

薬物の体内動態

金沢大学医学部附属病院薬剤部
市村 藤 雄Key words Clinical Pharmacokinetics, Physiological Pharmacokinetics,
Dosage Regimen

I. はじめに

薬物療法の理想は、薬理効果を十分に発揮させると同時に、有害な作用の発現を未然に防ぐことにある。それ故に従来から慎重な処加減が個々の患者に対してなされてきた。しかし、近年のように少量で、しかも強い薬理作用を示す薬剤が数多く使用されるようになってくると、投与量と薬効の関係をもっと鋭敏に捕らえつつ、薬剤を慎重に投与する必要が生じてくる。そのためには、効果的・確な判断と副作用を未然に防止出来る予測手段が必要である。

Scheiner 等は Tubocurarine の薬理効果と血漿中薬物濃度との関係を、コンパートメント理論の手法を用いて解析し、体内分布完了後の血漿中 Tubocurarine 濃度の対数と薬理作用の間にほぼ直線関係が成立することを明らかにした¹⁾。同様の結果が数多く報告され²⁾³⁾、それらは定常状態において血中濃度が薬理効果の指標になることを示している。血中濃度推移の設定は、動態学を応用すればかなり自由のできるため、薬剤を最も有効に使用するには、個々の患者に適した投与設計を行うことが望ましい。

本稿では薬物動態論の手法を用いて各診療科と共同で行った投与設計に関する結果をもとに、動態論応用の有用性および汎用性について紹介すると共に、今後の課題等について記述する。

II. コンパートメント理論による臨床薬物動態論

1. コンパートメントモデルによる抗てんかん剤の投与設計

まず、薬物動態論の中でも臨床上使用されること多いコンパートメント理論の応用結果について紹介する。Fig. 1 は、4 種類の抗けいれん剤を服用し、発作が

良好にコントロールされている患者の一日の血中濃度変動を、コンパートメント・モデルにより解析した結果である。Symbol は実測値、実線は 1-コンパートメント・モデルによる計算曲線である。このモデルによる各薬剤の繰り返し経口投与時の血中濃度推移は Valproic acid (VPA), Carbamazepine (CBZ) では 1, 2 式で、Phenytoin (PHT) では、1, 3 式をコンピュータにより数値積分することによって算出される。日内の血液または血漿中濃度 (C_p) は薬物による

$$dX/dt = ka \cdot X \quad (1)$$

$$dC_p/dt = ka \cdot X/V_d - ke \cdot C_p \quad (2)$$

$$dC_p/dt = ka \cdot X/V_d - V_m \cdot C_p/(K_m + C_p) \quad (3)$$

り大きく異なった変動を示すが、いずれの薬剤の場合にもコンパートメント理論により十分に表現できることが確認された。1-コンパートメント・モデルは全身をひとつの black box として取り扱う簡単なモデルではあるが、多くの薬物における経口投与後の濃度推移はこのモデルで解析されている。1-コンパートメント・モデルを規定する薬物動態論上の parameter 数は 3-4 個であり、それぞれの値がほぼ推定出来れば、 C_p 値を有効濃度範囲におさめる投与設計が理論的に可能である。図 1 の VPA を継続服用中の患者の C_p は、日内変動幅が他の薬剤にくらべて大きく、またかなり個人差のあることがわかる⁴⁾。経口服用時の C_p 変動の大きさは分布容積 V_d と共に、消失速度定数 ke および吸収速度定数 ka の大ききで決まる⁵⁾。 V_d と ke は、薬物と患者との間で決まる固有の値であるのに対し、吸収速度 ka は医薬品として製剤化された薬剤が一旦消化管で崩壊・分散した後には溶解する速度と、溶解した薬物が消化管から体循環系へ移行する速度(真の吸収速度)との兼ね合いによって決まる見掛けの値である。従って本来、溶解液中より速やかに吸収される薬物の場合には、製剤化の段階で溶出速度を制御することにより、見掛けの吸収速度を調節することが可能である。このような観点から、VPA での大きな日

内変動を改良するために、現在徐放化の試みがなされている。

2. Bayesian 法による投与設計⁽⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

最高有効血中濃度 C_{max} と最低有効血中濃度 C_{min} の比 C_{max}/C_{min} で示される治療係数 (Therapeutic Index) の小さい薬物では個々の患者ごとに投与設計をすることが望ましい。通常、個々の患者の動態学上のパラメータ値を推定するには未知パラメータ数+1個の血中濃度測定値が最低必要である (実際にはパラメータ推定値の精度確保のため更にサンプリング数の追加が望まれる)。しかし、このようなサンプリング数は患者に与える負担が大きく、特別な場合以外は簡単に実施できない。そのような観点から最小のサンプリング数で該当患者のパラメータ値を推定する方法が従来から摸索されているが、最近この分野に Bayesian 法が Scheiner 等により導入された。ある薬物の体内動態に関して、一定の条件下の母集団に属する患者のパラメータ値の平均値 (P_i, pop) および分散値 (V_i, pop) と C_p の誤差分散 (V_{cp}) を求めておき、それに C_p 値 1-2 個を用いて、4 式で与えられる SS 値が最小になるように患者個々のパラメータ値を最小二乗法にて推定しようとする方法である。図 2 は VPA の患

$$SS = \sum (C_{p,cal} - C_{p,obs})^2 / V_{cp} + \sum (P_i, pop - P_i, est)^2 / V_i, pop \quad (4)$$

