

17 臨床検査MOO 薬の使い方と 体液中濃度

編集主幹／山中 學
村地 孝
林 康之

編集企画／田村善蔵

金原出版

東京・大阪・京都

薬の使い方と 体液中濃度

編集主幹 東京大学 教授 山 中 學

京都大学 教授 村 地 孝

順天堂大学 教授 林 康 之

編集企画 東京大学名誉教授
慶應義塾大学
病院薬局長 田 村 善 蔵



金原出版株式会社

東京・大阪・京都

- ~375, 1977.
- 42) Fuchs, M., Moyer, J. H. & Newman, B. E.: Human clinical pharmacology of the newer diuretics: Benzothiazine and phthalimidine, Ann. N. Y. Acad. Sci., **88**: 795~809, 1960.
- 43) Carney, S., Gillies, A. T. & Morgan, T.: Optimal dose of a thiazide diuretics, Med. J. Aust., **2**: 692~693, 1976.
- 44) Tweeddale, M. G. & Ogilvie, R. I.: Improved method for estimating chlorthalidone in body fluids, J. Pharm. Sci., **63**: 1065~1068, 1974.
- 45) a) Ervik & Gustvii, K.: Application of extractive alkylation technique to the gas chromatographic determination of chlorthalidone in plasma in nanogram quantities, Anal. Chem., **46**: 39~42, 1974. b) Flevren, H. L. J. & Van Rossum, J. M.: Determination of chlorthalidone in plasma, urine and red blood cell by gas chromatography with nitrogen detection, J. Chromatogr., **152**: 41~54, 1978.
- 46) Mulley, B. A., Parr, G. D., Pau, W. K., Rye, R. M., Mould, J. J. & Siddle, N. C.: Placental transfer of chlorthalidone and its elimination in maternal milk, Eur. J. Clin. Pharmacol., **13**: 129~131, 1978.

薬の使い方と体液中濃度 <臨床検査 MOOK No. 17.>

定価 4,500 円 ㇿ 300 円

昭和 59 年 5 月 31 日 第 1 刷発行

<検印省略> © 1984.

編集主幹	やま 山	なか 中	まなぶ 學	むら 村	ち 地	たかし 孝
	はやし 林	やす 康	ゆき 之			

編集企画	た 田	むら 村	ぜん 善	ざう 藏
------	--------	---------	---------	---------

発行者 金 原 秀 雄

発行所 金原出版株式会社

本社: ㇿ113-91 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 (03) 811-7161 振替 東京 2-151494

支社: ㇿ550 大阪市西区江戸堀 1-23-33

ㇿ602 京都市上京区河原町通り丸太町上ル

印刷所 永和印刷株式会社

製本所 誠光社製本印刷株式会社

Printed in Japan

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。乱丁、落丁のものはお取替えいたします。

ISBN 4-307-64317-8

編集にあたって

従来、臨床検査が病態の解析に大きく貢献してきたことは論をまたないが、薬物治療に関しては不十分な面が多かった。

薬の正しい使い方は、病態をよくコントロールして、しかも有害作用をできるだけ少なくすることである。そこでこれまでも血圧を測定しながら血圧降下薬の量を加減し、血糖降下薬を使う場合は血糖値を測り、血液凝固薬の場合は凝固時間の測定、また外科手術時の輸液では電解質の血中濃度の測定を行うなどして、薬物治療の適正化に貢献してきた。ところが日常の臨床検査では調べられないような薬理作用を持つ薬物が数多く存在し、それらの作用の強さは一般に血漿中の薬物濃度とくに蛋白質に結合していない薬物濃度と深く係わっていることが、測定方法の開発に伴って明らかになってきた。その意義は血中濃度が作用部位の濃度を反映しており、作用部位の濃度が薬効・毒性のポテンシャルになるからである。

病態の程度には軽重があるので、これをコントロールできる最低有効濃度には当然個体差が生ずるであろう。しかし有害作用が発現する濃度にはそれ程の変動は起こらない。したがって薬物の血漿中濃度あるいはこれに代わる体液中濃度を測定することは、有効にして安全な薬の使い方、少なくとも中毒の防止には大いに役立つ筈である。

最近、薬物の血中濃度モニタリングが医療上必要または有効であることが認められるようになり、多くの施設で実施されて投与計画の設定や処方の改善、さらには服薬遵守の確保など、薬物治療の適正化に貢献してきた。これに呼応してわが国の診療報酬制度においても、昭和55年から炭酸リチウムの投与に血清中リチウム濃度の監視が義務づけられ、さらに56年からはジギタリス製剤と抗てんかん剤について、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行う行為に対して特定薬剤治療管理料が手当てされるようになり、この制度が59年には入院患者に投与されるアミノ配糖体抗生物質にも適用されるようになった。

以上をふまえて代表的な薬物を選び、その薬物の使用方法について造詣の深い方々に依頼して、薬物の体内動態と薬効・毒性について解説し、サンプリングの注意や測定方法の紹介を加え、測定結果をどのように解釈し、治療に活用するかを手ほどきして頂いた。本書が診療の場で役立つことを念ずる次第である。

昭和59年5月

田村善蔵

薬の使い方と体液中濃度

抗腫瘍薬	星 昭 夫	1
抗精神病薬	伊 藤 齊	17
ベンゾジアゼピン系薬物	三 浦 寿 男	39
抗不整脈薬	村 山 正 博他	55
抗てんかん薬	西 原 カズヨ	75
抗生物質—アミノグリコシド剤—	西園寺 克他	111
抗うつ薬	浅 野 裕	133
強心配糖体	佐 藤 友 英	159
アセタゾラミドの生体内動態	東 均他	177
解熱鎮痛消炎剤	水 島 裕	187
テオフィリン	西 川 隆	194
リチウムの体液中濃度測定とその臨床的意義	本 多 裕他	203
利尿薬	内 野 克 喜他	215
既刊一覧		54

抗腫瘍薬

星 昭 夫*

Summary

臨床における薬物体内動態研究（ファルマコキネティクス）の目的は、血液中濃度の消長を、経時的に測定し、ヒトにおける薬物の吸収、体内分布、排泄の様相、さらに代謝変化経路を解明することであり、また、個々の患者の生理的条件、特に肝・腎機能障害などの体内動態におよぼす影響を明らかにし、最良の薬物療法を行うことである。

抗腫瘍薬は、投与量は少ないが、最大耐量に近い量が使用され、副作用発現頻度が高いものである。また、臨床治療における投与スケジュールが、かなり規制され、さらに奏効率（response rate）が低いものである。

