$ 、 V_3 、 f_d 、 F 、 Q_h 、および Q_p の関数として、数学的に導き出すことができ(他のPBPK法では不可能)、シミュレーションに際しては、実際の値を CL_{tot} および V_{dss} に代入し、かつ上記の関係が成り立つような条件を設定した。この条件はシミュレーションにおいてよい結果をもたらすポイントとなっていることが確認された。

今回示した以外に追加で行ったシミュレーションで、プロプラノロールにおいて f_d を1とする条件でも、 C_b に関し、良好な fitting が得られた(データは示していない)。しかし、この条件においては、 K_{ph} は表2に示した値の約1/10 ($K_{ph} = 7.4$; $V_2/V_{dss} = 1/30$) となり、静注後の $C_{2, in}/C_b$ 比は常に1となり、本モデルは通常の2-コンパートメントと全く変わらないものになってしまうことが示された。すなわち $K_{ph} < 10$ であれば、経口投与後の C_{hb} はほとんどの場合 $D_{oral} \times K_a \times \delta \times F_h/Q_h \times \text{Exp}(-K_a t)$ に等しくなり、

肝コンパートメントを仮定するいかなるモデルも無意味となることが示された。過去に報告されているDDIの予測の殆どは、これらのケースに相当し、DDI惹起薬物の K_{ph} が過小評価され(10以下の値)、その結果、経口投与後の C_{hb} がほぼ C_{portal} に等しくなってしまうことが推察された(10)。

δ について

δ は濃度勾配を持った肝内血中薬物濃度を平均濃度(C_{hb})として表すために本報告において導入されたものであるが、結果的には $AUC(C_{hb})_{iv}/AUC(C_b)_{iv}$ 比 ($= F \times \delta$) (式25) や $AUC(C_{hb})_{oral}/AUC(C_b)_{oral}$ 比 ($= \delta \times F$) (式35) の計算を可能にすることができた。さらにこの概念は肝消失の速い薬物の肝抽出機構をより正確に表し、DDIの予測に際し必要となる正確な I_u の見積もり ($AUCR = 1 + I_u/K_{iu}$) の基本となることも確認された。

f_d について

f_d は C_b のシミュレーションに柔軟性を与える目的で、また最も重要なことであるフルボキサミンやタクリンで見られる $CL_{tot} > Q_h \times E_h$ を説明する目的で導入したものである。この概念については、(i) Comp 1 は心、肺、腎、さらには動脈血および静脈血を合わせた薬物貯槽と考え、一方 Comp 2 および Comp 3 は、それぞれ肝における薬物貯槽およびその他の臓器あるいは抹消組織における薬物貯槽と考え、(ii) 静脈内に投与された薬物は並列に繋がった血流に乗って3分割されて(量的には D_1 、 D_2 および D_3)、3つのコンパートメントへと広がり分布していくと考え、さらに(iii) 肝に移行した薬物(量的には D_2) は経口投与における肝初回通過効果と同じ初回通過効果を受けると考えることで、より実際的なものとして理解できる。

最大 C_{hb} 値と最大 C_b 値の比較あるいは最大 C_{portal} 値と最大 C_{hb} 値との比較

投与間隔が50mg BID および100mg QD となる条件で、フルボキサミンを反復投与した際の最大 C_{hb} /最大 C_b 比は、それぞれ2.3および2.8となり、一方、いずれもの反復条件においても平均 C_{hb} /平均 C_b 比は1.8となったが、これらの情報はフルボキサミンにより引き起こされる相互作用の正確な予測に繋がるものと思われる。一方 false-negative を前提とした I_u を門脈血中遊離形薬物濃度の最大値と仮定するDDIの予測において(4)、最大 C_{portal} /最大 C_{hb} 比は約40となり、予想以上に大きな誤差を生み、この方法を