者データを利用してその有用性を試した結果である。まず、条件のほぼ揃った入院患者 10 名の C_p 値を同時に解析し Population Parameter を算出した。図 2 において上図は 10 名の患者それぞれの Parameter ka , ke および V_d の平均値をそのまま用いて患者 O, S の C_p 値推移を算出した結果であり、一方下図は各 Population Parameter 値およびこの患者の早朝服用前の C_p 実測値一点を用いて、Bayesian 法により血中濃度推移を計算した結果である。10 名の患者の Parameter の平均値のみの情報では、この患者の実測 C_p 値の変動を殆ど捕らえていないが、Bayesian 法による解析結果は実測値との良い一致を示し、その有用性を実証している。

3. Phenytoin の投与設計⁽¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

図 3 は発作重積患者に対する PHT 療法のコントロール・マニュアルである。PHT の最低有効血中濃度 C_{min} 値は $10 \mu\text{g/ml}$ で、副作用の出現しない最高有効血中濃度 C_{max} 値は $20 \mu\text{g/ml}$ とされている。このマニュアルは数人の患者を治療しながら得られた薬物動態上の結果を用いて処置開始 10 分以内に C_p 値を $10 \mu\text{g/ml}$ 以上に上昇させ、その後 24 時間に渡って C_p 値を $16 \pm 3 \mu\text{g/ml}$ 以内にコントロールできるように、各回の投与量及び注入速度を設定した繰り返し持続注入法である。欧米では通例 1 点破線で示すような一回の infusion によるマニュアル化を試みているが⁽¹³⁾、動態

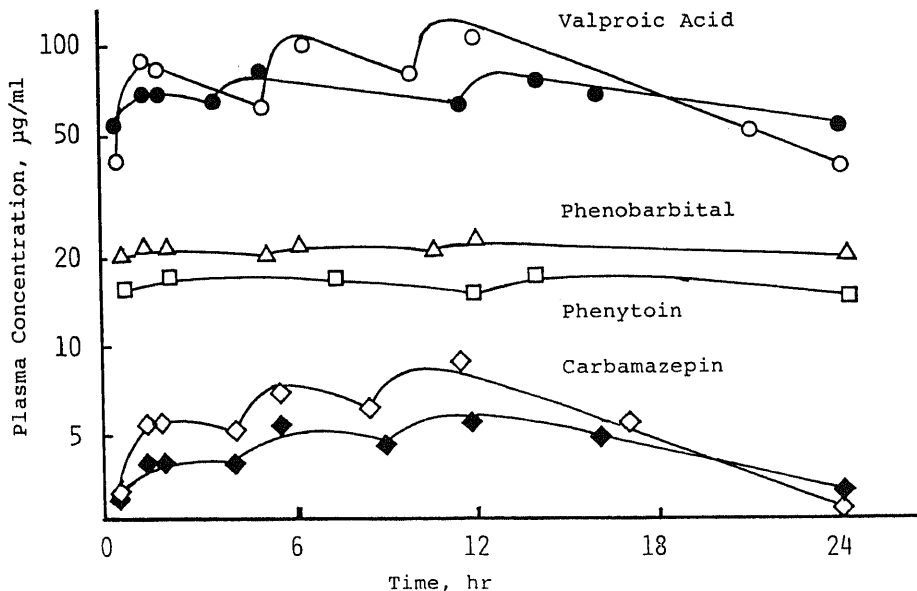


Fig. 1. Diurnal oscillation in steady state plasma concentration of antiepileptic drugs following multiple oral dose to epileptic patients. The lines were generated from Eq. 1, Eq. 2 and Eq. 3.

Key: ○, ●; Valproic Acid, △; Phenobarbital, □; Phenytoin, ◇, ◆; Carbamazepin.