薬剤としても剤形が多く、化合物の安定性、消化管からの吸収率なども問題になり、体液中濃度の消長を確実に測定し、生物学的利用率の高低、組織への蓄積性などを明らかにしておく必要がある。新薬開発においては、Phase I 治験のうちに、体内動態を解明しておくことが、Phase II 治験を円滑に進めるために重要である。

日本で認可されている抗腫瘍薬について、体内動態を簡単に述べ、一部認可されていないものにも言及した。抗腫瘍薬は一般に、生物学的半減期（ $t_{1/2}$ ）が短く、1時間以内のものが多いが、なかには、24時間を越えるものもある。投与量、投与スケジュールと治療効果、副作用の発現の関連を明らかにするために、体液中濃度が検討されているのである。

抗腫瘍薬の体液中濃度の測定には、感度のよいバイオアッセイ、イムノアッセイが多用されるが、化学的な分析法として、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）やガスクロマトグラフィ/マススペクトロスコーピー（GC/MS）が利用できるようになり、代謝産物との分離定量精度が一段と良くなった。

はじめに

近年、抗腫瘍薬分野の臨床薬理学（clinical pharmacology）の進展はめざましく、多くの報告が、clinical pharmacology とか clinical pharmacokinetics を誌名に冠した学術雑誌に見られるようになった。臨床薬理学の一分野である体液中濃度の動態を主題にした研究は、薬物や代謝産物の微量定量技術の進歩があつてはじ

めて可能になったが、定量技術はさらに進歩を続けている。抗腫瘍薬は、特に少量投与されるものが多く、体内で不安定なものもあり、体液中濃度を日常検査として、経時的に追求できる段階ではない。まだ歴史は浅いが、薬物の体内動態を、臨床効果との関連において研究するグループは増加している。体液特に血漿中の薬物濃度を経時的に測定し、体内動態を把握することは、投与量を考えて、組織中薬物濃度を推測する方法を理論づけ、より良い治療方法を案出するために有意義なことと思われる。

臨床における薬物体内動態研究の目的は、大

* Akio HOSHI 国立がんセンター研究所薬効試験部、部長

2 抗腫瘍薬

きくわけて二つある。一つは、ヒトにおける体内動態を明らかにすることであり、この知識を生かして、動物実験で得られた数多くの知見をヒトに応用できるような一般理論を確立し、治療に利用することである。もう一つは、個々の患者における生理的、病理的要因の変動を考えて、特に肝・腎機能の障害時などに、最良の条件で治療を行う理論を確立し、実施することである。

抗腫瘍薬の薬効、毒性は、体液中濃度を正確に測定し、吸収、体内分布、排泄の様相、体内変化経路などを解明して、はじめて説明がつくものであり、測定値から、薬の一般的な性質を推測することが大切である。薬の体液中濃度の変動を明らかにすることは、組織中濃度よりは間接的であっても、薬の治療効果を予測したり、解析したりする根拠となり、治療に役立つことは間違いない。臨床薬理学的データの蓄積があつてはじめて、動物実験の結果を臨床治療に利用する理論が導きだされ、最良の治療が可能になるのである。

1. 抗腫瘍薬体内動態の意義

抗腫瘍薬による治療は、一般の薬物治療と異なり、①薬物の常用量が最大耐量に近く、副作用発現の頻度が高いものが多く¹⁾、病態に個人差があるので、慎重な投与が必要である。②細胞レベルの殺細胞作用様式により、主として濃度依存性に抗腫瘍活性が強まるものと、主として作用時間依存性に活性が強まるものがあり(表1)、臨床使用における投与スケジュールがかなり規制されている²⁾。③抗腫瘍薬による治療は、奏効率(response rate)が低く、完全治癒がみられることもあるが、厳しい効果判定基準を用いると、10~20%程度のことが多い³⁾。白血病などを除くと、外科療法の補助療法として化学療法が行われているのが現状である¹⁾。抗腫瘍薬においては、体内動態の把握、解明も大切であるが、腫瘍の薬剤感受性なども十分に

考慮に入れて薬物治療を行う必要がある。

1) 抗腫瘍薬の投与経路と生物学的利用率

抗腫瘍薬は、静脈内投与されることが多いが、動脈内投与されたり、経口投与されるものもある。さらに坐剤、軟膏になっていることもあり、投与経路による体内動態の変動が検討されなければならない。投与経路、剤形などによる利用率の変動を経時的な血漿中濃度測定により、AUC(area under curve: 血中濃度曲線下面積: $C \times t$)を求め、静注時を100%として利用率を求めるなどの方法があり、さらに剤形、製剤の同等性などが定量的に検討されるのである。

抗腫瘍薬には、生体成分と速やかに結合するもの、水溶液では不安定なものなどがあり、毒性軽減、血液中濃度維持などを目的として、活性本体の化学構造を変化させることも試みられている。これは、マスク型化合物(トランスポート型)とかブロドラッグと呼ばれ、臨床的な治療効果の増強に役立っている。このような医薬では、薬と活性本体の分別定量が必要になってくる。

表1に主な抗腫瘍薬を示したが、濃度依存性作用群の薬剤は、ワンショットで静脈内投与されることが多く、血液中濃度の持続時間が有効性を証明するために測定される。しかし、最近の研究では、毒性発現も濃度依存性に強まる抗腫瘍薬があるといわれ、ワンショットか、点滴静注か投与方法を十分に検討する必要があると指摘されている。血中至適濃度を明らかにするためには、濃度測定を行うことが先決である。さらに、内科領域のみならず外科領域でも化学療法が行われ、特に動脈内持続投与では、動脈中、近接静脈中、末梢静脈中などの薬物濃度を測定し、注入速度を選定する必要がある。腫瘍組織やリンパ節中の濃度は、測定不可能なことが多いので、体液中濃度が測定されたと考えた方がよい。

時間依存性作用群の薬剤は、点滴で投与した

表 1. 抗腫瘍薬の殺細胞作用様式による分類²⁾

I. 濃度依存性作用群 (type I)

A. 速効性群 (type Ia)

- a) クロルエチルアミン群 (アルキル化剤)
シクロホスファミド (エンドキサン®)
メルファラン (アルケラン®)
- b) メタンスルホン酸群 (アルキル化剤)
ブスルファン (マブリン®)
インプロスルファン (プロテクトン®)
- c) ニトロソウレア群 (アルキル化剤類似)
ニムスチン (ニドラン®)
BCNU, CCNU, MCNU, GCNU など
- d) 抗生物質の一部
ネオカルチノスタチン (NCS)

