

吸収速度定数 K_{ab} の推定値

本ニュースでは薬物血中濃度をシミュレーションする際に **Q f l e x** という PC ソフトをたびたび利用していますが、それを使う際には**吸収速度定数 K_{ab}** を入力する必要があります。ところが吸収速度定数はインタビューフォームや添付文書に記載されていない場合が多いという問題があります。かなり前ですがある病院薬剤師が病院薬剤師会か医療薬学会かのレポートにエクセルを利用した K_{ab} の推定値を求める計算式を掲載していました。どこの病院のどの薬剤師が報告していたかは覚えていませんが推定式だけはしっかりと記録して利用させて頂いているので今回はこの周辺の話になります。

1) **Q f l e x**の血中濃度シミュレーション式とは

日本TDM学会で紹介されていた無料ソフトです。下記の血中濃度 C を求める式1を基にして作られており様々な条件設定をすると内服薬の血中濃度推移がグラフ化できます。式1は内服薬の1コンパートメントモデルでの服用 t 時間後の血中濃度の式ですが **Q f l e x** では注射薬や2コンパートメントモデルまで対応できるようになっています。

$$C = \frac{F \cdot \text{Dose} \cdot K_{ab}}{Vd \cdot (K_{ab} - K_{el})} \cdot (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-K_{ab} \cdot t}) \quad \text{式1}$$

F : バイオアベラビリティ。 Dose : 投与量。 K_{ab} : 吸収速度定数(K_a とも記載される)。

Vd : 分布容積。 K_{el} : 消失速度定数(K_e とも記載される)。 e : 自然対数の底で 2.718...

2) K_{ab} の求め方

内服時の血中濃度 C がなぜ式1になるかは専門書などを見て頂くとして、 K_{ab} の求め方ですが式1の C は時間 t の関数で t が大きくなるに従いピーク (C_{max}) を迎えその後下がっていきます。そして式1を時間 t で微分した時にゼロになる変曲点の時間が T_{max} になります。その結果は

$$T_{max} = \frac{\ln\left(\frac{K_{ab}}{K_{el}}\right)}{K_{ab} - K_{el}} \quad \text{式2} \quad \text{となります(式の求め方は難しくて私には分かりません)}。$$

K_{ab} は式2で T_{max} と K_{el} が分かれば理論上は求まります。 T_{max} は添付文書に記載されていますし、 K_{el} は添付文書から半減期 $t_{1/2}$ が分かれば「 $K_{el} = 0.693/t_{1/2}$ 」から求められます。しかし、ここから先が難しい計算になります。そこでどこかの病院薬剤師の方は K_{ab} に任意の数値を入れて算出される T_{max} が添付文書の T_{max} に一番近くなるように手作業で近似値を求める手段をエクセル利用で作成されたというわけです。以下()内はエクセルのセル位置を表します。具体的には次ページのエクセル表の半減期(C2)、AUC(C3)、 T_{max} (C4)、吸収率~体重はとりあえず 1、1、60 にしておきます。投与量(C8)は AUC の単位に合せた数字を入れます。単に K_{ab} を求めるだけならばこんなに数字は必要ないのですが **Q f l e x** では体重 kg あたりの分布容積 Vd (C15)も利用するのでまとめて計算しています。仮の K_{ab} (C11)セル(本図では K_a と表示)にどんどん数字を入れ込んで、仮の T_{max} (D10)の値が真の T_{max} (C10)に限りなく近づく数値を求めます。この例では T_{max} が 2 時間ちょうどでしたので、仮の T_{max} が 1.992 となった時点の K_{ab} (ここでは 0.67)を採用します。

なお、Tmax のエクセル上での計算式は D10 のセルに式 2 を反映した下記式を入力します。

$$=LN(\$C\$11/\$C\$13)/(\$C\$11-\$C\$13)$$

他人の作ったエクセルの計算式を解読するのは労力のいる場合がありますが、私の場合はこのような形にしたというわけです。

	A	B	C	D	
1	Qflexへの入力パラメーター計算式				
2	入力項目 (添付文書から引用)	半減期 t1/2=	1.9	hr	
3		AUC=	58	○g·h/mL	
4		Tmax=	2	hr	
5		吸収率 F=	1	≤ 1 (不明時はとりあえず1を入力)	
6		分子量比 S=	1	≤ 1 (不明時はとりあえず1を入力)	
7		体重 BW=	60	kg	
8		投与量 Dose=	200000	○g; AUC濃度単位に合わせる	
9	Kabの類推値算出 (Ka(仮)の値を入力する)		真の Tmax	仮の Tmax	
10		Kabの類推式	2	1.992056963	
11		Ka(仮)=0.67		← 仮のKa値を幾つか入れてみて仮のTmaxが最も真のTmaxに近くなった値を探す (小さいほどTmaxは大)	
12	計算結果項目 (Qflexに入力するデータ)	Ka=	0.67	1/hr	
13		Ke=	0.36473684	1/hr 腎障害のある時は⇒	
14		Vd=	9.454147385	L ⇒ 体重込みの分布容積(60kg体重と仮定)	
15		Vd=	0.15756912	L/kg ⇒ Qflexではこちらを使用する	
16		CL=	3.44827586	L/hr	

あとはQflexの指示のままに数値を入力していくと右下のような血中濃度シミュレーション図が完成します。

1. 投与スケジュール 2. 実測値入力 3. PK-パラメータ設定 4. グラフ設定

スケジュールファイル:

No.	投与日時	投与経路	投与間隔	投与量	点滴
No. 7		経口	8 hr	200 mg	
1	-----	経口	0	200	
2	-----	経口	8	200	
3	-----	経口	8	200	
4	-----	経口	8	200	
5	-----	経口	8	200	
6	-----	経口	8	200	

が完成します。 (終わり)

1. 投与スケジュール 2. 実測値入力 3. PK-パラメータ設定 4. グラフ設定

スケジュールファイル:

1-Comp. Model 2-Comp. Model

1-Compartment Model Parameters

アミノグリコシド

体重 (BW) 60 kg

吸収速度定数 (Ka) 0.67 1/hr

分布容積 (Vd) 0.16 L/kg

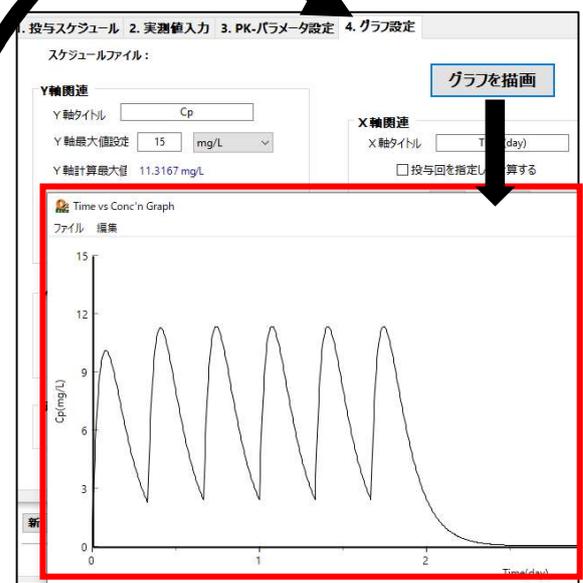
消失速度定数 (Ke) 0.3647 1/hr

生物学的利用率 (F) 1 =< 1

半減期 (t1/2) 1.9 hr

パラメータをセット

計算 クリア



なお、添付文書に記載されたパラメーターはバラツキが大きいため、大体の傾向として図を用いています。