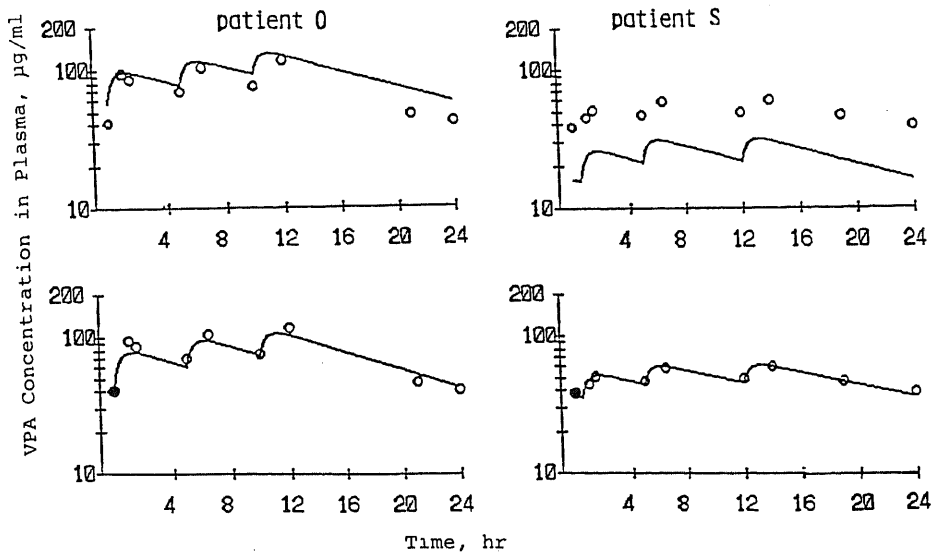


Fig. 2. Diurnal oscillation in steady state plasma concentration of valproic acid following multiple oral dose to epileptic patients. In upper panel, the lines were calculated according to Eq. 1 and Eq. 2 with the average values of parameters estimated each patients. In lower panel, the lines were generated Eq. 1 and Eq. 2 with bayesian method.

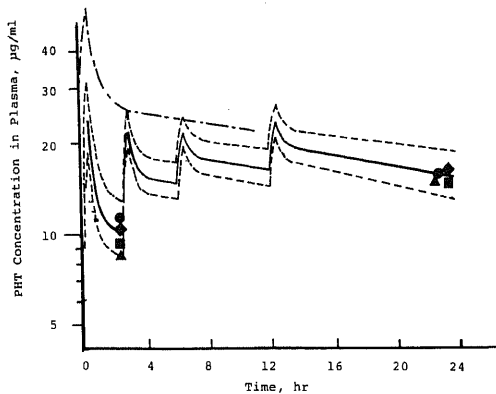


Fig. 3. Simulated and observed plasma concentration of PHT as a function of time after the repeated infusion for the treatment of status epileptics.

論に基づく方法でないため、 C_p の異常な上昇による心臓への影響等が問題とされている。これに対し、ここに示した方法¹²⁾は、個人差による C_p 上下幅を出来るだけ小さくするように、第2回目投与開始前の実測 C_p 値をもとに、患者ごとの投与量の変更を行うことによって治療開始から24時間目までのコントロールを保証しているのが特徴である。それ以降は安定した吸収動態を示す PHT 細粒倍散を使用することで安全にコントロールできるようになっている。

III. 薬物速度論の新しい展開

コンパートメント・モデルを用いて投与設計をする場合、投与開始以降患者および投与薬剤の体内動態に影響するファクターに変化のないことが前提条件で、モデルが簡単なだけに制約も多い。最近このような古典的モデルに対して、種々の要因の変化に応じて起こる薬物の体内動態の変動も組込めるモデルが考案され、このモデルを用いて現在盛んに応用研究が進められている。このモデルは解剖学および生理学的情報を組込むことが出来るもので、生理学的药物速度論モデル (physiological pharmacokinetic model) と呼ばれている¹⁴⁾。

図4は一つの組織あるいは臓器を、三相のコンパートメントとして表わした図である。実際の人体はいくつものコンパートメントから出来ているため、血流により各コンパートメントを連結する必要がある。図5はその代表的な例である。薬物は血流により体内を循環しているため、血漿中薬物濃度あるいは組織中薬物濃度は、各コンパートメントで成り立つ物質収支式(式5~11)を連立数値積分することにより求めることが出来る。定常状態における組織の薬物濃度 (C_j) と血漿中濃度 (C_p) の比 $K_{p,j}$ 、および排せつ臓器の固有動脈血 (artery (a)) :

$$V_a \cdot \frac{dC_a}{dt} = Q_{tot} \left(\frac{C_{lung}}{K_{p, lung}} - C_a \right) \quad (5)$$

肝 (liver) :

$$V_{liver} \cdot \frac{dC_{liver}}{dt} = (Q_{liver} - Q_{gut}) \cdot C_a + \frac{Q_{gut} \cdot C_{gut}}{K_{p-gut}} - \frac{Q_{liver} \cdot C_{liver}}{K_{p-liver}} - f_b \cdot CL_{int} \cdot \frac{C_{liver}}{K_{p-liver}} \quad (6)$$

その他の非処理臓器 (non-eliminating organ (j))

$$V_j \cdot \frac{dC_j}{dt} = Q_j \left(C_a - \frac{C_j}{K_{p_j}} \right) \quad (7)$$

肺 (lung) :

$$V_{lung} \cdot \frac{dC_{lung}}{dt} = Q_{tot} \left(C_{mv} - \frac{C_{lung}}{K_{p-lung}} \right) \quad (8)$$