用いた DDI の予測は、いかなる場合においても推奨できるものではないことも確認することができた。

C_{hb} に関するより簡便な予測法

経口投与後の C_b および C_{hb} を計算するための簡便法（通常のコンパートメントモデルを基本にした方法）（式39と式40）が代替法として提案された。これらの方法においては K_a および K_{ph} の適切な値（あるいは実際の値）を設定する必要がある。しかしそれらの値が少々ずれていても、AUC(C_b)_{oral} や AUC(C_{hb})_{oral} の値については全く影響せず、今回の3-Comp PBPK 法で得られる値と同じとなるので、深刻な相違をもたらすものではない。したがって、これらの簡易法およびそのコンセプトは DDI の予測、すなわち相互作用を惹起する側の薬物の C_b および C_{hb}、さらには阻害を受ける側のダイナミックに変化する薬物の血中濃度を予測する際にも有用と思われる。

C_{hb} と DDI 予測との関連

フルボキサミン（62.5mg, QD）は併用投与したメフェニトインの AUC を6.7倍上昇させることが報告させている（4）。この DDI に関しては血漿遊離形フルボキサミン濃度の平均値を I_u 値と仮定して in vivo K_i 値（mean C_{b,u} = 77 × 0.14 = 10.7nM; K_{i,iv,u} = 1.9nM）が見積もられている。またヒト肝ミクロソームを用いた CYP2C19 に対する in vitro unbound K_i 値も見積もられている（K_{i,ub} = 76nM）。したがって、これらの情報からは K_{i,u} 値には in-vitro/in-vivo 間で約40倍の gap が存在することになる。

そこで今回の結果に基づき、その gap がいかに縮められるかについて考えてみると、まず反復投与（62.5mg QD）において、定常状態に達した後のフルボキサミンの平均 C_{b,u} は4.9nM [= 6.3(nM) × 0.625 × 0.14] と計算され、上記の約1/2の値であるが（試験条件の相違によると思われる）、前述の最大 C_{hb}/最大 C_b 比としては、いずれのデータを基にしても、2.8となるので、そのことを考慮に入れると40倍の gap は少なくとも半減するものと考えられる。

K_{ph} 値について

フルボキサミンやイミプラミンの K_{ph} は他の薬物に比べ大きい値を示し、特にフルボキサミンの K_{ph} は最も大きい値を示した（表2）。一方プロプラノロールの K_{ph} は他の薬物に比べて比較的小さい値を示したが、プロプラノロールの f_d は限りなく 1 に近い値を示し、K_{ph} はすでに述べた

ように f_e 値に依存し変化するために、不確かなものといえる。ところで加藤らの報告ではフルボキサミンとイミプラミンの K_{ph} は今回見積もられる値の1/50あるいはそれ以下の小さな値（過小評価）が示されているが（10）、フルボキサミンやイミプラミンはイオン化分子が組織に分布する特性（19）を無視して見積もられたためによると思われる。

α 値について

フルボキサミンの α 値は K_{ph}/in vitro rat K_{p,min} 比から見積もることができた。楽観的見積もりではあるが α を約4とした場合、上述の K_{iu} における in-vivo/in-vitro 間の相違を1/4に縮めさせることができる。

また α 値は CL_{int}'/in vitro CL_{int} 比からも見積もることができたが、その見積もり値は比較的小さいもので、むしろ肝における能動的取り込みが無視できる程度であることを示すものであった。したがって現時点ではフルボキサミンが肝内に能動的に取り込まれているか否かについては判断できない。CL_{int} については substrate depletion assay による測定の下限は10mL/min/kg といわれており、α 値の見積もりのためには、代謝物生成速度に着目したより精度の高い in-vitro CL_{int} 値の測定が必要と思われる。

結 論

本報告の3-Comp PBPK 法を用いて、フルボキサミン、プロプラノロール、イミプラミンおよびタクリンの静注および経口投与後の C_b を同時 fitting する条件で、C_b および C_{hb} をうまくシミュレーションすることができた。反復投与50mg BID における定常状態下のフルボキサミンの平均 C_{hb} は約100nM となり、また最高 C_b に対する最高 C_{hb} の比は約2.3となり、これらの情報はフルボキサミンによって引き起こされる DDI のより正確な予測に有用となることが示された。フルボキサミンは異常に大きい CL_{tot} を示すことが知られているが、それは、静注後に大部分が直接肝臓に分布することにより生じたと考え説明できることがわかった。本報告の方法は他のいかなる方法に比べても C_{hb} を正確に予測するのに有用といえる。