B. 速効性かつ時間依存性群 (type Ib)

- e) エチレンイミン群 (アルキル化剤)
カルボコン (エスキノン®)
チオテパ (テスバミン®)
- f) ハロゲンアルキル化合物
ミトブロニール (ミエブロール®)
ビボプロマン (アメデール®)
- g) 抗生物質の大部分
マイトマイシンC
アクチノマイシンD (コスメゲン®)
ドキソルビシン (アドリアシン®)
ダウノルビシン (ダウノマイシン®)
アクリルビシン (アクラシノン®)
ブレオマイシン (ブレオ®)
ペプロマイシン (ペブレオ®)
クロモマイシンA₃ (トヨマイシン®)

II. 時間依存性作用群 (type II)

A. 制限付時間依存性 (type IIa)

- h) 代謝拮抗物質の大部分
フルオロウラシル (5FU)

- テガフル (フトラフル®)
- カルモフル (ミフロール®)
- メルカプトプリン (ロイケリン®)
- チオイノシン (チオイノシール®)
- メトトレキサート (メソトレキセート®)

i) 植物アルカロイド

- ビンブラスチン (エクザール®)
- ビンクリスチン (オンコビン®)
- ビンデシン

j) 植物リグナン

- VP 16, VM 26 など

B. 時間依存性群 (type IIb)

k) 酵素

- L-アスバラギナーゼ (ロイナーゼ®)

l) 代謝拮抗物質の一部

- シタラビン (キロサイド®)
- アンシタビン (サイクロC®)
- ヒドロキシウレア

III. その他

m) ホルモン関連薬剤

- 性ホルモン, 副腎皮質ホルモンとその誘導体
ジエチルステルボキシ酪化リン酸エステル (ホンバン®)
- プレドニゾン, メピチオスタン (チオデロン®)
- デキサメサゾン, エピチオスタノール (チオドロール®)
- タモキシフェン (ノルバデックス®)

n) 免疫関連薬剤

- クレスチン, ビシパニールなど

o) その他 (未分類のもの)

- シスプラチン (DDP)
- ダカルバジン (DTIC)
- プロカルバジン (ナツラン®)

方が、ワンショット投与より強い治療効果が期待される。また、消化管内で分解されずに体内に吸収されるものは、錠、散、カプセルなど、各種の剤形で経口投与され、徐々に吸収され、血中濃度が長時間維持される。さらに、肝で不活性化される薬剤は、坐剤として使用されるものもあり、吸収、体内分布、排泄などの様相は、体液中濃度の測定なしには、解明できないのである。同じ薬であっても、投与経路の差、剤形の差、投与量の差などにより、体内動態が変動するので、各薬剤について、体液中濃度の消長をモニターし、さらに、個人差が解明できれば理想的である。

2) 抗腫瘍薬の吸収、体内分布、排泄

投与された薬が確実に腫瘍に到達しなければ、治療効果は期待できないので、組織中濃度を把握することが理想であるが、体液中濃度の消長から、間接的に類推するほかに方法はない。非経口投与では、組織分布の特異性と、体外への排泄、不活性化経路などを解明しなければならないが、経口投与では、さらに吸収の様相も解明する必要がある。

抗腫瘍薬の効果は、腫瘍細胞に十分な濃度で十分な時間接触してはじめて見られるものであるが、この濃度と時間を推定する根拠は体液(血漿)中濃度の消長である。薬物の体内動態に関する研究は、ファルマコキネティクス

表 2. 抗腫瘍薬のファルマコキネティクス指標 (静脈注射時)

抗腫瘍薬	投与量 (mg/m ²)	最高濃度 (μg/ml)	生物学的半減期*		AUC** (μg・h/ml)	備考	文献
			t _{1/2α}	t _{1/2β}			
(時間)							
I. シクロホスファミド	10 mg/kg	29.4	—	6.46	32.2~206.6	活性化化合物の	4)
”	2200	平均20	0.3	8.9	—	濃度も重要	1)
メルファラン	0.6 mg/kg	3.38	0.3	1.44	0.87~5.50		4)
ブスルファン	—	—	<0.15	—	—		1)
BCNU	95	1.97	—	1.13	1.02		4)
”	150	平均10	0.02	0.17	—		1)
ネオカルチノスタチン	1.5~2.5	—	0.05~0.15	0.4~3.9	—		5)
マイトマイシンC	10	0.52	—	0.15	0.11		4)
”	30	2.7	—	0.18	1.10		4)
アクチノマイシンD	0.015 mg/kg	0.075	—	28.5~36.0	0.173~0.190		4)
ドキソルビシン	30~60	0.36~0.60	—	34.0~43.6	1.38~2.34		4)
”	50~60	平均 0.6	1.1	14~21	5.8		1)
ダウノルビシン	120	0.647	0.75	54.5	16.26		4)
アクリルビシン	25	0.025	0.5	2	—		6)
ブレオマイシン	15 Unit	2~4 mU/ml	0.41	4.03	3.77~6.11 mU・h/ml		4)
”	15 Unit	1.5 mU/ml	0.25	2.3	1.8 mU・h/ml		7)
II. フルオロウラシル	15 mg/kg	60	—	0.2	13~21		4)
”	11 mg/kg	26~123	—	0.19	8.0~35.5		4)
テガフル	50	—	—	1.8	—	FU濃度が重要	4)
”	5,000	184	—	8.8	2,336		4)
メルカプトプリン	500	12~24	—	0.17	11.5		4)
チオグアニン	135	12.5	—	1.33	71.9		4)
メトトレキサート	75	平均 0.3	0.75	3.5	1.6(?)		1)4)
”	30,000	2.75	—	7.59	5.34		4)
ビンクリスチン	0.025mg/kg	0.372	0.05	2.58	0.025~0.103	蓄積性あり	4)
ビンブラスタチン	0.2mg/kg	0.783	—	19.6	0.116~0.254	”	4)
ビンデシン	1.5	0.603	—	20.2	0.066~0.241	”	4)
V P 16	130	30.0	—	8.19	86.2~96.6		4)
L-アスパラギナーゼ	40,000 Unit	平均7.5U	20	30	89 U・h/ml(?)		1)
シタラビン	100	10	—	0.21	0.34~0.43		4)
”	10 mg/kg	250	—	0.54	15.23		4)
ヒドロキシウレア	1,000	74.8	—	2.0	136~295		4)
III. シスプラチン	100	2.49	—	0.54	1.45~2.52	プラチナは長	4)
プロカルバジン	—	—	—	0.2	—	時間存在する	1)
DTIC	250	平均 6	0.3	5	18.8(?)		1)