静脈血 (mixed venous blood (mv)) :

$$V_{mv} \cdot \frac{dC_{mv}}{dt} = \sum C_j \cdot Q_j / K_{p_j} - Q_{tot} \cdot C_{mv} + M \cdot g(t) \quad (9)$$

$$CL_{org} = Q_j \cdot fp \cdot CL_{int} / (Q_j + fp \cdot CL_{int}) \quad (10)$$

$$E = CL_{org} / Q_j \quad (11)$$

クリアランス CL_{int} は、この理論の重要なパラメータである。臓器クリアランス (CL_{org}) は(10)式で表わすことが出来、臓器血流速度 (Q_j)、血漿中遊離型薬物分率 fp および固有クリアランスの相互関係で決まる¹⁵⁾。この式で、 fp と CL_{int} の積が臓器への血流速度に比べて無視できる場合には fp と CL_{int} の積が CL_{org} の値を支配し、逆に fp と CL_{int} の積が血流よりも可なり大きいときには、 CL_{org} は血流により支配される。通例、前者を代謝または排泄に関してクリアランス律速の薬物、後者を血流律速の薬物と区別している¹⁶⁾。

図6は麻酔科との共同研究により、手術中の患者への鎮痛剤 pentazocin の安全な繰り返し注法に physiological model が応用された例である¹⁷⁾。pentazocin の標的臓器である脳への移行は血液中濃度に比べて大きい。ここで用いた手段は animal scale up という方法で¹⁸⁾、この方法を駆使することにより、rat, rabbit のような小動物のデータから人における

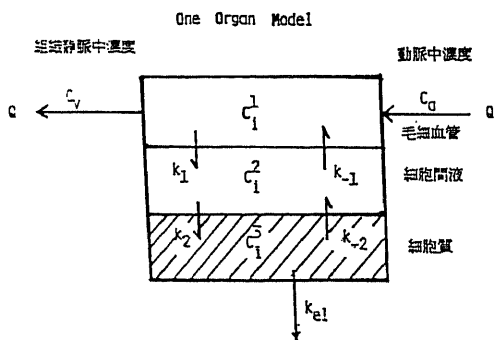


Fig. 4. Diagrammatic representation of a one-organ model for an organ subdivided anatomically into three fluid compartments.

pentazocin の体内動態を予測することが可能となった。一方この薬物の投与量依存性を rat を用いて 2.0-10.0 mg/kg と比較的大量投与の範囲で調べた所、投与量を増加させても、それに比例して血中濃度が上昇せず、pentazocin は投与量に依存する薬物であることがわかった。この薬物の肝抽出率 E は 0.8 と大きく、血流律速の薬物であることから、pentazocin 自身が肝血流量を変化させる可能性が考えられた。実測により、定常状態における血中の pentazocin 濃度

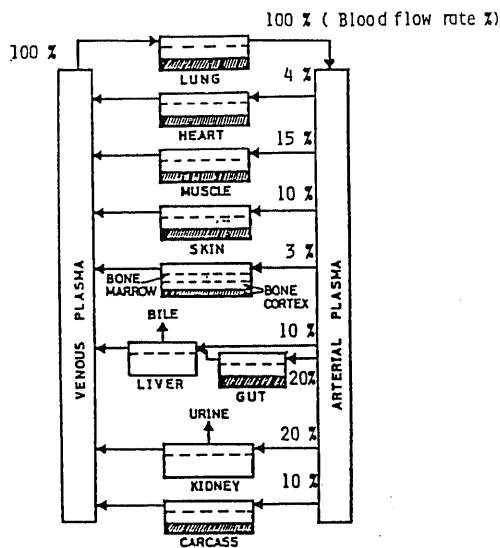


Fig. 5. Physiological pharmacokinetic model fully diagramming the blood circulation through various tissues.

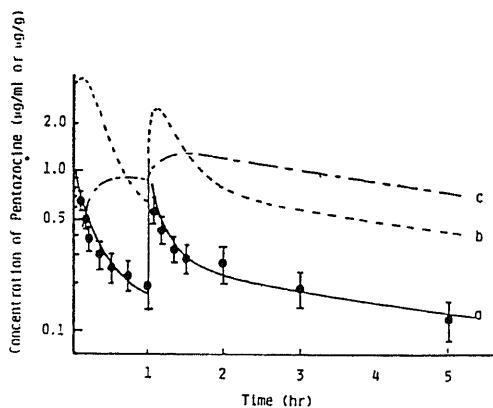


Fig. 6. Predicted and observed concentrations of pentazocine in venous plasma after 1 mg/kg intravenous injection followed by 0.5 mg/kg injection 1 h after the first dose over 1 min. Key: a ●—●; venous plasma, b-----; predicted concentration in brain, c-.-.-; predicted concentration in muscle.