References

1. Härtter S, Gröninger M, Weigmann H, Rösche J, Hiemke C 2000. Increased bioavailability of oral mel-

- atonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther* 67: 1-6.
2. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ 2004. Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther* 75: 331-341.
 3. Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL 2008. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. *Sleep Med Rev* 12: 319-332.
 4. Yao C, Kunze KL, Trager WF, Kharasch ED, Levy RH 2003. Comparison of in vitro and in vivo inhibition potencies of fluvoxamine toward CYP2C19. *Drug Metab Dispos* 31: 565-571.
 5. Obach RS, Ryder TF 2010. Metabolism of ramelteon in human liver microsomes and correlation with the effect of fluvoxamine on ramelteon pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* 38: 1381-1391.
 6. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Nakajima Y, Sugiyama Y 1998. Quantitative prediction of in vivo drug clearance and drug interactions from in vitro data on metabolism, together with binding and transport. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 461-499.
 7. Poulin P, Theil FP 2002. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. *J Pharm Sci* 91: 1358-1370.
 8. Neuhoff S, Yeo KR, Barter Z, Jamei M, Turner DB, Rostami-Hodjegan A 2013. Application of permeability-limited physiologically-based pharmacokinetic models: part I-digoxin pharmacokinetics incorporating P-glycoprotein-mediated efflux. *J Pharm Sci* 102: 3145-3160.
 9. Webborn PJ, Parker AJ, Denton RL, Riley RJ 2007. In vitro-in vivo extrapolation of hepatic clearance involving active uptake: theoretical and experimental aspects. *Xenobiotica* 37: 1090-1109.
 10. Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, Sugiyama Y 2008. The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharm Res* 25: 1891-1901.
 11. Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, Cui D, Yee KL, Ballard J, Cabalu T, Hochman J 2013. Drug-drug interaction studies: regulatory guidance and an industry perspective. *AAPS J* 15: 629-645.
 12. Interview form for Depromel Tablets (drug information written in Japanese) www.info.pmda.go.jp/go/.../1/780009_1179039F1028_1_1F.
 13. Granberg K, Hägg S, Söderström E, Dahlqvist R 1998. Non-linear fluvoxamine disposition. *Br J Clin Pharmacol* 45: 257-263.
 14. Gibaldi M, Perrier D 1892. *Pharmacokinetics* 2nd edn, revised and expanded, New York: Marcel Dekker, Inc.
 15. Pang KS, Rowland M 1977. Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J Pharmacokinet Biopharm* 5: 625-653.
 16. Olanoff LS, Walle T, Cowart TD, Walle UK, Oexmann MJ, Conradi EC 1986. Food effects on propranolol systemic and oral clearance: support for a blood flow hypothesis. *Clin Pharmacol Ther* 40: 408-414.
 17. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI 1984. Imipramine-cimetidine interaction: impairment of clearance and enhanced absolute bioavailability. *J Pharmacol Exp Ther* 229: 702-705.
 18. Lou G, Montgomery PR, Sitar DS 1996. Bioavailability and pharmacokinetic disposition of tacrine in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 21: 334-339.
 19. Rodgers T, Leahy D, Rowland M 2005. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases. *J Pharm Sci* 94: 1259-1276.
 20. Hallifax D, Houston JB 2007. Saturable uptake of lipophilic amine drugs into isolated hepatocytes: mechanisms and consequences for quantitative clearance prediction. *Drug Metab Dispos* 35: 1325-1332.
 21. Nishimuta H, Sato K, Mizuki Y, Yabuki M, Komuro S 2011. Species differences in intestinal metabolic activities of cytochrome P450 isoforms between cynomolgus monkeys and humans. *Drug Metab Pharmacoki-*

net 26: 300-306.