* 生物学的半減期は、初期(組織に分布する過程)のものの t_{1/2α} と組織と平衡に達した後の t_{1/2β} を考えることが多いが、組織内蓄積と遊離があると t_{1/2γ} も求められる。一般には、t_{1/2β} を terminal half-life と考えてよい。経口投与では、吸収速度を考えなければならないし、長時間消化管内に停滞することもある。

** Area under curve (血中濃度曲線下面積) であり、C×t, C×T などとも表現される。(?) は予測値である。

(pharmacokinetics) として表現されるが、まだ学術用語は決定されていないようである³⁾。薬物は、投与された後、吸収、体内分布、排泄という過程を通るが、このとき人体を単純化し、いくつかの区域(実際上は一つか二つ)に分けて考える理論がある。この理論がコンパートメント(compartment)理論である。各臓器、酵素ま

でコンパートメントと考えると、数十の区域に分けて考えることもでき、コンピュータを使用すれば、シミュレーションも可能である。ファルマコキネティクスで使用されている用語は多く、指標もかなりあるが、薬物の最高濃度(C_{max})、生物学的半減期(t_{1/2}: biological half-life)、AUC (前出) などがわかると、薬物の性

格がかなり明らかになる。さらに血漿全身クリアランス (Cl), 見かけ上の分布容量 (Vd: 投与された薬物が瞬時に体内に分布したと仮定したときの容量であり, 薬物移行の性質を表現できる。0.05 l/kg なら循環血漿, 0.2 l/kg なら細胞外液というように考えられる) など, 多くの指標が求められる³⁾。

最もよく使用される指標は $t_{1/2}$ であるが, 抗腫瘍薬では2コンパートメントモデルの $t_{1/2\beta}$ がよく使用される。ビンカアルカロイドでは, 3コンパートメントモデルの $t_{1/2\gamma}$ も求められているが, 活性に関与するものとしては, $t_{1/2\beta}$ が用いられる。これは, 体内での不活性化と, 体外への排泄に左右されるもので $t_{1/2\beta}$ の小さなものは, 不活性化が早いものに多い(表2)。シクロホスファミドなどは, ナイトロジェンマスタードの $t_{1/2}$ が小さいので, これのマスク型化合物として開発された薬である。また, ビンクリスチンのように最終的な $t_{1/2}$ (terminal half-life) が大きなものは, 蓄積毒性の発現に注意する必要があることがわかるのである。

経口投与される抗腫瘍薬では, 消化管からの吸収の問題が加わり, 錠剤などでは, 崩壊速度なども影響を与える。血漿中濃度を測定し, 十分に吸収されていることを確認する必要もあり, 薬によっては, 消化管内容物, 併用薬物の影響なども検討しなければならない。さらに, 肝で不活性化を受けやすい薬では, 体内に分布する前に肝を通過するため, 大部分代謝してしまうこともある(初回通過効果)。坐剤は, 肝による不活性化を受けずに体内に分布し, 腫瘍中濃度を高めることを目的として使用される。肝から胆汁に排泄されるものでは, 腸から再吸収されるものもあり(腸肝循環), 予想外の血漿中濃度の変動を示すことがある。投与経路, 剤形などによる差を定量的に比較するためには, 生物学的利用性(bioavailability)の概念があり, AUC (area under curve) が指標として用いられている。

表3. 生理機能障害によるファルマコキネティクス指標の変動^{a)}

抗腫瘍薬	腎障害時*	肝障害時**
シクロホスファミド	↑C(代謝産物), ↓Cl, → $t_{1/2}$ (N)	→↑ $t_{1/2}$ (N)
メルファラン	—	↓ $t_{1/2}$, ↓C (NR)
ネオカルチノスタチン	↑ $t_{1/2}$, ↓Cl, →Vd (NR)	—
ドキソルビシン	→ $t_{1/2}$ (N)	↑ $t_{1/2}$, ↓Cl, ↑C (D)
ブレオマイシン	↑ $t_{1/2}$, ↓Cl, → Vd (N or D)	—
フルオロウラシル	→ $t_{1/2}$, →C (N)	↑ $t_{1/2}$, →Cl, ↑C (N, 注意)
テガフル	—	↑ $t_{1/2}$, ↓Cl →Vd (NR)
メトトレキサート	↑ $t_{1/2}$, ↓Cl, ↓ Vd (D)	→ $t_{1/2}$ (注意, D)
シスプラチン	↑ $t_{1/2}$, ↑Cf (D)	—
DTIC	↑ $t_{1/2}$ (NR)	↑ $t_{1/2}$ (NR)

* クレアチニンのクリアランス低下, 血清クレアチニンの増加, 腎造影像などで判定。

** 血清ビリルビン増加, BSP 試験, 血清中肝酵素活性の上昇で判定。

略号: $t_{1/2}$: 分布後生物学的半減期 ($t_{1/2\beta}$)

Cl: 血漿全身クリアランス

C: 血漿総濃度; Cf: 血漿遊離型濃度

Vd: 見かけ上の分布容量

括弧内は投与量変更の要望

N: 変更しない; D: 減量する; NR: まだ要望できない。

3) 抗腫瘍薬体内変化の変動要因

抗腫瘍薬の体内変化は, 加齢による生理機能変化の影響を受けるが, 癌があるために, さらに肝・腎機能が障害を受けることが多い。また抗腫瘍薬には, 副作用として, 肝・腎に障害を与えるものもあり, 結果として, 血漿中濃度に影響が現れる。抗腫瘍薬には, マスク型化合物があり, 肝や腫瘍で活性体になり, 抗腫瘍活性を現すので, 生理機能と活性化, 不活性化の関連を詳細に検討しなければならない。各病態, 各症例において, 体液中濃度の変動をしらべ, その要因を明らかにする必要もあり, これが, 投与量設定の指標になることもある(表3)。腎障害時には, ブレオマイシン, メトトレキサート, シスプラチンなどは減量が必要であり, 肝障害時には, ドキソルビシン, メトトレキサートなどで減量が必要である³⁾。