(Cp, p) と肝血流量 (Ql, ml/min) との間に (12) 式で表わされる一定の関数関係が認められた。

$$Ql = 27.0(Cp,p)ss / (2.5 + (Cp,p)ss) + 8.5 \quad (12)$$

この関係式を組み込んだ新しい physiological model を構築して計算した結果が図 7 である。10 mg/kg 投与時の実測値・印は投与量に比例するとして予測した点線ではなく、肝血流量が変化するとした model の予測値 (実線) によく一致している¹⁹⁾。これは投与した薬物自身がその体内動態に影響を与える現象を生理学的モデルを用いて実証した珍しい例である。このように physiological pharmacokinetic model は種々の生理的、生化学的 factor の変動をも組み込むことが可能である。

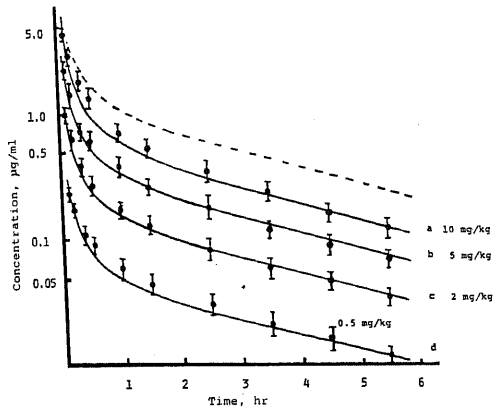


Fig. 7. Predicted and observed concentrations of pentazocin in arterial blood after a 0.5-10 mg/kg intravenous infusion over 2 min. in rats.

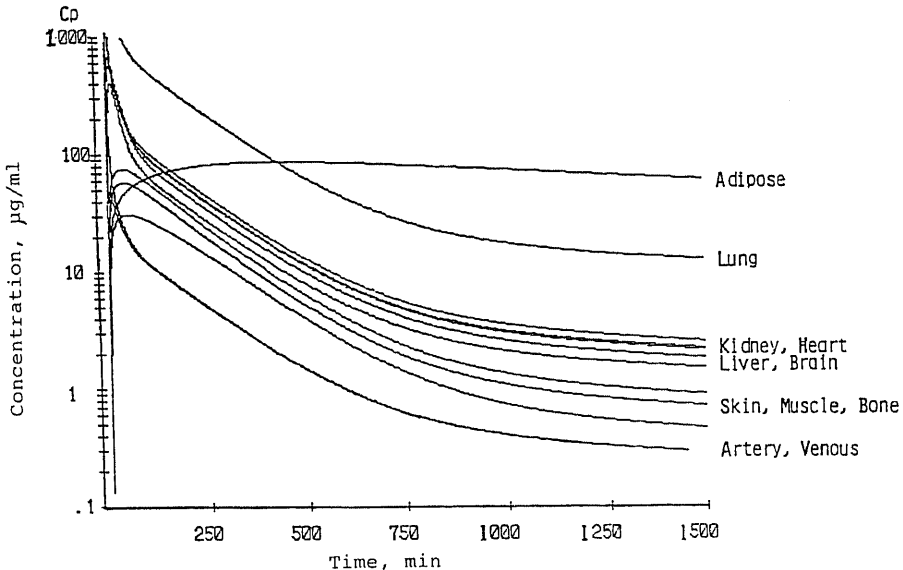


Fig. 8. Predicted concentrations of biperiden in plasma and various organs after 3.2 mg/kg intravenous injection in rabbits.

図 8 は抗パーキンソン薬 biperiden について physiological model を応用した結果である²⁰⁾。この薬物は脂溶性が高いため、特に脂肪への移行が大きく、その濃度は定常状態で血漿中濃度の 40 倍にも達する。我々は physiological model により、この特殊な性質をもつ薬剤の投与量と体重および血漿中濃度の関係、また痩身および肥満患者への適性投与量の問題について検討した。設定条件として脂肪以外の臓器・組織重量は一定とし体内の脂肪の含量が 1) 正常の 5 倍量、2) 正常値、3) 正常値の 1/5 量の人を仮定した。脂肪量のみの変化であるから肝固有クリアランス値は変わらないものとした。図 9 上段の例は 5 mg 筋注 (左図) と 1 回 2 mg を 1 日 3 回 1 ヶ月間経口にて継続投与とした例 (右図) である。一方、下段は 0.1 mg/kg 筋注、0.4 mg/kg を経口投与した Case についての Simulation 結果である。投与量を一定とした上段の筋注の例では、3 者間で 24 時間後に 3.5 倍の濃度差を示したが、長期経口投与では殆ど差は出なかった。しかし投与量を体重当たりで換算した下段の例では、筋注の場合には大きな差がなく、経口の場合に朝服用前の時点で 2.5 倍の差が出るという結果が得られた。すなわち、薬物の投与量は薬物の動態や生理的条件によっては、必ずしも体重換算が良いとは限らず、肥満度を考慮すべき場合のあること、又それも筋注と繰り返し経口投与では異なる関係があることなど、適切な投与量の決定問題に重要な示唆を与えている。

図 10 は抗てんかん剤 VPA を家兔に静注した後の体内動態を physiological model により解析した結果

である²¹⁾。VPA は酸性の薬物であり、血漿蛋白質と強く結合する性質を有しているため、各臓器や組織への移行は小さく、定常状態での組織血漿間濃度比 K_p は腎臓を除いて小さな値を示している。家兎血漿を用いた血漿蛋白結合実験では、 $100 \mu\text{g/ml}$ の VPA 濃度以下