APPENDIX 2

APPENDIX 1

静注における AUC について、 $f_d = 1$ （すなわち $D_2 = 0$ ）を仮定し（フルボキサミンやタクリンでは考えられない条件）、 $AUC(C_b)_{iv}(\text{ideal})$ として表すと、式 A1 に示す関係が成り立つ。

$$\frac{D_{iv}}{AUC(C_b)_{iv}(\text{ideal})} = Q_h \cdot (1 - F_h) \quad (A1)$$

一方経口投与においては

$$\frac{D_{oral}}{AUC(C_b)_{oral}} = \frac{Q_h \cdot (1 - F_h)}{F_h} \quad (A2)$$

また F については

$$\left(\frac{AUC(C_b)_{oral}}{AUC(C_b)_{iv}} \right) \cdot \left(\frac{D_{iv}}{D_{oral}} \right) = F \quad (A3)$$

そこで実際の静注において、直接肝臓に投与されたとみなされる薬物 [量としては $(1 - f_d) \times D_{iv}$] は、経口投与における肝初回通過効果と全く同じ肝初回通過効果を受け、一方それ以外の薬物 [量としては $f_d \times D_{iv}$] は、理想的な静注 ($f_d = 1$) と同じように、肝初回通過効果を免れる。したがって、実際の静注 ($D_2 > 0$ すなわち $f_d < 1$) における AUC すなわち $AUC(C_b)_{iv}$ については以下のように示される。

$$AUC(C_b)_{iv} = (1 - f_d) \times AUC(C_b)_{oral} + f_d \times AUC(C_b)_{iv}(\text{ideal})$$

さらに式 A1、式 A2 および式 A3 を使って、 $AUC(C_b)_{iv}$ および $AUC(C_b)_{iv}(\text{ideal})$ を $AUC(C_b)_{oral}$ で置き換えると以下の式となる。

$$\left(\frac{1}{F} \right) \times AUC(C_b)_{oral} = (1 - f_d) \times AUC(C_b)_{oral} + \left(\frac{f_d}{F_h} \right) \times AUC(C_b)_{oral} \quad (A4)$$

したがって F_h は式 6 に示すようになり、さらに式 A2 および式 A3 から式 7 が導きだされる。

(i) 急速静注後の C_b および C_{hb} の式の誘導

式 9、式 9 および式 10 を Laplace 変換し、以下のように示される。

$$V_3 \cdot [sL(C_3) - C_3(0)] = Q_p \cdot L(C_b) - Q_p \cdot L(C_3)$$

すなわち

$$L(C_3) = \frac{\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \cdot L(C_b) + \left(\frac{D_3}{V_3} \right)}{s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right)} \quad (A5)$$

$$V_2 \cdot [sL(C_{hb}) - C_{hb}(0)] = Q_h \cdot L(C_b) - V_2 \cdot K_{he} \cdot L(C_{hb})$$

すなわち

$$L(C_{hb}) = \frac{\left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot L(C_b) + \left(\frac{D_2}{V_2} \right)}{s + K_{he}} \quad (A6)$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot [sL(C_b) - C_b(0)] &= \left(\frac{Q_h}{\delta} \right) \cdot L(C_2) - (Q_h + Q_p) \cdot L(C_b) \\ &\quad + Q_p \cdot L(C_3) \\ &= \frac{(Q_h \cdot L(C_b) + D_2)}{s + K_{he}} \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \\ &\quad + \frac{(Q_p \cdot L(C_b) + D_3)}{s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right)} \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \end{aligned} \quad (A7)$$

式 A7 を変形すると、

$$\begin{aligned} &\left[s \cdot (s + K_{he}) \cdot \left[s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right] - \left(\frac{Q_h}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \left[s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right] - \left(\frac{Q_h}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \cdot (s + K_{he}) \right] \cdot L(C_b) \\ &\quad + \left(\frac{Q_h + Q_p}{V_1} \right) \cdot (s + K_{he}) \cdot \left[s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right] \\ &= \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot (s + K_{he}) \cdot \left[s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right] + \left(\frac{D_2}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \left[s + \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right] + \left(\frac{D_3}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \cdot (s + K_{he}) \end{aligned} \quad (A8)$$