抗腫瘍薬の体液中濃度測定時には、薬の代謝産物による定量阻害もみられ、投与薬物の定量には、代謝産物、活性化化合物の様相を十分把握することが大切であり、分離定量法の確立が重要である。

4) 抗腫瘍薬と薬剤併用

抗腫瘍薬は、単剤では奏効率が低いので、何剤か組み合わせて治療が行われることが多い。この併用治療時に、薬剤の相互作用があることが予想されるが、厳密なファルマコキネティクスのデータは多くない。また、抗腫瘍薬以外の薬剤が多数併用されるが、血漿蛋白との結合強度などにより、当然体内動態が変動することが予想される。さらに、不活性化防止や活性化増強を目的としている薬もあり、これらの薬が動物実験で示した効果が、臨床で期待されることを証明するために、体液中濃度を測定することは、大切である。シタラビンの脱アミノを防ぐテトラヒドロウラシル、メルカプトプリン、の酸化代謝を防ぐアロプリノールなどが併用されるが、生理機能、代謝などの個人差などが大きいものと考えられ、実際に体液中濃度、組織中濃度の測定によらなければ、実体は把握できないものと考えられる。シクロホスファミドやテガフルは、肝ミクロソームの薬物代謝酵素により活性化されて抗腫瘍活性を示すようになるので、フェノバルビタールなどを投与する試みがあり、動物実験では、活性型化合物の血中濃度上昇がみられている。担癌状態における薬物の体内動態は、まだ不明なところが多く、今後の解析が待たれる。

5) 新薬開発における体内動態

すでに治療に応用されている抗腫瘍薬は、多くの治療経験が報告され、臨床薬理学的研究も進められ、ヒトと動物における体内動態の同一性と異質性が明らかにされつつある。しかし、あらたに動物腫瘍系などで抗腫瘍活性が発見され、前臨床研究が進められている化合物につい

ては、ヒトにおける臨床薬理に関するデータは、全くない状態から始まる。新薬の臨床研究は Phase I から始められるが、できるだけ早い時期に、体液中濃度を測定し、ヒトにおける体内動態を把握することが重要である。動物実験で得られた結果から、ヒトにおける生物活性などを予測する試みがあり⁹⁾、体表面積を基準にすればかなり予想できる状態にあるが¹⁰⁾、実測データがなければ、完全に解明したことにはならない。

活性化化合物の Phase I, Phase II 治験は、慎重に行われるが、新化合物の体内動態が明らかになれば、これまでの経験からヒトにおける活性、毒性発現の様相がある程度予測できるので、このようなデータがない場合に比較して、より安全に、より速やかに治療研究が進められるものと思われる。

2. 抗腫瘍薬の体内動態

抗腫瘍薬には、アルキル化剤のように、すぐに生体内蛋白や DNA, RNA のような高分子と反応してしまうもの、代謝拮抗剤のように、肝で不活性化を受けやすいものなどがあるが、一方には、ピンカアルカロイドのように、長時間体内にとどまるものもある。さらに、反応性を弱め、毒性を軽減するために、化学構造を変換したマスク型化合物もあり、体液中のどの化合物を測定するかが、重要な問題となる。また、化合物自体を測定するか、活性のあるものすべてを測定するかも、目的によって決定しなければならない。投与量も少ないものが多く、確認限界以上である時間が短かったり、測定値に代謝産物の影響が出たりすることも多い。化学定量法は、機器分析法の進歩に伴い、微量のものが測定できるようになってきた。各抗腫瘍薬について体内動態に関する部分をまとめてみたが、抗腫瘍薬の順序は、化学構造を基準としたものではなく、表 1, 2 に示したように、臨床応用を目的とした、殺細胞作用様式に準拠した

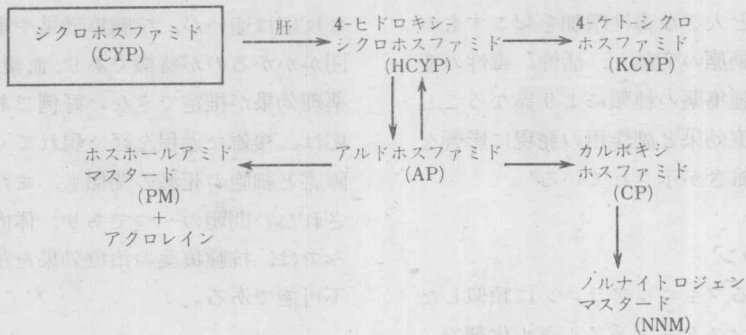


図 1. シクロホスファミドの体内変化

分類に従って述べたい。1～15は、濃度依存性、16～26は、時間依存性、27以後はその他のものである。

1) シクロホスファミド

ナイトロジェンマスタードの毒性を軽減するために、多くのマスク型化合物の抗腫瘍効果が調べられ、選別されたものである。シクロホスファミド (CYP) はそのままの形では、殺細胞活性を示さず、肝で活性中間代謝産物になり、さらに腫瘍細胞その他の細胞に入るが、多くの代謝産物があり、宿主への毒性、腫瘍への殺細胞効果などを示すものと考えられ、体内変化と排泄、体内動態にわたり、多くの研究が進められてきた数少ない抗腫瘍薬の一つである。

ガスクロマトグラフィ/マススペクトロスコピー (GC/MS) による分析結果をみると、血漿中には、CYP、ホスホールアミドマスタード (PM)、ノルナイトロジェンマスタード (NNM) が検出されるので、図1に示したような代謝経路により体内変化を受けるものと考えられる¹⁾。尿中には、CYP、NNM および少量の PM が検出されるといわれるが、4-ケトシクロホスファミド (KCYP) やカルボキシホスファミド (CP) を検出したという報告もある。CYP は、肝ミクロソームの薬物代謝酵素群で酸化され、4-ヒドロキシシクロホスファミド (HCYP) になり、化学的に平衡状態にあるアルドホスファミド (AP) がさらに分解され、PM とアクロ

レインになり、PM が抗腫瘍活性を示すものと考えられている。AP はまた、酵素により酸化され、CP となり、化学的に NNM になるといわれ、NNM はアルキル化能を持つので、これも抗腫瘍活性を示すものと考えられる。

アルキル化能を持つ化合物を発色法で定量する方法では、総量と、アルキル化能を示す代謝産物が別々に測定できるが、代謝産物それぞれの量を知ることができない。また、微生物や腫瘍細胞を用いるバイオアッセイ (生物学的定量法) では、殺細胞活性を持つもののみ活性が測定できるので、投与した化合物当量で表現することができる。バイオアッセイは、多くの抗腫瘍薬に適用でき、測定法の簡便さから多用され、種々の情報が集められている。