上で顕著に遊離型濃度が上昇し、VPA の非結合型分率 f_p が大きくなることがわかった。VPA はクリアランス律速の薬物であることから、全身クリアランス (CL_{tot}) はほぼ $f_p \cdot CL_{int}$ となるため、 f_p 値の増大により体内からの消失が速くなることが予想される。300

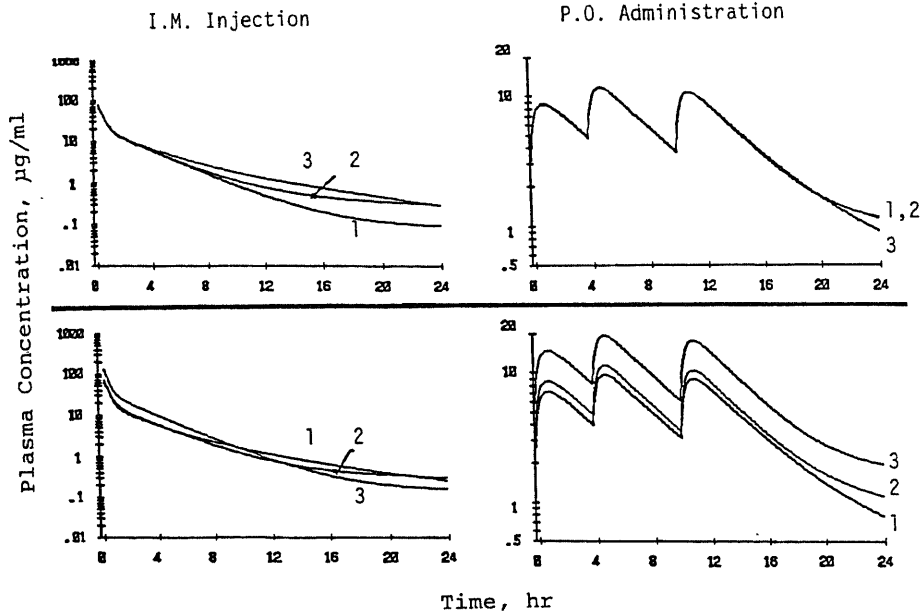


Fig. 9. Disposition patterns of biperiden in human with various adipose contents. The left panels show the plasma disposition patterns after a intramuscular injection. The right panels shows the plasma disposition patterns after repeated oral administration. No.1, 2 and 3 represent 43.5 liter, 8.7 liter and 1.7 liter of the adipose volume, respectively.

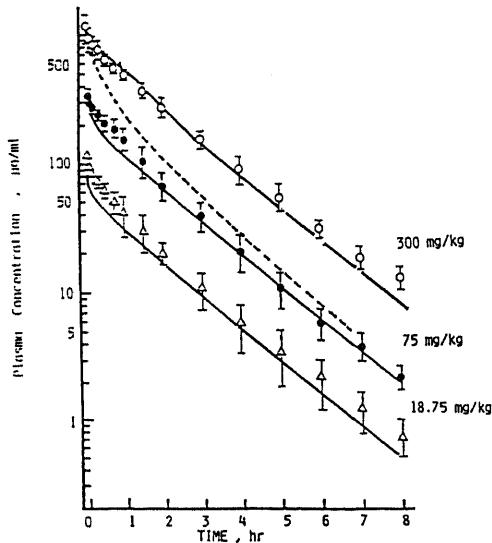


Fig.10. Predicted lines versus observed plasma concentrations of VPA after 18.75~300mg/kg in rabbits.

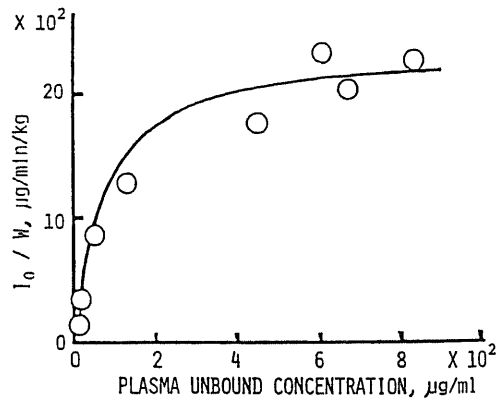


Fig.11. Plots of steady state rates for hepatic elimination of VPA against the steady-state plasma unbound concentration in rabbits. The line was generated from the equation of Michaelis-Menten type.

mg/kg 投与で Cp は図 10 に示した点線の様な減衰を示すものと予測されたが、実測値とは一致しなかった。このことを矛盾なく説明するには fp の上昇に連れて CLint が減少する必要がある。図 11 に示すように血漿中遊離型濃度の上昇に伴って肝からの排せつに飽和現象が認められ、Michaelis-Menten 式に従うことが確認された。すなわち fp が上昇しても、それに伴って CLint が減少するため、見掛け上 CLtot はほとんど変化しないことになる。図 11 の結果を数式化した結果と蛋白結合に関する関係を組み込んだ physiological model を用いて予測した結果が図 10 の実線である。理論線と家兎における実測値はよく一致し、この model の有用性が裏付けられた。なお、VPA が他の蛋白結合性の高い薬剤による相互作用を見掛け上大きく受けないように見える現象の要因は、この性質に由来するものと考えられる。