さらに式 A8 の左辺の $L(C_b)$ の係数については、 s に関する以下のような 3 次方程式に変形することができる。

$$s^3 + b \cdot s^2 + c \cdot s + d = 0 \quad (A9)$$

なお b 、 c および d は式 21、式 22 および式 23 に示したとおりである。

一方、式 A8 の左辺は s に関する 2 次方程式に変形することができる。

$$\left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot [(s - H_1)(s - H_2) - H_3] \quad (A10)$$

なお H_1 、 H_2 および H_3 はそれぞれ式17、式18および式19に示したとおりである。

そのとき式 A8は以下のように書き改められる。

$$\begin{aligned} L(C_b) &= \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot \frac{[(s+H_1) \cdot (s+H_2) - H_3]}{(s+K_1) \cdot (s+K_2) \cdot (s+K_3)} \\ &= \frac{A_1(1)}{s+K_1} + \frac{A_2(1)}{s+K_2} + \frac{A_3(1)}{s+K_3} \end{aligned} \quad (A11)$$

なお K_1 、 K_2 および K_3 は式 A9 (式20) の解に相当する。

$$A_1(1) + A_2(1) + A_3(1) = \frac{D_1}{V_1} \quad (A12)$$

$$\begin{aligned} A_1(1) \cdot (K_2 + K_3) + A_2(1) \cdot (K_1 + K_3) \\ + A_3(1) \cdot (K_1 + K_2) &= (H_1 + H_2) \cdot \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \end{aligned} \quad (A13)$$

$$\begin{aligned} A_1(1) \cdot K_2 \cdot K_3 + A_2(1) \cdot K_1 \cdot K_3 + A_3(1) \cdot K_1 \cdot K_2 \\ = (H_1 \cdot H_2 - H_3) \cdot \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \end{aligned} \quad (A14)$$

さらに式 A12、式 A13および式 A14から、 $A_1(1)$ 、 $A_2(1)$ および $A_3(1)$ について解いてみると式14、式15および式16のように示され、最終的には式 A11を逆 Laplace 変換することによって式12が導き出される。

さらに式 A6から

$$\begin{aligned} L(C_{hb}) &= \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \left[\frac{A_1(1)}{(s+K_1) \cdot (s+K_{he})} + \frac{A_2(1)}{(s+K_2) \cdot (s+K_{he})} \right. \\ &\quad \left. + \frac{A_3(1)}{(s+K_3) \cdot (s+K_{he})} \right] + \left(\frac{D_2}{V_2} \right) \cdot \left(\frac{1}{s+K_{he}} \right) \\ &= \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \left[\frac{1}{(s+K_1)} - \frac{1}{(s+K_{he})} \right] \cdot \frac{A_1(1)}{(K_{he}-K_1)} \\ &\quad + \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \left[\frac{1}{(s+K_2)} - \frac{1}{(s+K_{he})} \right] \cdot \frac{A_2(1)}{(K_{he}-K_2)} \\ &\quad + \left(\frac{Q_h}{V_2} \right) \cdot \left[\frac{1}{(s+K_3)} - \frac{1}{(s+K_{he})} \right] \cdot \frac{A_3(1)}{(K_{he}-K_3)} + \left(\frac{D_2}{V_2} \right) \cdot \left(\frac{1}{s+K_{he}} \right) \end{aligned} \quad (A15)$$

したがって式 A15を逆 Laplace 変換することにより式13が導き出される。

(ii) 経口投与後の C_b および C_{hb} の誘導

急速静注において $D_3 = 0$ を仮定すると、 $H_2 = Q_p/V_3$ および $H_3 = 0$ となり、例えば $A_1(1)$ については以下のように示される。

$$\begin{aligned} A_1(1) &= \left(\frac{D_1}{V_1} \right) \cdot \frac{(K_1 - H_1) \cdot \left[K_1 - \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right]}{(K_1 - K_2) \cdot (K_1 - K_3)} \\ &= \left(\frac{1}{V_1} \right) \cdot \frac{(D_1 \cdot K_1 - D_1 \cdot H_1) \cdot \left[K_1 - \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right]}{(K_1 - K_2) \cdot (K_1 - K_3)} \\ &= \left(\frac{1}{V_1} \right) \cdot \frac{\left[D_1 \cdot K_1 - \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot D_1 - \left(\frac{f_{ub} \cdot CL_{int}}{V_2} \right) \cdot D_1 - \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot D_2 \right] \cdot \left[K_1 - \left(\frac{Q_p}{V_3} \right) \right]}{(K_1 - K_2) \cdot (K_1 - K_3)} \end{aligned}$$