シクロホスファミドは、表2のように、 $t_{1/2}$ が数時間であり、抗腫瘍薬のうちでは、体内に長時間とどまる化合物であり、マスク型化合物としてデザインされた目的をよく達成していることがわかる。静脈内注射では、約60%が尿中に排泄されるが、経口投与時には、血中最高濃度が1時間以内にみられ、10～20%が尿中に排泄され、30～60%は、未吸収のまま体外に排出される。また、血液中代謝産物の56%は、血漿蛋白に結合しているので、測定時に除蛋白しなければならない¹⁾。

シクロホスファミドの体内動態は、腎・肝機能の影響を受け、血漿中代謝産物の変動が確認され、個人差が大きいものと思われる。しかし、

この変動は、表3に見られるように、薬剤投与量を変更するほど大きな毒性増加を起こすものではなく、体内動態の変動と、活性、毒性の変動の関係は、抗腫瘍薬の種類により異なることが考えられ、治療効果と副作用の発現に影響を与える要因の複雑さが示されている⁸⁾。

2) メルファラン

アミノ酸であるフェニルアラニンに類似したナイトロジェンマスタード系アルキル化剤で、直接アルキル化能を示すが、血漿中の $t_{1/2}$ は約1時間であり、抗腫瘍薬として、体内に存在する時間は標準的と考えられる。血漿中代謝産物は微量であり、投与化合物と分離することは難しい。蛋白のスルフィドリル(SH)基や、核酸に結合しやすいものであり、血漿内濃度の個人差が大きいといわれる。一般にアルキル化剤は、経口投与では分解されてしまい吸収されないものが多いが、メルファランは、アミノ酸と同様に消化管から吸収され、腫瘍細胞内に入る。血中最高濃度は、投与量の影響もあると思うが、シクロホスファミドの1/10であり、長時間にわたり血中濃度を追跡することは難しいものである。

一般に、肝機能が障害を受けると、血中濃度が上昇し、 $t_{1/2}$ は延長されるが、メルファランは、逆に血中濃度が低下し、 $t_{1/2}$ が短縮される特異的な薬である⁹⁾(表3)。これは、血漿蛋白との結合性が関与し、ビリルビン等と競合するためと考えられている。この結合性はさらに正常な状態でも、血漿中濃度の個人差の原因になっていると思われる⁹⁾。

3) ブスルファンおよびインブロスルファン

メタンスルフォン酸系のアルキル化剤は、経口投与されるが、血中濃度が低いため、ファルマコキネティクスに関する報告はあまりない。血液に入っても速やかに消失するが、尿中には、アルキル化能を持つ代謝産物は検出されない¹⁰⁾ので、体内ですべて、蛋白や核酸と結合してしま

うものと考えられる。この系統の薬は、化学的な反応は速いが、抗腫瘍効果や毒性の発現に時間がかかるのが特徴であり、血漿中濃度だけで、薬理効果が推定できない好例である。生物の反応は、複雑な過程を経て現れてくるので、細胞障害と細胞の死滅の関係も、まだ十分には解明されない問題の一つであり、体内動態の研究のみでは、抗腫瘍薬の治療効果を説明することは不可能である。

4) ニムスチン

日本で認可されているニトロソ誘導体は、ニムスチンだけであるが、アメリカなどでは、BCNU(カルムスチン)、CCNU(ロムスチン)、メチルCCNU(セムスチン)などが臨床的に使用され、わが国でも治験が行われている。さらに、ストレプトゾトシンをはじめ、多くの糖ニトロソ化合物が研究途上にある。

ニトロソ誘導体は、化学的に不安定であり、水溶液にすると分解しやすく、生体成分とも反応しやすい。また、反応も、アルキル化とカルバモイル化があり、代謝産物により、種々の反応性を示すことが予想され、定量は難しいものと考えられる。そのために、体内動態の報告は、ほとんど見られない。

BCNU 静脈内投与には、マススペクトロスコピー(MS:質量分析法)で、血中濃度が測定できるが、長時間にわたる定量は難しい。CCNUなどの経口投与では、血中に薬物は検出されなかった¹¹⁾。このように微量しか存在しないと思われるが、ニトロソウレア系の薬は、造血器障害作用が強く、1回の投与で、徐々に血球が減少し、2~3週間で最低値(nadir)に達し、それから原値に復するため、4~6週間に1回しか投与することができない。体液中濃度測定以前に、使用法が規定されてしまうので、腫瘍の薬剤感受性を考えることが重要である。

5) ネオカルチノスタチン

この抗生物質の主体は、ペプチドであり、キ

ノン構造を持つ化合物が結合していると考えられるので、ラジオイムノアッセイやエンザイムイムノアッセイで感度よく、長時間にわたり、定量することができる。しかし、測定した化合物に抗腫瘍活性があることを確かめることは難しい。ネオカルチノスタチンは、生体成分とよく反応し、不活性化されてしまい、*in vitro*でも殺細胞効果を示さなくなる。報告されている $t_{1/2}$ は非常に短いものである⁵⁾。

腎機能障害時には、 $t_{1/2}$ が延長し、全身クリアランスが低下するが、投与量を減ずるまでのことはない⁸⁾。

6) カルボコン、チオテパなど

エチレンイミン系アルキル化剤については、体内動態の報告は少ない。その原因は、反応性が高いためか、 $t_{1/2}$ が短いためか、体液中濃度が感度よく測定できないためと考えられる。また、カルボコンは、動物実験では、放射性化合物を用いて代謝変化をしらべた結果、多くの代謝産物ができることが分かっているので、個々の代謝産物を臨床薬理学的に追求することは、さらに難しいものと考えられる。バイオアッセイやアルキル化能による総活性の測定は可能かもしれない。

7) ミトブロニトール、ピボプロマンなど

ハロゲンアルキル化合物で糖誘導体は、ミトブロニトール（ジプロモマンニトール）とジプロモズルシトールが治療に使用されている。ピボプロマンは、類似のピペラジン誘導体である。

ファルマコキネティクスに関する報告はほとんど見られない。特に経口投与されるので、血中濃度は低いものと思われ、体内動態は動物実験の結果から類推するほかない。弱いアルキル化作用を示すので、多量にあれば当然定量できるものと考えられる。慢性疾患の治療では、毒性が発現しない量を投与することが大切であり、体内動態の解明以上に重要である。