図 12 は β -lactam 抗生物質 cefazolin の physiological model に関する辻等の報告を引用したものである²²⁾²³⁾。この結果を応用して小児科と私共との間で共同研究している小児への抗生剤の投与量の問題について述べる。 β -lactam 抗生物質は体内に入ると肝臓、腎臓等の薬物処理臓器および消化管を除いて、各組織や臓器の細胞間液相 (Interstitial Fluid) と血漿中に局在する特性がある。したがって市販 β -lactam 抗生

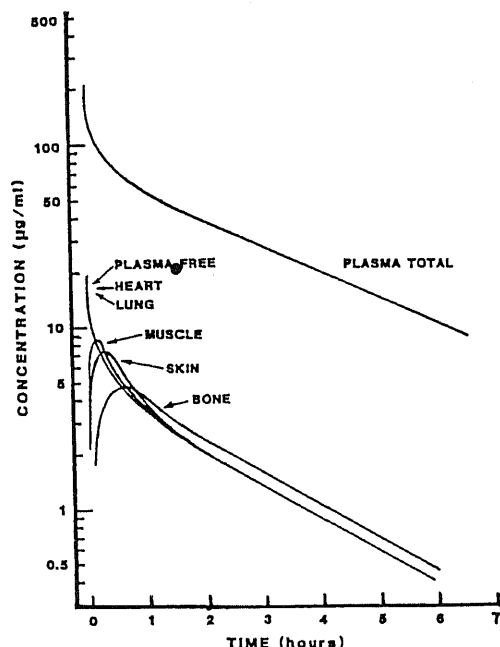


Fig. 12. Model-predicted total concentration and unbound concentration in interstitial fluids of cefazolin after a 1-g bolus dose given to a human.

剤の分布容積 Vd は血漿蛋白結合率 fp が 0.02-0.94 まで変化しているにも拘わらず、殆ど 0.3 liter/kg 以下の値を示す。また図 12 に示すように、ほとんどの臓器および組織中濃度は血中濃度より低く、細菌に対して有効な非結合型抗生物質濃度は、血漿中と細胞間液中でほぼ同じであることがわかる。点滴静注後の血漿中濃度は分布容積と消失速度に依存するが、小児の場合細胞外液量が年齢によって大きく変動するので、 β -lactam 抗生物質の小児への投与量に関してはこの容積が問題となる。式 13-16 はそれぞれ正常児及び肥満児についての cefazolin (CEZ) と tobramycin (TOB) の分布容積に関する解析結果である。TBW は実体重、IBW は理想体重、VECWW は細胞外液量を示す。

※ 標準体重児の場合

$$(V_{dss})_{TOB} = 0.289 TBW \quad (13)$$

$$(V_{dss})_{CEZ} = (0.3 VECW + 0.06) TBW \quad (14)$$

※ 肥満児の場合

$$(V_{dss})_{TOB} = 0.289 (IBW + 0.4 (TBW - IBW)) \quad (15)$$

$$(V_{dss})_{CEZ} = 0.3 \times 0.289 (IBW + 0.4 (TBW - IBW)) + 0.06 TBW \quad (16)$$

結果として、肥満児に抗生剤を投与するときには、体重よりもむしろ肥満の程度を考慮しなければならないことが示唆された。ところで、 β -lactam や aminoglycoside 系抗生剤では、細胞間液中における遊離型薬物が細菌に対して有効であると考えられるので、これらの薬物濃度を予測することの方が重要である。臨床では血漿中抗生剤濃度に非結合率 fp を掛けた数値と MIC との比較により、適性濃度の評価が出来ることを示している。但し、維持レベルが MIC 程度に保つことで良いかどうかについては今後とも議論を重ねる必要があると思われる。

以上示して来たように複雑な要因を含んだ薬物の体内動態を、この生理学的速度論モデルは実際の体内での出来事のように解析出来る。今後、更に研究を重ね、これらのモデルを組み合わせ、実際の患者の体内で起こっている薬物同士の相互作用を Simulation し、目的とする薬剤の血漿中濃度を投与設計により Dynamic に Control することを目途している。

この論文は、昭和 61 年度十全同窓会総会特別講演において発表した。発表の機会を与えて戴いたことを感謝するとともに、今後とも諸先生方の御指導をお願い致したい。

文 献

- 1) Scheiner, L. B., Stanski, D. R. & Vozeh, S.: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubo-