したがって、もし $D_1 = D_3 = 0$ ($D_2 = D$) であれば

$$A_1(1) = \left(\frac{D}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \frac{\left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - K_1 \right]}{(K_1 - K_2) \cdot (K_1 - K_3)} = A_1(7)$$

$$A_2(1) = \left(\frac{D}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \frac{\left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - K_2 \right]}{(K_2 - K_1) \cdot (K_2 - K_3)} = A_2(7)$$

$$A_3(1) = \left(\frac{D}{V_1} \right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2} \right) \cdot \frac{\left[\left(\frac{Q_p}{V_3} \right) - K_3 \right]}{(K_3 - K_1) \cdot (K_3 - K_2)} = A_3(7)$$

さらに門脈内急速投与後の C_b および C_{hb} は、それぞれ式30および式31で示され、結果的には、経口投与 (K_a 、1次吸収速度) 後の C_b および C_{hb} は、それぞれ式32および式33で示される。

APPENDIX 3

静脈内投与においては以下の関係が成り立つ。

$$\begin{aligned}
 \frac{V_{dss}}{CL_{tot}} &= MRT_{iv} = \frac{AUMC_{iv}}{AUC_{iv}} = \frac{(K_1 \cdot K_2 + K_2 \cdot K_3 + K_3 \cdot K_1)}{(K_1 \cdot K_2 \cdot K_3)} \\
 &\quad - \frac{(H_1 + H_2) \cdot \left(\frac{D_1}{V_1}\right)}{(K_1 \cdot K_2 \cdot K_3) \cdot AUC_{iv}} \\
 &= \left(\frac{F}{CL_{tot}}\right) \cdot \left[\frac{V_1 + V_3}{F_h} + \delta \cdot V_2\right] + \left(\frac{V_3}{Q_p}\right) \\
 &\quad - (H_1 + H_2) \cdot \left(\frac{D_1}{D}\right) \cdot F \cdot \left(\frac{\delta \cdot V_2}{Q_h}\right) \cdot \left(\frac{V_3}{Q_p}\right) \\
 &= \left(\frac{1}{CL_{tot}}\right) \cdot \left(\frac{F}{F_h}\right) \cdot V_{dss} + \left(\frac{V_3}{Q_p}\right) \\
 &\quad - F \cdot \left[\left(\frac{1}{F_h} + \frac{D_2}{D_1}\right) \cdot \left(\frac{Q_h}{\delta \cdot V_2}\right) + \left(1 + \frac{D_3}{D_1}\right) \cdot \left(\frac{Q_p}{V_3}\right)\right] \\
 &\quad \cdot \left(\frac{D_1}{D}\right) \cdot \left(\frac{\delta \cdot V_2}{Q_h}\right) \cdot \left(\frac{V_3}{Q_p}\right) \\
 &= \left(\frac{1}{CL_{tot}}\right) \cdot \left(\frac{F}{F_h}\right) \cdot V_{dss} - \left\{\left(\frac{F}{F_h}\right) \cdot f_e \cdot f_d + F \cdot (1 - f_d) - 1\right\} \cdot \left(\frac{V_3}{Q_p}\right) \\
 &\quad - f_d \cdot \left(\frac{F \cdot \delta \cdot V_2}{Q_h}\right)
 \end{aligned} \tag{A16}$$

$$V_{dss} = V_1 + V_2 \cdot \delta \cdot F_h + V_3 \tag{A17}$$

なお $V_2 \times \delta \times F_h$ は C_b を基本にした Comp 2 の分布容積に相当する。

したがって、式 A16 および式 A17 から、式 36 が導き出される。