8) マイトマイシンC

アルキル化作用を持つ抗生物質であり、血中からの消失は速い。この薬は、抗菌作用が強いので、バイオアッセイで体液中濃度が測定できる。ただ問題になるのは、アッセイ系により、測定される化合物が異なることである。複雑な化学構造を持っているので、どの代謝産物が、使用した検定菌に活性を示すかはっきりと確認しておく必要がある。濃度が高いときは、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で分離定量が可能である。ラジオイムノアッセイも行われているが、測定される化合物種を明らかにしておくことが大切である¹⁾。

9) アクチノマイシンD

血中濃度は低い、 $t_{1/2}$ が大きく、長時間にわたり、血液や組織中に存在している。これは細胞成分に結合しやすいためであり、代謝変化もあまり受けなためと考えられる。投与された薬は、約50%が胆汁に排泄され、再吸収されずに体外に出る。約10%は尿中に検出される。抗生物質は、抗腫瘍活性とともに抗菌活性を示すものが多いので、バイオアッセイが可能である。

10) ドキソルビシン

速やかに血液から各組織に分布し、細胞成分に吸着するものと思われ、これがさらに血中に出現したりするために、低濃度の薬物か、その代謝産物か、長時間にわたり体液中（厳密にいうと細胞成分に分布していると思われる）に検出される。さらに、胆汁に排泄され、腸から再吸収され、いわゆる腸肝循環がみられるので（このときの代謝産物は、アドリアマイシノールと考えられている）、血中濃度の変動は複雑である。 $t_{1/2}$ は20～40時間であり、毎日投与すると、体内蓄積が起こることが予測される。ヒトでは、胆汁中に約50%が未変化体で、23%がアドリアマイシノールとして排泄され、時間とともに代謝産物が増加する¹⁾。

ドキソルビシンの体内動態は、腎障害時には変動しないが、肝機能が低下すると、血中濃度が上昇し、 $t_{1/2}$ は延長し、全身クリアランスは低下してしまう。そのために、副作用が強まるので、投与量を減じることが必要になる⁸⁾。体内動態と直接関係はないが、造血器障害、心毒性、脱毛などの副作用があるので、心臓病があるときには、投与しない方がよい¹⁾。体液中濃度を低くして、副作用を軽減しようとする試みもあるが、体液中の投与薬物や代謝産物濃度の測定結果があると、抗腫瘍活性、造血器障害、心筋障害などの原因となる要因を解明することができ、個々に副作用を防止する手段を講じることが可能になるものと考えられ、より確実に安全な治療法が決定できるように思われる。

11) ダウノルビン

ダウノルビンは、ドキソルビンと化学構造上 $-COCH_2OH$ と $-COCH_3$ というわずかな差しかないが、大きな分子中のこれだけの違いが、体内動態、適応症、副作用にわたり大きな差異をもたらしている。 $t_{1/2\beta}$ は 50 時間以上となり、連日投与による体内蓄積が予測できる。しかし、副作用はあまり強くない。抗腫瘍活性は、動物実験でドキソルビンより弱い。また適応症をみると、ドキソルビンが多くの腫瘍に効果を示すのに、ダウノルビンは、急性白血病が主となり、固型腫瘍にはあまり活性を示さないようである。体内動態もあまり報告されていないが、ドキソルビン同様に肝の関与が強いものと考えられ、肝機能障害時には、注意が必要であると思われる。

12) アクラルビン

これも前2薬と同様にアンスラサイクリン系抗生物質であるが、 $t_{1/2\beta}$ は 2 時間程度であり、蓄積性がないように思われる。前2薬はアグリコン（配糖体の糖以外の部分）に糖が 1 分子付いているが、アクラルビンは糖が 3 分子付いているために、化学的な性質が変化して、 $t_{1/2\beta}$

の変化で代表されるように、体内動態が、他のアンスラサイクリン系化合物と異なっているように思われる。これらの薬は、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で分離定量されることが多く、蛍光で定量すると、感度が高いものである。しかし、代謝産物の混入もあり、十分に代謝産物との分離に気を付ける必要がある。より感度のよいラジオイムノアッセイ法でも定量できるが、これも代謝産物との分離が問題であり、交差反応を十分に検討する必要がある¹²⁾。

13) プレオマイシン

ペプチド系の抗生物質であり、抗菌作用を基準にしたバイオアッセイが行われる。注射薬をはじめ、多くの剤形があるが、単位は mg 力価か unit を用いる生物学的な活性基準で表されている。体液中濃度や組織への分布は、抗菌性で測定されるが、各組織へ分布したものは、多くの組織において生物学的に不活性化される。皮膚と肺では、なかなか不活性化されず、長時間存在している。血漿中濃度の $t_{1/2\beta}$ は 2 ~ 4 時間であり、長い方である。イムノアッセイでは、さらに微量のものが測定されるが、抗腫瘍活性を示すものと、ここで測定されるものの異同を代謝産物を含めて検討することが必要である。

プレオマイシンは尿に排泄されるので、腎機能が低下すると、 $t_{1/2}$ が延長し、クリアランスは低下するため、投与量を減らす必要がある。体内動態との関連もあるが、皮膚への副作用と、肺機能障害を起こすことがあるので注意しなければならない。リンパ腫の治療時に、アナフィラキシーを起こすことがあるといわれるので、気を付けなければいけない。

先にも述べたが、剤形が多いので、吸収、体内分布を、各々検討することが必要である。

14) ペプロマイシン

プレオマイシンの毒性を軽減するために、多くの誘導体が合成され、そのなかから選ばれた

薬である。ファルマコキネティクスに関する報告はあまり見ないが、プレオマイシンに類似しているものと考えられる。

15) クロモマイシン A₃

アンスラサイクリンに類似した化学構造を持つ抗生物質であるが、アクリルピシンよりさらに多くの糖を分子内に含むものであり、体内分布も異なることが予想される。しかし、体内動態に関しては不明であり、今後の検討が待たれる。