- curarine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 358-371 (1979).
- 2) **Levy, G.** : Kinetics of pharmacologic activity of succinylcholine in man. *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1687-1688 (1967).
- 3) **Paalzow, L. K. & Edlund, P. O.** : Multiple receptor responses: A new concept to describe the relationship between pharmacological effects and pharmacokinetics of a drug: Studies on clonidine in the rat and cat. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **7**, 495-510 (1979).
- 4) **市村藤雄, 横川弘一, 山名月中, 倉田孝一, 木戸日出夫, 山口成良** : てんかん患者における血漿中バルブロン酸濃度の薬物速度論. *薬剤学*, **44**, 16-23 (1984).
- 5) **Gibaldi, M. & Donald, P.** : One-compartment model. In M. Gibaldi and P. Donald (eds.) *Pharmacokinetics*, 2nd ed., p.1-43, Marcel Dekker Inc., New York, 1982.
- 6) **Scheiner, L. B., Rosenberg, B. & Melmon, K. L.** : Modeling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comp. Biomed. Res.*, **5**, 441-459 (1972).
- 7) **Scheiner, L. B., Beal, S. & Rosenberg, B.** : Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 294-305 (1979).
- 8) **Scheiner, L. B. & Beal, S.** : Bayesian individualization of pharmacokinetics: Simple implementation and comparison with non-Bayesian method. *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1344-1348 (1982).
- 9) **Whiting, B., Kelman, A. W. & Grevel, J.** : Population pharmacokinetics theory and clinical application. *Clin. Pharmacokin.*, **11**, 387-401 (1986).
- 10) **市村藤雄, 横川弘一, 山名月中, 辻 彰, 倉田孝一, 木戸日出夫, 伊藤達彦, 山口成良** : 急速飽和法によるフェニトインの投与設計. *薬剤学*, **43**, 50-60 (1983).
- 11) **倉田孝一, 木戸日出夫, 伊藤達彦, 小林克治, 山口成良, 松原六郎, 市村藤雄, 横川弘一, 山名月中** : Status epilepticus の pheytoin 急速飽和治療-薬物速度論的研究-。てんかん研究, **2**, 58-66 (1984).
- 12) **市村藤雄, 古瀬 裕, 旭満理子, 横川弘一, 中島恵美, 山名月中, 倉田孝一, 木戸日出夫, 山口成良** : フェニトイン細粒剤の倍散処方およびフェニトインによる発作重積患者コントロール・マニュアルの検討. *薬剤学*, in press.
- 13) **Salem, R. B., Wilder, B. J., Yost, R. L., Doering, R. L. & Lee, C.** : Rapid infusion of phenytoin sodium loading doses. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **38**, 354-357 (1981).
- 14) **Gibaldi, M. & Donald, P.** : Physiological pharmacokinetic model. In M. Gibaldi and P. Donald (eds.) *Pharmacokinetics*, 2nd ed., p.355-384, Marcel Dekker Inc., New York, 1982.
- 15) **Shand, D. G., Cotham, R. H. & Wilkinson, G. R.** : Perfusion limited effects of plasma drug binding on hepatic drug extraction. *Life Sci.*, **19**, 125-130 (1976).
- 16) **Gibaldi, M. & Donald, P.** : Clearance concepts. In M. Gibaldi and P. Donald (eds.) *Pharmacokinetics*, 2nd ed., p.319-353, Marcel Dekker Inc., New York, 1982.
- 17) **Ichimura, F., Yokogawa, K., Yamana, T., Tsuji, A., Yamamoto, K., Murakami, S. & Mizukami, Y.** : Physiological pharmacokinetic model for distribution and elimination of pentazocin. II. Study in rabbits and scale-up to man. *Int. J. Pharm.*, **19**, 75-88 (1984).
- 18) **Dedrick, R. L.** : Animal scale-up. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **1**, 435-461 (1973).
- 19) **Ichimura, F., Yokogawa, K., Yamana, T., Tsuji, A. & Mizukami, Y.** : Physiological pharmacokinetic model for pentazocin. I. Tissue distribution and elimination in the rat. *Int. J. Pharm.*, **15**, 321-333 (1983).
- 20) **Nakashima, E., Yokogawa, K., Ichimura, F., Kurata, K., Kido, H., Yamaguchi, N. & Yamana, T.** : A physiologically based pharmacokinetic model for biperiden in animal and its extrapolation to human. *Chem. Pharm. Bull.*, in press.
- 21) **Ichimura, F., Deguchi, Y., Yokogawa, K. & Yamana, T.** : Physiologically based pharmacokinetics of valproic acid in rabbits. *Int. J. Pharm.*, **27**, 45-60 (1985).
- 22) **Tsuji, A., Yoshikawa, T., Nishide, K., Minami, H., Kimura, M., Nakashima, E., Terasaki, T., Miyamoto, E., Nightingale, C. H. & Yamana, T.** : Physiologically based pharmacokinetic model for β -lactam antibiotics I: Tissue distribution and elimination in rats. *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1239-1251 (1983).
- 23) **Tsuji, A., Nishide, K., Minami, H., Nakashima, E., Terasaki, T. & Yamana, T.** : Physiologically based pharmacokinetic model for cefazolin in rabbits and its preliminary extrapolation to man. *Drug Metab. Dispos.*, **13**, 729-739 (1985).