16) フルオロウラシル

抗腫瘍薬で、時間依存性の殺細胞様式を示す代表化合物であるが、血漿中濃度の $t_{1/2}$ は短く、約12分である。血中からの消失は、主として肝における代謝分解のためと考えられる。この薬については、抗菌活性によるバイオアッセイが行われ、多くの研究成果が報告されている。フルオロウラシルは、静脈内投与のほかに、動脈内に持続注入されることもあり、局所的な濃度と、末梢血における濃度が測定され、抗腫瘍効果を強め、副作用を減らす試みも行われている。血中濃度を持続するためには、錠やドライシロップ剤として経口投与され、時間依存性の殺細胞効果が強まることを目標としている。バイオアッセイでは、活性化化合物しか測定できないが、動物実験の結果をみると、種々の代謝産物ができることがわかり、化学的な定量により、代謝経路を解明する研究が進められているが、臨床薬理レベルの分析では、まだ感度が低い。十分な結果は得られていない。ガスクロマトグラフィ/マススペクトロスコーピー (GC/MS) でも投与薬以外は定量できず、高速液体クロマトグラフィでも短時間しか定量できない状態である。

肝機能障害時には $t_{1/2}$ が延長し、血中濃度も上昇するが、投与量は減らさないでもよい⁸⁾。しかし、栄養状態が悪いときには、投与してはいけないといわれるので、注意しなければならない。

ない¹⁾。

17) テガフル

フルオロウラシルは、治療効果を高めるために、長時間組織中濃度を維持することが希望されているので、徐々にフルオロウラシルを遊離するような、マスク型化合物の開発が期待されていた。この目的は、テガフルの経口投与で一応達せられた。投与薬剤は、消化管から吸収され、体内に長時間とどまり、 $t_{1/2}$ は、数時間と考えられる。表2の値は、静脈注射の結果であるが、経口投与では、吸収速度の影響があるので、見かけ上の $t_{1/2}$ はさらに大きいものと思われる。フルオロウラシルも徐々に遊離してくるが、その濃度は、テガフルの約1%である。肝ミクロソームの薬物代謝酵素で、いくつかの中間代謝産物を経てフルオロウラシルを遊離する経路が明らかになっている¹³⁾。この薬は、*in vitro* の系で直接の殺細胞効果を示さない。肝以外の臓器でもフルオロウラシルを遊離するという報告もみられるが、主たる活性化は、肝で行われると考えられる。定量は、酢酸エチルなどの溶媒で抽出分離し、バイオアッセイで行うか、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で容易に行える。しかし、検出感度はまだ低い。ガスクロマトグラフィ/マススペクトロスコーピー (GC/MS) による定量も行われているが、操作が複雑であり、内部標準物質の選択が難しい。シクロホスファミド同様にマスク型化合物であるため、多くの代謝産物の研究が行われている。テガフルは肝で活性化されるので、血中の活性化化合物の解析が重要であり、肝機能との関連も考えなければならない。肝障害時には、 $t_{1/2}$ の延長がみられ、クリアランスの低下がみられるが、まだ投与量を変更することは、すすめられていない⁸⁾。フルオロウラシルの不活性化も肝で行われるので、活性化と不活性化の強さとバランスが解明されなければならないが、これは、投与薬、代謝産物の血中濃度を測定することによりはじめて解明されるものと思わ

れ、肝機能に影響を与えるフェノバルビタールなどの併用効果も説明できるようになるものと考えられる。

テガフルはまた、カプセル、錠、顆粒、など経口投与を目的としたものでも剤形が多く、さらに、坐剤などもあり、ファルマコキネティクスに関する研究により、より適切な治療計画が立てられるものと考えられる。

18) カルモフル

これもフルオロウラシル誘導体であるが、肝のみならず、多くの組織でフルオロウラシルを遊離する薬である。血中濃度の減少速度は、テガフルより早い、フルオロウラシルの血中濃度がかなり高く維持される。この薬は、分子内にフルオロウラシルを含む多くの中間代謝産物となるので、代謝変化と抗腫瘍効果や副作用との関連が複雑であることが予想され、より詳細な研究が期待される。バイオアッセイでは、活性の異なる化合物が混在しているので、測定した活性が正確にどの化合物に由来しているかわかりにすることが必要である。

血中にある薬物は、腹水などにも分布すると思われるので、薬と代謝産物の分布率の差なども明らかにされるべきである。クロマトグラフィとバイオアッセイの組み合わせで測定された例が多いが、感度の高い化学的定量法として、高速クロマトグラフィなどが検討されている。

19) メルカプトプリン、チオイノシン、チオグアニン

メルカプトプリンは、血中から速やかに消失するが、 $t_{1/2\beta}$ は約10分である。経口投与されるので、血中濃度は2時間以内に最高値に達する。体内変化は速やかであり、肝で酸化されることが多く、多くの代謝産物となる。不安定な代謝産物もあり、分離定量は、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)などで行われる。チオイノシンは、静脈内に点滴投与されるが、血中濃度は低いことが予測され、体内動態の報告はみら

れない。チオグアニンは、経口投与されていたが、最近、静脈内大量投与が試みられている。メルカプトプリンより $t_{1/2\beta}$ が長いので、時間を追って血中濃度が測定できるものと考えられる。これも多くの代謝産物となるので、分離定量は容易でない。

上記3薬は、肝・腎機能により、代謝速度が変わるものと思われるが、まだ正確な結果は得られていない。治療効果の発現には時間がかかり、肝、造血器障害に気を付けなければいけない¹⁾。

20) メトトレキサート

ファルマコキネティクス研究が最もよく行われている薬である¹¹⁾。 $t_{1/2\beta}$ は静脈内注射で2~4時間であり、それほど消失は速くない。筋肉内注射では最高濃度に達するのに30分かかり、経口投与では、さらに吸収に時間がかかるので、見かけ上 $t_{1/2}$ は8~10時間に延長する。定量法が異なると測定される化合物種が変化するので、多くの異なった結果が得られるので、体内動態の結果を解釈するのは難しい。以前、ほとんど体内変化を受けないといわれていたが、いくつかの代謝産物があることが最近見出されている。大量投与してチトロポリウムファクター(CF:ロイコボリン)を併用する試みもあり、体内動態の情報は、いくらあっても多すぎるということはない。

腎機能障害があると $t_{1/2}$ は延長し、クリアランスが低下するので、投与量を減らす必要がある。肝障害時には $t_{1/2}$ は変化しないが、投与量は減らした方がよい。この場合は、血漿蛋白との結合性が影響を与えるものと考えられる⁸⁾。

21) ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン

ビンカアルカロイドは、少量しか投与しないので、体液中濃度測定は難しい。ラジオイムノアッセイか、放射性化合物を投与するかしないかと血中に存在する量は測定できない。イムノア